

ALEKSANDER FUGLEWICZ, ŁUKASZ PĘKALA

## Wtórny zespół Sjögrena u chorych z układowymi chorobami tkanki łącznej

### Secondary Sjögren's syndrome in patients with systemic connective tissue diseases

Studenckie Reumatologiczne Koło Naukowe przy Zakładzie Reumatologii AM we Wrocławiu

#### Streszczenie

**Wprowadzenie.** Zespół Sjögrena jest jednym ze schorzeń zaliczanych do chorób reumatycznych. Może występować jako postać pierwotna (o nieznanej etiologii) lub też pojawić się w przebiegu przewlekłych układowych chorób tkanki łącznej – postać wtórna zespołu.

**Cel pracy.** Celem pracy była ocena częstości występowania wtórnego zespołu Sjögrena w przebiegu układowych chorób tkanki łącznej.

**Materiał i metody.** Badaniem objęto 60 pacjentów hospitalizowanych na Oddziale Chorób Wewnętrznych i Reumatologii Okręgowego Szpitala Kolejowego we Wrocławiu. Metoda badania polegała na przeprowadzeniu i analizie dobrowolnej, anonimowej ankiety, w której były zawarte pytania dotyczące objawów zespołu suchości. Wszyscy pacjenci mieli rozpoznaną układową chorobę tkanki łącznej.

**Wyniki.** Wyniki zostały podzielone na dwie grupy. Pierwsza dotyczyła wszystkich pacjentów, a druga – chorych na reumatoidalne zapalenie stawów. Najbardziej znamienne objawy dla zespołu Sjögrena występowały z częstością: uczucie suchości oczu – 16,7% – ogół; 25,0% – r.z.s., uczucie suchości gardła i w jamie ustnej – 43,3% – ogół; 46,9% – r.z.s., obniżone łzawienie – 18,3% – ogół; 25,0% – r.z.s. Zbadano również częstość występowania objawów zespołu Sjögrena w zależności od czasu trwania choroby podstawowej. Łączne występowanie ww. objawów zespołu suchości: czas trwania choroby podstawowej do 2 lat – 5,3%, czas trwania choroby podstawowej powyżej 2 lat – 13,8%.

**Wnioski.** U znacznej części badanych pacjentów pojawiają się objawy mogące sugerować wtórny zespół Sjögrena. Częściej dotyczy to pacjentów z reumatoidalnym zapaleniem stawów, a także osób, u których choroba podstawowa trwa dłużej. U tych chorych wskazane byłoby przeprowadzenie dodatkowych badań w celu potwierdzenia lub wykluczenia rozpoznania wstępnego, a także jednoczesne wprowadzenie leczenia objawowego (*Adv. Clin. Exp. Med.* 2003, 12, 3, 329–339).

**Słowa kluczowe:** zespół Sjögrena, układowa choroba tkanki łącznej, reumatoidalne zapalenie stawów.

#### Abstract

**Background.** Sjögren's syndrome as one of the diseases that are included the vast range of rheumatoid disorders can occur at the primary form (of unknown etiology) or during chronic systemic connective tissue diseases – the secondary form.

**Objectives.** Analysis of frequency of secondary Sjögren's syndrome, within systemic connective tissue diseases.

**Materials and methods.** The research has been conducted among 60 patients of Internal Medicine and Rheumatology Ward of the Regional Railway Hospital in Wrocław. The research method of voluntary, anonymous questionnaire with questions pertaining to Sjögren's syndrome symptoms. All the mentioned above patients had the confirmed diagnosis of a systemic connective tissue disease.

**Results.** The results have been divided in two groups: one – the entire number of patients and second – patients with rheumatoid arthritis (RA). The most common symptoms of Sjögren's syndrome occurred with following frequency: dry eyes – 16.7% – all; 25.0% – patients with RA, dry pharynx and oral cavity – 43.3% – all; 46.9% – RA,

insufficient lacrimation – 18.3% – all; 25.0% – RA. The frequency of Sjögren's syndrome symptoms depending on duration of the principal disease has been also analyzed: duration less than 2 years – 5.3%, duration above 2 years – 13.8%.

**Conclusions.** The relevant number of research patients has the symptoms that may suggest secondary Sjögren's syndrome. The symptoms occur more often the patients with RA as well the patients with longer duration of the disease. It would be advisable for them to have additional tests implemented to confirm or exclude the primary diagnosis and to apply the symptomatic treatment if necessary (*Adv. Clin. Exp. Med.* 2003, 12, 3, 329–339).

**Key words:** Sjögren's syndrome, systemic connective tissue disease, rheumatoid arthritis.

Zespół Sjögrena (Sjögren's syndrome), zwany również zespołem suchości (sicca syndrome), jest przewlekłym zapalnym schorzeniem o mechanizmie autoimmunologicznym, zaliczanym do chorób reumatycznych. Nazwa choroby pochodzi od szwedzkiego okulisty Henryka Sjögrena, który w 1933 r. po raz pierwszy podał charakterystyczne zmiany w narządzie wzroku i zauważył, że suche zapalenie spojówek i rogówek jest objawem choroby układowej (*keratoconjunctivitis sicca*). Istota choroby polega na wystąpieniu reakcji zapalnej i proliferacji limfocytów w gruczołach wydzielania zewnętrznego (głównie gruczołów łzowych, ślinowych oraz śluzowych), co upośledza stopniowo ich funkcję. Schorzenie ma charakter postępujący i w przypadku braku leczenia doprowadza do poważnych następstw zarówno w obrębie narządu wzroku jak i narządów wewnętrznych. Zajęcie płuc, trzustki, możliwość rozwoju chłoniaka złośliwego, a także zagrożenie, jakie stanowi choroba dla noworodków chorych matek sprawiają, że jednostkę tę należy możliwie wcześnie rozpoznać, różnicować i szybko wdrażać leczenie [1].

Przyczyna choroby jest nieznana. Pod uwagę bierze się zakażenie wirusami wykorzystującymi tropizm do ślinianek (sialotropowymi): EBV, CMV i HHV-6, HCV, a także retrowirusami: HTLV-1 i HIV [2, 3]. Zakażenie musi trafić na odpowiedni typ konstytucjonalny. Istotne jest przede wszystkim występowanie u tych chorych antygenów zgodności tkankowej: HLA-DR3, -Dw3, -Dw52, -B8, -DQ1, -DQ2, a także -DR4 (zwłaszcza we wtórnym zespole Sjögrena). Z powyższymi haplotypami wiąże się wzmożona gotowość do wytwarzania przeciwciał przeciwko determinantom antygenowym kwasów nukleinowych. Antygeny te to wewnątrzjądrowy antygen *La*(SS-B), kojarzony szczególnie z haplotypem HLA-DR3 oraz cytoplazmatyczny antygen *Ro*(SS-A), występujący najczęściej w haplociepie HLA-DR2. Przeciwciała przeciwko tym antygenom są charakterystyczne dla zespołu Sjögrena, chociaż ich rola w wywołaniu choroby nie jest znana [2, 4].

Do syntezy przeciwciał dochodzi w strefach namnażania, tworzących się w obrębie gruczołów wydzielania zewnętrznego. Rolę indukującą przypisuje się zarówno promieniowaniu UV (przenie-

sienie antygenów SS-A, SS-B do błony komórkowej, w czym pewną rolę odgrywają mechanizmy apoptozy) [5] oraz wzmożonej ekspresji antygenów MHC typu II w nabłonkach gruczołów, a także produkcji cytokin (INF- $\gamma$ , IL-1, IL-2, IL-6, IL-10, IL-12, TNF- $\alpha$ , TGF- $\beta$ ) [4, 6].

Nacieki w gruczołach egzokrynnych składają się głównie z limfocytów CD4<sup>+</sup>. Limfocyty CD8<sup>+</sup>, limfocyty B stanowią natomiast tylko około 10–20% komórek [1, 4]. Limfocyty B wykazują cechy aktywacji poliklonalnej, co ułatwia względny niedobór limfocytów T supresorowych. W przypadku niekontrolowanej proliferacji monoklonalnej u chorych może nastąpić rozwój chłoniaka. Ryzyko rozwinięcia chłoniaka jest ponad 40 razy większe niż w populacji ogólnej.

Przeciwciała przeciwko antygenom SS-A i SS-B nie są jedynymi wytworzonymi u chorych z zespołem Sjögrena. Do innych należą: czynnik reumatoidalny, przeciwciała przeciwjadrowe – ANA, przeciwciała przeciw cytoplazmie neutrofilii – ANCA, krioglobuliny, przeciwciała przeciw receptorom muskarynowym M3 [4, 7]. Te ostatnie mogą odpowiadać za zaburzenia mięśniówki wyprowadzającej gruczołów i objawy zapalenia. Do tego dołącza się efekt ucisku przez rozrastające się grudki chłonne, bezpośredni efekt cytotoksyczny w odniesieniu do komórek nabłonka wywołany przez aktywowane limfocyty T cytotoksyczne oraz wtórna niedomoga wielu narządów wywołana defektem wydzielniczym. Stąd objawy w zespole Sjögrena są bardzo zróżnicowane. Niemniej jednak pewne objawy są na tyle charakterystyczne, że pozwalają na postawienie rozpoznania. Możliwość rozpoznania zespołu Sjögrena nasuwają objawy suchości spojówek i błony śluzowej jamy ustnej. Aby jednak potwierdzić rozpoznanie, należy wykonać określone testy diagnostyczne.

Kryteria diagnostyczne zespołu Sjögrena według Danielsa i Talala [8]:

I. Pierwotny zespół Sjögrena:

1) suche zapalenie rogówki i spojówki (*keratoconjunctivitis sicca*):

a) typowe barwienie nabłonka rogówki i spojówki różem bengalskim widoczne w lampie szczelinowej,

- b) zmniejszone jeziorko łzowe,
- c) test Schirmera < 5 mm po 5 minutach;
- 2) ogniskowe zapalenie w obrębie mniejszych gruczołów ślinowych widoczne na skrawkach pobranych drogą biopsji, według skali 1 ognisko/mm<sup>2</sup> po wykluczeniu innych przyczyn zapalenia.

## II. Wtórny zespół Sjögrena:

1) reumatoidalne zapalenie stawów lub inna układowa choroba tkanki łącznej rozpoznana na podstawie odpowiednich kryteriów,

2) jedno lub obydwa spełnione kryteria dla pierwotnego zespołu Sjögrena.

## III. Możliwy zespół Sjögrena:

1) jeden z objawów pierwotnego zespołu Sjögrena oraz

- 2) obecność jednego z następujących objawów:
  - a) nacieki limfocytarne w płucach,
  - b) śródmiąższowe zapalenie nerek i/lub kwasica cewkowa,
  - c) plamica związana z hiperimmunoglobulinemią lub zapaleniem naczyń,
  - d) miopatie,
  - e) neuropatie,
  - f) przewlekła choroba wątroby,
  - g) hiperimmunoglobulinemia (poli- lub monoklonalna), krieglobulinemia, autoprzeciwciała (czynnik reumatoidalny, przeciwciała przeciwjądrowe, przeciwciała przeciw Ro(SS-A) i La(SS-B)).

Należy zaznaczyć, że pierwotny zespół Sjögrena występuje 9-krotnie częściej u kobiet niż u mężczyzn. Rozpoczyna się zazwyczaj w 4. lub 5. dekadzie życia i ma charakter postępujący. Ze względu na upośledzenie funkcji wielu gruczołów dochodzi do suchego zapalenia narządów zaopatrywanych przez te gruczoły i stąd wynika symptomatologia. Najczęściej zajęte są gruczoły łzowe i ślinowe.

Wskutek niedoboru łez dochodzi do suchego zapalenia spojówek i rogówek (*keratoconjunctivitis sicca*). Pacjenci skarżą się na światłowstręt, pieczenie, uczucie „piasku” lub ciała obcego pod powiekami i szybkie znużenie oczu. Jeśli choroba postępuje, to może rozwinąć się keratopatia wstęgowata, zapalenie przedniego odcinka błony naczyniowej oka, nadkażenie i perforacja rogówki, co prowadzi do ślepoty. Obiektywne testy dotyczące stanu narządu wzroku są wykonywane przez lekarzy okulistów. Najbardziej znanym półilościowym testem jest test Schirmera, ale można stosować także inne (test stabilności filmu łzowego, próba z różem bengalskim, test krystalizacji łez) [9].

Niedobór wydzieliny gruczołów ślinowych, a także gruczołów śluzowych jamy ustnej prowadzi do kserostomii – suchości w jamie ustnej i gar-

dle. Chorzy narzekają na utrudnienie żucia i połykania, trudności w czasie mowy, zaburzenia smaku, a także zaostrzenie próchnicy i trudności w noszeniu protez zębowych. Może temu towarzyszyć powiększenie ślinianek przyusznych i podżuchwowych. Przydatny jest test wydzielania śliny i test krystalizacji śliny oraz biopsja gruczołów wargowych mniejszych, w których stwierdza się charakterystyczne limfocytarne nacieki [1, 4].

Inne objawy obejmują zajęcie:

- dróg oddechowych – częste nawracające zapalenia oskrzeli, rozstrzenie i zwężenia oskrzeli, napady dychawicy oskrzelowej, suchość w obrębie jamy nosowej, zaburzenia węchu i słuchu (związane z zajęciem trąbki słuchowej i zapalenie ucha środkowego),
- śluzówek narządów płciowych, np. pochwy – dyspareunia,
- skóry (plamica, pokrzywka, owrzodzenia); pochodzenie naczyniowe zmian,
- przewodu pokarmowego – zanikowe zapalenie błony śluzowej żołądka, dysfagia, nudności i bóle w nadbrzuszu,
- ośrodkowego i obwodowego układu nerwowego – stany lękowe i depresje oraz zapalenie nerwów obwodowych,
- narządów mięsnych – trzustki, wątroby i dróg żółciowych, płuc, nerek, tarczycy,
- naczyń – zmiany skórne, zapalenie mięśni, stawów i błon surowiczych, objaw Raynauda.

Występują również objawy ogólne w postaci gorączki i nadmiernego zmęczenia. Wynikają one z działania cytokin prozapalnych, lecz mogą być także następstwem częstej u tych chorych niedokrwistości i neutropenii (10%) oraz zwiastunem rozwijającego się chłoniaka z powiększeniem węzłów chłonnych, wątroby i śledziony. Rozstrzygające znaczenie ma badanie hematologiczne: biopsja szpiku, węzłów chłonnych, techniki obrazowe itd.

Innymi poważnymi dla życia zagrożeniami są: ostre zapalenie trzustki, zapalenie śródmiąższowe płuc i nerek prowadzące do nadciśnienia i niewydolności oraz pierwotna marskość żółciowa o ciężkim przebiegu.

Powyższe objawy, jak już wspomniano, dotyczą pierwotnego zespołu Sjögrena. Objawy wtórnego zespołu Sjögrena to głównie zespół suchości nałożony na objawy choroby podstawowej.

Wtórny zespół Sjögrena jest w większości publikacji wymieniany obok zespołu pierwotnego, jest jednak traktowany drugorzędnie. Biorąc pod uwagę rozpowszechnienie chorób autoimmunologicznych, w przebiegu których się pojawia w różnym odsetku przypadków, to należy stwierdzić, że stanowi liczebnie znacznie większy problem. Pacjenci cierpiący na ciężkie i praktycznie nieuleczalne choroby często początkowo nie zdają sobie

sprawy z jego współistnienia. W miarę stabilizacji choroby podstawowej objawy zespołu suchości nierzadko wysuwają się na plan pierwszy, obniżając jakość życia pacjenta. Zwrócenie baczniejszej uwagi na możliwość wystąpienia zespołu Sjögrena u pacjentów z chorobami z autoagresji pozwoliłoby na szybkie wyłonienie tej grupy chorych, u których zaczyna objawiać się niedostatek wydzielania łez czy śliny.

Związek zespołu Sjögrena z innymi schorzeniami autoimmunologicznymi (wtórny zespół Sjögrena) [1, 8, 10].

reumatoidalne zapalenie stawów – r.z.s.  
toczeń rumieniowaty układowy – SLE  
mieszana choroba tkanki łącznej – MCTD  
twardzina układowa  
zapalenie wielomięśniowe  
zapalenie skórno-mięśniowe  
pierwotna marskość żółciowa wątroby  
przewlekłe aktywne zapalenie wątroby  
włóknjące zapalenie pęcherzyków płucnych  
mieszana krieglobulinemia  
różne postacie zapaleń naczyń  
zapalenie tarczycy (wole Hashimoto)

schorzenia reumatologiczne

Celem pracy jest ocena częstości występowania objawów wtórnego zespołu Sjögrena u chorych z rozpoznanymi układowymi chorobami tkanki łącznej. Jak wynika z danych piśmiennic-

two [1, 4, 8], wtórny zespół Sjögrena często wikła powyższe schorzenia. W przypadku reumatoidalnego zapalenia stawów odsetek ten wynosi aż 12–25% [4, 8]. Może jednak wystąpić także u innych chorych, stając się poważnym problemem, i w znacznym stopniu pogarszać jakość życia. Powyższe dane literaturowe stanowiły więc istotną przesłankę do podjęcia naszych badań.

## Material i metody

Badaniem objęto 60 pacjentów hospitalizowanych na Oddziale Chorób Wewnętrznych i Reumatologii Okręgowego Szpitala Kolejowego we Wrocławiu w okresie luty–kwiecień 2002 r. Wszyscy pacjenci (poza 3 chorymi) mieli stwierdzoną układową chorobę tkanki łącznej. Z badania wykluczono pacjentów z rozpoznanym pierwotnym lub wtórnym zespołem Sjögrena. Wśród badanych pacjentów były 44 kobiety i 16 mężczyzn (odpowiednio 73,3, 26,7%), co wskazuje na ogólnie znany fakt, że na choroby tkanki łącznej częściej chorują kobiety.

Częstość występowania określonych układowych chorób tkanki łącznej wśród badanych pacjentów przedstawiono w tabeli 1.

Badanie przeprowadzono za pomocą dobrowolnej i anonimowej ankiety (s. 338), w której zawarto pytania dotyczące objawów pochodzących z narządu wzroku, jamy ustnej i gardła, a także innych naj-

**Tabela 1.** Liczba pacjentów z określoną układową chorobą tkanki łącznej

**Table 1.** Number of patients with specific systemic connective tissue disease

| Choroba<br>(Disease)                                                       | Liczba pacjentów<br>No. of patients) | % z całości<br>(% of all) |
|----------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------|---------------------------|
| Reumatoidalne zapalenie stawów<br>(Rheumatoid arthritis)                   | 32                                   | 53,3                      |
| Układowy toczeń rumieniowaty<br>(Systemic lupus erythematosus)             | 9                                    | 15                        |
| Łuszczykowe zapalenie stawów<br>(Psoriatic arthritis)                      | 4                                    | 6,7                       |
| Zapalenie wielomięśniowe<br>(Polymyositis)                                 | 2                                    | 3,3                       |
| Mieszana choroba tkanki łącznej<br>(Mixed connective tissue disease)       | 2                                    | 3,3                       |
| Reumatyczny ból wielomięśniowy<br>(Rheumatic polymyalgia)                  | 2                                    | 3,3                       |
| Artropatia po w.z.w.<br>(Hepatitis-induced arthropathy)                    | 1                                    | 1,7                       |
| Seroujemne zapalenie stawów kręgosłupa<br>(Seronegative spondyloarthritis) | 1                                    | 1,7                       |
| Zapalenie skórno-mięśniowe<br>(Dermatomyositis)                            | 1                                    | 1,7                       |
| Dna moczanowa<br>(Gout)                                                    | 1                                    | 1,7                       |
| Zespół nakładania<br>(Overlap syndrome)                                    | 1                                    | 1,7                       |
| Choroba Stilla<br>(Still's disease)                                        | 1                                    | 1,7                       |

bardziej znamiennych dla schorzenia symptomów, takich jak: choroby oskrzeli i płuc, dyspareunia, bóle mięśni i stawów, obrzmienie ślinianek oraz objawy ogólne: gorączka i szybkie męczenie się. Poza tym pacjenci zaznaczali okres trwania choroby podstawowej, ewentualny wywiad rodzinny i wpisywali inne dolegliwości, których nie ujęto w ankiecie.

## Wyniki

Wyniki ankiety przedstawiono w tabeli 2.

Analizę przeprowadzono oddzielnie dla ogółu pacjentów i dla pacjentów z reumatoidalnym zapaleniem

stawów, ponieważ chorzy na r.z.s. zdecydowanie przeważali w badanej grupie.

Najczęstszym stwierdzanym objawem narządu wzroku było szybkie męczenie się oczu (38,3 i 43,8% – odpowiednio: dla ogółu i dla pacjentów chorych na r.z.s.), najrzadziej występującym objawem było uczucie suchości oczu (16,7, 25,0%). W obrębie gardła i jamy ustnej najczęstsze było uczucie suchości (43,3 i 46,9%), najrzadziej uczucie mrowienia w jamie ustnej (3,3 i 3,1%). Z innych objawów pozagruzołowych przeważały: bóle mięśni (68,3 i 68,8%) i szybkie męczenie się (68,3, 68,8%), najrzadziej zaś wskazywano na bolesne stosunki płciowe (1,7, 3,1%) oraz obrzmienie śli-

**Tabela 2.** Wyniki ankiety

**Table 2.** Results of questionnaire

| Liczba ankiet<br>(No. of questionnaire) |                                                                                   | Ogółem (Total) |      | r.z.s. |       |
|-----------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------|----------------|------|--------|-------|
|                                         |                                                                                   | 60%            |      | 32%    |       |
| 1.                                      | Uczucie suchości oczu<br>(Dry eyes)                                               | 10             | 16,7 | 8      | 25,0  |
| 2.                                      | Uczucie proszku w oczach<br>(Sensation of sand or gravel in the eyes)             | 13             | 21,7 | 9      | 28,1  |
| 3.                                      | Ból oczu<br>(Pain in the eyes)                                                    | 17             | 28,3 | 9      | 28,1  |
| 4.                                      | Obniżone łzawienie<br>(Decreased lacrimation)                                     | 11             | 18,3 | 8      | 25,0  |
| 5.                                      | Zaczerwienienie spojówek<br>(Redness of conjunctivae)                             | 16             | 26,7 | 11     | 34,4  |
| 6.                                      | Szybkie męczenie się oczu<br>(Eye fatigue)                                        | 23             | 38,3 | 14     | 43,8  |
| 7.                                      | Zwiększona wrażliwość na światło<br>(Increased photosensitivity)                  | 20             | 33,3 | 9      | 28,1  |
| 8.                                      | Trudności w połykaniu suchego pokarmu<br>(Difficulties in swallowing dry food)    | 11             | 18,3 | 9      | 28,1  |
| 9.                                      | Niemожność długiego i ciągłego mówienia<br>(Inability to speak continuously)      | 11             | 18,3 | 8      | 25,0  |
| 10.                                     | Ciągłe mrowienie w jamie ustnej<br>(Constant itching in the mouth)                | 2              | 3,3  | 1      | 3,1   |
| 11.                                     | Uczucie palenia w jamie ustnej<br>(A burning sensation in the mouth)              | 7              | 11,7 | 5      | 15,6  |
| 12.                                     | Problemy z noszeniem protez zębowych<br>(Problems with wearing dentures)          | 9              | 15,0 | 7      | 21,9  |
| 13.                                     | Częstsze bóle zębów<br>(More common toothaches)                                   | 17             | 28,3 | 11     | 34,4  |
| 14.                                     | Uczucie suchości jamy ustnej i gardła<br>(Dry pharynx and oral cavity)            | 26             | 43,3 | 15     | 46,9  |
| 15.                                     | Częstsze choroby oskrzeli, płuc<br>(More common bronchial and pulmonary diseases) | 10             | 16,7 | 8      | 25,0  |
| 16.                                     | Bolesne stosunki płciowe<br>(Painful sexual intercourse)                          | 1              | 1,7  | 1      | 3,1   |
| 17.                                     | Bóle mięśni<br>(Myalgias)                                                         | 41             | 68,3 | 22     | 68,8  |
| 18.                                     | Bóle stawów<br>(Orthralgias)                                                      | 54             | 90,0 | 32     | 100,0 |
| 19.                                     | Długo utrzymująca się gorączka<br>(Prolonged fever)                               | 15             | 25,0 | 7      | 21,9  |
| 20.                                     | Obrzmienie ślinianek<br>(Swollen salivary glands)                                 | 4              | 6,7  | 4      | 12,5  |
| 21.                                     | Łatwa męczliwość<br>(Easy fatigability)                                           | 41             | 68,3 | 22     | 68,8  |

nianek (6,7, 12,5%). Do innych najczęściej podawanych dolegliwości należały: łzawienie, mroczki przed oczami, bóle głowy, kręgosłupa, bóle w klatce piersiowej, a także nadmierna potliwość.

Częstość występowania najbardziej znamiennych objawów dla zespołu Sjögrena w obu grupach przedstawiono w tabeli 3 oraz na rycinie 1. Zdecydowanie przeważającym objawem jest uczucie suchości jamy ustnej i gardła.

Tabele 4 i 5 przedstawiają wyniki analizy częstości występowania objawów w zależności od stopnia zaawansowania choroby podstawowej – odpowiednio poniżej 2 lat i powyżej 2 lat. Dwunastu pacjentów z badanej grupy nie podało czasu

trwania choroby. Ogólnie można stwierdzić, że zaawansowanie choroby podstawowej wpływa na większą częstość występowania objawów.

W tabeli 6 przedstawiono analizę trzech najbardziej znamiennych dla zespołu Sjögrena objawów, takich jak: uczucie suchości oczu, obniżone łzawienie, uczucie suchości jamy ustnej i gardła w zależności od stopnia zaawansowania choroby (ryc. 2).

Tabela 7 przedstawia równoczesne występowanie objawów z tabeli 6 w zależności od czasu trwania choroby (ryc. 3). Częstość ta jest wyższa przy większym zaawansowaniu choroby (13,8%) niż przy chorobie krócej trwającej (5,3%).

**Tabela 3.** Występowanie objawów w zależności od choroby podstawowej

**Table 3.** Symptoms depending on the principal disease

| Objaw (Symptom) |                                                                     | Ogółem (Total) |      | Pacjenci z r.z.s. (Patients with RA) |      |
|-----------------|---------------------------------------------------------------------|----------------|------|--------------------------------------|------|
|                 |                                                                     | 60%            |      | 32%                                  |      |
| 1.              | Uczucie suchość oczu (Dry eyes)                                     | 10             | 16,7 | 8                                    | 25,0 |
| 4.              | Obniżone łzawienie (Decreased lacrimation)                          | 11             | 18,3 | 8                                    | 25,0 |
| 14.             | Uczucie suchości jamy ustnej i gardła (Dry pharynx and oral cavity) | 26             | 43,3 | 15                                   | 46,9 |

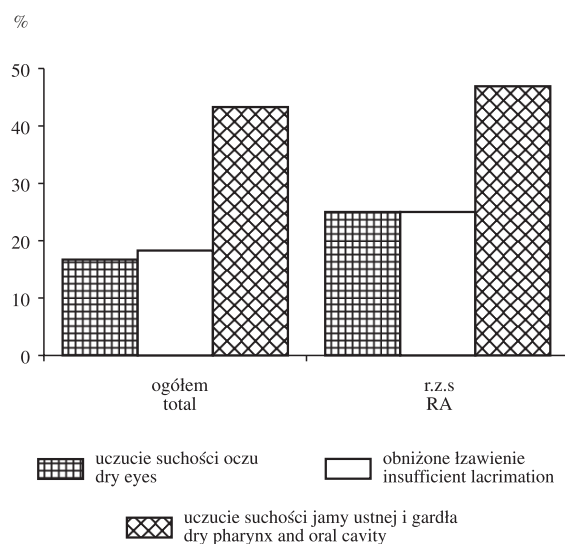
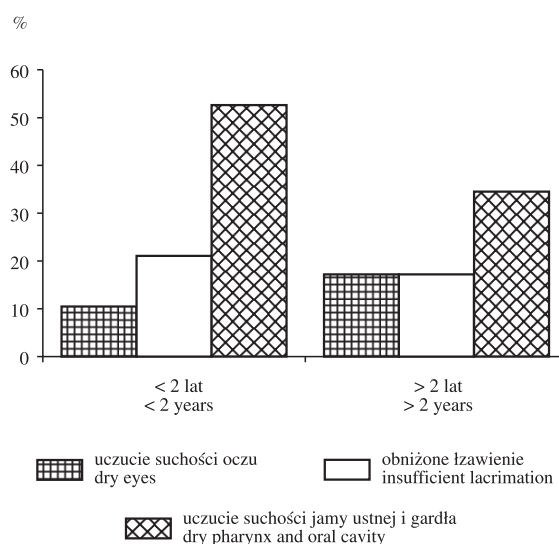
**Tabela 4.** Wyniki ankiety – czas trwania choroby podstawowej do 2 lat

**Table 4.** Results of questionnaire – duration of the principal disease less than 2 years

| Liczba (No.) |                                                                             | 19 | %    |
|--------------|-----------------------------------------------------------------------------|----|------|
| 1.           | Uczucie suchości oczu (Dry eyes)                                            | 2  | 10,5 |
| 2.           | Uczucie proszku w oczach (Sensation of sand or gravel in the eyes)          | 2  | 10,5 |
| 3.           | Ból oczu (Pain in the eyes)                                                 | 4  | 21,1 |
| 4.           | Obniżone łzawienie (Decreased lacrimation)                                  | 4  | 21,1 |
| 5.           | Zaczerwienienie spojówek (Redness of conjunctivae)                          | 4  | 21,1 |
| 6.           | Szybkie męczenie się oczu (Eye fatigue)                                     | 6  | 31,6 |
| 7.           | Zwiększona wrażliwość na światło (Increased photosensitivity)               | 4  | 21,1 |
| 8.           | Trudności w połykaniu suchego pokarmu (Difficulties in swallowing dry food) | 3  | 15,8 |
| 9.           | Niemожność długiego mówienia (Inability to speak continuously)              | 3  | 15,8 |
| 10.          | Ciągłe mrowienie w jamie ustnej (Constant itching in the mouth)             | 0  | 0,0  |
| 11.          | Uczucie palenia w jamie ustnej (A burning sensation in the mouth)           | 3  | 15,8 |
| 12.          | Problemy z noszeniem protez zębowych (Problems with wearing dentures)       | 3  | 15,8 |
| 13.          | Częstsze bóle zębów (More common toothaches)                                | 4  | 21,1 |
| 14.          | Uczucie suchości gardła i jamy ustnej (Dry pharynx and oral cavity)         | 10 | 52,6 |
| 15.          | Obrzmienie ślinianek (Swollen salivary glands)                              | 2  | 10,5 |

**Tabela 5.** Wyniki ankiety – czas trwania choroby podstawowej powyżej 2 lat**Table 5.** Results of questionnaire – duration of the principal disease above 2 years

| Liczba (No.) |                                                                                | 19 | %    |
|--------------|--------------------------------------------------------------------------------|----|------|
| 1.           | Uczucie suchości oczu<br>(Dry eyes)                                            | 5  | 17,2 |
| 2.           | Uczucie proszku w oczach<br>(Sensation of sand or gravel in the eyes)          | 8  | 27,6 |
| 3.           | Ból oczu<br>(Pain in the eyes)                                                 | 10 | 34,5 |
| 4.           | Obniżone łzawienie<br>(Decreased lacrimation)                                  | 5  | 17,2 |
| 5.           | Zaczerwienienie spojówek<br>(Redness of conjunctivae)                          | 8  | 27,6 |
| 6.           | Szybkie męczenie się oczu<br>(Eye fatigue)                                     | 12 | 41,4 |
| 7.           | Zwiększona wrażliwość na światło<br>(Increased photosensitivity)               | 10 | 34,5 |
| 8.           | Trudności w połykaniu suchego pokarmu<br>(Difficulties in swallowing dry food) | 6  | 20,7 |
| 9.           | Niemożliwość długiego mówienia<br>(Inability to speak continuously)            | 6  | 20,7 |
| 10.          | Ciągłe mrowienie w jamie ustnej<br>(Constant itching in the mouth)             | 1  | 3,4  |
| 11.          | Uczucie palenia w jamie ustnej<br>(A burning sensation in the mouth)           | 4  | 13,8 |
| 12.          | Problemy z noszeniem protez zębowych<br>(Problems with wearing dentures)       | 5  | 17,2 |
| 13.          | Częstsze bóle zębów<br>(More common toothaches)                                | 10 | 34,5 |
| 14.          | Uczucie suchości gardła i jamy ustnej<br>(Dry pharynx and oral cavity)         | 10 | 34,5 |
| 15.          | Obrzmienie ślinianek<br>(Swollen salivary glands)                              | 2  | 6,9  |

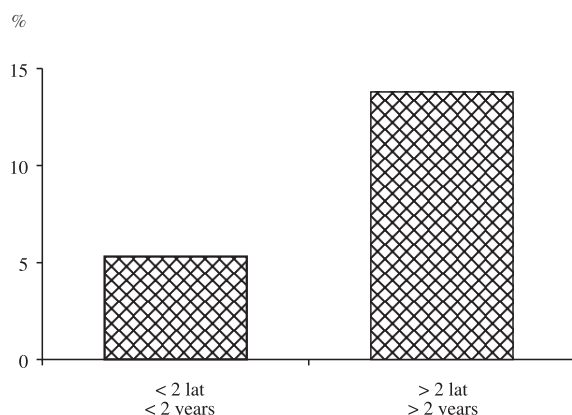
**Ryc. 1.** Częstość występowania charakterystycznych objawów zespołu Sjögrena**Fig. 1.** Incidence of characteristic features of Sjögren's syndrome**Ryc. 2.** Występowanie objawów w zależności od czasu trwania choroby**Fig. 2.** Incidence of symptoms depending on duration of the disease

**Tabela 6.** Częstość występowania poszczególnych objawów w zależności od czasu trwania choroby podstawowej**Table 6.** Incidence of individual symptoms depending on duration of the principal disease

| Objaw (Symptom)                                                        | Częstość występowania objawów (Incidence) |                             |
|------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------|-----------------------------|
|                                                                        | < 2 lat<br>(< 2 years)<br>%               | > 2 lat<br>(> 2 years)<br>% |
| Uczucie suchości oczu<br>(Dry eyes)                                    | 10,5                                      | 17,2                        |
| Obniżone łzawienie<br>(Insufficient lacrimation)                       | 21,1                                      | 17,2                        |
| Uczucie suchości gardła i jamy ustnej<br>(Dry pharynx and oral cavity) | 52,6                                      | 34,5                        |

**Tabela 7.** Łączne występowanie objawów w zależności od czasu trwania choroby podstawowej**Table 7.** The simultaneous occurrence of symptoms depending on duration of the principal disease

| Objaw (Symptom)                                                                                                                                                                                                                    | Częstość występowania objawów (Incidence) |                             |
|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------|-----------------------------|
|                                                                                                                                                                                                                                    | < 2 lat<br>(< 2 years)<br>%               | > 2 lat<br>(> 2 years)<br>% |
| Jednoczesne występowanie objawów: uczucia suchości oczu, obniżonego łzawienia, uczucia suchości gardła i jamy ustnej<br>(The simultaneous occurrence of symptoms: dry eyes, insufficient lacrimation, dry pharynx and oral cavity) | 5,3                                       | 13,8                        |

**Ryc. 3.** Jednoczesne występowanie objawów: uczucia suchości oczu, obniżonego łzawienia, uczucia suchości gardła i jamy ustnej w zależności od czasu trwania choroby**Fig. 3.** The simultaneous occurrence of symptoms: dry eyes, decreased lacrimation and dry pharynx and oral cavity

## Omówienie

Celem pracy była ocena częstości występowania objawów wtórnego zespołu Sjögrena u chorych z rozpoznanymi układowymi chorobami tkanki łącznej. Dane literaturowe [1, 4, 8, 10] wskazują, że wtórny zespół Sjögrena pojawia się u znacznej liczby chorych w czasie trwania chorób

układowych, a zwłaszcza reumatoidalnego zapalenia stawów (nawet do 50%) [8]. Analiza dotyczyła głównie objawów tego zespołu. Inne często występujące objawy, takie jak: szybkie męczenie się oczu (38,3, 43,8% – odpowiednio dla ogółu pacjentów i dla chorych na r.z.s.), bóle mięśni (68,3, 68,8%), szybkie męczenie się (68,3, 68,8%) oraz długo utrzymująca się gorączka (25,0, 21,9%), mogą występować w zespole Sjögrena, lecz są charakterystyczne również dla układowych chorób tkanki łącznej. W przypadkach innych podawanych dolegliwości zwraca uwagę najczęściej wymieniane łzawienie. Pozornie jest to sprzeczne z istotą zespołu suchości, ale pacjenci, zwłaszcza w początkowym okresie tej choroby, mimo upośledzonego podstawowego wydzielania łez, często łzawią odruchowo. Skład łez jest jednak zaburzony i ochrona rogówki nie jest dostateczna [9]. Opisany objaw wymaga więc dokładnego badania okulistycznego.

Alarmującym objawem mogą być podawane bóle w klatce piersiowej, a także nadmierna potliwość – może to sugerować proces rozrostowy układu siateczkowo-śródbłonkowego, którym pacjenci z zespołem Sjögrena są zagrożeni w dużym stopniu.

Wyniki ankiety przedstawiające występowanie wszystkich analizowanych objawów dla całości chorych i dla chorych na r.z.s. sugerują, iż pacjenci chorzy na r.z.s. znacznie częściej uskarżają się na wszelkiego typu dolegliwości, w tym także na mo-

gące sugerować wtórny zespół Sjögrena. Częstość występowania tych objawów może zależeć od długości trwania choroby podstawowej – im dłużej trwa, tym u większego odsetka pacjentów pojawiają się objawy suchości. Jest to zgodne z danymi z piśmiennictwa [1, 8]. Do takiego wniosku można było dojść dopiero po przeanalizowaniu jednoczesnego występowania najbardziej znamiennych objawów, tj. suchości oczu, suchości w jamie ustnej i gardle oraz obniżonego łzawienia względem okresu trwania choroby podstawowej. Jeśli bowiem oceniano te objawy oddzielnie, to uzyskano wyniki niejednoznaczne, tzn. jedynie suchość oczu pojawiała się częściej u chorych z dłuższym przebiegiem choroby podstawowej. Ten sporny wynik można jednak wytłumaczyć niedostateczną statystycznie liczbą pacjentów, a także – w przypadku obniżonego łzawienia – brakiem rozróżnienia przez pacjentów łzawienia podstawowego od łzawienia odruchowego. Końcowe wyniki są jednak jednoznaczne. Wspólne występowanie wszystkich trzech objawów nie jest przypadkowe. Pozwala z dużą dozą prawdopodobieństwa wysunąć wstępne rozpoznanie wtórnego zespołu Sjögrena, które musi być potwierdzone badaniami dodatkowymi. Wczesne rozpoznanie i wdrożenie leczenia jest istotne, ponieważ może zapobiec powikłaniom ze strony narządu wzroku, gruczołów i narządów wewnętrznych.

Leczenie wtórnego zespołu Sjögrena, obok leczenia choroby podstawowej, jest w zasadzie wyłącznie objawowe. Polega na utrzymywaniu odpowiedniego nawilżenia błon śluzowych. Do ochrony oczu stosuje się preparaty metylocelulozy lub polimeru hydroksypropylometylocelulozy, czyli tzw. sztuczne łzy, stosowane w różnych odstępach czasu (związki polimerowe można stosować rzadziej). Można także używać okularów ochronnych przeciwko wysychaniu spojówek, a także mię-

kich terapeutycznych soczewek kontaktowych – do tego wymagana jest bardzo dobra współpraca chorego i nienaganna higiena. Produkowane substytuty łez różnią się oprócz częstości stosowania także stopniem lepkości i rodzajem zastosowanych środków antybakteryjnych. Mogą być różnie tolerowane i dlatego zaleca się empiryczne dobranie najlepiej znoszonego leku. Wydzielanie łez można przejściowo zwiększyć stosując leki działające na układ autonomiczny, dłuższe ich stosowanie jest jednak niewskazane. Można również – w szczególnie ciężkich przypadkach – zamknąć drogę odpływu łez przez elektrokauterizację.

Suchość w jamie ustnej należy zwalczać poprzez picie napojów zawierających sok cytrynowy, żucie gum pobudzających wydzielanie śliny, a także unikanie suchych pokarmów. Wydzielanie śliny pobudzają również: jodek potasu i leki działające na układ autonomiczny, np. pilokarpina i neostygmina.

Bardzo duże znaczenie ma odpowiednia higiena życia chorych. Powinni unikać suchych i wietrznych przestrzeni, stosować w pomieszczeniach mieszkalnych nawilzaczy powietrza, a także dbać o higienę jamy ustnej, np. stosując pasty do zębów z fluorkiem cynku. Można również stosować „sztuczną ślinę”, inhalacje z roztworem soli kuchennej w przypadku suchości dróg oddechowych, a także kremy nawilżające w przypadku dyspareunii [1].

Profilaktycznie chorzy powinni przechodzić okresowe badania kontrolne oraz niezwłocznie konsultować się z lekarzem w przypadku zaobserwowania nowych objawów.

Szybkie i właściwe rozpoznanie wtórnego zespołu Sjögrena ma również poważne znaczenie rokownicze. Obserwacja pacjentów pozwala na wczesne wykrycie i leczenie chłoniaka, a także objawów pochodzących z narządów miękkich.

## ANKIETA

### WIEK

### PŁEĆ

- ☐ Kobieta  
☐ Mężczyzna

### SCHORZENIE PODSTAWOWE (Nazwa choroby lub dolegliwości)

.....  
 .....  
 .....

Od kiedy .....

### CZY SCHORZENIA REUMATYCZNE WYSTĘPOWAŁY W RODZINIE

- ☐ nie  
☐ tak  
     u kogo .....  
     jakie .....

### DOLEGLIWOŚCI OCZNE – zaznaczyć, jeśli występują oraz napisać od kiedy

- ☐ 1. uczucie suchości oczu .....  
☐ 2. uczucie proszku w oczach .....  
☐ 3. ból oczu .....  
☐ 4. obniżone łzawienie .....  
☐ 5. zaczerwienienie spojówek .....  
☐ 6. szybkie męczenie się oczu .....  
☐ 7. zwiększona wrażliwość na światło .....  
☐ 8. inne .....

### DOLEGLIWOŚCI ZE STRONY JAMY USTNEJ – zaznaczyć, jeśli występują oraz napisać od kiedy

- ☐ 1. trudności w połykaniu suchego pokarmu .....  
☐ 2. niemożność długiego i ciągłego mówienia .....  
☐ 3. ciągłe mrowienie w jamie ustnej .....  
☐ 4. uczucie palenia w jamie ustnej .....  
☐ 5. problemy z noszeniem protez zębowych .....  
☐ 6. częstsze bóle zębów, szybsze psucie się zębów .....  
☐ 7. uczucie suchości gardła .....  
☐ 8. inne .....

### DOLEGLIWOŚCI Z INNYCH UKŁADÓW – zaznaczyć, jeśli występują oraz napisać od kiedy

- ☐ 1. częstsze choroby oskrzeli oraz płuc (np. zapalenia, męczący suchy kaszel) .....  
☐ 2. bolesne stosunki płciowe (dotyczy kobiet) .....  
☐ 3. bóle mięśni .....  
☐ 4. bóle stawów .....  
☐ 5. gorączka – jak długo się utrzymuje .....  
☐ 6. obrzmienie (powiększenie się) ślinianek .....  
☐ 7. łatwa męczliwość .....  
☐ 8. inne .....

### Piśmiennictwo

- [1] **Klippel J. H., Dieppe P. A., Ferri F. F. et al.:** Zespół Sjögrena. W: Reumatologia. Red. Szczepański L., Czelej 2000, 233–236.
- [2] **Papadopoulos G. K., Moutsopoulos H. M.:** Slow viruses and the immune system in the pathogenesis of local tissue damage in Sjögren's syndrome. *Ann. Rheum. Dis.* 1992, 51, 136–138.
- [3] **Madaliński K., Zajączek-Grabowska A., Chwalińska-Sadowska H., Dzierżanowska-Fangrat K.:** Zjawiska immunologiczne związane z zakażeniem wirusem zapalenia wątroby C i ich występowanie w zespole Sjögrena. *Reumatologia* 1998, 36, 222–225.
- [4] **Zimmermann-Górska I.:** Zespół Sjögrena – przykład integracji nauk medycznych. *Pol. Arch. Med. Wewn.* 2001, 105, 47–51.
- [5] **Patel Y. J., Me Hugh N. J.:** Apoptosis – new clues to the pathogenesis of Sjögren's syndrome? *Rheumatology* 2000, 39, 119–121.
- [6] **Horiuchi M., Yamano S., Inoue H.:** Possible involvement of IL-12 expression by Epstein–Barr virus in Sjögren's syndrome. *J. Clin. Pathol.* 1992, 89, 681–685.
- [7] **Gordon T. P.:** Autoantibodies to muscarine receptors and salivary duct antibodies. *Clin. Exp. Rheum.* 2000, 18, 125.
- [8] **Zimmermann-Górska I.:** Zespół Sjögrena W: Reumatologia Red. Mackiewicz S., Zimmermann-Górska I. PZWL Warszawa 1995, 169–175.
- [9] **Niżankowska M. H.:** Podstawy okulistyki, podręcznik dla lekarzy i studentów medycyny. Volumed, Wrocław 2000, wyd. 2, 35–36, 103–104.
- [10] **Harrison's Principles of Internal Medicine.** Lippincott 1998, XIV ed., 1901–1904.

### Adres do korespondencji:

Aleksander Fuglewicz  
Żabin 5  
56-215 Niechlów

Praca wpłynęła do Redakcji: 27.06.2002 r.  
Po recenzji: 19.08.2002 r.  
Zaakceptowano do druku: 31.10.2002 r.

Received: 27.06.2002  
Revised: 19.08.2002  
Accepted: 31.10.2002