

# KAKO DO DIJAGNOZE SJÖGRENNOVA SINDROMA?

Lea Vuletić

Kserostomija nije ni bolest ni dijagnoza. To je izraz koji obuhvaća čitav skup tegoba (subjektivnih simptoma i objektivnih znakova) vezanih uz smanjeno lučenje sline. Ponekad je dovoljna samo detaljna anamneza da se utvrdi uzrok takvog stanja, dok ćemo u drugim slučajevima morati "ispucati" većinu raspoloživih dijagnostičkih metoda (i ne samo stomatoloških!) da bismo mogli reći o čemu se radi.

Upravo je tako i sa Sjögrenovim sindromom, bolesti koja nije ograničena samo na usnu šupljinu već je riječ o kroničnom sistemnom autoimunom poremećaju još uvijek nejasne etiologije. Upravo ovo posljednje razlog je što još uvijek ne postoji jedinstvena klasifikacija kriterija prema kojima bi se postavila dijagnoza Sjögrenova sindroma (SS), a s druge strane ta činjenica ne ostavlja ni puno nade u potpuno izlječenje te naše napore da pomognemo bolesniku ograničava tek na simptomatsku terapiju.

## KAKO JE SVE POČELO?

Još davne 1888. Mikulicz je opisao pacijenta s povećanim slinovnicama kao posljedicom limfocitne infiltracije. No kroz narednih pedesetak godina termin "Mikuliczov sindrom" koristio se za označavanje toliko različitih patoloških entiteta (TBC, sarkoidoza, limfom) da je izgubio kako prognostičko tako i terapijsko značenje.

Godine 1933. švedski oftalmolog Henrik Sjögren u svojim je radovima uočio povezanost suhoće očiju s istovremenom prisutnošću reumatoidnog artritisa. Uveo je naziv "keratoconjunctivitis sicca" (KCS) da bi taj patološki entitet, vezan uz žljezdanu atrofiju i insuficijenciju kao posljedice kronične upale, odijelio od kseroftalmije koja se tada koristila kao sinonim za hipovitaminozu A.

Kada su 1953. Morgan i Castleman istaknuli histološke podudarnosti pacijenata prije vođenim pod dijagnozom Mikuliczeva sindroma, smatralo se da je ustvari riječ o jednoj te istoj bolesti pa se neko vrijeme koristio naziv "Mikulicz – Sjögren sindrom".



Slika 1: Xerostomia

ću očiju karakterističan trijas nadopunjuje još neka dobro definirana autoimuna bolest vezivnog tkiva. Najčešće su to reumatoidni artritis, sistemni lupus erythematosus, progresivna sistemna skleroza (skleroderma) te primarna bilijarna ciroza.

Ova se bolest ponekad naziva i autoimunom egzokrinopatijom jer uz slinovnice i suzne žlijezde, inače najjače zahvaćene patološkim procesima u vidu progresivne limfocitne infiltracije i postupne destrukcije i insuficijencije žljezdanog tkiva i to posebno u primarnom obliku, više ili manje pogođene mogu biti i druge egzokrine žlijezde, ali i neegzokrini organi.

Tako se mogu pojaviti različite kožne eflorescencije kao posljedica vaskulitisa, Raynaudov fenomen, patološki nalazi

Danas pod dijagnozom SS podrazumijevamo kronični upalni autoimuni poremećaj čiji primarni oblik karakterizira kserostomija (slika 1) i KCS (slika 2) i koji se često naziva još i «sicca» sindromom, dok u sekundarnom obliku uz suhoću usta i suho-



Slika 2: Keratoconjunctivitis sicca

urina mogu rano ukazati na nastanak glomerulonefritisa. Suhoća dišnih putova pogoduje nastanku infekcija, često dolazi do epistakse i slabi osjet njuha, javlja se promuklost i suhi kašalj, a intersticijski pneumonitis prati dispneja i sklonost bakterijskoj superinfekciji...

Javlja se gotovo isključivo kod žena srednje životne dobi. Omjer prema pacijentima pripadnicima muškog roda iznosi čak 9 : 1 !

## NA ČEMU TEMELJITI DIJAGNOZU?

Budući da je etiologija, a dijelom i patogeneza SS u osnovi nepoznata, dijagnoza se zasniva na karakterističnim simptomima i znakovima okupljenim u nekoliko setova dijagnostičkih kriterija razvijenih u drugoj polovici prošlog stoljeća. Riječ je o klasifikacijama koje su nastale kao dogovor stručnjaka o tome koji bi kriteriji bili važniji od drugih za postavljanje dijagnoze. A da li su oni u svom odabiru bili vođeni medicinskom specijalnošću kojom se bave (oftalmologija, stomatologija, reumatologija)? Na to pitanje «ne» vjerojatno ne bi bio baš uvjerljiv odgovor. Na taj je način nastalo nekoliko klasifikacija među kojima se poneke i podosta razlikuju u svojim zahtjevima.

Najnovije revizije kriterija idu za tim da oni budu primjenjivi u različitim dijelovima svijeta kako bi se dobiveni rezultati mogli uspoređivati i analizirati. Suvremene dijagnostičke mogućnosti tome svakako idu u prilog. Osim toga, na taj se način mogu izdvojiti skupine pacijenata sa sličnim obilježjima kod kojih postoji veća vjerojatnost da dijele istu etiopatogenezu bolesti, što bi olakšalo otkrivanje genetskih (nasljednih) i okolišnih čimbenika ključnih u njenom razvoju.

Karakteristika San Francisco klasifikacije kriterija iz 1975. jest naglašavanje važnosti biopsije malih žlijezda slinovnica i time razlikovanje velikog broja pacijenata sa «sicca» simptomima na temelju patohistološkog nalaza. Ona traži za SS relativno specifičan nalaz fokalnog sijaloadenitisa i određivanje prosječnog broja fokusa (fokus = nakupina od najmanje 50 limfocita) na 4 mm temeljeno na analizi barem četiri male žlijezde za koji traži da bude 2.

1986. predložena je kombinacija kliničkih i laboratorijskih nalaza kao osnove za dijagnozu SS okupljenih u San Diego kriterijima. Ti kriteriji uključuju subjektivne simptome kao i objektivne dokaze suhoće očiju (Schirmerov test, bojenje bengalskim crvenilom), smanjenog lučenja sline (sijalometrija, biopsija: fs 2) te prisutnosti sistemnog autoimunog poremećaja dokazom serumskih autoantitijela (anti SS-A i/ili anti SS-B, ANA, RF).

*Copenhagen* klasifikacija zasnovana 1976., a predstavljena 1986. za dijagnozu SS ne traži nužno ni abnormalan serološki nalaz ni histološki dokaz fokalnog sijaloadenitisa. S tim u vezi ova bi klasifikacija imala veću osjetljivost od prethodno navedenih jer uključuje veći broj pacijenata sa osjećajem suhoće usta i očiju iz opće populacije, ali manju specifičnost kada se promatra njihova patofiziološka podloga.

*Japanska* klasifikacija donesena 1978. traži da za dijagnozu SS budu zadovoljena barem dva od sljedećih kriterija: prisutnost KCS, abnormalan patohistološki nalaz biopsije suznih žlijezda ili malih slinovnica te karakterističan nalaz sijalograma (sijalektazije).

1993. European Epidemiology Center Study Group donijela je *Europske* kriterije na temelju istraživanja koje je uključilo 26 centara u 12 zemalja.

Oni obuhvaćaju kratke upitnike za pacijente o njihovim subjektivnim smetnjama te kliničke i laboratorijske testove koji su na temelju različitih statističkih analiza određeni kao najvažniji u postavljanju dijagnoze SS.

Najnoviji setovi dijagnostičkih kriterija ponuđeni su 1999. revizijom *Japanske klasifikacije* te 2002. kada je donesena *Američko-europska revizija* Europske klasifikacije iz 1993.

Revidirani japanski kriteriji jednako kao i prethodni traže objektivan dokaz KCS-a, pozitivan patohistološki nalaz (fs 1) te abnormalan nalaz sijalograma koji sada može biti zamijenjen pozitivnim nalazom ispitivanja žljezdane funkcije određivanjem salivarnog toka i scintigrafijom. No najvažnija razlika je u tome što nova klasifikacija uključuje serologiju, odnosno pozitivna anti SS-A i/ili SS-B protutijela.

Revidirani europski kriteriji ne razlikuju se suviše od prethodnih, a budući da je riječ o najnovijem setu, bit će predstavljeni u cijelosti uz kratak osvrt na simptome i dijagnostičke metode koje su vezane uz područje usne šupljine.

### **Američko-europska revizija Europskih kriterija za dijagnozu Sjögrenovog sindroma**

#### **I. očni simptomi (najmanje jedan pozitivan odgovor):**

1. neugodan trajan osjećaj suhoće očiju dulje od tri mjeseca
2. osjećaj pijeska u očima
3. potreba za korištenjem kapi za oči (umjetne suze) više od tri puta dnevno

#### **II. oralni simptomi (najmanje jedan pozitivan odgovor):**

1. svakodnevni osjećaj suhoće usta dulje od tri mjeseca
2. rekurentno ili trajno povećanje slinovnica u odrasloj dobi
3. potreba za učestalim pijenjem, naročito kod jela, da se olakša gutanje

Klinička slika ovisi o uznapređovalosti procesa kojim su zahvaćene slinovnice tako da u početnim stadijima bolesti osnovni simptom na kojeg se pacijenti žale može biti upravo suprotan od očekivanog- osjećaj prekomjernog lučenja sline. No dovoljno će biti 5 minuta i građurana epruveta pa da pacijentu možemo reći kako se kod njega radi o nečemu što se naziva paradoksalna kserostomija, a što nastaje kao odraz kompenzacijskih nastojanja i promijenjenog sastava sline.

Inače su uobičajeni simptomi na koje se bolesnici žale osjećaj suhoće i pečenja, potreba za stalnim vlaženjem usta da bi mogli normalno govoriti, žvakati i gutati, naročito suhu i tvrdu hranu, dok im kisela i začinjena jela jako iritiraju sluznicu.

Manjak sline obično je lako uočljiv: sluznica suha, tanka i

osjetljiva, jezik crven i gladak (gubitak papila), usne ispucale. Test vitroadhezije je pozitivan (stomatološko ogledalo lijepi se za bukalnu i lingvalnu sluznicu), a ponekad možemo vidjeti i tzv. «lipstick» znak, tragove ruža za usne na labijalnim plohama sjekutića koji zaostaje na suhoj caklinskoj površini. Naravno, ti su pacijenti skloni infekcijama, posebno kandidijazi, te karijesu, osobito cervikalnih dijelova zuba zbog gubitka zaštitne uloge sline, zbog čega je upućivanje u važnost oralne higijene od posebnog značenja!

U oko četvrtine bolesnika dolazi do rekurentnog ili trajnog unilateralnog ili bilateralnog bezbolnog povećanja parotida i stoga veće sklonosti razvoju sijaloadenitisa. Kod primarnog SS postoji znatno veći rizik razvoja limfoma. Limfadenopatija i gubitak težine neki su od znakova koji na to mogu ukazivati, a imunološke i druge pretrage pokazat će pojavu monoklonske gamopatije. Rano prepoznavanje traži prema tome redovite kontrole.

Inače, povećanje parotida može biti odraz i drugih, vrlo različitih patoloških zbivanja u organizmu, između ostalog i HIV- infekcije, koje diferencijalno dijagnostički treba isključiti.

### **III. objektivan dokaz suhoće očiju (pozitivan najmanje jedan od sljedećih testova):**

1. Schirmerov test (I) izveden bez anestezije 5mm/5min
2. bojenje bengalskim crvenilom (ili fluoresceinom) 4 prema van Bijsterveld ljestvici (do 9)

### **IV. patohistologija: nalaz fokalnog sijaloadenitisa; fs (focus score) definiran kao broj fokusa (nakupina od 50 limfocita i više) na 4 mm žljezdanog tkiva mora biti 1 (12 kao posljednji stupanj opisuje konfluirajuće limfocitne infiltrate); uvjeti: zdrava sluznica na mjestu biopsije; interpretacija učinjena od strane iskusnog patologa**

Biopsija i patohistološka analiza smatraju se najvažnijom metodom pretrage koja sama za sebe sa velikom vjerojatnošću potvrđuje dijagnozu. U pravilu se radi biopsija malih (labijalnih) žlijezda slinovnica jer ju je puno jednostavnije izvesti, a patohistološka slika uglavnom dobro odražava zbivanja u velikim žlijezdama. U razvijenoj bolesti ona je karakterizirana limfocitnom infiltracijom, duktalnom hiperplazijom (posebno u velikim slinovnicama) i metaplazijom te acinarnom degeneracijom i atrofijom. Limfociti, prvenstveno CD4, formiraju nakupine koje se, ako sadrže više od 50 stanica, nazivaju fokusima. Smješteni su oko intralobularnih duktusa i uz male vene, s vremenom pokazuju sklonost konfluiranju, a mogu sadržavati i germinativne centre. Prema novijim kriterijima dovoljan je samo jedan fokus na 4 mm<sup>2</sup> žljezdanog tkiva, s tim da je potrebno pregledati barem četiri žlijezde, da se može govoriti o SS.

Vrijednost biopsije u dijagnostici ovog sindroma je nedvojben, no naravno samo ukoliko patolog raspolaze odgovarajućim uzorkom tkiva i ukoliko ga zna «pročitati». Uzorak mora biti dobiven s mjesta gdje je nadležna sluz-



*Slika 3: Uzimanje uzorka za biopsiju*

nica zdrava (slika 3) jer ako se uzima u upaljenom području možemo dobiti lažno pozitivne rezultate. Česta je greška i to da se fs određuje na temelju pregleda samo jedne male žlijezde kada rezultat može biti lažno negativan.

I naravno, prilikom analize treba isključiti drugu patologiju,

najčešće nespecifične upalne infiltrate nastale obično zbog blokade izvodnih kanalića.

V. objektivan dokaz suhoće usta (pozitivan rezultat najmanje jedne od sljedećih pretraga):

1. sijalometrija: nestimulirana ukupna slina 0,1/min
2. sijalografija parotide: nalaz sijalektazija bez prisutnosti opstrukcije izvodnog kanala
3. scintigrafija slinovnica: odgođeno primanje, smanjeno na kupljanje i/ili odgođeno (usporeno) otpušta nje radioaktivnog markera

Sijalometrija je najjednostavnija metoda za procjenu funkcije žlijezda slinovnica. U praksi se najčešće provodi određivanje količine nestimulirane i stimulirane ukupne sline, a ako je potrebno (uglavnom u sklopu raznih istraživanja) zasebno parotidnih, zasebno submandibularnih/sublingvalnih žlijezda, pa i malih slinovnica.

Nestimulirana ukupna slina je mješavina sekreta žlijezda slinovnica (i sulkusne tekućine, odljuštenih epitelnih stanica, leukocita, bakterija...) koji se kontinuirano luči u usnu šupljinu u odsutnosti bilo kakvog egzogenog stimulusa, dok je ono što nazivamo stimuliranom ukupnom slinom odgovor slinovnica na različite (najčešće žvačne ili gustatorne) poticaje. Vjerovali ili ne, parotidne žlijezde, iako najveće slinovnice, ukupnom volumenu nestimulirane sline doprinose samo sa 20%, dok glavninu, 65%, luče submandibularne. Parotide preuzimaju vodstvo tek na stimulaciju i njihov udio tada iznosi oko 50%.

Kada određujemo intenzitet lučenja nestimulirane sline, poželjno je da pacijent prije toga barem sat i pol ništa ne jede, ne pije, ne puši niti pere zube. Osim toga, faktorima koji u značajnoj mjeri mogu utjecati na salivarni tok smatraju se i stupanj hidratacije organizma, položaj tijela, izloženost svjetlu (u mraku ili s povezom na očima izlučivanje sline smanjuje se čak 30-40%), varijacije normalno prisutne tijekom dana i tijekom godine, te lijekovi.

Sam se postupak provodi najčešće tako da pacijent lagano nagne glavu prema naprijed i pusti da mu slina curi s donje usne u za to predviđenu građiranu posudicu, ili tako da nakupljenu slinu ispljune u pravilnim vremenskim razmacima. Gutanje je, naravno, zabranjeno. Metode koje se rjeđe koriste, jer se smatra da jednim dijelom ipak stimuliraju lučenje sline, su njeno isisavanje iz usta te korištenje apsorbirajućih sredstava.

Stimulirana slina skuplja se nakon poticanja sekrecije bilo mehanički (žvakanje komadića parafinskog voska) bilo kemijski (primjenom 2%-tne limunske kiseline). Rezultati se izražavaju u mL/min, što je gotovo jednako g/min.

Prosječna vrijednost nestimulirane sline kod zdravih osoba je otprilike 0,3 mL/min, no raspon normalnih vrijednosti vrlo je velik i uključuje i osobe koje se ne žale na osjećaj suhoće mada bi to prema dobivenim objektivnim pokazateljima mogli očekivati. Tako da kod procjene rezultata ustvari i nije najvažnija sama početna tj. bazalna vrijednost, već to da li se ona u svakog pojedinog pacijenta iz nekog razloga mijenja, najčešće smanjuje. A kako pratiti brzinu i intenzitet tih zbivanja kada se u praksi ne provodi rutinsko određivanje salivarnog toka u pacijenata koji se ne žale na osjećaj suhoće? Očito vrlo teško. Ono što su istraživanja pokazala jest da se taj osjećaj u pravilu javlja kada lučenje nestimulirane sline padne za 50% od svoje normalne vrijednosti. To se pak događa samo kada je više od jedne od velikih žlijezda zahvaćeno patološkim procesima. Osim toga, vrijednosti nestimulirane sline 0,1

mL/min i stimulirane 0,5 mL/min smatraju se uvijek abnormalno niskim i traže obradu radi otkrivanja uzroka. Dakle ni sijalometrijske rezultate ne možemo promatrati izolirano, već ih treba interpretirati u svjetlu dobivenih anamnestičkih podataka, prisutnih simptoma bolesti i rezultata ostalih učinjenih pretraga.

Ukoliko želimo ispitati sastav sline (što se također najčešće radi samo u istraživačke svrhe), uzorke moramo zamrznuti dok sijalokemijska analiza ne bude moguća. Kod pacijenata sa SS primijećene su povišene vrijednosti Na, Cl i laktoferina u parotidnoj slini te povišene vrijednosti Na i IgA u ukupnoj slini, no to nisu specifične promjene. Osim toga problem sa sijalokemijskim ispitivanjima i inače predstavlja velike razlike u koncentracijama gotovo svih sastojaka i u zdravih osoba.

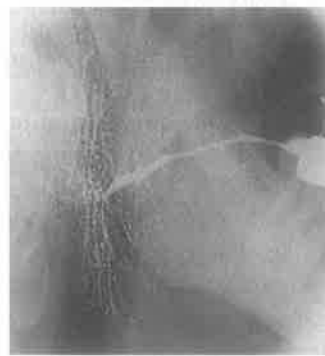
Sijalografija je izuzetno korisna metoda u dijagnostici SS. Dapače, neki joj daju prednost i pred biopsijom labijalnih slinovnica. U najkraćim crtama, riječ je o postupku kojim se nakon retrogradnog injiciranja radiokontrastnog sredstva u izvodni kanal žlijezde ona radiografski prikazuje i na taj način vizualizira arhitektura njenog izvodnog sustava. Najčešće se primjenjuje za prikazivanje parotidne žlijezde. Kontraindikacija za taj zahvat su akutna upala koju bi instilacija kontrasta pod pritiskom mogla propagirati te alergija na jod budući da ga sadržavaju sva kontrastna sredstva.

Karakteristične promjene sijalograma kod SS su sijalektazije, proširenja intralobularnih duktusa. Međutim, neki autori smatraju da su one većinom artefakti nastali izlaskom kontrastnog sredstva kroz stijenke duktusa koje su, već oslabljene patološkim procesima, sklone rupturiranju uslijed povišenja intraluminalnog tlaka. U tom smislu predlažu promjenu naziva u pseudosijalektazije.

No, bez obzira kako ih zvali takva su proširenja vrlo karakterističan, mada ipak ne i specifičan i patognomoničan nalaz za SS. Ovisno o veličini opisuju se kao točkaste, globularne (kuglaste), kavitarne i destruktivne. Smatra se da one ukazuju na progresivno propadanje žljezdanog tkiva uzrokovano kroničnom upalom, a upravo je SS jedan od najčešćih uzroka. Sijalografski je nalaz osim toga u značajnoj korelaciji i sa trajanjem oralnih simptoma vezanih uz hiposalivaciju.

Sijalektazije se tako u najranijim stadijima bolesti vide kao sitne nakupine kontrasta, manje od 1 mm u promjeru, ravnomjerno raspoređene unutar žljezdanog tkiva. Osim tih promjena sam duktalni sistem u osnovi izgleda normalno. To su točkaste ili punktiiformne sijalektazije (slika 4), a često se slikovito njihov izgled uspoređuje sa snježnom mećavom.

Kasnije se one povećavaju (1-2 mm), a mogu izgledati i mrljasto, nejasnih obrisa.



Slika 4: Točkaste ili punktiiformne sijalektazije

Međutim, još uvijek su sve vrlo slične, uniformne. To su globularne sijalektazije, a takav izgled sijalograma uspoređuje se s drvetom jabuke u cvatu (slika 5). Daljnjom progresijom bolesti ti globuli prelaze u veće (>2mm), nepravilne, kontrastom ispunjene prostore (slika 6) kada ih nazivamo kavitarnim, dok završnu fazu karakterizira sijalografska slika koja je odraz potpune destrukcije žljezdanog parenhima. Ono što se tada može vidjeti tek je par nepravilnih, bizarnih bazena



Slika 5: Globularne sijalektazije

Maštoviti analizatori sijalografskih nalaza i za ovaj su važan detalj pronašli prikladnu usporedbu iz prirode, u ovom slučaju s dozom bajkovitosti pa takav sijalogram opisuju poput stabla prepunog plodova- ali bez grana...

Sijalografija očito ima svoju jedinstvenu vrijednost u dijagnostici SS, no opća joj je primjenjivost ograničena budući da traži iskusnu i stručnu interpretaciju.

Sposobnost slinovnica da aktivno koncentriraju 99-m Tc-pertehnat prepoznata je kada se



Slika 6: Kavitarne sijalektazije

taj radioaktivni izotop počeo koristiti u ispitivanjima mozga i štitnjače. Na tu se pojavu isprva gledalo s negodovanjem jer je ometala pravilnu procjenu nalaza, no nije dugo trebalo da ju se 'prigrli kao dobrodošlu mogućnost ispitivanja funkcije i pomoć u dijagnostici različitih bolesti žlijezda slinovnica. Međutim, prvotno oduševljenje splasnulo je kada je i ta metoda pokazala svoja ograničenja (primjerice, u dijagnostici tumora) i kada su na scenu stupile nove dijagnostičke tehnike poput ultrazvuka, aspiracijske citologije, CT-a i MRI. No unatoč svemu, scintigrafija i dalje ostaje jedini postupak kojim se može istovremeno procijeniti i usporediti funkcija svih velikih slinovnica i kao takva pruža informacije do kojih ne možemo doći ni jednom drugom metodom.

Zbog svega toga i ona svakako nalazi svoje mjesto u dijagnostici SS. No, tu je još jedan važan razlog. Naime, u procjeni oralne komponente SS pažnja se već tradicionalno usmjerava na parotide i male labijalne slinovnice, dok se udio submandibularnih žlijezda u svim tim zbivanjima pomalo zanemaruje i potcjenjuje. Upravo je scintigrafija pokazala da su one često čak ozbiljnije zahvaćene od samih parotida što, ako uzmemo u obzir da su zaslužne za 2/3 ukupnog volumena nestimulirane sline, jasno ukazuje na njihovo značenje u progresiji kliničke kserostomije. Sam postupak sastoji se u intravenskoj primjeni radioaktivnog izotopa nakon čega se u pravilnim razmacima detektira nakupljanje i ekskrecija pertehnata od strane velikih slinovnica.

Lučenje sline ubrzava se primjenom najčešće karbakola, parasimpatomimetika koji se injicira supkutano 10 min nakon injekcije pertehnata. Na taj se način skraćuje trajanje pretrage bez negativnog utjecaja na njene rezultate. Dapače, stimulacija još i naglašava razlike između normalne i abnormalne ekskrecije pertehnata time što neutralizira negativan utjecaj psihičkih stanja (anksioznost) ili lijekova na sekreciju sline. Bez obzira što ni scintigrafske promjene kod SS nisu za nj specifične i ova je metoda vrijedan pokazatelj ne samo

prisutnosti već i proširenosti i težine bolesti.

## VI. prisutnost autoantitijela u serumu: protutijela na Ro (SS-A) i/ili La (SS-B) antigene

SS se ubraja u autoimune bolesti. Smatra se da je imunološka reakcija usmjerena na promijenjeni antigen epitela slinovnica i suznih žlijezda. U prilog tome govore patohistološki nalazi te nalaz serumskih autoantitijela. Pacijenti s protutijelima na SS-A i/ili SS-B antigene (ENA, ekstraktibilni nuklearni antigen) obično imaju teži tijek bolesti nego seronegativni. Dakle, kod svih pacijenata sa simptomima suhoće usta i očiju ne moraju biti prisutna karakteristična, ali i opet ne i specifična autoantitijela.

Postavlja se pitanje da li ti pacijenti, kao i oni bez pozitivnog patohistološkog nalaza uopće boluju od SS, na početku teksta jasno definiranog kao sistemne autoimune bolesti, ili je riječ o nekom drugom patološkom entitetu ili pak o ranoj fazi bolesti kojoj limfocitna infiltracija žlijezdanog tkiva i pojava autoantitijela u serumu tek predstoji.

Imunološka teorija o razvoju bolesti može objasniti i veću učestalost limfoma u ovih bolesnika. Smatra se da kod njih postoji poliklonalna aktivacija B-limfocita (hipergamaglobulinemija je čest laboratorijski nalaz) koja, vjerojatno pod utjecajem trajnog antigenskog podražaja, može prijeći o monoklonsku (malignu). Etiopatogeneza bolesti, kako je već rečeno, nepoznata je, no među faktorima koji bi mogli igrati ulogu u njenom razvoju ističu se genetska predispozicija (veća učestalost HLA-DR4 i B8), endokrini i infektivni čimbenici (virusi).

Studije o učestalosti određenih genetskih markera i prisutnosti autoantitijela kod primarnog i sekundarnog SS pokazuju da su obje grupe vrlo heterogene. Sekundarni SS ne predstavlja tek istovremeno pojavljivanje dvije različite bolesti kod iste osobe. Patogenetski procesi kod istovremenog postojanja druge autoimune bolesti sasvim sigurno nisu jednaki onima kod bolesnika sa primarnim SS, a razlikuju se i ovisno o tome o kojoj je popratnoj bolesti riječ. S tim u vezi pokazuju veću ili manju sličnost s obilježjima vezanim uz primarni oblik.

## DIJAGNOZA

Dijagnoza primarnog SS postavlja se ako su zadovoljeni sljedeći uvjeti:

- prisutnost 4 od navedenih 6 kriterija s tim da među njima moraju biti IV. (patohistologija) ili VI. (serologija)
- prisutnost bilo koja 3 od 4 objektivna kriterija (dakle kriterija pod brojem III, IV, V i VI)

Naglašava se da je ovo jedna od klasifikacija koja praktičaru nudi algoritam kako da dođe do dijagnoze SS, mada je primarno zamišljena za kliničko-epidemiološka istraživanja.

Za dijagnozu **sekundarnog SS**, kod pacijenata sa pridruženom drugom dobro definiranom autoimunom bolesti, dovoljnom se smatra prisutnost subjektivnih kriterija, dakle I i II, uz bilo koja dva od kriterija III, IV i V. Klasifikacija se ne primjenjuje kod pacijenata koji su prošli zračenje zbog malignoma glave i vrata, pacijenata sa hepatitis C infekcijom, sarkoidozom, limfomom, HIV-infekcijom, transplantacijskom bolesti, te kod onih koji koriste antikolinergične lijekove.

## TERAPIJA

Terapija kserostomije, kao posljedice SS, ne može biti etiološka. Kada postoji odgovor žlijezda na stimulaciju pacijentima se preporučuje da jedu hranu koja traži energično žvakanje, povećanje broja dnevnih obroka, ali naravno ne i ukupne

kalorijske vrijednosti hrane, dok su između obroka vrlo učinkovite gume za žvakanje (bez šećera, dakako).

Kemijska stimulacija, primjerice bombonima koji sadrže limunsku kiselinu, također može biti korisna, no kod pacijenata koji imaju svoje zube i potencijalno opasna. Naime, ako se često koriste ili ako se dulje vremena drže samo na jednom mjestu u ustima, što se obično i radi, mogu oštetiti caklinu i dovesti do osjetljivosti zubi na kemijske i termičke promjene. Noviji komercijalni preparati u obliku spreja (ProFlow, Optimist) koji sadrže 2,5%-tnu limunsku kiselinu zasićeni su kalcijevim fosfatom i prema ispitivanjima in vitro ne izazivaju demineralizaciju cakline.

Sistemna primjena pilokarpin-hidroklorida pokazala se vrlo uspješnom u poticanju salivacije kod pacijenata zračenih zbog tumora glave i vrata. Njegova učinkovitost kod pacijenata sa SS još se ispituje i u indiciranim slučajevima zasigurno će predstavljati vrijedan dodatak terapiji.

Ako nema odgovora na stimulaciju preostaje samo supstitucijska terapija. Svim se pacijentima preporučuje da piju puno tekućine i stalno nose sa sobom bočice s vodom, a ovlaživači

zraka, posebno u zimsko vrijeme kada se zna i pretjerati sa zagrijavanjem prostorija, mogu biti od velike koristi.

Na tržištu postoje različiti umjetni supstituti sline koji više ili manje zamjenjuju prirodnu (Glandosane, Saliva-Orthana, Oral Balance, Aldiamed Mundgel). Nažalost, još nijedan to ne može učiniti u potpunosti. Dapače, neki od njih, a treba znati da nipošto nisu jeftini, nisu pokazali ništa veću učinkovitost u odnosu na placebo!

Zbog sklonosti karijesu, kandidijazi i ostalim komplikacijama vezanim uz smanjeno lučenje sline ovi pacijenti traže posebnu brigu i razumijevanje svog stomatologa. Suhoća usta nipošto nije «ništa posebno» i lako rješiv problem. Slina nije voda, ali možemo slobodno reći da za usnu šupljinu ona ima značenje koje voda ima za život.

#### **Zahvala:**

**Zahvaljujem mr.sc. Ivanu Alajbegu za, uvijek dobrodošle, stručne savjete tijekom pisanja ovog teksta kao i na priloženim fotografijama (slike 1 i 2).**

#### **Literatura:**

1. Kalk Wwi, Vissink A, Spijkervet FKL, Bootsma H, Kallenberg CGM, Roodenburg JLN. Parotid sialography for diagnosing Sjögren's syndrome. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod* 2002, Jul; 94(1): 131-7 (slike 4, 5 i 6 preuzete su iz ovog časopisa)
2. Fox RI, Saito I. Criteria for diagnosis of Sjögren's syndrome. *Rheum Dis Clin North Am* 1994, May; 20(2): 391-407
3. Pedersen AM, Reibel J, Nauntofte B. Primary Sjögren's syndrome (pSS): subjective symptoms and salivary findings. *J Oral Pathol Med* 1999, Aug; 28(7): 303-11
4. Vitalli C et al. Revised version of the European Classification Criteria for Sjögren's syndrome (2002). *Ann Rheum Dis* 2002, Jun; 61(6): 554-8
5. Edgar WM, O'Mullane DM. Saliva and oral health.
6. Graamans K, Van den Akker HP. Diagnosis of salivary gland disorders. Kluwer Academic Publishers
7. Van der Waal I. Diseases of the salivary glands. Springer (slika 3 preuzeta je iz ove knjige)