

SJÖGREN OV SYNDRÓM – TERAPEUTICKÉ MOŽNOSTI

Dagmar Mičková, Jozef Rovenský, Vanda Mlynáriková

Národný ústav reumatických chorôb, Piešťany

Sjögrenov syndróm je systémového ochorenie spojiva, ktorého liečbu možno zhruba rozdeliť na liečbu glandulárnych a extraglandulárnych prejavov. V popredí glandulárnych prejavov je obraz suchej keratokonjunktivitídy a xerostómie, a ich liečba sa zameriava hlavne na všeobecné opatrenia, substitučnú liečbu, lokálne stimulatory sekrécie sĺz a slín, protektívne bikarbonátové pufovacie roztoky, podporné operačné zákroky a liečbu sekundárnej infekcie. Liečba extraglandulárnych prejavov je daná nonviscerálnym ako i viscerálnym postihnutím a uplatňujú sa v nej hlavne nesteroidové antireumatiká, nízke dávky kortikoidov, antimalariká a imunosupresíva.

Kľúčové slová: Sjögrenov syndróm, xerostómia, suchá keratokonjunktivitída, artritída, vaskulitída.

Kľúčové slová MeSH: Sjögrenov syndróm – terapia; xerostómia; keratokonjunktivitída suchá; artritída; vaskulitída.

SJÖGREN'S SYNDROME – THERAPEUTIC POSSIBILITIES

Sjogren's syndrome is a systemic disease of connecting tissue, treatment of which is possible to divide into treatment of the glandular and extraglandular symptoms. The most prominent of the glandular symptoms is keratoconjunctivitis sicca and xerostomia and the treatment is focused on the general procurement, substitution, local stimulators of tears and saliva, protective bicarbonate buffer solutions, supportive surgery and treatment of secondary infections. The treatment of the extraglandular symptoms depends on the non-visceral as well as visceral damage and the drugs used are mainly non-steroid antireumatics, low doses of corticoids, antimalarics and immunosuppressants.

Kľúčové slová: Sjögren's syndrome, xerostomia, keratoconjunctivitis sicca, arthritis, vasculitis.

Kľúčové slová MeSH: Sjogren's syndrome – therapy; xerostomia; keratoconjunctivitis sicca; arthritis; vasculitis.

Via pract., 2005, roč. 2 (2): 84–85

Úvod

Sjögrenov syndróm je chronické zápalové ochorenie, pre ktoré je charakteristická predovšetkým znížená funkcia exokrinných žliaz. Na základe chronickej plazmocelulárnej infiltrácie vzniká porucha sekrécie najmä slinných a slzných žliaz, a tým xerostómia a xeroftalmia. Ochorenie sa môže vyskytovať samostatne ako primárny Sjögrenov syndróm, alebo spolu s inými zápalovými reumatickými chorobami ako sekundárny Sjögrenov syndróm. Najčastejšie sa sekundárny Sjögrenov syndróm vyskytuje pri reumatoidnej artritíde. Slinné a slzné žľazy bývajú zväčša postihnuté v priebehu základnej choroby, hoci v určitom percente prípadov môžu príznaky suchej keratokonjunktivitídy a xerostómie predchádzať rozvoju kĺbového nálezu. Okrem reumatoidnej artritídy sekundárny Sjögrenov syndróm pomerne často sprevádza systémový lupus erythematosus, progresívnu systémovú sklerózu, dermatomyozitídu, polymyozitídu a Sharpov syndróm.

Liečba

I napriek pokrokom v rozpoznaní patogenézy Sjögrenovho syndrómu, liečba ochorenia je skôr empirická a symptomatická.

Liečbu možno približne rozdeliť na liečbu **glandulárnych** a **extraglandulárnych prejavov**. V popredí glandulárnych prejavov je obraz suchej keratokonjunktivitídy. Za fyziologických okolností predstavuje slzný film prvú refraktérnu vrstvu oka, zabezpečuje lubrikáciu očného povrchu, má zvlh-

čujúce pôsobenie, chráni rohovku, pôsobí antibakteriálne a homeostaticky na očný povrch. Zloženie slzného filmu nie je doposiaľ úplne známe a je hodnotené ako komplexná mixtúra obsahujúca vodu a elektrolyty, mucíny, imunoglobulíny, lyzozým, laktoferín, rastové faktory, hydrofilné a hydrofóbne lipidy. Nedostatočná sekrécia sĺz u pacientov so Sjögrenovým syndrómom vedie k eróziám korneálneho epitelu, filamentárnej keratitíde a ulceráciám kornei. Liečba suchej keratokonjunktivitídy je zameraná na všeobecné opatrenia, substitučnú liečbu, lokálne stimulatory sekrécie sĺz, protektívne bikarbonátové pufovacie roztoky, podporné operačné zákroky a liečbu sekundárnej infekcie.

Všeobecná liečba

Medzi všeobecné opatrenia možno zaradiť napr. vyhýbanie sa suchému prostrediu v klimatizovaných priestoroch, veternému prostrediu, expozícii cigaretovému dymu a iným iritujúcim látkam. Vhodné je nosenie okuliarov s UV filtrom a neodporúča sa používanie kontaktných šošoviek, ktoré sa môžu podieľať na abrázii kornei. Nevyhnutná je aplikácia umelých lubrikantov. Tieto majú podobné fyzikálne vlastnosti ako slzy (pH, osmolarita), nemajú však rovnaké chemické a biologické vlastnosti sĺz. Obsahujú elektrolyty, pufovacie roztoky a EDTA. Niektoré obsahujú konzervačné látky a väčšina bola vybraná na základe empirických skúseností. Randomizované klinické štúdie boli uskutočnené s roztokmi 1% carboxymethylcelulózy s obsahom CaCl₂, KCl, NaCl a sodium laktátu,

roztokmi s obsahom propylethylenglycolu 400 dextranu a polycarbophil v NaCl roztoku s obsahom EDTA. Štúdie sú i s topickým hyaluronátom (1) a topickým fibronektinom. V našich podmienkach sú najčastejšie používané substitučné preparáty – Lacrisyn gtt oph, Liquifilm gtt oph, Hypromelóza 5% gtt oph, Hypromelóza P gtt oph, Oculotect gtt oph. Preparát Hypotears gel tvorí viskózny roztok na báze karboméru 980. Po jeho aplikácii sa rozprestrie na spojovke a rohovke ochranný zvlhčujúci film s dlhým kontaktným časom s rohovkou, zabezpečujúci stabilitu slzného filmu na 6 hodín (2). Medzi stimulatory sekrécie sĺz bol zaradený cyklický AMO stimulator – 3-isobutyl-methylxantine, deriváty Bromhexinu – cyclohexyl-A-methyl-2-phenylethylamine HCL, ako i cyclosporin A očné kvapky (3). Nie celkom jednoznačné výsledky priniesla aplikácia autológnych sérových očných kvapiek, alebo použitie 0,1% diclofenacu sodného. Podporné operačné zákroky sú zamerané na oklúziu nazolakrimálnych vývodov, tarzorátiu so znížením voľného okulárneho povrchu, prípadne korneálnu transplantáciu pri ťažkých perforáciách.

Druhým najvýraznejším glandulárnym prejavom ochorenia je **xerostómia**. Nie všetci pacienti sa sťažujú na suchosť v ústach špecificky. Mnohí popisujú ťažkosti pri konzumácii tuhšieho jedla, potrebu zapíjať jedlo, stratu chuťových senzácií, zvýšenú tvorbu zubného kazu, pálenie v ústach, neznášanlivosť kyslých a korenitých jedál. Medzi preventívne opatrenia v liečbe suchosti úst patrí poučenie pacienta o intenzívnej orálnej hygiene,

hlavne z pohľadu prevencie zubného kazu. Na prevenciu zubného kazu sa odporúča okrem extrémnej starostlivosti o chrup, redukcia cukrov (napr. cukríkov) i použitie lokálnych fluoridov (napr. vo forme zubných pást či gélov). U pacientov sa veľmi často stretávame s prejavmi kandidózy v dutine ústnej. Na stimuláciu sekrécie slín používajú téměř všetci pacienti žuvačky, hlavne s nízkym obsahom cukrov. V našich podmienkach sú t. č. dostupné preparáty Bioténe alebo BioXtra, zahrňujúce zvlhčujúci ústny gél, zubnú pastu, ústnu vodu bez alkoholu a nelepiače žuvacie pastilky. Tieto prípravky obsahujú prirodzené slinné faktory (laktoperoxidázu, laktoferín, lysozým, imunoglobulín, prirodzené peptidy), ako aj iné biologické látky (xylitol, srvátka Colostrum, Aloe vera, glukózooxidázu, esenciálne oleje). Ako náhrada slín sa používajú okrem zvýšeného príjmu tekutín i preparáty s obsahom sorbitolu, elektrolytov, kalcia, fosforu (napr. preparáty Sialin, Glandosane). V klinických štúdiách boli sledované viaceré látky, ktoré by mohli zvyšovať sekréciu slín. V prvom rade to bol Bromhexin, ako mukolytická látka. Nie celkom jednoznačné výsledky sa dosiahli s Anethole trithione (Sialor). Viaceré kontrolované klinické štúdie boli uskutočnené s pilocarpinom (4). V našej podmienkach je dostupný jeho preparát Salagen tbl. Štúdie boli uskutočnené i s cevimeline hydrochlorid hydratom – agonistom muskarínových receptorov (5, 6). V liečbe aftózných ulcerácií bol použitý i Levamisol a čínske rastlinné extrakty (7). Existujú i práce zamerané na sledovanie efektu interferónu alfa (8) v liečbe xerostómie. Otvorená zostáva otázka aplikácie maltózy v liečbe xerostómie, ako i použitie akupunktúry z tejto indikácie.

Pri pretrvávajúcom opuchu slinných žliaz je nevyhnutné oddiferencovať **opuchy**, ktoré môžu byť prejavom lymfoproliferácie, od opuchov slinných žliaz spôsobených sekundárnou infekciou slinných žliaz. Zmenené vývody slinných žliaz môžu viesť k stagnácii slín a sekundárnej infekcii, ktorú stomatólog ošetruje najčastejšie výplachmi a lokálnou aj celkovou aplikáciou antibiotík.

Ďalším nepríjemným glandulárnym prejavom môže byť prítomnosť **extrémnej suchosti** nosa. U pacientov sa tiež stretávame s častejším výskytom infekcii horných ciest dýchacích. Znížená sekrécia žliaz nazofaryngu môže viesť k tvorbe krúst, blokade drenáže a rozvoju sekundárnej infekcie. Často robia pacientovi dobre „laváče“ nosa s odstránením krúst. Dostupné sú i topické nosné spreje. Pozornosť treba venovať i možnému rozvoju sekundárnej sinusitídy u týchto pacientov.

Z kožných manifestácií sa pri Sjögrenovom syndróme stretávame okrem vaskulitídy, hlavne s prejavmi extrémnej suchosti kože. Všeobecne sa odporúča, hlavne po sprchovaní, aplikácia krému a telového mlieka.

Vaginálna suchosť môže často viesť k bolestivej dyspareunii. V tomto prípade je výhodné použitie vaginálnych lubrikantov.

Systémová medikácia

Systémová medikácia sa aplikuje jednak pri nonviscerálnych prejavoch, akými sú napr. artralgie, myalgie, artritídy, únava a viscerálne prejavy (pľúcnych, kardiálnych, obličkových, CNS, postihnutí periférnych nervov...). Aplikujú sa jednak nesteroidové antireumatiká, salicyláty, nízke dávky kortikoidov. Pomerne priaznivý efekt, hlavne na celkové prejavy, akými sú únava, slabosť, malátnosť, ale aj artralgie a myalgie sa zaznamenali po užívaní antimalarík. Z laboratórných parametrov boli ovplyvnené najmä hodnoty sedimentácie, hypergamaglobulinémia, hyperimmunoglobulinémia, zníženie polyklonálnej IgG (9). Pri viscerálnom postihnutí, včítane vaskulitídy, kožných lézií, pneumonitídy, neuropatie a nefritídy sa používajú kortikosteroidy ako pri SLE (10). Lieky ako hydroxylchlorochiny, azathioprine (11) a metotrexat sú používané za účelom stabilizácie stavu a zníženia dávky kortikoidov (12). U niektorých pacientov je možné použiť i cyclosporin A, ale tendencia k intersticiálnej nefritíde u mnohých pacientov so Sjögrenovým syndrómom limituje jeho použitie. Pre život ohrozujúce stavy je nutné niekedy použiť liečbu cyclofosamidom (13). Akokľvek, tendencia k rozvoju lymfómov u pacientov so

Sjögrenovým syndrómom vedie k opatrnosti pri jeho použití. Odporúča sa skôr „pulzná liečba“ ako denné používanie tohto lieku. V literatúre možno nájsť práce o použití liečby chlorambucilom (14), hlavne z neurologických indikácií. Otvorenou zostáva otázka použitia D-penicilamínu, preparátov zlata, interferonu alfa, zidovudine. Rozvoj nových chorobu modifikujúcich liekov, akými sú leflunomid, rituximab a antiTNF liečba otvoril nové možnosti ich uplatnenia i u Sjögrenovho syndrómu (15, 16). Otázniky sú i nad použitím intravenózných gamaglobulínov a plazmaferézy (17, 18) u pacientov s ťažkými extraglandulárnymi prejavmi ochorenia. Samostatnou otázkou je použitie dexametozónu v prevencii kongenitálneho srdcového bloku u tehotných pacientiek s pozitívou antiRo a antiLA protilátok (19, 20).

Potrebné je ešte spomenúť, že samo ochorenie, ako i jeho liečba vedie k ďalším komplikáciám ako sú sekundárna osteoporóza či renálna tubulárna acidóza, ku ktorým je potrebné tiež zaujať terapeutické stanovisko.

Na záver možno konštatovať, že výchova pacienta založená na zásadách „porad“, „povzbud“ a „pouč“ je jednou zo základných pilierov liečby pacientov so Sjögrenovým syndrómom.

Literatúra

1. Aragona P, Di Stefan G, Ferreri F, Spinella R, Stilo A. Sodium hyaluronate eye drops of different osmolarity for the treatment of dry eye in Sjögren's syndrome patients. *Br J Ophthalmol*, 2002; 86: 879–884.
2. Sullivan LJ, McCurrach F, Lee S, et al. Efficacy and safety of 0,3% carbomer gel compared to placebo in patients with moderate – to – severe dry eye syndrome. *Ophthalmology*, 1997; 1004: 1402–1408.
3. Galatoire O, Baudouin C, Pissella P, Brignole F. Flow cytometry in impression cytology during keratoconjunctivitis sicca effects of topical cyclosporin a on HLA DR expression. *J FR Ophtalmol*, 2003; 26: 337–343.
4. Vivino FB. The treatment of Sjögren's syndrome with pilocarpine-tablets. *Scand J Rheumatol suppl*, 2001; 115: 1–13.
5. Fox RI. Use of cevimeline, a muscaric M1 and M3 agonist, in the treatment of Sjögren's syndrome. *Adv Exp Med Biol*, 2002; 506: 1107–1116.
6. Petrone D, Condemi JJ, Fife R, Gluck O, Cohen S, Dalgin P. A double-blind, randomised, placebo-controlled study of cevimeline in Sjögren's syndrome patients with xerostomia and keratoconjunctivitis sicca. *Arthritis Rheum*, 2002; 46: 748–754.
7. Sun A, Chia JS, Chang YF, Chiang CP. Levamisole and chinese medicinal herbs can modulate the serum interleukin-6 level in patients with recurrent aphthous ulcerations. *J Oral Pathol Med*, 2003; 32: 206–214.
8. Khurshudian AV. A pilot study to test the efficacy of oral administration of interferon-alpha lozenges to patients with Sjögren's syndrome. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod*, 2003; 95: 38–44.
9. Tishler M, Yaron I, Shirazi I, Yaron M. Hydroxychloroquine treatment for primary Sjögren's syndrome: its effect on salivary and serum inflammatory markers. *Ann Rheum Dis*, 1999; 58: 253–253.
10. Saeki Y, Ohshima S, Ishida T, Shima Y, Umeshita-Sasai M, Nishioka K, Yamaguchi N, Suemura M. Remission of the renal involvement in patient with primary Sjögren's syndrome (SS) after pulse high-dose corticosteroid infusion therapy. *Clin Rheumatol*, 2001; 20: 225–228.
11. Hawley RJ, Hendricks WT. Treatment of Sjögren's syndrome myelopathy with azathioprine and steroids. *Arch Neurol*, 2002; 59: 875.
12. Mariette X. Current and potential treatment for primary Sjögren's syndrome. *Join Bone Spine*, 2002; 69: 363–366.
13. Govoni M, Padovan M, Rizzo N, Trotta F. CNS involvement in primary Sjögren's syndrome: prevalence, clinical aspects, diagnostic assessment and therapeutic approach. *CNS Drugs*, 2001; 15: 597–607.
14. Wright RA, Duffy JD, Rodriguez M. Improvement of myelopathy in Sjögren's syndrome with chlorambucil and prednisone therapy. *Neurology*, 1999; 52: 368–388.
15. Steinfeld SD, Demols P, Salmon I, Kiss R, Appelboom T. Infliximab in patients with primary Sjögren's syndrome: a pilot study. *Arthritis Rheum*, 2003; 48: 1167–1168.
16. Somer BG, Downs I, Weinstein B, Schuster SJ. American college of rheumatology ad hoc committee on immunologic testing guidelines: Improvement in Sjögren's syndrome following therapy with rituximab for marginal zone lymphoma. *Arthritis Rheum*, 2003; 15: 394–398.
17. Braun-Moscovici Y, Furst DE. Plasmapheresis for rheumatic diseases in the twenty-first century: take it or leave it? *Curr Opin Rheumatol*, 2003; 15: 197–204.
18. Takahashi Y, Takata T, Hoshino M, Sakurai M, Kanazawa. Benefit of IVIG for long-standing ataxis sensory neuropathy with Sjögren's syndrome. IV. immunoglobulin. *Neurology*, 2003; 60: 503–505.
19. Costedoat-Chalumeau A, Amoura Z, Hong D le Thi, Wechsler B, Vauthier D, Ghillani P, Papo T, Fain O, Musset I, Piette JC. Question about dexametason use for the prevention of anti-SSA related congenital heart block. *Ann Rheum Dis*, 2003; 62: 1010–1012.
20. Theander E, Brucuto A, Gudmundsson S, Salomonsson S, Wahren-Herlenius M, Manthorpe R. Primary Sjögren's syndrome treatment of fetal incomplete atrioventricular block with dexamethason. *J Rheumatol*, 2001; 28: 373–376.