

GLANDULAR AND EXTRAGLANDULAR MANIFESTATIONS IN PATIENTS WITH SJÖGREN'S SYNDROME AND THEIR CORRELATION WITH IMMUNOLOGICAL PARAMETERS

ŽLEZDANE I VANŽLEZDANE MANIFESTACIJE KOD PACIJENATA SA SJEGRENOVIM SINDROMOM I KORELACIJA SA IMUNOLOŠKIM PARAMETRIMA

Ivana Đokić¹, Milena Đokić¹, Ana Đokić¹, Sanvila Rašković^{1,2}

¹ Univerzitet u Beogradu, Medicinski fakultet, Beograd, Srbija

² Univerzitetski klinički centar Srbije, Klinika za alergologiju i kliničku imunologiju, Beograd, Srbija

Correspondence: ivanaivadjokic@gmail.com

Abstract

Introduction: Sjögren's syndrome (SS) is a chronic systemic autoimmune disease. The disease spectrum extends from sicca syndrome to systemic involvement and extraglandular manifestations. Patients with SS present a broad spectrum of serologic features. Certain serological findings are highly correlated with specific clinical features and can be used as prognostic markers.

Aim: This paper aimed to analyze glandular and extraglandular clinical manifestations of primary SS (pSS) and their association with laboratory findings.

Material and methods: The research was conducted as a retrospective cross-sectional study involving 30 patients with pSS hospitalized at the Clinic for Allergology and Immunology, University Clinical Center of Serbia in Belgrade. Demographic, clinical and laboratory characteristics of patients were analyzed, as well as the association between them.

Results: Dry eyes and mouth were experienced by all subjects included in the study. Arthralgia and/or myalgia were the most common extraglandular manifestations of pSS, which were present in all patients. This was followed by: chronic fatigue (83.3%), skin manifestations (66.67%), psychiatric manifestations (60%), Raynaud's phenomenon (40%), gastrointestinal manifestations (33.3%), thyroid (26.67%), and respiratory disorders (23.3%). Paraprotein was identified in 13.33%, and proteinuria in 10% of patients. Antinuclear antibodies (ANA) were positive in 80%, anti-Ro/SSA in 76.67%, anti-La/SSB in 20%, and RF in 16.67% of patients. Raynaud's phenomenon was associated with the presence of chronic fatigue ($p=0.047$), gastrointestinal symptoms with psychiatric manifestations ($p=0.017$), and chronic fatigue associated with involvement of exocrine glands of other locations (except lacrimal and salivary glands). Thyroid dysfunction was inversely associated with SSB antibody findings ($p=0.024$).

Conclusion: Dry eyes and mouth, arthralgia and/or myalgia were the most common manifestations of pSS. Both ANA and SSA antibodies were the most common immunoserological findings. There was no statistically significant association of any examined immunoserological findings with the presence of glandular and extraglandular manifestations of pSS.

Keywords:

Sjögren's syndrome,
extraglandular features,
ANA,
anti-Ro/SSA,
anti-La/SSB

Sažetak

Uvod: Sjegrenov (*Sjögren*) sindrom (SS) je hronično, sistemsko, autoimunska oboljenje koje prvenstveno zahvata pljuvačne i suzne egzokrine žlezde. Osnovni simptomi bolesti su suvoća očiju i usne duplje. Kod skoro 1/3 obolelih mogu biti zahvaćeni unutrašnji organi. Laboratorijske karakteristike SS su raznovrsne i mogu da koreliraju sa specifičnim kliničkim manifestacijama ili da budu značajan prognostički faktor.

Cilj: Cilj ovog rada bio je analiza žlezdanih i vanžlezdanih manifestacija primarnog SS (pSS) i njihove udruženosti sa laboratorijskim pokazateljima bolesti.

Materijal i metode: Istraživanje je sprovedeno kao retrospektivna studija preseka. Korišćeni su podaci iz istorija bolesti 30 pacijenata sa pSS, hospitalizovanih na Klinici za alergologiju i imunologiju Univerzitetskog kliničkog centra Srbije u Beogradu u prvoj polovini 2021. godine. Analizirani su demografski podaci, učestalosti pojedinih kliničkih i laboratorijskih karakteristika bolesti, kao i postojanje njihove udruženosti.

Rezultati: Sve ispitanike činile su osobe ženskog pola, prosečne starosti $54,3 \pm 13,5$ godina. Suvoću očiju i usne duplje imale su sve ispitanice uključene u studiju. Najčešće vanžlezdane manifestacije pSS bile su artralgijske i/ili mialgijske prisutne kod svih pacijentkinja. Nakon toga sledili su: hronični umor, koji se javio kod 83,3% pacijentkinja, kožne manifestacije kod 66,67%, psihijatrijske manifestacije kod 60%, Rejnoov (*Raynaud*) fenomen kod 40%, gastrointestinalne manifestacije kod 33,3%, poremećaj tireoidne funkcije kod 26,67%, a respiratorne poremećaje kod 23,3% pacijentkinja. Paraprotein je identifikovan kod 13,33%, a proteinurija kod 10% pacijentkinja. Antinuklearna antitela (ANA) su bila pozitivna kod 80%, antigen A udružen sa Sjegrenovim sindromom (anti-Ro/SSA) kod 76,67%, antigen B udružen sa Sjegrenovim sindromom (anti-La/SSB) kod 20%, a reumatoidni faktor (RF) kod 16,67% pacijentkinja. Renoov fenomen je bio udružen sa postojanjem hroničnog umora u pSS ($p = 0,047$), gastrointestinalne sa psihijatrijskim manifestacijama ($p = 0,017$), a hronični umor bio je udružen i sa postojanjem zahvaćenosti egzokrinih žlezda drugih lokalizacija (osim suznih i pljuvačnih). Tireoidna disfunkcija bila je inverzno povezana sa nalazom SSB antitela ($p = 0,024$).

Zaključak: Suvoća očiju, usne duplje, artralgijske i/ili mialgijske predstavljaju vodeće manifestacije pSS. Antinuklearna antitela i SSA antitela predstavljala su najčešći imunoserološki nalaz. Rezultati naše studije nisu dokazali postojanje statistički značajne povezanosti ispitivanih imunoseroloških nalaza sa prisustvom žlezdanih i vanžlezdanih manifestacija pSS.

Ključne reči:

Sjegrenov sindrom,
vanžlezdane
manifestacije,
ANA,
anti-Ro/SSA,
anti-La/SSB

Uvod

Sjegrenov (*Sjögren*) sindrom (SS) je hronično, sistemsko, autoimunska oboljenje koje prvenstveno zahvata egzokrine žlezde. Osnovni simptomi bolesti su suvoća očiju (kseroftalmija) i usne duplje (kserostomija), koji nastaju usled limfocitne infiltracije i destrukcije tkiva suznih i pljuvačnih žlezda. Osim toga, limfocitna infiltracija može oštetiti i egzokrine žlezde drugih lokalizacija dovodeći do suvoće kože, disfonije, recidivirajućeg traheitisa, bronhitisa, gubitka egzokrine funkcije pankreasa, razvoja atrofičnog gastritisa, gubitka vaginalnog sekreta praćenog svrabom i suvoćom sluzokože, dispareunije i učestalih urinarnih infekcija. Osim žlezdanih, kod skoro 1/3 obolelih se, usled limfocitne infiltracije parenhimatoznih organa, razvijaju sistemske manifestacije bolesti. Najčešće su zahvaćeni pluća, bubrezi, jetra, muskuloskeletni, nervni, limfopoezni sistem i koža (1). Izolovana pojava navedenih simptoma, u odsustvu druge bolesti, označava primarni Sjegrenov sindrom (pSS). Prevalencija u opštoj populaciji iznosi između 0,1% i 4,8% (3). Bolest se češće javlja kod žena srednje životne dobi (4,5).

Umor je najčešća sistemska manifestacija. Najznačajnije dermatološke manifestacije pSS su:

palpabilna purpura, ulceracije, urtikarijalni i leukocitoklastični vaskulitis, Rejnoov (*Raynaud*) sindrom. Koštano-mišićni poremećaji pojavljuju se u širokom rasponu od artralgijske i pratećih mialgijske do erozivnog artritisa. Zahvaćenost pluća može se manifestovati kao nespecifična intersticijska bolest sa fibrozom i traheobronhijalna bolest sa nespecifičnom hiperreaktivnošću donjih disajnih puteva, bronhiektazijama, ponavljajućim respiratornim infekcijama. Bubrežne promene se javljaju kod približno 5% pacijenata, najčešće kao tubularni intersticijski nefritis, renalna tubularna acidoza tipa I, nefrogeni dijabetes insipidus. Poremećaji funkcije jetre se nalaze kod oko 20% pacijenata sa SS, u vidu inflamacije intrahepatičnih žučnih puteva i primarne bilijarne ciroze. Kod pacijenata sa pSS česta je zahvaćenost perifernog nervnog sistema (20 - 70%), a karakterističnim obeležjem smatra se senzitivna polineuropatija. Zahvatanje centralnog nervnog sistema (CNS) retko se javlja. Kod trećine bolesnika sa pSS opisana je pojava psihijatrijskih (depresija i anksioznost) i poremećaja kognitivnih funkcija (loša koncentracija, gubitak memorije i sl.) (6-8). U odnosu na druge sistemske bolesti, bolesnici sa SS imaju veći rizik za razvoj nehoćinskog (*non-Hodgkin*) limfoma (NHL), koji se javlja kod 5 - 7% pacijenata sa pSS. Prema dosadašnjim saznanjima, određene kliničke

i laboratorijske manifestacije SS mogu da budu udružene sa povećanim rizikom od nastanka NHL kod ovih pacijenata. Neke od ovih manifestacija uključuju: uvećanje velikih pljuvačnih žlezda, splenomegaliju, limfadenopatiju, purpuru, nisku koncentraciju komponenti komplementa (posebno C4), monoklonsku gamapatiju, krioglobulinemiju, neutropeniju ili limfopeniju prilikom postavljanja dijagnoze SS. S druge strane, korišćenje imunomodulatornih lekova u terapiji SS, kao i negativna antigen A udružen sa Sjegrenovim sindromom (anti-Ro) i a antigen B udružen sa Sjegrenovim sindromom (anti-La) antitela (At), u određenim istraživanjima, bili su povezani sa smanjenjem rizika od nastanka NHL (9-12).

U pojedinim slučajevima, neke od laboratorijskih karakteristika bolesti mogu biti: citopenije, ubrzana sedimentacija eritrocita, povišene vrednosti C-reaktivnog proteina (CRP), dok imunološke karakteristike obuhvataju: hipokomplementemiju, hipergamaglobulinemiju, prisustvo velikog broja autoantitela, krioglobulina i dr. (13). Kod bolesnika sa SS se otkriva niz autoantitela od kojih su neka karakteristična za SS, dok se ostala nalaze i kod drugih sistemskih bolesti vezivnog tkiva (SBVT) i autoimunskih bolesti.

Prema podacima iz literature, antinuklearna antitela (ANA) prisutna su kod 77 - 90% pacijenata sa pSS (14). Od pojedinih specifičnih ANA (sANA), najznačajnija su anti-Ro/SSA (ribonukleoproteinski kompleks) i anti-La/SSB (RNK vezujući protein) antitela. Antitela Anti-Ro/

SSA i anti-La/SSB vrlo su karakteristična za Sjegrenov sindrom i prisutna su kod 40 - 80% pacijenata. Ova antitela mogu biti prisutna u serumu i godinama pre kliničkog ispoljavanja bolesti (15). Reumatoidni faktor (RF) je čest nalaz kod bolesnika sa SS. Može se otkriti kod 54 - 66% bolesnika sa pSS (16).

Kod bolesnika sa pSS u 20% slučajeva mogu se otkriti i druga antitela, od kojih su neka specifična i za druge SBVT i to: antifosfolipidna antitela kod pacijenata sa sekundarnim antifosfolipidnim sindromom u sklopu SS, anti-DNK, antineutrofilna citoplazmatska antitela (ANCA), antitela na ribonukleoprotein (anti-U1RNP), anticentromerna antitela, anti-Smit antitela (anti-Sm At), anti-to-poizomera I, antitela na sintetazu histidil transportne ribonukleinske kiseline (anti-Jo), kao i antititeoidna, antifodrina, antimitohondrijska ili antitela specifična za mikrozome jetre i bubrega (anti-LKM-1 At) (17).

Za razliku od autoantitela koja su važna u dijagnozi pSS, koncentracije C3 i C4 komponenti komplementa u serumu predstavljaju važan prognostički marker bolesti. Prognoza je lošija kod bolesnika sa SS kod kojih postoji hipokomplementemija, tj. snižene vrednosti C3 i C4 komponenti komplementa (18,19). Vrednosti serumskih gama globulina mogu biti povišene kod čak 90% obolelih sa SS, pretežno kod onih sa vanžlezdanim manifestacijama bolesti. Što se tiče klase imunoglobulina, imunoglobulini G (IgG) su povišeni kod 64% bolesnika (20,21). Monoklonski imunoglobulini su otkriveni u serumima

Tabela 1. Klasifikacioni kriterijumi za SS iz 2002, 2012. i 2016. godine (23)

2002 American European Consensus Group (AECG)	2012 American College of Rheumatology (ACR)	2016 ACR/EULAR Classification Criteria
1. Očni simptomi (osećaj suvoće u očima duže od 3 meseca, grebanje i osećaj stranog tela u očima, korišćenje veštačkih suza)	1. Pozitivna anti-Ro/SSA i/ili anti-La/SSB autoantitela ili pozitivan RF i ANA ≥ 320	1. Fokus skor $\geq 1/4 \text{ mm}^2$ tkiva biopsije malih pljuvačnih žlezda – 3 poena
2. Oralni simptomi (osećaj suvoće u ustima duže od tri meseca, ponavljan ili stalan otok pljuvačnih žlezda, upotreba tečnost pri gutanju čvrste hrane)	2. Fokus skor $\geq 1/4 \text{ mm}^2$ tkiva biopsije malih pljuvačnih žlezda	2. Pozitivna anti-Ro/SSA – 3 poena
3. Očni znaci (pozitivan rezultat najmanje jednog testa: Širmerov test bez anestezije $< 5 \text{ mm}$ za 5 minuta, Rose Bengal-ov test > 4 prema Bijsterveld scoring sistemu)	3. Keratokonjuktivitis sicca sa ocular staining score (OSS) > 9	3. Rezultat očnog bojenja ≥ 5 (ili van Bijsterveld skor ≥ 4 na barem jednom oku – 1 poen)
4. Patohistologija malih pljuvačnih žlezda donje usne (nalaz fokalnog limfocitnog sialoadenitisa sa fokus skorom ≥ 1 (broj fokusa na najmanje 50 limfocita na 4 mm^3 žlezdanog tkiva)		4. Širmerov test $\leq 5 \text{ mm}/5 \text{ min}$ na barem jednom oku – 1 poen
5. Testovi za zahvaćenost pljuvačnih žlezda: pozitivan rezultat najmanje jednog dijagnostičkog testa: merenje nestimulisanog protoka pljuvačke ($< 1,5 \text{ mm}$ za 15 min; scintigrafija pljuvačnih žlezda koja pokazuje odloženu akumulaciju radiofarmaka, redukovanu koncentraciju ili/i odloženu ekskreciju radiofarmaka)		5. Nestimulisani protok pljuvačke $\leq 0,1 \text{ mm}/\text{min}$ – 1 poen
6. Autoantitela: anti-Ro/SSA ili anti-La/SSB		
Primarni Sjegrenov sindrom je definisan kao prisustvo 4/6 kriterijuma, pri čemu je obavezan pozitivan kriterijum biopsije i/ili specifičnih autoantitela. U odsustvu simptoma očne i oralne suvoće bilo koja 3 od 4 objektivna kriterijuma dovoljna su za dijagnozu primarnog SS	Primarni Sjegrenov sindrom je definisan kao prisustvo 2/3 kriterijuma	Da bi ispunili kriterijume za dijagnozu pSS, potrebni su bar 4 poena i najmanje jedan simptom suvoće očiju ili usta

22 - 52% pacijenata sa pSS, pretežno kod onih sa vanžlezdanim manifestacijama bolesti, te se oni prate kao tzv. monoklonska gamopatija neodređenog značaja (MGUS), a skoro trećina bolesnika sa SS ima miksnu krioglobulinemiju tipa II (21, 22).

U nedostatku „zlatnog standarda“, tokom godina je predloženo više različitih klasifikacionih kriterijuma za dijagnozu SS koji su prikazani u **tabeli 1** (23).

Pacijenti sa SS imaju širok spektar kliničkih i laboratorijskih manifestacija bolesti. Određeni hematološki i serološki nalazi su u značajnoj korelaciji sa zahvatanjem određenih organa ili organskih sistema, te se, osim u dijagnozi, mogu koristiti i u cilju procene aktivnosti i prognoze bolesti. Stoga je cilj ovog rada analiza kliničkih i laboratorijskih manifestacija bolesti, kao i udruženosti između kliničkih karakteristika primarnog Sjegrenovog sindroma sa nekim laboratorijskim i imunoserološkim parametrima kod ovih pacijenata.

Materijal i metode

Istraživanje je sprovedeno kao retrospektivna studija preseka, u kojoj su korišćeni podaci iz elektronske baze istorija bolesti 30 pacijenata sa potvrđenom dijagnozom pSS, lečenih na Klinici za alergologiju i imunologiju Univerzitetskog kliničkog centra Srbije u Beogradu. Podaci iz otpusnih lista su raspoređeni u nekoliko kategorija. Analizirane su: demografske karakteristike, kliničke manifestacije bolesti, rezultati specifičnih imunoloških testova (prisustvo ANA, anti-Ro/SSA, anti-La/SSB, vrednosti C3 i C4, IgG, IgA, IgM, paraproteina, krioglobulina, RF), dijagnostički pristup i primenjena terapija.

Pri statističkoj obradi podataka korišćena je deskriptivna statistika, a postojanje povezanosti ispitivano je Spermanovim (*Spearman*) testom korelacije. Vrednost *p* manja od 0,05 smatrana je statistički značajnom. Varijable koje su imale normalnu raspodelu u skupu podataka

prikazane su kao srednja vrednost $\pm$ SD, dok su one čija je raspodela odstupala od normalne prikazane kao medijana i opseg. Statistička obrada podataka rađena je upotrebom SPSS softvera.

Rezultati

Sve ispitanike u našoj studiji činile su osobe ženskog pola (100%). Sve pacijentkinje su bile između 21 i 73 godine starosti (prosečna vrednost $54,3 \pm 13,5$ godina). Suvoću očiju i usne duplje imale su sve ispitanice uključene u studiju (100%).

U našoj studiji je 20 pacijentkinja (66,67%) imalo kožne manifestacije bolesti. Kod 13 pacijentkinja (43,3%) klinički se ispoljila fotosenzitivnost u vidu eritema lica i dekoltea. Devet pacijentkinja (30%) imalo je urtikariju. Kod njih 6 (20%) je sa pojavom urtikarijalnih plakova bila udružena i fotosenzitivnost. Kod 3 pacijentkinje (10%) je tokom trajanja bolesti došlo do pojave purpura (vaskulitisa). Jedna pacijentkinja (3,3%) imala je pojavu makulopapulozne ospe na koži. Kod 4 pacijentkinje (13,3%) u sklopu kliničke slike dolazilo je do pojave angioedema u predelu lica i kapaka. Četiri pacijentkinje (13,3%) imale su i suvoću kože u sklopu limfocitne infiltracije egzokrinih žlezda.

Artralgije i/ili mialgije predstavljale su najčešću vanžlezdanu manifestaciju pSS, koja je bila prisutna kod svih pacijentkinja. Nakon toga su sledili hronični umor, koji je imalo skoro 85% ispitanica, kožne promene i psihijatrijski poremećaji (zaboravnost, glavobolja, nesanica, depresivno raspoloženje) bili su prisutni kod skoro 2/3. Rejnoov fenomen kod 40%, a poremećaj hormonske funkcije štitaste žlezde identifikovan je kod skoro 1/3 pacijentkinja sa pSS. Antinukleusna antitela bila su pozitivna kod 80%, a od njih je anti-SSA antitela imalo 76,67%, a anti-SSB 20% pacijentkinja. Pozitivan nalaz RF imalo je 16,67% pacijentkinja. Sociodemografske, kliničke i laboratorijske karakteristike pacijenata prikazane su u **tabeli 2**.

Tabela 2. Učestalosti sociodemografskih, kliničkih i laboratorijskih karakteristika ispitanica sa pSS

Sociodemografske karakteristike			Kliničke manifestacije		Laboratorijske manifestacije	
Pol	Ženski	n = 30 (100%)	Suvoća očiju	n = 30 (100%)	ANA	n = 24 (80%)
			Suvoća usta	n = 30 (100%)	Anti-Ro/SSA	n = 23 (76,7%)
			Zahvaćenost egzokrinih žlezda drugih lokalizacija	n = 16 (53,3%)	Anti-La/SSB	n = 6 (20%)
	Muški	n = 0 (0,00%)	Prisustvo promena na koži	n = 20 (66,67%)	Snižen C3	n = 5 (16,7%)
			Zahvaćenost respiratornog trakta	n = 7 (23,3%)	Snižen C4	n = 1 (3,33 %)
			Zahvaćenost urinarnog trakta	n = 3 (10%)	Povišene vrednosti IgG	n = 1 (3,33%)
Starost	54,3 $\pm$ 13,5 godina (21-73 godine)		Zahvaćenost gastrointestinalnog trakta	n = 10 (33,3%)	Povišene vrednosti IgA	n = 0 (0,00%)
			Tireoidna disfunkcija	n = 8 (26,7%)	Povišene vrednosti IgM	n = 1 (3,33%)
			Psihijatrijske manifestacije	n = 18 (60%)	Paraprotein	n = 4 (13,33%)
			Hronični umor	n = 25 (83,3%)	Krioglobulini	n = 1 (3,33%)
			Rejnoov fenomen	n = 12 (40%)	RF	n = 5 (16,7%)
			Artralgije	n = 30 (100%)		

Tabela 3. Analiza dijagnostičkog pristupa kod pacijentkinja sa pSS

Dijagnostički testovi		
Scintigrafija pljuvačnih žlezda	Izmenjena ekskreciona i/ili akumulaciona funkcija	n = 19 (63,13%)
	Uredan nalaz	n = 0 (0,00%)
Nestimulisani protok pljuvačke	Redukovan	n = 9 (30%)
	Očuvan	n = 3 (10%)
Biopsija pljuvačnih žlezda	Limfocitna infiltracija od I do IV stepena po Mejson-Čizolmovoј skali	n = 20 (66,7%)
	Uredan nalaz	n = 4 (13,33%)
Testovi na suvo oko	Pozitivan nalaz	n = 29 (96,67%)
	Negativan nalaz	n = 0 (0,00%)
Primenjena terapija		
Lek	Broj pacijentkinja	Medijana (raspon doza)
Hidroksihlorohin	n = 28 (93,33%)	200 mg (200 - 400 mg)
Prednizon	n = 25 (83,33%)	10 mg (5 - 20 mg)
Metotreksat	n = 3 (10%)	10 mg (10 - 12,5 mg)
Simptomatska terapija		
Veštačke suze	n = 21 (70,00%)	
Saliva gel	n = 5 (16,67%)	
Vitamin D	n = 21 (70,00%)	

U našem istraživanju nije uočeno postojanje statistički značajne povezanosti nekog od ispitivanih seroloških nalaza (ANA, anti-Ro/SSA, anti-La/SSB, RF, paraprotein) sa prisustvom žlezdanih i vanžlezdanih manifestacija u pSS ($p > 0,05$). Pojedinačne p-vrednosti dobijene primenom Spermanovog testa korelacije između određenih kliničkih i laboratorijskih manifestacija bolesti smatrane su statistički značajnim pri vrednostima $p \leq 0,05$.

U našoj studiji je dokazano i postojanje udruženo-
sti osećaja hroničnog umora i Rejnoovog fenomena ($p = 0,047$, Spermanov koeficijent korelacije 36,5%), hroničnog umora i zahvaćenosti egzokrinih žlezda drugih lokalizacija (osim suznih i pljuvačnih, mogu biti zahvaćene i žlezde gastrointestinalnog i respiratornog sistema, znojne i lojne žlezde i dr) ($p = 0,008$, Spermanov koeficijent korelacije 47,8%), kao i udruženo-
st psihijatrijskih i gastrointestinalnih manifestacija bolesti ($p = 0,017$, Spermanov koeficijent korelacije 43,3%).

Najčešće korišćeni dijagnostički testovi bili su testovi za suvo oko (*Schirmer*, *BUT* ili *Rose-Bengal*), koji su urađeni kod 29 pacijentkinja (96,67%) i kod svih je barem jedan od testova bio pozitivan.

Biopsijom pljuvačnih žlezda, koja je urađena kod 24 pacijentkinje, kod 2/3 (20 ispitanica) potvrđena je limfocitna infiltracija od I do IV stepena po Mejson-Čizolmovoј (*Mason Chisholm*) skali. Dinamska scintigrafija pljuvačnih žlezda je, takođe, urađena kod skoro 2/3, tačnije 19 pacijentkinja i kod svih je bila izmenjena akumulaciona i/ili ekskreciona funkcija velikih pljuvačnih žlezda. Nestimulisani protok pljuvačke određen je kod 12 pacijentkinja, a kod skoro 1/3, tačnije 9 pacijentkinja, bio je redukovan.

Na terapiji antimalarikom hidroksihlorohinom bilo je preko 90%, glukokortikoidima (prednizonom) preko 80%, a metotreksatom 10% pacijentkinja. Rezultati primenjenih dijagnostičkih testova i korišćena terapija prikazani

su u tabeli 3.

Diskusija

U ovu studiju bilo je uključeno 30 pacijenata obolelih od pSS, pri čemu su svi bili osobe ženskog pola. Ovaj podatak je u skladu sa drugim studijama, po kojima pripadnice ženskog pola obolevaju češće od muškaraca. Odnos je različit u različitim zemljama i kreće se od 9:1 do 19:1 (24).

Prema podacima iz literature, primarni Sjegrenov sindrom se najčešće ispoljava u 5. i 6. deceniji života, a drugi pik javljanja bolesti je između 20 i 40 godina. Međutim, prvi simptomi mogu se ispoljiti godinama pre dijagnoze (23). U našoj studiji prosečno životno doba svih žena uključenih u studiju bilo je nešto više od 54 godine.

Suvoća očiju i usta su najčešće simptomi koje prijavljuju pacijenti sa SS. Prema rezultatima ranijih istraživanja, 98% pacijenata ima barem jedan od navedenih poremećaja, dok kod 89% postoje oba simptoma (10). U našoj studiji su sve pacijentkinje navele postojanje i suvoće očiju i suvoće usne duplje.

Kožne manifestacije u pSS osim suvoće kože, koja je prisutna kod oko 50% obolelih, obuhvataju i druge složenije, imunološki posredovane poremećaje, prevashodno vaskulitise, koji su prisutni kod približno 10% pacijenata. Prema studiji Džorara (*Jhorar*) i saradnika, približno 50% pacijenata sa pSS prijavljuje postojanje suvoće kože (kseroze) (25). U našem istraživanju suvoću kože prijavilo je 13,3% pacijentkinja, što je manje u odnosu na pomenutu studiju. Kožni vaskulitis se može manifestovati palpabilnom purpurom, leukocitoklastičnim ili urtikarijalnim vaskulitisom, a lezije su pretežno smeštene na donjim ekstremitetima (26). U našem istraživanju, do pojave vaskulitisa došlo je kod 10% pacijentkinja, što je u skladu sa podacima

iz literature. Leukocitoklastični vaskulitis i hipokomplementemija povezani su sa prisutnošću krioglobulina u serumu obolelih od pSS. Kožna purpura kod bolesnika sa pSS korelira sa zahvaćenošću centralnog nervnog sistema, pluća, razvojem limfoma i povećanom smrtnošću (12). U našem istraživanju nije uočeno postojanje navedenih povezanosti zbog relativno malog uzorka.

Još jedna značajna klinička manifestacija, koja može godinama da prethodni pojavi pSS, jeste Rejnoov fenomen, koji može biti prisutan kod 9% do 33% pacijenata. U nekim studijama je uočena povezanost između prisustva Rejnoovog fenomena i specifičnih kliničkih manifestacija bolesti, kao što su plućna hipertenzija i intersticijalna bolest pluća (27). U našoj studiji, Rejnoov fenomen imalo je 12 pacijentkinja (40%), što je nešto više u odnosu na prethodna istraživanja. U studiji Lin-a i saradnika postojala je statistički značajna pozitivna povezanost između postojanja Rejnoovog fenomena i pozitivnih ANA, ANCA i anti-RNP antitela, dok povezanost sa postojanjem anti-SSA i anti-SSB nije dokazana. U našoj studiji, osim sa osećajem hroničnog umora, nije dokazana povezanost između Rejnoovog fenomena i drugih manifestacija bolesti, kao ni ispitivanih imunoseroloških parametara (27).

Prema rezultatima ranijih israživanja, zglobovi su zahvaćeni u 30 - 60% pacijenata sa pSS. Međutim, postoje i podaci o postojanju artralgijsa kod čak 96%, a artritisa kod 15 - 30% obolelih. Mijalgija i slabost mišića česti su simptomi u bolesnika sa pSS-om. Prema studiji Ramosa Kasalsa (*Ramos Casals*) i saradnika, prevalencija mijalgija među pacijentima sa pSS iznosi preko 50% (28). U našoj studiji su sve pacijentkinje prijavile postojanje artralgijsa i/ili mijalgija, što je u skladu sa prethodnim istraživanjima.

Prema dostupnim podacima, hronični umor je prisutan kod 70% obolelih od pSS i, nakon bola u zglobovima i mišićima i osećaja suvoće, predstavlja jedan od simptoma koji pacijentima najviše remeti kvalitet života (29). U našem istraživanju, osećaj hroničnog umora bio je prisutan kod 25 pacijentkinja (83,3%), što je češće u odnosu na podatke iz literature. Takođe, prema dostupnim podacima iz literature, nije dokazana korelacija između postojanja hroničnog umora i aktivnosti bolesti, dok je uočena inverzna korelacija između prisustva umora i nivoa različitih citokina: protein 10 indukovani interferonom gama (engl. *interferon-γ-induced protein-10* - IP-10), faktor nekroze tumora alfa (engl. *tumour necrosis factor-α* - TNFα), interferon alfa (IFN-α), IFN-γ i limfotoksin alfa (engl. *lymphotoxin-α* - LT-α) u serumu pacijenata sa pSS (30,31).

Autoimunska bolest štitaste žlezde, najčešće Hašimoto (*Hashimoto*) tireoiditis, javlja se kod 10% do 50% pacijenata sa pSS, u zavisnosti od studije. Bolest štitaste žlezde je najčešće supkliničkog toka, a kliničke manifestacije su prisutne kod svega 10 - 15% obolelih (32,33). U našoj studiji, kod 8 pacijentkinja (26,67%) otkriveno je postojanje poremećaja u funkciji tireoidee (nodozna struma, autoimunski tireoiditis), dok su 4 pacijentkinje (13,3%) imale klinički ispoljen Hašimoto tireoiditis, što je u skladu sa podacima iz literature (32,33).

Laboratorijska i serološka ispoljavanja u pSS su

raznovrsna. Garsija-Karasko (*Garcia-Carrasco*) i saradnici su u kohortnoj studiji, koja je obuhvatila 400 pacijenata sa pSS, pokazali da su ANA, anti-Ro/SSA, RF i anti-La/SSB antitela najčešći imunološki obrasci (40 - 80% obolelih) (20). Prisustvo anti-Ro/SSA i anti-La/SSB korelira sa ranijim ispoljavanjem bolesti, izraženijom limfocitnom infiltracijom pljuvačnih žlezda i sa vanžlezdanim manifestacijama (leukocitopenijom, nefropatijom, hipergamaglobulinemijom, hipokomplementemijom, limfadenopatijom, splenomegalijom i vaskulitisom) (20,34). U našoj studiji anti-Ro/SSA antitela su bila prisutna kod 23 (76,67%) pacijentkinje od ukupno 27 testiranih, a anti-La/SSB kod 6 (20%) pacijentkinja od ukupno 11 testiranih. Osim toga, u našoj studiji je uočeno postojanje povezanosti između nalaza SSB antitela i tireoidne disfunkcije, dok nije uočena povezanost između drugih imunoseroloških parametara i kliničkih manifestacija bolesti.

Monoklonska gamopatija (engl. *monoclonal gammopathy of undetermined significance* - MGUS) češća je (oko 22%) kod pacijenata sa vanžlezdanim manifestacijama bolesti. Češće je udružena sa plućnim promenama, prisustvom krioglobulina u cirkulaciji i povećanim rizikom od razvoja limfoproliferativnih bolesti, kao i hipokomplementemijom, a samim tim i sa lošijom prognozom. Prema podacima iz literature, osim sa nalazom RF, nalaz monoklonskih imunoglobulina korelira i sa nalazom anti-Ro/SSA antitela (20). U našem istraživanju je kod 4 pacijentkinje (13,33%) imunofiksacijom identifikovan paraprotein, što je nešto manje u odnosu na podatke iz literature (20).

Poliklonska hipergamaglobulinemija je jedan od najkarakterističnijih laboratorijskih nalaza kod pacijenata sa SS i odražava stanje limfocitne hiperaktivacije koja je karakteristična za bolest. Prema podacima iz literature, hipergamaglobulinemija korelira sa većom prevalencijom vanžlezdanih manifestacija bolesti i B-ćelijskog limfoma (15). U našoj studiji je hiper-IgG gamaglobulinemija identifikovana kod 1 (3,33%) pacijentkinje, kao i hiper-IgM gamaglobulinemija, dok postojanje limfoma nije utvrđeno u našem uzorku ispitanika.

Zaključak

Suvoća očiju i usne duplje, artralgijsa i/ili mialgije predstavljali su najčešće manifestacije pSS. Nakon toga su sledili hronični umor, kožne promene i psihijatrijski poremećaji (glavobolja, nesanica, anksioznost, depresivno raspoloženje), koji su bili prisutni kod većine pacijentkinja sa pSS. Antinuklearna i anti-Ro/SSA antitela bila su pozitivna kod oko 80%, a anti-La/SSB i RF kod oko 20% pacijentkinja. U našem istraživanju nije uočeno postojanje statistički značajne povezanosti nekog od ispitivanih seroloških parametara sa prisustvom žlezdanih i vanžlezdanih manifestacija u pSS, osim postojanja negativne, srednje jake povezanosti između tireoidne disfunkcije i nalaza anti-La/SSB antitela. Međutim, za donošenje konačnog zaključka potrebno je uključiti veći broj ispitanika, kao i produžiti vreme praćenja.

Literatura

- Retamozo S, Acar-Denizli N, Rasmussen A, Horvath IF, Baldini C, Priori R et al. Systemic manifestations of primary Sjogren's syndrome out of the ESSDAI classification: prevalence and clinical relevance in a large international, multi-ethnic cohort of patients. *Clin Exp Rheumatol*. 2019; 118(3):97-106.
- Nair JJ, Singh TP. Sjogren's syndrome: Review of the etiology, Pathophysiology & Potential therapeutic interventions. *J. Clin. Exp. Dent*. 2017; 9(4):584-9.
- Tincani A, Andreoli L, Cavazzana I, Doria A, Favero M, Fenini MG, et al. Novel aspects of Sjögren's syndrome in 2012. *BMC Med*. 2013; 11:93.
- Negrini S, Emmi G, Greco M, Borro M, Sardanelli F, Murdaca G, et al. Sjögren's syndrome: a systemic autoimmune disease. *Clin Exp Med*. 2022; 22(1):9-25.
- Nishishinya MB, Pereda CA, Muñoz-Fernández S, Pego-Reigosa JM, Rúa-Figueroa I, Andreu JL, et al. Identification of lymphoma predictors in patients with primary Sjögren's syndrome: a systematic literature review and meta-analysis. *Rheumatol Int*. 2015; 35(1):17-26.
- Cui Y, Xia L, Li L, Zhao Q, Chen S, Gu Z. Anxiety and depression in primary Sjögren's syndrome: a cross-sectional study. *BMC Psychiatry*. 2018; 18(1):131.
- Manzo C, Martinez-Suarez E, Kechida M, Isetta M, Serra-Mestres J. Cognitive function in primary Sjögren's syndrome: a systematic review. *Brain Sci*. 2019; 9(4):85.
- Garza Martínez MJ, Treviño-Castro MA, Cárdenas A, Solís CV, Pineda R, Riegatorres JC, et al. Cognitive impairment in primary Sjögren's syndrome: a case-control study. *Ann Rheum Dis*. 2020; 79(Suppl 1):1506.
- Brito-Zerón P, Theander E, Baldini C, Seror R, Retamozo S, Quartuccio L, et al. Eular Sjögren Syndrome Task Force. Early diagnosis of primary Sjögren's syndrome: EULAR-SS task force clinical recommendations. *Expert Rev Clin Immunol*. 2016; 12(2):137-56.
- Mori K, Iijima M, Koike H, Hattori N, Tanaka F, Watanabe H, et al. The wide spectrum of clinical manifestations in Sjögren's syndrome-associated neuropathy. *Brain*. 2005; 128(11):2518-34.
- Borić K, Perković D. Sistemske manifestacije Sjögrenovog sindroma. *Reumatizam*. 2021; 68(2):61-8.
- Chiu YH, Chung CH, Lin KT, Lin CS, Chen JH, Chen HC, et al. Predictable biomarkers of developing lymphoma in patients with Sjögren syndrome: a nationwide population-based cohort study. *Oncotarget*. 2017; 8(30):50098-108.
- Fauchais AL, Martel C, Gondran G, Lambert M, Launay D, Jauberteau MO, et al. Immunological profile in primary Sjögren syndrome: clinical significance, prognosis and long-term evolution to other auto-immune disease. *Autoimmun Rev*. 2010; 9(9):595-9.
- Tzioufas AG, Tatouli IP, Moutsopoulos HM. Autoantibodies in Sjögren's syndrome: clinical presentation and regulatory mechanisms. *Presse Med*. 2012; 41(9):451-60.
- Hernandez-Molina G, Leal-Alegre G, Michel-Peregrina M. The meaning of anti-Ro and anti-La antibodies in primary Sjogren's syndrome. *Autoimmun Rev*. 2011; 10(3):123-5.
- Atzeni F, Sarzi-Puttini P, Lama N, Bonacci E, Bobbio-Pallavicini F, Montecucco C, et al. Anti-cyclic citrullinated peptide antibodies in primary Sjögren syndrome may be associated with non-erosive synovitis. *Arthritis Res Ther*. 2008; 10(3):R51.
- Witte T, Engelke F, Ritter J, Dörner T, De Vita S, Goules AV, et al. Towards the identification of novel autoantibodies in Sjögren's syndrome. *Clin Exp Rheumatol*. 2022; 40(12):2395-7.
- Li Y, Zhang J, Liu X, Ganesan K, Shi G. Identification of inflammatory markers as indicators for disease progression in primary Sjögren syndrome. *Eur Cytokine Netw*. 2024; 35(1):1-12.
- Legatowicz-Koprowska M, Nitek S, Czerwińska J. The complement system in primary Sjögren's syndrome: the expression of certain cascade and regulatory proteins in labial salivary glands - observational study. *Reumatologia*. 2020; 58(6):357-66.
- García-Carrasco M, Mendoza-Pinto C, Jiménez-Hernández C, Jiménez-Hernández M, Nava-Zavala A, Riebeling C. Serologic features of primary Sjögren's syndrome: clinical and prognostic correlation. *Int J Clin Rheumatol*. 2012; 7(6):651-9.
- Ter Borg EJ, Risselada AP, Kelder JC. Relation of systemic autoantibodies to the number of extraglandular manifestations in primary Sjogren's Syndrome: a retrospective analysis of 65 patients in The Netherlands. *Semin. Arthritis Rheum*. 2011; 40(6):547-51.
- Lee CT, Strek ME. The other connective tissue disease-associated interstitial lung diseases: Sjogren's syndrome, mixed connective tissue disease, and systemic lupus erythematosus. *Curr Opin Pulm Med*. 2021; 27(5):388-95.
- Negrini S, Emmi G, Greco M, Borro M, Sardanelli F, Murdaca G, et al. Sjögren's syndrome: a systemic autoimmune disease. *Clin Exp Med*. 2022; 22(1):9-25.
- Stefanski AL, Tomiak C, Pleyer U, Dietrich T, Burmester GR, Dörner T. The Diagnosis and Treatment of Sjögren's Syndrome. *Dtsch Arztebl Int*. 2017; 114(20):354-61.
- Jhorar P, Torre K, Lu J. Cutaneous features and diagnosis of primary Sjögren syndrome: An update and review. *J Am Acad Dermatol*. 2018; 79(4):736-45.
- Villon C, Orgeolet L, Roguedas AM, Misery L, Gottenberg JE, Cornec D, et al. Epidemiology of cutaneous involvement in Sjögren syndrome: Data from three French pSS populations (TEARS, ASSESS, diapSS). *Joint Bone Spine*. 2021; 88(4):105162.
- Lin W, Xin Z, Ning X, Li Y, Ren X, Su Y, et al. Clinical features and risk factors of Raynaud's phenomenon in primary Sjögren's syndrome. *Clin Rheumatol*. 2021; 40(10):4081-7.
- Ramos-Casals M, Brito-Zerón P, Sisó-Almirall A, Bosch X. Primary Sjogren syndrome. *BMJ*. 2012; 344:e3821.
- Maeland E, Myamoto ST, Hammenfors D, Valim V, Jonsson MV. Understanding Fatigue in Sjögren's Syndrome: Outcomes Measures, Biomarkers and Possible Interventions. *Front Immunol*. 2021; 12:703079.
- Dias LH, Miyamoto ST, Giovelli RA, Magalhães CIM, Valim V. Pain and Fatigue are Predictors of Quality of Life in Primary Sjögren's Syndrome. *Adv Rheumatol*. 2021; 61(1):28.
- Davies K, Mirza K, Tarn J, Howard-Tripp N, Bowman SJ, Lendrem D, et al. Fatigue in Primary Sjögren's Syndrome (pSS) is Associated With Lower Levels of Proinflammatory Cytokines: A Validation Study. *Rheumatol Int*. 2019; 39(11):1867-73.
- Kaur H, Alazzeh M, Thandavaram A, Channar A, Purohit A, Shrestha B, et al. Increased Threat of Thyroid Diseases in Patients With Sjogren's Syndrome: A Systematic Review. *Cureus*. 2022; 14(8):e28062.
- Girón-Pillado M, Cruz-Bautista I, Saavedra-González V, Atisha-Fregoso Y, Barraza G, Aguilar-Salinas CA, et al. Autoimmune Thyroid Disease in Primary Sjögren's Syndrome: Real-life Screening Practice and Clinical Outcomes. *Curr Rheumatol Rev*. 2022; 18(3):272-7.
- Veenbergen S, Kozmar A, van Daele PLA, Schreurs MWJ. Autoantibodies in Sjögren's syndrome and its classification criteria. *J Transl Autoimmun*. 2021; 5:100138.