

“SJÖGREN OV SINDROM – EVALUACIJA DIJAGNOZE I LIJEČENJA U SVJETLU UMJETNE INTELIGENCIJE I TRANSHUMANIZMA – QUO VADIS?”

“SJÖGREN’S SYNDROME – EVALUATION OF DIAGNOSIS AND THERAPY IN THE LIGHT OF ARTIFICIAL INTELLIGENCE AND TRANSHUMANISM – QUO VADIS?”

Jasenska Markeljević¹

¹ Sveučilište u Zagrebu, Medicinski fakultet, Zavod za kliničku imunologiju i reumatologiju,
Klinički bolnički centar Sestre milosrdnice, Zagreb, Hrvatska
/ University of Zagreb, School of Medicine, Department of Internal Medicine,
Division of Clinical Immunology and Rheumatology, Sisters of Mercy University Hospital, Zagreb, Croatia

Adresa autora za dopisivanje / Corresponding author’s address:

Prof. dr. sc. Jasenska Markeljević

Zavod za kliničku imunologiju i reumatologiju / Division of Clinical Immunology and Rheumatology

Sveučilište u Zagrebu, Medicinski fakultet / School of Medicine University of Zagreb

Klinički bolnički centar Sestre milosrdnice / University Hospital Centre Sestre milosrdnice

Vinogradska 29, 10000 Zagreb

Hrvatska / Croatia

E-pošta / E-mail: markeljevic.jasenska@gmail.com,

jasenska.markeljevic@mef.hr

Primljeno / Received: 30. 09. 2025. / 30th September 2025

Prihvaćeno / Accepted: 15. 10. 2025. / 15th October 2025

SAŽETAK

Sjögrenov sindrom (SjS) je sustavna autoimuna bolest (AIB), multifaktorijske etiopatogeneze i polimorfne simptomatologije koja se očituje raznolikim spektrom imunoloških i kliničkih parametara. Imunološki sustav djelujući skladno poput simfonije dirigirane ekspresijom regulacijskih gena imunomodulacije, posredovan je neuro-endokrino-humoralnim sustavom (NEH) kontrolirajući aktivaciju autoimunosti. Poremećena NEH homeostaza udružena s endogenim i egzogenim čimbenicima u genetski predisponiranih osoba dovodi do aktivacije sustavne i lokalne autoimunosti, morfološkog i/ili funkcijskog oštećenja sluznica, tkiva i organa, uslijed kompleksnih interakcija serotonergičnog i endokrinog sustava, stanične i humoralne imunosti, proupalnih citokina i neuropeptida. Dosadašnjoj paradigmi u evaluaciji lokalne i sustavne autoimunosti temeljenoj na reducionističkom pristupu izdvajanja pojedinačnih okidača (*‘trigera’*) suprotstavljen je sveobuhvatan pristup komplementaran heterogenoj prirodi SjS. Klinička slika SjS varira od lokalnog, glandularnog oblika u vidu suhoće svih sluznica, najčešće oka i usne šupljine do sustavnog ekstraglandularnog oblika u vidu zahvaćanja intersticija i tkiva ostalih organskih sustava. Nove znanstvene spoznaje na području nanotehnologije i proteogenomike potaknule su uzlet prediktivne, preventivne, personalizirane i participacijske (tzv. P4) medicine omogućivši precizniju dijagnostiku i predviđanje ishoda SjS. U svjetlu „mozaika autoimunosti“, evolucije u drugu AIB, ubrzane aterogeneze, kardiovaskularnog rizika i potencijalne maligne alteracije SjS zahtjeva multidisciplinarni pristup u evaluaciji dijagnostičkih i terapijskih protokola. Implementacija umjetne inteligencije (UI) u područje medicine pridonijela je objektivnijoj i preciznijoj identifikaciji morfoloških i histopatoloških obilježja slinovnica i imunoloških parametara, ključnih za dijagnozu i klasifikaciju SjS, prognozu bolesti i individualizaciju specifične terapije. Oblikujući dijagnostičko terapijske algoritme u osvjetljenje transhumanizma koji teži transformaciji ljudske biti, primjena UI obvezuje nas na primjenu jasnih etičkih smjernica u kontekstu *‘cost/benefit’* analize P4 medicine, odnosno potencijalne diskriminacije bolesnika. Quo vadis? Pitanje je na koje odgovor nalazimo u savjesnoj, etičnoj i stručnoj primjeni znanstvenih dostignuća na dobrobit naših bolesnika, sadašnjosti i budućnosti naše civilizacije.

KLJUČNE RIJEČI: Sjögrenov sindrom, patofiziologija, klasifikacija, razvoj

ABSTRACT

Sjögren’s syndrome (SjS) is a systemic autoimmune disease (AID) of multifactorial etiopathogenesis and polymorphic symptomatology, which is manifested by a diverse spectrum of immunological and clinical parameters. The im-

mune system, acting harmoniously like a symphony directed by the expression of genes that regulate immunomodulation mediated by the neuro-endocrine-humoral system (NEH) controls the activation of autoimmunity. Disturbed NEH homeostasis associated with endogenous and exogenous factors in genetically predisposed individuals leads to the activation of systemic and local autoimmunity, morphological and/or functional damage to mucous membranes, tissues and organs, due to complex interactions of the serotonergic and endocrine systems, cellular and humoral immunity, pro-inflammatory cytokines and neuropeptides. The contemporary paradigm in the evaluation of local and systemic autoimmunity based on the reductionist approach of singling out individual "triggers" is opposed by a comprehensive approach complementary to the heterogeneous nature of SjS. The clinical picture of SjS varies from a local, glandular form, like dryness of all mucous membranes, usually the eye and oral cavity, to a systemic extraglandular manifestation in the form of involvement of the interstitium and tissues of other organ systems. New scientific knowledge in the field of nanotechnology and proteogenomics has stimulated the rise of *Predictive, Preventive, Personalized and Participatory Medicine*, so-called P4 medicine, enabling more precise diagnosis and prediction of the outcome of SjS. In light of the "mosaic of autoimmunity", evolution into another AIB, accelerated atherogenesis, cardiovascular risk and potential malignant alteration, SjS requires a multidisciplinary approach in the evaluation of diagnostic and therapeutic protocols. The implementation of artificial intelligence (AI) in the field of medicine has contributed to a more objective and precise identification of morphological and histopathological characteristics of salivary glands and immunological parameters, which are crucial for the diagnosis and classification of SjS, disease prognosis and individualization of specific therapy. By shaping diagnostic and therapeutic algorithms in the wake of transhumanism that seeks to transform the human essence, the application of AI compels us to apply clear ethical guidelines in the context of cost/benefit analysis of P4 medicine, i.e., potential discrimination against patients. Quo vadis? It is a question to which we find the answer in the conscientious, ethical and professional application of scientific achievements for the benefit of our patients, the present and future of our civilization.

KEYWORDS: Sjogren's syndrome, pathophysiology, classification, development

UVOD

Sjögrenov sindrom, prema novijoj nomenklaturi Sjögrenova bolest (SjB), kao model lokalne i sustavne autoimunosti, kompleksne imunopatogeneze i polimorfne simptomatologije u svjetlu „mozaika autoimunosti“, pridružene druge AIB, ubrzane aterogeneze (AG), neuroloških poremećaja i potencijalne maligne alteracije u Non-Hodkingov limfom (NHL) – zahtjeva interdisciplinarni i personalizirani pristup u evaluaciji dijagnoze i protokola liječenja. Dosadašnjoj paradigmi u evaluaciji imunomodulacije autoimunosti temeljenoj na redukcionističkom pristupu izdvajanja pojedinačnih „*trigera*“ suprotstavljen je sveobuhvatan pristup komplementaran heterogenoj prirodi SjS. Munjeviti biotehnološki uzlet značajno se reflektirao na području biomedicinskih znanosti, osobito proteomike, translacijske medicine, nanotehnologije i imunomodulacije kao i na kontinuirano integriranje novih spoznaja bazične medicine relevantnih za kliničku praksu.

Istraživanja na projektu humanog genoma istodobno s implementacijom umjetne inteligencije (UI) u sustav znanosti i zdravstva pridonijeli su uzletu koncepta prediktivne, preventivne, personalizirane i participacijske „P4 medicine“ (engl. Predictive, Preventive, Personalized and Participatory Medicine).

Koncept P4 medicine omogućuje planiranje efikasnog zdravstvenog sustava i individualne skrbi na razini institucija i pojedinaca temeljene na biomedicinskim istraživanjima i digitalnim tehnologijama,

najsuvremenijim dijagnostičkim metodama i genetskim analizama. Omogućivši kreiranje različitih algoritama za preciznu morfološku i patohistološku analizu slinovnica u odnosu na druge parametre sustavne autoimunosti, klinički tijek i očekivani ishod SjS – olakšano je istraživanje i primjena specifične i eksperimentalne terapije uključujući implementaciju tzv. *blockchain* tehnologije.

U fokusu Europskog partnerstva za personaliziranu medicinu (EP PerMed, European Partnership for Personalised Medicine) je financiranje transnacionalnih istraživačkih i inovacijskih projekata o personaliziranoj medicini od kojih je u tijeku projekt „Personalizacija rizika od recidiva kod autoimunih bolesti“ (PARADISE, engl. PersonAlisation of RelApse risk in autoimmune DISEase). Nadalje, u fokusu Europskog saveza za personaliziranu medicinu (EAPM, European Alliance for Personalised Medicine) je istraživanje mapiranja i integracije genomskih podataka, sekvenciranja sljedeće generacije (NGS, engl. Next-Generation-Sequencing) i implementacije molekularne dijagnostike u europskim zemljama od kojih je u tijeku projekt BATMAN koji istražuje prediktivnu ulogu biomarkera BOB1 u autoimunosti u kontekstu primjene ciljane terapije i predviđanja maligne limfoproliferacije SjS u NHL.

U osvit digitalne epohe – bioetički aspekti P4 medicine utišani *'cost/benefit'* logikom naše civilizacije suočavaju nas s pitanjem „Quo vadis?“ koje i danas odjekuje iz Vie Appie u svjetlu UI i transhumanizma (1-10).

TABLICA 1. Procijenjene težine za tri alternativna skora kriterija, temeljena na podacima iz razvojne skupine vinjeta
TABLE 1. Estimated weights for three criterion scores, based on the development vignette data

Stavka / Item	MCDA *	Logistički / Logistic †	Modificirani / Modified †
Biopsija labijalne žlijezde slinovnice s fokalnim limfocitnim sijaladenitisom i fokus-score ≥ 1 žarište / 4 mm ² / Labial salivary gland biopsy with focal lymphocytic sialadenitis and focus score ≥ 1 foci per 4 mm ²	0,22	3	3
Anti-SSA/SSB (anti-Ro/La) pozitivni / Anti-SSA/SSB (anti-Ro/La) positive	0,21	3 *	3 *
Ocular Staining Score (OSS) ≥ 5 / Ocular Staining Score (OSS) ≥ 5	0,15	1	1
Schirmerov test ≤ 5 mm / 5 minuta / Schirmer's test ≤ 5 mm / 5 minutes	0,12	1	1
Nestimulirani protok sline (UWS) $\leq 0,1$ ml/min / Unstimulated whole saliva flow rate $\leq 0,1$ ml/minute	0,12	0,5	1
Oralni simptomi / Oral symptoms	0,09	–	–
Okularni simptomi / Ocular symptoms	0,09	–	–
Ukupno / Total	1	8,5	9

* MCDA = višekriterijska analiza odluke / multi-criteria decision analysis.

† Logističke i modificirane težine temelje se na ocjenama stručnjaka prema vinjetama iz triju kohorti / Logistic and modified weights derived from expert ratings of vignettes randomly selected from three cohorts.

* Temeljeno samo na anti-SSA/Ro / Based on anti-SSA/Ro only.

IMUNOPATOGENEZA SjS

Imunološki sustav djelujući skladno poput simfonije dirigirane ekspresijom regulacijskih gena imunomodulacije, posredovan je neuro-endokrino-humoralnim sustavom (NEH). Poremećena NEH homeostaza u SjS udružena s endogenim i egzogenim čimbenicima u genetski predisponiranih osoba dovodi do aktivacije sustavne i lokalne autoimunosti. Posljedično morfološko i/ili funkcijsko oštećenje sluznica, tkiva i organa nastaje uslijed kompleksnih interakcija serotonergičnog i endokrinog sustava, urođenih i adaptivnih imunokompetentnih stanica – limfocita B i T, NK (eng. *natural killer*, stanica prirodnih ubojica), dendritičkih stanica, stanične i humoralne imunosti, citokina, neuropeptida i biomarkera. NEH regulacija imunosti podrazumijeva i homeostazu između centralnog i perifernog živčanog sustava, modulirajući upalni, autoimuni odgovor po principu dvosmjerne regulacijske petlje; međudjelovanjem osovine hipotalamus – hipofiza (pituitarna) – nadbubrežna (adrenalna) žlijezda (osovina HPA) i hipotalamus – hipofiza – gonade (osovina HHG). U SjS dolazi do poliklonske aktivacije limfocita B, preduvjeta za lučenje autoantitijela na stanični ribonukleoprotein SS-A (Ro) i SS-B (La) unutar ekstraktibilnog nuklearnog antigena (ENA) i na epitel kanalića žlijezda slinovnica. Sustavni pokazatelji autoimunosti očituju se i ekspresijom biljega na subpopulacijama limfocita T i B (CD5+lyB) i NK stanicama te nadalje, omjerom Th1/Th2, razinom proupalnih (IL-4, IL-6, IL-12 i IL-17) u odnosu na protuupalne citokine (IL-10 i TGF- β), regulacijom Th17, TNF α , IFN- γ , G-CSF, Toll receptora (TLR3, TLR4, TLR9), adhezijskih molekula i faktora rasta. Sustavni pokazatelji djelomično koreliraju s lokalnim pokazateljima autoimunosti u slinovni-

cama uvjetovani blokadom apoptoze putem sustava Fas/FasL i TNF α /TNF α R; ekspresijom gena Bcl-2 i Bax (epitel slinovnica, serum, slina), tumor supresorom gena p53 i p21 (tkivo) i BAFF/Blly na limfocitima (slina, serum). Polimorfizam gena koji reguliraju serotonergički sustav transportera serotonina (SERT, 5-HTTLPR, 5-HTTVNTRin2), AG (MTHFR-Ala-222Val, PPARG-Pro12Ala), kao i lučenje citokina uključenih u regulaciju i ekspresiju molekula koje reguliraju imunomodulaciju i aterogenezu zajedno s drugim prediktivnim biomarkerima, još uvijek su u fokusu znanstvenih istraživanja. Patohistološku dijagnozu (PHD) u SjS obilježava infiltracija suznih žlijezda, slinovnica, sluznice dišnog, probavnog i urogenitalnog sustava limfocitima. Nalaz žarišnog lokaliziranog limfocitnog infiltrata u egzokrinom žljezdanom tkivu oko kanalića žlijezda slinovnica zajedno s drugim intaktnim acinarnim stanicama je patognomoničan nalaz za SjS i ključan element za primjenu UI u interpretaciji važećih dijagnostičkih kriterija.

KLASIFIKACIJA I DIJAGNOZA SjS

Kliničke simptome SjS je prvi opisao švedski oftalmolog Sjögren 1888. g., a 1933. g. u monografiji o bolesti opisao sva njena obilježja. Na prvom međunarodnom simpoziju o SjS, održanom u Kopenhagenu 1986. g., prihvaćeni su kriteriji za dijagnozu SjS, koji su doživjeli više revizija i dopuna. Danas su prihvaćeni američko – europski klasifikacijski ACR/EULAR kriteriji, (ACR – American College of Rheumatology; EULAR – European League Against Rheumatism), osmišljeni na temelju analize dijagnostičkih i kliničkih parametara u tri kohorte bolesnika (Tablica 1.-3.). Aktivnost bolesti se procjenjuje temeljem ESSDAI indek-

TABLICA 2. Granične vrijednosti, osjetljivost, specifičnost, kappa-statistika, AUC vrijednosti i slaganje s postojećim AECG i ACR kriterijima za tri kandidatska skora kriterija

TABLE 2. Cut-off values, sensitivity, specificity, kappa-statistic, AUC values, and agreement with existing AECG and ACR criteria

Kandidatni skor / Candidate score †	Specifičnost / Specificity (95 % CI)	Osjetljivost / Sensitivity (95 % CI)	κ ‡	AUC	Podudarnost s AECG (κ) / Agreement with AECG (κ)	Podudarnost s ACR (κ) / Agreement with ACR (κ)
MCDA ‡				0,96		
0,46	83 (78–88)	95 (92–97)	0,79		0,90	0,78
0,58	98 (95–99)	78 (73–83)	0,75		0,70	0,74
Logistički § / Logistic §				0,98		
3,5	89 (84–93)	96 (93–98)	0,86		0,91	0,82
4	94 (90–96)	91 (87–94)	0,76		0,70	0,75
Modificirani § / Modified §				0,98		
4	89 (85–93)	96 (93–98)	0,86		0,91	0,82
5	98 (95–99)	80 (74–84)	0,76		0,70	0,75

Kratice / Abbreviations: AUC = površina ispod krivulje / area under the curve; AECG = Američko-europska konsenzusna skupina / American-European Consensus Group; ACR = Američki reumatološki kolegij / American College of Rheumatology; CI = interval pouzdanosti / confidence interval.

† Vrijednosti ≥ granične vrijednosti definiraju slučaj / Score values ≥ cut-off define a case. Prvi redak jednako teži osjetljivosti i specifičnosti / First row = equal weight to sensitivity and specificity; drugi redak dvostruko više teži specifičnosti / second row = specificity twice as important.

‡ MCDA = višekriterijska analiza odluke / multi-criteria decision analysis.

§ Logistički i modificirani skor temelje se na ocjenama stručnjaka iz triju kohorti / Logistic and modified scores from expert ratings in three cohorts. Modificirani skor dodjeljuje jednake težine za OSS, Schirmer i UWS / Modified score assigns equal weights to OSS, Schirmer's test, and UWS.

¶ Najviša κ (0.86) označava najbolje slaganje / Highest κ (0.86) indicates strongest agreement.

TABLICA 3. Klasifikacijski kriteriji Američkog reumatološkog kolegija / Europske lige protiv reumatizma (ACR/EULAR) za primarni Sjögrenov sindrom

TABLE 3. ACR/EULAR Classification Criteria for Primary Sjögren's Syndrome

Klasifikacija primarnog Sjögrenovog sindroma / Classification of primary Sjögren's syndrome odnosi se na osobu koja ispunjava **kriterije uključenja / inclusion criteria** *, nema nijedan **kriterij isključenja / exclusion criteria** †, i ima **zbroj ≥ 4 / score ≥ 4** kada se zbroje težine iz 5 stavki navedenih u nastavku.

Stavka / Item	Bodovi / Score
Biopsija labijalne žlijezde slinovnice s fokalnim limfocitnim sijaladenitisom i fokus-score ≥ 1 žarište / 4 mm ² / Labial salivary gland biopsy with focal lymphocytic sialadenitis and focus score ≥ 1 foci / 4 mm ² ‡	3
Anti-SSA/Ro pozitivan / Anti-SSA/Ro positive	3
Ocular Staining Score ≥ 5 (ili van Bijsterveld score ≥ 4) u barem jednom oku / Ocular Staining Score ≥ 5 (or van Bijsterveld score ≥ 4) in at least one eye §	1
Schirmerov test ≤ 5 mm / 5 min u barem jednom oku / Schirmer's test ≤ 5 mm / 5 min in at least one eye §	1
Nestimulirani protok sline ≤ 0,1 ml / min / Unstimulated whole saliva flow rate ≤ 0.1 ml / min §	1

* Kriteriji uključenja / Inclusion criteria: najmanje jedan simptom suhoće očiju ili usta / at least one symptom of ocular or oral dryness (definiran standardiziranim upitnicima / defined by positive answers to standardized questions) ili sumnja na SS prema EULAR ESSDAI / or suspicion of SS by EULAR ESSDAI (≥ 1 positive domain).

† Kriteriji isključenja / Exclusion criteria: prethodna dijagnoza stanja koja ometaju testiranje / prior diagnosis of confounding conditions (npr. zračenje glave/vrata, aktivni hepatitis C, AIDS, sarkoidoza, amiloidoza, GVHD, IgG4-povezana bolest / head/neck radiation, active hepatitis C, AIDS, sarcoidosis, amyloidosis, GVHD, IgG4-related disease).

‡ Histopatološku analizu provodi patolog iskusan u dijagnostici fokalnog limfocitnog sijaladenitisa / Histopathologic assessment performed by experienced pathologist.

§ Pacijente koji uzimaju antikolinergike procijeniti nakon prekida lijeka / Patients on anticholinergics assessed after adequate washout.

* OSS prema Whitcher i sur. / OSS per Whitcher et al.; van Bijsterveld score prema van Bijsterveld / van Bijsterveld score per van Bijsterveld. Mjerenje nestimuliranog protok sline prema Navazesh i Kumar / Unstimulated whole saliva measurement per Navazesh and Kumar.

sa aktivnosti bolesti (engl. EULAR SjS disease activity index). Dijagnoza se postavlja slijedom procjene subjektivnih simptoma suhoće usta i očiju u trajanju od najmanje 3 mjeseca i bodovanja objektivnih nalaza – pozitivnih funkcijskih testova sekrecije suza i sline

(Schirmer, BUTT, sialometrijski test), pozitivnog nalaza seroloških pretraga (ANA, Anti-Ro/SSA) i pozitivnog histološkog nalaza biopsije malih labijalnih žlijezda slinovnica, koji uz povišenu razinu Anti-Ro/SSA čine ključne dijagnostičke kriterije. Ekstragladularni

simptomi se evaluiraju standardnim dijagnostičkim metodama koje nisu dio dijagnostičkih kriterija, a odnose se na oštećenja organskih sustava, psihičkih i neuroloških poremećaja, kvalitete života.

KLINIČKA OBILJEŽJA SjS

Klinička slika SjS varira od lokalnog, glandularnog oblika u vidu bilateralne otekline parotidnih žlijezda, suhoće svih sluznica, oka (*xerophthalmia*) i usne šupljine (*xerostomia*), respiratornog, gastrointestinalnog i urogenitalnog sustava uz učestale infekcije, erozije, nekroze i perforacije – do sustavnog, ekstraglandularnog oblika – u vidu zahvaćanja lokomotornog, perifernog i centralnog živčanog sustava, kože, intersticija i tkiva drugih organa, osobito pluća i bubrega, uz kronični umor i depresiju. SjS se pojavljuje najčešće u osoba ženskog spola u petom desetljeću života, kao primarni ili sekundarni oblik – pridružen različitim AIB (sustavnom eritemskom lupusu, reumatoidnom artritisu, progresivnoj sustavnoj sklerozi, primarnom bilijarnom kolangitisu ili Hashimotovom tireoiditisu); infekcijama (HIV, hepatitis, tuberkuloza, Epstein Barr virus, SARS-CoV-19) i malignim bolestima te zahtjeva kontinuirano sudjelovanje stručnjaka iz specifičnih područja bazične i kliničke medicine u tijeku dijagnostičkih postupaka.

U laboratorijskim nalazima dominiraju povišeni akutni upalni reaktanti uz hipergamaglobulinemiju s polikonskim ili monoklonskim povišenjem razine IgG, IgM, i IgA; pozitivna ANA s homogenom i/ili finozrnatom (točkastom) imunofluorescencijom. Limfociti B luče specifična protutijela: na parijetalni epitel sluznice želuca, tireoglobulin, mikrosome tireoidne žlijezde, glatki mišić i kanaliće žlijezda slinovnica. Nadalje, antitijela na Ro/SSA na nuklearni ribonukleoprotein koja su specifičnija za dijagnozu od anti-citoplazmatskih La/SSB, učestalijih u SLE s afinitetom za EBV nuklearni antigen. Povišena razina reumatoidnog faktora (RF) i antitijela na ciklički citrulinirani peptid (CCP) povezana je s reumatoidnim artritisom, a cirkulirajući imunokompleksi s krioglobulinemijom i vaskulitisom uz sniženu koncentraciju komponenti komplekta. Analiza limfocita periferne krvi pokazuje sniženje broja limfocita T u trećine bolesnika, relativni deficit CD4+ u cirkulaciji, uz blago izražen porast broja limfocita B, posebno subpopulacije CD5CD19 (limfocita B s pan T biljegom) koja predstavlja zajednički diferencijacijski put u eksperimentalnih životinja koji vodi u autoimunost i malignu alteraciju; normalan broj NK – stanica uz sniženu NK-aktivnost. Određivanje genetike SERT-a i serotonina u trombocitima, Toll receptora, biomarkera u serumu i patohistološkim uzorcima i na limfocitima pridonosi razumijevanju autoimunih zbivanja i omogućuje primjenu ciljanih, individualiziranih terapijskih postupaka. Osobe žen-

skog spola, generativne dobi s pozitivnim nalazom anti-Ro/SSA i anti-La/SSB, izložene su u slučaju trudnoće, transplacentarnim prijenosom ovih protutijela, s posljedičnom upalom i sklerozom atrioventrikularnog (AV) čvora ploda koji nosi rizik od fetalnog kongenitalnog srčanog zastoja. Diferencijalno dijagnostički potrebno je isključiti HIV bolest, sarkoidozu, TBC, kroničnu bolest presatka protiv primatelja (engl. *graft versus host disease*, GVHD), NHL i drugu AIB. Zaklada za bolesnike sa SjS (*Sjögren's Foundation*) redovito objavljuje smjernice za dijagnostiku i liječenje SjS dostupne na mrežnoj stranici www.sjogrens.org (11 – 25).

LIJEČENJE SjS

Unatoč impresivnim rezultatima znanstvenih studija o imunopatogenezi SjS koje redefiniraju standarde evaluacije dijagnoze i liječenja – još uvijek ne postoje jasno definirani protokoli u odnosu na aktivnost i opseg ekstraglandularnih manifestacija.

Liječenje primarnog, glandularnog SjS jest simptomatsko, usmjereno je na zaštitu sluznica od suhoće (umjetna slina, umjetne suze, suze iz autolognog seruma, stimulacija lučenja slin kiselim napitcima bez šećera, pilokarpinom i civemelinom, redovita higijena usne šupljine, nošenje zaštitnih naočala i adekvatna hidracija). Liječenje primarnog, ekstraglandularnog i sekundarnog SjS, provodi se uobičajenim, standardiziranim liječenjem zahvaćenih organskih sustava i pridružene autoimune bolesti (glukokortikoidi, citostatici, imunomodulatori, biološki lijekovi).

Inovativni terapijski pristupi temeljeni na identifikaciji specifičnih ciljanih molekula i citokina u imunopatogenezi SjS značajno su poboljšali klinički ishod i kvalitetu života liječenih bolesnika. Klinička ispitivanja lijekova koji specifično, ciljano djeluju na interferon, proinflamatorne citokine, aktivaciju limfocita B i stimulaciju limfocita T, su između ostalih uključivala belimumab, anifrolumab, anti-BAFF antitijela, antagonist TLR7/8, anti-CD20 na limfocitima B – obinutuzumab i epratuzumab, anti CD40-CD40L, iskalimab i dazodalibep, JAK-inhibitore i transplantaciju koštane srži (TKS). U fokusu multicentričnih studija je istraživanje neuroendokrinih interakcija, primjena P4 medicine, molekularnog profiliranja i individualizacija terapijskih protokola, temeljenih na tehnikama multi-omike i složenim mjerama ishoda subjektivnih simptoma suhoće, umora, kvaliteta života, odnosno evaluacije dijagnostičkih kriterija, specifičnog i eksperimentalnog liječenja primjenom algoritama UI (26 – 30).

UMJETNA INTELIGENCIJA I TRANSHUMANIZAM – EVALUACIJA DIJAGNOZE I LIJEČENJA SjS

Uzlet umjetne inteligencija (UI) u osvit digitalne epohe i transhumanizma – oblikuje civilizaciju naše

sadašnjosti i budućnosti otvarajući neslućene mogućnosti primjene P4 medicine istodobno s potencijalno upitnim bioetičkim ishodima.

U fokusu znanstvenih istraživanja SjS, kao modela sustavne i lokalne autoimunosti je primjena algoritama za preciznu evaluaciju morfološke, ultrazvučne (UZV) i patohistološke dijagnostike (PHD) žlijezda slinovnica, prepoznavanje slike i strukture žlijezde, posebno putem kvantifikacije fokusnog skora (FS), ključnog histološkog dijagnostičkog kriterija. Primjena algoritama omogućuje integraciju demografskih, histoloških, imunoloških, molekularnih i kliničkih podataka u klasifikaciji i selekciji bolesnika u odnosu na diferencijaciju glandularnog i ektraglandularnog, primarnog i sekundarnog oblika SjS, pridružene druge AIB, na „mozaik autoimunosti“, benignu odnosno malignu limfoproliferaciju ili druge entitete. Značajna prepreka u dijagnozi SjS je neujednačena subjektivna analiza UZV i PHD nalaza, koja se primjenom UI može automatizirati i pojednostavniti, istodobno i pridonijeti boljem razumijevanju imunopatogeneze SjS otvarajući perspektivu prema primjeni P4 medicine i u drugim AIB.

Analizirajući arhive UZV i PHD nalaza u odnosu na kontrolne nalaze i dinamiku kliničkih simptoma u kontekstu P4 medicine – revidiranje dijagnoze SjS definira kliničke ishode i uvjete za primjenu terapijskih protokola. Implementiranje UI podrazumijeva, između ostalih, korištenje platforme za automatsko strojno učenje (eng. *automatic machine learning*, autoML), za automatiziranu kvantifikaciju FS algoritama dubokog učenja (DL, eng. *deep learning*), računalnog vida temeljenih na konvolucijskim neuronskim mrežama (engl. *convolutional Neural networks*, CNN) i tzv. blockchain tehnologiju. Cilj jednog od istraživanja je implementirati web-baziranu *autoAI/no-code*, nešifriranu dijagnostičku aplikaciju za liječnike, s modelom DL za pravodobnu klasifikaciju SjS, koja se može integrirati u druge softverske sustave poput elektroničkog medicinskog kartona i formirati prediktivne modele u kontekstu kliničkih podataka.

Imperativ transhumanizma u primjeni UI u P4 medicini otkriva paradoks blještavila znanstvenih spo-

znaja fokusiranih na dobrobit bolesnika, onih koje u kontekstu *cost/benefit* orijentirane civilizacije u tišini eliminiraju empatiju, suosjećanje i dobrobit za potencijalno neizlječive bolesnike. Transhumanizam teži transformaciji ljudske biti, eliminaciji svijesti i savjesti, utišane osobnosti, transcencije i duhovnosti – rasplnute u *cyber* prostoru, nedefiniranog identiteta nasuprot imperativu odgovornosti i savjesti u odnosima liječnika i bolesnika, interpretaciji nalaza i evaluaciji odluke o liječenju u suglasju s etičkim načelima dobročinstva i neškodljivosti, transparentnosti i pravednosti (31-34).

ZAKLJUČAK

Evaluacija dijagnostičkih, specifičnih i eksperimentalnih terapijskih protokola u SjS zahtijeva multidisciplinarni i personalizirani pristup, danas, u osvjetljenje digitalne epohe i transhumanizma u kontekstu novih znanstvenih spoznaja, primjeni P4 medicine i implementaciji UI. Analiza morfoloških i histopatoloških obilježja slinovnica, imunoloških parametara u odnosu na heterogenu kliničku simptomatologiju – glandularnog i ektraglandularnog očitovanja lokalne i sustavne autoimunosti suočava nas s impresivnim procesuiranjem i brzinom interpretacije mnoštva podataka – preciznim predviđanjem kliničkog tijeka i ishoda SjS. Oblikujući dijagnostičko terapijske algoritme, primjena UI obvezuje nas na odgovornost u spoznaji ograničenja UI i *cost/benefit* logike u selekciji bolesnika i primjeni diferentne terapije u odnosu na potencijalni ishod liječenja. „Quo vadis?“ pitanje je na koje odgovor nalazimo na individualnoj razini i razini institucija – u savjesnoj, etičnoj i stručnoj primjeni znanstvenih dostignuća u suglasju s izričajem autentične istine u našoj svakodnevici, nacionalnom i međunarodnom pravnom regulativom Parlamenta EU – na dobrobit naših bolesnika, sadašnjosti i budućnosti.

FINANCIRANJE: Autorica za rad nije primila nikakva sredstva.

IZJAVA O SUKOBU INTERESA: Autorica izjavljuje da nije u sukobu interesa.

LITERATURA / REFERENCES

1. Ramos-Casals M, Baer AN, Brito-Zerón MP, Katherine M, Bouillot HC, Retamozo S i sur. 2023 International Rome consensus for the nomenclature of Sjögren disease Manuel. *Nat Rev Rheumatol*. 2025;29:426–437.
2. Kamounah S, Sembler-Møller ML, Nielsen CH, Pedersen AML. Sjögren's syndrome: novel insights from proteomics and miRNA expression analysis. *Front Immunol*. 2023;14:1183195.
3. Markeljević J: Sjögrenov sindrom. Poglavlje 24. U: Sertić J i sur: Klinička kemija i molekularna dijagnostika u kliničkog praksi. Sveučilišni udžbenik. Medicinska naklada, Zagreb; 2014. str. 214 -220.
4. Markeljević J: Interdisciplinarni pristup u dijagnostici i liječenju sustavnih i lokalnih očitovanja Sjögrenovog sindroma, U: Opće zdravlje kroz oralno zdravlje, Ur: Mravak Stipetić M i sur, HKDM, Zagreb, 2019. str. 137-143.
5. Zhan Q, Zhang J, Lin Y, Chen W, Fan X, Zhang D. Pathogenesis and treatment of Sjogren's syndrome: Review and update. *Front Immunol*. 2023;14:1127417.
6. European Partnership for Personalised Medicine – EP PerMedhttps (PROMISE- PersonAlisation of RelApse risk in autoimmune DISEase). Dostupno na: www.eppermed.eu (pristupljeno 1. listopada 2025.)
7. EP PerMed JTC2024: Identification or Validation of Targets for Personalised Medicine Approaches (PMTargets) European Alliance for Personalised Medicine, PerMedhttps. (BATMAN, BOB1 as a therapeutic target and biomarker of autoimmunity to lymphoma progression). Dostupno na: www.eppermed.eu (pristupljeno 1. listopada 2025.)
8. Markeljević J: Medicinska etika u svjetlu personalizirane medicine. Poglavlje 3. U: Sertić J i sur: Klinička kemija i molekularna dijagnostika u kliničkoj praksi. Medicinska naklada, Zagreb; 2014, str. 21-25.
9. Markeljević J, Šarac H: Kulturološki utjecaji i etika u poimanju i tretiranju doživljaja boli. Poglavlje 3. U: Bol – peti vitalni znak. Ur.: Lončar Z, Rotim K. Zdravstveno Veleučilište, Zagreb; 2016. str. 31–40.
10. Markeljević J: Transhumanizam: Quo Vadis Croatia? U: Život biraj – Elegie Vitam. Zbornik radova prigodom 75. rođendana msgr. prof. dr. sc. Valentina Požaića, Ur: Ivan Antuović, Ivan Koprek, Pero Vidović, izd. Institute of Philosophy and Theology, SJ, Zagreb, 2020. str. 233–247.
11. Tian Y, Yang H, Liu N, Li Y, Chen J. Advances in Pathogenesis of Sjögren's Syndrome. *Journal Immun Res*. 2021;5928232.
12. Li XX, Maitiayer M, Tan Q, Huang WH, Liu J, Liu ZP i sur. Emerging biologic frontiers for Sjogren's syndrome: Unveiling novel approaches with emphasis on extra glandular pathology. *Front Pharmacol*. 2024;15:1377055.
13. Markeljević J, Batinić D, Užarević B, Božikov J, Čikeš N, Babić-Naglić D i sur. Peripheral blood CD5+ B cell subset in the remission phase of systemic connective tissue diseases. *J Rheumatol*. 1994;21:2225–2230.
14. Markeljević J, Šarac H, Božina N, Henigsberg N, Šimić M, Čičin-Šain L. Serotonin transporter gene polymorphisms: Relation with platelet serotonin level in patients with primary Sjögren's syndrome. *J Neuroimmunol*. 2015;282,104–109.
15. Sarac H, Markeljevic J, Mokrovic G, Erdeljic V, Bozina N, Cicin-Sain L. Platelet serotonin in primary Sjögren's syndrome: Level and relation with disease activity. *J Neuroimmunol*. 2012;251:87–89.
16. Tromby V, Manfrè LG, Chatzis Arends AG, Tzioufas H, Bootsma L, Quartuccio E i sur.. Clinical manifestations, imaging and treatment of Sjögren's disease: one year in review 2024. *Clin Exp Rheumatol*. 2024;42:2322–2335.
17. Pelkas C, Franke KB, Vincent FB, Rischmueller M. Novel therapies in Sjögren's disease: A systematic review of the literature. *Best Pract Res Clin Rheumatol*. 2025;102084.
18. Shiboski CH, Shiboski SC, Seror R, Criswell LA, Labetoulle M, Lietman TM i sur. International Sjögren's Syndrome Criteria Working Group. 2016 American College of Rheumatology/European League Against Rheumatism classification criteria for primary Sjögren's syndrome: A consensus and data-driven methodology involving three international patient cohorts. *Ann Rheum Dis*. 2017;76:9–16.
19. Seror R, Bowman SJ, Brito-Zeron P, Theander E, Bootsma H, Tzioufas A i sur. EULAR Sjögren's syndrome disease activity index (ESSDAI): a user guide. *RMD Open*. 2015;1:e000022.
20. Mihai A, Caruntu C, Jucut C, Blajut FB, Casian M, Opris-Belinski i sur. The spectrum of extraglandular manifestations in primary Sjögren's syndrome. *J Pers Med*. 2023;13:961.
21. Fabijanić I, Markeljević J, Markov-Glavaš D. Fine-needle aspiration cytology, salivary gland ultrasonography, and sialography in the evaluation of primary Sjögren,s syndrome. *Scand J Rheumatol*. 2006;35:77–78
22. Glavina A, Biočina-Lukenda D, Mravak-Stipetić M, Markeljević J. Oral symptoms and lesions in SARS-CoV-2-positive patient. *Oral Dis*. 2022;28 Suppl 1(Suppl 1):979–980.
23. Sarac H, Markeljevic J, Erdeljic V, Josipovic-Jelic Z, Hajnsek T, Klapan T i sur. Signal hyperintensities on brain MRI in patients with primary Sjögren's syndrome and frequent episodic tension-type headache: relation with platelet serotonin level and disease activity. *J Rheumatol*. 2013;40:1360–1366.
24. Markeljević J. Sjögrenov sindrom. U: Interna medicina. Ur: Vrhovac B i sur. Sveučilišni udžbenik. Naprijed, Zagreb, 2003,1391–1399.
25. Sjögren's Foundation [Internet]. Dostupno na: www.sjogrens.org (pristupljeno: 1. listopada 2025.)
26. Zhao T, Zhang R, Li Z, Qin D, Wang X. Novel and potential future therapeutic options in Sjögren's syndrome. *Heliyon*. 2024;10:e38803.
27. Blagov AV, Kashtalap VV, Lapshina KO, Karimova AE, Asoyan AZ, Orekhov A. New strategies for treating Sjogren's syndrome. *Cell Mol Biol (Noisy-le-grand)*. 2025;71:111–119.

28. Duquesne J, Basseto L, Claye C, Barnes M, Pontarini E, Gallagher-Syed A i sur. Machine learning to classify the focus score and Sjögren's disease using digitalised salivary gland biopsies: a retrospective cohort study. *Lancet Rheumatol.* 2025;S2665-9913(25)00181-X.
29. Ren Y, Xia W, Wu J, Yang Z, Jiang Y, Wen Y i sur. Artificial intelligence-based prediction of organ involvement in Sjogren's syndrome using labial gland biopsy whole-slide images. *Clin Rheumatol.* 2025;44:2919–2927.
30. Bharaj TK, Skarstein K. Can AI be used to classify the focus score in Sjögren's disease?. *Lancet Rheumatol.* 2025;S2665-9913(25)00258-9.
31. Moingeon P. Artificial intelligence-driven drug development against autoimmune diseases. *Trends Pharmacol Sci.* 2023;44:411–24.
32. Markeljević J, Sarac H: Palijativna skrbi u svjetlu medicinske etike i posthumanizma. Poglavlje 3. U: Palijativna skrb u zajednici. Ur: Lončar Z, Katić M, Jureša V. *Medicinska naklada*; Zagreb; 2018, str. 12–19.
33. European Parliament. Što je umjetna inteligencija i kako se upotrebljava? Dostupno na: <https://www.europarl.europa.eu › expert › story>. (pristupljeno 1. listopada 2025.)
34. First regulation on artificial intelligence. [Internet] Dostupno na: <https://www.europarl.europa.eu/topics/en/article/20230601STO93804/eu-ai-act-first-regulation-on-artificial-intelligence> (pristupljeno 1. listopada 2025.)