

## Zespół Sjögrena – aktualne poglądy dotyczące etiologii, patogenezy obrazu klinicznego i leczenia

Sjögren's Syndrome – current concepts on etiology, pathogenesis, course of disease and therapeutic options

Stanisław Bień

### SUMMARY

Sjögren's syndrome is one of the most common chronic autoimmune diseases, and is characterized by progressive degeneration of numerous exocrine glands, in the first instance a salivary and lacrimal glands, and affecting also many tissues and organ systems in the body.

Aim of this study was to present, on a base of current literature, the current review of etiology, pathogenesis, diversity of clinical picture and course of disease, pointing out a polyautoimmunity of Sjögren's syndrome. The review of actual therapeutic options as well as a future perspective. In this matter was discussed. The criteria of current primary and secondary Sjögren's syndrome classification was presented. The proper, early diagnosis, with taking into account an adverse prognostic factors, may influence the treatment plans, influencing the course of disease.

**Hasła indeksowe:** zespół Sjögrena, etiologia, patogeneza, klasyfikacja, leczenie

**Key words:** Sjögren's syndrome, etiology, pathogenesis, classification, treatment

©by Polskie Towarzystwo Otorinolaryngologów – Chirurgów Głowy i Szyi

Otrzymało/Received:

28.07.2012

Zaakceptowano do druku/Accepted:

03.08.2012

Wydział Nauk o Zdrowiu, Uniwersytet

Jana Kochanowskiego w Kielcach

Dziekan Wydziału: prof. zw. dr hab. med.

Stanisław Gluszek

Konflikt interesu/Conflicts of interest:

Autor pracy nie zgłasza konfliktu interesów.

Adres do korespondencji/

Address for correspondence:

imię i nazwisko: prof. Stanisław Bień

adres pocztowy:

ul. Borek 16

26-050 Zagnańsk

e-mail: stbien@gmail.com

Zespół Sjögrena (*Sjögren's Syndrome*; SS) jest chroniczną chorobą autoimmunologiczną prowadzącą do postępującego uszkodzenia wielu gruczołów zewnątrzwydzielniczych (egzokrynnych), w pierwszej kolejności ślinowych i łzowych. Suchości w obrębie jamy ustnej i spojówek oka – *sicca syndrome* może towarzyszyć w dalszym przebiegu choroby mozaika innych, pozagruzołowych uszkodzeń autoimmunologicznych większości tkanek i narządów. Charakterystycznym obrazem histopatologicznym dla SS jest naciekanie limfocytarne tkanki gruczołowej z postępującą degeneracją elementów gruczołowych. Mimo ogromnej literatury dotyczącej SS (11 597 artykułów z tym hasłem w bazie PubMed), szereg aspektów zarówno immunologicznych, jak i klinicznych SS pozostaje tematem otwartym. Nadal w terapii SS skazani jesteśmy głównie na postępowanie objawowe.

Obecnie coraz częściej patrzymy na SS jako na jeden z elementów uogólnionych zmian autoimmunologicznych (*polyautoimmunity*), gdzie zjawiska uszkodzenia obecne są bądź rozwijają się w przyszłości w obrębie szeregu narządów, a konkretnie rozpoznawane schorzenie to jedynie wyraz dominacji określonych zmian narządowych. *Sicca syndrome* charakterystyczny dla SS jest jednym z najczęstszych elementów tej mozaiki.

Jeśli objawy zespołu z dysfunkcją wydzielania gruczołów ślinowych i łzowych pojawiają się u wcześniej zdrowego pacjenta i nie towarzyszą im inne cechy zaburzeń autoimmunologicznych, to mówimy o pierwotnym zespole Sjögrena (*primary Sjögren's Syndrome*; pSS).

Jeśli natomiast *sicca syndrome* występuje w połączeniu z inną chorobą autoimmunologiczną – np. reumatycznym zapaleniem stawów (*rheumatic arthritis*; RA), toczniem rumieniowatym układowym (*systemic lupus erythematosus*; SLE), twardziną układową – sklerodermią (*systemic sclerosis*; SSC), autoimmunologicznym zapaleniem tarczycy typu Hashimoto, autoimmunizacyjnym zapaleniem wątroby i pierwotną marskością żółciową czy szeregiem innych schorzeń z tej grupy, wtedy mówimy o wtórnym bądź towarzyszącym zespole Sjögrena (*secondary Sjögren's Syndrome*; sSS). Przyjmując jako kryterium zakres objawów, możemy mówić o egzokrynną (gruczołową) postaci SS i tutaj nie muszą one ograniczać się jedynie do gruczołów ślinowych i łzowych, ale też np. obejmują gruczoły skóry czy pochwy, oraz o postaci nieegzokrynną (pozagruzołową) SS.

### Obraz kliniczno-epidemiologiczny zespołu Sjögrena

SS jest jedną z najczęstszych chorób autoimmunologicznych, dotyczącą co najmniej 1–3% ogółu populacji, ale można przyjąć, że dane te mogą być znacznie niedoszacowane. Z dużych analiz retrospektywnych wynika, że ok. 50% pacjentów z pSS nie jest w pełni zdiagnozowanych, natomiast u blisko 30% pacjentów z innymi chorobami autoimmunologicznymi mamy również do czynienia z objawami kwalifikującymi się do rozpoznania sSS [1]. SS może wystąpić w każdym

wieku, ale widzimy go najczęściej u kobiet w okresie około menopauzalnym, w proporcji K:M = 9:1 [2, 3]. Jeśli SS występuje u młodszych pacjentów, charakteryzuje się z reguły cięższym przebiegiem [2, 4]. Łagodny na ogół przebieg SS, gdzie dominują objawy suchości w jamie ustnej i spojówkach, sprawia, iż nie bierze się pod uwagę innych, słabiej widocznych objawów. W części jednak przypadków ta chroniczna z definicji choroba postępuje i prowadzić może do ciężkich powikłań ogólnych, a nawet do śmierci. Tam gdzie dominującym obrazem choroby immunologicznej są ciężkie objawy ogólne (ból i ograniczenia ruchomości stawów, cechy niewydolności wątroby czy nerek, ciężkie zaburzenia neurologiczne), objawy suchości w jamie ustnej czy worku spojówkowym są często bagatelizowane. Próbuąc określić czynniki ryzyka niekorzystnego przebiegu choroby w pSS, wymienia się obniżenie w surowicy poziomu białek układu dopełniacza C3 i C4, obecność krążących krioglobulin – z tendencją do samoistnych wybroczyn w skórze i zasinień, występowanie różnych form zapalenia drobnych naczyń, uogólnioną limfadenopatię i nasilone zmiany degeneracyjne w gruczołach ślinowych [4]. W tym kontekście warto pamiętać, że choroby autoimmunologiczne w krajach rozwiniętych stanowią (obok chorób układu krążenia i nowotworów) trzecią przyczynę zachorowalności i zgonów [5].

### Kryteria rozpoznania zespołu Sjögrena

W uproszczeniu przyjmuje się, że długotrwałe objawy suchości w jamie ustnej, zwłaszcza potwierdzone jedną z metod oceny ilości wydzielanej śliny, objawy zmniejszonego wydzielania łez potwierdzone testem Schirmera, a zwłaszcza potwierdzenie histopatologiczne na podstawie biopsji drobnych gruczołów ślinowych z błony śluzowej wargi dolnej, pozwalają na postawienie tego rozpoznania, zwłaszcza jeśli wykluczone zostaną inne przyczyny *sicca syndrome*. Międzynarodowa klasyfikacja rozpoznania SS, opracowana początkowo przez Europejską Grupę Roboczą klasyfikacji zespołu Sjögrena [6] i w 2002 r., po jej rewizji przez Europejsko-Amerykańską grupę roboczą [1] przyjęta do powszechnego stosowania, określa pSS i sSS, jak też kryteria wyłączające rozpoznanie obu zespołów (Tab. I).

Dla rozpoznania pierwotnego pSS konieczne jest spełnienie minimum 4 z 6 wyżej wymienionych kryteriów, przy czym w tej liczbie winno się znaleźć bądź kryterium histopatologiczne (IV), bądź kryterium serologiczne (VI). Warunkiem rozpoznania sSS jest, przy rozpoznanej innej chorobie na podłożu autoimmunologicznym, obecność obok kryteriów subiektywnych (I + II) minimum dwóch z trzech kryteriów obiektywnych (III, IV, V). Przyjęto jednocześnie, że mimo spełnienia koniecznych do rozpoznania kryteriów nie rozpoznajemy SS, jeśli jednocześnie stwierdza się:

- przewlekłe stosowanie leków z efektem antycholinergicznym,
- infekcję HCV bądź HIV,
- chłoniaka,
- sarkoidozę,
- chorobę przeszczep przeciw gospodarzowi (*graft versus host disease*; GVH),
- przebytą radioterapię regionu głowy i szyi.

Niezależnie od ustalenia kryteriów rozpoznania SS, opracowane zostały specjalne kwestionariusze/indeksy pozwalające na określenie stopnia zaawansowania choroby (*European Sjögren's syndrome disease activity index*; ESSDAI) i wypełniany przez chorego kwestionariusz mierzący jakość życia pacjentów z SS (*European Sjögren's syndrome patient reported index*; ESSPRI) [7, 8].

### Wielonarządowa symptomatologia w zespole Sjögrena

Bogatą mozaikę objawów SS, występujących w różnych zestawieniach i zaawansowaniu, podzielić można na objawy związane bezpośrednio bądź pośrednio z dysfunkcją gruczołów wydzielania zewnętrznego i objawy pozagruczołowego uszkodzenia autoimmunologicznego tkanek i narządów.

#### Symptomatologia gruczołowa

- Stałe bądź okresowe powiększenie dużych gruczołów ślinowych – objaw obecny u ok. 30–50% chorych, dotyczy najczęściej symetrycznie ślinianki przyusznej [9]. Długotrwałe utrzymujące się powiększenie, z niewielkimi dolegliwościami bólowymi, najczęściej o charakterze rozpierania, wymaga jednak ostrożnej obserwacji, zwłaszcza jeśli narasta, konsystencja powiększonego gruczołu jest niejednorodna bądź powiększenie jest wyraźnie asymetryczne. Ostrożność jest konieczna z uwagi na wysokie ryzyko rozwoju chłoniaka z limfocytów B u chorych z SS, w obrębie zmienionych ślinianek.
- Wysychanie w jamie ustnej (kserostomia) to kluczowy objaw SS. Pochodną braku śliny są zaburzenia połykania zwłaszcza suchych stałych pokarmów, uczucie pieczenia w jamie ustnej zwłaszcza przy ostrych, kwaśnych czy słodkich pokarmach, czasem uczucie ciała obcego, zaburzenie smaku (*dysgeusia*) czy zaburzenia artykulacyjne przy dłuższym mówieniu.
- Zmniejszenie wydzielania śluzu na powierzchni całego nabłonka oddechowego objawia się skargami na wysychanie w nosie, uczucie ciała obcego w gardle, chrypką, dysfonią, a przede wszystkim uporczywym suchym kaszlem.
- Skłonność do próchnicy zębów, nawet u osób dbających o stan uzębienia. Przy badaniu jamy ustnej widoczne jest podsychanie błony śluzowej z częściowym zanikiem brodawek na języku. Język jest przekrwiony,

**Tabela 1. Kryteria rozpoznania zespołu Sjögrena, wg American-European Consensus Group; wg [6]****Table 1. International classification criteria for Sjögren's syndrome; according to American-European Consensus Group [6]**

|                                                                                                 |                                                                                                                                                      |
|-------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
|                                                                                                 | codzienne uczucie suchości oczu przez minimum 3 miesiące                                                                                             |
| I. Podmiotowe objawy oczne<br>– minimum jeden z wymienionych                                    | nawracające uczucie podrażnienia oczu, z uczuciem piasku czy ciała obcego pod powieką                                                                |
|                                                                                                 | konieczność stosowania więcej niż 3-krotnie w ciągu dnia kropli nawilżających oko                                                                    |
| II. Podmiotowe objawy suchości<br>w jamie ustnej – minimum jeden<br>z wymienionych              | codzienne uczucie suchości w ustach przez minimum 3 miesiące                                                                                         |
|                                                                                                 | nawracające (w wieku dorosłym) bądź stałe uczucie obrzęku ślinianek                                                                                  |
|                                                                                                 | konieczność częstego popijania płynów przy przełykaniu stałych pokarmów                                                                              |
| III. Przedmiotowe (obiektywne)<br>objawy oczne – minimum jeden<br>z wymienionych                | w teście Schirmera (bez znieczulenia spojówki) nawilżenie paska bibuły $\leq 5$ mm w ciągu 5 min                                                     |
|                                                                                                 | zmiany w obrębie nabłonka rogówki i spojówki stwierdzone po diagnostycznym zabarwieniu, np. czerwinią bengalską ( $\geq 4$ wg kryterium Bijsterveld) |
| IV. Kryterium histopatologiczne<br>(biopsja śluzówki o prawidłowym<br>wyglądzie wargi dolnej) z | $\geq 1$ ogniskiem limfocytarnego zapalenia ślinianki na $\text{mm}^2$ , określanego jako zgrupowania                                                |
|                                                                                                 | więcej niż 50 limfocytów przylegających do prawidłowych w obrazie zrazików gruczołu                                                                  |
|                                                                                                 | całkowite, niestymulowane wydzielanie śliny $\leq 1,5$ ml w ciągu 15 min                                                                             |
| V. Objawy uszkodzenia/dysfunkcji<br>gruczołów ślinowych w minimum<br>jednym z badań             | sialografia – obecność poszerzeń (sialektazji), bez cech obstrukcji w przewodach wyprowadzających ślinę                                              |
|                                                                                                 | scyntygrafia ślinianek – cechy opóźnionego wychwytu, zmniejszonej koncentracji i/lub opóźnionego wydzielania znacznika                               |
| VI. Obecność w surowicy krwi<br>autoprzeciwciał                                                 | przeciwciała dla antygenu Ro(SSA)                                                                                                                    |
|                                                                                                 | albo dla La(SSB)                                                                                                                                     |
|                                                                                                 | bądź dla obu                                                                                                                                         |

wyglądzone, ale jednocześnie z pogłębionymi bruzdami (język wybrukowany). Obrazu dopełnia suchość warg i pęknięcia w kąciach ust.

- Widoczny jest brak śliny w dnie jamy ustnej; ślina jest kleista, a przy masażu przyusznic widzimy, że często z ujścia przewodu Stensena wydziela się zamiast typowej płynnej śliny kleista substancja, czasem w formie niewielkiego galaretowatego czopu. Przy skąpym wydzielaniu, a praktycznie zastoju zmienionej śliny łatwo o zapalenie mięszu, w wyniku wstecznej infekcji bakteryjnej od strony jamy ustnej.
- Obniżona nieswoista odporność błony śluzowej sprawia, iż 30–70% chorych z pierwotnym czy wtórnym zespołem Sjögrena ma często przewlekłe infekcje grzybi-

cze (z reguły drożdżycę), przy czym w większości przypadków nie są to typowe białawe naloty drożdżakowe, ale obraz rozlanego zapalenia z przekrwieniem (*chronic erythematous candidiasis*) [10]. Infekcje drożdżakowe są czynnikiem etiologicznym w zapaleniu kątów ust (zajadach) i być może główną przyczyną nadwrażliwości na ostre pokarmy czy skarg na uporczywe pieczenie w jamie ustnej.

- Wysychanie w obrębie worka spojówkowego (*kserofothalmia*) skutkuje podrażnieniem, czy wprost odczynem zapalnym w obrębie spojówek (*keratoconjunctivitis sicca*), z objawami pieczenia, ciała obcego w oku, przymglonego widzenia, nadwrażliwością na światło i lepką, gęstą wydzieliną w przysrodkowym kącie oka,

zwłaszcza po przebudzeniu. Obniżenie ochronnego działania łez sprzyja infekcjom w obrębie worka spojówkowego. W skrajnych przypadkach może dojść do ciężkiego uszkodzenia rogówki z obecnością strzępków nabłonkowych na jej powierzchni (*keratits filiformis*) [1]. Często obserwuje się zapalenie brzegów powiek. Czasami widoczne jest powiększenie gruczołów łzowych pod postacią niewielkiego uwypuklenia w górno-bocznym obrębie oczodołu.

- Objawy skórne to wysychanie i wiązający się z tym często świąd. Podobne zmiany u kobiet mogą dotyczyć pochwy i sromu. Objawy te tłumaczy się zmniejszoną sekrecją gruczołów łojowych i potowych, ale istnieje szereg dowodów, że w SS specyficzne zmiany mogą dotyczyć również warstwy rogowej skóry [11]. Innymi objawami zmian skórnych jest wypadanie włosów, nadwrażliwość na światło, bielactwo nabyte (*vitiligo*) czy liszaj płaski. Z SS wiąże się również większe ryzyko rozwoju chłoniaka z limfocytów B w obrębie skóry.

### Symptomatologia pozagruzołowa

Obecnie zarówno na pSS, jak i sSS patrzymy jak na objaw jednej z chorób autoimmunologicznych wielonarządowych, gdzie przypisanie do konkretnej jednostki chorobowej czy zespołu zależy od wiodących objawów choroby. Termin *multiple autoimmune syndromes* (MAS) określa sytuacje kliniczne, gdzie u pacjenta stwierdza się jednocześnie trzy lub więcej dobrze zdefiniowanych chorób autoimmunologicznych. Najczęściej w tych poliautoimmunologicznych kombinacjach pojawiają się autoimmunologiczne schorzenia tarczycy, sklerodermia i na trzecim miejscu zespół Sjögrena [12].

- Objawy ze strony układu mięśniowo-szkieletowego towarzyszą ponad połowie pacjentów z pierwotnym SS (50–75%) [13], a część autorów, zgodnie zresztą z pierwotnym opisem Sjögrena, który już wtedy sugerował mechanizm autoimmunoagresji, wylicza je jako stały element pierwotnego SS [14]. W odróżnieniu jednak od typowego reumatycznego zapalenia stawów dolegliwościom bólowym (artralgie i artromialgie) nie towarzyszą, typowe dla zmian reumatycznych, zniekształcenia i erozyjne zmiany w obrębie stawów.
- Objawy zmian naczyńiowych w obrębie skóry, będące wyrazem autoimmunologicznych zmian naczyńiowych to plamica (purpura), z wyczuwalnymi krwotocznymi wybroczynami, przekrwienie skóry zwłaszcza w obrębie kończyn, czasem zmiany podobne do pokrzywki, rumienia wielopostaciowego czy grudkowego zapalenia naczyń. Często obecny jest objaw Raynaud, gdzie w wyniku nieproporcjonalnej reakcji wazospastycznej, nawet przy niewielkim ochłodzeniu ręce łatwo sinieją i dochodzi do bolesnego niedokrwienia i blednięcia palców rąk.
- Objawy ze strony dróg oddechowych to, obok zmniejszonej sekrecji śluzu w jamach nosa i drzewie oskrzelowym, co objawia się suchym kaszlem i częstymi

infekcjami nosa i zatok przynosowych drzewa oskrzelowego, to również niespecyficzne często skąpoobjawowe, śródmiąższowe zmiany zapalne w tkance płucnej [1].

- Objawy ze strony układu nerwowego to najczęściej obwodowe neuropatie czuciowe (anestezje czy parestezje), przy czym częstość występowania tych objawów w przebiegu SS podawana jest z bardzo dużą rozpiętością (2–25%), co wynikać może i z niedoskonałości diagnostyki, i z często niewielkiego początkowo nasilenia [13]. Podobnie częste objawy ze strony ośrodkowego układu nerwowego (nawet do 25% w pierwotnym SS) [15] są tak niecharakterystyczne, że z reguły nie wiąże się ich z wiodącym obrazem SS. Tam, zwłaszcza gdy wcześniej obserwowano neuropatie obwodowe, może również dochodzić do zmian w obrębie nerwów czaszkowych. Najczęściej notowane są wtedy parestezje czy neuralgie w obrębie n. V bądź niedowłady w obrębie n. VII. Opisywane ciężkie autoimmunologiczne uszkodzenia neurologiczne mogące prowadzić do śmierci, takie jak poprzeczne zapalenie rdzenia kręgowego, na szczęście rzadko współtowarzyszą PSS [14, 16].
- Wśród objawów endokrynologicznych spotykanych w SS dominują zaburzenia hormonalne tarczycy, zarówno z nad-, jak i z niedoczynnością. Według Al-Hasimi i wsp. [17], zaburzenia hormonalne tarczycy stwierdza się u ok. 45% chorych z SS, a autoprzeciwiała (anti-TPO czy przeciwciała przeciwko tyreoglobulinie – ATG), mimo braku klinicznych objawów, stwierdzane są u ok. 15% pacjentów z SS [cyt. za 13]. Odwracając tę analizę, wśród pacjentów z autoimmunologicznymi zapaleniami tarczycy (limfocytarne zapalenie tarczycy, choroba Hashimoto, choroba Gravesa i Basedowa) częstość występowania SS jest ok. 10-krotnie wyższa niż dla ogółu populacji [2]. Z uwagi na powyższe, okresowa kontrola poziomów hormonów tarczycy winna być standardem w leczeniu SS.
- Inne objawy i współistniejące schorzenia narządów wewnętrznych mogące towarzyszyć SS to dolegliwości wynikające z zaburzeń motoryki przełyku, zanikowego nieżytu żołądka, chroniczne zapalenie trzustki, pierwotna marskość żółciowa wątroby (*primary biliary cirrhosis*), niedoczynność nadnerczy, śródmiąższowe zapalenie nerek (w przeciwieństwie do zapalenia kłębków nerkowych towarzyszących często innym chorobom autoimmunologicznym) czy zaburzenia dysuryczne będące pochodną zmian o charakterze śródmiąższowego zapalenia pęcherza. Zaburzenia hematologiczne, rzadziej spotykane w przebiegu SS, to najczęściej niewielka pancytopenia, podwyższenie wskaźników reakcji ostrej fazy i hyperglobulinemia.
- Niecharakterystyczne objawy przewlekłego zmęczenia, uczucie osłabienia, stany podgorączkowe są na tyle istotnym elementem SS, że w kwestionariuszu ESSPRI [8] ta grupa objawów jest jedną z czterech głównych elementów subiektywnej oceny nasilenia choroby. Notowane objawy depresji czy zaburzeń osobowości

można też interpretować jako pochodną chronicznych licznych objawów obniżających jakość życia pacjentów z SS [2, 3, 13].

### Patogeneza SS i obraz histopatologiczny gruczołów ślinowych w zespole Sjögrena

Etiopatogeneza chorób autoimmunologicznych, w tym też SS, jest wypadkową szeregu nakładających się na siebie elementów. Część z nich jest dobrze udokumentowana, część pozostaje jedynie hipotezą opartą na obserwowanych zależnościach epidemiologicznych i przebiegu klinicznym.

Reakcja zapalenia autoimmunologicznego jest determinowana szeregiem czynników, które najogólniej klasyfikujemy jako wewnątrzpochodne predyspozycje do nieprawidłowego funkcjonowania układu immunologicznego, oraz czynnikami zewnątrzpochodnymi wyzwalającymi proces chorobowy, sprawiającymi, że układ immunologiczny traci zdolność tolerancji własnych molekuł i traktuje je tak jak obce antygeny.

Pośrednimi dowodami na udział czynnika genetycznego w patogeniezie SS są wyższe zachorowania wewnątrzrodzinne zarówno na SS, jak i szereg innych chorób autoimmunologicznych, jak również częste współistnienie SS z innymi chorobami z autoimmunogresji (*polyautoimmunity*), takimi jak toczeń rumieniowaty układowy (*systemic lupus erythematosus*; SLE), reumatoidalne zapalenie stawów (*rheumatic arthritis*; RA) czy autoimmunologiczne choroby tarczycy [12]. Zmiany genetyczne związane z predyspozycją do chorób autoimmunologicznych zlokalizowane są głównie w obrębie 6. chromosomu, gdzie kodowane są glikoproteidy HLA, głównego układu zgodności tkankowej (*major histocompatibility complex*; MHC), geny związane z syntezą interferonu  $\alpha$  (INF $\alpha$ ), syntezą cytokin – interleukiny 6 i 10 (IL-6, IL-10) czy STAT4 – cząsteczki indukującej różnicowanie limfocytów T do podtypu TH1 [13]. Około 10-krotnie większa zapadalność wśród kobiet zarówno na SS, jak i większość chorób autoimmunologicznych, pozwala przypuszczać, że również w obrębie chromosomu „X” znajdować się mogą geny predysponujące do reakcji autoimmunologicznych. Według Dillona [cyt. za 13], u kobiet z potrójnym chromosomem „X” (47XXX) częstość SS jest ok. 4-krotnie wyższa niż w przypadku typowego zestawu chromosomów (46XX).

Pośrednim dowodem na rolę czynnika hormonalnego w rozwoju SS u kobiet jest obserwacja, iż szczyt zachorowań obserwowany jest w okresie około menopauzalnym. Większą rolę ma tu odgrywać spadek androgenów, zwłaszcza DHEA, który miałyby być czynnikiem ochronnym zapobiegającym rozwojowi SS [cyt. za 13]. Wskazywano też na powiązanie między niedoborem witaminy D, a stopniem zaawansowania pozagruzołowego w SS [13, 18].

Wirusom przypisuje się rolę inicjującą kaskadę zaburzeń autoimmunologicznych w SS, czy to poprzez indukcję migracji limfocytów do miejsc infekcji, czy też mechanizm *molecular mimicry* – krzyżowej reakcji limfocytów T, wynikającej z podobieństwa między epitopem (fragmentem antygeny) wirusa i autoantygenem komórki gospodarza [4]. Jest to mechanizm udokumentowany w wielu chorobach autoimmunologicznych (np. reumatycznym zapaleniu mięśnia sercowego). Na liście potencjalnych sprawców wymienionych tu reakcji w przypadku SS są: ludzki wirus limfotropowy (*human T-lymphotropic virus*; THLV1); wirus Epsteina-Barr (EBV), wirus ludzkiego niedoboru odporności (*human immunodeficiency virus*; HIV) czy wirus zapalenia wątroby typu C (HCV) [13]. W odniesieniu do indukcji HCV czy HIV sprawę komplikuje fakt, iż zarówno w zespole AIDS, jak i w przebiegu wirusowego zapalenia wątroby typu C, elementem obrazu tych chorób jest *sicca syndrome*, nie mający typowych cech zespołu Sjögrena [4, 13].

W obrazie histopatologicznym SS widoczne jest ogniskowe naciekanie limfocytarne w obrębie gruczołów ślinowych, standardowo uzyskiwanych z biopsji drobnych gruczołów ślinowych z pozornie niezmienionej błony śluzowej wargi dolnej. W opisie patologa stopień ogniskowego naciekania określany jest poprzez ilość ognisk, w których znajduje się 50 limfocytów w polu mikroskopowym o powierzchni 4 mm<sup>2</sup>. W miarę postępu choroby w obrazie dołącza się atrofia gronek komórek gruczołowych, hiperplazji kanalików wydzielniczych i przewodów wyprowadzających oraz stopniowe zastępowanie tkanki gruczołowej przez tkankę włóknistą i tłuszczową. W naciekach limfocytnych limfocyty T przeważają w stosunku do limfocytów B – 4:1 [3, 19].

W uproszczeniu – sekwencja zmian patologicznych w przebiegu SS to:

- inicjacja procesu przez czynnik zewnętrzny (wirus),
- uszkodzenie epitelialnej komórki gruczołu,
- migracja limfocytów T do uszkodzonej tkanki,
- pobudzenie limfocytów B do produkcji autoprzeciwciał, między innymi czynnika reumatoidalnego (RF), anti-Ro(SSA) i anti-La(SSB),
- postępująca destrukcja komórek gruczołowych zarówno w wyniku przyspieszonej apoptozy, jak i uszkodzenia spowodowanego limfocytami cytotoksycznymi.

Autoprzeciwciała cytoplazmatyczne Ro(SSA) i autoprzeciwciała przeciwjadrowe La(SSB) obok czynnika reumatoidalnego są najczęściej określanymi autoprzeciwciałami w SS, mimo iż nie są ani swoiste wyłącznie dla SS (np. występują w toczeniu rumieniowatym układowym – SLE), ani nie są wysoce czułe dla SS. Obecność w SS potwierdzana jest w bardzo szerokich granicach (13–88% dla Ro(SSA); 48–73% dla La(SSB) i 80–90% dla RF) [20]. Niemniej Ro(SSA) i La(SSB) są jednym z kryteriów rozpoznania SS [6]. Uznano, że poziom tych przeciwciał najlepiej koresponduje z dynamiką, stopniem zaawansowania SS

i objawami pozagruzołowymi choroby, a zwłaszcza u nowo diagnozowanych, młodszych pacjentów te przeciwciała mogą być wskaźnikiem prognostycznym [3, 13, 20]. W największym skrócie proces zainicjowany infekcją wirusową gromadzi limfocyty T w polu zapalenia. Pobudzone limfocyty T wydzielają prozapalne interleukiny, czynnik martwicy nowotworu (*tumor necrosis factor*; TNF) i interferon (INF), indukując napływ i szybką multiplikację limfocytów B i stymulując produkcję immunoglobulin, będących w tym przypadku autoprzeciwciałami. Złożone wzajemne oddziaływanie wymienionych czynników prozapalnych prowadzi do zniszczenia komórek gruczołowych zarówno poprzez indukcję ich apoptozy (INF), jak i ich niszczenie przez limfocyty cytotoksyczne (Th CD4) [3, 13, 14].

Dodatkowym elementem postępującej dysfunkcji wydzielniczej jest obecność autoprzeciwciał skierowanych przeciwko receptorom muskarynowym M3 i poprzez eferentne włókna parasympatyczne przekazywanie sygnału wydzielniczego dla struktur gruczołowych. Mediatorem receptora muskarynowego jest acetylocholina. Najprawdopodobniej autoprzeciwciała blokują część presynaptyczną receptora, ponieważ podanie leków symulujących efekt działania acetylocholiny (pilocarpina), przy niezniszczonych jeszcze elementach gruczołowych, wyzwala sygnał zwiększający wydzielanie śliny [21].

## Diagnostyka zespołu Sjögrena z elementami różnicowania

W różnicowaniu SS warto przypomnieć najczęstsze, historyczne już eponimy, których wspólnym elementem był *sicca syndrome* i które czasem jeszcze spotykane są w terminologii klinicznej. Pierwsze, niepełne jeszcze opisy zespołu, który dzisiaj powszechnie określany jest zespołem Sjögrena, pochodzą już z wieku XIX (w latach 1889–1893 opisy Liebera, Fischera, Hagena i Wagemanna). W 1925 r. francuski dermatolog Gouerot opisał zespół z zanikiem gruczołów ślinowych, śluzowych i suchością błon śluzowych. W 1932 r. Houwer opisał zapalenie rogówki, spojówki i zmiany stawowe. I w 1933 r. szwedzki okulista Henrik Samuel Sjögren opisał zespół objawów, na który składały się cechy zaburzeń wynikających z ograniczenia funkcji wydzielniczej gruczołów ślinowych (*kserostomia*, *pharyngolaryngitis sicca*, *rhinitis sicca*), gruczołów łzowych (*keratoconjunctivitis sicca*) wraz z objawami mięśniowo-szkieletowych dolegliwości bólowych (*polyarthritits*) [22–24]. Znacznie wcześniej, bo jeszcze w 1888 r. Jan Antoni Mikulicz-Radecki (1850–1905), polski chirurg, czynny zawodowo w Królewcu, Wrocławiu i Krakowie, w swoim opisie zespołu koncentrował się głównie na symetrycznym powiększeniu gruczołów łzowych i dużych gruczołów ślinowych z towarzyszącymi naciekami limfocytarnymi w obrębie wymienionych gruczołów. Ten

eponim nadal jeszcze obecny jest w bieżącej literaturze i przyjmuje się, że dla rozpoznania konieczne są następujące elementy: symetryczny trwale utrzymujący się obrzęk gruczołów łzowych i ślinowych (bądź obu, bądź tylko jednego z dużych gruczołów) i wykluczenie zdefiniowanej przyczyny etiologicznej mogącej imitować ten stan, takich jak zapalenie powiększenie gruczołów w przebiegu sarkoidozy, zapalenie wirusowe czy choroby limfoproliferacyjne. Do dzisiaj nie ma zgody, czy łagodnie przebiegający, skąpo objawowy zespół Mikulicza jest niepełną postacią SS, czy odrębną jednostką chorobową [25]. Zespół opisany w 1909 r. przez duńskiego okulistę Heerfordta uważany jest dzisiaj za rzadką postać sarkoidozy, czasem określaną jako *uveoparotid fever*, gdzie objawami dominującymi są objawy oczne, najczęściej zapalenie naczyńówki, ale czasem też zapalenie siatkówki, tęczówki czy nerwu wzrokowego, często z powiększeniem gruczołów łzowych. Kolejnym elementem zespołu jest najczęściej obustronny, przemijający stan zapalny i obrzmienie ślinianek przyusznych. Rzadziej w zespole tym dochodzi do przemijającego porażenia nerwu twarzowego, powiększenia obwodowych węzłów chłonnych, długotrwałych stanów podgorączkowych i ogólnego osłabienia [23, 24].

Dzisiaj rozpoznanie pierwotnego czy wtórnego zespołu SS określają jednoznacznie przyjęte standardy (Tab. I) [6]. Trudności, zwłaszcza w diagnostyce różnicowej SS, pojawiają się głównie w wczesnym okresie choroby. Kluczowe elementy *sicca syndrome* nie są bowiem wyłączną domeną autoimmunologicznej choroby, jaką jest SS, i z reguły czas między pierwszymi objawami zespołu a jego ostatecznym rozpoznaniem trwa kilka lat [26]. Należy w pierwszej kolejności wykluczyć, czy pacjent nie przyjmuje przewlekłe leków o ubocznym działaniu antycholinergicznym, leków odwadniających, czy nie choruje na cukrzycę, czy w odległym nawet okresie nie przechodził radioterapii regionu głowy i szyi. Przy aktualnie stosowanych technikach RT głowy i szyi istnieje już możliwość „oszczędzenia” dużych gruczołów ślinowych, gdzie produkowane jest >90% śliny. Efekt uogólnionego uszkodzenia gruczołów ślinowych może być niepożądanym działaniem ubocznym chemioterapii lekami antymitotycznymi, zwłaszcza jeśli w trakcie samej terapii obserwowano żywe odczyny na błonach śluzowych – przykładem jest często obserwowany *sicca syndrome* u pacjentów wcześniej leczonych z powodu chłoniaka złośliwego. W przypadku przewlekłego wirusowego zapalenia wątroby typu C czy klinicznych objawów infekcji HIV rozwija się *sicca syndrome* lub pojawiają się nacieki limfocytarne w gruczołach ślinowych przypominające SS. Podobne zmiany obserwuje się również przy przewlekłej infekcji cytomegalowirusowej czy w przebiegu sarkoidozy. Obraz łudząco podobny do SS występuje u pacjentów po przeszczepie szpiku, u których doszło do powikłania w postaci

ostrej, a później utrzymującej się przewlekłe choroby przeszczep przeciwko gospodarzowi (GVHD). Co więcej nawet zmiany w biopsji z małych gruczołów ślinowych przypominają obraz charakterystyczny dla SS [27]. Jeśli jednak pacjent choruje na jedną czy więcej chorób autoimmunologicznych z ustalonym już rozpoznaniem, objawy *sicca syndrome* nie są zaskoczeniem.

### Ryzyko rozwoju nowotworów limfoproliferacyjnych w przebiegu zespołu Sjögrena

W przebiegu zarówno pSS, jak i sSS, ryzyko rozwoju nowotworów limfoproliferacyjnych jest, według różnych zestawień, 16–40-krotnie wyższe niż w całości populacji i najwyższe wśród wszystkich schorzeń autoimmunologicznych [14, 28]. Ocenia się, że 4–10% chorych z SS zachoruje na chłoniaka złośliwego, [19, 28, 29, 30], przy czym najczęściej jest to pozawęzłowy chłoniak złośliwy z limfocytów B z warstwy brzeżnej, o niskim stopniu złośliwości w obrębie dużych gruczołów ślinowych (*low-grade, extranodal, marginal zone B-cell lymphoma of mucosa associated lymphoid tissue; MALT*) [19, 30]. Szereg publikacji próbuje określić, jakie cechy bądź współistniejące objawy SS przemawiają za zwiększonym ryzykiem przekształcenia nacieków limfocytarnych w obrębie tkanki gruczołowej (*B-cell hyperreactivity*), charakterystycznych dla SS, w chłoniaka złośliwego. Wymienia się tutaj młody wiek chorego, długo utrzymujące się powiększenie dużych gruczołów ślinowych, powiększenie obwodowych węzłów chłonnych, mieszaną kryoglobulinemię, zmiany naciekowe zapalne w płucach, niski poziom CD4 i zapalenie naczyń (*vasculitis*) objawiające się czerwienicą [2, 13, 14, 19, 29]. U większości pacjentów z SS przebieg chłoniaków ograniczonych jedynie do ślinianki (najczęściej przyusznej), jest indolentny i zwłaszcza u pacjentów starszych czy z obciążającym wywiadem ogólnym – usunięcie miejscowe guza, a czasem wyłącznie obserwacja, pozostaje jedynym postępowaniem. Przypadki chłoniaków o większej złośliwości rokują źle i tutaj skojarzone postępowanie terapeutyczne obejmuje chemioterapię i radioterapię, często po wstępnej resekcji guza. Dużym wyzwaniem dla patologów jest odróżnienie, czy obraz biopsji z powiększonej ślinianki w przebiegu SS kwalifikować jeszcze jako łagodne zmiany limfocytarno-nabłonkowe (*benign lymphoepithelial lesion*), z obrazem wysp limfocytarno-nabłonkowych w wyniku typowego dla SS nacieku limfocytarnego i proliferacją komórek cewek i drobnych przewodów wyprowadzających, czy już jako rozrost kwalifikujący się do rozpoznania chłoniaka [2, 19].

### Leczenie

Nie ma specyficznego, przyczynowego leczenia w SS. O ile we wczesnym pierwotnym SS jest to jedynie wie-

lokierunkowa terapia koncentrująca się na redukcji objawów wysychania w worku spojówkowym i jamie ustnej i związanych z tym konsekwencji, o tyle w sytuacji pozagruzołowych objawów pSS i sSS leczenie musi być wielospecjalistyczne, poza lekami objawowymi sięgające po leki immunosupresyjne i coraz częściej preparaty oparte na wykorzystaniu mechanizmów biologii molekularnej. Tak jak w każdej przewlekłej, a zwłaszcza postępującej chorobie, element prawidłowej współpracy z pacjentem ma kluczowe znaczenie.

W leczeniu kserostomii paleta stosowanych działań i leków obejmuje:

- działania objawowe i pielęgnacyjne,
- preparaty mające zastąpić ślinę,
- leki stymulujące wydzielanie śliny,
- leki immunomodulacyjne, podawane lokalnie.

**Ad a.** Właściwe nawodnienie, częste, w małych porcjach popijanie bezcukrowych napojów, zakaz palenia papierosów czy ograniczenie pokarmów i płynów o potencjalnym drażniącym działaniu (alkohol, zbyt gorące, ostre i kwaśne potrawy) przynosi ulgę w stopniu zależnym od zaawansowania kserostomii. Należy odstawić bądź zamienić na inne leki o znaczącym ubocznym działaniu antycholinergicznym. Zaleca się ssanie bezcukrowych pastylek czy żucie bezcukrowej gumy do żucia. Rygorystyczna dbałość o higienę jamy ustnej, fluoryzujące pasty do zębów i częste kontrole stomatologiczne pozwalają na częściową przynajmniej ochronę uzębienia przed zmianami próchnicznymi. Podobnie konieczne jest systematyczne leczenie w przypadku nawracającej kandydiazy na błonie śluzowej jamy ustnej i gardła, a w przypadku stosowania antybiotykoterapii podawanie leków probiotycznych.

**Ad b.** Dostępna jest szeroka gama preparatów, najczęściej w formie aerozolu, nawilżających, zbliżonych składem elektrolitowym do prawidłowej śliny, często zawierającymi mucynę. Nie mają one jednak właściwości ochronnych prawidłowej śliny.

**Ad c.** Stymulację do zwiększonego wydzielania śliny, ale tylko w przypadkach bez głębokiej degeneracji nabłonka gruczołowego, umożliwia podanie doustne agonistów receptora muskarynowego – pilokarpiny (Salagen 5 mg x 3 dziennie) bądź cechującej się lepszą farmakodynamiką cevimeliny (w Polsce niedostępna). Problemem tej terapii jest spora lista działań ubocznych (nadmierne pocenie, wodnisty katar, kaszel, nudności, biegunka) bądź przeciwwskazań (astma, kamica nerkowa czy żółciowa, niewydolność krążenia, choroba wrzodowa żołądka czy dwunastnicy, jaskra z wąskim kątem przesączania).

**Ad d.** Próby stosowania preparatów interferonu  $\alpha$ , w formie tabletek do ssania (podawanie interferonu parenteralnie, niezależnie od ceny, wiązało się z dysproporcjonalnie dużymi działaniami ubocznymi) dawały zachęcające rezultaty [cyt. za 14]. Zauważono, że sterydoterapia ogólna stosowana z innych wskazań

niejako przy okazji redukuje objawy suchości w jamie ustnej. Ciekawą, choć również nie do powszechnego stosowania, wydaje się metoda, gdzie powtarzane przepłukiwanie przewodów wyprowadzających ślinę z dużych gruczołów ślinowych preparatami sterydowymi powodowało utrzymujące się przez dłuższy czas (ale tylko w SS o mniejszym zaawansowaniu) zwiększone ogólne wydzielanie śliny [31].

W leczeniu obawów „suchego oka” lista stosowanych metod zapobiegawczych i leków jest podobna i obejmuje:

- a. działania pielęgnacyjne zapobiegające wysychaniu bądź utracie łez,
- b. leki zastępujące łzy,
- c. leki stymulujące wydzielanie łez,
- d. leki immunomodulacyjne podawane lokalnie.

**Ad a.** Pacjent winien unikać zadymionych, suchych pomieszczeń, wietrznej pogody, przemęczenia oczu długim czytaniem czy pracą przed komputerem. Pomaga stosowanie okularów z szczelnymi osłonami (gogli), dających efekt „wilgotnej komory”. Jeśli możliwe, należy odstawić, zamienić bądź zmniejszyć dawki leków z ubocznym efektem odwadniającym bądź antycholinergicznym (leki moczopędne, betablokery, leki rozkurczowe, pochodne benzodiazepiny, leki antyhistaminowe). Nie ma jednoznacznych opinii co do stosowania specjalnych soczewek kontaktowych dla ochrony i nawilżania rogówki czy metod zamykania kanalików łzowych (czasowo bądź na trwałe) dla zatrzymania jak największej ilości łez w worku spojówkowym [32, 33].

**Ad b.** Powszechnie dostępnych jest szereg preparatów mających spełnić rolę brakujących łez, z różnym skutkiem i tolerancją. Ciekawą, ale trudną w realizacji koncepcją jest stosowanie w tym celu autologicznych preparatów z surowicy bądź płytek krwi – nie alergizujących, a zawierających istotne dla nabłonka spojówki składniki takie jak EGF (*epithelial growth factor*), czy fibronektyna [cyt. za 14].

**Ad c.** Celem stymulacji wydzielania łez stosuje się, te same co w kserostomii, doustne leki agonistyczne dla receptora muskarynowego – pilokarpinę, czy cevimeline.

**Ad d.** Miejscowo stosowane krople sterydowe winny być używane jedynie przy współistniejącym podrażnieniu zapalnym spojówek. Mimo iż doraźnie nie tylko redukują odczyn zapalny, ale zwiększają też wydzielanie łez, w dłuższym stosowaniu mogą powodować wzrost ciśnienia wewnątrzgałkowego. Stąd też wprowadzane są kolejne, nowe preparaty sterydowe do stosowania miejscowego, które cechują się coraz niższym wpływem na ciśnienie wewnątrzgałkowe. Krople z 0,05% cyklosporyną A w formie emulsji (w Polsce niedostępne), bez zauważalnych działań ubocznych, nie tylko poprawiają wydzielanie łez, ale wpływają na regenerację nabłonka spojówki, redukują ilość limfocytów w spojówce, jak też wpływają na zwiększenie ilości komórek kubkowych w spojówce [cyt. za 14]. Substytucja hormonalna

stosowana w leczeniu objawów okresu menopauzy w przypadkach *sicca syndrome* zwłaszcza w oku, daje zauważalną poprawę, ale już doniesienia o terapii DHEA (dehydroepiandrosteronem) wskazywały na sprzeczne wyniki [14, 34].

### Leki stosowane w SS z współistniejącymi objawami reumatoidalnymi i w ciężkich pozagruzołowych manifestacjach SS

Niewielu jest pacjentów, którzy w przebiegu SS nie doświadczają bólów mięśniowo-stawowych czy choćby jednego epizodu zapalenia stawów w wywiadzie. Tu leczeniem z wyboru są, oprócz najprostszych leków przeciwbólowych (paracetamol czy pochodne kwasu acetylosalicylowego), niesterydowe leki przeciwzapalne. Nie wpływają one jednak w sposób widoczny na przebieg SS ani nie redukują *sicca syndrome*. Co więcej, pacjenci z SS mają obniżoną tolerancję na objawy uboczne tych leków, z uwagi na zaburzenia motoryczne przełyku związane ze zmniejszonym połykaniem śliny i zwiększone w SS ryzyko refluku żołądkowo-przełykowego, mimo tendencji do zmian zanikowych błony śluzowej żołądka [35]. W przypadku bardziej zaawansowanych dolegliwości reumatoidalnych obok podawanych doustnie sterydów stosowana jest hydroksychlorochina czy leki immunosupresyjne – metotreksat, azatiopiryna (Imuran) czy cyklofosfamid. W ich przebiegu na ogół obserwuje się poprawę parametrów serologicznych SS, ale niewielki wpływ na *sicca syndrome*. Podobna strategia stosowana jest w leczeniu ciężkich neurologicznych, nefrologicznych, czy hematologicznych pozagruzołowych objawach SS. Najczęściej obarczone ryzykiem ciężkich powikłań w przebiegu SS jest zapalenie wielonaczyniowe mogące prowadzić do śmiertelnych powikłań w ośrodkowym układzie nerwowym czy perforacji w przewodzie pokarmowym. Stwarzające zagrożenie życia zapalenie naczyń z reguły wiąże się z krieglobulimienią. Tutaj dodatkowo stosowane jest leczenie plazmaferezą, podawanie wysokich dawek immunoglobulin, a ostatnio również rituximabu – przeciwciała monoklonalnego znajdującego zastosowanie w leczeniu chłoniaka z limfocytów B [cyt. za 14]. W leczeniu chłoniaków – najczęściej jest to chłoniak z komórek B warstwy brzeżnej o niższym stopniu złośliwości – leczeniem biologicznie celowanym jest rituximab, przeciwciało monoklonalne dla obecnego na limfocytach B antygenu CD20, najczęściej w kombinacji ze standardową dla chłoniaków chemioterapią (cyklofosfamid, doksorubicyna, winkrystyna, prednizolon). Z pozytywnym efektem były prowadzone próby kliniczne z zastosowaniem rituximabu w klasycznych chorobach autoimmunologicznych, takich jak reumatyczne zapalenie stawów czy uogólniona twardzina układowa. U leczonych rituximabem z powodu chłono-

niaka obserwowano jednocześnie wyraźną redukcję *sicca syndrome* [36].

W najnowszym, przeglądowym artykule Thanou-Stavraki i James z 2012 r. [14] (251 pozycji), znajduje się aktualne omówienie kierunków badań nad nowymi formami terapii w SS. Część z nich rokuje, iż zostaną wkrótce zastosowane w praktyce klinicznej, ale znaleźć tu można zarówno doniesienia o eksperymentach z przeszczepianiem gruczołów ślinowych u psów, prób wszczepiania hodowanej pozaustrojowo tkanki gruczołu łzowego u królika, próby terapii genowej z przeniesieniem na wektorze (rekombinowany adenowirus) genów kodujących produkcję interleukiny 10 czy przeciwciał dla  $TNF-\alpha$  u myszy. W przypadku powikłań neurologicznych w przebiegu SS podejmowano próby leczenia lekami antywirusowymi (Zidovudin) czy leczenia witaminą B12. Najintensywniej toczą się badania nad lekami biologicznymi, hamującymi swoiście procesy autoimmunodestrukcji. W fazie badań klinicznych są próby leczenia infliximabem – przeciwciałem monoklonalnym przeciwko  $TNF-\alpha$ , podobnie jak próby leczenia talidomidem, również posiadającym zdolność hamowania aktywności  $TNF-\alpha$ .

W praktyce klinicznej wiedza o zespole Sjögrena winna obejmować nie tylko informacje, jak leczyć pacjentów z *sicca syndrome*, bo tutaj wachlarz możliwości jest ograniczony, a choroba niezależnie od naszych działań często postępująca, ale też, jak wcześniej zwrócić uwagę na pozagruzołowe objawy choroby, będące często znacznie większym zagrożeniem dla pacjenta. Pacjent z SS jest potencjalnie chorym z innymi, często jeszcze słabo objawiającymi się chorobami autoimmunologicznymi. Nowe, oparte na najnowszej wiedzy z zakresu immunologii i biologii molekularnej leki dają nadzieję na lepsze – celowane i przyczynowe leczenie w chorobach o podłożu autoimmunologicznym, gdzie SS jest tylko jedną z „cegiełek”.

## PIŚMIENNICTWO

- Vitali C, Bombardieri S, Jonsson R, European Study Group on Classification Criteria for Sjögren's Syndrome et al. Classification criteria for Sjögren's syndrome: a revised version of the European criteria proposed by the American-European Consensus Group. *Ann Rheum Dis*. 2002;61:544–558.
- Fox PC, Hong CH, Brun AG, Brennan MT. Diagnosis and management of autoimmune salivary gland disorders. W: Myers EN, Ferris RL, red. *Salivary gland disorders*. Berlin-Heidelberg: Springer; 2007. s. 201–219.
- Bayetto K, Logan RM. Sjögren's syndrome: a review of aetiology pathogenesis, diagnosis and management. *Austral Dent J*. 2010;55(Suppl 1):39–47.
- Brito-Zerón P, Ramos-Casals M, Bove A et al. Predicting adverse outcomes in primary Sjögren's syndrome: identification of prognostic factors. *Rheumatol (Oxford)*. 2007;46:1359–1362.
- Kivity S, Agmon-Levin N, Blank M, Shoenfeld Y. Infections and autoimmunity – friends or foes? *Trends Immunol*. 2009;30:409–414.
- Vitali C, Bombardieri S, Moutsopoulos HM et al. Preliminary criteria for the classification of Sjögren's syndrome. Results of a prospective concerted action supported by European community. *Arthritis and Rheumatism*. 1993;36:340–347.
- Seror R, Ravaud P, Bowman SJ et al. EULAR Sjögren's syndrome disease activity index: development of a consensus systemic disease activity index for primary Sjögren's syndrome. *Ann Rheum Dis*. 2010;69:1103–1109.
- Seror R, Ravaud P, Mariette X et al. EULAR Sjögren's syndrome patient reported index. (ESSPRI): development of a consensus patient index for primary Sjögren's syndrome. *Ann Rheum Dis*. 2011;70:968–972.
- Daniels TE, Fox PC. Salivary and oral components of Sjögren's syndrome. *Rheum Dis Clin North Am*. 1992;18:571–589.
- Hernandez YL, Lindahl G. Oral candidiasis in Sjögren's syndrome. Prevalence, clinical correlations and treatment. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol*. 1989;68:324–329.
- Roggeudas AM, Misery L, Sassolas B, et al. Cutaneous manifestations of primary Sjögren's syndrome are underestimated. *Clin Exp Rheumatol*. 2004;22:632–636.
- Rojas-Villarrega A, Amaya-Amaya J, Rodriguez-Rodriguez A, Mantilla RD, Anaya J-M. Introducing Polyautoimmunity: Secondary Autoimmune Diseases no longer exist. *Autoimmune Dis*. 2012; 254–319.
- Peri Y, Agmon-Levin N, Theodor E, Shoenfeld Y. Sjögren's syndrome, the old and the new. *Best Pract Res Clin Rheumatol*. 2012;26:105–117.
- Thanou-Stavraki A, James JA. Primary Sjögren's Syndrome: Current and prospective therapies. *Semin Arthritis Rheum*. 2008;37:273–292.
- Alexander E. Central nervous system disease in Sjögren's syndrome. *Rheum Dis Clin North Am*. 1992;18:637–672.
- Rogers SJ, Williams CS, Roman GC. Myelopathy in Sjögren's syndrome: role of nonsteroidal immunosuppressants. *Drugs*. 2004;64:123–132.
- Al-Hasimi I, Khuder S, Haghighat N, Zipp M. Frequency and predictive value of the clinical manifestations in Sjögren's syndrome. *J Oral Pathol*. 2001;30(1):1–6.
- Szodoray P, Horvath IF, Papp G et al. The immunoregulatory role of vitamins A, D and E in patients with primary Sjögren's syndrome. *Rheumatology (Oxford)*. 2010;49:211–217.
- Prochorec-Sobieszek M, Wagner T. Choroby limfoproliferacyjne w zespole Sjögrena. *Otolaryngol Pol*. 2005;59:559–564.
- Hammi A, Al-Hashimi I, Nunn M, Zipp M. Assessment of SS-A and SS-B in parotid saliva of patients with Sjögren's syndrome. *J Oral Pathol Med*. 2005;34:198–203.
- Fox R, Stern M. Sjögren's syndrome: mechanisms of pathogenesis involve interaction of immune and neurosecretory systems. *Scand J Rheumatol*. 2002;16(suppl 1):3–13.

22. Sjögren H. Zur Kenntnis der Keratoconjunctivitis sicca. *Acta Ophthalmol (Kbh)*. 1933; Suppl 2.
23. Gorlin RJ, Pindborg JJ, Cohen MM. *Syndromes of the Head and Neck*. 2<sup>nd</sup> ed. New York: Mc Graw-Hill Book Comp; 1974, pp. 676–681.
24. Zabłocki S. Zespoły i objawy chorobowe w otorynolaryngologii. Gdańsk: Via Medica; 2004, s. 65–66.
25. Lee S, Tsibras A, McCann JD, Goldberg RA. Mikulicz's disease: a new perspective and literature review. *Eur J Ophthalmol*. 2006;16:199–203.
26. Al-Hashimi I. Xerostomia secondary to Sjögren's syndrome in the elderly: recognition and management. *Drugs Aging*. 2005;22:887–891.
27. Soares AB, Faria PR, Magna LA, et al. Chronic GVHD in minor salivary glands and oral mucosa: histopathological and immunohistochemical evaluation of 25 patients. *J Oral Pathol Med*. 2005;34:368–373.
28. Ekström Smedby K, Vajdic CM, Falster M et al. Autoimmune disorders and risk of Non-Hodgkin lymphoma subtypes: a pooled analysis within the International Lymphoma Consortium. *Blood*. 2008;111:4029–4038.
29. Theander E, Henriksson G, Ljungberg O, et al. Lymphoma and other malignancies in primary Sjögren's syndrome: a cohort study on cancer incidence and lymphoma predictors. *Ann Rheum*. 2006;65:796–803.
30. Voulgarelis M, Dafni UG, Isenberg DA, Moutsopoulos HM. Malignant lymphoma in primary Sjögren's syndrome: a multicenter retrospective clinical study by the European Concerted Action on Sjögren's syndrome. *Arthritis Rheum*. 1999;42:1765–1772.
31. Izumi M, Eguchi K, Nakamura H, et al. Corticosteroid irrigation of parotid gland for treatment of xerostomia in patients with Sjögren's syndrome. *Ann Rheum Dis*. 1998;57:464–469.
32. Shah C, Raj CV, Foulks GN. The evolution in therapeutic contact lenses. *Ophthalmol Clin North Am*. 2003;16:258–265.
33. Demartelaere SL, Blaydon SM, Tovilla-Canales JL, Shore JW. A permanent and reversible procedure to block tear drainage for the treatment of dry eye. *Ophthalm Plast Reconstr Surg*. 2006;22:352–355.
34. Scott G, Yiu SC, Wasilewski D, Song J, Smith RE. Combined estrified estrogen and methyltestosterone treatment for dry eye syndrome in postmenopausal women. *Am J Ophthalmol*. 2005;139:1109–1110.
35. Fox RI. Sjögren's syndrome. *Lancet*. 2005;366:321–331.
36. Pipe J, van Imhoff GW, Vissink A, et al. Changes in salivary gland immunohistology and function after rituximab monotherapy in a patient with Sjögren's syndrome and associated MALT lymphoma. *Ann Rheum Dis*. 2005;64:958–960.