




Сјогренов синдром

Прим.др. Снежана Јанковић



**Постоје многе класифікације
реуматских болести, али за
сваку постоји одређена
примедба.**

КЛАСИФИКАЦИЈА РЕУМАТСКИХ БОЛЕСТИ

I Запаљењске реуматске болести

II Дегенеративне реуматске болести

III Ванзглобни реуматизам

**IV Ретке реуматске болести и
парареуматска оболења**

Запалењске реуматске болести

- **I. Идиопатски артритиси**
 - A) Примарно зглобна оболења**
 - Реуматска грозница**
 - Реуматоидни артритис**
 - Јувенилни идиопатски артритис**
 - Спондилоартропатије**

Запалењске реуматске болести

- *I. Идиопатски артритиси*
 - Б) Системске болести везивног ткива*
 - Системски еритемски лупус
 - Системска склероза
 - Инфламацијске миопатије
 - Системски васкулитиси

Запалењске реуматске болести

- **2. Метаболичке артропатије**
- **Гихт**
- **Охронозна спондилоартропатија**
- **Артропатија у хемосидерози**
- **Артропатија у Wilsonovoj болести**
- **Болест депоновања *калцијум-пирофосфатдихидрата***

Запалењске реуматске болести

- **3. *Инфекцијски артритиси***
- **Бактеријски**
- **Вирусни**
- **Изазвани гљивицама**
- **Изазвани паразитима**

Дегенеративне реуматске болести

- **Периферних зглобова-артрозе/у англосаксонској литератури-артритис**
(коксартроза, гонартроза, итд.)
- **Кичменог стуба**
(спондилоза, спондилоартроза, ункартроза, дискартроза)

Ванзглобни реуматизам

- **Ентезопатије**
- **Бурзитис**
- **Тендинитис**
- **Тендовагинитис**
- **Фасциитис**
- **Фибромиалгија**
- **Целулитис**
- **Перинеуритис**

Ретке реуматске болести и парареуматска оболења

- ***Интермитентни реуматски синдроми***
(Интермитентна хидрартоза, Палиндромски реуматизам, Породична медитеранска грозница, Морбус Бехџет итд.)
- ***Друге ретке реуматске болести***
(Синдром хипермобилности зглобова, тумори зглобова, итд.)
- ***Реуматски синдроми у другим болестима***
(у болестима крви, плућа, ендокриног, гастроинтестиналног и кардиоваскуларног система)

Sy Sjogreni

- **Сјогренов синдром** (лат. *syndroma sicca*), (енгл . *Sjögren's syndrome*), **аутоимуна егзокринопатија**, (енгл. *autoimmune exocrinopathy*.) је хронична аутоимунска болест и инфламаторно обољење са пролиферацијом лимфоцита који прогресивно уништавају егзокрине жлезде.
- Смањена секреција сузних и пљувачних жлезда, без системске аутоимуне болести, означава се као „суви комплекс“.

Болест је 1933. први описао шведски лекар Хенрик Шегрен (*Henrik Sjögren* 1899-1986) по коме је синдром добио назив



Историјат

- Године 1929. Хенрик Самуел Конрад Шегрен (*Henrik Samuel Conrad Sjögren 1899-1986*), шведски очни лекар, приметио је код неких пацијента појаву сувоће у очима и устима, праћену болом у зглобовима. Сличне симптоме болести код три болесника 1925. уочио је и Анри Гужеро *Henri Gougerot 1881-1955*, француски дерматолог који их је описао као прогресивну атрофију пљувачних жлезда повезану са сувим очима, устима, и сувом вагином, (па се у литератури, за означавање ове болести, може наћи и назив Сјегрен-Гужероов синдром (енгл. *Sjögren-Gougerot syndrome*)).

- Болест се карактерише смањеним стварањем суза - **керофталмија** (суве очи), пљувачке - **керостомија** (сува уста) и **увећањем паротидних (доушних) жлезда**, због имунолошки изазваног оштећења сузних и пљувачних жлезда.
- Ова тријада поремећаја позната је и као „суви комплекс“ - (лат. *siccus-suv*)

Облици

- **Примарни Сјогренов синдром** ($1^{\circ}SyS$), који се испољава као изоловани облик болести егзокриних жлезда са сувим кератроконјуктивитисом и ксеростомијом (код жена и сувоћом гениталног тракта/вагине). Примарни Сјогренов синдром се јавља у око 50% случајева према подацима „Сјогрен фондацији Америке“ (енгл. *Sjogren's Foundation of America*)....., *Примарни Сјогренов синдром је у последњој деценији у жижи експерименталне и клиничке реуматологије и имунологије као модел за разумевање аутоимуности. (Н. Татал)*
- **Секундарни Сјогренов синдром**, са сложенијом клиничком сликом која се јавља се у склопу неке системске (аутоимуне) болести везивног ткива (*СБВТ*) (нпр, системски еритемски лупус, реуматоидни артритис, системска склероза, криоглобулинемија, нодозни полиартеритис).

Епидемиологија

- Сјогренов синдром је распрострањен у целом свету и јавља се у свим људским расама подједнако. Преваленца Сјегреновог синдрома варира између 0,02% и 6%, у зависности од истраживачке студије, старости становништва, примењених дијагностичких критеријума за класификацију симптома и врсте тестова који су коришћени у дијагностици. Зато се према истраживањима у САД Сјегренов синдром јавља у широком распону од 0,1 до 4% становништва ове земље, једним делом и као последица недостатака јединствених дијагностичких критеријума. У Сједињеним Државама, по једној студији болује од ове болест између 500.000 и 2 милиона одраслих особа, а по другој око 4 милиона. Преваленца примарног Сјогреновог синдрома, применом дијагностичких америчко-европских критеријума, процењена је на 2,7% у недавној студији спроведеној у амбулантно лечених болесника у Мексику. Друга студија користећи исти дијагностичке критеријуме открива много мању преваленцу Шегреновог синдрома од свега 0,09%, на северозападу Грчке.
- Студија спроведена у грчкој, привидно здравој, геријатријској популацији (*старости ≥ 65 година*) утврдила је преваленцију примарног Сјегреновог синдрома од 4,8%. Ови пацијенти су имали објективне доказ о кератоконјунктивитиса сика и/или ксеростомије са позитивним налазом биопсије усних пљувачних жлезда. Раније спроведене студије у Великој Британији наводе учесталост Шегреновог синдрома од 3,3% у геријатријских болесника. Међутим, дијагноза ни код једног од ових болесника није документована хистолошким налазом.
- Сјогренов синдром је други по учесталости аутоимунски поремећај код одраслих особа, одмах после реуматоидног артритиса. Примарно је најзаступљенији код жена најчешће у менопаузи, (*женско-мушки однос је 9 : 1*).

Пол

- Од Сјогренов синдром значајно чешће оболевају особе женског пола (до 95%). Однос јављања болести између женског и мушког пола је 9:1. У једној међународној мултицентричној педијатријској студији женско:-мушки однос је 7:1, а у систематизовано прегледаној литератури 6:1. Подаци у САД из 2011. наводе да је *„женско мушки однос око 24:1”, што значи да су од око 95% људи који пате од Сјегренов синдрома жене.“*

Старост

- Од Сјогреновог синдрома подједнако могу оболети пацијенти свих узраста, али се нешто учесталије јавља код старијих људи. Почетак болести је најчешћи између четврте и шесте деценије. Просечна старост болесника у моменту дијагностиковања је 52 године. Код жена, болест се у већини случајева јавља у менопаузи, али се такође може јавити и код младих жена између 20 и 30 године.
- Сјогренов синдром, код деце се јако ретко јавља, а на основу спроведених студија просечна старост деце је била 10 година
- Симптоми често попуштају временом

Патогенеза

- Патогенеза болести је недовољно изучена. Научници верују да постоји генетичка основа за настанак ове болести која је у порасту, а запажена је и корелација болести са бројним непознатим факторима, као што су еколошки отрови, хормони, вируси итд, под чијим утицајем започињу аутоимунски поремећаји који су у основи појаве и даљег развоја Сјегреновог синдрома

- Повећана стопа морталитета од Сјогреновог синдрома најчешће је ако се он јавио у склопу системског еритемског лупуса, реуматоидног артритиса, и примарне билијарне цирозе јетре.
- Као последица инфилтрације лимфоцитима, у 10% болесника може се развити псеудолимфом, лимфопролиферативни процес.
- У око 10% ових болесника може да се развије нехочкинов лимфом (1% свих болесника са Сјогреновим синдромом).
- Болесници са примарним обликом Сјогреновог синдрома код којих се не развијају лимфопролиферациони поремећаји имају нормалан животни век

Етиологија

- Тачан узрок Сјогреновог синдрома је непознат, иако је он предмет интересовања многих научника и бројних истраживања. Сва досадашња истраживања указују на корелацију имуногенетичког фенотипа и имуносеролошког профила болести и значајне улоге наследних фактора у настанку болести при чему се не искључује и утицај других чиниоца. Учешће наследног фактора потврђују чешће обољевање особа у чијим породицама постоји неко ко болује од Сјогреновог синдрома или особа у чијим породицама постоје блиски рођаци са аутоимуном болешћу као што је системски лупус, болести штитне жлезде или јувенилни дијабетес. Како се клиничка слика Сјогреновог синдрома може видети и са знацима вирусне инфекције; хепатитисом С, вирусном хуманом имунодефицијенцијом (ХИВ) и хуманим Т-ћелијским лимфотрофичним вирусом (HTLV), не искључује се и могућа улога вируса у настанку ове болести

- Примарни облик Сјогреновог синдрома се јавља без знакова неког другог (основног) реуматичног обољења,
- Секундарни Сјогренов синдром је повезан са другим (основним) реуматичним болестима, као што су системски еритемски лупус, реуматоидни артритис, или склеродерма. С обзиром на преклапање Сјогреновог синдрома са многим другим сродним реуматичким болестима, понекад је тешко одредити да ли су клиничке манифестације искључиво последица Сјогреновог синдрома или су изазване једним од заједничких поремећаја.

- Када су у Сјогреновом синдрому захваћене сузне жлезде испољава се сувоћа очију која води у надражај ока и смањено стварање суза, што повећава ризик за настанак инфекције и оштећења рожњаче. У случају захваћености пљувачних жлезда јавља се сувоћа усне дупље, отежано гутање, пропадање зуба, болови и отицања слузокоже усне дупље коју прате честе инфекције.
- У ређим случајевима у Сјогреновом синдрому код жена могу бити захваћене вагиналне жлезде што изазива сувоћу слузокоже вагине и болне сношаје и честа запаљења.
- У секундарном облику Сјогреновог синдрома који не обухвата промене на жлездама, јављају се: болови у зглобовима, Рејноов феномен, увећање лимфних чворова (лимфаденитис), и болести бубрега, живаца и мишића.
- Ретка компликација Сјогреновог синдрома је васкулитис, затим Хашимотов тиреоидитис који узрокује хормонски дисбаланс. Гастроезофагеални рефлукс је често повезан са оштећењем ткива које захваћени крвни судови снабдевају крвљу.
- Сјогренов синдромом често прати и појава аутоимуног тиреоидитиса . Ретка болест, као што је примарна билијарна цироза, често је повезана са Сјогреновим синдромом. Код мањег броја оболелих од Сјогреновог синдрома може се јавити лимфом (рак лимфних чворова), најчешће након дугогодишњег трајања болести.

Могући етиолошки фактори у Сјогреновом синдрому

Фактори	Могући узроци
Генетички фактори	<ul style="list-style-type: none">• Присуство <i>HLA-DRB1</i>, <i>HLA-DRB3</i>, <i>HLA-DR5</i>, <i>HLA-DRw11</i>, <i>HLA-DR52</i>, <i>HLA-DRw53</i>, и других <i>HLAs</i> фактора повећавају ризик од Сјогреновог синдрома.• Полиморфизам маноза-обавезујућег лецитина гена је највроватније један од генетичких фактора који одређује осетљивост појединца на Сјогренов синдром.
Вирусне инфекције	<ul style="list-style-type: none">• Епштајн-Бар вирус• <i>HTLV-1</i> и <i>HIV-1</i>• Хумани херпес вирус 6• Вирус С хепатитиса• Цитомегаловирус
Аутоимуни поремећаји	<ul style="list-style-type: none">• Губитак имуно толеранције• Продукција различитих антитела, (нпр. eg, <i>ANA</i>, <i>anti-Ro</i>, <i>anti-La</i>)
Остало	Поремећаји апоптозе Недостатак адреналних и гонадалних стероидних хормона.

Клиничка слика

- Клиничке манифестације ове болести могу бити проширене захватањем других егзокриних жлезда, висцералних органа, нервног система и крвних судова, са повећаним ризиком од појаве лимфома, али и артралгија, артритиса, Рејноовог феномена, миалгије, болести плућа, болести гастроинтестиналног тракта, леукопеније, анемије, лимфаденопатија, неуропатија, васкулитиса, бубрежне тубуларне ацидозе

- Сувоћа ока може довести до хроничног кератоконјунктивитиса и ерозије рожњаче.
- Сувоћа у устима доводи до каријеса, фисура, инфекција кандидом, отежаног говора и гутања хране. Ови болесници су често недијагностиковани или су неадекватно лечени годинама.
- Сувоћа уро-гениталног тракта је често добра подлога за инфекције и препрека је за нормалан сексуални живот

Суве очи и уста

Сјогренов синдром, је болест егзокриних жлезда, те су присутни доминантни симптоми и знаци: смањена функција сузних и пљувачних жлезда, које последично прате остале манифестације болести. Поремећаји жлезданих функција који највероватније настају због прогресивне инфилтрације жлезда лимфоцита и постепеног уништавања егзокриног жлезданог ткива, доводе до појаве карактеристичних клиничких манифестација болести:

- Осећај гребање у очима, осетљивост на светлост и замарање очију. Симптоми се обично погоршавају током дана, вероватно због већег испаравања и онако оскудниог воденог слоја у оку. Неки пацијенти се ујутру буде са озбиљним, тешкоћама у отварању очих капака.
- Сушење слузокоже усне дупље које изазива потешкоће при говору или развој промуклост, отежано гутање(дисфагија) и потешкоће при ношењу зубних протеза.
- Учесталост каријеса зуба и пародонтопатија
- Смањен осећај укуса и мириса.
- Напрснућа (рагаде) на језику и устима.
- Крусте (красе) носне слузокоже (понекад праћене крварењем из носа),
- Сувоћа вулве и вагине, отежан коитус.

У основи ових поремећаја лежи пре свега: хипосаливација (смањено излучивање пљувачке са израженим симптомима сувоће уста и хиполакримација (смањено излучивање суза праћено сувим кератоконјунктивитисом),

Паротитис

- Понављајући (рецидивирајући) оток доушне (паротидне) жлезде.
- Хронично увећање доушне жлезде, које код неких болесника може бити енормно изражено, па те особе имају физичке и психичке (естетске) сметње.

Ванжлездане манифестације

- Код око половине болесника са Сјогреновим синдромом поред клиничких манифестација изазваних примерним оштећењем егзокриних жлезда, могу бити присутне и тзв. ванжлездане манифестације (тзв. екстрагландуларни поремећаји). Екстрагландуларни поремећаји према досадашњим истраживањима разврставају се у две категорије;
- *Периепителијални инфилтративни поремећаји*, у које спадају; нефритис, инфилтација јетре и бронхиолитис. Ови поремећаји су у начелу спорог и бенигног тока.
- *Екстраепителијални екстрагландуларни поремећаји*, у Сјогреновом синдрому, који су повезани са хиперреактивношћу Б-ћелија, хипергамаглобулинемијом, и имунским комплексом обухватају; васкулитис („опипљива пурпура“, енгл. *Palpable Purpura*) гломерулонефритис, и периферну неуропатију. Екстраепителијални манифестације се јављају у каснијој фази Сјогреновог синдрома и често су повезане са већим ризиком за малигнизацију трансформацијом промена у лимфом..

Плућни симптоми

- Плућни поремећаји се јављају у 9-29% болесника, и исти су у примарном и у секундарном облику Сјогреновог синдрома.
- Промене у плућима најчешће су изазване кератотрахеитисом (последица сувоће бронхијалне слузокоже), и манифестују се у облику: сувог наддражајног кашља, рецидивирајућих инфекције респираторних путева (трахеитис, бронхитис), фиброзе плућа, плућне хипертензије, грануломатозне инфилтрације и фиброзног алвеолитиса, са пратећом рестрикцијом вентилације плућа, поремећајем преноса гасова и диспнејом.

Гастроинтестинални симптоми

- Атрофички гастритис са гастроезофагеалним рефлуксом и езофагитисом (због атрофије слузокоже желуца и пратећом ахлорхидријом) један је од најчешћих функционалних поремећаја гастроинтестиналног тракта у Сјогреновом синдрому..
- Због успореног процеса варења, болесници са Сјогреновим синдромом, имају честе манифестације успореног (одложеног) пражњењења желуца које могу изазвати осећај ситости, нелагодност у виду тежине и мучнине у горњем делу стомака и нагон на повраћање.
- Ређе су у овој болести присутни симптоми акутног панкреатитиса, хепатомегалије и спленомегалије истовремено са примарном билијарном цирозом јетре и хепатитисом који се може јавити у око 13% болесника

Срчани симптоми

- У Сјогреновом синдрому срчани поремећаји могу бити изазвани перикардитисом и плућном хипертензијом, са пратећом симптоматологијом за ову врсту болести.
- Ортостатски симптоми који су повезани са поремећајем аутономне контроле крвног притиска и рада срца директно су условљени тежином поремећаја у Сјогреновом синдрому.
- Рејноов феномен је чест налаз у око 20% болесника са Сјогреновим синдромом.

Рејноов феномен



Кожне промене у Сјогреновом синдрому

Промене на кожи које се могу јавити у секундарном облику Сјогреновог синдрома карактерише пре свега сувоћа коже, коју прате и друге кожне промене: дерматитис, свраб, кожни чир, ануларни еритем (црвенило) и најзначајније су:

- Конфлуентни еритем коже са отоком и кератотичним променама,
- Еритематозна макуло-папулозна оспа која на крају постаје сливена на већој површини коже.
- Булозне лезије налик дисеминованом системском еритемском лупусу.
- Морбилиформна макуло-папулозна оспа
- Неспецифичне кожне ерупције, *прстенаста еритем у Сјогреновом синдрому уочен је код јапанских и полинежанских пацијената и може да личи на прстенасте лезије у субакутном облику еритемског лупуса*
- Васкулитис, који може прати појава кожног чира (*види слику*)
- Кожни Б ћелијски лимфом,
- Алопеција,
- Витилиго
- Површне улцерације (чиреви) на задњем делу тврдог непца, уснама, деснима и језику могу пратити наведене кожне промене.

Кожне промене у секундарном Сјогреновом синдрому



Неуролошки симптоми

- Промене од стране централног нервног система и кичмене мождине, према различитим студијама спроведеним у Сјогреновом синдрому, јављају се у 8-40% болесника.
- Манифестације неуролошких поремећаја су миелопатија, оптичка неуропатија, мишићни грчеви, дискретне когнитивне дисфункције и психијатријске манифестације (психоза, депресија и у 80% случајева), исхемичке енцефалопатија, епилепсија, интернуклеарна офталмоплегија итд. Међутим, значај ових лезија остаје нејасан јер се могу јавити и у другим болестима и неједначене су по полу и старости. Осим тога, ове лезије се погоршавају са годинама.
- У диференцијалној дијагностици увек треба имати у виду да узрок ових симптома могу бити и пратећи поремећаји као што су лупус, склероза мултиплекс, цереброваскуларна болест, и Алцхајмерова болест.
- Сензорне (13%), моторне (31%) или сензомоторне (11%) периферне неуропатије, као субклинички симптоми, могу се открити у око (55%) болесника са Сјогреновим синдромом. Као сензорни поремећаји могу се јавити и симптоми у облику дисталних парестезија.
- Мождане неуропатије се могу јавити у облику тригеминалне неуропатије или парализе живца лица (фацијалног живца).
- Евентуална појава мултиплог моонеуритиса захтева брзу дијагностику у правцу васкулитиса, односно моонуклеарне инфилтрације можданог паренхима и периферних нерава. На ово упућује нађена позитивна повезаност манифестација централног нервног система васкулитиса и анти-Ро(СС-А) антитела, као и њихова повезаност са тежим облицима неуролошких поремећаја.
- Прогресивна слабост и парализа мишића могу се јавити и секундарно као последица хипокалимије изазване бубрежном тубуларном ацидозом а не променама у нервног систему.

Бубрежни симптоми

- Код једне половине болесника са примарним Сјогреновим синдромом присутне су екстра-гландуларне манифестације, међу којима су и оне узроковане променама на бубрегу. Према подацима из различитих студија, преваленција захваћености бубрега код болесника са примарним Сјогреновим синдромом креће се од 25% до 67%. Најчешћи тип лезије бубрега је тубулоинтерстицијумски нефритис, чија је најважнија клиничка манифестација дистална ренална тубулска ацидоза. Најчешћи хистопатолошки налаз промена на бубрегу је тубулоинтерстицијумски нефритис који се карактерише лимфоцитном инфилтрацијом интерстицијума и тубуларног епитела, док се ређе описује гломерулонефритис као последица таложења имунских комплекса.
- Код болесника са примарним Сјогреновим синдромом тубуло-интерстицијумски нефритис често је асимптомски, а клинички се може испољити као дистална ренална тубуларна ацидоза или ређе као хипостенурија, протеинурија и/или бубрежна инсуфицијенција. Дистална ренална тубулска ацидоза описује се код 5-67% болесника са примарним Сјогреновим синдромом, а код 44% до 57% болесника праћена је смањеном гломерулском филтрацијом. Најчешће је асимптомска, али се може клинички испољити и хипокалијемија, парализама мишића, уролитијазом, а у околностима дуготрајне некомпензоване ацидозе може доћи до настанка метаболичке болести костију, као што је остеомалација.
- Камен у бубрегу (калкулроза), бубрежна тубуларна ацидоза и остеомалација могу изазвати секундарна оштећења на бубрежним каналићима (нефронима) и довести до развоја нефритиса, најчешћег бубрежног поремећаја у Сјогреновом синдрому .
- Интерстицијски циститис, са симптомима дизурије, и учестало ноћно мокрење, често се јављају у Сјогреновом синдрому.
- Гломерулонефритис такође може бити узрокован имунским поремећајима у Сјогреновом синдрому, али јако ретко, и обично је узрокован другим поремећајима (болестима) у Сјогреновом синдрому, као што су системски еритемски лупус, заједно са криоглобулинемијом.

Остали симптоми

- Малакслост, бол у зглобовима
- Симптоми аутоимунских болести, као што су тиреоидитис, пернициозна анемија, целијакија

Дијагноза и диференцијална дијагноза

- Дијагноза Сјогреновог синдрома се поставља на основу клиничких и лабораторијских карактеристика ове болести. Симптоми болести описани у клиничкој слици нису ограничени само на Сјогренов синдром. Симптоми сувоће егзокриних жлезда могу се наћи и у великом броју других поремећаја, укључујући; реуматоидни артритис, системски еритемски лупус, системску склерозу, примарну билијарну цирозу јетре, фибромијалгију и друге реуматичне болести што лекари морају диференцијално дијагностички имати у виду при коначном постављању дијагнозе.

Сувоћу у устима могу изазвати и; лекови (*нпр. Антихолинергицима и антидепресивима*), хроничне генерализовани сиалоденитис, хроничне вирусне инфекције (*нпр. Хепатитис С*) и терапија зрачењем главе и врата код малигнух тумора.

Утврђивања дијагнозе Сјогреновог синдрома у старијих болесника, захтева што квалитетнију историју болести којом треба обухватити и употребу лекова из групе трицикличних антидепресива и антипсихотика, који могу изазвати симптоме сувих уста, који су израженији у овој популацији. У студији спроведеној код старијих болесника (*између 65 и 84 године старости*), отприлике (27%) наводи да пати од сувоће очију или устију, а значајан број испитаника (62%) је имало симптоме сувоће устију, потенцијално изазване лековима, што истиче значај правилно узете историје болести. Преваленца симптома сувоће у устима се повећава са годинама, и процењује се на око (17%) у особа старије популације.
- Отицање (едем) пљувачних жлезда може да буде присутно и другим болестима, и зато у дијагностици Сјогреновог синдрома је неопходно искључити и друге узроке, као што су акутне и хроничне вирусне или бактеријске инфекције, туморе, алкохолизам и грануломатозне болести (као што је саркоидоза).

Диференцијална дијагноза

- Анксиозност
- Запаљење десни
- Артритис, реуматоидни
- ХИВ инфекција и АИДС-а
- Кандидијаза
- Склероза мултиплекс
- Коњунктивитис
- Заушке
- Абразија рожњаче
- Миопатије
- Ерозија рожњаче и улцерозни кератитис
- Системски еритемски лупус
- Неуропатије
- Нежељена дејства лекова (нпр. сува уста)
- Тумори пљувачне жлезде (бенигни и малигни)
- Булимија
- Хронични панкреатитис

Лабораторијске анализе

- Неке лабораторијске анализе се могу применити за процену функционалног стања пљувачних и сузних жлезда у Сјогреновом синдрому. Међутим ниједан тест није довољно осетљив или специфичан у дијагностици Сјогреновог синдрома и зато се болест може правилно дијагностиковати тек када позитивне резултате различитих тестова прате и карактеристични субјективни симптоми и серолошки поремећаји.
- Резултати лабораторијских анализа могу да укажу на следеће:
 - Повишена вредност седиментације еритроцита
 - Анемија
 - Леукопенија
 - Еозинофилија
 - Хипергамаглобулинемија
- Хематолошки поремећаји су веома чести у Сјогренов синдром. У студији спроведеној код 380 болесника са овом болешћу, 20% је имало анемију (са хемоглобином <11 г/л), 16% леукопенију и 13% тромбоцитопенију. Хипергамаглобулинемија и увећана седиментација еритроцита (већа од 50 мм/час), јавља се у 22% болесника.
- Присуство антинуклеарних антитела, посебно анти-Ro и анти-La
- Присуство реуматоидног фактора
- Присуство анти-алфа-фодрин антитела (поуздан дијагностички маркер у јувенилном облику Сјогреновог синдрома)
- Атипична аутоантитела у 82 болесника са примарним Сјогреновим синдромом су процењене. Имунолошка преклапање (дефинисано као присуство аутоантитела типично за друге системске аутоимуне болести) је евидентно у 20% болесника са примарним Сјогреновим синдромом. Клинички значај ових антитела је атипичан због широких варијација.

Биопсија

- Биопсија малих пљувачних жлезда може бити веома корисна у дијагностици Сјогреновог синдрома као један од објективних критеријума који је због свог значаја укључена и у Америчко-европску класификацију критеријумима (види табелу). Биопсија се обично врши на доњој усни. Класична карактеристика хистолошког налаза у Сјогреновом синдрому је фокална пролиферативна лимфоцитна колекције у оквиру режњева жлезде, атрофија ацинуса и губитак жлезаних ћелија.
- Међутим, лимфоцитна инфилтрација у мањим пљувачним жлездама није специфичан налаз за Сјогренов синдром јер се сличан налаз може појавити у здравих особа старије животне доби, у другим аутоимуним реуматичним болестима а понекад и код здравих млађих особа. Старошћу изазване ацинарна атрофије, фиброза и дуктална проширења пљувачних жлезди такође су описана и у старијих особа до девете деценије живота.
- Полазећ од ових чињенице, извршена је стандардизација хистолошко дијагностичких критеријума са циљем да се постигне већа поузданост налаза у биопсији усне, са акцентом на ниво лимфоцитне инфилтрације. Гринспенов систем оцењивања и утврђивања броја жаришта лимфног ткива, дефинисан је као збир ≥ 50 лимфоцита на 4 mm^2 . Дефинитивно потврђивање дијагнозе Сјогреновог синдрома захтева више од једног фокуса у 4 mm^2 у биопсијском налазу.
- Дијагноза Сјогреновог синдрома се зато не би требало да се заснива искључиво на налазу биопсије малих пљувачних жлезда, већ на биопсији и постојању и других клиничких и серолошких карактеристика за процену Сјогренове болести.

Ревидирани критеријуми за класификацију Сјогреновог синдрома из 2002.

Облик болести	Критеријуми
Примарни Сјогренов синдром	<p>Код пацијената без секундарног обољења, основни Сјогренов синдром се може дефинисати на следећи начин:</p> <p>А — Присуство било која четири критеријума од наведених шест указују на могући примарни Сјогренов синдром, све док се позитивним налазом из критеријума четири (хистопатолошки налаз) или критеријума шест (серолошки налаз) то не потврди.</p> <p>Б — Присуство било која три од четири објективна критеријума (или, критеријума три, четири, пет и шест)</p> <p>Ц — Правилна примена ове класификације, уз друге расположиве методе, представља валидну алтернативну методу у дијагностици, и треба је правилно користити у клиничко-епидемиолошким анкетама.</p>
Секундарни Сјогренов синдром	<p>Код пацијената са могућим секундарним обољењем (нпр. са добро дефинисаном болешћу везивног ткива), на постојање секундарног Сјогреновог синдрома указује; Постојање критеријума из става један и два (очни или орални симптоми) Постојање најмање два симптома-знака наведених у критеријумима у ставовима три, четири и пет.</p>
Критеријуми за искључење Сјогреновог синдрома	<p>У анамнези постоје подаци о зрачењу главе и врата Инфекција хепатитисом Ц Присуство хроничне имунодефицијентне болести (СИДА, АИДС) Већ постоји лимфом Саркоидоза Примењен графт код оболеле особе. Коришћени антихолинергични лекови (краће од четири времена полураспада лека)</p>

Тестови за потврду смањене секреције суза

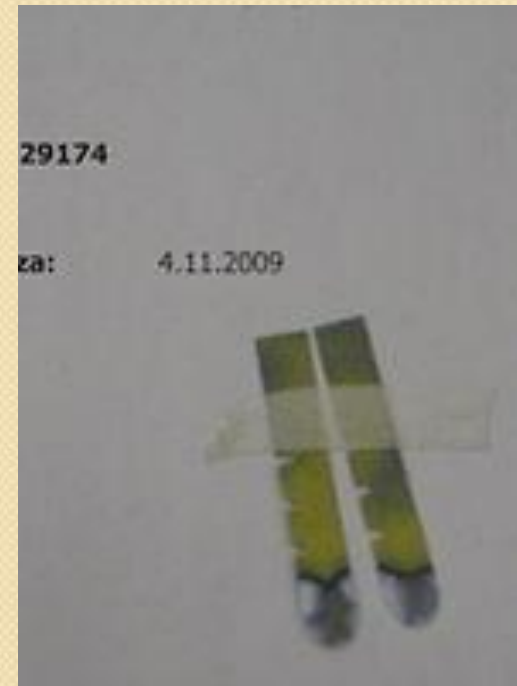
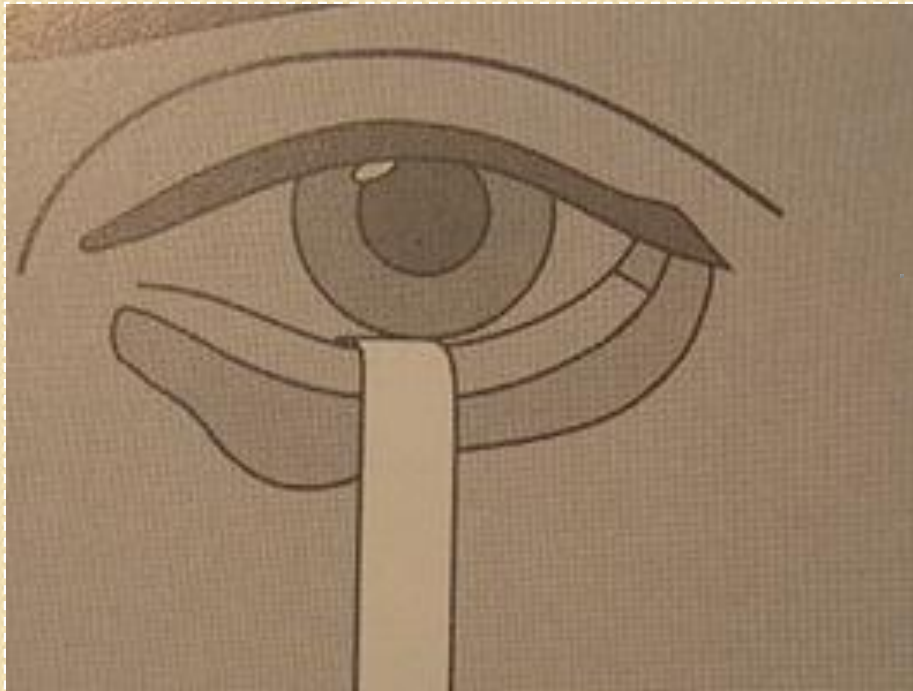
- Објективне доказе о смањеној секрецији суза или пљувачке треба тражити тек након добијања детаљних анамнестичких података из историје болести, обављеног комплетаног физичког прегледа болесника „сувим симптомима“ и дијагностичких тестова.

Ширмеров тест

- Најпрактичнији тест за утврђивање количине излучених суза који се данас користи у офталмологији осмислио је Ото Ширмер (*Otto Schirmer 1864-1918*) немачки офталмолог 1904. Тестом се одреређује количина воденог слоја прекорнеалног сузног филма.
- Тест се изводи тако што се 5 мм траке стерилног филтер папира урања у форникс бочне трећине доњег очног капка, а 25 мм оставља да виси са спољне стране. (*види слику доле лево*). Тест се изводи веома лако у клиничким и амбулантним условима, без анестезије или са локалном анестезијом ока (и тада носи назив »основни Ширмеров тест«).
- Квашење трака филтер папира сузама у дужини већој од 15 мм после 5 минута је нормалан налаз, а квашење мање од 5 мм након 5 минута сматра се „позитивним“ налазом (*види слику доле десно*). Недавна студијска процена дијагностичких критеријума Ширмеровог теста дала је осетљивост од 42% и специфичност од 76% у Сјогреновом синдрому.
- Код старијих особа, резултате Ширмеровог теста је понекад тешко протумачити, што потврђује студаја у којој је од 62, наизглед здравих старијих особа, у 22% испитаника утврђен позитиван налаз Ширмеровог теста.

Начин извођења теста

Позитиван налаз у
Сјогреновом синдрому



Ширмеров тест

- **Бенгалски тест**

Бојење розе бенгалом слузокоже ока, диференцирају се девитализоване (беживотне) епителне ћелије, од оних са нормалним особинама.

- **Тест пуцања прекорнеалног филма**

Време пуцања прекорнеалног филма, мери се после укапавања флуоросцеина у око. Његове нормалне вредности су 10 и дуже секунди.

Терапија

- Терапија Сјогреновог синдрома за сада није у потпуности успешна. У циљу лечења примењују се: препарати који обезбеђују влажност и заштиту површине слузокожа очију и уста,
- хормони,
- витамини А, Б, Ц и Д,
- антимааларични лекови,
- имуносупресивни и антиинфламаторни лекови,
- системски кортикостероиди итд.
- Сви ови медикаменти имају клиничке ефекте, али и значајне нежељена дејства и неизвесне резултате у дужем току болести. Зато кажемо да је њихова употреба углавном заснована на емпиријским доказима о њиховој ефикасности, а не на разумевању њиховог механизма дејства на имунски систем. Зато је најприхватљивији приступ лечењу Сјогреновог синдрома емпиријски и симптоматски.
- Лечење Сјогреновог синдрома треба започети применом једноставних препарата за ублажавање главних симптома а то је сувоћа уста и очију.

Сувоћа очију

- Кератоконјунктивитис сика („сувоћа очију“) је поремећај који се не може излечити, али се субјективе тегобе болесника могу смањити и спречити појава даљег оштећења очију. Најчешће методе лечења сувоће у очима су:
 - *Употреба „вештачких суза“*. Учинак дејства ових препарата може бити временски ограничен (краткотрајан), и зато се оне примењују онолико често колико је потребно за одржавање константне влажности слузокоже ока. У саставу очних капи (вештачких суза) налази се и конзерванс који у бочици инхибира раст бактерија и било које супстанце која може да изазове инфекцију ока, што омогућава примену лека и до месец дана након отварања бочице. Болесници који имају нежељену реакцију на растворе који у себи садрже конзерванс, могу користити „вештачке сузе“ без конзерванса. Данас се у пракси најчешће користи препарат; (енгл. *Lacrisert - (hydroxypropyl cellulose ophthalmic insert)*).
 - *Очување количине постојећих суза*, (силиконским чепићима, меким контактним сочивима, облитерацијом отвора сузног канала)
 - *Уклањање сувишног муцина.*

Сувоћа усне дупље

- Као и код сувоће очију сувоћа слузокоже у устима се сузбија применом разних препарата који треба да замене пљувачку. У употреби су разни гелови и спрејеви за уста. Неки од производа који су доступни болесницима у себи садрже флуор и њихова употреба се препоручује у особе са дентицијом. Као и код вештачких суза већина оралних препарата је краткотрајног деловања и зато их треба користити онолико често колико је то потребно. Данас се у пракси најчешће користе препарати; *Evoxac* (цевимелин), *Salagen* (пилокарпин хидрохлорид) и *Numoisyn*.
- Уколико субјективни симптоми болести постају озбиљни, а конзервативно лечење не даје резултате, може се спровести хируршко лечење субтоталном или тоталном паротидектомијом, која болеснику може пружити извесно олакшање.
- Едукација болесника и редовни контакт са реуматологом, стоматологом и офталмологом од виталног су значаја за даљи ток и коначан исход болести. Опште информације које болесници са Сјогреновим синдромом могу добити на интернету, у популарним брошурама и удружењима за самопомоћ као што су асоцијације болесника са Сјогреновим синдромом, од великог су значаја у процесу едукације болесника о њиховој болести и облицима лечења.

Компликације

- *Инфекције паротидне жлезде*; најчешће су изазвана бактеријама из групе стафилокока, стрептокока или пнеумокока. Инфекцију прати једнострано увећање жлезде са кожом изнад ње која је болна, топла, и еритематозна (црвена).
- *Тумор паротидне жлезде*: карактерише се екстремним једностраним увећањем паротидне жлезде.
- Псеудолимфом (плеоморних ћелије које не испуњавају критеријуме за малигнитет) и неходкинских лимфома Б-ћелија (НХЛ)
- Код Сјогреновог синдрома, учесталост неходкиновог лимфома је 4,3% (18,9 пута већа него у општој популацији), са просечном старашћу пацијената од 58 година у моменту постављања дијагнозе.
- Просечно време од појаве Сјогреновог синдрома до развоја неходкинских лимфома је 7,5 година.
- Најчешћи хистолошки подтип неходкиновог лимфома у Сјогреновог синдром је лимфом повезана лимфним ткивом слузокоже, који може да се развија у било ком ткиву нелимфатичном периепителном-лимфном ткиву најчешће пљувачне жлезде, али и желуца, назофаринкса, коже, јетре, бубрега и плућа. Напредовање ових инфилтрата у лимфому настаје полако и постепено. Лимфом је присутан на више од једне локације у 20% болесника на иницијалном дијагнозом.
- У пацијенте са повећаним ризиком од лимфома спадају они са регионалном или генерализованом лимфаденопатијом, хепатоспленомегалијом, леукопенијом, бубрежном инсуфицијенцијом.
- *Лупус и урођени срчани блок код новорођенчади*: Деца рођена од мајки са антителима против SSA/Ro имају повећан ризик од појаве неонаталног лупуса и урођеног срчаног блока. У породици деца са дететом које је рођено са урођеним срчаним блоком, ризик појаве урођеног срчаног блока код детета у наредној трудноћи износи 15%.
- *Антифосфолипидни синдром*: код болесника са Сјогреновим синдромом који поседују антифосфолипидна антитела може да се развије клиничка слика са карактеристике овог синдрома, коју карактерише повећан број побачаја и васкуларна тромбоза.

Прогноза

- Сјогрен синдром у начелу има добру прогнозу. Код пацијената код којих је настанак Сјогреновог синдрома повезан са другим болестима, прогноза је директно повезан са тим болестима (нпр. лупус, лимфом итд).
- Инфекција паротидне жлезде: је једна од чешћих компликација која се карактерише отоком, болом, црвенилом, топлотом на једној страни лица, изнад захваћене паротидне жлезде, понекад са повишеном телесном температуром.
- Паротидни тумори: једна од паротидних жлезде се може екстремно увећати и постати ненормално тешка.
- Проблеми у потомству: деца коју рађају жене са Сјогреновим синдромом имају већи ризик, у односу на осталу новорођену децу, да оболе од лупуса и урођеног срчаног блока

ЗАДАЦИ ЛЕКАРА ПЗЗ

- Дијагностиковање и припрема за упућивање на даље прегледе (дијагностичке и консултативне)
- Лечење појединих реуматских оболења
- Праћење болесника са реуматским болестима (посебно значајно код Дг запалењских реуматских болести)
 - контрола примене лекова
 - погоршања основне болести
 - коморбидитет и појава новог оболења
- Процена здравственог стања и потребе укључивања здравствених сарадника



Дијагностика и лечење на примарном нивоу-Лекар ПЗЗ

- ❖ Дегенеративна оболења
 - периферних згобова
 - кичменог стуба
- Цервикални синдром
- Лумбални синдром
- ❖ Ванзглобни реуматизам

Кога упутити на секундарни ниво ЗЗ?

- Пацијенте са ванзглобним реуматизмом без позитивног терапијског одговора на примењену терапију
- Пацијенте са дегенеративним реуматизмом (цервикалним/лумбалним синдромом; гонартрозе/коксартрозе), без позитивног терапијског одговора на примењену терапију у амбулантним условима и са функцијским поремећајима
- Пацијента са нејасним стањем, без могућности дијагностике и лечења на нивоу ПЗЗ
- Пацијенте са сумњом на запаљенске/метаболичке реуматске болести
- Контролни прегледи у референтним установама
- Административни разлози (обрада за ИК, налог ЛК, итд.)

Који су најчешћи консултанти ЛОМ

- Радиолог
- Физијатар
- Ортопед
- Реуматолог
- Неуролог
- Неурохирург

Шта подразумевају контролни прегледи у референтним установама

- Захтев консултанта да пацијент дође на контролни преглед (нпр. са налазима тражених Дг поступака, после ОП захвата, после физикалне терапије, бањско-климатског лечења)
- Процена ЛОМ за потребом упућивања

Шта подразумевају контролни прегледи у референтним установама

- РА и друга запалењска реуматска оболења
 - најмање 2х годишње
- СВБТ
 - у акутној фази контроле 1х месечно или чешће; хоспитализација
 - у ремисији: контрола 1х у 3 месеца

Када пацијента упутити реуматологу?

- Сумња на запалењско реуматско оболење
- Сумња на метаболичко реуматско оболење (гихт, остеопороза, итд.)
- Нејасна стања са сумњом на неко реуматско оболење

Како обрадити болесника пре упућивања реуматологу?

- Обавити клинички преглед
- Урадити основне лабораторијске анализе: ККС, СЕ, урин, СГОТ, СГПТ, алкална фосфатаза
- Потребне допунске анализе
- Предходна медицинска документација

Које пацијенте обавезно упутити на виши ниво ЗЗ?

- Са сумњом на СБВТ
- Са нејасним артритисом (моно/олиго/полиартритис)
- Нејасно стање и дифузни болови у мишићнокоштаном систему
- Код потребе укључивања БМЛ

Кораци:

- ЛИЧНА АНАМНЕЗА
- ПОРОДИЧНА АНАМНЕЗА

-Циљаном аманмезом уочити:

- Бол, оток, ограничење покрета
- Опште симптоме (малаксалост, повишена телесна температура, губитак у телесној тежни, итд.)
- Јутарња укоченост
- Слабост у мишићима
- Раунауд феномен

Физикални преглед

- Зглобова: присуство бола, отока, промене боје коже, деформација, ограничења покрета
- Кичменог стуба
- Мишића
- Меких ткива
- Коже

Допунска испитивања

Шта су проблеми лекара ПЗЗ код упућивања пацијената на виши ниво ЗЗ?

- Законска регулатива-ограничења која прописује РЗЗО (рационализација у Систему ЗЗ, негативан контекст мера за унапређење квалитета ЗЗ, итд.)
- Наметнута ограничења од стране руководиоца установе ПЗЗ без медицинског оправдања
- Непридржавање медицинске доктрине
- Оптерећење бројем пацијената/недостатак времена у раду ЛОМ
- Наша неадекватна процена
- Етичке дилеме