

Sjögrenův syndrom - polysystémové onemocnění Pohled stomatologa, oftalmologa a klinického imunologa

Radovan Slezák¹, Eva Rencová², Jan Krejsek³

¹ Stomatologická klinika, Fakultní nemocnice, Hradec Králové, Česká republika / Department of Dentistry, Charles University Teaching Hospital, Hradec Králové, Czech Republic

² Oční klinika, Fakultní nemocnice, Hradec Králové, Česká republika / Department of Ophthalmology, Charles University Teaching Hospital, Hradec Králové, Czech Republic

³ Ústav klinické imunologie a alergologie, Fakultní nemocnice, Hradec Králové, Česká republika / Department of Clinical Immunology and Allergology, Charles University Teaching Hospital, Hradec Králové, Czech Republic

Slezák R, Rencová E, Krejsek J. Sjögrenův syndrom - polysystémové onemocnění. Pohled stomatologa, oftalmologa a klinického imunologa. Folia Gastroenterol Hepatol 2003; 1: 30 - 47.

Souhrn. *V práci jsou shrnuty poznatky o klasifikaci, epidemiologii, etiologii, patogenezi, klinickém obrazu, diagnostice a terapii Sjögrenova syndromu. Je popsána klinická symptomatologie, tzv. oční a orální komponenty tohoto multiorgánového onemocnění autoagresivního původu.*

Klíčová slova: *Sjögrenův syndrom, autoimunita, exokrinní žlázy*

Slezák R, Rencová E, Krejsek J. Sjögren's syndrome - systemic autoimmune disease. Dentist's, ophthalmologist's and immunologist's points of view. Folia Gastroenterol Hepatol 2003; 1: 30 - 47.

Abstract. *The review deals with the author's knowledge of history, epidemiology, classification, pathophysiology, clinical signs and symptoms as well as diagnosis and treatment of Sjögren's syndrome. The oral and ocular components with their signs and symptoms are described herein.*

The so-called oral component of Sjögren's syndrome is primarily caused by the inflammatory destruction of the secretory parenchyma of the salivary glands. The result of this process is irreversible hyposialia or asialia. The lack of saliva leads to various secondary oral problems. Clinical manifestations of Sjögren's syndrome in salivary glands and the oral cavity can be divided into several groups, which are:

- *salivary gland disorders and diseases*
- *diseases of the teeth and periodontium*
- *diseases of the oral mucosa*
- *various other "non-specific" changes of the salivary glands, oral mucosa and teeth.*

Salivary gland disorders and diseases are often early signs of the disease. They typically include hyposialia/asialia, diseases of the major salivary glands, mostly the parotid gland, mostly recurrent chronic bacterial parotitis and/or benign or malignant tumours and cysts of the parotid glands including so-called extra nodal malignant lymphomas and lymphoepitheliomas of the head and neck region.

In general, diseases of the teeth and periodontium are relatively early signs of the hyposialia caused

by Sjögren's syndrome. They include multiple cervical and incisal dental caries with rapid progression, discoloured frontal teeth, periapical inflammatory and/or cystic lesions in non-vital teeth as consequences of untreated dental caries, more rapid resorption of the marginal alveolar bone and premature loss of numerous teeth.

Diseases of the oral mucosa including lip commisures are late clinical signs of Sjögren's syndrome. Atrophic changes of the oral mucosa, mostly of the tongue, arise after many years of the duration of the diseases. They include atrophic glossitis leading to taste disturbances and burning sensations, chronic or recurrent angular cheilitis due to mixed mycotic and bacterial infection, sometimes supported by nutritional deficiency (iron, cobalamine) in patients with associated atrophic gastritis.

Various disorders and diseases of the oral mucosa are seen in Sjögren's syndrome patients, often in association with their examination (radiography, biopsy) and treatment procedures. They include oral candidiasis in patients treated with corticosteroids and/or other immunosuppressive drugs for secondary Sjögren's syndrome, labial herpes simplex as a consequence of lip biopsy, oral lichen planus and mucosal lichenoid reactions as diseases of unknown origin and often associated with the use of various drugs or with various other medicinal problems, post-sialographic swelling of the parotid gland, decreased retention of the dentures in edentulous jaws in the absence of saliva, and traumatic lesions of the atrophic and vulnerable oral mucosa, often under removable dentures.

Lots of the Sjögren's syndrome clinical and radiographic manifestations involving salivary glands and the oral cavity represent early signs of the disease.

Key words: Sjögren's syndrome, autoimmunity, exocrine glands.

Úvod

Sjögrenův syndrom (SS) je chronickým zánětlivým onemocněním s výrazným postižením exokrinních žláz, zejména slinných a slzných, dále velkých i drobných žlázek trávicího, respiračního, urogenitálního a kožního ústrojí a dalších žláz (1,3,6,15,36). Choroba vede k částečné či úplné destrukci žlázevého parenchymu, a tím ke ztrátě funkcí postižených žláz.

Názory na povahu a závažnost SS prošly určitým vývojem. Ještě v 50. a 60. letech minulého století, kdy bylo světovou odbornou veřejností objeveno a doceněno průkopnické dílo švédského oftalmologa Henrika Sjögrena († 1987) ze 30. let, byl SS považován za zcela benigní lokalizovanou afekci ze skupiny patogeneticky neznámých benigních stavů, tzv. sialózy, postihujících slzné a slinné žlázy, s minimálním dopadem na celkový zdravotní stav (56,39). V Sazamově monografii „Nemoci slinných žláz“ (24) ze 70. let se však již dočítáme o úzkých souvislostech SS s imunopatologickými stavy i o maligních lymfomech slinných žláz a trávicího ústrojí, podmíněných existencí této choroby. V 80. až 90. letech se SS stal, zejména z pohledu imunologů a revmatologů, modelovou autoagresivní chorobou (11,15,21). Výrazně stoupá také jeho

význam mezi celkovými chorobami s projevy v dutině ústní a z tohoto plynoucí nezastupitelná úloha stomatologa v diagnostice a terapii SS (1,3,5). Tento myšlenkový vývoj se uskutečnil v historicky velice krátké době, neboť první syntetizující poznatky o SS pocházejí z roku 1933 (25). SS tak lze bez nadsázky považovat za „moderní“ chorobu.

V současnosti je SS pokládán společně s revmatoidní artritidou za nejčastěji se vyskytující autoimunitní onemocnění. Přesné epidemiologické údaje o frekvenci výskytu nemoci dosud chybí. Prevalence SS v Evropě a USA je odhadována různými autory na 1 - 4 % populace, přičemž část postižení zůstává nepochybně nediodagnostikována (1,16).

Choroba typicky postihuje ženy středního a vyššího věku. Maximum pacientek je v době stanovení diagnózy starší 55 let, není však vzácností výskyt choroby již ve 3. a 4. decenniu (1,3,7). Jen velice vzácně se SS vyskytuje u mužů, poměr postižení obou pohlaví činí 9:1. Výskyt SS v dětském věku a v adolescenci pokládáme za možný, avšak raritní (23, 31). Velice vzácný je familiární výskyt onemocnění. Je však prokázáno, že v rodinách s výskytem SS se častěji vyskytují jiné autoagresivní choroby (3).

Etiologie a patogeneze Sjögrenova syndromu

Příčiny vzniku SS nejsou dosud známy. Za nejpravděpodobnější příčinu choroby považujeme v současnosti abnormálně vystupňovanou, imunopatologickou aktivitu lidského organismu ve smyslu autoagrese. Co je příčinou této dysregulace v rámci imunitního systému, není jasné. V současnosti se uvažuje ve vztahu k SS zejména o působení superantigenů a existenci autoantigenů, o vlivech infekčních faktorů, zejména virů (retroviry, herpesviry, adenovirus), dále o spolupůsobení faktorů zevního prostředí, vrozené dispoziční, vlivech pohlavních hormonů s protektivním účinkem androgenů, zejména na postižení oka (1,11,15,13,14,32,34). Důležitou roli v patogeneze SS hraje velice pravděpodobně také porucha regulace apoptózy - programované buněčné smrti epiteliálních buněk a lymfocytů (1,9,38).

Laboratorně je SS spojen s výraznou hyperaktivitou B lymfocytů, která je důsledkem polyklonální aktivity B lymfocytárního systému. Tvorba autoprotilátek, cirkulujících imunokomplexů a kryoglobulinů se projevuje pravidelným nálezem hypergamaglobulinémie. V séru (i ve slině a dalších sekretech) lze obvykle detekovat řadu autoprotilátek, většinou orgánově nespecifických (1,12,13,14,22). Nejčastěji prokazovanými protilátkami jsou protilátky reagující s Fc fragmentem molekuly imunoglobulinů IgG, IgM, IgA, označované jako revmatoidní faktory. U většiny jedinců se SS lze v séru a ve slině prokázat také antinukleární autoprotilátky reagující s jadernými strukturami vlastních buněk. Tyto autoprotilátky jsou cíleny proti různým jaderným antigenům, které mají významné úlohy při transkripci a replikaci nukleových kyselin. Nejčastěji reagují s antigeny Ro/SS-A a La/SS-B, vyskytujícími se v buněčných jádrech i mimo ně. Autoprotilátky anti-Ro/SS-A a anti-La/SS-B, které můžeme prokázat u více než 90 % pacientů se SS, mohou představovat až 10 % veškerých sérových proteinů. Ve slině se mohou vyskytovat i u jedinců, u nichž tyto autoprotilátky nelze detekovat v séru (8, 13, 14, 22).

Laboratorní průkazy autoprotilátek jsou technicky i ekonomicky méně náročné než průkazy jiných laboratorních abnormit a dysregulací

v imunitním systému. Jejich průkaz je proto součástí recentních diagnostických algoritmů.

Většina abnormit a poruch v rámci imunitního systému při SS se však týká T lymfocytárního systému. Primární příčinou imunopatologických dějů v lidském organismu při SS je narušení funkcí T lymfocytárního systému z nejasných příčin. Signály v oblasti imunitního systému, zprostředkované řadou prozánětlivých cytokinů, vedou velice pravděpodobně k nekontrolovatelné produkci některých proteolytických enzymů, destruujiících parenchym cílových orgánů a tkání, zejména exokrinních žláz (1). Ostatní změny v imunitním systému včetně nadprodukce protilátek lze chápat jako sekundární (13,14).

Klasifikace Sjögrenova syndromu

Klinické (i laboratorní) projevy SS jsou pestré a relativně typické. Vyskytují-li se pouze klinické manifestace hypofunkce či afunkce exokrinních žláz, je SS označován jako **primární Sjögrenův syndrom** neboli **sicca syndrom**. Pokud je SS spojen s projevy systémového onemocnění pojiva, je označován jako **sekundární Sjögrenův syndrom** (1,3,5,15,21) (Tab. 1).

Toto rozdělení však představuje určité zjednodušení problematiky. Není ideální, neboť neumožňuje přesněji hodnotit a zařadit některé projevy a formy choroby. PSS je například relativně často spojen s Hashimotovou thyreoiditidou, která může projevům primárního SS rovněž předcházet (7). Odlišné je i chování choroby v dětském věku (31). Rozdělení na primární a sekundární formu však umožňuje dobrou, relativně snadnou orientaci v konglomerátu klinických nálezů, jimiž se SS může manifestovat

Tab. 1
Přehled autoagresivních chorob častěji sdružených se Sjögrenovým syndromem

| |
|---|
| Revmatoidní artritida |
| Systémový lupus erythematoses |
| Systémová skleróza (difuzní sklerodermie) |
| Polymyozitida/dermatomyozitida |
| Směšená choroba pojiva |
| CREST syndrom |
| Primární biliární cirhóza |

(1,3). Některé studie dokazují, že u jedinců s primární formou choroby probíhá SS závažněji (17). Podrobněji tuto problematiku řeší třídění PSS na exokrinní a non-exokrinní formy (15,21) (Tab. 2).

Klinický obraz Sjögrenova syndromu

Klinický obraz SS souvisí s lokalizací chorobných změn jednotlivých tělesných orgánů a tkání a se závažností jejich postižení.

Nejčasnější a většinou i dlouhodobě nejvýraznější subjektivní obtíže plynou z nedostatku slin (tzv. orální komponenta) a slz (tzv. oční komponenta). Dalším častým subjektivním steskem je únavnost, která se dostavuje rychle i po nevelkém fyzickém či psychickém zatížení a je mnohdy okolím i zdravotníky neznalými této problematiky mylně interpretována (1,2,6).

Tyto subjektivní potíže v kombinaci s jinými zdravotními problémy v produktivním věku někdy vedou k výraznému omezení pracovní výkonnosti postiženého jedince a k jeho částečné či plné invalidizaci. Na somatické zdravotní potíže mohou navazovat různě závažné potíže psychické, plynoucí z obtížně řešitelných, dlouhodobých zdravotních problémů, z neschopnosti dostát povinnostem a závazkům v zaměstnání, domácnosti, rodinném životě. Výsledkem těchto selhávání může být i ztráta zaměstnání či rodinného zázemí.

Postižení různých orgánů a tkání jsou přehledně uvedena v tabulce (Tab. 3). Z řady těchto primárních projevů choroby plynou další, někdy zdánlivě nesouvisějící postižení sekundární, což lze dobře demonstrovat zejména na postižení slinných žláz v rámci tzv. orální komponenty SS.

Orální komponenta Sjögrenova syndromu

Orální postižení je důsledkem patologického děje ve slinných žlázách. Chronická zánětlivá infiltrace žlázového parenchymu a postupná fibrotizace (nejen) slinných žláz vede k omezení produkce sliny. Její nedostatek je příčinou vzniku dalších patologických stavů, týkajících se jiných tkání, zejména zubů a ústní sliznice (Tab. 4).

1) Postižení slinných žláz

Úbytek až zánik žlázového parenchymu velkých a malých slinných žláz je příčinou snížené

produkce až úplného chybění sliny - **hyposialie** až **asialie**.

Postižení velkých slinných žláz se projevuje nedostatkem sliny při její fyziologické potřebě. Ta je intermitentní, vázaná především na vjemy spojené s příjmem potravy. Pacient se SS obvykle sušší stravu bez potíží ukousne, obtížněji žvýkáním rozmělní, bez zapíjení však suché sousto, nesmíšené se slinou, nespolkne. Postižení drobných slinných žlázek vede k chybění sliny i v době klidu, tj. mezi jídly, kdy je fyziologicky její potřeba výrazně nižší. Zhoršuje se výslovnost, déletrvající řeč postiženého jedince unavuje a nutí jej napít se jakékoli tekutiny, která zvlhčí sliznici dutiny ústní a faryngu.

V sialometrických testech jsou obvykle sníženy hodnoty salivace klidové - nestimulované i stimulované. Nejsou zjišťovány rozdíly v postižení slinných žláz a jejich produkci ve skupinách jedinců s primární a sekundární formou SS (1,3,4).

Podčelistní slinné žlázy, které jsou hlavním producentem sliny při fyziologické stimulaci salivace, při SS obvykle atrofují. Jen vzácně jsou postižovány zánětlivými komplikacemi a nádory. Příušní žlázy, které produkují podstatně menší množství sliny, relativně často jednostranně či

Tab. 2
Formy primárního Sjögrenova syndromu (PSS) podle Manthorpa, Asmussena a Oxholma (ref. 15,21)

| Exokrinní formy PSS |
|--|
| Povrchová = superficiální ¹ |
| Vnitřní = interní ² |
| Monoklonální B lymfocytární ³ |
| Non-exokrinní formy PSS |
| Vaskulární zánětlivá ⁴ |
| Vaskulární nezánětlivá ⁵ |
| Mediátory indukovaná ⁶ |
| Endokrinní ⁷ |

¹ Postižení slinných žláz, slzných žláz, horních cest dýchacích, horní části trávicího traktu, kůže, genitálu

² Postižení plic, pankreatu, kaudální části trávicího traktu, jater, ledvin

³ Postižení lymfatické tkáně - lymfomy, pseudolymfomy

⁴ Postižení cév kůže, svalů, kloubů, sliznic, nervové soustavy

⁵ Raynaudova choroba

⁶ Horečky, únavnost, útlum krvetvorby

⁷ Thyreoiditida

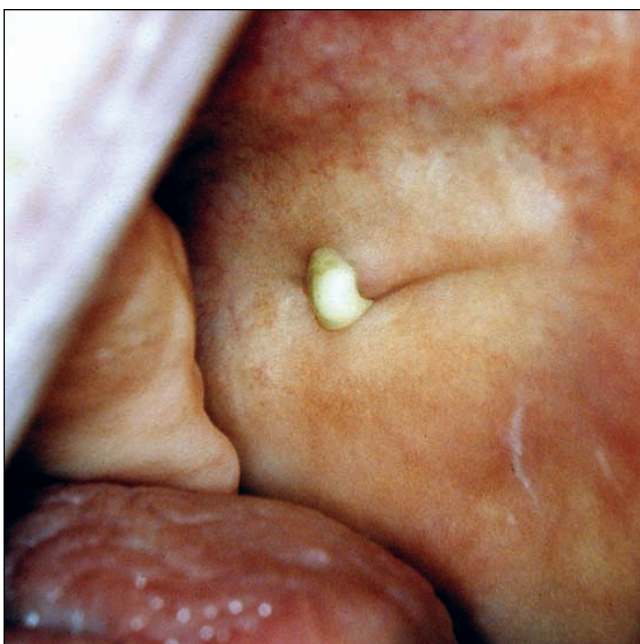
Tab. 3

Klinická symptomatologie Sjögrenova syndromu

| Orgán/tkáň | Postižení |
|-----------------------------------|--|
| Oko + adnexa | Dakryoadenitida, suchá konjunktivitida + keratitida + keratokonjunktivitida, blefaritida |
| Trávicí trakt (mimo dutinu ústní) | Sialoadenitidy, suchá ezofagitida, chronická atrofická gastritida, pankreatitida, peritonitida, chronická hepatitida, primární biliární cirhóza, cholangitida, pankreatitida |
| Respirační trakt | Suchá rhinitida + laryngotracheobronchitida + faryngitida, bronchiolitida, plicní fibróza, pleuritida |
| Sluchový orgán | Nedoslýchavost |
| Kardiovaskulární systém | Raynaudův fenomén, vaskulitida malých a středních cév, perikarditida |
| Endokrinní systém | Autoagresivní thyreoiditida |
| Kůže | Suchá dermatitida, pruritus |
| Urogenitální trakt | Chronická intersticiální nefritida, glomerulonefritida, cystitida, suchá kolpitida, dyspareunie |
| Hematopoetický systém | Maligní lymfomy, pseudolymfomy, anémie, lymfopenie, trombocytopenie |
| Pohybový systém | Synovitida, myositida, artritida, fibromyalgie |
| Nervový systém | Mono- a polyneuritidy, encefalitida |

oboustranně zbytnují. Příčiny těchto zbytnění, jež mohou být intermitentní či trvalá, jsou různé.

Zbytnění příušních žláz mohou mít zánětlivý či nezánětlivý charakter. Jsou buď trvalá či přechodná, častěji recidivující. Nejčastější příčinou zbytnění příušní žlázy je její hnisavý zánět, vyvolaný běžnou bakteriální a dosti často i přidruženou mykotickou infekcí, pronikající z dutiny ústní a orofaryngu do vývodného systému příušní



Obr. 1 / Fig. 1

Výtok hnisu z ústí Stenonova vývodu při ascendentní purulentní parotitidě u nemocné se Sjögrenovým syndromem.
Pus oozing from the Stenone's duct orificium caused by ascendent purulent parotitis in a female patient suffering from Sjögren's syndrome.

žlázy ascendentně - retrográdně, proti váznoucímu toku viskóznější sliny (obr. 1). Tato **purulentní parotitida** je při akutním průběhu spojena s různě intenzivně vyjádřenými známkami zánětu infekčního původu (zvýšená tělesná teplota, zduření zánětlivého vzhledu, výtok hnisu z ústí Stenonova vývodu postižené slinné žlázy, reaktivní lymfadenitida submandibulárních mízních uzlin aj.). V chronické formě však nebývá příčinou výraznějších subjektivních obtíží, klinický nález může být dosti chudý (obr. 2).

Příčin zbytnění příušních žláz při SS je však více a jejich odlišení může být dosti obtížné. Přehled patologických lézí v příušní žláze a v jejím okolí, manifestujících se zbytněním v parotidomaseeterické krajině, je uveden v tabulce (Tab. 5). Perzistující zbytnění příušních žláz nezánětlivé povahy je nutné přesně definovat, neboť u jedinců se SS je prokázána vyšší frekvence výskytu **maligních lymfomů non-Hodgkinova typu** při srovnání s ostatní populací. Jedná se velice pravděpodobně o důsledek hyperreakivity B buněk (3,6,30) (obr. 3). Často je zapotřebí použití moderních bioptických (řízená aspirační cytologie) a zobrazovacích technik (počítačová tomografie, ultrazvuk, magnetická rezonance, scintigrafie) k identifikaci povahy těchto zánětlivých i nezánětlivých afekcí (1,33).

Stabilní místo mezi zobrazovacími metodami má dle našich zkušeností i nadále klasické rentgenkontrastní vyšetření velkých slinných žláz -

Tab. 4

Klinické projevy a subjektivní symptomy orální komponenty Sjögrenova syndromu

| Orgán/tkáň | Objektivní nález | Subjektivní potíže |
|---------------------------------|--|---|
| Velké slinné žlázy | Atrofie, zbytnění, hyposalie | Xerostomie (objektivní) |
| Ústní sliznice | Atrofie, traumatické defekty | Vulnerabilita, bolestivost, hypogeuzie |
| Infekční choroby ústní sliznice | Orální kandidóza, angulární cheilitida, protetická stomatitida | Palčivost, bolestivost, dysgeuzie |
| Tvrdé zubní tkáň | Atypické zubní kazy, patologické změny zubní dřeně a periodontia | Bolesti odontogenního původu, mastikační problémy |

Tab. 5

Příčiny zbytnění příušní žlázy při Sjögrenově syndromu

| | Lokalizace | Charakter zbytnění |
|---|----------------------------------|-----------------------------|
| Zánětlivá zbytnění | | |
| Sialoadenitida (parotitida) akutní | Jednostranné | Bolestivé |
| Sialoadenitida (parotitida) chronická | Jedno-/oboustranné | Bolestivé/nebolestivé |
| Lymfadenitida (intra-/extraglandulární) akutní | Jednostranné | Bolestivé |
| Lymfadenitida (intra-/extraglandulární) chronická | Jedno-/oboustranné | Nebolestivé/mírně bolestivé |
| Nezánětlivá zbytnění | | |
| Benigní lymfoepiteliální léze | Oboustranné | Nebolestivé, pomalý růst |
| Benigní lymfoepiteliální cysty | Oboustranné | Nebolestivé, pomalý růst |
| Maligní lymfomy | Jednostranné, vzácně oboustranné | Nebolestivé, rychlý růst |
| Lymfoepiteliom (maligní lymfoepiteliální léze) | Jednostranné | Nebolestivé, rychlý růst |

sialografie (24,28,33). Její úloha v primární diagnostice SS je v současnosti již jen minimální. Na druhou stranu je sialografie i v současnosti nezastupitelná při vyšetřování chronických parotitid, submandibulárních sialoadenitid a sialodochitid, v diagnostice afunkčních příušních slinných žláz, plánovaných k operativnímu odstranění (obr. 4, 5).

2) Postižení ústní sliznice

Ústní sliznice, dlouhodobě zbavená ochranného mucinového filmu, se stává citlivější a zranitelnější. Snadno se v ní tvoří traumatické defekty, zejména dekubity v oblasti protézního lože snímatelných protéz, které mají špatnou retenci. Po delší době trvání choroby (roky) dochází u části nemocných k atrofickým změnám ústní sliznice, typicky se projevujícím na hřbetu jazyka. Podstatou jeho „vyhlazení“ je postupná ztráta filiformních a fungiformních papil. Postižení označujeme **atrofická glositida** (obr. 6).

Snížená salivace je též jedním z lokálně se

uplatňujících predispozičních faktorů pro vznik **orální kandidózy**, která má u jedinců se SS typický klinický obraz (forma pseudomembra-



Obr. 2 / Fig. 2

Oboustranné asymptomatické zbytnění příušních žláz (způsobené chronickou parotitidou) u pacientky se Sjögrenovým syndromem.

Bilateral asymptomatic swelling of parotid glands (due to chronic parotitis) in a female patient with Sjögren's syndrome.



Obr. 3 / Fig. 3

Jednostranné, jen 3 měsíce trvající, nebolestivé, pomalu rostoucí zduření příušní žlázy u pacientky se Sjögrenovým syndromem. Histopatologicky zastižen maligní lymfom.

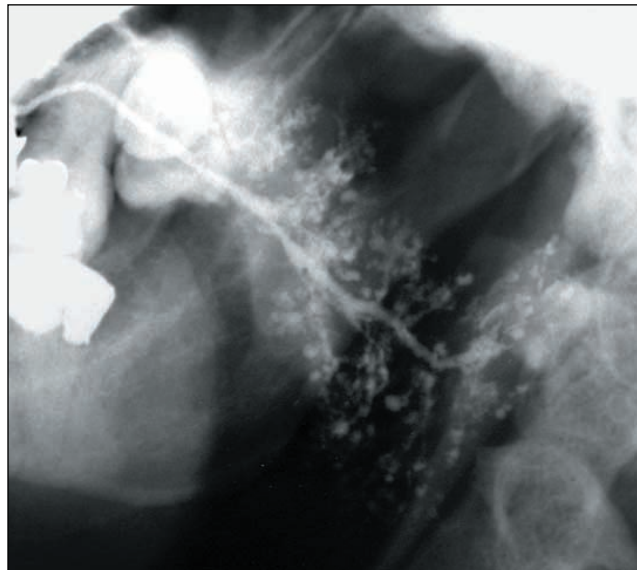
Unilateral, only three-months in duration, painless, slowly growing swelling of the parotid gland in a female patient with Sjögren's syndrome. Malignant lymphoma was diagnosed histopathologically.

nózní či erytematózní - bezpovlaková) i průběh (akutní či chronický) (1). Dalšími, při SS dosti často se uplatňujícími podpurnými faktory pro vznik a rozvoj orální kandidózy, jsou opakovaná podávání antibiotik a léčba glukokortikosteroidy či jinými léky s imunosupresivními účinky v různých indikacích.

Velice úporná může být u pacientů se SS chronická či recidivující **angulární cheilitida**, kterou dnes hodnotíme jako jednu z forem orální kandidózy. Je obvykle oboustranná, po terapii často recidivuje. U jedinců nosících snímatelné zubní protézy se také setkáváme s obtížně léčitelnou **protetickou stomatitidou**, klinicky se projevující zarudnutím a palčivostí sliznice v oblasti tzv. protézního lože, zejména tvrdého patra. Etiologicky toto postižení rovněž souvisí s nadměrným množstvím kvasinek rodu *Candida* v dutině ústní. Terapie je obtížná a bez zhotovení nové zubní protézy někdy nereálná.

3) Postižení zubních tkání

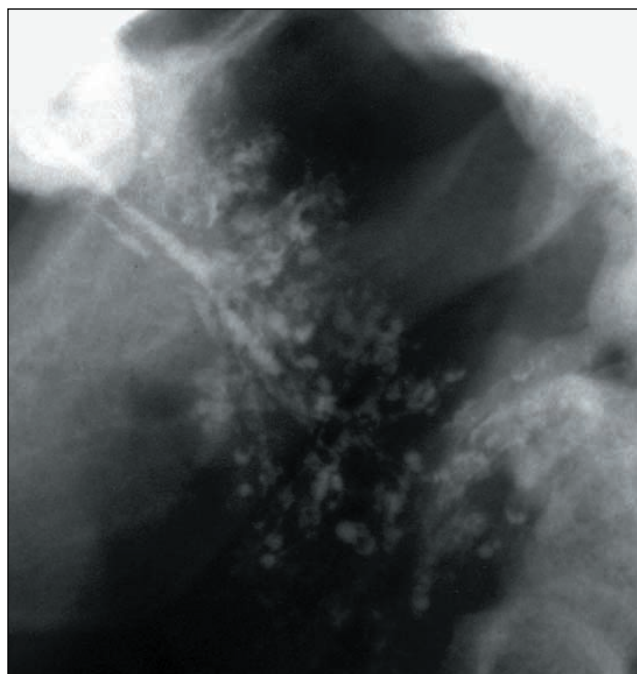
Nedostačující nebo úplně chybějící samoočistňovací efekt sliny při SS je hlavní příčinou extrémně zvýšené kazivosti zubů. **Mnohočetné**



Obr. 4 / Fig. 4

Sialogram příušní žlázy s typickými změnami žláзовého parenchymu - sialektáziemi - při Sjögrenově syndromu.

Sialography of the parotid gland with sialectasias, typical changes of glandular parenchyma in Sjögren's syndrome.



Obr. 5 / Fig. 5

Tzv. vylučovací či funkční rentgenogram těžce slinné žlázy, zhotovený za 30 minut po nástřiku rentgenkontrastní látky do vývodů příušní žlázy, dokumentující retenci látky ve vývodech nefunkční slinné žlázy.

So-called functional radiograph of the gland mentioned above. The examination was made 30 minutes after the instillation of the contrast medium into the ducts of the parotid gland. The contrast medium persists in the ductal tree of the non-functional salivary gland.

primární zubní kazy se tvoří netypicky rychle, vyskytují se i atypicky na hladkých zubních ploškách, na nichž se zubní kaz obvykle nevyskytuje. Nejčastěji je nacházíme v cervikálních třeti-

nách zubních korunek, zvláštností jsou zubní kazy na incizních hranách frontálních zubů a kazy okluzních ploch molárů a premolárů (obr. 7). Situace je často zhoršována tvorbou **sekundárních kazů** při okrajích dříve zhotovených výplní a korunek. Následné **komplikace zubního kazu** (záněty a nekrózy zubní dřevě, zánětlivá periapikální ložiska a radikulární cysty) mohou vést v relativně krátkém časovém údobí k předčasným ztrátám většího počtu zubů.

Oční komponenta Sjögrenova syndromu

Očním projevem Sjögrenova syndromu je **syndrom suchého oka - keratoconjunctivitis sicca**. Příčinou tohoto stavu jsou patologické změny slzné žlázy, v níž nastávají pochody podobné těm, které probíhají ve slinných žlázách. Na základě autoimunní etiologie dochází k chronické zánětlivé infiltraci slzné žlázy a k její atrofii.

Slzy se skládají z vodní, lipidové a mukózní složky. Při SS je snížena produkce vodní složky, čímž dochází ke zvýšení osmolality slz a jejich zvýšenému odpařování. Nemocní subjektivně pociťují sníženou produkci slz jako pocit cizího tělesa, suchosti oka, jeho únavy, pálení, svědění, paradoxně mívají i pocit vlhkosti oka následkem reflexního slzení. S postupem onemocnění udávají také bolest a fotofobii.

Při nedostatku slz dochází k **poškození buněk epitelu** bulbární spojivky, později i rohovky. Devitalizované buňky později deskvamují. Tyto buňky můžeme detekovat vkápnutím 0,5% roztoku barviva bengálské červeně do spojivkového vaku s následným výplachem, který barvivo z oka odstraní, devitalizované a deskvamované buňky epitelu spojivky a rohovky však zůstávají obarveny červeně.

Defekt epitelu spojivky a rohovky můžeme analogicky detekovat vkápnutím roztoku fluoresceinu do spojivkového vaku. V tomto případě je epiteliální defekt obarven zeleně.

Při devitalizaci buněk na povrchu rohovky může dojít také k tvorbě filament. **Filamenta** začínají jako jemné nezářlivé infiltrátky na povrchu rohovky v důsledku ložiskové proliferace epitelu, který má reparovat vznikající epiteliální defekt a zachovat spojení již deskvamujících buněk s okolním epitelem. Na rohovce pak vidíme jednotlivé nebo vícečetné jemné přívěšky,



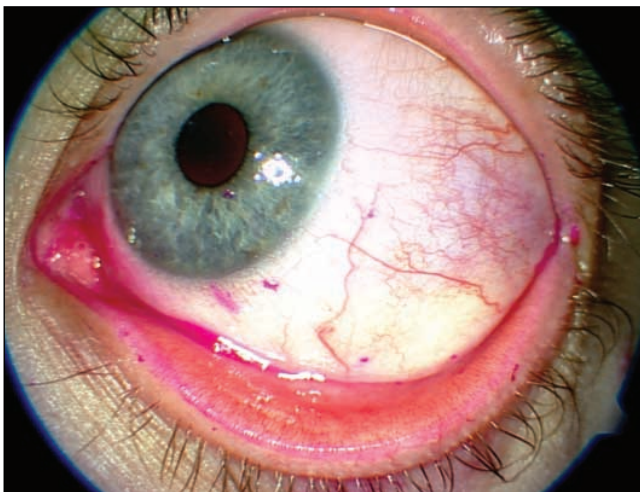
Obr. 6 / Fig. 6
Atrofická glositida s typickou rozbrázděnou a částečně vyhlazenou, depapilovanou sliznicí hřbetu jazyka, spojená s oboustrannou angulární cheilitidou při primárním Sjögrenově syndromu.
Atrophic glossitis with typical cobblestone patterning and partially depapillated mucosa of the tongue associated with bilateral angular cheilitis in primary Sjögren's syndrome.



Obr. 7 / Fig. 7
Atypické mnohočetné zubní kazy na krčcích a abradovaných incizních hranách horních a dolních frontálních zubů.
Atypical multiple dental caries in cervical and incisional regions of both upper and lower frontal teeth.

na něž má vliv pohyb očních víček (obr. 8). Defekt epitelu bulbární spojivky zvyrazňuje subjektivní potíže tlaku, pálení a svědění v očích. Při defektech epitelu rohovky nastupují pocity cizího tělesa a řezání v očích.

Tento stav nutně vyžaduje oftalmologickou léčbu, a to nejen pro výrazné subjektivní obtíže. Ačkoli může probíhat řadu let bez jakýchkoli komplikací, je spojen s rizikem vstupu **infekce** do defektu. Ve vzácných případech nelze vyloučit ani riziko vzniku **rohovkového infiltrátu**, tj. neohraňčeného lokálního zašednutí povrchu



Obr. 8 / Fig. 8

Keratoconjunctivitis sicca filamentosa (suché oko) u mladé pacientky s primárním Sjögrenovým syndromem.

Dry eye (keratoconjunctivitis sicca filamentosa) in a young female patient suffering from primary Sjögren's syndrome.

rohovky, až vzniku **rohovkového vředu**, jehož vlastností je, zůstane-li neléčen, šíření do okolní rohovkové tkáně a do hloubky. Postižení může vést až k **perforaci rohovky**. Pak nelze vyloučit ani infaustní konec zrakových funkcí postiženého oka v důsledku vývoje **endoftalmitidy**, tj. zánětu všech nitroočních tkání. Ačkoli v současnosti tato postižení jako projev suchého oka nevidáme, je zapotřebí na možnost jejich vzniku myslet.

Vznikne-li infiltrace rohovky, může se komplikovat **iritidou**, tj. zánětem duhovky. Iritida je velmi bolestivá, nemocný při ní udává bolest zejména při pokusu o akomodaci (typicky při zapalování cigaret). Dochází k výsevu precipitátů na endotelu rohovky, překrvení duhovkových cév, k mióze a eventuelně i ke vzniku **zadních synechií duhovky**, tj. cípovitých srůstů zornice s předním pouzdrmem čočky. Pokud synechie okamžitě neodstraníme, může dojít ke vzniku sekundárního zeleného zákalu se všemi jeho důsledky (zvýšení nitroočního tlaku, postupná atrofie zrakového nervu s výpady v zorném poli až snížení vize). I tyto komplikace uvádíme pro úplnost. V klinické praxi při SS nikdy nevyčkáváme rozvinutí očního postižení do výše popsaných projevů, léčbu zahajujeme ihned po zjištění snížené sekrece slz.

Diagnostika Sjögrenova syndromu

Podezření na SS umožňuje potvrdit či vyloučit

soubor vyšetření, který ani v současné době nelze považovat za definitivní (3). Od roku 1994 jsou téměř celosvětově používána tzv. **evropská kritéria** podle Vitaliho et al., zpřesněná v roce 1997 (35,36).

Diagnostický algoritmus dle Vitaliho et al. využívá výsledky klinických testů, laboratorních vyšetření a zohledňuje také nejčastější a nejtypičtější subjektivní stesky jedinců trpících SS (Tab. 6). Je-li to možné, dovoluje i využití různých vyšetřovacích metod s ekvivalentní výpovědní hodnotou, čímž v určitých situacích umožňuje plánovitě se vyhnout invazivnějším vyšetřovacím metodám. Zpřesnění (či spíše zpřísnění) tzv. evropských kritérií z roku 1997 spočívá v požadavku positivity alespoň jednoho z kritérií č. 4 (histopatologický průkaz chronického zánětu) a č. 6 (průkaz autoprotilátek). Tato kritéria, vypracovaná na základě rozsáhlé multicentrické studie, téměř zcela nahradila předchozí klasifikace původu japonského, řeckého, dánského, amerického (6).

1) Anamnestické údaje

Subjektivními obtížemi, jež plynou z nedostatku slz a slin, trpí všichni jedinci se SS. Pacienti je obvykle dobře a jednoznačně definují.

Problematický může být vjem déletrvajících suchosti ústní sliznice čili **xerostomie**. Odlišení tzv. subjektivní xerostomie, již rozumíme pocit suchosti v ústech, vyskytující se při normální salivaci, od xerostomie vyvolané objektivně prokazatelnou hyposalií při SS, není možné bez sialometrického vyšetření. Subjektivní xerostomie je vázána jen na dobu mezi jídly, kdy je ústní sliznice jen zvlhčována slinou tvořenou převážně drobnými slizničními slinnými žlázkami, a na noc, kdy je produkce sliny výrazně omezena. U části jedinců s těmito subjektivními obtížemi nacházíme tzv. ústní dýchání, vedoucí k osychání ústní sliznice. Příčiny trvalého dýchání ústy jsou různé. Příjem potravy a její polknutí se dějí bez potíží, neboť tvorba sliny velkými i malými slinnými žlázami a její sekrece jsou plně zachovány.

Pro jedince s medikamentózně podmíněnou hyposalií je typická jen minimální až chybějící salivace klidová - nestimulovaná, avšak dostatečně stimulovaná.

Z nedostatku sliny při SS plynou i výrazné dys-

fagické obtíže spojené s nutností zapíjení suchých soust (1,3). Jedinci trpící SS se proto některým složkám potravy v jiném než domácím prostředí vyhýbají.

Oční potíže jsou rovněž typické, dobře definovatelné (1,3). Nejčastějším projevem keratoconjunctivitis sicca je tlak a pálení v očích, někdy svědění. Obtíže se zvyrazňují při současném postižení rohovky, která je nejcitlivější tkáň organismu. Nastupuje pak pocit řezavých bolestí v oku. Současně může nastat fotofobie. Někteří jedinci se suchou keratokonjunktivitidou mohou mít paradoxně pocit vlhkosti v oku.

Obdobné oční problémy mohou mít jedinci

s jinými chronickými chorobami konjunktivy, rohovky a slzného aparátu. Suchá keratokonjunktivitida se také vyskytuje samostatně, bez dalších symptomů celkového onemocnění. K odlišení suchého zánětu při SS od identického postižení bez známek autoagrese se doporučuje stanovení hladiny laktoferinu v slze, neboť jeho množství v slze je při SS sniženo. Vyšetření hladin enzymů v slze se však v klinické praxi užívá jen výjimečně.

2) Průkaz funkčního a morfologického postižení slzných žláz a očních tkání

Funkční vyšetření slzných žláz hodnotí produkci slz hodnocením množství vytvořených slz

Tab. 6

Tzv. evropská kritéria pro stanovení diagnózy Sjögrenova syndromu (Vitali et al., ref. 35,36) a jejich hodnocení

| Subjektivní příznaky |
|---|
| 1. Oční symptomy / <i>pozitivita = alespoň jedna kladná odpověď</i> |
| a/ Denní pocit sucha v očích trvající déle než 3 měsíce |
| b/ Opakovaný pocit písku či cizího tělíska v očích |
| c/ Užívání umělé náhrady slzy déle než 3 měsíce |
| 2. Orální symptomy / <i>pozitivita = alespoň jedna kladná odpověď</i> |
| a/ Denní pocit sucha v ústech trvající déle než 3 měsíce |
| b/ Opakující se či přetrvávající zbytnění slinných žláz v dospělosti |
| c/ Nutnost zapíjení suchých soust |
| Objektivní nálezy |
| 3. Oční postižení / <i>požadována pozitivita alespoň jednoho vyšetření:</i> |
| a/ Schirmer I (nižší než 5 mm/5 minut) |
| b/ Bengálská červeň (hodnocení dle Holma či van Bijstervelda) |
| 4. Histopatologický nálezy / <i>pozitivita = fokus-skóre vyšší než 1, fokus = nakupení nejméně 50 mononukleárů/4 mm²</i> |
| 5. Postižení slinných žláz / <i>požadována pozitivita alespoň jednoho vyšetření:</i> |
| a/ Gamagrafie |
| b/ Sialografie |
| c/ Sialometrie |
| 6. Detekce autoprotilátek / <i>požadována pozitivita alespoň jednoho vyšetření:</i> |
| a/ Anti-Ro/SS-A, anti-La/SS-B |
| b/ Antinukleární faktor |
| c/ Revmatoidní faktor |
| Hodnocení diagnostických kritérií |
| Primární Sjögrenův syndrom = pozitivní alespoň 4 kritéria, vždy musí být pozitivní alespoň jedno z kritérií č. 4 a č. 6! |
| Suspektní primární Sjögrenův syndrom = pozitivní 3 z hodnocených kritérií |
| Sekundární Sjögrenův syndrom = pozitivní kritérium č. 1 nebo č. 2 a alespoň další dvě z kritérií č. 3 - 5 |
| Suspektní sekundární Sjögrenův syndrom = pozitivní kritérium č. 1 nebo č. 2 a jedno další z kritérií č. 3 - 5 |

v časové jednotce (5 min) Schirmerovým testem.

Schirmerův test provádíme vložení proužku testovacího savého filtračního papírku do spojivkového vaku na osušenou víčkovou spojivku. Ponecháme jej ve spojivkovém vaku po dobu 5 minut. Po vyjmutí měříme délku slzami smočeného sloupce (Tab. 7).

Kvalita slz se hodnotí podle doby potřebné k roztržení slzného filmu.

Doba potřebná k roztržení slzného filmu detekuje poruchy lipidového filmu nebo mucinové vrstvy. Časový úsek od posledního mrknutí k roztržení slzného filmu je zkrácen pod 10 sekund. Test se provádí sledováním slzné vrstvy obarvené fluoresceinem na přední ploše rohovky. Sledování provádíme na štěrbinové lampě za použití kobaltového filtru (v modrém světle) při šířce štěrbinu 2 mm. Po instilaci 1 kapky fluoresceinu do spojivkového vaku necháme pacienta zamrkat, aby se fluorescein rozprostřel. Pak vyzveme pacienta, aby ponechal oči otevřené a potlačil mrkání. Měříme dobu od posledního mrknutí k výskytu prvních černých skvrnek v zelenožlutém fluoresceinovým zabarvení.

Morfologické vyšetření zahrnuje vyšetření slzné žlázy a vyšetření následků event. snížené sekrece slz na předním segmentu bulbu. Fyzikálně vyšetřujeme **slznou žlázu víčkovou**, uloženou na spojivkové straně zevní třetiny horního víčka. **Orbitální slzná žláza**, uložená pod zevním okrajem očníce, není aspektní a palpaci přístupná. Typické esovitě prohnutí okraje horního víčka, patrné při akutním zánětu víčkové slzné žlázy, při SS nenacházíme. Chronický zánět slzné žlázy totiž nepůsobí výraznější zduření slzné žlázy, jaké vidíme při akutním zánětu.

Při hodnocení následků snížené sekrece slz na předním segmentu bulbu si kromě přítomnosti otoku víček, spojivkového či ciliárního podráždění bulbu a defektů epitelu spojivky či rohovky všimáme přítomnosti slzného menisku a eventuálně i řasy bulbární spojivky. Defekty spojivky či rohovky zvýrazňujeme barvením fluoresceinem, bengálskou červení nebo lissaminovou zelení. „Kapradinový test“ zviditelní event. poruchu kvality slzného filmu stejně jako semikvantitativní interferenční test slzného filmu. Kromě „kapradinového testu“ všechny změny pozorujeme na štěrbinové lampě.

Otok víček může provázet intenzivní snížení sekrece slz při keratoconjunctivitis sicca.

Konjunktivální podráždění bulbu provází lehčí změny víčkové a bulbární spojivky. Projevuje se zvýrazněním kresby spojivkových cév, které jsou dilatovány. Podráždění je rozmístěno rovnoměrně po spojivce bulbu. „Nástřik“ bulbární spojivky má červené zbarvení. **Ciliární podráždění bulbu** je projevem toho, že k poškození spojivky nedostatečnou sekrecí slz se přidaly změny na rohovce. Podobně přidružení iritidy ve formě precipitátů na endotelu rohovky je provázeno ciliární či smíšenou „injekcí“ (podrážděním). Podráždění bulbu je soustředěno blíže k limbu rohovky a má modravý nádech. Častější než čisté ciliární podráždění bulbu je **podráždění smíšené**, při němž jsou přítomny obě složky - konjunktivální i ciliární.

Při normální produkci slz pozorujeme hladinku slz mezi dolním víčkem a bulbem jako konkávní plošku, kterou nazýváme **slzný meniskus**. Jeho normální výška činí 2 mm. Za normálních okolností bulbární spojivka hladce pokrývá skléru z fornixu až k limbu rohovky. Při snížené slzné sekreci se vytváří **permanentní horizontální řasa bulbární spojivky**, souběžná s okrajem dolního víčka. Pokud dosahuje do výše slzného menisku, jde o 2. stupeň poklesu sekrece slz při hodnocení LIPCOF (lid parallel corneal folds). Spojivkové řasy vznikají jako následek větších třecích sil mezi očními víčky a spojivkou u „suchého oka“.

Nedostatek slz vede ke vzniku **defektů epitelu spojivky a rohovky**. Jejich detekci usnadňuje vitální obarvení epitelu vkápnutím barviva do slzného vaku nemocného. Instilace 0,15 % roztoku **fluoresceinu** obarví defekty epitelu bulbární spojivky či rohovky žlutozeleně. Pak se stanou nápadnými při vyšetření v kobaltovém nebo žlu-

Tab. 7
Hodnocení Schirmerova testu

| Sekrece slz (mm/5 min.) | Hodnocení testu |
|-------------------------|--------------------|
| 0 - 10 | Pokročilý deficit |
| 10 - 15 | Počínající deficit |
| 15 a více | Normální nález |

tém filtru štěrbinové lampy. Za normální nález je považováno ještě 10 drobných skvrnek, více než 10 defektů epitelu považujeme za nález patologický. Fluorescein nezbarvuje neživotoschopné buňky. Schopnost červeně barvit již odumřelé, degenerované a odloupené buňky epitelu má **bengálská červeň**. Vkápnutí 1 % roztoku bengálské červeně umožní jemnější detekci změn epitelu spojivky a rohovky způsobené nedostatkem slz oproti barvení fluoresceinem. K hodnocení defektů epitelu rohovky a spojivky, detekovaných obarvením bengálskou červení, se používá van Bijsterveldova metoda z roku 1969. Hodnotí se při ní tři pole (rohovka, nazální a temporální spojivka). Podobně hodnotí výskyt defektů rohovky a spojivky Holm (Tab. 8). Klasifikace podle Franckovy metody je uvedena v Tab. 9.

Méně obvyklé, ale šetrné je barvení defektů spojivky a rohovky **lissaminovou zelení**. I při této metodě přítomnost 10 - 50 skvrnek barviva v tkáni znamená 2. stupeň postižení.

Pomocí štěrbinové lampy můžeme získat informace o kvalitě slzného filmu, konkrétně o tloušťce lipidové vrstvy. Jde o semikvantitativní interferenční test, založený na pozorování interferenčních vzorů slzného filmu, vytvořených refrakcí světla na předním a zadním povrchu lipidové vrstvy. Provádí se pomocí štěrbinové lampy s maximálním jasnem a se širokou štěrbinou podle metodiky popsané v Nornově studii (10). Při tloušťce lipidové vrstvy 134 nm lze pozorovat interferenční vzorky, připomínající kapky oleje ve vodě. Při vrstvě silnější vzniká dojem zdrsňelého hedvábného povrchu. Je-li patrná pouze šedavá oblast, je lipidová vrstva ztenčena. Ztluštění lipidové vrstvy nad 100 nm bývá pozorováno při keratoconjunctivitis sicca. Tenčí lipidová vrstva je následkem suchého oka v klimakteriu či v souvislosti s toxickými vlivy.

Kvalitu mucinové vrstvy slz je možno vyšetřit **kapradinovým testem**. Jde o jediné z morfologických vyšetření, které se provádí bez štěrbinové lampy. Vzorek slz natíráme na podložní sklíčko, necháme zaschnout a prohlédneme pod mikroskopem (analogie vyšetření vaginálního sekretu podle Papanicolaua). Kvalitní slzy s normální mucinovou vrstvou vytvoří pravidelný stejnoměrný obraz připomínající dvakrát zpeřený list kapradiny. Při omezení mucinové vrstvy se obje-

Tab. 8

Klasifikace keratoconjunctivitis sicca dle Holma

| |
|--|
| Typ A = nejtěžší postižení. Barvení bulbární spojivky nazálně i temporálně přechází na rohovku |
| Typ B = méně výrazné postižení rohovky |
| Typ C = minimální počet defektů v dolní polovině rohovky |
| Typ Cs = barví se jen minimálně bulbární spojivka |

vují defekty mezi vzory, kresba kapradinového listu je nedokonalá.

3) Průkaz funkčního postižení slinných žláz - sialometrie

K vyšetření funkční zdatnosti slinných žláz používáme sialometrické testy, hodnotící salivaci kvantitativně (3,20). V klinické praxi lze měřit množství sliny klidové - nestimulované a stimulované, a sice smíšené (produkt všech slinných žláz) či separované (produkt jedné slinné žlázy). Velice vhodná pro tyto účely je kombinovaná vyšetřovací metoda podle Škacha, hodnotící množství smíšené sliny, shromažďované 15 minut bez stimulace, a dalších 15 minut při stimulaci salivace žvýkáním parafinu či žvýkačky. Součet obou dílčích hodnot nižší než 8 ml. považujeme na důkaz hyposialie (24). Při měření produkce sliny jednotlivými velkými slinnými žlázami se nejčastěji používá odběr separované sliny do odměrné nádoby za pomoci přísavné obvodové komůrky nebo pružné plastové kanyly, šetrně zavedené do vývodu slinné žlázy (24). Metody hodnotící množství sliny vytvořené jednou slinnou žlázou ovšem nejsou vhodné pro stanovení hyposialie, protože funkční zdatnost jednotlivých slinných žláz může být při SS velice rozdílná.

4) Vyšetření velkých slinných žláz

Zevní vyšetření velkých slinných žláz provádí-

Tab. 9

Klasifikace keratoconjunctivitis sicca dle Francka (vitální barvení bengálskou červení)

| Klinický nález | Hodnocení |
|-----------------------------|-----------|
| Bez skvrnek barviva | Stupeň 0 |
| Maximálně 9 skvrnek barviva | Stupeň 1 |
| 10 - 50 skvrnek barviva | Stupeň 2 |
| Více než 50 skvrnek barviva | Stupeň 3 |

Tab. 10

Lékové skupiny výrazněji snižující salivaci

| |
|---------------------------------|
| Parasympatolytika |
| Psychofarmaka (všechny skupiny) |
| Antiparkinsonika |
| Hypnotika a sedativa |
| Antihistaminika (neselektivní) |
| Antihypertenziva |
| Diuretika |

me inspekci a palpaci. Hodnotíme jejich velikost, konzistenci, reakci pacienta na palpaci. Doplňujeme je šetrnou sondáží vývodů, které bývají při SS úzké a gracilní. Hodnotíme orientačně množství, vzhled a konzistenci sliny vytékající z ústí vývodu při šetrné zevní masáži vyšetřované žlázy. Nativní rentgenový snímek většinou neskýtá při SS žádné informace o stavu velkých slinných žláz.

Rentgenkontrastní vyšetření velkých slinných žláz, tzv. sialografii, neprovádíme paušálně u všech vyšetřovaných jedinců (3,28). Nástrík vývodného systému slinné žlázy je značně nepříjemný, spojený s možností vzniku komplikací (exacerbace zánětu, tzv. parakanalikulární nástrík - průnik rentgenkontrastního materiálu do periduktálních měkkých tkání, alergicko-toxické reakce), obzvláště u žláz chronicky zánětlivě změněných. Ultrazvuk, počítačová tomografie (častěji s intravenózně podaným kontrastem) a magnetická rezonance nejsou přínosem v primární diagnostice SS, není-li vyšetřovaná slinná žláza již cysticky či nádorově změněna (3,20,33). Scintigrafie slinných žláz je v rámci diagnostiky SS metodou volby, s přínosem ekvivalentním výše uvedeným metodám sialometrickým a sialografickým (3,20). Je proveditelná jen na radioizotopových vyšetřovacích pracovištích.

5) Histopatologické vyšetření

K histopatologickému vyšetření, prokazujícímu chronický zánětlivý infiltrát ve stromatu exokrinních žláz, lze nejnadhěji získat labiální malé slinné žlázy. Odběr materiálu z jiných partií dutiny ústní je možný, avšak technicky náročnější, pacienta více zatěžující, což platí i o biopsii jiných tkání mimo dutinu ústní. K odběru používáme

operační techniku doporučenou Danielsem et al. (3,29). O přítomnosti slinných žlázek v excidované tkáni se musíme přesvědčit makroskopicky, samotná labiální sliznice s podslizničním vazivem není reprezentativní pro histopatologické vyšetření. K přesnějšímu hodnocení zánětlivého infiltrátu se doporučuje semikvantitativní hodnocení, spočívající v stanovení počtu buněk infiltrátu na jednotku plochy (tzv. fokus-skóre). Biopsické vyšetření tkáně příušní žlázy většina autorů nedoporučuje, a to ani při převaze zdravotních potíží plynoucích z jejího postižení, neboť rizika chirurgického zákroku v parotideomaseterické krajině jsou značná (nerepresentativní povrchový odběr, vznik estetického defektu - jizvy, porušení lícního nervu, vznik slinné píštěle).

Histopatologické vyšetření víčkové slzné žlázy je též možné. Hodnotí se jím zánětlivá lymfocytární infiltrace a vazivové elementy, postupně nahrazující aktivní žlázovou složku.

6) Průkaz autoprotilátek

Laboratorní průkaz autoprotilátek je důležitým diagnostickým kritériem, někdy i rozhodujícím, není-li předchozím klinicko-patologickým vyšetřením diagnóza SS jasně potvrzena či vyloučena. Vhodné je sledovat současně více různých laboratorních parametrů, neboť některé z nich mohou být u obou forem SS trvale negativní (13,14).

7) Problematika hodnocení sekundárního a suspektního Sjögrenova syndromu

Stanovení diagnózy sekundárního SS je při přítomnosti systémového onemocnění pojava a rozmanitých autoprotilátek snazší. Můžeme se však setkat s určitými faktory, které diagnostiku sekundárního SS mohou komplikovat. Jsou jimi příznivě i nepříznivě působící vlivy a nežádoucí účinky dlouhodobě užívaných léků, averze chronických, vážně nemocných pacientů vůči dalšímu vyšetřování a jejich snížená mobilita.

Je-li stanovena diagnóza suspektního primárního či suspektního sekundárního SS, již diagnostická kritéria dle Vitaliho et al. (35,36) připouštějí, jsou vhodné další kroky, které diagnózu SS mohou učinit méně či více pravděpodobnou. V těchto situacích se doporučuje provedení alternativního klinického vyšetření v případě negativity daného objektivního kritéria, je-li toto

možné, provedení HLA fenotypizace, popřípadě opakované vyšetření pacienta za 6 měsíců, není-li do té doby identifikován jiný původ zdravotních potíží.

Keratoconjunctivitis sicca při sekundárním SS pozorujeme nejčastěji při systémovém lupus erythematoses, revmatoidní artritidě, systémové skleróze a při dermatomyozitidě.

Diferenciální diagnostika

1) Diferenciální diagnostika orální

komponenty Sjögrenova syndromu

Medikamentózně indukovaná hyposialie je v současnosti nejčastější příčinou omezené produkce sliny, přičemž slinné žlázy nejsou patologicky změněny. Podobně jako při SS je ústní sliznice zvýšeně lepivá, z vývodů velkých slinných žláz však při expresi teče čirá slina normální konzistence, avšak v menším množství. Odlišení je obvykle možné na základě rozboru anamnestických údajů a informací o celkovém zdravotním stavu (výrazná klidová hyposialie, dostatek sliny při stimulaci salivace, absence dysfagických obtíží) a provedením sialometrických testů (1). Výčet nejčastějších lékových skupin působících hyposialii udává tabulka (Tab. 10).

Častá je také **subjektivní xerostomie** neuraštenických, fobických a depresivních jedinců. Není však podmíněna hyposialii. Chybí polykací potíže, přítomny současně bývají subjektivní problémy charakteru palčivosti až bolestivosti ústní sliznice a rtů. Podání ataraktik - trankvilizérů a antidepresiv může xerostomii zvýraznit. Subjektivní stesky pacientů jsou často vázány na nošení snímatelných zubních protéz, někdy navazují na různé předchozí stomatologické zákroky.

Obdobnými subjektivními obtížemi - xerostomií a palčivostí ústní sliznice - může být provázen **diabetes mellitus**. Salivace může být i mírně snížená, průšňí žlázy někdy hypertrofují. Bez ohledu na typ diabetu lze konstatovat, že příčiny těchto stavů jsou nejasné. Uvažuje se o vlivech diabetické neuropatie a angiopatie, o nežádoucích účincích některých léčiv i o vlivu psychické nadstavby (6).

Tzv. **pseudo-Sjögrenův syndrom HIV-pozitivních jedinců** sestává z hyposialie a zbytnění průšňí žláz, podmíněného nakupením lymfo-

cytárního infiltrátu ve slinných žlázách, někdy navíc s tvorbou mnohočetných lymfoepiteliálních cyst (18,34). Společná oběma chorobným stavům je i výrazná imunopatologie v oblasti buněčné imunity. Příčiny těchto klinických projevů HIV infekce nejsou známy, hyposialie může být u části HIV-pozitivních jedinců medikamentózního původu. Spektrum pacientů je odlišné věkem a pohlavím.

Payenova chronická recidivující parotitida dětského věku je samostatnou chorobnou jednotkou neznámého původu. Jedná se o rekurentní bakteriální infekci průšňích žláz, relativně příznivě reagující na antimikrobiální a imunomodulační terapii (24). Salivace není kvantitativně nijak změněna. S rostoucím věkem aktivita choroby ustává. Záměna se SS je nepravděpodobná.

Chronická recidivující purulentní parotitida dospělých jedinců se vyskytuje i samostatně. Po jejím vyléčení by mělo následovat vyšetření k vyloučení SS, neboť u části pacientů se SS je chronická, někdy recidivující parotitida prvním projevem celkového onemocnění (5,24).

Podobně jako při vyšetření chronické parotitidy v dospělosti postupujeme u všech **oboustranných zbytnění** průšňích a podčelistních slinných žláz. Odlišit je zapotřebí zejména oboustrannou hypertrofii žvýkacích svalů, lipomatózní pseudohypertrofii průšňích žláz (tzv. Redonova choroba) a bilaterální, synchronně se vyskytující nádory průšňích žláz (vzácně papilární cystadenolymfom neboli Warthinův nádor).

Společná všem výše uvedeným chorobným stavům je absence oční komponenty SS.

2) Diferenciální diagnostika oční komponenty Sjögrenova syndromu

Keratoconjunctivitis sicca má stejné příznaky jako konjunktivitidy jiné etiologie, zejména nejčastěji se vyskytující **konjunktivitida folikulární** s určitým podílem vrozené dispozice, případně s alergickou složkou. Tyto záněty spojivek jsou ovšem častěji doprovázeny zvýšeným slzením. Diferenciálně diagnosticky je odlišíme od keratoconjunctivitis sicca Schirmerovým testem a barvením bengálskou červení.

Při keratoconjunctivitis sicca může řezavá bolest oka dosahovat intenzity bolesti při přítomnosti **cizího tělíska** na rohovce nebo při

počínajícím **rohovkovém vředu**. Opět rozhodne biomikroskopický nálezn na rohovce, nejlépe po obarvení jejího epitelu bengálskou červení. Informaci o produkci slz nám podá Schirmerův test.

Iritida je častější u rohovkového vředu než u defektů rohovky vzniklých z nedostatku slz.

Léčba Sjögrenova syndromu

Terapie nemocných se SS je mezioborovou záležitostí. Potřeba léčby je dána aktivitou choroby, lokalizací chorobných změn v organismu a z nich plynoucími zdravotními potížemi (1,3,6).

Celková terapie, kterou obvykle řídí klinický imunolog či revmatolog, je založena na dlouhodobém podávání léků s protizánětlivými účinky, obvykle nesteroidních antiflogistik či glukokortikosteroidů (3,6). U větší části pacientů s primárním SS však není tato léčba dostatečně efektivní. Hlavními indikacemi pro tuto terapii je postižení pohybového aparátu a vnitřních orgánů (1,3,6). Jen výjimečně jsou podávána antimalarika, tj. léky ze skupiny rezervních antimalarik (hydroxychlorochin), jiná imunosupresiva (azathioprin, cyklosporin A, methotrexat, cyklofosfamid, thalidomid), cytokiny (rekombinantní interferony) (1,6). Opuštěny byly pokusy o terapeutické využití monoklonálních protilátek proti některým lymfocytárním subpopulacím. Někteří autoři vidí naději na zlom v terapii SS i dalších autoagresivních chorob v genovém inženýrství a v navození tolerance vůči předpokládaným autoantigenům (19).

Nevhodná je jakákoli imunostimulace, která může - podobně jako u ostatních autoagresivních chorob - indukovat lymfoproliferativní pochody.

Oftalmologická léčba

Velice důležitá je u všech jedinců se SS péče oftalmologa (1,3,6). Terapie keratoconjunctivitis sicca spočívá v substituci chybějící vlastní slzy umělými roztoky. Pro udržení dostatečně vlhkého povrchu spojivky a rohovky mnohdy stačí vkapávat vhodné oční kapky do spojivkového vaku 3-krát denně. Pokud subjektivní obtíže nezmizí a barvení spojivky či rohovky bengálskou červení přetrvává, zvýšíme frekvenci kapání na 5-krát denně, což pro pacienta se SS značí

nutnost kapat do obou očí po jedné kapce vhodného preparátu každé 3 hodiny během dne. V noci, kdy je spojivka i rohovka kryta očními víčky, potřeba aplikace umělých slz odpadá. Pokud tato terapie není dostačující, je možné zvýšit frekvenci kapání po každých 2 hodinách, eventuelně i každou hodinu. K prevenci infekce je možno přidat kapky s obsahem antibiotik. Pokud dojde ke komplikaci keratoconjunctivitis sicca infiltrátem rohovky, kromě antibiotik podáváme i mydriatika jako prevenci či léčbu přídatné iritidy.

Náhrada slz se v současnosti provádí zejména vkapáváním tuzemského preparátu Lacrisyn® oční kapky, který při SS výborně nahradí zejména chybějící vodnou složku slz. Lacrisyn pro gonioskopii® lze v této indikaci také použít, protože se při větší vazkosti méně odpařuje.

Podobně lze při oční léčbě SS využít jiné komerční preparáty, zejména Vidisic® gel, který vytvoří na rohovce ochranný film, a zahraniční produkty Isopto-Tears®, Tears naturale free® a další. Aplikaci preparátů ve formě gelu stačí provádět 2-krát denně (výhoda preparátů Vidisic® gel, Solcoseryl® gel).

Syndrom suchého oka není třeba primárně léčit antibiotiky, glukokortikosteroidy či nesteroidními antiflogistiky. Jen v případech výše zmíněných vzácných komplikací, jako jsou infekce defektů rohovky či hrozba vzniku zánětlivého infiltrátu a rohovkového vředu, přidáváme kapky s obsahem antibiotik a mydriatika jako prevenci vzniku iritidy. Vhodná je v těchto případech také ochrana oka tmavými brýlemi, které při fotofobii mírní intenzitu dráždícího světla.

V úvahu přichází i operativní léčba suchého oka. Ta může zabránit odtoku slz z oka fyziologickou cestou, tj. slznými body do slzného vaku a odtud do nosní dutiny. V těchto případech se provádí umělý uzávěr slzných bodů, umístěných na intermarginální plošce, přiléhající k bulbu ve vnitřní - nazální části dolního víčka. Uzávěru slzného bodu dosáhneme snesením epitelu dolního slzného bodu a suturou jeho okrajů. Zákrok přichází v úvahu u jedinců se SS, u nichž je zachována zbytková sekrece slz a nemocný z určitých důvodů nemůže provádět pravidelnou instilaci očních kapek.

Při postižení vnitřních orgánů a pohybového

ústroj se na léčbě pacientů se SS může podílet gastroenterolog, endokrinolog, gynekolog, nefrolog, hematolog, ftizeolog, onkolog, otorinolaryngolog či rehabilitační lékař. Součástí celkové terapie je i pravidelný denní režim s dostatkem času pro odpočinek (3).

Stomatologická léčba

Péče o slinné žlázy a dutinu ústní je doménou stomatologů. Lze ji rozdělit do několika úrovní.

1) Substitute a stimulace sliny

Zatímco doplnění chybějící slzy je relativně snadné (existuje řada komerčních produktů typu umělé slzy, nahrazovány jsou malé objemy tekutiny, viz výše), náhrada sliny zůstává problematická (1,3,6). Příčin je více. Cena komerčně vyráběných preparátů je vysoká, přičemž nahrazovat je často zapotřebí relativně dosti velké objemy tekutiny. Aktuální doplnění chybějící sliny může být v určitých situacích společensky neúnosné. Většina xerostomických pacientů se po určité době adaptuje na doplňování orální tekutiny podle potřeby pomocí vody, minerálek, čajů, které lze mít při sobě během dne. Tyto tekutiny by neměly obsahovat sacharózu (součást prevalence zubního kazu).

Pouze u pacientů s částečně funkčními slinnými žlázami je možné pokusit se o stimulaci salivace. K medikamentózní stimulaci se nejčastěji užívá pilokarpin v přesně stanovených dávkách *pro dosi a pro die* (roztoky, žvýkačky, tablety) (1, 3, 37). Nedostaví-li se žádoucí efekt během 1 - 2 týdnů, je vhodné terapii ukončit. Efektivnější se jeví reflexní stimulace salivace pomocí žvýkaček (bez sacharózy) (3). Problémy nastávají u jedinců se snímatelnými protézami.

2) Terapie patologicky změněných velkých slinných žláz

Terapie ascendentních bakteriálních parotitid spočívá v dilatacích a vyplachování vývodů postižených žláz, v případě potřeby v celkovém podávání antibiotik, nejlépe dle výsledků bakteriologického vyšetření. U často recidivujících zánětů a afunkčních žláz jsou po zklidnění zánětlivého procesu indikovány chirurgické zákroky, které situaci definitivně řeší (podvaz Stenonova vývodu, exstirpace podčelistní žlázy) (24). Prů-

kaz cystických změn a rezistencí v podčelistní žláze je rovněž indikací k jejímu odstranění. Obtížnější je rozhodování o indikacích parotidektomie - důvodem k ní jsou zejména solidní léze (tumory, benigní lymfoepiteliální léze) a některé afekce cystického a difuzního charakteru (benigní lymfoepiteliální cysty, chronické parotitidy). Provedení tohoto zákroku při zánětlivě a vazivově změněné žláze je velice obtížné.

3) Terapie slizničních změn

Atrofické změny ústní sliznice, zejména hřbetu jazyka, nejsou stomatologickou péčí výrazněji ovlivnitelné a neupravují se obvykle ani při celkové terapii chronické atrofické gastritidy a anémie. V úvahu přichází jen ochrana vulnerabilní sliznice před mechanickou iritací při příjmu stravy, nošení snímatelných protéz, stomatologickém ošetřování. Citlivost sliznice lze krátkodobě snížit použitím slizničních protektiv - suspenzí obsahujících sukralfát, kaopektát, roztoků s obsahem glycerinu a benzydaminu. Ovlivnit rovněž nemůžeme ani přidružené poruchy chuti ve smyslu hypogeuzie.

V terapii orální kandidózy používáme kombinace slizničních antimykotik a antiseptik. U jedinců se sekundárním SS, při imunosupresivní a antibiologické terapii je kombinujeme s celkově podávanými azolovými antimykotiky (itraconazol, fluconazol), nejlépe na základě výsledků mykologického vyšetření. Dochází-li po terapii k recidivám kandidózy, je vhodné zahájit dlouhodobou profylaxi pomocí lokálně či celkově podávaných léčiv (3).

4) Terapie zubního kazu a jeho komplikací

Veškeré primární zubní kazy, vznikající v důsledku kombinace omezené tvorby sliny, dietních chyb a nedostatečné ústní hygieny, ošetřujeme podle obecně platných zásad, s využitím obvyklých výplňových materiálů. Je však nutné pracovat co nejpečlivěji! S podobným vědomím je zapotřebí endodonticky ošetřovat zuby se zánětlivě změněnou či odumřelou zubní dřeví.

Složitější je situace při ošetřování sekundárních zubních kazů, často zasahujících subgingiválně. Při jejich čtenějším výskytu může ošetření nabývat na technické, časové a ekonomické náročnosti. U některých pacientů je nutné uvažovat o dlouhodobě provizorních i paliativních

způsobech stomatologického ošetření. Optimálním, avšak časově a finančně nejnáročnějším řešením je zhotovení plášťových korunek na všechny ošetřitelné zuby.

Doplnění chybějících zubů se rovněž řídí obecně platnými zásadami. Baze snímatelných zubních protéz lze zhotovit s využitím netraumatizujících, dlouhodobě rezilientních materiálů.

Spornou kapitolou stomatologického ošetření jedinců se SS je možnost využití dentálních implantátů ke kotvení zubních protéz. Většina autorů se kloní k názoru, že jakékoli autoagresivní onemocnění je kontraindikací pro zavádění jakýchkoli implantátů (včetně dentálních) do lidského organismu (3).

Důležitou součástí péče o chrup pacientů se SS je prevence vzniku nových zubních kazů. Spočívá v úpravě ústní hygieny, je-li tato nedostatečná, v poučení o dietních zvyklostech s ohledem na hyposialii, v intenzivně prováděné lokální fluoridaci pomocí speciálních zubních past a ústních vod s obsahem fluoru, vápníku a některých enzymů, pomocí fluoridových gelů, laků a kompozitních nátěrových materiálů (3). Klinická hodnocení a dlouhodobé zkušenosti s užitím posledně jmenovaných novějších materiálů při hyposialii však dosud chybí. Při prokázaném zvýšeném množství zárodků kariogenního *Streptococcus mutans* ve slině se doporučuje redukce počtu viridujících orálních streptokoků pomocí výplachů dutiny ústní chlorhexidinem (3).

Dispensární péče pacienta se SS je možná u každého stomatologa. Kontrolní vyšetření by měla být prováděna 3 - 4-krát ročně.

Shrnutí

V současnosti pohlížíme na SS jako na závažné chronické autoagresivní onemocnění neznámého původu. Nejedná se o nijak vzácnou chorobu. Její klinický obraz je rozmanitý. U většiny pacientů, mezi nimiž dominují ženy středního a vyššího věku, jsou dobře vyjádřeny subjektivní potíže plynoucí z nedostatku slin a slz.

Úkolem oftalmologa při SS je zjistit přítomnost a stupeň suché keratokonjunktivitidy a reagovat přiměřenou lokální léčbou. Diagnostika i konzervativní léčba jsou plně v silách příslušného ambulantního oftalmologa.

Stomatologická péče by měla být součástí

komplexního přístupu k pacientům se SS. Příčin xerostomie a hyposialie je více a je nutné je rozlišovat. Orální symptomatologie SS se neomezuje pouze na morfologické a funkční změny velkých slinných žláz. Další patologické změny lze prokázat na ústní sliznici a na chrupu. Ošetření velkých slinných žláz a ústní sliznice je nutné provádět na specializovaných, nejlépe klinických pracovištích, zabývajících se touto problematikou. Ošetření chrupu, jež potřebují téměř všichni nemocní se SS, musí být prováděno exaktně. Není však vázáno na výše uvedená specializovaná pracoviště. Jeho součástí je i profylaxe zubního kazu.

Celkovou terapii pacientů se SS obvykle řídí odborný lékař s erudicí klinického imunologa či revmatologa.

Onemocnění má nepříznivý dopad na fyzickou a psychickou kondici pacienta, na jeho společenský, profesní a rodinný život. Novější epidemiologické údaje dokazují, že navzdory vyšší morbiditě nevykazují jedinci se SS při srovnání s ostatní populací žádné odchylky v mortalitě (věk, příčiny) (16,27). Tyto skutečnosti jsou důvodem pro to, abychom k pacientům se SS přistupovali s maximální snahou o porozumění pro jejich zdravotní problémy.

Literatura

1. Askari AD, Vivino FB: Current concepts in the evaluation and treatment of Sjogren's syndrome. Version 1. Arlington Heights: ACCESS Medical Group, 1999: 14.
2. Bowman SJ, Hamburger J, Ainsworth J et al. The health status of and health resource utilization by patients with primary Sjogren's syndrome. Book of Abstracts. VII International Symposium on Sjogren's syndrome. Venice, 1999: 3.
3. Carson S, Harris EK. The new Sjogren's syndrome handbook. Oxford: Oxford University Press, 1998: 230.
4. Dawson LJ, Holt DJ, Higham SM, et al. A comparison of salivary gland hypofunction in primary and secondary Sjogren's syndrome. Oral Dis 2001; 7: 28 - 30.
5. Dřížhal I, Nožička Z, Fixa B et al. Sjogrenův syndrom, klinický a histologický obraz, dělení, diagnostika. Lék Zpr LF UK (Hradec Králové) 1988; 33: 59 - 64.
6. Fox RI. 5th International Symposium on Sjogren's syndrome. Clinical aspects and therapy. Clin Rheumatol 1995; 14, Suppl 1: 17 - 19.
7. Gundbjörnsson B, Karlsson-Para A, Karlsson E et al. Clinical and laboratory features of Sjogren's syndrome in young women with previous postpartum thyroiditis. J Rheumatol 1994; 21: 215 - 219.
8. Harley JB, Alexander EL, Bias BW et al. Anti-Ro (SS-A) and anti-La (SS-B) in patients with Sjogren's syndrome. Arthritis Rheum 1986; 29: 196 - 206.
9. Hayashi Y. An essential role of apoptotic protease cascade in the pathogenesis of Sjogren's syndrome. Dent Japan 2001; 37: 16 - 19.

10. Höh H. Diagnostika suchého oka. Berlin: Dr. Mann Pharma Bausch und Lomb Worldwide Pharmaceuticals, 2001: 35.
11. Isenberg D: Sjögren's syndrome - a house of cards. *Clin Rheumatol* 1995; 14, Suppl 1: 8 - 10.
12. Krejsek J, Slezák R, Kopecký O et al: Elevation of serum soluble intercellular adhesion molecule-1 (sICAM-1) and beta-2-microglobulin in Sjögren's syndrome. *Clin Rheumatol* 1997; 16: 149 - 153.
13. Krejsek J, Slezák R, Kopecký O, Andrys C. Imunopatogeneze Sjögrenova syndromu: II. Buňkami zprostředkovaná imunita a autoprotilátková aktivita. *Čes Revmat* 1997; 5: 9 - 13.
14. Krejsek J, Slezák R, Kopecký O, Toušková M. Imunopatogeneze Sjögrenova syndromu: I. Indukce a rozvoj imunopatologické reaktivity. *Čes Revmat* 1997; 5: 3 - 8.
15. Manthorpe R, Asmussen K, Oxholm P. Primary Sjögren's syndrome: Diagnostic criteria, clinical features, and disease activity. *J Rheumatol* 1997; 24, Suppl 50: 8 - 11.
16. Manthorpe R, Manthorpe T. Epidemiology of primary Sjögren's syndrome (pSS). Book of Abstracts. VII International Symposium on Sjögren's syndrome. Venice, 1999: 2
17. Mark S, Gromnica-Ihle E. Differences between primary and secondary Sjögren's syndrome. *Clin Rheumatol* 1995; 14, Suppl 1: 24.
18. Michel BA. Rheumatologische Manifestationen und HIV-Infektion. *Schweiz Rundschau Med* 1993; 82: 403 - 409.
19. Moutsopoulos HM. Sjögren's syndrome therapy: Future directions. *J Rheumatol* 1997; 24, Suppl 50: 33 - 34.
20. Ostuni PA, Andretta ML, Botsios C, Todesco S. Methods of diagnosis for the oral component of Sjögren's syndrome. Book of Abstracts. VII International Symposium on Sjögren's syndrome. Venice, 1999: 14.
21. Oxholm P, Asmussen K: Classification of disease manifestations in primary Sjögren's syndrome: Present status and a new proposal. *Clin Rheumatol* 1995; 14, Suppl 1: 3 - 7.
22. Reichlin M. The significance of autoantibodies in Sjögren's syndrome. Book of Abstracts VII International Symposium on Sjögren's syndrome. Venice 1999: 10
23. Saito T, Fukuda H, Takashi N et al. Sjögren's syndrome in the adolescent. Report of four cases. *Oral Surg* 1994; 77: 368 - 372.
24. Sazama L. Nemoci slinných žláz. 2. vyd. Praha: Avicenum, 1980: 122 - 131.
25. Sjögren H. Zur Kenntniss der Keratokonjunctivitis sicca. *Acta Ophthalmol* 1933; 11, Suppl 2: 1 - 151.
26. Sjögren H. Some problems concerning keratoconjunctivitis sicca and the sicca syndrome. *Acta Ophthalmol* 1951; 29: 33 - 47.
27. Skopouli FN. Clinical evolution and morbidity and mortality impact of primary Sjögren's syndrome. Book of Abstracts. VII International Symposium on Sjögren's syndrome. Venice, 1999: 19.
28. Slezák R. Význam sialografie v diagnostice Sjögrenova syndromu. *Prakt zubní Lék* 1995; 43: 131 - 138.
29. Slezák R. Biopsie labiálních slinných žlázek v diagnostice Sjögrenova syndromu. *Lék Zpr LF UK (Hradec Králové)* 2001; 46: 111 - 117.
30. Slezák R, Dřížhal I, Nožička Z, Šimůnek A. Lymphoepithelioma Schmincke - Régaud. *Prakt lékař (Praha)* 1993; 73: 381 - 382.
31. Stiller M, Golder W, Döring E, Biedermann T. Primary and secondary Sjögren's syndrome in children - a comparative study. *Clin Oral Invest* 2000; 4: 176 - 182.
32. Sullivan DA. Sex hormones and Sjögren's syndrome. *J Rheumatol* 1997; 24, Suppl 50: 17 - 32.
33. Šimůnek A, Krug J, Slezák R et al. Předoperační diagnostika nádorů velkých slinných žláz. *Lék Zpr (Hradec Králové)* 1991; 36: 15 - 24.
34. Venables P, Rigby SP. Viruses in the etiopathogenesis of Sjögren's syndrome. *J Rheumatol* 1997; 24, Suppl 50: 3 - 5.
35. Vitali C, Bombardieri S, European Study Group on Diagnostic Criteria for SS. The European classification criteria for Sjögren's syndrome (SS): Proposal for a modification of the rules for classification suggested by the analysis of the receiver operating characteristic (ROC) curve of the criteria performance. *J Rheumatol* 1997; 24, Suppl 50: 38.
36. Vitali C, Bombardieri S, Moutsopoulos HM. Preliminary criteria for the classification of Sjögren's syndrome. Results of a prospective concerted action supported by the European Community. *Arthritis Rheum* 1993; 36: 340 - 347.
37. Vivino FB, Al-Hashimi I, Khan Z et al. Pilocarpine tablets for the treatment of dry mouth and dry eye symptoms in patients with Sjögren's syndrome. *Arch Intern Med* 1999; 159: 174 - 181.
38. Witte T, Matthias T, Arnett F. Evaluation of IgA and IgG autoantibodies against alpha-phodrin as markers for Sjögren's syndrome. Book of Abstracts. VII International Symposium on Sjögren's syndrome. Venice, 1999: 12.
39. Wollheim FA. A humble gentleman at 100. *Clin Exp Rheumatol* 1999; 17: 648 - 652.

Adresa pro korespondenci / correspondence to:

Doc. MUDr. Radovan Slezák, CSc.,
 Stomatologická klinika LF UK & FN, Sokolská 581,
 500 05 Hradec Králové, Česká republika / Czech Republic.
 E-mail: slezak@fhk.cuni.cz

V příštím čísle:

Sjögrenův syndrom z pohledu gastroenterologa

Coming next issue:

Sjögren's syndrome, gastroenterologist's point of view