



Názov:

**Komplexný manažment pacienta  
so Sjögrenovým syndrómom**  
štandardný diagnostický a terapeutický postup

Autor:

**MUDr. Vanda Mlynáriková, PhD.**

Špecializačný odbor:

**Reumatológia**

Ministerstvo zdravotníctva Slovenskej republiky podľa § 45 ods. 1 písm. c) zákona 576/2004 Z. z. o zdravotnej starostlivosti, službách súvisiacich s poskytovaním zdravotnej starostlivosti a o zmene a doplnení niektorých zákonov v znení neskorších predpisov vydáva štandardný postup:

### Komplexný manažment pacienta so Sjögrenovým syndrómom

Číslo ŠP	Dátum predloženia na Komisiu MZ SR pre ŠDTP	Status	Dátum účinnosti schválenia ministrom zdravotníctva SR
0234	12. apríl 2022	schválené	1. máj 2022

### Autori štandardného postupu

#### Autorský kolektív:

MUDr. Vanda Mlynáriková, PhD.

#### Recenzenti so špecializáciou v odbore reumatológia:

MUDr. Dagmar Mičeková, PhD.; doc. MUDr. Emöke Šteňová, PhD.; MUDr. František Máliš, PhD.

#### Odborná podpora tvorby a hodnotenia štandardného postupu

Prispievatelia a hodnotitelia: členovia odborných pracovných skupín pre tvorbu štandardných diagnostických a terapeutických postupov MZ SR; hlavní odborníci MZ SR príslušných špecializačných odborov; hodnotitelia AGREE II; členovia multidisciplinárnych odborných spoločností; odborný projektový tím MZ SR pre ŠDTP a pacientske organizácie zastrešené AOPP v Slovenskej republike; NCZI; Sekcia zdravia MZ SR, Kancelária WHO na Slovensku.

**Odborní koordinátori:** MUDr. Helena Glasová, PhD.; doc. MUDr. Peter Jackuliak, PhD., MPH; prof. MUDr. Mariana Mrázová, PhD., MHA; prof. MUDr. Juraj Payer, PhD., MPH, FRCP

#### Recenzenti

**členovia Komisie MZ SR pre ŠDTP:** PharmDr. Tatiana Foltánová, PhD.; prof. MUDr. Jozef Glasa, CSc, PhD.; MUDr. Darina Haščíková, MPH; prof. MUDr. Jozef Holomáň, CSc.; doc. MUDr. Martin Hrubíško, PhD., mim.prof.; doc. MUDr. Peter Jackuliak, PhD., MPH; MUDr. Jana Kelemenová; MUDr. Branislav Koreň; prof. MUDr. Ivica Lazúrová, DrSc.; PhDr. Mária Lévyová; MUDr. Pavol Macho, PhD., MHA; MUDr. Boris Mavrodiev; Mgr. Katarína Mažárová; prof. MUDr. Mariana Mrázová, PhD., MHA; Ing. Jana Netriová, PhD. MPH; prof. MUDr. Juraj Payer, PhD., MPH, FRCP; Mgr. Renáta Popundová; MUDr. Jozef Pribula, PhD., MBA; MUDr. Ladislav Šinkovič, PhD., MBA; MUDr. Martin Vochyan; PharmDr. Ellen Wiesner, MSc.; MUDr. Andrej Zlatoš

#### Technická a administratívna podpora

**Podpora vývoja a administrácia:** Ing. Peter Čvapek; Mgr. Barbora Vallová; Mgr. Ludmila Eisnerová; Mgr. Mário Fraňo; Ing. Petra Hullová; JUDr. Ing. Zsolt Mánya, PhD., MHA; Ing. Barbora Kováčová; Ing. Katarína Krkošková; Mgr. Miroslav Hečko; Mgr. Anton Moises; PhDr. Dominik Procházka

**Podporené grantom z OP Ľudské zdroje MPSVR SR NFP s názvom:** „Tvorba nových a inovovaných postupov štandardných klinických postupov a ich zavedenie do medicínskej praxe” (kód NFP312041J193)

## Kľúčové slová

Sjögrenov syndróm, xerostómia, xeroftalmia, systémové prejavy, diagnostika, odporúčania, nefarmakologická liečba, farmakologická liečba, imunosupresívna liečba, biologická liečba

## Zoznam skratiek

<b>ABA</b>	abatacept
<b>ACR</b>	American College of Rheumatology
<b>ANA</b>	antinuclear antibodies - antinukleárne protilátky
<b>anti-AQP-4</b>	protilátky proti aquaporínu-4 (AQP-4)
<b>anti-CCP</b>	protilátky proti citrulínovaným peptidom
<b>anti-CENP</b>	anticentromérové protilátky
<b>anti-DNP</b>	protilátky proti deoxyribonukleoproteínu
<b>anti-dsDNA</b>	protilátky proti dvojláčkovej deoxyribonukleovej kyseline
<b>anti-Scl70</b>	protilátky proti topoizomeráze IAZA
<b>AZA</b>	azatioprín
<b>BLM</b>	belimumab
<b>CIDP</b>	chronická zápalová demyelinizačná polyneuropatia
<b>CMP</b>	cievna mozgová príhoda
<b>CNS</b>	centrálny nervový systém
<b>CRP</b>	C-reaktívny proteín
<b>CT</b>	počítačová tomografia
<b>CyA</b>	cyklosporín A
<b>CyC</b>	cyklofosamid
<b>DLCO</b>	difúzna kapacita pľúc pre CO
<b>DMARDs</b>	disease modifying antirheumatic drugs - chorobu modifikujúce antireumatiká
<b>DNA</b>	deoxyribonukleová kyselina
<b>EBM</b>	evidence - based medicine - medicína založená na dôkazoch
<b>ECU</b>	ekulizumab
<b>EFE</b>	endokardiálna fibroelastóza
<b>EMG</b>	elektromyografia
<b>ESSDAI</b>	EULAR Sjögren´s Syndrome Disease Activity Index
<b>ESSPRI</b>	EULAR Sjögren´s Syndrome Patient Reported Index
<b>EULAR</b>	European League Against Rheumatism
<b>FVC</b>	forsírovaná vitálna kapacita
<b>FW</b>	Fahraeus-Westergren test - sedimentácia erytrocytov
<b>GK</b>	glukokortikoidy
<b>GoR</b>	grade of recommendation - stupeň odporúčania
<b>GRADE</b>	Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation
<b>HCQ</b>	hydroxychlórochín
<b>HIV</b>	human immunodeficiency virus - vírus ľudskej imunitnej nedostatočnosti
<b>HTLV-1</b>	human T-lymphotropic virus type 1- ľudský T-lymfotropný vírus typ 1
<b>CHB</b>	congenital heart block - kongenitálny srdcový blok
<b>i.a.</b>	intraartikulárne
<b>IgG</b>	imunoglobulín G

<b>IL</b>	interleukín
<b>IS</b>	imunosupresívna liečba
<b>IVIg</b>	intravenózne imunoglobulíny
<b>LEF</b>	leflunomid
<b>LoA</b>	level of agreement - úroveň súhlasu
<b>LoE</b>	level of evidence - úroveň dôkazu
<b>MCTD</b>	mixed connective tissue diseases - zmiešané ochorenie spojiva
<b>MMF</b>	mykofenolát mofetil
<b>MR</b>	magnetická rezonancia
<b>MTX</b>	metotrexát
<b>NA</b>	neaplikovateľné
<b>NICE</b>	National Institute for Health and Care Excellence
<b>NSA</b>	nesteroidové antiflogistiká
<b>NÚ</b>	nežiaduce účinky
<b>OA</b>	osteoartróza
<b>PEX</b>	plasma exchange - plazmaferéza
<b>PNS</b>	periférny nervový systém
<b>RCT</b>	randomized controlled trial - randomizovaná kontrolovaná štúdia
<b>RF</b>	reumatoidný faktor
<b>RTG</b>	konvenčné röntgenové vyšetrenie
<b>RTX</b>	rituximab
<b>SjS</b>	Sjögrenov syndróm
<b>SLR</b>	systematic literature review - systematický prehľad literatúry
<b>SM</b>	sclerosis multiplex - roztrúsená skleróza
<b>ŠDTP</b>	štandardné diagnostické a terapeutické postupy
<b>TIA</b>	tranzitórny ischemický atak
<b>TNF</b>	tumor necrosis factor - tumor nekrotizujúci faktor
<b>UZV</b>	ultrazvukové vyšetrenie

## **Kompetencie**

**Lekár so špecializáciou v odbore reumatológia** - vyšetrenie, stanovenie konečnej diagnózy Sjögrenovho syndrómu (SjS), liečba systémových príznakov event. návrh diagnostiky a liečby pre iného špecialistu a sledovanie pacientov so SjS.

**Lekár so špecializáciou v odbore oftalmológia** - vyšetrenie, stanovenie diagnózy zníženej funkcie slzných žliaz, prevencia a liečba následkov.

**Lekár so špecializáciou v odbore stomatológia** - vyšetrenie, stanovenie diagnózy zníženej funkcie a funkčnej rezervy slinných žliaz, biopsia malej slinnej žľazy z bukálnej sliznice dolnej pery, prevencia a liečba následkov.

**Lekár so špecializáciou v odbore stomatochirurgia** - biopsia malej slinnej žľazy z bukálnej sliznice dolnej pery.

**Lekár so špecializáciou v odbore otorinolaryngológia** - vyšetrenie, stanovenie diagnózy zníženej funkcie a funkčnej rezervy slinných žliaz, biopsia malej slinnej žľazy z bukálnej sliznice dolnej pery, prevencia a liečba následkov.

**Lekár so špecializáciou v odbore patologická anatómia** - hodnotenie bioptickej vzorky postihnutého tkaniva.

**Lekár so špecializáciou pneumológia** - vyšetrenie, stanovenie diagnózy, sledovanie a liečba pacientov s postihnutím dýchacích ciest a pľúcneho interstícia pri SjS.

**Lekár so špecializáciou v odbore dermatovenerológia** - vyšetrenie, stanovenie diagnózy, kontrola a liečba pacientov s postihnutím kože pri SjS.

**Lekár so špecializáciou v odbore neurológia** - vyšetrenie, stanovenie diagnózy, kontrola a liečba pacientov s postihnutím periférneho (PNS) či centrálného nervového systému (CNS) pri SjS.

**Lekár so špecializáciou v odbore nefrológia** - vyšetrenie, stanovenie diagnózy, kontrola a liečba pacientov s obličkovým postihnutím pri SjS.

**Lekár so špecializáciou v odbore hematológia** - vyšetrenie, stanovenie diagnózy, kontrola a liečba pacientov s hematologickými abnormalitami pri SjS.

**Lekár so špecializáciou v odbore gastroenterológia** - vyšetrenie, stanovenie diagnózy, kontrola a liečba pacientov s postihnutím gastrointestinálneho traktu pri SjS.

**Lekár so špecializáciou v odbore gynekológia a pôrodnictvo** - pravidelná kontrola tehotnej pacientky so SjS s rizikom kongenitálneho srdcového bloku u plodu, v nožnej spolupráci s detským kardiológom, vyšetrenie a stanovenie stupňa kongenitálneho srdcového bloku plodu matky so SjS, liečba kongenitálneho srdcového bloku plodu matky so SjS.

**Lekár so špecializáciou v odbore vnútorné lekárstvo** – vyšetrenie, pri laboratórnych nálezoch alebo klinických príznakoch kompatibilných so SjS konzultuje reumatológa, prípadne iných odborníkov podľa orgánového postihnutia, ak to vyžaduje stav pacienta.

**Lekár so špecializáciou v odbore všeobecné lekárstvo** - kontrola a manažment pacientov so SjS podľa ŠDTP po stanovení diagnózy reumatológom, konzultovanie reumatológa, prípadne iných odborníkov podľa orgánového postihnutia, ak to vyžaduje stav pacienta.

## **Prepojenie s medzinárodnými spoločnosťami, metodika**

### **Prepojenie s medzinárodnými spoločnosťami**

Tento projekt bol vypracovaný zástupcami Slovenskej reumatologickej spoločnosti. Diagnostické a terapeutické algoritmy sa opierajú o najnovšie informácie EBM a vychádzajú zo smerníc medzinárodných spoločností. Najdôležitejšie smernice použité pri tvorbe ŠDTP sú nasledovné:

**Vedecká spoločnosť:** ACR (American College of Rheumatology), EULAR (European League Against Rheumatism)

**Názov:** 2016 American College of Rheumatology/European League Against Rheumatism Classification Criteria for Primary Sjogren's Syndrome: A consensus and data-driven methodology involving three international patient cohorts

**Autori:** Shiboski C H, Shiboski S C, Seror R et al.

**Rok vydania:** 2017

**Dostupnosť:** Ann Rheum Dis. 2017 Jan;76(1):9-16

**Vedecká spoločnosť:** EULAR (European League Against Rheumatism)

**Názov:** EULAR recommendations for the management of Sjögren's syndrome with topical and systemic therapies

**Autori:** Ramos-Casals M, Brito-Zerón P, Bombardieri S et al.

**Rok vydania:** 2020

**Dostupnosť:** Ann Rheuma Dis 2020;79:3-18

**Vedecká spoločnosť:** SSF (Sjögren's syndrome Foundation), ACR (American College of Rheumatology), AAO (American Academy of Ophthalmology), ADA (American Dental Association)

**Názov:** New Treatment Guidelines for Sjögren's Disease.


**Autori:** Vivino, F., Carson, S.E., Foulks, G. et al.


**Rok vydania:** 2016

**Dostupnosť:** Rheum Dis Clin N Am 2016;42:531-551

## Metodika - nástroje hodnotenia kvality odporúčaných klinických postupov

### Kategórie dôkazov

Standardné postupy  <b>AGREE II.</b> (Appraisal of Guidelines, Research and Evaluation II.)		
Kategória	Dôkaz z:	
1a	Systematický prehľad randomizovaných kontrolovaných štúdií (RCTs)	A
1b	Individuálne randomizované kontrolované štúdie	
2a	Systematický prehľad kohortných štúdií	B
2b	Individuálne kohortné štúdie	
3a	Systematický prehľad štúdií prípadov a kontrol	
3b	Individuálne štúdie prípadov a kontrol	
4	Kazuistiky, kohortné štúdie a štúdie prípadov a kontrol nízkej kvality	C
5	Odporúčanie expertov na základe klinických skúseností	D

Standardné postupy 		Sila odporúčania
A	Založené na dôkaze úrovni I.	
B	Založené na dôkaze úrovni II. alebo extrapolácia dôkazu úrovne I.	
C	Založené na dôkaze úrovni III. alebo extrapolácia dôkazu úrovne I. alebo II.	
D	Založené na dôkaze úrovni IV. alebo extrapolácia dôkazu úrovne I., II. alebo III.	

Zdroj: Shekelle PG, Woolf SH, Eccles M, Grimshaw J. Developing clinical guidelines. West J Med. 170(6):348-51, 1999.

### **GRADE** Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation

Zdroj: Grading quality of evidence and strength of recommendations. BMJ 2004;328:1490.-ACR

## Úvod

### Definícia

Sjögrenov syndróm (SjS) je systémové zápalové ochorenie spojiva, ktoré primárne postihuje exokrinné žľazy. Zápalové lymfocytárne infiltráty postupne deštruujú funkčný epitel slzných a slinných žliaz, štrukturálne zmeny sa následne prejavujú zníženou produkciou slz a slín. Okrem glandulárnych prejavov môžu byť prítomné aj extraglandulárne príznaky.

Ochorenie sa môže vyskytovať samostatne ako primárny Sjögrenov syndróm alebo v spojitosti s inými zápalovými reumatickými ochoreniami ako sekundárny Sjögrenov syndróm. Ochorenia najčastejšie sprevádzané sekundárnym Sjögrenovým syndrómom sú reumatoidná artritída, systémový lupus erythematosus, dermatomyozitída a zmiešané ochorenie spojiva (MCTD).

### Epidemiológia

Sjögrenov syndróm sa môže vyskytovať v každom veku, ale najvyššia incidencia je v štvrtej a v piatej dekáde života. Ženy sú postihnuté deväťkrát častejšie ako muži. Aj napriek tomu, že prevalencia ochorenia je vysoká a v niektorých oblastiach dosahuje až 1 - 3 %, príznaky ochorenia často zostávajú lekármi nepovšimnuté a z tohto dôvodu poddiagnostikované. Incidencia je 3,9 / 100 000 ročne (1, Dafni, 1997).

### Etiológia a patofyziológia

Tak ako u väčšiny systémových zápalových ochorení, aj u SjS nie je známa presná etiológia ochorenia. Predpokladá sa kombinovaný vplyv hormonálnych zmien a zmien aktivácie imunitného systému, infekcia niektorými druhmi vírusov u geneticky predisponovaných jedincov.

### Klinický obraz

Klinické príznaky ochorenia možno deliť na *glandulárne* a *extraglandulárne*. Najčastejšie klinické prejavy SjS:

**Glandulárne príznaky** vznikajú v dôsledku postihnutia exokrinných žliaz, pričom dominantnými príznakmi sú očné a ústne symptómy.

*Očné príznaky* vznikajú v dôsledku poškodenia funkčného epitelu slzných žliaz lymfocytárnym zápalovým infiltrátom a prejavujú sa zníženou produkciou slz - suchou keratokonjunktivitídou. Pacienti sa sťažujú na pálenie očí, pocit piesku v očiach a svetloplachosť. Objektívnymi nálezmi sú nastrieknutia spojiviek, akumulácia hlienovitého sekréту vo vnútornom kútiku oka a niekedy aj zväčšenie slzných žliaz. Medzi vyšetrenia objektivizácie xeroftalmie patria Schirmerov test alebo farbenie bengálskou červeňou či fluoresceínom so stanovaním skóre farbenia očného povrchu (2, Bjerrum, 1996).

*Ústne príznaky* vznikajú ako následok lymfocytárnej infiltrácie slinných žliaz s ich následnou deštrukciou a funkčnou nedostatočnosťou. Pacienti sa sťažujú na zvýšenú tvorbu zubného kazu, pálenie jazyka a problémy s prehĺtaním suchého jedla. Objektívnymi príznakmi xerostómie sú suchý, vyhladený, červený jazyk, nezriedkavo aj kariézny chrup. Jednoduchou metódou na objektivizáciu príznakov suchých úst je test nestimulovanej sialometrie. Najväčšiu senzitivitu a špecificitu postihnutia slinných žliaz má jednoznačne biopsia malej slinnej žľazy z bukálnej sliznice spodnej pery (3, Ericsson, 1994).

**Extraglandulárnymi príznakmi** sú okrem systémových príznakov, akými sú zvýšená únava, subfebrilita až febrilita, myalgie, aj príznaky vznikajúce z lymfocytárnej infiltrácie rôznych orgánov (4, Kassan, 2004).

*Kĺbové príznaky*, akými sú artralgie (u cca 75 % pacientov), ranná stuhnutosť, epizodické artritídy (u cca 50 % pacientov), občas aj chronická artritída a Jaccoudova artropatia sú bežnými klinickými manifestáciami SjS, artritídy nemajú korelát v röntgenologickom obraze.

*Postihnutie kože* môže mať charakter fototoxického exantému, vaskulárnej purpury s histologickým nálezom leukocytoklastickej vaskulitídy, či výrazne suchej kože. Častým prejavom na prstoch končatín je aj Raynaudov fenomén.

V rámci *postihnutia dýchacej sústavy* pri SjS sa môže vyskytnúť aj intersticiálne postihnutie pľúc s výraznou lymfocytárnou infiltráciou. Typický nález na RTG hrudníka, ale hlavne výsledky špecifickejšieho HRCT vyšetrenia a funkčného vyšetrenia pľúc (pokles difúznej kapacity pľúc pre CO (DLCO) a forsírovanej vitálnej kapacity FVC) sú nápomocné v diagnostike (5, Constantopoulos, 1992).

Dysfágia, ktorá je nezriedkavým *gastrointestinálnym príznakom*, je spôsobená jednak nedostatkom slín, ale čiastočne aj ezofageálnou hypomotilitou (6, Mandl, 2007). Ďalšie príznaky sú nauzea a dyspepsia (Constantopoulos, 1992). Histologické vyšetrenie odhalí atrofickú gastritídu s výrazným lymfocytárnym infiltrátom. SjS často koinciduje s primárnou biliárnou cholangitídou (7, Hatzis, 2008).

*Postihnutie obličiek* sa vyskytuje u približne 15 - 25 % pacientov, najčastejšie s ľahkou proteinúriou a tubulárnou dysfunkciou charakteru renálnej tubulárnej acidózy či polyúriou



pri nefrogénnom diabetes insipidus (8, Gentric, 1989). Len výnimočne pozorujeme vznik glomerulonefritídy so signifikantnou proteinúriou, erytrocytúriou, prípadne s rozvojom renálneho zlyhania.

Medzi *neurologické prejavy* postihnutia periférneho nervového systému patrí senzitivno-motorická neuropatia pri postihnutí vasa nervorum na poklade vaskulitídy malých ciev. Príznaky postihnutia centrálneho nervového systému (CNS) sú raritné, môžu mať formu CNS vaskulitídy, optickej neuritídy, prípadne stavu napodobňujúceho roztrúsenú sklerózu (9, Hietaharju, 1990).

Pacienti s primárnym SjS majú až viac ako 40-násobne zvýšené riziko vzniku *lymfómu* oproti bežnej populácii (10, Kassan, 1978). Zvýšené riziko majú hlavne pacienti s unilaterálnym alebo bilaterálnym zväčšením prúšných žliaz, splenomegáliou, lymfadenopatiou, nízkym C4 komplementom a zmiešanou monoklonálnou kryoglobulinémiou II. typu (11, Tzioufas, 1996).

### **Laboratórne nálezy**

V krvnom obraze môžu byť prítomné zmeny typické pre anémiu chronických chorôb, leukopénia, kým hemolytická anémia a trombocytopénia sú menej časté. Ďalšími vyšetreniami niekedy môžeme dokázať aj pozitivitu antileukocytárnych či antitrombocytárnych protilátok.

Asi u 80 % pacientov možno pozorovať zvýšenú sedimentáciu (FW) pri normálnych hladinách CRP.

Hypergamaglobulinémia a hyperIgG sa vyskytuje až u 80% pacientov s primárnym SjS (12, Tapinos, 1999). Ďalšími patologickými nálezmi sú znížená hodnota C3, prípadne aj C4 a CH50 komplementu.


Protilátky anti-Ro/SS-A a/alebo anti-La/SS-B sú patognomické pre SjS a dokazujú sa až u cca 70 % pacientov s primárnym SjS a 15% pacientov so sekundárnym SjS. Hlavne anti-Ro/SS-A hrajú dôležitú úlohu pri vzniku kongenitálneho srdcového bloku u detí pacientiek so SjS (13, Buyon, 1993). Ďalšie protilátky, ako reumatoidný faktor (RF) či antinukleárne protilátky (ANA) môžu byť taktiež prítomné, avšak nie sú špecifické pre SjS.

### **Diferenciálna diagnostika Sjögrenovho syndrómu**

Existuje veľká škála ochorení, ktoré napodobňujú príznaky primárneho Sjögrenovho syndrómu (14, Kruszka, 2009) (Tabuľka č. 1).

V diferenciálnej diagnostike býva nápomocný histologický nález (15, Drosos, 1989) a prítomnosť špecifických anti-Ro/SSA a anti-La/SSB protilátok (16, Ramos-Casals, 2005), i keď samotné anti-Ro/SSA a anti-La/SSB protilátky môžu byť občas prítomné aj pri iných ochoreniach (napr. systémový lupus erythematosus, myozitídy, primárna biliárna cholangitída, atď.) a aj u zdravých jedincov.

**Tabuľka č. 1**

 <b>Diferenciálna diagnostika xeroftalmie a xerostómie</b>	
Príčiny xeroftalmie	Chronické a alergické zápaly spojiviek Trachóm, pemphingoid, Stevenov-Johnsonov syndróm Blefaritídy Vírusové infekcie - hepatitída C, HIV infekcia, HTLV-1 Vplyv vonkajšieho prostredia - práca v prievane a klimatizovaných priestoroch, práca za monitorom spôsobujúca zvýšené odparovanie slzného filmu Nosenie kontaktných šošoviek, kúpanie v chlórovej vode Lieky - tiazidové diuretiká, antidepresíva, benzodiazepíny, betablokátory, antiparkinsoniká, antihistaminiká, retinoidy Úrazy oka - poleptanie či popálenie oka Sarkoidóza Amyloidóza IgG4- asociované ochorenia
Príčiny xerostómie	Diabetes mellitus nedostatočne kompenzovaný Radiačné ožiarenie hlavy a krku Vírusové infekcie - hepatitída C, HIV infekcia, HTLV-1 Ochorenie graft-versus-host Lieky - tiazidové diuretiká, antidepresíva, benzodiazepíny, betablokátory, antiparkinsoniká, antihistaminiká, retinoidy Ochorenia s obštrukciou nosa s nutnosťou dýchania ústami Sarkoidóza Amyloidóza IgG4 - asociované ochorenia

### **Odporúčané diagnostické postupy k stanoveniu diagnózy primárneho Sjögrenovho syndrómu a orgánového postihnutia v rámci Sjögrenovho syndrómu**

**Odporúčanie:** Stanovenie diagnózy primárneho Sjögrenovho syndrómu si vyžaduje multidisciplinárnu spoluprácu (reumatológ, oftalmológ, stomatólog/stomatológ/stomatológ/otorinolaryngológ, patológ) a hodnotenie klasifikačných kritérií ochorenia založených na klinickom vyšetrení, laboratórnej diagnostike a rôznych pomocných vyšetrení vrátane zobrazovacích metód a patologicko-anatomického hodnotenia bioptovanej vzorky tkaniva.

V rámci diferenciálnej diagnostiky, prechodu do iného systémového ochorenia spojiva (reumatoidná artritída, systémový lupus erythematosus, systémová skleróza, ...) či stanovenia možného orgánového postihnutia sa taktiež opierame o dôkladnú anamnézu, ale aj fyzikálne vyšetrenie, laboratórnu diagnostiku, zobrazovacie metódy, ako aj iné vyšetrovacie metódy, ako napr. spirometrické vyšetrenie, elektromyografiu (EMG) a histologické vyšetrenie.

## **Anamnéza a fyzikálne vyšetrenie**

Najčastejšie symptómy a znaky SjS sú zhrnuté v kapitole Klinický obraz. Pri anamnestickom a objektívnom vyšetrení sa nezameriavame len na príznaky glandulárneho a extraglandulárneho postihnutia v rámci samotného SjS, ale aj diferenciálnu diagnózu iných ochorení s prejavmi napodobňujúcimi SjS, prípadne vylúčenia prechodu do iného systémového zápalového ochorenia spojiva.

## **Laboratórne vyšetrenia**

Medzi základné vyšetrenia patrí vyšetrenie zápalových markerov (FW, CRP), diferenciálny krvný obraz, biochemických parametrov na posúdenie orgánového poškodenia (urey, kreatinínu, pečeňové testy), elektroforézy bielkovín, celkového sérového komplementu a jeho zložiek, imunoglobulínov, chemické vyšetrenie moču a močového sedimentu.

Diagnostika SjS sa opiera o prítomnosť špecifických antinukleárných protilátok (ANA), akými sú anti-Ro/SS-A (u cca 70 % pacientov), prípadne anti-La/SS-B protilátky (u cca 50 % pacientov). Podľa aktuálnych klinických príznakov v rámci diferenciálnej diagnózy a prípadného vývoja iného systémového ochorenia spojiva je nutné doplniť aj vyšetrenie ďalších orgánovo-nešpecifických autoprotlátok ako reumatoidný faktor (RF), protilátky proti citrulínovaným peptidom (anti-CCP), ale aj proti deoxyribonukleoproteínu (anti-DNP), proti dvojláknovej deoxyribonukleovej kyseline (anti-dsDNA), proti topoizomeráze (anti-Scl 70), proti centromére (anti-CENP), prípadne autoprotlátky typicky prítomné pri myozitidach či antisyntetázovom syndróme. V prípade rozvoja optickej neuritídy či CNS vaskulitídy je nutné vyšetriť protilátky proti aquaporínu-4 (AQP-4) indikované neurológom (17, Jarius, 2010).

## **Zobrazovacie vyšetrenia**

Štandardné zobrazovacie metódy nie sú vhodné na diagnostiku SjS, ale skôr v rámci diferenciálnej diagnostiky a na zisťovanie prítomnosti orgánového postihnutia pri SjS.

Konvenčné röntgenové vyšetrenie kĺbov (RTG) je zlatým štandardom v diferenciálnej diagnostike artritíd. Najčastejšie indikované RTG vyšetrenia rúk a nôh využíva anteroposteriórnu (AP) projekciu.

Ultrazvukové vyšetrenie kĺbov (UZV) umožňuje získanie presnejších údajov o prítomnosti intraartikulárneho výpotku, zrnčenej kĺbovej výstelky - synovie, periartikulárnych štruktúrach a mäkkých tkanivách.

Ultrazvukové vyšetrenie slinných žliaz (UZV) síce nie je toho času zavzaté do klasifikačných kritérií pre jeho nižšiu senzitivitu a špecificitu, avšak poskytuje nielen možnosť objektivizácie zmien typických pre SjS, ale aj nádorov slinných žliaz, najčastejšie lymfómov. V prípade podozrenia na takéto ložiskové zmeny je indikované vyšetrenie slinných žliaz magnetickou rezonanciou (MR) (18, Hočervar, 2005).

Na skríning možného intersticiálneho pľúcneho ochorenia je indikované konvenčné röntgenové vyšetrenie hrudníka v posteroanteriórnej (PA) projekcii, špecifickejšia je ale počítačová tomografia s vysokým rozlíšením (HRCT).

## **Iné vyšetrovacie metódy**

Schirmerov test je vyšetrenie na zistenie funkčného stavu slzného aparátu. Pod okraje dolných viečok lekár zasunie prúžky filtračného papiera a sleduje dĺžku ich nasiaknutia po 5-tich minútach. Pre xeroftalmiu svedčí výsledok s nálezom zvlhčenia papierika  $\leq 5$  mm/5 minút aspoň na 1 oku. Vyšetrenie má v kompetencii reumatológ alebo oftalmológ.

Následkom porušenia slzného filmu vznikajú na rohovke a spojovke poškodené vyschnuté miesta. Tieto zmeny sa väčšinou pri bežnom vyšetrení štrbinovou lampou neodhalia, ale možno ich pozorovať po použití rôznych farbív, najčastejšie fluoresceínu a bengálskej červenej. Zmeny možno kvantifikovať - skóre sfarbenia očného povrchu (ocular surface staining score). Vyšetrenie má v kompetencii oftalmológ.

Nestimulovaná sialometria je najzákladnejším vyšetrením na zistenie funkčnej schopnosti slinných žliaz. Hodnotí sa množstvo vyprodukovaných slín za časovú jednotku, najčastejšie 10 či 15 minút. Ako pozitívny pre xerostómiu sa hodnotí nález  $\leq 0.1$  ml/min. Vyšetrenie má v kompetencii reumatológ alebo špecialista stomatóológ/otorinolaryngológ.

Stimulovaná sialometria je vyšetrením na zistenie funkčnej rezervy slinných žliaz po stimulácii podnetom. Hodnotí množstvo vyprodukovaných slín za časovú jednotku, najčastejšie 10 či 15 minút, po stimulácii slinných žliaz žuvaním parafínu, alternatívne žuvačky či cukríka bez cukru. Ako norma sa hodnotí nález  $> 0.7$  ml/min. Vyšetrenie má v kompetencii stomatóológ/otorinolaryngológ.

Gamagrafia slinných žliaz je vyšetrenie rádionuklidom  $^{99m}\text{TcO}_4$  hodnotiace ich funkciu. Vykonáva sa ako dynamická nahrávka, podľa potreby sa dopĺňajú statické nahrávky, pri ktorých sa zisťuje funkčný a aj morfológický stav slinných žliaz.

Spirometria a kompletne funkčné pľúcne vyšetrenie (celotelová pletyzmografia, vyšetrenie difúznej kapacity pľúc pre CO, vyšetrenie krvných plynov) slúžia na diagnostiku postihnutia dýchacích ciest a pľúcneho interstícia. Vyšetrenia indikuje reumatológ alebo pneumológ, diagnózu stanovuje pneumológ.

Elektromyografia (EMG) slúži na diagnostiku myopatie alebo neuropatie. Vyšetrenie indikuje a vykonáva neuroológ.

## **Histologické vyšetrenie**

Histologické vyšetrenie malej slinnej žľazy z bukálnej sliznice dolnej pery patrí medzi diagnostické metódy SjS. Hodnotí sa tzv. fókusové skóre. Fókus sa definuje ako počet lymfocytárnych ložísk, ktoré sú priľahlé k acínom normálneho vzhľadu a obsahujú  $> 50$  lymfocytov na  $4 \text{ mm}^2$  tkaniva žľazy. Realizáciu histologického vyšetrenia malej slinnej žľazy z bukálnej sliznice dolnej pery má v kompetencii stomatóológ, stomatochirurg či otorinolaryngológ, hodnotenie histologického vyšetrenia patológ.

Histologické vyšetrenie svalu patrí medzi diagnostické metódy myopatie. Realizáciu cieleného histologického vyšetrenia svalu po predchádzajúcom vyšetrení MR má v kompetencii chirurg.


Histologické vyšetrenie obličky patrí medzi diagnostické metódy umožňujúce určiť diagnózu obličkového ochorenia (napr. typ glomerulonefritídy), a tým aj prognózu. Realizáciu histologického vyšetrenia má v kompetencii nefrológ.

Histologické vyšetrenie mozgu patrí medzi diagnostické metódy vaskulitídy mozgu. Realizáciu histologického vyšetrenia mozgu má v kompetencii neurochirurg.

### **Definitívna diagnóza primárneho Sjögrenovho syndrómu pomocou klasifikačných kritérií**

Na diagnostiku primárneho Sjögrenovho syndrómu sú vhodné klasifikačné kritériá American College of Rheumatology (ACR)/ European League Against Rheumatism (EULAR) z roku 2016 (19, Shiboski, 2017) (Tabuľka č. 2).

**Tabuľka č. 2**

 <b>2016 ACR/EULAR klasifikačné kritériá pre primárny Sjögrenov syndróm</b>	
<b>Klasifikácia primárneho Sjögrenovho syndrómu je uplatniteľná pre každého, kto splnil inklúzne kritériá*, nemá žiadne z daných situácií uvedených v exklúzyvnych kritériách † a má skóre <math>\geq 4</math>, pri sčítaní váhy jednotlivých z piatich kritérií</b>	
<b>Kritérium</b>	<b>Váha kritéria/Skóre</b>
Slinná žľaza dolnej pery s fokálnou lymfocytárnou sialoadenitídou a fókusovým skóre $\geq 1$ fókus/4mm <sup>2</sup> ‡	3
Anti-SSA/Ro- pozitivita	3
Skóre farbenia očného povrchu $\geq 5$ (alebo 4 podľa skórovacieho systému van Bijsterveld $\geq 4$ ) aspoň na jednom oku ¶	1
Schirmerov test $\leq 5$ mm/5 minút aspoň na 1 oku §	1
Nestimulovaná sialometria $\leq 0.1$ ml/min §*	1
Senzitivita 96 % a špecificita 95 %	

\*Tieto inklúzne kritériá sú aplikovateľné na pacienta, ktorý má aspoň 1 symptóm suchosti očí alebo úst, definovaný ako pozitívna odpoveď na aspoň 1 z nasledujúcich otázok: 1. Mali ste denne, trvale problematicky suché oči počas obdobia dlhšieho ako 3 mesiace? 2. Máte opakovane pocit piesku v očiach? 3. Používate náhradu slz viac ako trikrát denne? 4. Mali ste pocit suchých úst počas obdobia dlhšieho ako 3 mesiace? 5. Pijete často tekutiny aby ste lepšie prehltili suché jedlo? Alebo u tých, u ktorých je podozrenie na SjS pri použití EULAR SS Indexu aktivity ochorenia (aspoň v jednej doméne pozitivita).

† Exklúzne kritériá zahŕňajú predchádzajúcu diagnózu nasledujúcich situácií: 1. predchádzajúca rádioterapia hlavy alebo krku, 2. aktívna hepatitída C (potvrdená PCR metódou), 3. AIDS, 4. sarkoidóza, 5. amyloidóza, 6. ochorenie graft-versus-host, 7. IgG4- asociované ochorenia.

‡ Histologické vyšetrenie by malo byť realizované patológom so skúsenosťami s diagnózou fokálnej lymfocytárnej sialoadenitídy a hodnotením fókusového skóre, podľa protokolu Daniels et al (20, Daniels, 2011)

§ Pacienti používajúci anticholinergiká by mali byť vyšetrovaní objektívnymi vyšetrovacími metódami na dôkaz suchého oka a úst až po dostatočne dlhom období po vysadení medikácie na to, aby sa získali validné informácie

¶ Skóre farbenia očného povrchu podľa Whitchera (21, Whitcher, 2010), van Bijsterveldove skóre podľa Bijsterveld (22, Van Bijsterveld, 1969)

\*\*Meranie nestimulovanej sialometrie podľa Navazesh a Kumar (21, Whitcher, 2010)

### **Odporúčané terapeutické postupy Sjögrenovho syndrómu**

SjS je systémové ochorenie spojiva, u ktorého sa asi najviac podčiarkuje nutnosť interdisciplinárnej spolupráce špecialistov viacerých oblastí nielen pri diagnostike, ale hlavne pri liečbe lokálnych a systémových príznakov. Cieľom liečby SjS je zmierniť subjektívne


príznaky, ako aj následne samotnej xerostómie a xeroftalmie, a v prípade systémových prejavov potlačiť zápalovú aktivitu za účelom prevencie event. zmiernenia orgánového poškodenia, zachovať alebo zlepšiť kvalitu života.

### Princípy liečby Sjögrenovho syndrómu

Spoločnosť EULAR zadefinovala pacientmi hlásený index Sjögrenovho syndrómu ESSPRI (EULAR Sjögren's Syndrome Patient Reported Index) a index aktivity ochorenia Sjögrenovho syndrómu ESSDAI (EULAR Sjögren's Syndrome Disease Activity Index) (23, Seror, 2016). Využitím indexov získaných z dotazníkov ESSDAI a ESSPRI môže byť liečba Sjs individualizovaná podľa závažnosti dominujúcich príznakov.

ESSPRI (Tabuľka č. 3) sa zameriava na 3 oblasti subjektívnych príznakov - pocit suchosti, únavy a bolesti, ktoré pacient označí na vizuálnej analógovej škále. Jeho cieľom je možnosť kvantifikácie týchto príznakov s možnosťou následného dynamického sledovania možných zmien.


### Tabuľka č. 3

	<b>Dotazník ESSPRI</b>
<b>Ako závažná bola Vaša suchosť v priebehu posledných 2 týždňov?</b>	
žiadna suchosť	0 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10 maximálna predstaviteľná suchosť
<b>Ako závažná bola Vaša únava v priebehu posledných 2 týždňov?</b>	
žiadna únava	0 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10 maximálna predstaviteľná únava
<b>Ako závažná bola Vaša bolesť (bolesť kĺbov alebo svalov horných a dolných končatín) v priebehu posledných 2 týždňov?</b>	
žiadna bolesť	0 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10 maximálna predstaviteľná bolesť

ESSDAI (Tabuľka č. 4) je tvorený 12 doménami. Každá doména je ďalej rozdelená podľa stupňa závažnosti od žiadneho (s váhou závažnosti 0) až po maximálny ťažký stupeň (s váhou závažnosti 3). Numerickú hodnotu domény získame násobením váhy domény váhou stupňa závažnosti, pričom výsledné číslo ESSDAI indexu je súčtom hodnôt jednotlivých domén.

Ako nízka aktivita sa podľa ESSDAI hodnotí ESSDAI < 5, ESSDAI medzi 5 až 13 ako stredná aktivita ochorenia a ESSDAI ≥ 14 ako vysoká aktivita Sjs.

Tabuľka č. 4

 <b>Dotazník ESSDAI</b>			
Doména	Váha domény	Stupeň závažnosti	Popis príznaku
<b>Celkové príznaky</b>	3	Žiadny=0	Neprítomnosť nasledujúcich príznakov
		Nízky=1	Mierna alebo občasná horúčka (37.5 - 38.5C) / nočné potenie a/alebo neúmyselná strata hmotnosti o 5 - 10 % za 12 týždňov
		Stredný=2	Vysoká horúčka (> 38.5 C)/nočné potenie a/alebo neúmyselná strata hmotnosti o > 10 %
<b>Lymfadenopatia</b>	4	Žiadny=0	Neprítomnosť nasledujúcich príznakov
		Nízky=1	Lymfadenopatia $\geq$ 1 cm v akejkoľvek uzlinovej oblasti alebo $\geq$ 2 cm v inguinálnej oblasti
		Stredný=2	Lymfadenopatia $\geq$ 2 cm v akejkoľvek uzlinovej oblasti alebo $\geq$ 3 cm v inguinálnej oblasti a/alebo splenomegália (klinicky hmatná alebo diagnostikovaná zobrazovacou metódou)
		Vysoký=3	Práve prebiehajúce malígne proliferatívne ochorenie B-lymfocytov
<b>Žľazy</b>	2	Žiadny=0	Neprítomnosť opuchu žliaz
		Nízky=1	Ľahký opuch žliaz so zväčšenou glandula parotis ( $\leq$ 3 cm) alebo hraničený submandibulárny opuch alebo opuch slznej žľazy
		Stredný=2	Významný opuch žliaz so zväčšenou glandula parotis (> 3 cm) alebo zásadný submandibulárny opuch alebo opuch slznej žľazy
<b>Kĺby</b>	2	Žiadny=0	Neprítomnosť práve prebiehajúceho ochorenia kĺbov
		Nízky=1	Bolesť kĺbov rúk, zápästia, členkov a nôh sprevádzaná rannou stuhnutosťou (> 30 minút)
		Stredný=2	Synovitída 1 - 5 kĺbov (z celkového počtu 28 uvádzaných v DAS28)
		Vysoký=3	Synovitída $\geq$ 6 kĺbov (z celkového počtu 28 uvádzaných v DAS28)
<b>Koža</b>	3	Žiadny=0	Neprítomnosť práve prebiehajúceho ochorenia kože
		Nízky=1	Multiformný erytém
		Stredný=2	Ohraničená kožná vaskulitída, vrátane urtikariálnej vaskulitídy alebo purpury ohraničenej na nohu a členok, alebo subakútny kožný lupus
		Vysoký=3	Difúzna kožná vaskulitída zahŕňajúca urtikariálnu vaskulitídu alebo difúznu purpuru, alebo ulceráciu súvisiacu s vaskulitídou
<b>Pľúca</b>	5	Žiadny=0	Neprítomnosť práve prebiehajúceho ochorenia pľúc
		Nízky=1	Perzistentný kašeľ alebo postihnutie bronchov bez rádiografických abnormalít Rádiografický alebo HRCT dôkaz intersticiálnej pľúcnej choroby (IPCH) bez dušnosti s normálnym výsledkom funkčného vyšetrenia pľúc
		Stredný=2	Stredne aktívne pľúcne postihnutie, napr. IPCH zobrazená na HRCT s dušnosťou pri námahe (NYHA II) alebo abnormálny výsledok funkčného vyšetrenia pľúc 70 % >DLCO $\geq$ 40 % alebo 80 % >FVC $\geq$ 60 %
		Vysoký=3	Veľmi aktívne pľúcne postihnutie, napr. IPCH zobrazená na HRCT s dušnosťou pri ľahkej námahe alebo v pokoji (NYHA III-IV) alebo abnormálny výsledok funkčného vyšetrenia DLCO < 40 % alebo FVC < 60 %
<b>Obličky</b>	3	Žiadny=0	Neprítomnosť práve prebiehajúceho ochorenia obličiek s proteinúriou < 0.5 g/deň, bez hematúrie, leukocytúrie, acidózy alebo dlhodobej proteinúrie
		Nízky=1	Mierne aktívne ochorenie obličiek, limitované na tubulárnu acidózu bez renálneho zlyhania, alebo glomerulárne poškodenie s proteinúriou (0.5 - 1 g/deň) bez hematúrie alebo renálneho zlyhania (GFR $\geq$ 60 ml/min)
		Stredný=2	Stredne aktívne ochorenie obličiek, napr. tubulárna acidóza s renálnym zlyhaním (GFR < 60 ml/min), alebo glomerulárne poškodenie s proteinúriou 1 - 1.5 g/deň bez hematúrie alebo renálneho zlyhania (GFR $\geq$ 60 ml/min), alebo histologické preukázanie extramembranózneho GF alebo významný lymfoidný infiltrát

		Vysoký=3	Vysoko aktívne ochorenie obličiek, napr. glomerulárne poškodenie s proteinúriou $\geq 1.5$ g/deň alebo hematóriou, alebo renálnym zlyhaním (GFR<60 ml/min), alebo histologické preukázanie proliferatívnej GN alebo poškodenia obličiek asociované s kryoglobulinémiou
<b>Svalstvo</b>	6	Žiadny=0	Nepítomnosť práve prebiehajúceho ochorenia svalov
		Nízky=1	Myozitída s miernou aktivitou, bez slabosti, bez preukázaných abnormalít pri EMG alebo biopsiou, kreatínkináza (norma (N) < CK $\leq$ 2N)
		Stredný=2	Stredne aktívna myozitída so slabosťou (max deficit 4/5), preukázaná abnormálnym EMG alebo biopsiou, alebo zvýšená kreatínkináza (2N < CK $\leq$ 4N)
		Vysoký=3	Vysoko aktívna myozitída so slabosťou ( $\leq$ 3/5), preukázaná abnormálnym EMG alebo biopsiou, alebo zvýšená kreatínkináza (CK > 4N)
<b>Periférny nervový systém</b>	5	Žiadny=0	Nepítomnosť práve prebiehajúceho ochorenia periférneho nervového systému (PNS)
		Nízky=1	Mierne aktívne ochorenie PNS napr. čistá senzorickej axonálna polyneuropatia preukázaná vyšetrením nervovej vodivosti (nerve conduction study - NCS), alebo trigeminálna neuralgia
		Stredný=2	Stredne aktívne ochorenie PNS preukázané na NCS napr. axonálna senzomotorická neuropatia s motorickým deficitom 4/5, čistá senzorickej neuropatia s prítomnosťou kryoglobulinemickej vaskulitídy, gangliopatia príznakmi miernej/strednej ataxie, chronická zápalová demyelinizačná polyneuropatia (CIDP) s miernou funkčnou poruchou Ochorenie hlavového nervu periférneho pôvodu (okrem trigeminálnej neuropatie)
		Vysoký=3	Veľmi aktívne ochorenie PNS preukázané na NCS napr. axonálna senzomotorická neuropatia s motorickým deficitom $\leq$ 3/5, ochorenie periférnych nervov ako dôsledok vaskulitídy, závažná ataxia ako dôsledok gangliopatie CIDP s vážnou funkčnou poruchou, CIDP s ťažkým funkčným postihnutím: motorický deficit $\leq$ 3/5 alebo závažná ataxia
<b>Centrálny nervový systém</b>	5	Žiadny=0	Nepítomnosť práve prebiehajúceho ochorenia centrálneho nervového systému (CNS)
		Stredný=2	Stredne aktívne CNS ochorenie, napr. ochorenie hlavových nervov centrálneho pôvodu, optická neuritída alebo syndróm podobný mnohopočetnej skleróze s príznakmi čistého senzorickej poškodenia alebo preukázaného kognitívneho poškodenia
		Vysoký=3	Vysoko aktívne CNS ochorenie, napr. cerebrálna vaskulitída s cerebrovaskulárnou poruchou (cerebrovascular accident - CMP) alebo tranzitórny ischemický atak (TIA), záchvaty, lymfocytárna meningitída, syndróm podobný roztrúsenej skleróze s motorickým deficitom
<b>Krvný obraz</b>	2	Žiadny=0	Nepítomnosť autoimunitnej cytopénie
		Nízky=1	Autoimunitná cytopénia s neutropéniou ( $1000/\text{mm}^3 \leq$ neutrofilý $\leq 1500/\text{mm}^3$ ) a/alebo anémiou ( $10\text{g/dl} \leq$ hemoglobín $\leq 12\text{g/dl}$ ) a/alebo trombocytopeniou ( $100000/\text{mm}^3 \leq$ trombocyty $\leq 150000/\text{mm}^3$ ) Lymfopénia ( $500/\text{mm}^3 \leq$ lymfocyty $\leq 1000/\text{mm}^3$ )
		Stredný=2	Autoimunitná cytopénia s neutropéniou ( $500/\text{mm}^3 <$ neutrofilý $< 1000/\text{mm}^3$ ) a/alebo anémiou ( $8\text{g/dl} <$ hemoglobín $< 10\text{g/dl}$ ) a/alebo trombocytopeniou ( $50000/\text{mm}^3 <$ trombocyty $< 100000/\text{mm}^3$ ) Lymfopénia (lymfocyty $\leq 500/\text{mm}^3$ )
		Vysoký=3	Autoimunitná cytopénia s neutropéniou (neutrofilý $< 500/\text{mm}^3$ ) a/alebo anémiou (hemoglobín $< 8\text{g/dl}$ ) a/alebo trombocytopeniou (trombocyty $< 50000/\text{mm}^3$ )
<b>Biologické znaky</b>	1	Žiadny=0	Nepítomnosť žiadneho z nasledujúcich biologických znakov
		Nízky=1	Klonálny komponent a/alebo hypokomplementémia (C3 alebo C4, alebo CH50) a/alebo hypergamaglobulinémia alebo vysoká hladina IgG 16 - 20 g/l
		Stredný=2	Prítomnosť kryoglobulinémie a/alebo hypergamaglobulinémia alebo vysoká hladina IgG > 20g/l, a/alebo nedávny nástup hypogamaglobulinémie alebo nedávny pokles hladiny IgG < 5 g/l

Nízka aktivita ESSDAI < 5; Stredná aktivita ESSDAI 5 až 13; Vysoká aktivita ESSDAI  $\geq$  14




## Odporúčania liečby Sjögrenovho syndrómu

Liečba SjS sa na Slovensku riadi podľa aktuálnych odporúčaní EULAR z roku 2019 (24, Ramos-Casals, 2020), v niektorých prípadoch aj odporúčaniami americkej spoločnosti Sjögren's Syndrome Foundation (SSF) z roku 2016 (25, Vivino, 2016).

EULAR odporúčania (Tabuľka č. 5) využitím ESSPRI a ESSDAI indexov nielen umožňujú individualizovať liečbu SjS podľa závažnosti dominujúcich príznakov, ale aj vymedzujú kompetencie jednotlivých špecialistov v liečbe tohto systémového ochorenia spojiva.

Tabuľka č. 5

 <b>EULAR odporúčania Sjögrenovho syndrómu topickou a systémovou liečbou</b>			
<b>Zastrešujúce princípy (A-C) a špecifické odporúčania (1-12)</b>			
<b>Odporúčanie</b>	<b>Úroveň dôkazu (LoE)</b>	<b>Stupeň odporúčania (GoR)</b>	<b>Úroveň súhlasu (LoA) 1-10</b>
A. Pacienti so SjS by mali byť manažovaní v/alebo s úzkou spoluprácou s diagnostickými centrami s nasledujúcim multidisciplinárnym prístupom	NA	NA	9.2
B. Prvým terapeutickým prístupom pre suchosť by mala byť symptomatická terapia využívajúca topickú liečbu	NA	NA	8.9
C. Systémová liečba môže byť zvážená pri aktívnom systémovom ochorení	NA	NA	9.1
I. Vstupné vyšetrenie funkcie slinných žliaz je odporúčané pred zahájením liečby suchosti dutiny ústnej	5	D	8.7
II. Preferovaným prvým terapeutickým postupom pri suchosti dutiny ústnej podľa aktuálnej funkcie slinných žliaz môže byť: II.A. Nefarmakologická stimulácia pri miernej dysfunkcii II.B. Farmakologická stimulácia pri stredne ťažkej dysfunkcii II.C. Substitúcia slín pri ťažkej dysfunkcii	1a/1b	B	8.7
III. Prvolíniovým terapeutickým postupom suchosti očí sú umelé slzy/masti	1a	B	9.5
IV. Refraktérna/závažná očná suchosť môže byť manažovaná používaním topickej liečby s obsahom imunosupresív a očných kvapiek s autológym sérom	1a/1b	B/D	9.1
V. U pacientov s príznakmi zvýšenej únavnosti/bolesti by mali byť realizované ďalšie vyšetrenia na vylúčenie iných pridružených ochorení a závažnosť únavnosti/bolesti by mala byť skórovaná špecifickými nástrojmi	5	D	9.0
VI. Analgetiká alebo iné lieky ovplyvňujúce bolesť možno zväziť na liečbu muskuloskeletálnej bolesti pri súčasnom zhodnotení pomeru potenciálnych nežiaducich účinkov a benefítu	4	C	8.9
VII. Liečba systémového ochorenia by mala byť prispôbená orgánovo-špecifickej závažnosti využívajúc ESSDAI definíciu	4	C	9.0
VIII. Glukokortikoidy by mali byť používané v minimálnej dávke a v obmedzenom období, ktoré je nutné na dosiahnutie kontroly nad aktívnym ochorením	4	C	9.6
IX. Imunosupresívne lieky by mali byť hlavne využívané ako GK-šetriace lieky, bez jednoznačného dôkazu uprednostňovania jedného lieku pred druhým	4	C	8.9
X. B-lymfocyty ovplyvňujúce lieky môžu byť zvážené u závažnej, refraktérnej forme ochorenia	1b	B	8.6
XI. Systematický orgánovo-špecifický terapeutický postup sleduje sekvenčné použitie (alebo v kombinácii) glukokortikoidov, imunosupresív a biologík	5	D	8.6
XII. Liečba B-bunkových lymfómov by mala byť individualizovaná podľa špecifického histologického podtypu a štádia ochorenia	4	C	9.7

NA- neaplikovateľné, LoA škála 0-10 - kde 0 znamená bez súhlasu a 10 znamená úplný súhlas

## **Zastrešujúce princípy liečby Sjögrenovho syndrómu**

Zastrešujúce princípy sú všeobecnými princípmi, ktoré síce nevychádzajú zo systematického prehľadu literatúry (SLR), ale vznikli na podklade všeobecného konsenzu odborníkov z radu reumatológie, oftalmológie, orálnej medicíny, epidemiológie, štatistiky.

### **A. Pacienti so SjS by mali byť manažovaní v centrách alebo s úzkou spoluprácou s diagnostickými centrami s nasledujúcim multidisciplinárnym prístupom**

SjS je systémové autoimunitné ochorenie, ktoré vyžaduje multidisciplinárnu spoluprácu nielen v rámci diagnostiky, ale aj v rámci terapie.

### **B. Prvým terapeutickým prístupom pri suchosti by mala byť symptomatická terapia využívajúca topickú liečbu**

Viac ako 95 % pacientov má tzv. sicca príznaky - xerostómiu a/alebo xeroftalmiu, ktoré výrazne ovplyvňujú ich kvalitu života. Štúdie, ktoré skúmali prirodzený vývoj žľazovej dysfunkcie pri SjS (26, Haldorsen, 2008) prišli k záveru, že okrem včasných štádií ochorenia dysfunkcia slzných a slinných žliaz zostáva dlhoročne stabilizovaná a žiadne klinické skúšania nedokázali reverzný vplyv liečby na glandulárnu dysfunkciu a sicca prejavy. Na základe týchto výsledkov je nutné primárne zamerať liečbu na zmiernenie pocitu očnej suchosti a suchosti dutiny ústnej do štádia tolerovateľných sicca príznakov. Topická liečba suchých očí je manažovaná oftalmológom (27, Pucker, 2016) a suchých úst špecialistom stomatológom či otorinolaryngológom (28, Furness, 2013).

### **C. Systémová liečba môže byť zvážená pri aktívnom systémovom ochorení**

Systémové príznaky SjS sú kľúčovými prognostickými faktormi ochorenia a sú podmienené autoimunitne-mediovanou orgánovou dysfunkciou, ktorá môže byť bez medikamentózneho intervencie ireverzibilná. Použitie imunomodulačných/imunosupresívnych liečebných postupov by malo byť vyhradené pre pacientov s aktívnym ochorením, ale až po dôkladnom prešetrení všetkých orgánových systémov, s diagnostikou nielen orgánového postihnutia, ale aj stupňa závažnosti. Vychádza sa z poznatkov, že nie každé aktívne ochorenie musí byť terapeuticky liečené a naopak pri zlyhaní prvolíniovej liečby je nutné pri niektorých formách aktívneho ochorenia voliť aj druho- alebo treťolíniové liečebné postupy.

## **Špecifické odporúčania liečby Sjögrenovho syndrómu**

Špecifické odporúčania sú 12 odporúčaniami zameranými na liečbu trojice subjektívnych príznakov (suchosť, únava a bolesť) a systémových extraglandulárnych príznakov.

### **I. Vstupné vyšetrenie funkcie slinných žliaz je odporúčané pred zahájením liečby suchosti dutiny ústnej (LoE 5, LoA 8.7)**

Terapeutický postup stomatológa/otorinolaryngológa by mal byť založený na meraní funkcie slinných žliaz a nie na pacientových pocitoch, nakoľko suchosť je subjektívnym vnemom a stupeň závažnosti nemusí korešpondovať s objektívnymi meraniami. Odporúčaná je nestimulovaná sialometria, nasledovaná stimulovanou sialometriou. Xerostómia je definovaná ako vylučovanie slín objemu menej ako < 0.1 ml/min pri nestimulovanej sialometrii. Stimulovanou sialometriou sa zisťuje funkčná rezerva slinných žliaz, pričom ako normálnu

či ľahkú dysfunkciu definuje slinotok > 0.7ml/min, strednú dysfunkciu slinotok 0.1 - 0.7 ml/min a ťažkú dysfunkciu < 0.1 ml/min. Alternatívou na zistenie funkcie slinných žliaz je gamagrafia slinných žliaz.

## **II. Preferovaným prvým terapeutickým postupom pri suchosti dutiny ústnej podľa aktuálnej funkcie slinných žliaz môže byť: nefarmakologická stimulácia pri miernej dysfunkcii, farmakologická stimulácia pri strednej ťažkej dysfunkcii a substitúcia slín pri ťažkej dysfunkcii (LoE 1a/1b, LoA 8.7)**

Terapeutický postup suchosti dutiny ústnej podľa dysfunkcie slinných žliaz je buď stimulácia funkcie slinných žliaz (nefarmakologická alebo farmakologická) alebo substitúcia slín.

### ***II.A. Nefarmakologická stimulácia***

U pacientov s miernou dysfunkciou slinných žliaz je odporúčaná nefarmakologická stimulácia slinných žliaz - chuťová stimulácie (cukríky a pastilky bez cukru, xylitol) a/alebo mechanická stimulácia (žuvačky bez cukru), pokiaľ je funkcia slinných žliaz stimulovateľná.

### ***II.B. Farmakologická stimulácia***

U pacientov so stredne ťažkou dysfunkciou slinných žliaz môže byť zvážená liečba agonistami muskarínových receptorov, napr. pilokarpín a cevimelín. Dostupný t.č. celosvetovo je len pilokarpín, ktorý má aj lepší bezpečnostný profil (29, Ramos-Casals, 2010) (30, Noaiseh, 2014). Vzhľadom na najvýraznejší vedľajší účinok - potenie, sa odporúča navyšovať dávku postupne do maximálnej dávky 15 - 20 mg denne. U pacientov s intoleranciou alebo neúčinnosťou muskarínových agonistov sa odporúča liečba choleretikami (anetholtrithione) alebo mukolytikami (bromhexin, N-acetylcysteín) (29, Ramos-Casals, 2010). V súčasnosti nie sú k dispozícii dáta o pozitívnom vplyve csDMARD, GK alebo biologík na tieto ťažkosti.

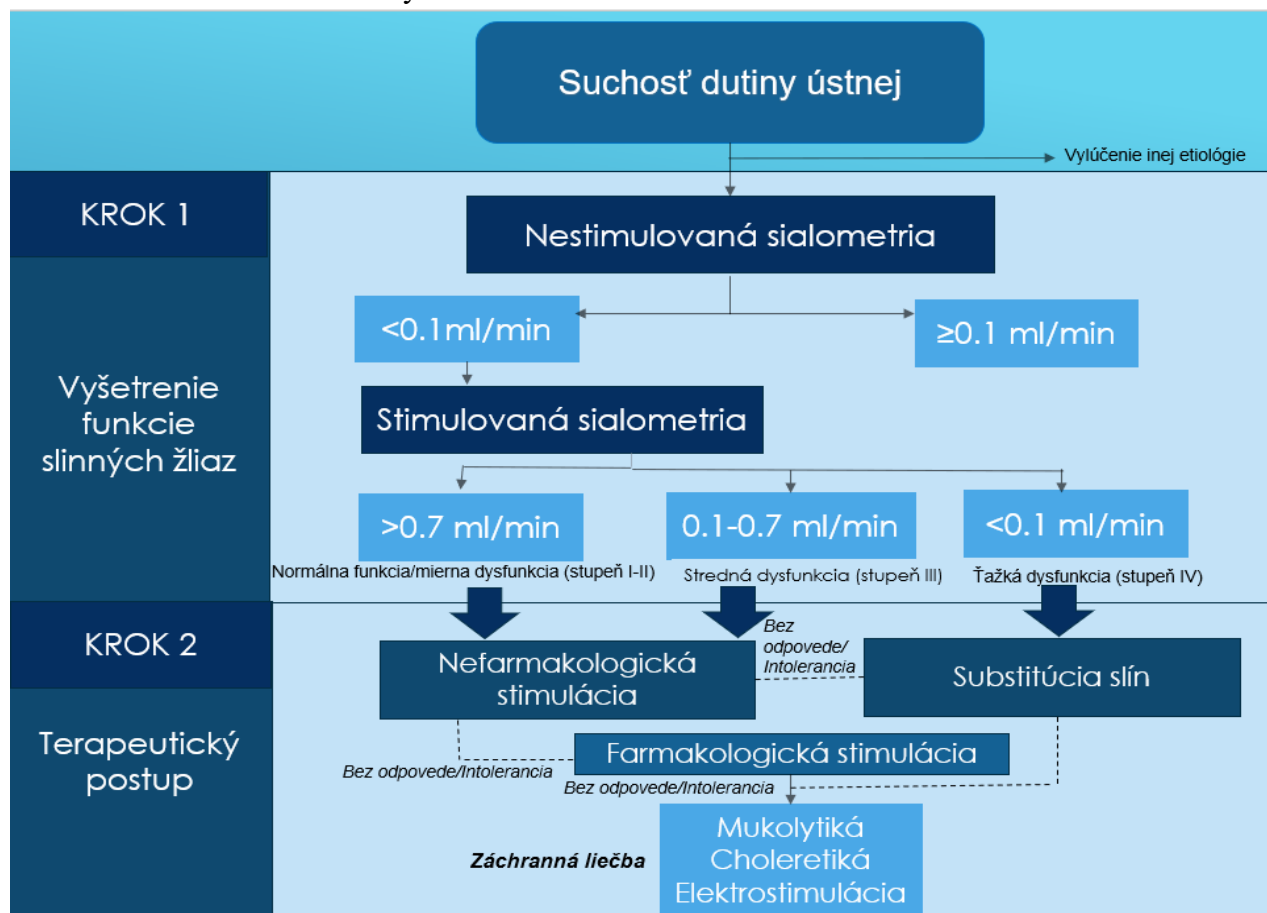
### ***II.C. Substitúcia slín***

Substitúcia slín by mala byť zvážená u pacientov bez reziduálnej stimulovateľnej funkcie slinných žliaz. Ideálny preparát by mal mať neutrálne pH a obsahovať fluorid, elektrolyty a napodobňovať prirodzené zloženie sliny. Náhrada slín býva dostupná vo forme sprayov, gélov a ústnych vôd. I keď jediná prospektívna štúdia nedokázala signifikantný efekt proti placebo (31, Alpöz, 2008), napriek tomu pacienti jednoznačne potvrdzujú zvýšený komfort suchých úst bez zvýšeného výskytu nežiaducich účinkov (32, Price, 2017).

### ***Prevenia zubného kazu***

Vhodné u všetkých foriem dysfunkcie v prevencii zvýšenej kazivosti chrupu je používanie fluoridových gélov s neutrálnym pH. Algoritmus terapeutického postupu zohľadňujúci aktuálnu bazálnu a stimulovateľnú funkciu slinných žliaz zobrazuje schéma č. 1.

**Schéma č. 1** Algoritmus terapeutického postupu zohľadňujúci aktuálnu bazálnu a stimulovateľnú funkciu slinných žliaz



### III. Prvotným terapeutickým postupom suchosti očí sú umelé slzy/masti (LoE 1a, LoA 9.5)

Ako náhradu tekutiny a lubrikácie používame v prvej línii umelé slzy a očné gély, ktorých základom sú lubrikanty na polymerickej báze alebo na báze viskózných činidiel (metylcelulóza, hyaluronát). Cieľom je vytvoriť na očnom povrchu vrstvu podobnú slzám a zabrániť treniu medzi viečkom a rohovkou. Umelé slzy by mali byť používané všetkými pacientami so suchosťou očí aspoň 2x denne, s možnosťou navýšenia aj na aplikáciu v hodinových intervaloch. Používanie umelých slz bez konzervantov sa odporúča u pacientov vyžadujúcich aplikáciu viac ako 4x denne. Očné masti je vhodné používať vo večerných hodinách, nakoľko môžu viesť k zahmlenému videniu (33, Foulks, 2015).

### IV. Refraktérna/závažná suchosť očí môže byť manažovaná používaním topickej liečby s obsahom imunosupresív a očných kvapiek s autológnym sérom (LoE 1a/1b, LoA 9.1)

Pacienti s refraktérnou suchosťou očí by mali byť liečení oftalmológmi so skúsenosťami s manažmentom očnej suchosti po vyhodnotení skóre sfarbenia očného povrchu a vyhodnotenia očného povrchového indexu.

#### **Topické nesteroidové antiflogistiká/kortikosteroidy**

Topické nesteroidové antiflogistiká (NSA) a kortikosteroidy môžu byť indikované oftalmológom len na obmedzenú krátku dobu (maximálne 2 - 4 týždne) pre zvýšený výskyt nežiaducich účinkov. V prípade lokálnej liečby NSA hrozia infekcie, korneo-sklerálne

rozpúšťanie, perforácie, ulcerácie a vážne keratopatie, kým topické kortikosteroidy sú rizikovým faktorom infekcií, nárastu vnútroočného tlaku, vzniku či zhoršenia katarakty (33, Foulks, 2015).

### Topický cyklosporín A

Liečba topickým cyklosporínom A môže byť zvážená oftalmológom u pacientov vyžadujúcich opakované podávanie topických kortikosteroidov (34, Sacchetti, 2014).

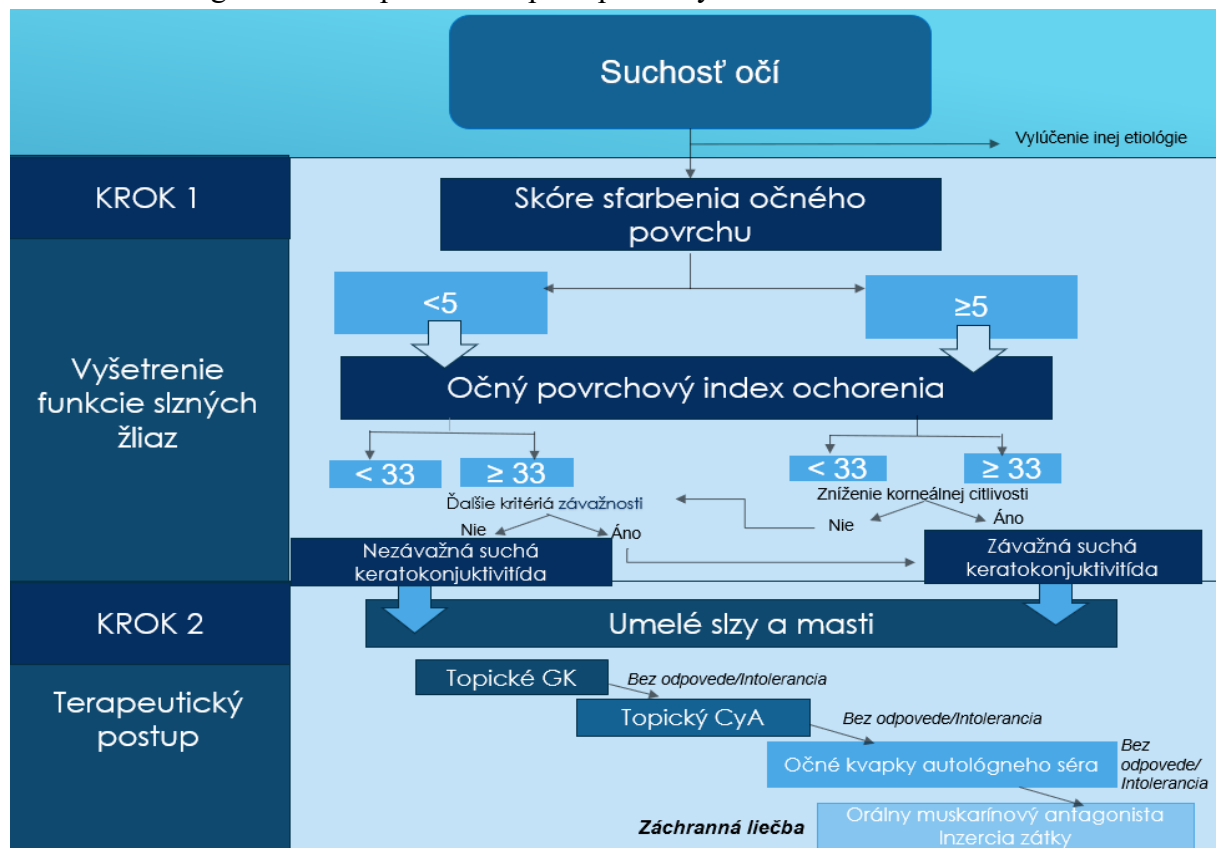
### Očné kvapky s autológnym sérom

Na základe výsledkov jednej prospektívnej štúdie (35, Li, 2015) je možné u pacientov s výraznou suchosťou očí zvážiť liečbu autológnym sérom aplikovaným vo forme očných kvapiek. Liečba je odporúčaná hlavne v prípade nedostatočného efektu alebo intolerancie liečby topickým cyklosporínom A.

### Záchranná liečba

V prípade zlyhania horeuvedených terapeutických postupov je možné k zmiereniu subjektívnych príznakov zvážiť liečbu muskarínovými agonistami, ktoré ale dokázali len mierny efekt na objektívne príznaky (29, Ramos-Casals, 2010). Rovnako ako pri suchosti dutiny ústnej ani pri suchosti očí nie sú v súčasnosti k dispozícii dáta o pozitívnom vplyve csDMARD, GK alebo biologík na tieto ťažkosti.

Schéma č. 2 Algoritmus terapeutického postupu suchých očí



**V. U pacientov s príznakmi zvýšenej únavnosti/bolesti by mali byť realizované ďalšie vyšetrenia na vylúčenie iných pridružených ochorení a závažnosť únavnosti/bolesti by mala byť skórovaná špecifickými nástrojmi**

Celkové príznaky ochorenia sú častými prejavmi SjS s nepriaznivým vplyvom na kvalitu života pacientov. Môžu byť prejavom aj iných pridružených ochorení, ako napr. osteoartróza, hypotyreóza, hypokorticismus, hypovitaminóza, depresia, neoplázia, príznakom ochorenia s jasnou asociáciou so SjS, ako napr. anémia, hypokaliémia, osteomalácia, lymfóm a neuropatia alebo aj samotného základného ochorenia. Pri diferenciálnej diagnostike treba myslieť aj na chronický únavový syndróm a fibromyalgiu.

Pravidelné cvičenie (36, Strombeck, 2007) a liečba antimalarikom (hydroxychlorochín 200 mg denne) (37, Gottenberg, 2014) môže viesť k redukcii únavy a k zmierneniu celkových príznakov u pacienta so SjS.

**VI. Analgetiká alebo iné lieky ovplyvňujúce bolesť možno zvážiť na liečbu muskuloskeletálnej bolesti pri súčasnom zhodnotení pomeru potenciálnych nežiaducich účinkov a benefitu (LoE 4, LoA 8.9)**

Pred zahájením liečby muskuloskeletálnych príznakov SjS je nutné vždy vylúčiť iné ochorenia, ktoré sa prejavujú artralgiami, prípadne tendosynovitídami či artritídami.

Podľa ESSDAI je bolesť rúk, zápästí, členkov a nôh s predĺženou rannou stuhnutosťou nad 30 minút klasifikovaná ako artralgia s nízkou ESSDAI aktivitou (indexom). Artritída 5 a menej kĺbov potvrdená lekárom (klinicky alebo UZV) znamená strednú, artritída viac 5 kĺbov vysokú ESSDAI aktivitu.

U pacientov s muskuloskeletálnou bolesťou je liečba symptomatická - krátkodobé (7 - 10 dní) užívanie paracetamolu alebo NSA, event. v prípade častých epizód bolesti je indikovaná liečba hydroxychlorochínom v dávke 200 mg denne (38, Gottenberg, 2014).

**VII. Liečba systémového ochorenia by mala byť prispôbená orgánovo-špecifickej závažnosti podľa ESSDAI definície (LoE 4, LoA 9.0)**

**VIII. Glukokortikoidy by mali byť používané v minimálnej dávke a obmedzenom období, ktoré je nutné na dosiahnutie kontroly nad aktívnym ochorením (LoE 4, LoA 9.6)**

Glukokortikoidy by mali byť používané v minimálnej nožnej dávke na obmedzenú dobu nutnú na dosiahnutie kontroly nad aktivitou ochorenia. Indikovaná je úvodná pulzná liečba metylprednisolonom nasledovaná perorálnou liečbou prednisonom  $\leq 0.5$  mg/kg/deň alebo jeho ekvivalentnou dávkou pri vysokoaktívnom ochorení, v dávke  $< 0.5$  mg/kg/deň v prípade strednej aktivity ochorenia. Postupná redukcia na 5 mg denne alebo úplné vysadenie je odporúčané čo najskôr po dosiahnutí efektu kortikoidy šetriacej imunosupresívnej liečby (39, Duru, 2013).

**IX. Imunosupresívne lieky by mali byť využívané hlavne ako GK-šetriace lieky, bez jednoznačného dôkazu uprednostňovania jedného lieku pred druhým (LoE 4, LoA 8.9)**

Niektorí pacienti so závažnou formou orgánového postihnutia vyžadujú dlhodobú liečbu GK. Imunosupresíva ako metotrexát, leflunomid, azatioprín, cyklosporín A, mykofenolát mofetil alebo cyklofosfamid sa využívajú ako glukokortikoidy šetriace lieky. Nakoľko chýbajú head-to-head porovnania, nie sú dôkazy pre jednoznačnú preferenciu jedného imunosupresívneho lieku pred druhým, i keď existujú určité skúsenosti, ktoré viedli k vytvoreniu schém prvej voľby a nasledujúcich línií podľa orgánového postihnutia. Pri indikácii a voľbe druhu imunosupresíva je nutné vždy prehodnotiť pomer rizika a benefítu liečby.

#### **X. Cílená terapia ovplyvňujúca B-lymfocyty môže byť zvažovaná u závažnej, refraktérnej formy ochorenia (LoE 1b, LoA 8.6)**

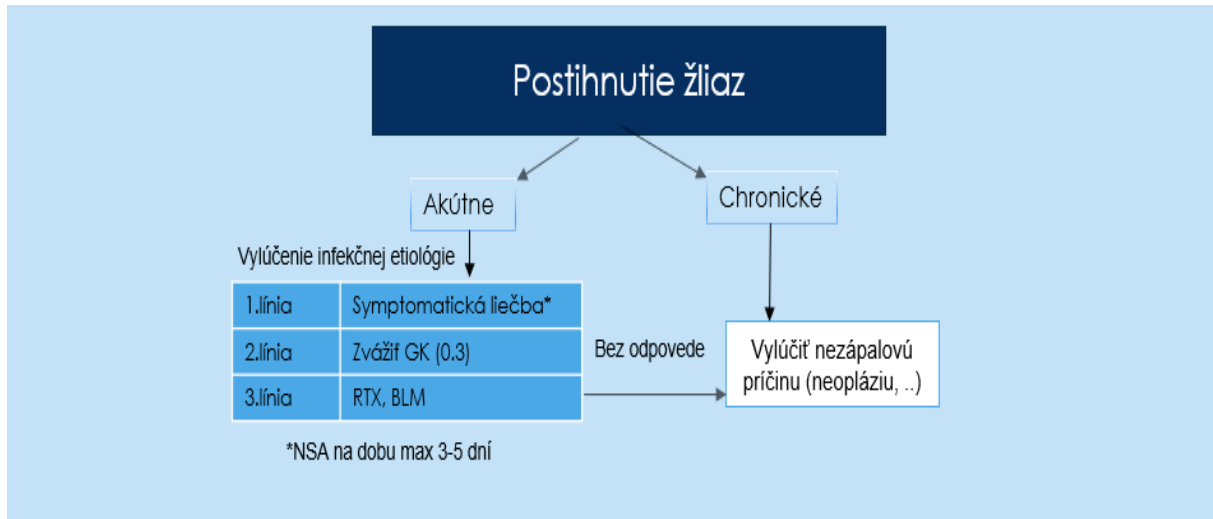
Rituximab je najviac preštudovaným biologikom ovplyvňujúcim B-lymfocyty (40, Gottenberg, 2005), (41, Mekinian, 2012), (42, Meiners, 2012). Aplikuje sa vo forme dvoch infúzií po 1 g v odstupe 15 dní, s možnosťou opakovania liečby každého pol roka. Vo viacerých klinických skúšaní dokázal výrazný účinok na systémové prejavy SjS, hlavne pri kryoglobulinémii (43, Seror, 2007), (44, Gottenberg, 2013). Väčšina klinických skúšaní dokázala jeho efekt vo forme celkovej odpovede, orgánovo-špecifickej odpovede, redukcii ESSDAI a možnosti redukcie prednisonu (45, Pijpe, 2005).

Ďalším biologickým liekom s dokázaným dobrým efektom na redukcii aktivity SjS je belimumab. Aplikovaný vo forme infúzie 10 mg/kg (0, 2 a 4 týždne a následne každé 4 týždne) dokázal belimumab svoj účinok až u 60 % pacientov s predchádzajúcou nedostatočnou odpoveďou na liečbu rituximabom (46, De Vita, 2015). Liečba je indikovaná pri ťažkých/refraktérnych formách ochorenia, dokonca pri kryoglobulinemickej vaskulitíde patrí medzi záchrannú terapiu.

#### **XI. Systematický orgánovo-špecifický terapeutický postup sleduje sekvenčné použitie (alebo v kombinácii) glukokortikoidov, imunosupresív a biologík (LoE 5, LoA 8.6)**

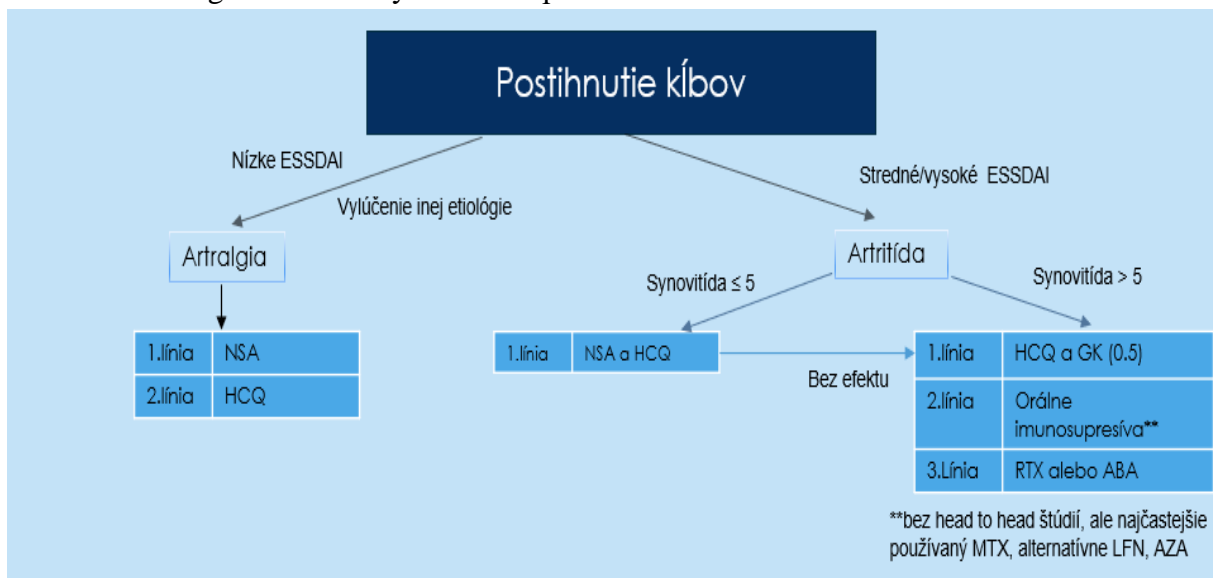
V liečbe systémových prejavov sú k dispozícii 3 línie imunosupresívnych liečebných postupov. Prvolíniovú systémovú liečbu predstavuje kortikoterapia, do druhej a tretej línie sú zaradené imunosupresíva a biologiká v prípade nedostatočného efektu GK, pri závažnej forme SjS alebo ako GK-šetriaca terapia pri dlhodobej liečbe GK. Algoritmus liečby pri postihnutí jednotlivých orgánov je uvedený v schémach č. 3 - 11.

**Schéma č. 3** Algoritmus liečby postihnutia žliaz



Po dôkladnej diferenciálnej diagnostike a vylúčení inej príčiny akútneho postihnutia slinných a slzných žliaz je indikovaná krátkodobá liečba NSA (3 - 5 dní). V prípade nedostatočného efektu je nutné zvážiť druholíniovú liečbu GK v maximálnej úvodnej dávke 0.3 mg/kg/deň, s postupnou detrakciou podľa klinického stavu. Ako tret'olíniová liečba sa odporúča rituximab alebo belimumab. Rituximab sa aplikuje vo forme 2 infúzií po 1000 mg v odstupe 15 dní, s možnosťou opakovania liečby o pol roka, belimumab taktiež vo forme infúzie 10 mg/kg v týždni 0, 2 a 4 a následne každé 4 týždne alebo 200 mg subkutánne každých 7 dní.

**Schéma č. 4** Algoritmus liečby kĺbového postihnutia



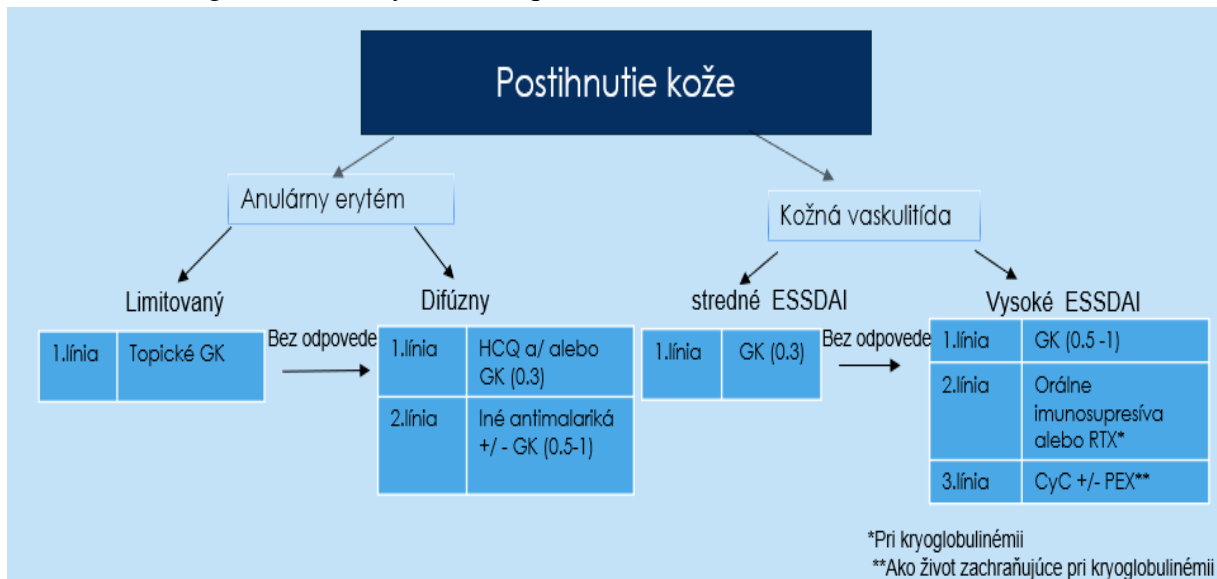
Pri artralgiách treba vylúčiť aj inú príčinu bolestí kĺbov, po artralgii pri samotnom Sjögrenovom syndróme je indikovaná liečba NSA, event. pri nedostatočnom efekte liečba hydroxychlorochín (HCQ) 200 mg/deň.

V prípade artrítidy postupujeme v liečbe podľa rozsahu postihnutia kĺbov. Pri synovitíde ≤ 5 kĺbov je liečbou voľba HCQ v kombinácii s NSA, pri synovitíde > 5 kĺbov možno v prvej línii voliť hydroxychlorochín v kombinácii s glukokortikoidmi (GK), ktorých úvodná dávka



nepresahuje 0.5 mg/kg/deň s postupnou detrakciou po vyznačení účinku. Pri zlyhaní liečby, intolerancii alebo nutnosti dlhodobej liečby GK vo vyšších dávkach sa volia imunopresíva. Liekom prvej voľby je metotrexát 7.5 až 25 mg týždenne, alternatívou je leflunomid v dávke 20 mg/deň alebo azatioprin 2 – 3 mg/kg/deň. V prípade nedostatočnej účinnosti druholíniovej terapie je indikovaná biologická liečba rituximabom v štandardnom režime (dve infúzie po 1000 mg v odstupe 15 dní s možnosťou opakovania liečby každých 6 mesiacov) alebo abataceptom (infúzia 10 mg/kg v týždni 0, 2 a 4 a následne každé 4 týždne).

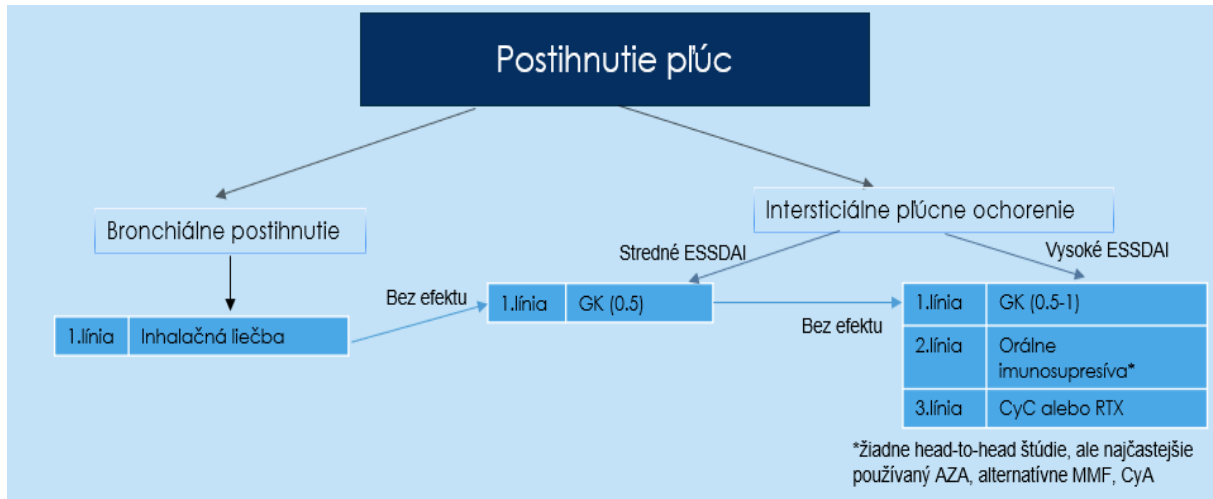
**Schéma č. 5** Algoritmus liečby kožného postihnutia



V prípade kožného postihnutia je nutné odlíšiť anulárny erytém a kožnú vaskulitídu. V prípade limitovanej formy anulárneho erytému si vystačíme s topickou liečbou GK, ale pri difúznej forme je prvolíniovou liečbou hydroxychlorochín alebo GK v maximálnej dávke 0.3 mg/kg/deň s postupnou detrakciou, event. ich kombinácia. Úvodná dávka GK nepresahuje 0.3 mg/kg/deň a postupne ju redukuje. Pri zlyhaní liečby, volíme v prípade dostupnosti iné antimalariká v monoterapii alebo v kombinácii s GK v dávke 0.5 až 1 mg/kg/deň.

Pri kožnej vaskulitíde pri strednom ESSDAI volíme GK v úvodnej dávke 0.3 mg/kg/deň, pri vysokom ESSDAI v maximálnej úvodnej dávke 0.5 až 1 mg/kg/deň s postupnou redukciiou. Pri zlyhaní liečby GK sú indikované imunopresívne lieky alebo biologická liečba rituximabom a pri ich nedostatočnom efekte cyklofosfamid vo forme infúznej pulznej liečby 0.5 g/deň každých 15 dní s maximálne 6 opakovaniami, prípadne v kombinácii s plazmaferézou.

**Schéma č. 6** Algoritmus liečby postihnutia respiračného systému

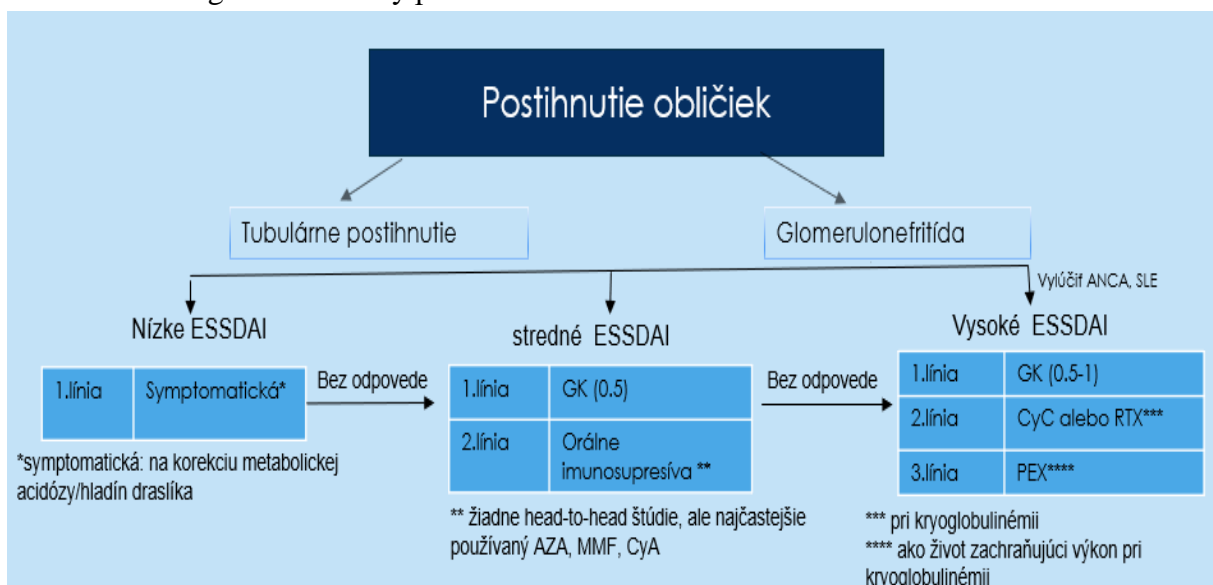


V prípade bronchiálneho postihnutia si vystačíme s inhalačnou liečbou.

Pri intersticiálnom pľúcnom ochorení v prípade strednej závažnosti podľa ESSDAI liekom voľby sú GK v maximálnej úvodnej dávke 0.5 mg/kg/deň, pri ich zlyhaní alebo pri vysokom ESSDAI je nutné navýšiť dávku na 0.5 až 1 mg/kg.

Druholíniovými liekmi sú perorálne imunosupresíva ako azatioprín v dávke 2 - 3 mg/kg/deň, alternatívne mykofenolát mofetil (MMF) 200 mg/deň či cyklosporín A v dávke 3 - 5 mg/kg/deň. Do tretej línie liečby je zaradený cyklofosfamid vo forme infúznej pulznej liečby 0.5 g/deň každých 15 dní s maximálne 6 opakovaniami alebo rituximab vo forme dvoch infúzií po 1000 mg v odstupe 15 dní, s možnosťou opakovania liečby každého pol roka.

**Schéma č. 7** Algoritmus liečby postihnutia obličiek

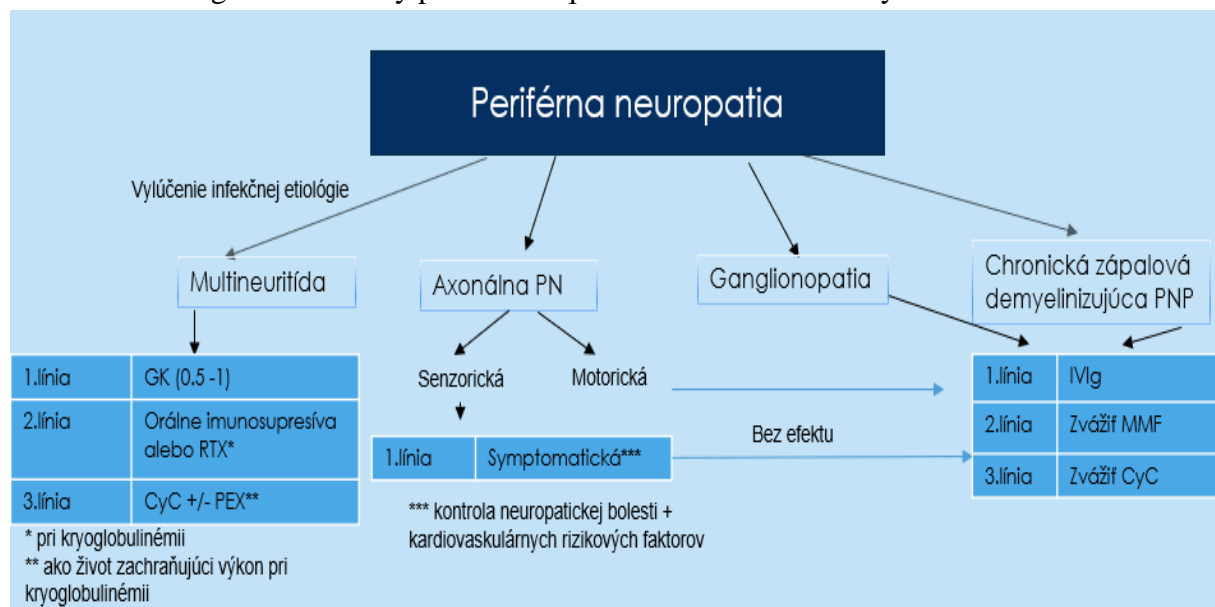


V prípade postihnutia obličiek je nutné odlišiť tubulárne postihnutie od glomerulonefritídy (GN) a stanoviť hodnotu ESSDAI.

Pri tubulárnom postihnutí s nízkym ESSDAI je indikovaná symptomatická liečba (napr. úprava metabolickej acidózy), pri strednom ESSDAI terapia GK v maximálnej úvodnej dávke 0.5 mg/kg/deň a liečbou druhej voľby sú imunopresíva ako azatioprín 2 - 3 mg/kg/deň, alternatívne mykofenolát mofetil 200 mg/deň alebo cyklosporín A 3 - 5 mg/kg/deň.

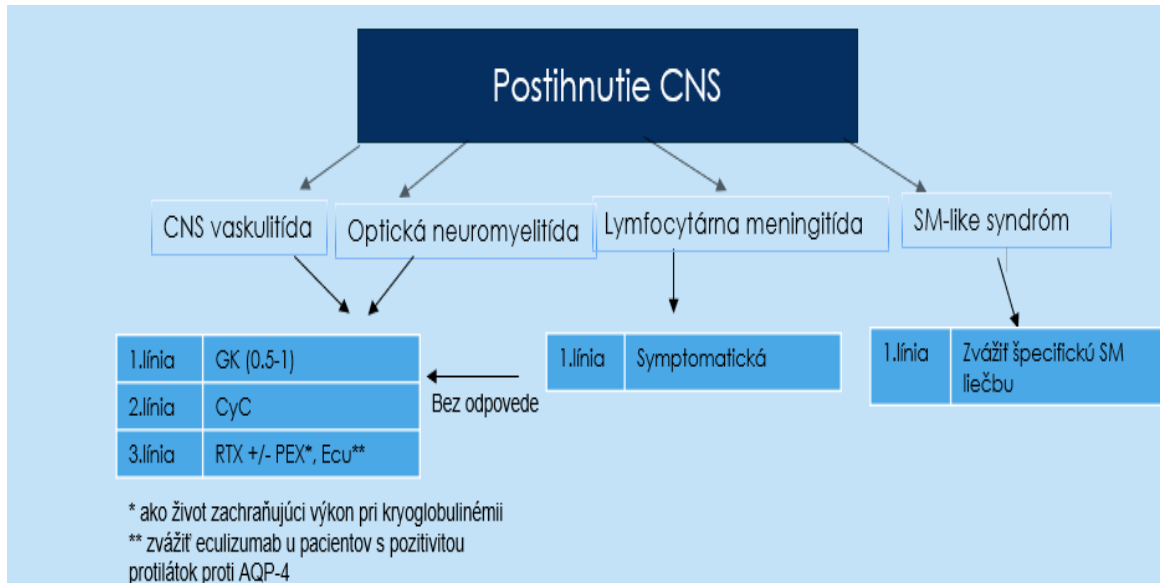
Pri vysokom ESSDAI je nutné vylúčiť ANCA-asociovanú vaskulitídu či systémový lupus erythematosus. Pri GN s vysokým ESSDAI je úvodná dávka GK vyššia (0.5 až 1 mg/kg/deň), v prípade ich nedostatočného efektu je liekom voľby cyklofosfamid vo forme infúznej pulznej liečby 0.5 g/deň každých 15 dní s maximálne 6 opakovaniami alebo hlavne pri kryoglobulinémii rituximab vo forme dvoch infúzií po 1000 mg v odstupe 15 dní, s možnosťou opakovania liečby každého pol roka. Plazmaferéza zostáva život zachraňujúcou terapeutickou modalitou pri kryoglobulinémii.

**Schéma č. 8** Algoritmus liečby postihnutia periférneho nervového systému



Pri mononeuropatii multiplex volíme ako prvú líniu GK v maximálnej úvodnej dávke 0.5 až 1 mg/kg/deň, ktorú postupne redukuje. V prípade ich nedostatočného efektu sú liekom voľby buď perorálne imunopresíva alebo rituximab vo forme dvoch infúzií po 1000 mg v odstupe 15 dní, s možnosťou opakovania liečby každého pol roka. Pri ich zlyhaní je alternatívou cyklofosfamid vo forme infúznej pulznej liečby 0.5 g/deň každých 15 dní s maximálne 6 opakovaniami alebo plazmaferéza. Plazmaferéza zostáva život zachraňujúcim výkonom pri kryoglobulinémii. Pri axonálnej periférnej neuropatii s prejavmi senzorického postihnutia je indikovaná symptomatická liečba, pri jej nedostatočnom efekte alebo prítomnosti gangliopatie alebo chronickej zápalovej demyelinizujúcej polyneuropatie je nutné siahnuť po intravenózných imunoglobulínoch (IVIg) 0.4 - 2 mg/kg/deň 5 dní za sebou. Druhou líniou je MMF 200 mg/deň, treťou pulzná liečba cyklofosfamidom 0.5 g/deň každých 15 dní s maximálne 6 opakovaniami.

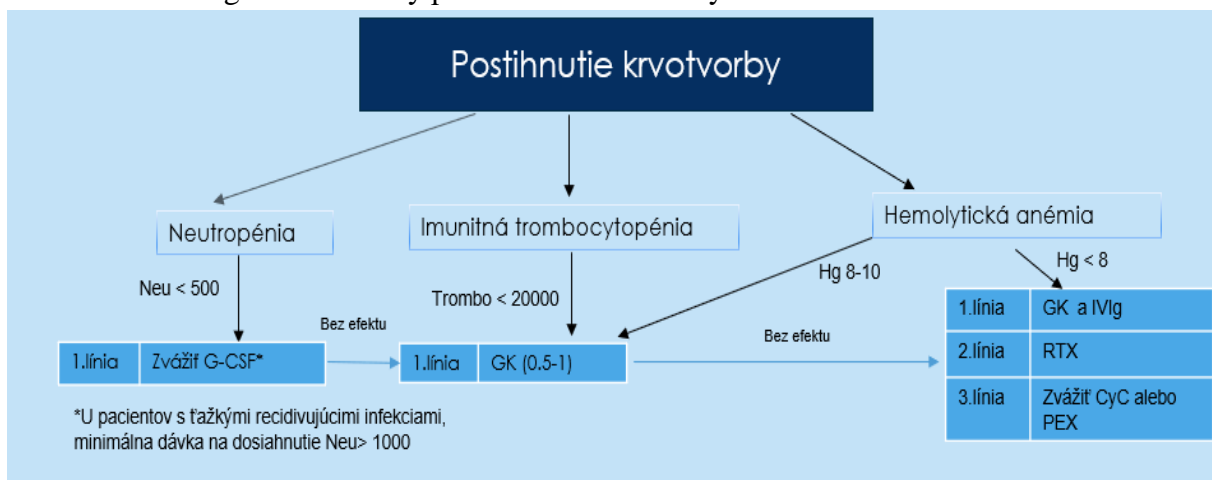
**Schéma č. 9** Algoritmus liečby postihnutia centrálneho nervového postihnutia



Pri CNS vaskulitíde a optickej neuritíde sú prvej línií liečby indikované GK v maximálnej úvodnej dávke prednisonu 0.5 až 1 mg/kg/deň, event. jeho ekvivalentnej dávke. V prípade ich nedostatočného efektu možno aplikovať cyklofosfamid vo forme infúznej pulznej liečby 0.5 g/deň každých 15 dní s maximálne 6 opakovaniami a pri jeho zlyhaní rituximab vo forme dvoch infúzií po 1000 mg v odstupe 15 dní, s možnosťou opakovania liečby každého pol roka alebo plazmaferézu. Plazmaferéza zostáva život zachraňujúcim výkonom pri kryoglobulinémii. V prípade CNS vaskulitídy s pozitívou protilátok proti aquaporínu 4 (AQP-4) možno prehodnotiť nutnosť liečby ekulizumabom.

Pri lymfocytárnej meningitíde je liečba symptomatická, ale v prípade nedostatočnej liečebnej odpovede je možno prehodnotiť liečebné postupy ako pri CNS vaskulitíde. Pri SM-like syndróme je na zváženie špecifická liečba roztrúsenej sklerózy.

**Schéma č. 10** Algoritmus liečby postihnutia krvotvorby

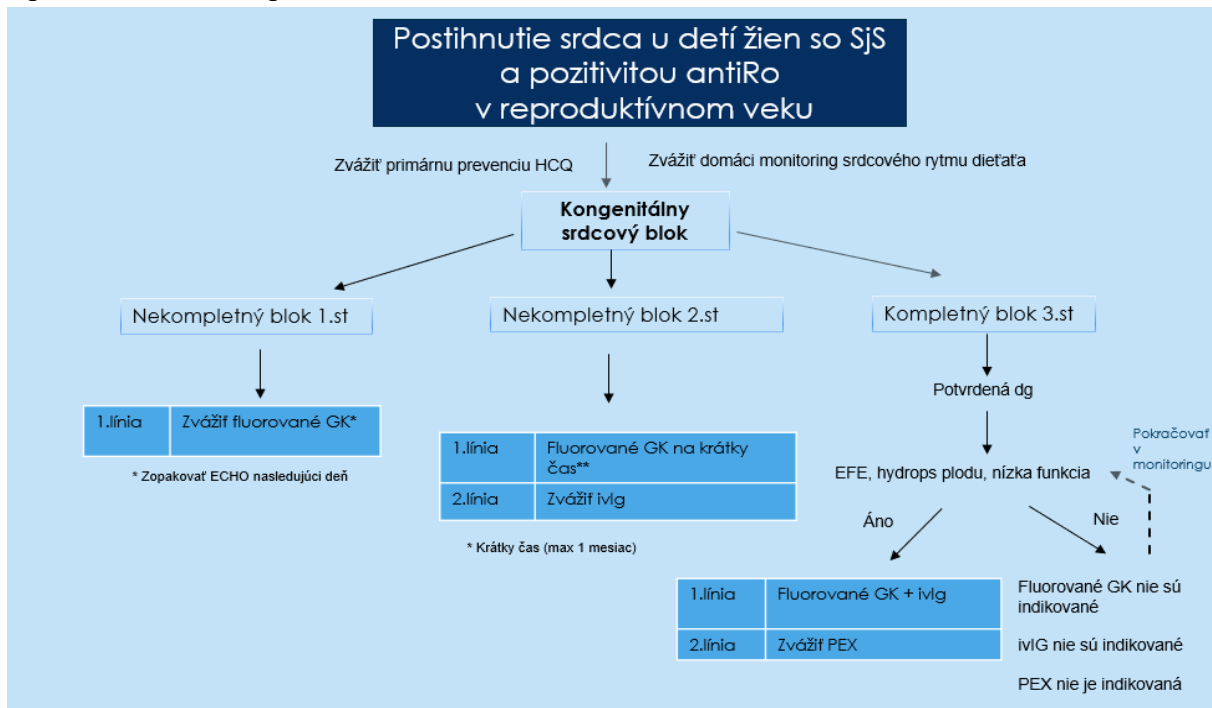


Pri častých ťažkých infekciách v rámci autoimunitnej neutropénie s poklesom neutrofilov pod 500 g/l je nutné podať granulocyty stimulujúce rastové faktory (G-CSF), pri ich

nedostatočnom efekte a pri trombocytopénii pod 20000/mm<sup>3</sup> podávame GK v maximálnej úvodnej dávke 0.5 - 1 mg/kg/deň.

Pri hemolytickej anémii liekom voľby sú GK a IVIg v dávke 0.4 - 2 mg/kg/deň 5 dní za sebou. V prípade nedostatočného efektu sa zvažuje liečba rituximabom v dávke 2 infúzie po 1g v odstupe 15 dní a treťolíniovým je cyklofosfamid vo forme infúznej pulznej liečby 0.5 g/deň každých 15 dní s maximálne 6 opakovaniami alebo plazmaferéza.

**Schéma č. 11** Algoritmus prevencie a liečby vrodeného srdcového bloku detí matiek so Sjs a pozitívitou antiRo protilátok



Nakoľko plod matky so Sjs je vystavený riziku vzniku kongenitálneho srdcového bloku (CHB), je nutný ich pravidelný monitoring gynekológom a v prípade potreby aj detským kardiológom. V prevencii vzniku CHB sa odporúča liečba hydroxychlorochínom v dávke 200 mg/deň. Za účelom skorého rozpoznania porúch rytmu plodu je v prípade dostupnosti indikovaný domáci monitoring srdcového rytmu plodu, v prípade jeho nedostupnosti sa odporúčajú pravidelné kontroly plodu matky gynekológom a detským kardiológom. Liečba CHB závisí od stupňa vrodeného srdcového bloku. Pri AV bloku I. stupňa je nutné zvážiť krátkodobú liečbu fluorovaným GK, pri AV bloku II. stupňa okrem fluorovaných GK sa podávajú aj IVIg a pri AV bloku III. stupňa so známkami endokardiálnej fibroelastózy, hydropsu plodu a nízkej funkcie srdca plodu okrem fluorovaných GK a IVIg je indikovaná aj plazmaferéza.

**XII. Liečba B-bunkových lymfómov by mala byť individualizovaná podľa špecifického histologického podtypu a štádia ochorenia (LoE 4, LoA 9.7)**

Lymfómy sú jednoznačne jednou s najväznejších systémových komplikácií Sjs a ich výskyt oproti bežnej populácii je zvýšený až 48-násobne. Nakoľko pri Sjs nachádzame B-lymfocytárnu infiltráciu žliaz, najčastejšími lymfómami sú práve B-bunkové lymfómy. Pomer B-lymfómov ku T-bunkovým lymfómom je 15:1. U viac ako 90 % ide o mukózou asociovaný lymfóm (MALT lymfóm), lymfómy marginálnej zóny, difúzne B-bunkové

lymfómy. Pri zvažovaní nasledujúcej liečby musí byť liečba onkológa/hematológa individualizovaná podľa histologického podtypu a štádia ochorenia.

## **Prognóza**

Prognóza SjS vo veľkej miere závisí od rozsahu orgánového postihnutia. Kým pri solitárnom postihnutí žliaz je prognóza dobrá, pri orgánovom postihnutí a oneskorenej či nedostatočnej liečbe môžu vzniknúť ireverzibilné zmeny prejavujúce sa nielen výrazným zásahom do kvality života, ale v mnohých prípadoch (hlavne pri postihnutí pľúcneho interstícia, obličiek, periférneho či centrálného systému a krvotvorby) aj život ohrozujúcimi stavmi. Práve preto je nutné včasná a správna diagnostika ochorenia s nasledujúcou adekvátnou liečbou individualizovanou podľa aktuálnej aktivity ochorenia.

## **Posudková činnosť**

Z posudkového hľadiska posudkoví lekári sociálneho poistenia Sociálnej poisťovne posudzujú zdravotný stav pacientov so Sjögrenovým syndrómom na účely invalidity v súlade s Prílohou č. 4 k zákonu č. 461/2003 Z. z. o sociálnom poistení v znení neskorších predpisov. Systémové ochorenia spojivového tkaniva, medzi ktoré patrí aj tento syndróm, je zaradené v uvedenej prílohe v Kapitole III - Poruchy imunity, oddiel B - Hyperimúnne stavy, v položke 1 - Systémové ochorenia spojivového tkaniva, kde je zákonom určená miera poklesu schopnosti vykonávať zárobkovú činnosť od 10 % do 70 %, podľa toho, či ide o ľahký, stredne ťažký alebo ťažký stupeň ochorenia. Uvedený syndróm je zahrnutý v uvedenej prílohe aj v Kapitole XV - Choroby podporného a pohybového aparátu, v oddieli D - Choroby svalov, Položka 1 - Svalové dystrofie, myopatie, spinálne svalové atrofie a príbuzné syndrómy, myozitídy, systémové ochorenia spojivového tkaniva (lupus erytematosus, dermatomyozitída, systémová skleróza - Behcetova choroba, Sjögrenov syndróm a ost.), kde je miera poklesu schopnosti vykonávať zárobkovú činnosť určená zákonom od 30 % do 90 %, podľa toho, či ide o ľahký, stredne ťažký alebo ťažký stupeň postihnutia.

Na určenie stupňa závažnosti SjS sa využíva index aktivity ochorenia Sjögrenovho syndrómu ESSDAI (EULAR Sjögren's Syndrome Disease Activity Index). Ako nízka aktivita sa podľa ESSDAI hodnotí ESSDAI < 5, ESSDAI medzi 5 až 13 ako stredná aktivita ochorenia a ESSDAI ≥ 14 ako vysoká aktivita SjS.

Posudkoví lekári posudzujú zdravotný stav na účely invalidity na základe doložených odborných lekárskeho nálezov, v ktorých by malo byť pomocou ESSDAI indexu odborným lekárom reumatológom dokumentované postihnutie kĺbných aj mimokĺbných tkanív a orgánov, zhodnotená závažnosť funkčného postihnutia organizmu, s dopadom na celkový stav a výkonnosť organizmu a podľa súčasne platných kritérií hodnotenia tohto syndrómu, nakoľko filozofia zákona č. 461/2003 Z. z. o sociálnom poistení je založená na závažnosti funkčného postihnutia organizmu a k tomu je aj zákonom určená percentuálna miera poklesu schopnosti vykonávať zárobkovú činnosť.

## **Zabezpečenie a organizácia starostlivosti**

Sjögrenov syndróm je systémové ochorenie spojiva, u ktorého sa podčiarkuje nutnosť interdisciplinárnej spolupráce špecialistov viacerých oblastí pri diagnostike (reumatológ, oftalmológ, stomatochirurg, stomatológ, otorinolaryngológ, patológ) aj pri liečbe (oftalmológ, stomatológ, otorinolaryngológ, reumatológ, pneumológ, nefrológ, neurológ, hematológ,

dermatológ, gynekológ-pôrodník) lokálnych a systémových príznakov.

### Stanovenie diagnózy Sjögrenovho syndrómu

Stanovenie diagnózy Sjögrenovho syndrómu si vyžaduje spoluprácu reumatológa, oftalmológa, stomatóloga/stomatochirurga/otorinolaryngológa a patológa.

Kompetencie sú delegované nasledovne:

- *Stanovenie diagnózy suchej keratokonjunktivitídy* - Schirmerov test realizuje reumatológ alebo oftalmológ, vyšetrenie pomocou farbenia fluoresceínom oftalmológ;
- *Stanovenie xerostómie nestimulovanou sialometriou* - reumatológ, stomatólog, otorinolaryngológ;
- *Stanovenie stimulovanej sialometrie* - stomatólog, otorinolaryngológ;
- *Biopsia malej slinnej žľazy z bukálnej sliznice* - stomatochirurg, stomatólog, otorinolaryngológ;
- *Hodnotenie biptickej vzorky tkaniva* - patológ;
- *Indikácia vyšetrenia autoprotilátkového profilu* - reumatológ;
- *Stanovenie definitívnej diagnózy Sjögrenovho syndrómu* - reumatológ.

### Liečba a kontrola pacientov so Sjögrenovým syndrómom

Liečbu ochorenia manažuje reumatológ v spolupráci s ďalšími špecialistami podľa orgánového postihnutia u daného pacienta a v prípade gravidity konzultuje s gynekológom - pôrodníkom.

### **Doplňkové otázky manažmentu pacienta**

Pacient (prípadne jeho zákonný zástupca) podpisuje v súlade so Zákonom č. 576/ 2004 Z. z., § 6 informovaný súhlas.

### **Odporúčania pre revíziu štandardu**

Audit a revízia budú realizované po 12 mesiacoch a následne každých 5 rokov. V prípade objavenia sa nových vedeckých informácií, medzinárodných odporúčaní, vývoja diagnostických metód a terapeutických modalít aj skôr.

### **Literatúra**

1. Dafni U, Tzioufas A.G., Staikos P., et al. The prevalence of Sjögren's syndrome in a close rural community. *Ann Rheum Dis* 1997,56:521-525.
2. Bjerrum K.B. Tests and symptoms in keratoconjunctivitis sicca and their correlation. *Acta Ophthalmol Scand* 1996,74:436-441.
3. Hericsson V. Objective evaluation of mouth dryness. A methodological study. *Scand Dent J* 1994, suppl 97:1-124.
4. Kassan S.S., Moutsopoulos H.M., Clinical manifestations and early diagnosis of Sjögren's syndrome, *Arch Intern Med* 2004, 154: 1275-1284.
5. Constantopoulos S.H., Tsianos E.V., Moutsopoulos H.M. Pulmonary and gastrointestinal manifestations of Sjögren's syndrome. *Rheum Dis Clin North Am.* 1992,18(3):617-635.
6. Mandl T., Ekberg O., Wollmer P, Manthorpe R., Jacobsson L.T. Dysphagia and dysmotility of the pharynx and oesophagus in patients with primary Sjögren's syndrome, *Scand J Rheum*, 2007,36(5):394-401.
7. Hatzis G.S., Fragoulis G.E., Karatzaferis A. Et al. Prevalence and long-term course of primary biliary cirrhosis in primary Sjögren's syndrome. *J Rheumatol* 2008,35:2012-2016.
8. Gentric A. Severe renal involvement in primary Sjögren's syndrome. *Adv Exp Med Biol* 1989,252:73-81.
9. Hietaharju A., Yli-Kerttula U., Häkkinen V., et al. Nervous system manifestations in Sjögren's syndrome. *Acta Neurol Scand* 1990,81:144-152.
10. Kassan S.S., Thomas T.L., Moutsopoulos H.M., et al. Increased risk of lymphoma in sicca syndrome. *Ann Intern Med* 1978,89:888-892.

11. Tzioufas A.G., Boumba D.S., Skopouli F.N., et al. Mixed monoclonal cryoglobulinemia and monoclonal rheumatoid factor cross-reactive idiotypes as predictive factors for the development of lymphoma in primary Sjögren's syndrome. *Arthritis Rheum* 1996;39:767-772.
12. Tapinos NI, Polihronis M, Tzioufas A.G., et al. Sjögren's syndrome: autoimmune epithelitis. *Adv Exp Med Biol* 1999;45:122-134.
13. Buyon J.P. Congenital heart block. *Lupus* 1993;2:291-295.
14. Kruszka P, O'Brian RJ, et al. Diagnosis and management of Sjögren syndrome. *Am Fam Physician*. 2009 Mar 15;79(6):465-470.
15. Drosos A.A., Constantopoulos S.H., Psychos D., et al. The forgotten cause of sicca complex: sarcoidosis. *J Rheumatol* 1989;16:1548-1551.
16. Ramos-Casals M., Loustaud-Ratti V., De Vita S. et al. Sjögren syndrome associated with hepatitis C virus: a multicenter analysis of 137 cases. *Medicine (Baltimore)* 2005;84:81-89.
17. Jarius, S., Wildemann, B. AQP4 antibodies in neuromyelitis optica: diagnostic and pathogenetic relevance, *Nat Rev Neurol*, 2010 Jul;6(7):383-392.
18. Hočevar, A., Ambrovič, A., Rozman, B., Kveder T.M. et al. Ultrasonographic changes of major salivary glands in primary Sjögren's syndrome. Diagnostic value of novel scoring system. *Rheumatology*, 2005; 6:768-772.
19. Shiboski, S.H., Shiboski, C.S., Seror, R., et al.: 2016 American College of Rheumatology/ European League Against Rheumatism classification criteria for primary Sjögren's syndrome. *Ann Rheum Dis* 2017; 76:9-16.
20. Daniels, TE., Cox, D., Schiodt, M. et al.; Sjögren's International Collaborative Alliance Research Groups: Associations between salivary gland histopathologic diagnoses and phenotypic features of Sjögren's syndrome among 1.726 registry participants. *Arthritis Rheum* 2011; 63:2021-2030.
21. Whitcher, J.P., Shiboski, C.H., Shiboski, S.C., et al. A simplified quantitative method for assessing keratconjunctivitis sicca from Sjögren's syndrome International Registry. *Am J Ophthalmol* 2010; 149:405-415.
22. Van Bijsterveld, O.P., Diagnostic tests in the Sicca Syndrome. *Arch Ophthalmol*. 1969; 82:10-14.
23. Seror, D.R., Bootsman, H., et al. Defining disease activity states and clinically meaningful improvement in primary Sjögren's syndrome with EULAR primary Sjogren's syndrome disease activity (ESSDAI) and patient-reported indexes (ESSPRI), *Ann Rheum Dis* 2016; 75:382-389
24. Ramos-Casals M, Brito-Zerón, P, Bombardieri, S et al. EULAR recommendations for the management of Sjögren's syndrome with topical and systemic therapies. *Ann Rheum Dis* 2020;79:3-18
25. Vivino, F., Carson, S.E., Foulks, G. et al. New Treatment Guidelines for Sjögren's Disease. *Rheum Dis Clin N Am*. 2016;42:531-551.
26. Haldorsen, K.,MOen, K., Jacobsen, H. et al. Exocrine function in primary Sjögren's syndrome: natural course and prognostic factors. *Ann Rheum Dis* 2008;67:949-954.
27. Pucker AD, Ng SM, Nichols JJ. Over the counter (OTC) artificial tear drops for dry eye syndrome. *Cochrane Database Syst Rev* 2016;2.
28. Furness S, Bryan G, McMillan R, et al. Interventions for the management of dry mouth: non-pharmacological interventions. *Cochrane database Syst Rev* 2013
29. Ramos-Casals M, Tzioufas AG, Stone JH, et al. Treatment of primary Sjögren's syndrome: a systematic review. *JAMA* 2010;304:452-460.
30. Noaish G, Baker JF, Vivino FB. Comparison of the discontinuation rates and side-effect profiles of pilocarpine and cevimeline for xerostomia in primary Sjögren's syndrome. *Clin Exp Rheumatol* 2014;32:575-577.
31. Alpöz E, Güneri P, Önder G, et al. The efficacy of Xialine® in patients with Sjögren's syndrome: a single-blind, cross-over study. *Clin Oral Investig* 2008;12:165-172.
32. Price EJ, Rauz S, Tappuni AR, et al. The British Society for Rheumatology guideline for the management of adults with primary Sjögren's Syndrome. *Rheumatology* 2017;56:1828-1837.
33. Foulks GN, Forstot SL, Donshik PC, et al. Clinical guidelines for management of dry eye associated with Sjögren disease. *Ocul Surf* 2015;13:118-132.
34. Sacchetti M, Mantelli F, Lambiase A, et al. Systematic review of randomised clinical trials on topical ciclosporin a for the treatment of dry eye disease. *Br J Ophthalmol* 2014;98:1016-1022.
35. Li J, Zhang X, Zheng Q, et al. Comparative evaluation of silicone hydrogel contact lenses and autologous serum for management of Sjögren syndrome-associated dry eye. *Cornea* 2015;34:1072-1078.
36. Strombeck, B.E., Theander, E., Jacobsson, L.T. Effectiveness of exercise on aerobic capacity and fatigue in women with primary Sjögren's syndrome. *Rheumatology(Oxford)* 2007;46(5), 868-671.
37. Gottenberg, J.E., Ravaud, P., Puéchal, X., et al. Effects of hydroxychloroquine on symptomatic improvement in primary Sjögren's syndrome: the JOQUER randomized clinical trial. *JAMA* 2014;312(3), 249-258.
38. Gottenberg J-E, Ravaud P, Puéchal X, et al. Effects of hydroxychloroquine on symptomatic improvement in primary Sjögren syndrome: the JOQUER randomized clinical trial. *JAMA* 2014;312:249-258.
39. Duru N, van der Goes MC, Jacobs JWG, et al. EULAR evidence-based and consensus-based recommendations on the management of medium to high-dose glucocorticoid therapy in rheumatic diseases. *Ann Rheum Dis* 2013;72:1905-1913.
40. Gottenberg J-E. Tolerance and short term efficacy of rituximab in 43 patients with systemic autoimmune diseases. *Ann Rheum Dis* 2005;64:913-920.
41. Mekinian A, Ravaud P, Hattron PY, et al. Efficacy of rituximab in primary Sjögren's syndrome with peripheral nervous system involvement: results from the air registry. *Ann Rheum Dis* 2012;71:84-87.
42. Meiners PM, Arends S, Brouwer E, et al. Responsiveness of disease activity indices ESSPRI and ESSDAI in patients with primary Sjögren's syndrome treated with rituximab. *Ann Rheum Dis* 2012;71:1297-1302.
43. Seror R, Sordet C, Guillevin L, et al. Tolerance and efficacy of rituximab and changes in serum B cell biomarkers in patients with systemic complications of primary Sjogren's syndrome. *Ann Rheum Dis* 2007;66:351-357.
44. Gottenberg J-E, Cinquetti G, Larroche C, et al. Efficacy of rituximab in systemic manifestations of primary Sjögren's syndrome: results in 78 patients of the autoimmune and rituximab registry. *Ann Rheum Dis* 2013;72:1026-1031.
45. Pijpe J, van Imhoff GW, Spijkervet FKL, et al. Rituximab treatment in patients with primary Sjögren's syndrome: an open-label phase II study. *Arthritis Rheum* 2005;52:2740-2750.



46. De Vita S, Quartuccio L, Seror R, et al. Efficacy and safety of belimumab given for 12 months in primary Sjögren's syndrome: the BELISS open-label phase II study. *Rheumatology* 2015;54:2249–2256.

**Poznámka:**

*Ak klinický stav a osobitné okolnosti vyžadujú iný prístup k prevencii a diagnostike ako uvádza tento štandardný postup, je možný aj alternatívny postup, ak sa vezmú do úvahy ďalšie vyšetrenia, komorbidity alebo liečba, teda prístup založený na dôkazoch alebo na základe klinickej konzultácie alebo klinického konzília.*

*Takýto klinický postup má byť jasne zaznamenaný v zdravotnej dokumentácii pacienta.*

**Účinnosť**

Tento štandardný postup nadobúda účinnosť od 1. mája 2022.

**Vladimír Lengvarský**  
minister zdravotníctva