

UNIVERZITA KARLOVA  
FARMACEUTICKÁ FAKULTA V HRADCI KRÁLOVÉ  
KATEDRA BIOLOGICKÝCH A LÉKAŘSKÝCH VĚD



## BAKALÁŘSKÁ PRÁCE

# SJÖGRENŮV SYNDROM – ANAMNETICKÁ STUDIE

MICHAELA ROSECKÁ

Vedoucí diplomové práce: PharmDr. Petr Jílek, CSc.

HRADEC KRÁLOVÉ, 2018

## **Poděkování**

Děkuji PharmDr. Petru Jílkovi, CSc. za ochotu, cenné rady a připomínky, které mi poskytl při psaní bakalářské práce. Dále bych chtěla poděkovat MUDr. Ireně Lindrové za poskytnutí užitečných materiálů. Chtěla bych také poděkovat také lidem z facebookových skupin Sjögrenův syndrom a Sjögrens Syndrome Support Group za pomoc při vytvoření dotazníku a následně i jeho vyplnění, jelikož bez nich by nemohla praktická část mé bakalářské práce vůbec vzniknout. V neposlední řadě bych chtěla také poděkovat své mámě. Sama s tímto onemocněním statečně bojuje a je pro mě velkou inspirací.

„Prohlašuji, že tato práce je mým původním autorským dílem. Veškerá literatura a další zdroje, z nichž jsem při zpracování čerpala, jsou uvedeny v seznamu použité literatury a v práci jsou řádně citovány. Práce nebyla použita k získání jiného nebo stejného titulu.“

V Hradci Králové dne 26.4.2018

---

podpis studentky

## ABSTRAKT

Univerzita Karlova v Praze

Farmaceutická fakulta v Hradci Králové

Katedra biologických a lékařských věd

**Student:** Michaela Rosecká

**Školitel:** PharmDr. Petr Jílek, CSc.

**Název bakalářské práce:** Sjögrenův syndrom – anamnestická studie

**Cíl:** Cílem této práce bylo seznámení s problematikou tohoto závažného onemocnění a porovnání kvality života diagnostikovaných u nás a v cizině.

**Hlavní poznatky:** Sjögrenův syndrom je autoimunitní onemocnění s postižením exokrinních žláz. Patogeneze tohoto onemocnění je stále nejasná, ale znalosti o zapojení různých buněk a cest vedoucích ke vzniku autoimunity se neustále rozšiřují. Nejčastějším příznakem je suchost očí a úst, ale u pacientů se často vyskytují i problémy muskuloskeletální či systémové postižení organismu. Sjögrenův syndrom také přináší zvýšené riziko rozvoje lymfoproliferativního onemocnění.

**Závěry:** Pokusy o vytvoření nových diagnostických kritérií svědčí o obtížích a současně velkém zájmu pochopit toto onemocnění. K přesné diagnostice by měla sloužit zejména laboratorní diagnostika v kombinaci s provedením vhodných testů. Přesto je pro lékaře stále problém toto onemocnění bezpečně identifikovat a Sjögrenův syndrom tak stále zůstává neznámým a podceňovaným autoimunitním onemocněním.

## ABSTRACT

Charles University in Prague

Faculty of Pharmacy in Hradec Králové

Department of Biological and Medical Sciences

**Student:** Michaela Rosecká

**Supervisor:** PharmDr. Petr Jílek, CSc.

**Title of Bachelor thesis:** Sjögren's syndrome – anamnestic study

**Background:** The aim of this work was to get acquainted with the problems of this serious illness and the comparison of the quality of life diagnosed in the Czech Republic and abroad.

**Main findings:** Sjögren's syndrome is an autoimmune disease with exocrine gland disorders. The pathogenesis of this disease is still unclear, but knowledge of the involvement of various cells and the pathways leading to autoimmunity is increasing. The most common symptom is dryness of the eyes and mouth, but patients often have problems with musculoskeletal or systemic damage of the body. Sjögren's syndrome brings an increased risk of developing lymphoproliferative disease.

**Conclusions:** Attempts to create new diagnostic criteria indicate the difficulty and great interest in understanding this disease. Accurate diagnosis should be performed by laboratory diagnostics in combination with appropriate tests. Still, it is a problem to identify this disease safely and Sjögren's syndrome remains an unknown and underestimated autoimmune disease.

# OBSAH

Zkratky	9
1 Úvod	10
2 Zadání – cíl práce	10
3 Role imunitního systému	11
3.1 Imunitní systém	11
3.2 Autoimunita	11
3.2.1 Fyziologická autoimunita	11
3.2.2 Autoagrese a autoreaktivita	12
3.2.3 Čtyři základní parametry autoimunitní choroby	12
4 Základní informace o Sjögrenově syndromu	13
4.1 Historie	13
4.2 Definice	13
4.3 Rozdělení	14
4.4 Patogeneze	15
4.4.1 T lymfocyty	15
4.4.2 B lymfocyty	16
4.4.3 Protilátky	16
4.4.4 Souhrn	16
4.5 Etiologie Sjögrenova syndromu	17
4.6 Epidemiologie Sjögrenova syndromu	17
5 Sjögrenův syndrom z pohledu stomatologa	18
5.1 Slinné žlázy	18
5.2 Orální komponenta Sjögrenova syndromu	18
5.2.1 Postižení slinných žláz	18
5.2.2 Sliny a jejich podíl na etiologii zubního kazu	19
5.2.3 Postižení ústní sliznice	19
5.3 Zbytnění příušní žlázy	20
5.3.1 Sialoadenitida	20
5.3.2 Lymfomy	20
6 Sjögrenův syndrom z pohledu oftalmologa	21
6.1 Slzy	21
6.2 Oční komponenta Sjögrenova syndromu	21
6.2.1 Syndrom suchého oka	21
6.2.2 Diagnóza DED	21
6.2.3 Další oční příznaky	21
7 Sjögrenův syndrom z pohledu gastroenterologa	22
7.1 Jícen	22
7.2 Žaludek	22
7.3 Tenké a tlusté střevo	22
7.4 Játra a žlučové cesty	23
7.5 Pankreas	23
8 Systémové projevy Sjögrenova syndromu	23
8.1 Muskuloskeletální postižení	24
8.2 Postižení kůže	24
8.3 Plicní postižení	25
8.4 Renální postižení	25
8.5 Neurologické postižení	25
8.6 Postižení štítné žlázy	25
8.7 Vaginální suchost	25
8.8 Lymfomy	25

9	Bolest, únava a kvalita života	26
9.1	Bolest	26
9.1.1	Úvod	26
9.1.2	Kloubní projevy	27
9.1.3	Neuropatická bolest	27
9.2	Únava	28
9.3	Kvalita života	28
10	Sjögrenův syndrom a těhotenství	28
10.1	Vliv těhotenství na Sjögrenův syndrom	29
10.2	Vliv Sjögrenova syndromu na těhotenství	29
10.3	Management těhotenství u žen se SjS	29
11	Diagnostika	30
11.1	Objektivní vyšetření sicca projevů	30
11.1.1	Vyšetření očních projevů	30
11.1.2	Vyšetření orálních projevů	31
11.2	Histopatologie	31
11.3	Autoprotilátky	32
11.4	Další laboratorní markery	34
12	Diagnostická kritéria	34
12.1	AECG kritéria (2002)	34
12.2	ACR kritéria (2012)	35
12.3	ACR/EULAR KRITÉRIA (2016)	36
13	Léčba	36
13.1	Preventivní léčba	36
13.2	Lokální léčba	36
13.2.1	Oftalmologická léčba	36
13.2.2	Stomatologická léčba	37
13.2.3	Ostatní léčba	37
13.3	Systémová léčba	37
13.4	Biologická léčba	38
13.4.1	Infliximab	40
13.4.1.1	Definice	40
13.4.1.2	Mechanismus účinku	40
13.4.2	Adalimumab	40
13.4.2.1	Definice	40
13.4.2.2	Mechanismus účinku	40
13.4.3	Golimumab	40
13.4.3.1	Definice	40
13.4.3.2	Mechanismus účinku	40
13.4.4	Certolizumab pegol	40
13.4.4.1	Definice	40
13.4.4.2	Mechanismus účinku	41
13.4.5	Etanercept	41
13.4.5.1	Definice	41
13.4.5.2	Mechanismus účinku	41
13.4.6	Shrnutí	41
14	Praktická část	42
14.1	Hypotézy a cíle	42
14.2	Dotazníková studie	43
15	Výsledky	44
15.1.1	Analýza jednotlivých otázek	44
16	Diskuze	59
16.1	Zhodnocení dosažených cílů	59

16.2 Potvrzení/vyvrácení hypotéz	60
17 Závěr	62
Seznam literatury	63
Seznam obrázků a grafů	66
Seznam tabulek	67
Přílohy	68
Příloha č. 1 – Algoritmus diagnostiky (Ciferská et al. 2006)	68



## ZKRATKY

<b>ZKRATKA</b>	<b>PŮVOD</b>	<b>ČESKÝ PŘEKLAD</b>
<b>ANA</b>	antinuclear antibody	antinukleární protilátky
<b>BAFF</b>	B-cell activating factor	faktor aktivující B lymfocyty
<b>DED</b>	dry eye disease	syndrom suchého oka
<b>DMARDs</b>	disease modifying antirheumatic drugs	chorobu modifikující antirevmatické léky
<b>EBV</b>	Epstein-Barr virus	virus Epstein-Barrové
<b>ENA</b>	extractable nuclear antigens	autoprotilátky proti extrahovatelným nukleárním antigenům
<b>HLA</b>	human leucocyte antigen	hlavní histokompatibilní systém člověka
<b>HCQ</b>	hydroxychloroquine	hydroxychlorochin
<b>IFN</b>	interferon	interferon
<b>Ig</b>	immunoglobulin	imunoglobulin
<b>IMID</b>	immune mediated inflammatory disorders	imunitní onemocnění zprostředkované zánětem
<b>IL</b>	interleukin	interleukin
<b>IS</b>	immunity systém	imunitní systém
<b>MALT</b>	mucosa associated lymphoid tissue	---
<b>MHC</b>	major histocompatibility complex	hlavní histokompatibilní komplex
<b>NSAIDs</b>	nonsteroidal anti-inflammatory drug	nesteroidní antiflogistika/antirevmatika
<b>pSjS</b>	primary Sjögren´s syndrome	primární Sjögrenův syndrom
<b>RA</b>	rheumatoid arthritis	revmatoidní artritida
<b>RF</b>	rheumatoid factor	revmatoidní faktor
<b>SjS</b>	Sjögren´s syndrome	Sjögrenův syndrom
<b>SLE</b>	systemic lupus erythematosus	systémový lupus erythematosus
<b>SNF</b>	small-fibre neuropathy	neuropatie malých vláken
<b>T<sub>H</sub></b>	helper T cell	pomocné T lymfocyty
<b>T<sub>REG</sub></b>	regulatory T cell	regulační T lymfocyty
<b>TCR</b>	T-cell receptor	T-buněčný receptor
<b>TLR</b>	Toll-like receptor	---
<b>TNF</b>	tumor necrosis factor	tumor nekrotizující faktor

# 1 ÚVOD

Sjögrenův syndrom se řadí do kategorie onemocnění, o kterých běžná a mnohdy i odborná veřejnost ví velmi málo. Může se vyskytnout v každém věku, u mužů i u žen, přesto jsou více ohrožené ženy ve zralejším věku. Rozhodně se nejedná o onemocnění, které je vyléčeno během měsíce, diagnostika a následná léčba Sjögrenova syndromu je během na dlouhou trať. Přesto ovlivňuje život tisícům lidí, kteří mnohdy ani netuší, co stojí za jejich zdravotními problémy. Ale co je to tedy ten Sjögrenův syndrom? To se snažím objasnit ve své bakalářské práci.

Velkým přispěním byla dotazníková studia, která mi pomohla nahlédnout do života nemocných, jejichž každodenním problémem je suchost. Asi každému někdy „vyschlo v krku“, ale kdo z nás si umí představit, že by s tím žil po zbytek svého života? Neustálé kapání do očí, zapíjení suchého jídla, které nemůžete spolknout, k tomu ještě únava bez zjevné příčiny a bolest svalů nebo kloubů, tak nějak asi vypadá den nemocného se „Sjögrenem“.

## 2 ZADÁNÍ – CÍL PRÁCE

- rešerše literatury
- charakterizace onemocnění
- projevy onemocnění a jejich diagnostika
- dotazníková studie
- vyhodnocení výsledků, jejich interpretace a závěrečná diskuze s využitím získaných znalostí

## 3 ROLE IMUNITNÍHO SYSTÉMU

### 3.1 Imunitní systém

Imunitní systém (IS) je součástí našeho těla, kterou nevidíme a ani si na ni nemůžeme sáhnout, přesto se bez něj neobejdeme. Je to náš ochranný štít, který toleruje vlastní struktury a zároveň likviduje struktury cizí a nebezpečné.

Imunitní systém vznikl jako ochrana před mezidruhovým křížením, avšak prošel mnoha změnami. V dřívějších dobách byl studován pouze mikrobiology jako obrana před patogeny, teprve později se ukázalo, že IS nechrání tělo pouze proti mikrobům, ale také například před nádorovým bujením. Pokud se ale poruší regulační mechanismy, které chrání normální zdravé buňky, dojde k poruše rozpoznávání, co je „dobré“ a co „zlé“. Pak se štít rychle změní ve zbraň, která je použita v boji proti jeho majiteli. Takovou imunopatologickou reakci nazýváme autoimunitou nebo alergií (Ferenčík et al. 2005a).

### 3.2 Autoimunita

Pod pojmem autoimunita si můžeme představit jakousi přecitlivělost IS. Na této přecitlivělosti se podílejí imunopatologické reakce II. typu (cytotoxické), III. typu (tvorba imunokomplexů), na těchto reakcích se podílejí autoprotilátky typu imunoglobulinu M a G (IgM a IgG), a IV. typu (opožděná přecitlivělost), kde se uplatňují buňky (nejčastěji lymfocyty T) (Ferenčík et al. 2005b).

Autoimunitní onemocnění jsou v současné době velmi rozšířená. Asi 4 % obyvatel Severní Ameriky a Evropy nějakou autoimunitní chorobou (Ferenčík et al. 2005b).

Autoimunitní reakce vzniká jako následek jisté „zbrklosti“ nebo velké „usilovnosti“ IS. Ten pak napadá vše kolem sebe bez ohledu na to, zda se jedná o buňky těla vlastní, což má za následek jejich poškození, které je často nevratné. Pokud napadá jenom jeden typ buněk, hovoříme o orgánově specifických autoimunitních chorobách, pokud je mu to, tak říkáme „jedno“, jakou buňku napadne, mluvíme o systémových autoimunitních onemocněních (Ferenčík et al. 2005b).

IS v boji proti vlastním buňkám využívá jako „zbraň“ lymfocyty. B lymfocyty tvoří protilátky proti vlastním antigenům. Tyto protilátky nazýváme autoprotilátkami a hrají důležitou roli při rozvoji mnoha autoimunitních onemocněních. T lymfocyty napadají buňky těla, které nejsou nijak pozměněné. Hovoříme pak o autoreaktivních T lymfocytech (Ferenčík et al. 2005b).

#### 3.2.1 Fyziologická autoimunita

Z předešlého textu by mohlo být patrné, že autoimunitní reakce tělu pouze škodí, ale není tomu tak. IS ničí i naše buňky, ale v rozumné míře a vždy se jedná o buňky poškozené. Může jít o fagocytózu buněk v apoptóze, napadení buněk obsahujících vir nebo nádorových buněk. IS vždy reaguje na ohrožení organismu a takovéto buňky jsou pro tělo přímým ohrožením. Tomuto jevu se říká imunologická tolerance a vyvíjí se ještě v nitroděložním životě. Lymfocyty, které rozpoznávají vlastní antigeny, jsou ničeny ještě

před vstupem do organismu. Tomuto mechanismu se říká klonální delece. Pokud se stane, a stát se to samozřejmě může, že takovýto lymfocyt přes tuto „kontrolu“ projde, může být zastaven ještě pomocí B nebo T buněčné anergie. Ta spočívá s v tom, že příslušný lymfocyt, po styku s vlastním antigenem, který rozpoznal, nedostane „potvrzení akce“, tedy kostimulační signál, potřebný k dalšímu jednání a podrobí se apoptóze (Ferenčík et al. 2005b).

Pokud oba tyto mechanismy selžou a během embryonálního vývoje se nepodaří tyto autoreaktivní lymfocyty zničit, má tělo ještě jedno „eso v rukávu“. Tím je regulační klonální inhibice, které se účastní regulační T lymfocyty ( $T_{REG}$ ). Ty jsou schopny zastavit a zničit autoreaktivní lymfocyty nebo alespoň znemožnit jejich aktivaci antigenem přítomným na buňkách těla (Ferenčík et al. 2005b).

Všechny tři uvedené mechanismy chrání tělo před hrozbou autoimunitních chorob. Ty pak nastávají v situaci, kdy se, ať už z vnějších nebo vnitřních příčin, stanou tyto mechanismy nedostatečnými nebo dokonce nefunkčními (Ferenčík et al. 2005b).

Mimoto se v organismu za fyziologických podmínek vyskytují i autoprotilátky, nejčastěji třídy IgM s nízkou afinitou (Ferenčík et al. 2005b).

### 3.2.2 Autoagrese a autoreaktivita

Ačkoliv by se mohlo na první pohled zdát, že jde o synonyma, není tomu tak. Zatímco autoreaktivita je fyziologická a nutná součást IS s obrannou a regulační funkcí důležitou pro udržení genetické individuality jedince, autoagrese je imunopatologický stav, který probíhá vždy formou poškozujícího zánětu a je vyvolávajícím faktorem autoimunitních chorob (Ferenčík et al. 2005b).

### 3.2.3 Čtyři základní parametry autoimunitní choroby

Americký imunolog německého původu Ernest Witebský spolu se svým žákem Noelem Rosem stanovily čtyři základní znaky autoimunitní choroby:

- poznání „terče“, na který autoimunitní proces útočí
- poznání „útočnicka“ (T lymfocyt x protilátka)
- imunizace zvířete pomocí antigenů z „terče“ (výskyt stejných patologických znaků)
- imunizace dalšího zvířete pomocí protilátek ze zvířete imunizovaného antigenem (výskyt stejných patologických znaků) (Ferenčík et al. 2005b)

Tyto parametry ale v dnešní době mnoho autoimunitních onemocnění, včetně Sjögrenova syndromu, nesplňuje. Nejčastěji se jedná o nerozpoznání útočnicka, popřípadě imunizace zvířete nevede k patřičné reakci.

## 4 ZÁKLADNÍ INFORMACE O SJÖGRENOVĚ SYNDROMU

### 4.1 Historie

Zmínky o keratokonjunktivitidě nalezneme již v 19. století, a to u Lebera (1882). O několik let později popisuje zduření slinných a slzných žláz s nálezem kulatobuněčné infiltrace, a tedy poruchou jejich funkce, v pracích Mikulicze (1888) (Ciferská et al. 2006).

Sjögrenův syndrom jako takový byl poprvé popsán Henrikem Sjögrenem, švédským oftalmologem, a to v roce 1933 v jeho disertační práci Zur Kenntnis der keratoconjunctivitis sicca (K poznání keratokonjunktivitidy sicca) na Karolínském institutu ve Švédsku. Zde použil termín keratoconjunctivitis sicca k odlišení vlastností očního povrchu od těch, které jsou vidět při deficitu vitamínu A, jež se nazývají xeroftalmie, tedy vysychání spojivky a rohovky oka. Poprvé tu popsal spojení mezi filamentózní konjunktivitidou a artritidou. Dalším, kdo pozoroval příznaky SS, byl Henri Gougerot, francouzský dermatolog, který v roce 1925 popsal tři pacienty se sicca syndromem a atrofií slinných žláz (Wan-Fai 2016a).

K rozlišení primárního a sekundárního SS došlo v šedesátých letech našeho století. Objevilo se také spojení s MALT lymfomem, což je non Hodgkinův lymfom B-buněčný nádor s plným názvem extranodální B-buněčný lymfom marginální zóny typu MALT (Mucosa associated lymphoid tissue). Chisholm a Mason zavedli svůj bodovací systém pro histologické vyšetření biopsie slinných žláz (Wan-Fai 2016a).

Autoprotilátky anti-SSA/Ro a anti-SSB/La byly poprvé identifikovány v roce 1969 a následně se ukázala asociace s primárním SS (Wan-Fai 2016a).

### 4.2 Definice

Sjögrenův syndrom (SjS) je progresivní autoimunitní onemocnění doprovázené zánětem, který postihuje především exokrinní žlázy, kde dochází k lymfocytární infiltraci a destrukci (Barone a Colafrancesco 2016). Nejvíce jsou postiženy slinné a slzné žlázy, ale, dle progresu onemocnění, klesá funkce i dalších exokrinních žláz (potní žlázy, pankreas, hlenové žlázy v bronších a střevech, poševní žlázy) (Ciferská et al. 2006).

Častá a pro většinu případů i charakteristická je přítomnost autoprotilátek anti-SSA/Ro a anti-SSB/La, které se vyskytují v 70–95 %, či revmatoidních faktorů (Ciferská et al. 2006; Bartůňková 2011).

Pro SjS bylo v historii použito několik pojmenování, jako například Gougerot-Houwer-Sjögrenův syndrom, Gougerot-Sjögrenův syndrom, Sjögren-Gougerotův syndrom, keratokonjunctivitis sicca, secreto-inhibitor-xerodermostenosis (spíše v cizojazyčné literatuře) nebo asi nejnámější název pro SjS sicca syndrom, který je ze všech názvů nejtrefnější. Siccus v latině znamená suchý nebo vysušený. Pacienti trpící tímto syndromem postrádají zvlhčování sliznice úst a nosní dutiny, oční bulvy a dalších postižených orgánů, tyto místa jsou tedy „suchá“.

Tři hlavní otázky týkající se SS by měly mít prospěch z výzkumu zvířecího modelu nebo srovnávací analýzy mezi těmito modely, které lépe napodobují toto onemocnění. Jsou to:

- 1) genetické a environmentální příčiny a rizikové faktory (etiologie)
- 2) časový průběh onemocnění (prognóza)
- 3) účinný terapeutický přístup (léčení)(de Paiva a Rocha 2015).

### **4.3 Rozdělení**

Sjögrenův syndrom se v současné době dělí na dva podtypy. Primární SjS (pSjS) je vlastní onemocnění. Ve starší literatuře se můžeme setkat i s označením Sjögrenova choroba nebo sicca syndrom. Rozdíl spočíval v příznacích. U sicca syndromu se jednalo o keratoconjunctivitis sicca a xerostomii, Sjögrenovu chorobu pak zastupovala triáda keratokonjunktivitida, parotitida a artritida. Sekundární SjS se vyskytuje u pacientů s jiným systémovým autoimunitním onemocněním jako např. systémový lupus erythematosus (SLE), revmatoidní artritida (RA) nebo sklerodermie (Fučíková 1997).

Toto rozdělení je velmi zjednodušené a rozhodně není ideální, jelikož neumožňuje hodnotit a zařadit některé formy nebo projevy onemocnění. Například Hashimotova tyreoiditida může pSjS předcházet nebo se projevovat společně s ním. Jinak se SjS chová i u pacientů v dětském věku. Rozdělení na primární a sekundární umožňuje rychlou a relativně snadnou orientaci v rozsáhlé směsici klinických manifestací SjS. Některé studie dokonce usuzují na závažnější průběh onemocnění u pacientů s diagnostikovanou primární formou. Podrobněji tuto problematiku řeší třídění podle Manthorpa, Asmussena a Oxholma na exokrinní a non-exokrinní formy pSjS (Slezák et al. 2003) (viz tabulka 1).

Tabulka 1 - Formy pSjS (Slezák et al. 2003)

<b>Exokrinní formy pSjS</b>	
<b>povrchová = superficiální</b>	postižení slinných žláz, slzných žláz, horních cest dýchacích, horní části trávicího traktu, kůže a genitálu
<b>vnitřní = interní</b>	postižení plic, pankreatu, kaudální části trávicího traktu, jater, ledvin
<b>monoklonální B lymfocytární</b>	postižení lymfatické tkáně – lymfomy, pseudolymfomy
<b>Non-exokrinní formy pSjS</b>	
<b>vaskulární zánětlivá</b>	postižení cév kůže, svalů, kloubů, sliznic, nervové soustavy
<b>vaskulární nezánětlivá</b>	Raynaudova choroba
<b>mediátory indukovaná</b>	horečky, únavnost, útlum hematopoézy
<b>endokrinní</b>	thyreoiditida

## 4.4 Patogeneze

Patogenezi primárního SjS dodnes lékaři zcela nerozumí, ale má se za to, že se na ni podílí celá řada faktorů. Původně se myslelo, že klíčovou roli v patogenezi pSjS hrají T lymfocyty, dnes se ale množí názory a důkazy o tom, že přinejmenším stejně důležité jsou i B lymfocyty (Both et al. 2017).

### 4.4.1 T lymfocyty

Přítomnost a někdy i převaha CD4+ T lymfocytů, tedy pomocných lymfocytů T<sub>H</sub>, v infiltrátech slinných žláz zdůrazňuje jejich podíl na patogenezi pSjS. Meta-analýzou se zjistilo, že existuje jistá souvislost mezi pSjS a hlavním histokompatibilním komplexem (MHC) II. třídy, který se vyskytuje na B lymfocytech, makrofázích a dendritických buňkách, což naznačuje, že prezentace autoantigenu je v patogenezi SjS zřejmě velmi důležitá. Předpokládá se, že T<sub>H1</sub> buňky jsou hlavním subtypem přispívajícím ke vzniku syndromu, jelikož jsou to právě ony, které váží MHC molekuly II. třídy iniciující imunitní odpověď. Kromě jiného se ve slinách pacientů s pSjS objevují ve zvýšeném množství protizánětlivé cytokiny, zejména interleukin 1b (IL-1b), interleukin 6 (IL-6), tumor nekrotizující faktor  $\alpha$  (TNF-  $\alpha$ ), interferon  $\gamma$  (IFN-  $\gamma$ ). Kromě buněk T<sub>H1</sub> se v místech zánětu při biopsii slinných žláz objevuje zvýšený počet T<sub>H17</sub>. Tyto buňky produkují

interleukin 17 (IL-17), jehož zvýšené množství (společně s interleukinem 18) v séru indukuje větší závažnost pSjS, zřejmě v důsledku udržování zánětu. Kromě toho byly ve slinných žlázách taktéž objeveny regulační lymfocyty T<sub>REG</sub>, jejichž zvýšená přítomnost bývá v důsledku většího poškození tkáně zánětem. T<sub>REG</sub> mají potlačující účinek na proliferaci a funkci ostatních T lymfocytů. Přes jejich větší přítomnost se zatím nepotvrdila jejich narušená funkce, a tudíž nemají nejspíše na patogenezi pSjS významný vliv (Both et al. 2017).

#### 4.4.2 B lymfocyty

B lymfocyty jsou imunitní buňky zodpovědně za sekreci protilátek a prezentaci antigenů. Při jejich vývoji v kostní dřeni se uplatňuje faktor aktivace B lymfocytů (BAFF), který napomáhá proliferaci, zrání a přežívání B lymfocytů a je primárně indukován INF- $\alpha$ -17 a INF-18. Je možné, že určité viry (virus Epstein-Barrové – EBV) nebo tvorba imunitního komplexu, aktivují Toll-like receptory (TLR), což vede k aktivaci mechanismů vrozené imunity. Ačkoliv se u pacientů s pSjS vyskytuje zvýšená aktivita TLR, specifická příčina nebyla dosud objevena. Zvýšené úrovně BAFF v oběhu a ve slinných žlázách u pacientů jsou spojené se zvýšenou aktivitou onemocnění, a tedy vyšším rizikem vzniku lymfomu z B lymfocytů (Both et al. 2017).

Tímto zjištěním byla podpořena hypotéza o aktivaci vrozené imunity, která vede ke vzniku autoimunitní reakce adaptivní imunity. Vzhledem k tomu, že BAFF je jakýmsi spojovacím článkem mezi vrozenou a získanou imunitou, je v hledáčku vědců jako potenciální terč terapie pSjS. První výsledky studií s anti-BAFF (belimumab) ukazují významný pokles aktivity onemocnění (Both et al. 2017).

Po rozpoznání antigenu se B lymfocyty dále diferencují a proliferují v tzv. zárodečných centrech. U pSjS jsou zárodečná centra umístěná v epitelu nelymfoidní tkáně, jakou jsou například slinné žlázy. Tvorba těchto center je dalším důležitým poznatkem v poznávání patogeneze SjS, jelikož je nejspíše odpovědná za trvalou stimulaci a aktivaci B lymfocytů pomocí folikulárních T<sub>H</sub> (Both et al. 2017).

#### 4.4.3 Protilátky

U pacientů s pSjS se často vyskytuje zvýšená hladina imunoglobulinů (Ig), konkrétně IgA a IgG. Hyperglobulinémie vede ke tvorbě imunokomplexů, které se mohou vysrážet ve velkých orgánech a vést k jejich trvalému poškození. Navíc je přítomnost protilátek anti-Ro/SSA a anti-La/SSB jedním z diagnostických kritérií SjS. Přítomnost těchto protilátek je spojená s časným nástupem onemocnění, zvětšením příušních žláz, extraglandulárními projevy a lymfocytární infiltrací žláz (Both et al. 2017).

#### 4.4.4 Souhrn

Zatím zůstává nejasné, jak tyto změny v získané imunitě ovlivňují průběh a klinické příznaky Sjögrenova syndromu. Tradiční názor, že chronický zánět, který postihuje exokrinní žlázy, vede k destrukci tkáně, nejspíše k patogenezi SjS přispívá jen částečně. Vzájemná souvislost mezi množstvím poškozené tkáně zjištěné biopsií dané žlázy a měřeným poklesem produkce tekutin je velmi malá. Pokud si jako příklad vezmeme slinnou žlázu, pak produkce slin je často menší, než by se dalo očekávat z klinického i histologického hlediska (Both et al. 2017).



## 4.5 Etiologie Sjögrenova syndromu

Etiologie je stejně jako patogeneze tohoto syndromu značně zahalena tajemstvím. Je velmi málo důkazů o dědičnosti této nemoci nebo o dalších genetických rizicích. Markery HLA (Human Leucocyte Antigen) II. třídy HLA-A1, HLA-B8 nebo haplotyp HLA-DR3/DQ2 je u bělochů spojený s jistou citlivostí k SjS. HLA-DR3 je pak spojen s produkcí protilátek anti-Ro/SSA a anti-La/SSB. Několik chromosomálních intervalů prokázalo jistou genetickou predispozici k SjS, ale alely, které by tuto hypotézu potvrdily, zatím nebyly objeveny (Kurien a Scofield 2016).

Díky větší prevalenci tohoto onemocnění u žen se uvažuje o tom, že v etiologii této i dalších autoimunních onemocnění, hrají nějakou roli estrogenní a/nebo androgenní deficit (Kurien a Scofield 2016). Úloha nedostatku estrogenů je jedním z možných vysvětlení převahy žen v řadách pacientů se SjS. Studie na zvířatech, především na myších, ukazují korelaci mezi sníženou hladinou estrogenu a symptomy podobné SjS. Myši s inaktivovanými aromatázovými geny, a tudíž neschopností syntetizovat estrogen, vyvinuly známky autoimunity, které připomínají Sjögrenův syndrom (Nair a Singh 2017). Vliv pohlavních hormonů jistě není zanedbatelný. V dnešní době se velmi hovoří o protektivním účinku androgenů na postižení oka při SjS (Slezák et al. 2003). Agonisté estrogenových receptorů mohou mít potenciál pro prevenci a léčbu autoimunních exokrinopatií, jako je Sjögrenův syndrom. Studie na člověku však zatím ukázaly kontrastní výsledky (Nair a Singh 2017).

Z biopsie slinných žláz, obzvláště lymfocytárních infiltrátů a epiteliálních buněk, bylo v těchto buňkách objeveno DNA a antigeny EBV. Taktéž se ukázalo, že pacienti mají zvýšené protilátky proti EBV. Tyto poznatky ale nejsou specifické jen pro SjS. Byly prokázány molekulární mimikry mezi La/SSB a retrovirálním proteinem. To naznačuje, že v patogenezi SjS mohou být důležitým hráčem i retroviry. Taktéž byl pozorován jistý vliv adenovirů, konkrétně adenovirové infekce, indukují redistribuci lokalizace La/SSB, což může vyvolat nežádoucí autoimunitní reakci (Kurien a Scofield 2016).

## 4.6 Epidemiologie Sjögrenova syndromu

Sjögrenův syndrom je jedno z nejčastějších systémových autoimunitních revmatických onemocnění. Nejčastěji postihuje ženy, a to v poměru 9:1, někdy je uváděno dokonce 13:1. Populační prevalence se pohybuje v rozmezí 0,5-1,56 % v závislosti na použitých diagnostických kritériích. Typicky se pSjS diagnostikuje v páté až šesté dekádě života, ale může se vyskytnout v jakémkoliv věku (Wan-Fai 2016a). Jiný autor uvádí, že se vyskytují dokonce dvě období v životě ženy, kdy se tato nemoc nejčastěji projeví, a to v období po menarché (10-20 let) a období menopauzy (okolo 50. roku), což nejspíše souvisí s hormonálními výkyvy v těchto obdobích (Fox 2005). Výskyt této nemoci u dětí je možný, ale jedná se o vzácné případy. Stejně raritní je i familiární výskyt SjS. Existují však důkazy o častějším výskytu jiných autoagresivních chorob v souvislosti s výskytem SjS v rodině (Slezák et al. 2003).

## 5 SJÖGRENŮV SYNDROM Z POHLEDU STOMATOLOGA

### 5.1 Slinné žlázy

Slinné žlázy představují zvláštní skupinu sekrečních orgánů. Pro lidský organismus jsou nenahraditelné a mají bezpočet funkcí. Mají značný vliv na celkový stav člověka, zejména na orgány ústní dutiny a trávicího systému (Mazánek et al. 1999a).

Z fyziologického hlediska se slinné žlázy prostřednictvím produkce slin uplatňují v mnoha směrech. Trávicí funkcí slin je zvlhčování sousta, činnost trávicích enzymů (ptyalin, lipázy). Ochrannou funkci zastupují baktericidní a bakteriostatické vlastnosti, jež vykazují lysozym, baktericidiny, tropiny a mucin. Další ochrannou funkcí je vylučování různých toxických látek. Ve slinách také jde prokázat množství látek, které mají vztah k různým chorobám. Slinné žlázy produkují hormon parotin, který má vliv na růst zubů, chrupavky a kostí (Mazánek et al. 1999a).

### 5.2 Orální komponenta Sjögrenova syndromu

Orální poškození je způsobené buněčnou infiltrací slinných žláz a jejich následnou fibrotizací, což vede k omezení produkce slin a následně ke vzniku patologického poškození okolních tkání (Slezák et al. 2003).

#### 5.2.1 Postižení slinných žláz

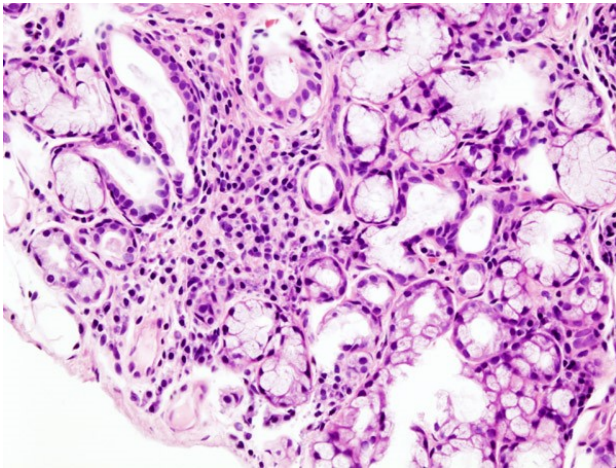
Úbytek žláзовého parenchymu u velkých i malých slinných žláz se projevuje jako snížená produkce (hyposialie) až úplné chybění slin (asialie) (Slezák et al. 2003).

Postižení velkých slinných žláz se projevuje zejména při jídle, kdy mají pacienti v důsledku xerostomie (pocit sucha v ústech) zvýšenou citlivost na kořeněná jídla a problémy s příjmem suché stravy, kterou musí často zapíjet (Mazánek et al. 2017; Slezák et al. 2003). Dostavuje se „příznak sušenky“. Ten spočívá v tom, že se pacienta zeptáme, zda je schopen sníst slanou sušenku bez příjmu tekutin. Pacient s hyposalivací projeví znechucení nad představou suchého a slaného jídla. Další stížnosti pacientů jsou na přilnavost jídla k patru a zubům, což je jedním z důvodů větší kazivosti chrupu (Ciferská et al. 2006).

Postižení malých slinných žláz vede k chybění slin v době klidu. Projevuje se jako zhoršené mluvnické schopnosti (Slezák et al. 2003).

Xerostomie může vést k sekundárním problémům, jako je ústní kandidóza (33%), zubní kaz (65%) a onemocnění parodontu (Both et al. 2017).

Obrázek 1 - Histopatologický obraz lymfocytární infiltrace v malé slinné žláze  
([https://upload.wikimedia.org/wikipedia/commons/6/61/Sjogren\\_syndrome\\_%282%29.jpg](https://upload.wikimedia.org/wikipedia/commons/6/61/Sjogren_syndrome_%282%29.jpg))



### 5.2.2 Sliny a jejich podíl na etiologii zubního kazu

Složení, a především množství slin se zásadní měrou podílí na rozvoji zubního kazu. Sliny slouží jako pufrovací systém dutiny ústní, který chrání sklovinu před odvápnováním způsobeným kyselými produkty bakterií, které produkují v závislosti na hodnotě pH v ústech. Sliny jsou zároveň nosiči minerálů, které napomáhají obnově již poškozené skloviny. Zároveň sliny obsahují antimikrobní látky, za všechny vzpomeňme alespoň lysozym, které ovlivňují složení i množství plaku. Pacienti se SJS jsou kvůli xerostomii vystaveni daleko většímu riziku vzniku zubního kazu než normální populace. (Mazánek et al. 1999b).

Zubní kazy lze rozdělit na primární, které se tvoří nezvykle rychle a nalézáme je i na neobvyklých místech jako jsou plošky předních zubů, a sekundární, které se vytváří u dříve zhotovených výplní či korunek. Následné komplikace zubního kazu jsou často důvodem předčasné ztráty chrupu a jeho nahrazení snímatelnou zubní protézou (Slezák et al. 2003).

### 5.2.3 Postižení ústní sliznice

Díky snížené produkci slin se snižuje i množství mucinu, čímž se sliznice úst stává citlivější a zranitelnější (Slezák et al. 2003). Nejvíce se změny dotýkají jazyka, který je oschlý, částečně nebo zcela vyhlazený, matně voskově lesklý, členěný na malá pravidelná políčka (Mazánek et al. 2017). Častější jsou také orální kandidózy, které mohou být asymptomatické (Carr et al. 2012). Typický je také zvýšený výskyt sooru, což je přemnožení kvasinky *Candida albicans* v dutině ústní, které nejčastěji postihuje děti, zejména novorozence a kojence (Ciferská et al. 2006).

## 5.3 Zbytnění příušní žlázy

### 5.3.1 Sialoadenitida

Postižení slinných žláz se nemanifestuje pouze v dutině ústní, ale také mimo ni. Jedním z projevů takového to poškození je sialoadenitida, která se projevuje nežádoucími, poměrně krátkodobými otoky slinných žláz. Může být způsobena bakteriemi, viry nebo akutním zhoršením chronické, často bakteriální, sialoadenitidy. Pacienti si stěžují na bolest, zvýšenou teplotu až horečku. Virové infekce se projevují otokem, ale ne vždy zhoršením sekrece slin (Wan-Fai 2016c).

### 5.3.2 Lymfomy

Pokud se u pacienta projevuje perzistující neznámé zbytnění příušních žláz, musí se přikročit k dalšímu vyšetření, jelikož u pacientů s pSjS je prokázána vyšší frekvence výskytu maligních lymfomů non-Hodgkinova typu ve srovnání s běžnou populací (viz tabulka 2). S velkou pravděpodobností jde o důsledek hyperreaktivity B lymfocytů (Slezák et al. 2003).

Tabulka 2 - Příčiny zbytnění příušní žlázy při Sjögrenově syndromu (Slezák et al. 2003)

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

## **6 SJÖGRENŮV SYNDROM Z POHLEDU OFTALMOLOGA**

### **6.1 Slzy**

Slzy obsahují tři složky. Z 99 % jde o vodu, zbylé procento náleží solím, bílkovinám a jiným organickým látkám. Stejně jako sliny obsahují i antimikrobní látky.

### **6.2 Oční komponenta Sjögrenova syndromu**

#### **6.2.1 Syndrom suchého oka**

Očním projevem Sjögrenova syndromu je syndrom suchého oka (DED – dry eye disease) neboli keratoconjunctivitis sicca (Slezák et al. 2003). Prvním, kdo rozlišil keratoconjunctivitis sicca od xeroftalmie byl Henrik Sjögren (Wan-Fai 2016a). Příčinou tohoto stavu jsou patologické změny slzné žlázy, které jsou podobné těm, které probíhají ve žláze slinné (Slezák et al. 2003). Jedná se tedy o buněčnou infiltraci lymfocyty. Buňky slzných žláz podstupují buněčnou smrt, což má za následek sníženou produkci slz vedoucí k nedostatku vodné složky slz (Kuklinski a Asbell 2017). Dochází ke zvýšení osmolality slz a jejich zvýšenému odpařování (Slezák et al. 2003). Subjektivně se nedostatek slz projevuje jako dráždění a pocit pálení v očích. Objektivně pozorujeme častější mrkání, zarudnutí očního povrchu či ztlustění okraje řas (Kozák et al. 2017). Později dochází k fotosenzibilitě, někdy i fotofobii (Slezák et al. 2003).

#### **6.2.2 Diagnóza DED**

Právě diagnostika DED bývá prvním krokem k detekci Sjögrenova syndromu. Vyhodnocují se jak oční symptomy, tak příznaky. Bohužel neexistuje žádný optimální test pro diagnostiku DED v důsledku špatné opakovatelnosti některých klinických testů (Kuklinski a Asbell 2017).

#### **6.2.3 Další oční příznaky**

Nedostatek slz vede k poškození buněk epitelu spojivky, později i rohovky. Právě při poškození buněk rohovky může dojít ke tvorbě filament, což jsou jednotlivé i vícečetné jemné přívěsky, na které má vliv pohyb víčka. Pacienti takovýto stav popisují jako pocit cizího tělesa nebo řezání v očích (Slezák et al. 2003).

Pokud se tyto stavy neléčí, dochází ke komplikacím v podobě infekce, ve vzácných případech může dojít ke vzniku rohovkového infiltrátu, což je neohraničené lokální zašednutí povrchu rohovky s možným vznikem rohovkového vředu. Neléčený může vést až k perforaci rohovky, která vede až ke ztrátě zraku v důsledku endoftalmitidy, tedy zánětu všech nitroočních tkání. Naštěstí je tento stav v dnešní době velmi vzácný, přesto je s ním nutné počítat (Slezák et al. 2003).

## 7 SJÖGRENŮV SYNDROM Z POHLEDU GASTROENTEROLOGA

Gastroenterologické potíže jsou třetím nejčastějším problémem pacientů se SjS. Gastrointestinální a hepatobiliární problémy jsou velmi časté a také velmi různorodé. Nějakou jejich formou trpí až 80 % pacientů se SjS (Rejchrt a Bure, 2004).

### 7.1 Jícen

Dysfagie jícnu je častým příznakem. Porucha polykání totiž nemusí být spojena jen s nedostatečnou produkcí slin, ale i s porušenou motilitou jícnu. Až 90 % pacientů má poruchy kontraktility v horní třetině jícnu, 40 % pak v dolní třetině. U 10-20 % pacientů jsou nalézány vazivové prstence, které mohou způsobovat dysfagii jícnu. Refluxní choroba jícnu je také častou obtíží SjS a to až u 27 % pacientů. Chybění slin je projevuje i při samoočišťovacích mechanismech (Rejchrt a Bure, 2004).

### 7.2 Žaludek

Nevolnost, bolest břicha a dyspepsie patří k dalším častým příznakům u nemocných se SjS. Většinou se jedná o funkční symptomy, výjimkou ale nejsou ani dyspepsie organické nebo sekundární (Rejchrt a Bure, 2004).

Chronická gastritida se u pacientů se SjS vyskytuje asi dvakrát častěji (80 % u SjS versus 40 % ve stejné věkové skupině – 41-65 let). V tomto případě tedy nezáleží na věku postiženého. Výskyt *Helicobacter pylori* se naopak neliší od běžné populace. U autoimunitních onemocnění, jakým samozřejmě je i Sjögrenův syndrom, se mohou objevit autoprotilátky proti parietálním buňkám žaludeční sliznice. Takovýto stav spojený s achlorhydrií se nazývá chronická autoimunitní atrofická gastritida. Tyto protilátky byly nalezeny u 12 % pacientů s pSjS a u 22 % pacientů se sekundárním SjS (Rejchrt a Bure, 2004).

Ačkoliv pacienti se SjS mají zvýšenou šanci na rozvoj lymfomu, lymfomy žaludku jsou popsány pouze kazuisticky (Rejchrt a Bure, 2004).

Snížená salivace a tím snížená produkce epidermálního růstového faktoru, který má řadu biologických účinků na žaludek, zvyšuje riziko žaludečního vředu. Zvýšené riziko duodenálního vředu nalézáme u pacientů se SjS a primární biliární cirhózou. K této skutečnosti vede snížená sekrece epidermálního růstového faktoru nejen ve slinách, ale i ve žluči. Asociace SjS a primární biliární cirhózy je větší u pacientů s peptickým vředem (85 %). Tento nálezn podporuje hypotézu o zásadní roli poškození exokrinních žláz v rozvoji duodenálního vředu při SjS (Rejchrt a Bure, 2004).

### 7.3 Tenké a tlusté střevo

Postižení tenkého a tlustého střeva není tak časté (Rejchrt a Bure, 2004). Přesto se u 4,5 % pacientů vyskytuje celiakie (Wan-Fai 2016d), a to jak aktivní symptomatická forma, tak forma silentní. Někteří pacienti mají pozitivní antiendomysální protilátky a mírnou atrofii střevních klků (Rejchrt a Bure, 2004).

Asociace s Crohnovou chorobou nebo ulcerózní kolitidou je popisována pouze kazuisticky (Rejchrt a Bure, 2004).

U pacientů se Sjs bývají pozorovány různé nutriční poruchy. Často k nim dochází díky malabsorpci způsobené nedostatečnou nebo nevyhovující potravou. Hypovitaminózy nejsou časté, nejvíce se jedná o vitamín B<sub>12</sub> a foláty. Z dalších látek se jedná o stopové prvky zastoupené hyposiderémií, tedy nedostatkem železa, které se může projevat anémií (Rejchrt a Bure, 2004).

Dysmotilita tlustého střeva způsobuje u pacientů se Sjs průjmy (až u 20 % postižených) i zácpu (až u 30 % postižených) (Rejchrt a Bure, 2004).

## **7.4 Játra a žlučové cesty**

Až u čtvrtiny pacientů se Sjs se vyskytuje hepatomegalie a abnormální jaterní testy. Poškození jater ale nicméně zůstává němé. Je pozorována jasná asociace mezi Sjs a primární biliární cirhózou a chronickou aktivní autoimunitní hepatitidou. Častým nálezem jsou protilátky proti mitochondriím a hladkému svalstvu (Rejchrt a Bure, 2004).

V posledních letech je zkoumán vztah mezi infekcí virem hepatitidy B a C a Sjögrenovým syndromem. Jsou důkazy o tom, že virus hepatitidy C může u člověka vyvolat postižení podobné Sjs. U 46 % pacientů s hepatitidou C byly zjištěny protilátky proti extrahovatelným jaderným antigenům (ENA). Studie u nemocných se sicca syndromem ukázaly na vyšší výskyt protilátek proti viru hepatitidy C. U chronické hepatitidy C je důležité rozpoznat případné autoimunitní onemocnění, jelikož léčba hepatitidy by mohla autoimunitní onemocnění zhoršit (Rejchrt a Bure, 2004).

## **7.5 Pankreas**

Histologická a fyziologická podobnost mezi pankreatem a slinnými žlázami vedla k předpokladu, že i slinivka bude u Sjögrenova syndromu postižena autoimunitním zánětem, což se zatím neprokázalo nebo je porucha pankreatické exokrinní sekrece klinicky němá, a tedy nevyžaduje podávání pankreatických enzymů. Nicméně perorální podávání pankreatických fermentů je alternativou k úpravě dyspeptických obtíží a celkově ke zlepšení deficitu důležitých nutrientů u Sjs (Rejchrt a Bure, 2004).

# **8 SYSTÉMOVÉ PROJEVY SJÖGRENOVA SYNDROMU**

Sjögrenův syndrom nepostihuje pouze exokrinní žlázy, ale prakticky celý organismus. Hlavní systémové projevy zachycuje obrázek č. 2.

Obrázek 2 - - Systémové manifestace primárního Sjögrenova syndromu (Ciferská et al. 2006)

Muskuloskeletární projevy	
• artralgie, neerozivní artritida • myalgie	60–70%
Kožní projevy	
• suchá kůže • vaskulitida • hypergammaglobulinemická purpura	5–10%
Plicní postižení	
• xerotrachea • RTG či funkční známky plicního postižení	10–20%
Gastrointestinální projevy	
• porucha motility jícnu • pankreatitida • hepatitida	25–60%
Renální projevy	
• renální tubulární acidóza • intersticiální nefritida	5–10%
Neurologické a psychiatrické projevy	
• periferní neuropatie • centrální neuropatie (zvláště V. nervu) • postižení CNS • deprese, anxieta	22–76%
Hematologické projevy	
• anemie • leukopenie • trombocytopenie	6–33%
Autoimunitní tyreoiditida	35–40%
Zvětšení lymfatických uzlin, sleziny	15–20%
Lymfom	5–8%

## 8.1 Muskuloskeletální postižení

Nejčastěji se jedná o artralgie, neobvyklé nejsou ani příznaky artritidy, která může mít charakter mono-, oligo- i polyartritidy občasného charakteru, která může trvat až několik měsíců bez rozvoje erozivních změn a poměrně dobře reaguje na léčbu nesteroidními antiflogistiky (NSAIDs) (Kozák et al. 2017).

Velmi častým projevem bývá i myalgie. Při biopsii svalu se nachází lymfocytární infiltrace zejména v blízkosti malých cév, což nejspíše zapříčiňuje bolest (Kozák et al. 2017).

## 8.2 Postižení kůže

Suchost pokožky se vyskytuje až u poloviny nemocných a může způsobovat až pruritus (Wan-Fai 2016d). Dostavit se může také snížené pocení a šupinatění kůže (Kozák et al. 2017) Kožní purpura se může objevit v přítomnosti hypergammaglobulinemie a to převážně na dolních končetinách. Častá je také přítomnost Raynaudova fenoménu (Ciferská et al. 2006).



### **8.3 Plicní postižení**

V 9-20 % případů je SJS spojen s různými respiračními příznaky, které jsou častější u sekundární formy SJS. Nejvíce typickými projevy jsou chronická intersticiální plicní onemocnění (ILD) a tracheobronchiální onemocnění. Nejběžnější manifestací ILD je nespecifická intersticiální pneumonie ve své fibrotizující variantě. Tracheobronchiální onemocnění jsou u Sjögrenova syndromu častá a jsou charakterizovány difúzní lymfocytární infiltrací dýchacích cest. Mohou být zodpovědné za ochromující chronický kašel. Onemocnění dýchacích cest má malý vliv na respirační funkci a je zřídka příčinou úmrtí u pacientů se SJS. Vzácné respirační komplikace, jako je amyloidóza, lymfom nebo plicní hypertenze by však neměla být při léčbě SJS ignorována (Flament et al. 2016).

### **8.4 Renální postižení**

Renální poškození můžeme nalézt u 5-10 % pacientů a je způsobenou lymfocytární infiltrací ledvin, zejména v intersticiu (Ciferská et al. 2006). Intersticiální lymfocytární infiltrace společně s tubulární atrofií a někdy fibrózou jsou typické histologické nálezy u poškození ledvin při SJS. V klinickém kontextu jde pak o renální tubulární acidózu, vzácněji o nefrogenní diabetes insipidus, aminoacidurii nebo poškození glomerulárního aparátu (Kozák et al. 2017).

### **8.5 Neurologické postižení**

Jedná se o postižení jak CNS, tak periferie, proto je soubor klinických příznaků značně široký. Poškození mozku může být fokální nebo difúzní, objevit se mohou i projevy podobné sclerosis multiplex nebo demenci (Kozák et al. 2017).

### **8.6 Postižení štítné žlázy**

Thyroiditida je častým průvodním znakem onemocnění až u 20 % pacientů. U 20-30 % lze nalézt i autoprotilátky proti štítné žláze (Wan-Fai 2016d).

### **8.7 Vaginální suchost**

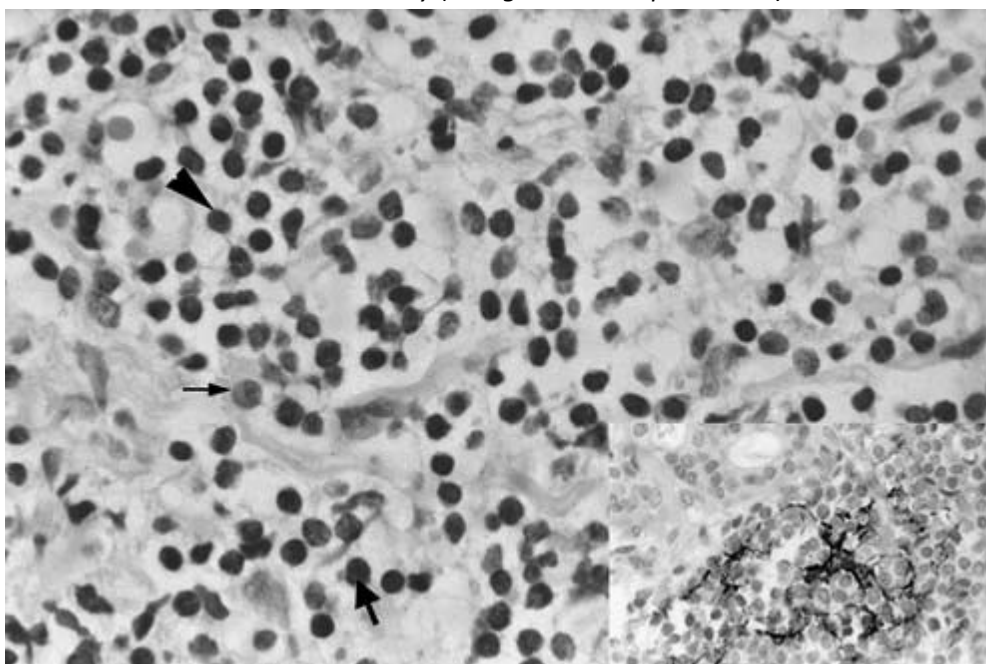
Vaginální suchost trápí 75 % pacientek. Časté jsou také opakované vaginální kandidózy (Wan-Fai 2016d).

### **8.8 Lymfomy**

Sjögrenův syndrom v porovnání s ostatními autoimunitními onemocněními vykazuje nejvyšší výskyt non-Hodgkinova lymfomu. Asociace SJS a lymfoproliferace byla poprvé popsána již v 60. letech. Ač je přechod z chronického zánětu k malignímu lymfomu vícestupňový proces, stále je málo pochopený. Existují ale stále větší důkazy o tom, že chronická antigenní stimulace ať exoantigenem, tak autoantigenem hraje zásadní roli ve vývoji SJS spojeného s lymfoproliferací. Ke vzniku a progresi maligního bujení přispívají

i jiné onkogenní faktory jako je ztráta regulace buněčného cyklu B lymfocytů a nucená nadprodukce jejich specifických stimulatorů. Mezi klinické a sérologické parametry spojené s lymfoproliferací u pacientů se SjS patří přítomnost purpury, nízké koncentrace C4 složky komplementu a smíšená monoklonální kryoglobulinemie, které zároveň představují hlavní prediktivní markery. Pacienty, u kterých se alespoň jeden z nich objeví, je vhodné sledovat pro včasné zachycení vzniku lymfomu. Nejčastějším typem je extranodální lymfom z buněk marginální zóny typu MALT (Voulgarelis a Skopouli 2007) (viz obrázek 3).

Obrázek 3 - MALT nádor slinné žlázy (Voulgarelis a Skopouli 2007)



## 9 BOLEST, ÚNAVA A KVALITA ŽIVOTA

### 9.1 Bolest

#### 9.1.1 Úvod

Bolest nejenom kloubů a svalů doprovází pacienty se SjS každodenním životem. Typ bolesti mohou být odlišné od bolesti kloubů, přes neuropatickou bolest, až po bolest celého těla. Kloubní bolest je způsobena více či méně zřejmou synovitiidou, obvykle zahrnující periferní klouby, jako jsou klouby ruky, zápěstí, kolena a kotníky. Čisté sensorické neuropatie a častěji malé neuropatie jsou odpovědné za neuropatickou bolest v pSS. Ta je obvykle lokalizovaná v nohách a pažích. Patologické mechanismy, které jsou základem neuropatické bolesti, nebyly zatím úplně objasněné (Vitali a Del Papa 2015).

### 9.1.2 Kloubní projevy

Kloubní projevy jsou jedním z nejběžnějších extraglandulárních prvků v pSjS. Prevalence se pohybuje v širokém rozpětí od 15 do 90 %. Tato velká variabilita je dána rozdílnými kritérii klasifikace a různou definicí kloubní bolesti (Vitali a Del Papa 2015).

Jak ukazuje RTG je artritida doprovázející pSjS ve většině případů neerozivní. Přítomnost eroze na rentgenovém snímku by měla diagnostiku orientovat na nějakou formu revmatoidní artritidy s přidruženým sSjS, zejména v přítomnosti protilátek proti cyklickému citrulinovému peptidu (CCP) (Vitali a Del Papa 2015).

Protilátky anti-CCP byly popsány u 5-10 % pacientů s pSjS. Podskupina pacientů, kteří jsou anti-CCP+, by měla být klinicky a radiologicky sledována pro možný vývoj revmatoidní artritidy (Vitali a Del Papa 2015).

Jelikož je kloubní postižení zařazeno do extraglandulárních projevů pSjS, není jistě žádným překvapením, že se společně s ním manifestují i některé další projevy, jako je renální postižení a kožní vaskulitida. Stejně tak je jeho přítomnost spojená se sérologickými markery, které charakterizují extraglandulární projevy u pacientů, a to především s přítomností kryoglobulinů, hyper- $\gamma$ -globulinemie, revmatoidního faktoru (RF) a protilátek anti-Ro/SSA a anti-La/SSB (Vitali a Del Papa 2015).

### 9.1.3 Neuropatická bolest

Neuropatická bolest je nejčastějším neurologickým projevem pSjS, která se vyskytuje u 10-30 % pacientů, zatímco systematické elektrofyziologické studie umožnily dokumentaci periferní poruchy nervového vedení u 20-50 % pacientů. Vyskytují se různé typy neuropatické bolesti s řadou klinických příznaků, jako jsou parastézie, ztráta smyslů, ataxie, kinetické poruchy, motorické deficity a poruchy související s autonomním systémem (Vitali a Del Papa 2015).

Bolest související s neuropatií je ve většině případů připisována přítomnosti neuropatie malých vláken (SFN). SFN je definována jako strukturální abnormalita malých vláken, charakterizována degenerací jejich distálního zakončení. SFN zahrnuje malá myelinizovaná i nemyelinizovaná nervová vlákna s úzkým průměrem, která jsou neurologickými strukturami zodpovědnými za přenos chladu a slouží i jako nociceptory (myelinizovaná vlákna). Malá vlákna autonomního systému mohou být v průběhu SFN také ohrožena, což vede k souběžné přítomnosti autonomních poruch, jako je posturální hypotenze, fixní tachykardie, nevolnost a zvracení (Vitali a Del Papa 2015).

Kromě distální parastézie, která může být původní stížností, je bolest prakticky vždycky dominantním příznakem SFN. Obvykle je spontánní, ale může být vyvolána i bez bolestivých podnětů (alodyníe) nebo je vnímána jako bolesti s vysokou intenzitou při aplikaci mírné bolestivé stimulace (hyperalgesie) (Vitali a Del Papa 2015).

Bolest spojená s SFN může být extrémně těžká. Je často popisováno jako spalování nebo píchání a může se projevovat i jako svědění. Obvykle začíná u nohou, zřídka u rukou, a postupuje proximálně (Vitali a Del Papa 2015).

Diagnostika SFN je poměrně složitá záležitost. Klinické podezření vyvolané přítomností typických příznaků nelze jednoznačně potvrdit neurologickým vyšetřením (Vitali a Del Papa 2015).

## 9.2 Únava

Každý se čas od času cítí unavený, postrádá energii, hlavně po duševní nebo fyzické námaze. Odpočinek a spánek ale přinášejí úlevu, a tak zdraví lidé na únavu nemyslí jako na problém. Únava související s nemocí je často spojována s pocity abnormálního nedostatku energie, kterou nelze doplnit odpočinkem nebo spánkem (Mengshoel et al. 2014).

Únava související s pSjS znamená nejen trvalý pocit znevýhodnění, ale i kolísavou úroveň vitality, kterou nemůžeme ovlivnit vlastní vůlí, což je odlišné od běžné únavy. Nastavení chování i každodenního života nepředvídatelné únavě má značný dopad na společenský život pacienta i na jeho psychiku (Mengshoel et al. 2014).

Výskyt únavy u pacientů s pSjS se udává 65-70 % a je považována za největší problém, jelikož je obtížné se s ní vyrovnat, je velmi subjektivní a neexistují na ní léky. Únava související právě s chronickými nemocemi je neprobádanou oblastí. Studie autoimunitních onemocnění ukázaly, že únava může být způsobená genetickými a molekulárními vlivy (cytokiny, interleukin-1) (Mengshoel et al. 2014). Vedle různých somatických i nesomatických vlivů, může být do patogeneze únavy zahrnuta i zvýšená imunitní aktivita. Pokud je opravdu zodpovědná za únavu v SjS, mohla by sloužit jako cíl léčby. Vztah mezi únavou a imunitními vlivy je předmětem několika studií (Rozenbaum et al. 2002).

Míra únavy se zjišťuje pomocí dotazníků, ve kterých dostávají pacienti se SjS vyšší hodnocení než běžná populace.

## 9.3 Kvalita života

Neexistuje nástroj na specifické měření změněné kvality života u jedinců trpících SjS. Kvalita života koreluje se sicca syndromem, mírou únavy i bolesti. Často se mohou dostavit deprese ze změněného životního stylu, ty se však dají úspěšně léčit. Důležitá je zde edukace pacientů, jejich důkladné seznámení s onemocněním a omezeními, která s sebou přináší. To vše může pacientům přinést do života pocit kontroly a předvídatelnosti (Wan-Fai 2016b).

# 10 SJÖGRENŮV SYNDROM A TĚHOTENSTVÍ

U žen se SjS je velmi pravděpodobné, že jejich těhotenství bude složitější než u žen bez tohoto onemocnění. Účinky na plod se liší podle aktivity a závažnosti onemocnění, ale i výskytu protilátek nebo druhu léčby. Bohužel jsou údaje o těhotenství žen s pSjS vzácné a často zavádějící. Existuje pouze několik

studií, které vyhodnotily SjS jako potenciální riziko pro úmrtí plodu. Rostoucí frekvence těhotných s pSjS a tudíž komplikace s tímto spojené mohou být vysvětleny epidemiologickými daty. Svou roli hraje i pozdější věk prvorodiček (Gupta 2017).

Všechny autoprotilátky (antinukleární protilátky (ANA), anti-SSA, anti-SSB), společně s přítomností kyoglobulinů a hypokomplementemie, jsou zřejmě markery zodpovědné za komplikace v těhotenství. Tyto protilátky překračují placentu kolem 12. týdne. Účinky na fetální tkáň jsou různorodé (nejčastěji vyvolání myokarditidy nebo arytmie) (Gupta 2017).

### **10.1 Vliv těhotenství na Sjögrenův syndrom**

Sjögrenův syndrom se s velkou pravděpodobností během těhotenství a po porodu zhorší. Důvodem je, že jednou z komplikací SjS je plicní hypertenze, která se zhoršuje právě v těchto obdobích (Gupta 2017).

### **10.2 Vliv Sjögrenova syndromu na těhotenství**

Ženám, které trpí SjS, přináší tato choroba větší riziko komplikací během těhotenství než u zdravých žen. Vyskytuje se zvýšené riziko spontánního potratu, což může být vysvětleno často vyšším věkem matky a také imunologickými faktory (Gupta 2017). Může se zde uplatňovat podobný mechanismus jako u potratů s přítomností antifosfolipidových protilátek v těle matky. Různé studie prokázaly, že rychlost potratů je dána i zdravotní péčí o nastávající matku a její socioekonomický stav (Gupta 2017).

Dalším manifestací SjS v těhotenství je riziko předčasného porodu a nižší porodní hmotnost. Ta může souviset s patologickým růstovým omezením během intrauterinního vývoje (Gupta 2017).

Nejčastější následky SjS pro dítě jsou neonatální lupus a vrozený srdeční blok, což je nejzávažnější komplikace, údajně způsobená v důsledku poškození atrioventrikulárního uzlu protilátkami anti-Ro/SSA a/nebo anti-La/SSB. Prevalence se pohybuje v rozmezí 1-2 %, míra recidivy při postižení předchozího potomka je asi desetkrát vyšší. Prevalence neonatálního lupu je také v rozmezí 1-2 % (Gupta 2017).

Dle jedné mexické studie vykazovala polovina z nich hodnocených těhotenství (18 těhotenství) určité komplikace, které lze přisoudit právě pSjS. Po prezentaci pSjS byly hlášeny 2 předčasné porody, jeden oligohydramnion, 2 předčasné rupce membrán a 2 novorozence s nízkou porodní hmotností. Byl nalezen jeden případ s vrozeným srdečním blokem a další s neonatálním kožním lupusem. Všechny ženy s porodními komplikacemi měly pozitivní protilátky anti-Ro/SSA nebo anti-La/SSB (Demarchi et al. 2017).

### **10.3 Management těhotenství u žen se SjS**

Těhotenství u žen se SjS může mít normální průběh, pokud se do péče o matku a nenarozené dítě, kromě gynekologa/porodníka specializovaného na vysoce rizikové těhotenství, zapojí i revmatolog a pediatr (Gupta 2017).

Předtím, než se žena se SjS rozhodne otěhotnět, měla by vědět o všech rizicích a komplikacích. V ideálním případě by měla být nemoc pod kontrolou 3-6 měsíců před otěhotněním (Gupta 2017).

Nejobávanější komplikací pro plod je vrozený srdeční blok. Vyšší riziko je u matek s pozitivními protilátkami. Proto se využívá sledování pomocí sériových echokardiogramů a sonogramů mezi 16. až 20. týdnem těhotenství, popřípadě i déle, pokud je těhotenství nějakým způsobem ohrožené. Cílem je včasná diagnóza a léčba neúplného srdečního bloku, což výrazně zvyšuje šance pro plod (Gupta 2017).

## 11 DIAGNOSTIKA

Diagnostika SjS je velmi komplikovanou disciplínou vzhledem k širokému spektru klinických projevů tohoto onemocnění. Nejvíce dominujícím znakem je bezpochyby suchost sliznic, ale ta se nemusí objevit mezi prvními příznaky, pak se jedná o tzv. okultním SjS (Kryštůfková 2017).

### 11.1 Objektivní vyšetření sicca projevů

Diagnostika SjS zahrnuje vyšetření všech projevů tohoto onemocnění, tedy jak glandulárních, tak extraglandulárních, což vyžaduje spolupráci lékařů z oboru stomatologie, oftalmologie, ORL, revmatologie, gastroenterologie a mnoha dalších, což může být značně problematické (Kryštůfková 2017).

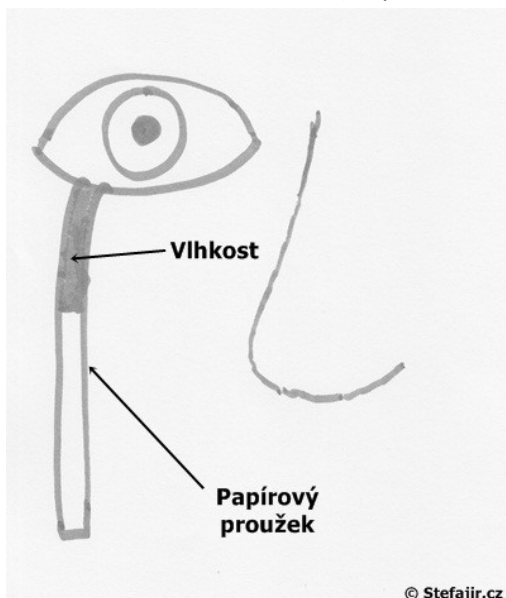
#### 11.1.1 Vyšetření očních projevů

K vyšetření očních projevů SjS slouží hned několik testů. Mezi nejběžnější testy na vyšetření množství slz patří Schirmerův test (Hycl, 2006) (viz obrázek 4). Ten spočívá v tom, že se pacientovi do spodního spojivkového vaku vloží standardizovaný proužek filtračního papíru. Po pěti minutách se odečítá zvlhčená zóna. Pokud je menší než 5 mm, je test pozitivní, pacient tedy trpí sníženou produkcí slz. Dále používáme test na vyšetření slzného filmu, tzv. breakup test. Do dolního spojivkového vaku se kápne 5  $\mu$ l 2 % fluoresceinu a měří se čas poruchy integrity slzného filmu, který je při jeho poruše značně zkrácen. Vyšetření se provádí na štěrbinové lampě. Vyšetřuje se zbarvení povrchu rohovky, zbarvení spojivky, která se barví lisaminovou zelení, pak následuje Schirmerův test (Kozák et al. 2017).

Pro průkaz keratoconjunctivitis sicca se používá vitální barvení očního povrchu bengálskou červení či jiným barvivem, které označí poškozenou tkáň (Slezák et al. 2003).

Jako jedno z neobjektivnějších vyšetření se uvádí měření osmolality slz, které se provádí automaticky perem, které odebere požadované množství slz ze spojivkového vaku. Osmolalita bývá u SjS snižena (Kozák et al. 2017).

Obrázek 4 - Schirmerův test (<http://www.stefajir.cz/files/SchirmeruvTest.jpg>)



### 11.1.2 Vyšetření orálních projevů

Funkčním testem objektivního průkazu snížené produkce slin je nestimulovaná sialometrie, známá také jako Škachův test (Kryštůfková 2017). U nás se využívá Škachova metoda, která je kombinací nestimulované a stimulované sialometrie. Pacient nejdříve plive do kalibrované nádoby po dobu 15 minut bez stimulace, dalších 15 minut žvýká parafín, žvýkačku či tampón napuštěný látkou vyvolávající salivaci. Pokud je součet obou hodnot nižší než 8 ml, jedná se o hyposialie. Může se hodnotit i produkce slin jednou konkrétní slinnou žlázou, ale tento test je pro vyšetření hyposialie nevhodný, protože funkčnost jednotlivých slinných žláz může být u SjS značně rozdílná (Slezák et al. 2003).

Dalším vyšetřením, které se provádí, je vyšetření velkých slinných žláz. Hodnotí se jejich velikost, konzistence a reakce pacienta na palpaci. Sialografie, tedy rentgenoktrastní vyšetření velkých slinných žláz, se neprovádí u všech pacientů z důvodu častého vzniku komplikací a celkové nepříjemnosti tohoto vyšetření. Dalším možným vyšetřením výsledkově srovnatelným s metodami sialometrickým i sialografickými je scintigrafie slinných žláz. Její nevýhodou ale je, že se může provádět jen na radioizotopových vyšetřovacích pracovištích (Slezák et al. 2003). Další vyšetřovací metody jako magnetická rezonance nebo ultrasonografie, která se v klinice využívá, ale potřebuje standardizaci interpretace, nejsou zatím součástí klasifikačních kritérií (Kryštůfková 2017).

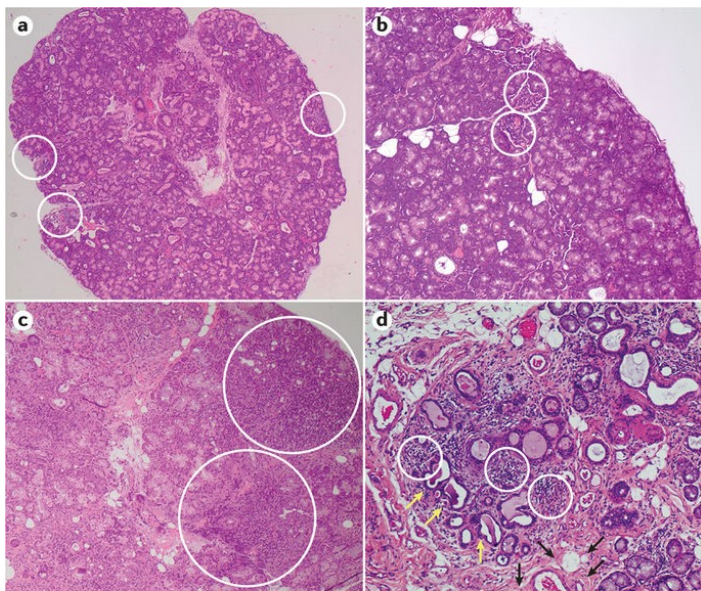
## 11.2 Histopatologie

Histologické vyšetření malých slinných žláz se stále bere za zlatý standard objektivního průkazu lymfocytární sialoadenitidy. Odběr se provádí z vnitřní strany dolního rtu, jelikož velká slinná žláza není na odběr vhodná, z důvodu velkého rizika vzniku komplikací (Kryštůfková 2017). O přítomnosti slinných žlázek se po odběru musíme přesvědčit makroskopicky, jelikož samotná labiální sliznice není pro histopatologii

reprezentativní. K přesnějšímu vyhodnocení se doporučuje vztáhnout množství buněk infiltrátu na jednotku plochy, k čemuž slouží tzv. fokus-skóre (Slezák et al.2003). Fokus-skóre je definováno jako počet fokusů (50 a více lymfocytů) na 4 mm<sup>2</sup>. Přítomnost více jak jednoho fokusu se bere za pozitivní výsledek (Wan-Fai 2016c) (viz obrázek 5). Pokud je lymfocytární infiltrace uspořádána do struktur podobných germinálním centrům, je zde vysoká pravděpodobnost vzniku non-hodgkinského lymfomu (Kryštůfková 2017).

Je možné i histopatologické vyšetření slzné žlázy. Zde se také hodnotí lymfocytární infiltrace a také vazivové elementy, které nahrazují vlastní žláзовý epitel (Slezák et al. 2003).

Obrázek 5 - Fokus-skóre ([https://media.nature.com/m685/nature-assets/nrdp/2016/nrdp201647/images\\_hires/nrdp201647-f4.jpg](https://media.nature.com/m685/nature-assets/nrdp/2016/nrdp201647/images_hires/nrdp201647-f4.jpg))



Nature Reviews | Disease Primers

### 11.3 Autoantilátky

Autoantilátky u SjS lze rozdělit do dvou skupin, a to na orgánově nespecifické (antinukleární a proti extrahovatelným jaderným antigenům) a orgánově specifické. Vysoký titr revmatoidního faktoru, kryoglobuliny, antimitochondriální protilátky, anticentromerové protilátky a protilátky proti hladkému svalstvu jsou asociovány s určitými extraglandulárními projevy SjS (Kryštůfková 2017).

Nejčastěji se vyskytují antinukleární protilátky, zejména anti-Ro/SSA a anti-La/SSB. Část Ro/La je komplex protein-RNA tvořený asociací Ro60 a proteiny La/SSB s malou cytoplazmatickou RNA (Fayyaz et al. 2016).

Vyšetření antinukleárních protilátek (ANA) se provádí metodou nepřímé imonofluorescence ze srážlivé venózní krve, séra nebo synoviální tekutiny (Bakešová 2016). Jako substrát slouží vrstva lidských nádorových buněk – HEp-2 buněčná linie z lidského karcinomu laryngu. V případě pozitivního výsledku se



uvádí nalezený typ fluorescence (homogenní, periferní, zrnitý, nukleolární, centromerový a cytoplazmatický), z čehož lze předběžně stanovit o jakou protilátku se jedná. Na tuto metodu by mělo navazovat další vyšetření přesné protilátkové specifity, k čemuž se používá např. enzymová imunoanalýza, při níž se využívají celá jádra, extrakty z nich nebo směsi jaderných proteinů (Hrdá a Šterzl 2003).

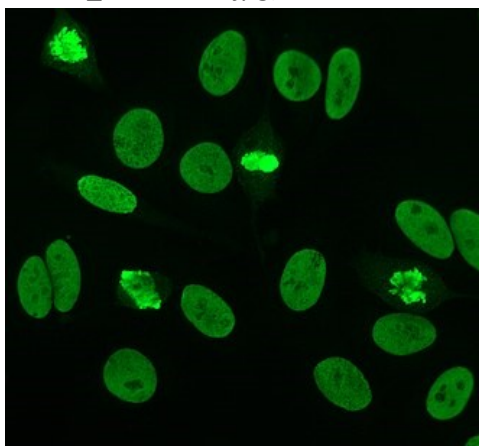
Obrázek 6 - Typy fluorescence na Hep-2 buňkách, jednotlivé protilátky (Hrdá a Šterzl 2003)

typ fluorescence	ANA	onemocnění
homogenní	<ul style="list-style-type: none"> <li>• anti-histonové</li> <li>• anti-dsDNA</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• SLE, RA, LI-SLE, JCA</li> <li>• SLE</li> </ul>
periferní	<ul style="list-style-type: none"> <li>• anti-dsDNA</li> <li>• anti-laminové</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• SLE</li> <li>• SLE</li> </ul>
skvrnitý	<ul style="list-style-type: none"> <li>• anti-U1 RNP</li> <li>• anti-Sm</li> <li>• anti-La (SS-B)</li> <li>• anti-Ro (SS-A)</li> <li>• anti-PCNA/cyklin</li> <li>• anti-Ku</li> <li>• anti-Scl-70</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• MCTD, SLE</li> <li>• SLE</li> <li>• SS, SLE, vzácně RA</li> <li>• SS, SLE, neonatální lupus, řídké RA</li> <li>• SLE</li> <li>• SLE, SCL/DM</li> <li>• SCL</li> </ul>
nukleolární	<ul style="list-style-type: none"> <li>• anti-ribosomální RNP</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• SLE</li> </ul>
homogenní	<ul style="list-style-type: none"> <li>• anti-PM-Scl</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• SCL/DM</li> </ul>
chomáčkovitý	<ul style="list-style-type: none"> <li>• anti-U3 RNP (fibrilarin)</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• SCL</li> </ul>
skvrnitý	<ul style="list-style-type: none"> <li>• anti-RNA polymeráza I</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• SCL</li> </ul>
tečkovaný	<ul style="list-style-type: none"> <li>• anti-centromerové</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• CREST</li> </ul>
cytoplazmatický	<ul style="list-style-type: none"> <li>• anti-tRNA syntetázy (Jo-1, PI-7)</li> <li>• anti-ribosomální RNP</li> <li>• anti-Ro</li> <li>• anti-mitochondriální</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• PM/DM</li> <li>• SLE</li> <li>• SLE</li> <li>• PBC</li> </ul>

Vysvětlivky: SLE – systémový lupus erythematosus, LI-SLE – léky indukovaný SLE, RA – revmatoidní artritida, SS – Sjögrenův syndrom, SCL – systémová sklerodermie, PM/DM – polymyozitida/dermatomyozitida, CREST – limitovaná forma sklerodermie, MCTD – smíšené onemocnění pojiva, JCA – juvenilní chronická artritida, PBC – primární biliární cirhóza

Obrázek 7 - Fluorescence antinukleárních protilátek

([https://upload.wikimedia.org/wikipedia/commons/thumb/2/29/DsDNA\\_antibodies.jpg/330px-DsDNA\\_antibodies.jpg](https://upload.wikimedia.org/wikipedia/commons/thumb/2/29/DsDNA_antibodies.jpg/330px-DsDNA_antibodies.jpg))



Další laboratorní vyšetření je vyšetření autoprotilátek proti extrahovatelným nukleárním antigenům (ENA), nejprve v módu screen, poté pro upřesnění v módu profil. Pro oba testy se využívá metoda ELISA a vyšetřovaným materiálem je srážlivá venózní krev nebo sérum. Výsledek se vydává ve formě pozitivní/negativní (Bakešová 2016). Do tohoto ranku patří i vyšetření protilátek anti-Ro/SSA a anti-La/SSB pomocí dvojité radiální imunodifúze (metoda podle Ouchterlonyho), imunoblotu nebo enzymové imunoanalýzy (Hrdá a Šterzl 2003).

Dále se stanovují autoprotilátky proti SS/A – Ro 52 kDa a to hlavně u gravidních žen, jelikož tyto protilátky prochází placentou a mohou poškozovat plod (Bakešová 2016).

## 11.4 Další laboratorní markery

Mezi další laboratorní, avšak velice nespecifické, markery SjS patří zvýšená sedimentace erytrocytů, u které se však nezvyšuje hodnota CRP, cytopenie a vysoké hladiny imunoglobulinů v séru. Snížení některého typu krevních buněk můžeme pozorovat až u 30 % nemocných. Polyklonální hypergamaglobulinémie je asociována s přítomností autoprotilátek, a to nejčastěji revmatoidního faktoru, anti-Ro/SSA a anti-La/SSB. Až u 10 % pacientů se vyvine monoklonální gamapatie blíže nespecifikovaného významu, která je ukazatelem aktivity onemocnění, který se pojí s nepříznivým vývojem ve formě lymfomu a tím pádem i zvýšené mortality, stejně jako snížení C3 a/nebo C4 složky komplementu v séru, které můžeme vidět u 10 % pacientů s pSjS (Kryštůfková 2017).

# 12 DIAGNOSTICKÁ KRITÉRIA

Vzhledem k tomu, že má SjS velmi široké spektrum projevů, nelze jej diagnostikovat pouze jedním objektivním znakem. Diagnostika onemocnění v sobě zahrnuje jak klinické projevy spojené s jejich objektivními vyšetřeními, tak laboratorní nález, který je nutné správně interpretovat. K ulehčení rozhodování byla během let vytvořena diagnostická kritéria, která se používají dodnes.

## 12.1 AECG kritéria (2002)

Americko-evropská kritéria (AECG; American European Consensus Group) z roku 2002 jsou revizi evropských kritérií z let 1989-1996, která zahrnovala subjektivní i objektivní potíže pacienta (Kryštůfková 2017) (viz tabulka 3 a obrázek 8).

Tabulka 3 - AECG kritéria (Kryštůfková 2017)

I. xeroftalmie
II. xerostomie
III. objektivní průkaz očních příznaků pomocí Schirmerova testu nebo skóre barvení bengálskou červení podle Van Bijstervelda
IV. fokusové skóre malé slinné žlázy
V. sialografický, scintigrafický nebo sialometrický průkaz postižení slinných žláz
VI. autoprotilátky (ANA, RF, anti-Ro/SSA a/nebo anti-La/SSB)

Jejich revize spočívala v upřesnění těchto kritérií. Pro diagnostiku pSjS je nutné splnit buď 4 ze 6 kritérií, z nichž alespoň jedno musí být fokusové skóre nebo přítomnost autoprotilátek, nebo 3 ze 4 objektivních kritérií (III., IV., V., VI.) (Kryštůfková 2017).

Obrázek 8 - Klasifikace Sjögrenova syndromu – americko-evropská revidovaná kritéria (Ciferská et al. 2006)

Evropské epidemiologické skupiny
<b>Klasifikační kritéria Sjögrenova syndromu</b>
<b>1. Oční symptomy – pacient musí odpovědět ano aspoň na jednu z následujících otázek:</b>
a. Měl/a jste trvale nepříjemně suché oči denně více než 3 měsíce? b. Máte přetrvávající pocit písku v očích? c. Používáte náhražky slz více než 3x denně?
<b>2. Dutina ústní – pacient musí odpovědět ano aspoň na jednu z následujících otázek:</b>
a. Máte denně pocit suchosti v ústech více než 3 měsíce? b. Měl jste nebo míváte opakovaně otoky slinných žláz v dospělosti? c. Zapíjíte často suchá jídla?
<b>3. Oční příznaky – pacient musí mít pozitivní aspoň 1 ze 2 testů:</b>
a. Schirmerův test pod 5 mm/5 min. b. Skóre s bengálskou červení (nad 4 dle skórovacího systému van Bijstervelda)
<b>4. Histopatologie</b>
Fokusové skóre $\geq 1$ v materiálu drobné slinné žlázy (fokus je definován jako shluk 50 a více shluků mononukleárních buněk, fokusové skóre definované jako počet fokusů ve 4 mm <sup>2</sup> glandulární tkáni)
<b>5. Postižení slinných žláz:</b>
a. Scintigrafie slinných žláz b. Sialografie velké slinné žlázy c. Nestimulovaná sialometrie ( $\leq 1,5$ mg/15 min.)
<b>6. Protilátky:</b>
Protilátky proti SS A (Ro) nebo SS B (La)
Pro diagnózu Sjögrenova syndromu je nezbytné splnění alespoň 4 kritérií, z nichž 1 musí být buď pozitivní biopsie nebo pozitivní protilátky.
Vylučující kritéria – preexistující lymfom, získaný syndrom imunodeficiency (AIDS), sarkoidóza, stav po radioterapii krku a hlavy, graft-versus host reakce, anticholinergní léky.

## 12.2 ACR kritéria (2012)

Ačkoliv se AECG kritéria široce využívají, některým se nelíbí zahrnutí subjektivních příznaků a fyziologických testů, které nemusí být specifické pro SjS, a navíc zahrnutí alternativních objektivních testů, jejichž senzitivita i specifita jsou rozdílné. V roce 2012 byla proto publikována nová klasifikační kritéria ACR, vytvořená na podkladě dlouhodobé mezinárodní multicentrické observační studie SICCA (Sjögren's International Collaborative Clinical Alliance) při NIH v USA. Ty zahrnují 3 objektivní nálezy, a to průkaz oční suchosti, histopatologii a autoprotilátky (přítomnost anti-SSA/SSB nebo revmatoidního faktoru a ANA v titru 1 : 320) (Kryštůfková 2017).

## **12.3 ACR/EULAR KRITÉRIA (2016)**

Po uveřejnění ACR kritérií se strhla vlna kritiky, která vyústila vytvořením dalších diagnostických kritérií. Mezinárodní pracovní skupina složená ze členů týmu SICCA (Sjögren's International Collaborative Clinical Alliance) při NIH v USA a EULAR Sjögren's Task Force vytvořila novou sadu kritérií pro klasifikaci primárního SjS. Šlo o jakousi kombinaci složek systémů ACR i AECG. ACR/EULAR kritéria nyní obsahují tyto objektivní nálezy, a to průkaz fokální lymfocytární sialoadenitidy v biopsii labiální slinné žlázy, protilátky anti-SSA/Ro, průkaz suché keratokonjunktivitidy barvením rohovky a spojivky, Schirmerův test a nestimulovanou sialometrii. Průkaz sialoadenitidy v bioptickém vzorku slinné žlázy má stejnou hraniční hodnotu fokusového skóre (jeden a více fokusů na 4 mm<sup>2</sup>). Imunologické laboratorní kritérium bylo zúženo pouze na pozitivitu anti-SSA/Ro autoprotiilátky, protože zahrnutí positivity ANA (1:320), RF a-anti-SSB/La nemělo vliv na účinnost klasifikačních kritérií. Hodnocení suché keratokonjunktivitidy zahrnuje metodiky, které byly součástí ACR nebo AECG kritérií, a to jednak skóre očního barvení nebo van Bijsterveldovo skóre a zároveň byly stanoveny srovnatelné hranice positivity obou testů. Schirmerův test má hraniční hodnotu stále stejnou (méně jak 5 mm/5 minut). To platí také pro nestimulovanou sialometrii (méně jak 1,5 ml/15 minut). Novinkou ACR/EULAR kritérií je ohodnocení jednotlivých položek váhou podle jejich významu v diagnostickém procesu. Nejvýše byly ohodnoceny autoprotiilátky a histopatologie – každý s hodnotou tři. Skóre očního barvení a funkční testy slinných i slzných žláz mají srovnatelnou váhu – jedna. Pro splnění klasifikačních kritérií musí součet skóre dosáhnout nejméně hodnoty 4 (Kryšřůfková 2017).

## **13 LÉČBA**

Pacienti trpící pSjS by měli být sledováni hned několika odborníky, zejména pak revmatologem, imunologem, oftalmologem a dentistou. Bohužel nejsou k dispozici „návody“ pro léčbu. V současné době se používá hned několik léků k léčbě SjS, které lze rozdělit na lokální a systémovou terapii (Both et al. 2017).

### **13.1 Preventivní léčba**

Pacienti by se měli vyvarovat alkoholu a kouření. Obojí může zhoršovat suchost v ústech. Důležitá je také správná ústní hygiena a preventivní kontroly u dentisty a oftalmologa (Both et al. 2017).

### **13.2 Lokální léčba**

Lokální léčbu lze rozdělit na léčbu oftalmologickou a orální. Obě lze zahrnout do substituční terapie.

#### **13.2.1 Oftalmologická léčba**

Péče oftalmologa je pro pacienty s pSjS velmi důležitá. Oftalmologická terapie se sestává zejména ze substituční náhrady slz umělými roztoky. Pro udržení správné vlhkosti očního povrchu stačí vhodné oční kapky vkapávat 3krát denně, pokud se suchost nezlepší přistoupí se ke vkapávání 5krát denně. Frekvence

vkapávání se u zvláště těžkých případů může dostat na vkapávání 1 kapky do obou očí každou hodinu. K prevenci infekce se mohou podávat kapky s příměsí antibiotik (Slezák et al. 2003).

Vhodných preparátů je na trhu několik, bohužel na ně ale pojišťovna nehradí v plné výši a jejich cena se často šplhá do desítek až stovek korun za lahvičku. Pokud budeme brát objem kapky 0,05 ml a frekvenci vkapávání 5krát denně, vydrží nám lahvička o objemu 10 ml 20 dní. Samozřejmě platí, že čím novější a lepší lék, tím vyšší cena. To je také důvod, proč si mnoho pacientů s pSjS nemůže dovolit nejnovější léčbu.

### **13.2.2 Stomatologická léčba**

Stomatologická léčba zahrnuje především substituci chybějících slin a terapii zubního kazu. Pro ostatní projevy v dutině ústní, jako jsou patologické změny velkých slinných žláz nebo atrofie jazyka, nejsou stomatologickou léčbou výrazně ovlivnitelné, terapie zejména spočívá v podávání antibiotik při zánětu příušní žlázy a antimykotik a antiseptik u orálních kandidóz (Slezák et al. 2003).

Substituce slin je, na rozdíl od substituce slz, velmi problematickou disciplínou. Existuje pro to velmi mnoho důvodů. Cena komerčně dostupných výrobků je neúměrně vysoká, a proto se pacienti uchylují k zvlhčování ústní sliznice pomocí běžně dostupných nápojů, nejlépe bez obsahu sacharózy jako součást prevence zubního kazu. Stimulace slin se provádí pomocí žvýkaček, ať už obyčejných bez cukru nebo speciálních s obsahem pilokarpinu. Zde je ale problém u pacientů se snímatelnou zubní protézou. Těm se doporučují spíše roztoky či tablety s obsahem pilokarpinu (Slezák et al. 2003).

Terapie zubního kazu u pacientů se SjS se nijak neliší od terapie u běžné populace. Stomatolog by měl zubní kaz ošetřovat co nejpečlivěji a pacienta poučit o správné dentální hygieně. Problémem jsou sekundární zubní kazy, které mohou zasahovat až do kořenu zubu. Jejich ošetření je proto technicky, časově i finančně náročné. Proto se velká většina dentistů uchyluje k vytržení zubů na místo jeho záchranu. Doplnění chybějících zubů se opět drží doporučení pro běžnou populaci (Slezák et al. 2003).

### **13.2.3 Ostatní léčba**

Suchost sliznic se neomezuje pouze na oči a ústa, ale další často postiženou sliznicí je sliznice poševní. Zde je také jedinou možnou terapií lubrikace ve formě nehormonálních gelů proti vaginální suchosti, které jsou v dnešní době volně prodejné (Ciferská et al. 2006).

V péči o suchou pokožku se doporučují hydratační krémy s ochranným faktorem.

## **13.3 Systémová léčba**

Systémová léčba se využívá u pacientů, u kterých nelze celkové příznaky léčit lokálně ani úpravou životního stylu nebo v případě postižení důležitých orgánů. Nesteroidní protizánětlivé léky (NSAIDs) mají příznivý vliv na obecné symptomy, jako je artralgie, myalgie, bolesti hlavy a celková slabost. Pokud se obecné příznaky stanou chronickými, je indikován hydroxychlorochin (HCQ), pacienti s artralgií z něj

značně profitují, ale léčba HCQ nezlepšuje celkovou únavu. V případě závažnějšího postižení orgánů je třeba přidat další nemoc modifikující léky (DMARDs) nebo glukokortikoidy (Both et al. 2017).

V případě artritidy se používá methotrexát (MTX), který účinkuje u léčby revmatoidní artritidy (RA) (Mašlínska et al. 2015).

Léčba glukokortikoidy je převážně indikována, jestliže nastane (závažné) kožní, plicní, renální, muskuloskeletální a/nebo neurologická postižení. V případě nedostatečného účinku léčby by mělo být zváženo jejich další použití kvůli vedlejším účinkům a/nebo snížení dávky glukokortikoidů, přidání nebo změna DMARDs (cyklosporin A, azathioprin) (Both et al. 2017)

Terapie rezistentní pSjS s prokázaným orgánovým poškozením je indikací pro zahájení biologické léčby (Both et al. 2017).

Shrnutí léčby můžete vidět na obrázku 9.

Obrázek 9 - Terapie Sjögrenova syndromu – glandulární projevy (Ciferská et al. 2006)

<b>léčba suché keratokonjunktivitidy</b> 1. všeobecná opatření a substituční léčba 2. lokální stimulanty sekrece slz 3. protektivní bikarbonátové pufovací roztoky 4. podpůrné operační zákroky (tarzorafie, korneální transplantace)
<b>léčba xerostomie a prevence zubního kazu</b> 1. hygiena dutiny ústní 2. léčba sooru 3. systémová stimulace sekrece slin 4. substituční terapie umělými slinami
<b>stimulace sekrece slin</b> 1. žvýkačky bez cukru 2. pilokarpin 3. cervimelin hydrochlorid hydrát 4. Bromhexin p. o.
<b>terapie Sjögrenova syndromu – extraglandulární projevy</b> 1. nesteroidní antirevmatika 2. glukokortikoidy 0,5–1 mg/kg 3. MTX 2–10 mg/týdně i. m., p. o., Azathioprin 1–3 mg/kg/den, Hydroxychlorochin 200 mg/den 4. cyklofosfamid p. o 0,5–2 mg/kg, nebo pulzy 8–10 mg/kg i. v.

### 13.4 Biologická léčba

V biologické léčbě se nejčastěji používají inhibitory tumor nekrotizujícího faktoru- $\alpha$  (TNF- $\alpha$ ) (Ciferská et al. 2006). TNF- $\alpha$  má významnou roli v rozvoji řady zánětlivých autoimunitních onemocnění, jakým je i Sjögrenův syndrom (Olejárová 2010). Mechanismy působení anti-TNF- $\alpha$  shrnuje obrázek 10. Biologické léky používané u nás reprezentuje obrázek 11.

Obrázek 10 - Mechanismy působení anti-TNF léčby (Suchý 2009)

**Tabulka 1.** Mechanismy působení anti TNF léčby

**„Down regulace“ produkce jiných zánětlivých mediátorů**

Cytokinů (IL-1, IL-6, GM-CSF)  
Chemokinů (IL-8)  
Degradčních enzymů (MMP)  
Ostatních mediátorů (CRP)

**Změny vaskulárních funkcí**

Pohyb a aktivace leukocytů  
Exprese a funkce adhezivních molekul  
Inhibice angiogeneze

**Modulace funkce imunokompetentních buněk, T buněk**

Normalizace aktivačního práhu CD3-signalizace (přenos signálu z TCR do nitra T buňky)  
Změny Th1/Th2 fenotypu, ↓ sekrece cytokinů  
Zvýšení počtu a funkce regulačních T buněk  
Indukce apoptózy?  
Monocyty a makrofágy:  
Modulace exprese HLA-DR  
Indukce apoptózy?

**Nežádoucí účinky anti TNF**

**Target related: ve vztahu k inhibici TNF alfa**

Infekce (včetně závažných infekcí)  
Oportunní infekce (např. TBC, listerie, legionella)  
Malignity (nádory kůže, lymfomy)  
Demyelinizační onemocnění  
Hematologické abnormality  
Městnavé srdeční selhání  
Vznik autoantilátka (ANF, anti ds DNA)  
Hepatotoxicita  
Kožní reakce

**Ve vztahu k látce**

Reakce při podání  
Imunogenicita

CD3 – povrchový znak zralých T lymfocytů  
TCR – receptor pro antigen T lymfocytů  
IL – interleukin  
GM-CSF – faktor stimulující růst kolonií neutrofilů  
MMP – metaloproteinázy  
CRP – C reaktivní protein

Obrázek 11 - Biologické léky dostupné v ČR (Revma Liga ČR 2016)

Biologické léky	Složení	Obvyklé dávkování
adalimumab	humánní monoklonální protilátka proti TNF	40 mg á 2 týdny, s.c.
etanercept	solubilní konstrukt TNF receptoru	50 mg á 1 týden, s.c.
infiximab	chimerická monoklonální protilátka proti TNF	3–7,5 mg i.v. á 8 týdnů, i.v.
golimumab	humánní monoklonální protilátka proti TNF	50 mg s.c. 1x měsíčně
certolizumab	humánní monoklonální protilátka bez Fc fragmentu proti TNF	400 mg s.c. v týdnech 0, 2, 4 a pak 200 mg á 2 týdny
rituximab	monoklonální anti CD20 protilátka další léčba při vzplanutí	1 000 mg i.v. celkem 2x, v den 1 a za 2 týdny
abatacept	fúzovaný protein CTLA-4 s imunoglobulinem	10 mg/kg/4 týdny, i.v.
tocilizumab	humanizovaná monoklonální protilátka proti receptoru pro IL-6	8 mg/kg/4 týdny

## 13.4.1 Infliximab

### 13.4.1.1 *Definice*

Infliximab je historicky prvním prostředkem biologické léčby v revmatologii (Olejárová 2010). Jedná se o chimérickou (člověk/myš) monoklonální protilátku, která je namířena proti TNF- $\alpha$  (Schur 2016).

### 13.4.1.2 *Mechanismus účinku*

Mechanismus účinku Infliximabu spočívá v jeho vysoké afinitě k volnému TNF- $\alpha$ , který se po navázání protilátky inaktivuje, čímž není schopen se vázat na příslušné receptory a biologická funkce je tedy inhibována. Infliximab ovlivňuje obě formy TNF- $\alpha$ , což je rozdíl od enanerceptu (Olejárová 2010).

## 13.4.2 Adalimumab

### 13.4.2.1 *Definice*

Adalimumab je plně humanizovaná rekombinantní monoklonální protilátka (Furst 2017).

### 13.4.2.2 *Mechanismus účinku*

Adalimumab se váže na volný TNF- $\alpha$  a brání jeho navázání na příslušný receptor, což brání jeho správné biologické aktivitě. Tato vazba je vysoce specifická. In vitro inhibuje cytotoxicitu TNF- $\alpha$  a expresi adhezních molekul (Olejárová 2010).

## 13.4.3 Golimumab

### 13.4.3.1 *Definice*

Golimumab je lidská monoklonální protilátka specifická pro lidský TNF- $\alpha$  (Furst 2017).

### 13.4.3.2 *Mechanismus účinku*

Golimumab vytváří komplex s volným i transmembránovým TNF- $\alpha$  a neutralizuje jeho činnost. Snižuje hladiny C-reaktivního proteinu i samotného TNF- $\alpha$  (Olejárová 2010).

## 13.4.4 Certolizumab pegol

### 13.4.4.1 *Definice*

Certolizumab pegol je lidský protilátkový fragment, který je chemicky spojen s polyethylenglykolem (Furst 2017). Tato modifikace ovlivňuje farmakokinetiku i farmakodynamiku léčiva (Olejárová 2010).



#### 13.4.4.2 **Mechanismus účinku**

V závislosti na dávce certolizumab reaguje s volnou i vázanou formou TNF- $\alpha$ , který selektivně neutralizuje. Absence Fc fragmentu je důvodem, proč certolizumab nevyvolává imunitní reakci (Olejárová 2010).

### 13.4.5 **Etanercept**

#### 13.4.5.1 **Definice**

Etanercept je rozpustný fúzní protein p75 TNF receptoru, který se skládá ze dvou p75 TNF receptorů navázaných na Fc část imunoglobulinu G (IgG). Léčba je tedy bivalentní (jedna etanerceptová molekula váže dvě molekuly TNF) (Furst 2017).

#### 13.4.5.2 **Mechanismus účinku**

TNF- $\alpha$  se váže na dva transmembránové receptory označované jako p55 a p75, které se vyskytují i ve volné formě. Etanercept má pak jako dimer jednoho z těchto receptorů vyšší afinitu k TNF- $\alpha$ . Fc fragment imunoglobulinu pak jen prodlužuje jeho biologický poločas v séru. Vlastní účinek tedy spočívá v kompetitivní inhibici vazby TNF- $\alpha$  na jeho receptory a inaktivace jeho biologické funkce v organismu (Olejárová 2010).

### 13.4.6 **Shrnutí**

Biologická léčba má na rozdíl například od glukokortikoidů menší množství i závažnost nežádoucích účinků. Ty se nejčastěji projevují jako začervenání v místě vpichu. Mezi nejzávažnější nežádoucí účinek se řadí tvorba protilátek, která se může potlačit podáním jiného inhibitoru TNF- $\alpha$ .

Bohužel se i přes značné výhody biologická léčba u pacientů se SJS používá minoritně. Důvodem je stále vysoká cena léčby a jisté předsudky ohledně vpravování „cizí“ humánní protilátky do těla.

## 14 PRAKTICKÁ ČÁST

Pro doplnění teoretické části své práce jsem zvolila studii ve formě dotazníku, který jsem předložila dvou skupinám pacientů s diagnózou Sjögrenova syndromu (viz příloha č.). Před vlastním sestavením dotazníku jsem si stanovila cíle na základě, kterých jsem následně vyslovila hypotézy. Poté jsem jednotlivé otázky dotazníku zpracovala.

### 14.1 Hypotézy a cíle

#### **Cíl č. 1**

Zjistit, zda opravdu platí poměr žen a mužů 9:1.

#### **Cíl č. 2**

Zjistit, zda není nějaká spojitost mezi Rh faktorem a SjS.

#### **Cíl č. 3**

Zjistit, který lékařský obor má o nemoci největší přehled a dokáže ji úspěšně diagnostikovat.

#### **Cíl č. 4**

Zjistit, zda pacienti splňují diagnostická kritéria.

#### **Cíl č. 5**

Zjistit kvalitu života pacientů se SjS a léčbu tohoto onemocnění.

#### **Cíl č. 6**

Zjistit, zda pacienti souhlasí s tím, že je SjS mírnějším autoimunitním onemocněním v porovnání s jinými.

#### **Cíl č. 7**

Porovnat kvalitu života pacientů se SjS u nás a v cizině.

#### **Hypotéza č. 1**

Domnívám se, že převaha žen bude ještě markantnější.

#### **Hypotéza č. 2**

Předpokládám, že by mohla být spojitost krevních skupin a SjS.

#### **Hypotéza č. 3**

Předpokládám, že nejlepším diagnostikem bude imunolog nebo revmatolog.

#### **Hypotéza č. 4**

Domnívám se, že 90 % pacientů splňuje diagnostická kritéria.

#### **Hypotéza č. 5**

Domnívám se, že pacientům SjS významně ovlivňuje kvalitu života.

#### **Hypotéza č. 6**

Předpokládám, že se více jak 80 % nějakým způsobem léčí.

### **Hypotéza č. 7**

Předpokládám, že více jak polovina dotazovaných odpoví, že SJS není mírnějším onemocněním.

### **Hypotéza č. 8**

Domnívám se, že pacienti léčící se v cizině budou mít lepší kvalitu život než pacienti léčící se u nás nebo na Slovensku.

## **14.2 Dotazníková studie**

Dotazník měl dvě varianty. Kvůli porovnání byla zvolena varianta v českém jazyce pro dotazované žijící v České nebo Slovenské republice a varianta v anglickém jazyce pro dotazované žijící v zahraničí. Převážná většina otázek byla velmi podobná těm, které se používají při diagnostice tohoto onemocnění nebo jeho progresi. Otázky byly uzavřeného i otevřeného charakteru, kromě jedné (otázka ohledně pobírání invalidního důchodu) byly stejné v obou variantách.

Převážná většina otázek byla uzavřeného charakteru, respondent svou odpověď volil z předem daných odpovědí, popřípadě mohl odpověď doplnit. U otevřených otázek respondent odpovídal vlastními slovy.

Před zveřejněním jsem dotazník předložila několika pacientkám, se kterými jsem konzultovala případné nedostatky ve formulování otázek. Poté jsem dotazník předložila širšímu okruhu pacientů.

## 15 VÝSLEDKY

Dotazník jsem vytvořila pomocí Google formulářů a prezentovala jsem ho pomocí dvou skupin na Facebooku (Sjögrenův syndrom – česká varianta; Sjögrens Syndrome Support Group – anglická varianta). Studie probíhala od 7. 12. 2017 do 10. 1.2018. Výzkumu se zúčastnilo 123 pacientů (36 vyplnilo českou verzi, 87 vyplnilo anglickou verzi). Získané výsledky jsem zpracovala do tabulek a grafů.

### 15.1.1 Analýza jednotlivých otázek

V první části dotazníku jsem se zaměřila na diagnostiku tohoto onemocnění a její progresi.

#### **Otázka č. 1: Pohlaví**

Českou verzi vyplnilo 36 respondentů, z nichž bylo 33 žen (91,7 %) a 3 muži (8,3 %) (viz tabulky č. 4). Odpovědi v anglické verzi vyplnilo 87 dotazovaných, konkrétně šlo o 85 žen (97,7 %) a 2 muže (2,3 %) (viz tabulky č. 5).

*Tabulka 4 - Rozložení respondentů podle pohlaví (ČR+SR)*

Pohlaví	Procenta	Absolutní četnost
žena	91,7 %	33
muž	8,3 %	3
celkem	100 %	36

*Tabulka 5 - Rozložení respondentů podle pohlaví (svět)*

Pohlaví	Procenta	Absolutní četnost
žena	97,7 %	85
muž	2,3 %	2
celkem	100 %	87

#### **Otázka č. 2: Odkud jste?**

V české variantě jsou zahrnuti Češi (27,8 %) i Slováci (72,2 %) (viz tabulka č. 6). Toto spojení mi přišlo logické, jelikož naše zdravotnictví se od sebe tolik neliší.

Ve verzi AJ bylo pouze zeměpisné určení země, odkud respondent pocházel. Nejpočetněji zastoupeným kontinentem je Evropa (81,6 %) a Severní Amerika (13,8 %). Důvodů je hned několik: nejvyšší pokrytí internetovou sítí, velké množství lidí, z nichž je většina bělochů. Z Austrálie a Asie pocházelo stejné množství dotazovaných (1,15 % z každého kontinentu). Zbytek (2,3 %) uvedlo jako odpověď jiný (viz tabulka č. 7)

Tabulka 6 - Odkud pocházíte? (ČR+SR)

Země	Procenta	Absolutní četnost
ČR	27,8 %	10
SR	72,2 %	26
celkem	100 %	36

Tabulka 7 - Odkud pocházíte? (svět)

Kontinent	Procenta	Absolutní četnost
Evropa	81,6 %	71
Severní Amerika	13,8 %	12
Austrálie	1,15 %	1
Asie	1,15 %	1
jiný	2,3 %	2
celkem	100 %	87

### Otázka č. 3: Věk

Věkové složení respondentů verze ČJ bylo velmi různorodé. Žádný z nich nebyl mladší 20 let, v rozmezí 20-30 let se pohybovalo 11,11 %, mezi 30. a 40. rokem 36,11 %, skupinu 40-50 let zvolilo 33,33 %, ve věku 50-60 let bylo 8,33 %, 11,11 % dotazovaných bylo na 60 let (viz tabulka č. 8).

Ve verzi AJ bylo věkové složení jiné. Shodovalo se pouze v nepřítomnosti dotazovaných do 20 let. Skupina 20-30 let měla zastoupení 3,45 %, 30-40 let 35,63 %, 40-50 let 19,54 %, 50-60 let 21,84 % a přes 60 let bylo 19,54 % respondentů (viz tabulka č. 9).

Tabulka 8 - Věk (ČR+SR)

Věk	Procenta	Absolutní četnost
pod 20 let	0 %	0
20-30 let	11,1 %	4
31-40 let	36,11 %	13
41-50 let	33,33 %	12
51-60 let	8,33 %	3
nad 60 let	11,11 %	4
celkem	100 %	36

Tabulka 9 - Věk (svět)

Věk	Procenta	Absolutní četnost
pod 20 let	0 %	0
20-30 let	3,45 %	3
31-40 let	35,63 %	31
41-50 let	19,54 %	17
51-60 let	21,84 %	19
nad 60 let	19,54 %	17
celkem	100 %	87

#### **Otázka č. 4: V jakém věku jste byli diagnostikováni?**

Pokud srovnáme věk, kdy byli dotazovaní diagnostikováni, zjistíme, že respondenti verze ČJ mají nižší věk prvního záchytu než respondenti verze AJ (viz tabulky č. 10 a 11).

Tabulka 10 - Věk první diagnostiky (ČR+SR)

Věk 1. diagnostiky	Procenta	Absolutní četnost
pod 20	5,71 %	2
20-30	28,57 %	10
31-40	45,71 %	16
41-50	8,57 %	3
51-60	11,43 %	4
nad 60	0 %	0
celkem	100 %	35

Tabulka 11 - Věk první diagnostiky (svět)

Věk 1. diagnostiky	Procenta	Absolutní počet
pod 20	1,15 %	1
20-30	10,34 %	9
31-40	41,38 %	36
41-50	17,24 %	15
51-60	18,39 %	16
nad 60	11,49 %	10
celkem	100 %	87

#### **Otázka č. 5: Krevní skupina**

V československé skupině se nejčastěji u 31 respondentů, objevoval Rh faktor pozitivní (94 %) (viz tabulka č. 12)

V anglické verzi bylo složení krevních skupin pestřejší, stejně tak i rozložení Rh faktorů, pozitivní byl u 47 respondentů (70,15 %) (viz tabulka č. 13).

Zajímavé je, že se ani v jednom souboru neobjevil nikdo s krevní skupinou B- nebo AB-.

Tabulka 12 - Krevní skupina (ČR+SR)

Krevní skupina	Procenta	Absolutní počet
<b>0-</b>	3 %	1
<b>0+</b>	27,30 %	9
<b>A-</b>	3 %	1
<b>A+</b>	36,40 %	12
<b>B-</b>	0 %	0
<b>B+</b>	18,20 %	6
<b>AB-</b>	0 %	0
<b>AB+</b>	12,10 %	4
<b>celkem</b>	100 %	33

Tabulka 13 - Krevní skupina (svět)

Krevní skupina	Procenta	Absolutní počet
<b>0-</b>	22,40 %	15
<b>0+</b>	26,90 %	18
<b>A-</b>	7,50 %	5
<b>A+</b>	28,40 %	19
<b>B-</b>	0 %	0
<b>B+</b>	9 %	6
<b>AB-</b>	0 %	0
<b>AB+</b>	6 %	4
<b>celkem</b>	100 %	67

#### **Otázka č. 6: Kdo u vás poprvé diagnostikoval Sjögrenův syndrom?**

Nejčastějším diagnostikem v našich podmínkách byl revmatolog (68,57 %), dále pak oční (11,43 %) a imunolog (5,71 %). Po jednom případě (2,86 %) diagnostikoval dentista, ORL, kožní, internista a neurolog (viz tabulka č. 14).

V cizině je na prvním místě též revmatolog (74,71 %), druhé místo zaujímá, na rozdíl od Česka a Slovenska, obvodní lékař (8,05 %), o třetí příčku se dělí dentista a ORL (4,60 %). Dalšími diagnostiky byly dermatologové (2,3 %), u ostatních diagnostikovali Sjs (po 1,15 %) imunolog, infekční lékař, kardiolog, internista a oční (viz tabulka č. 15).

Tabulka 14 - Kdo u vás diagnostikoval SjS? (ČR+SR)

Diagnostik	Procenta	Absolutní počet
revmatolog	68,57 %	24
oční	11,43 %	4
imunolog	5,71 %	2
dentista	2,86 %	1
ORL	2,86 %	1
kožní	2,86 %	1
internista	2,86 %	1
neurolog	2,86 %	1
celkem	100 %	35

Tabulka 15 - Kdo u vás diagnostikoval SjS? (svět)

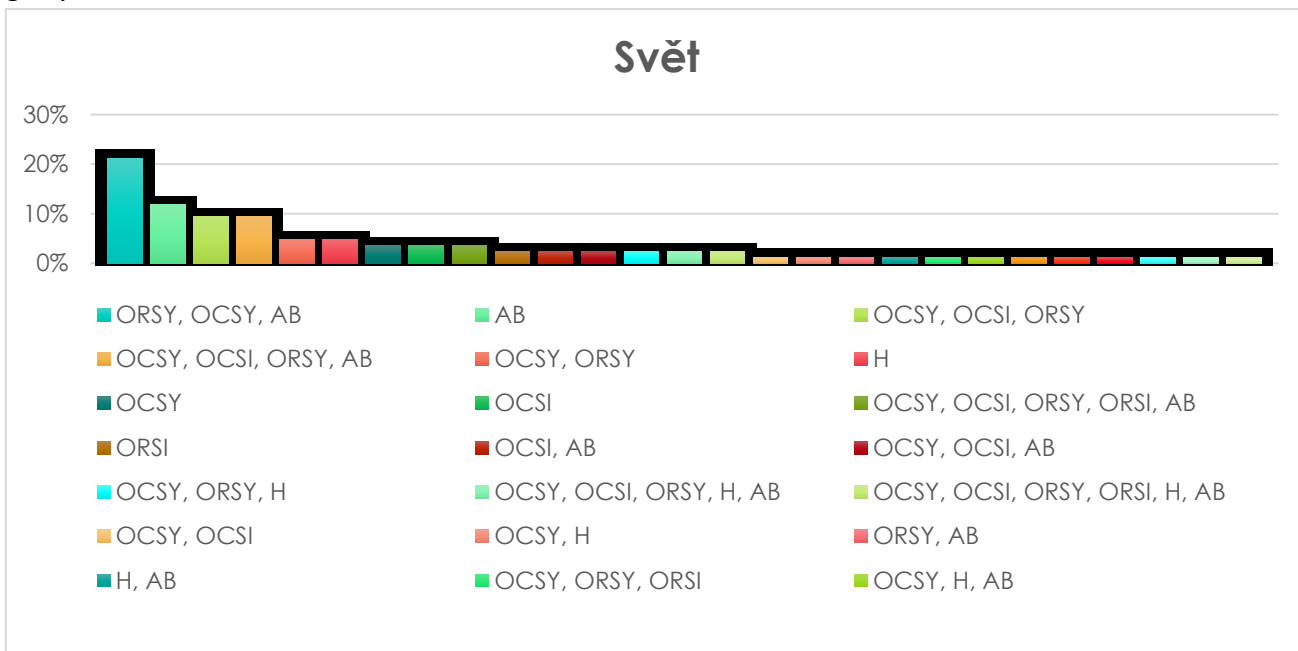
Diagnostik	Procenta	Absolutní počet
revmatolog	74,71 %	65
obvodní lékař	8,05 %	7
dentista	4,60 %	4
ORL	4,60 %	4
kožní	2,30 %	2
imunolog	1,15 %	1
infekční lékař	1,15 %	1
kardiolog	1,15 %	1
internista	1,15 %	1
oční	1,15 %	1
celkem	100 %	87

### **Otázka č. 7: Která diagnostická kritéria jste splnili?**

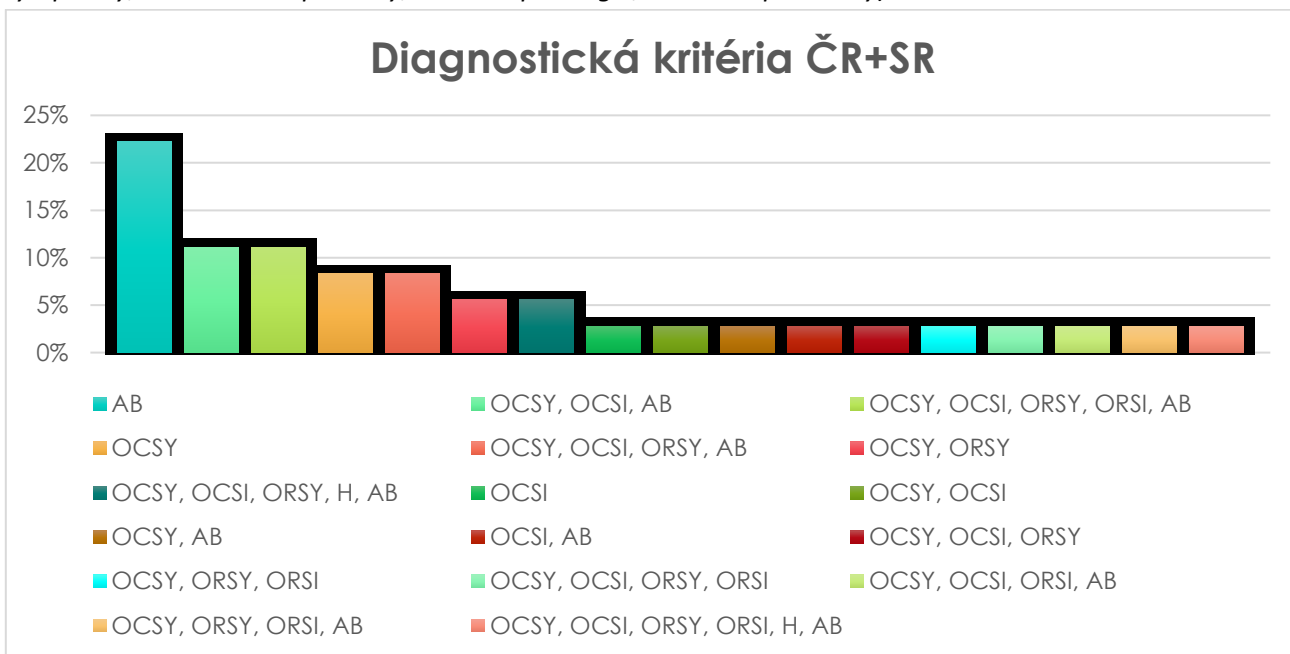
Mezi diagnostická kritéria patří oční symptomy (suché oči > 3 měsíce, pocit cizího tělíska v oku, používání očních kapek > třikrát za den), orální symptomy (ústa) (suchost v ústech > 3 měsíce, opakované nebo přetrvávající zduření slinných žláz, nutnost zapíjet sousta), oční příznaky (Schirmerův test (bez anestezie)  $\leq 5$  mm / 5 minut, pozitivní vitální barvení povrchu oka), orální příznaky (nestimulovaná produkce slin ( $\leq 1,5$  mL in 15 minutes), abnormální sialografie průšní žlázy, abnormální scintigrafie slinných žláz), histopatologie (biopsie rtů vykazující fokální lymfocytární sialoadenitidu (fokus skóre  $\geq 1$  na  $4 \text{ mm}^2$ )) a protilátky (anti-SSA/Ro or Anti-SSB/La). Jejich procentuální vyjádření v obou populacích znázorňují následující



grafy č. 1 a 2.



Graf 1 – Diagnostická kritéria – cizina (OCSY – oční symptomy, OCSI – oční příznaky, ORSY – orální symptomy, ORSI – orální příznaky, H – histopatologie, AB – autoprotilátky)

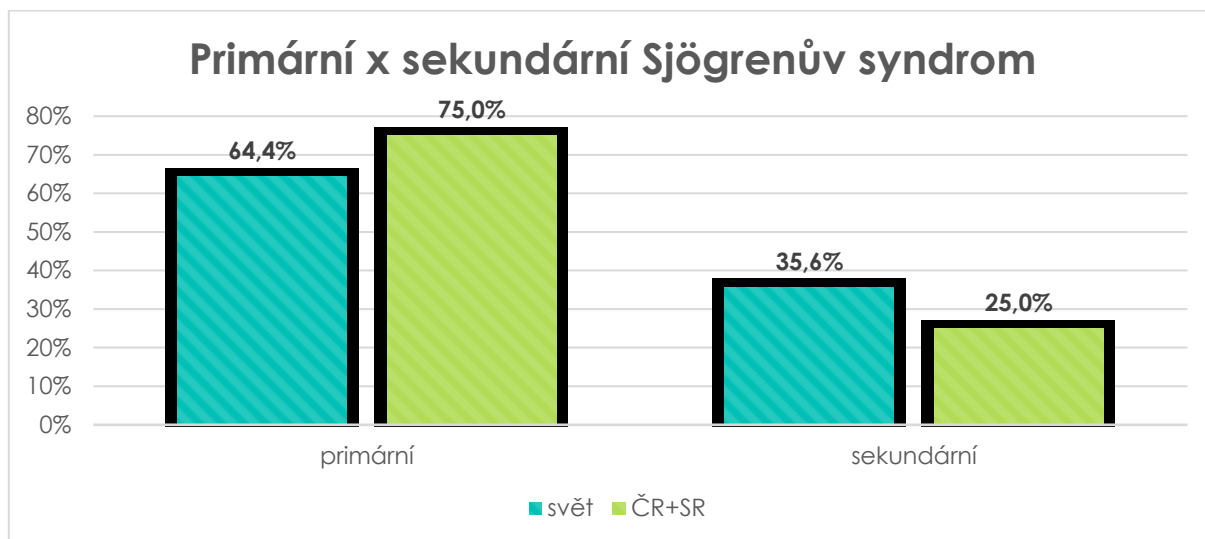


Graf 2 – Diagnostická kritéria – ČR+SR (OCSY – oční symptomy, OCSI – oční příznaky, ORSY – orální symptomy, ORSI – orální příznaky, H – histopatologie, AB – autoprotilátky)

**Otázka č. 8: Jaký typ Sjögrenova syndromu máte?**

Zatímco u nás odpovědělo, že trpí primární formou 27 dotazovaných (75%), ve světě je to 56 dotazovaných (64,37 %) (viz graf č. 3).

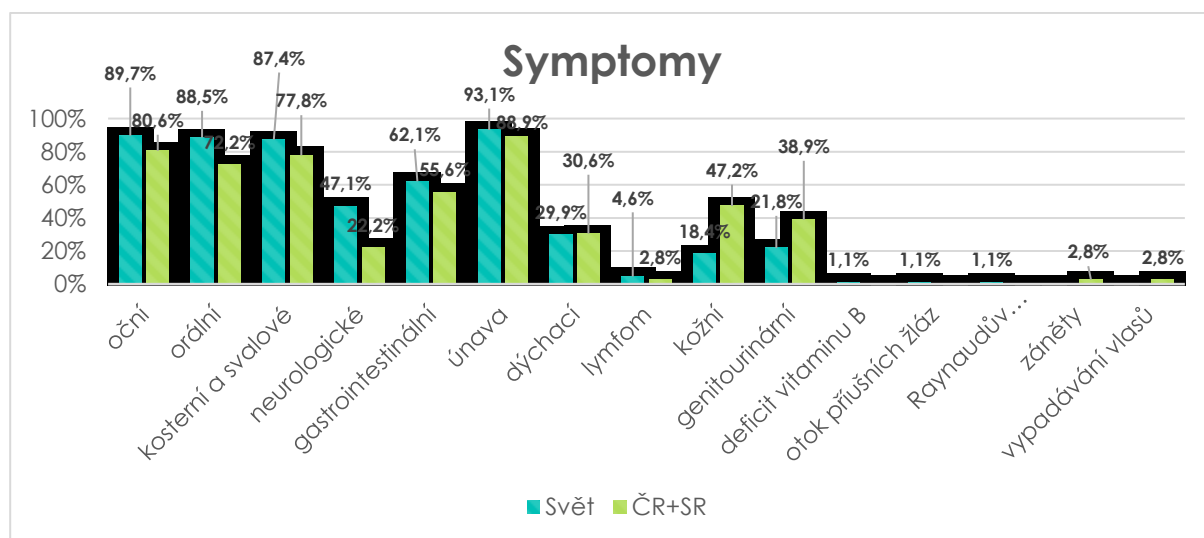
Z doprovodných onemocnění sekundární formy se nejčastěji vyskytoval systémový lupus erythematoses, potíže se štítnou žlázou, celiakie a revmatoidní artritida.



Graf 3 – Primární x sekundární Sjögrenův syndrom

#### Otázka č. 9: Které z následujících příznaků máte?

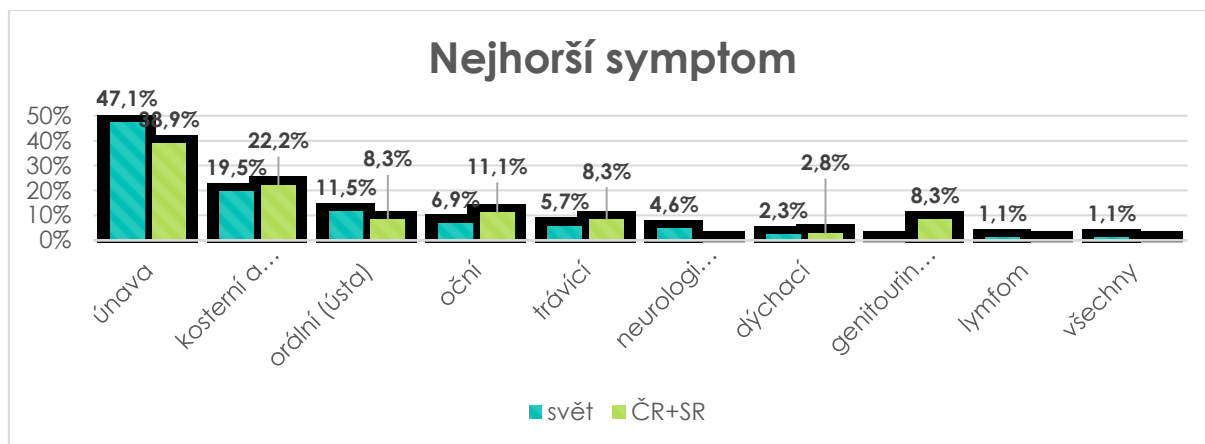
Výskyt symptomů v populaci nemocných byl velmi široký. Nejčastějším symptomem byla únava, dále pak symptomy oční, orální, kosterní a svalové. Ve světě byly na dalším místě projevy neurologické, v našich podmínkách pak projevy kožní (viz graf č. 4).



Graf 4 – Symptomy

### **Otázka č. 10: Který z následujících příznaků je pro vás nejhorší?**

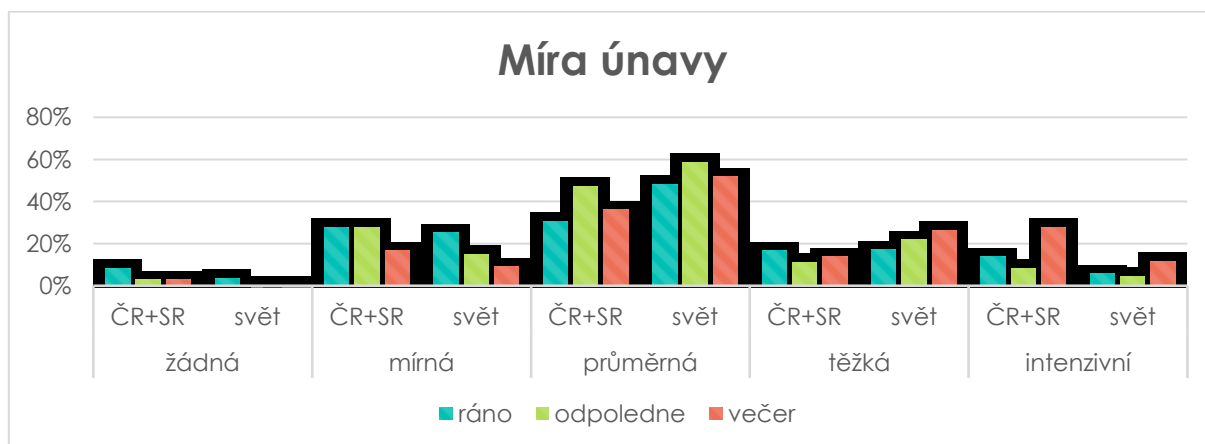
Nejhorším příznakem je pro obě skupiny únava, kterou označilo 13 respondentů z ČR+SR (36,1 %) a 40 respondentů ze světa (46 %) (viz následující graf č. 5).



Graf 5 - Nejhorší symptom

### **Otázka č. 11: Míra únavy (dnes, popř. včera)**

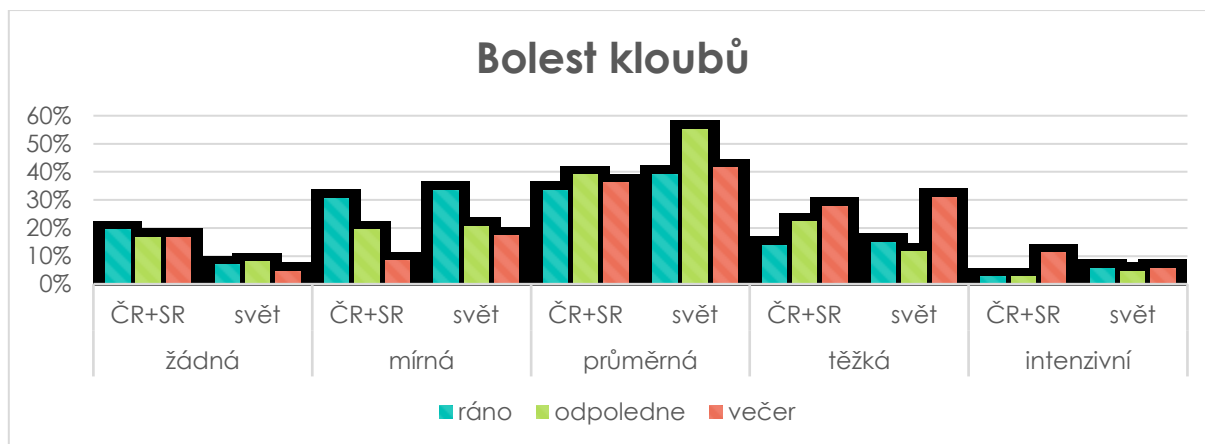
Respondenti měli na stupnici (žádná-mírná-průměrná-těžká-intenzivní) popsat míru únavy v ranních a dopoledních hodinách, odpoledne a večer (viz graf č. 6)



Graf 6 - Míra únavy

### **Otázka č. 12: Bolest kloubů (dnes, popř. včera)**

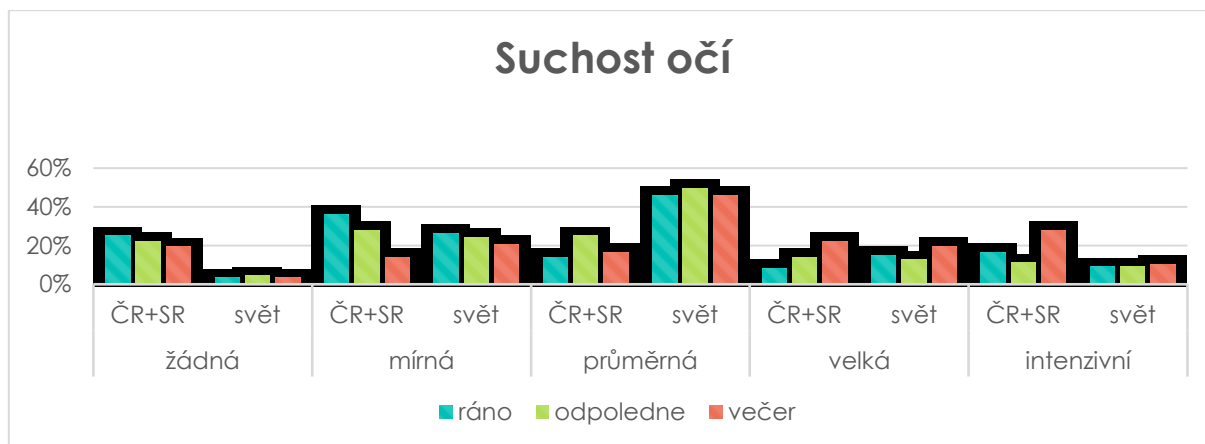
Respondenti měli na stupnici (žádná-mírná-průměrná-silná-intenzivní) popsat bolest kloubů v ranních a dopoledních hodinách, odpoledne a večer (viz graf č. 7)



Graf 7 – Bolest kloubů

**Otázka č. 13: Suché oči (dnes, popř. včera)**

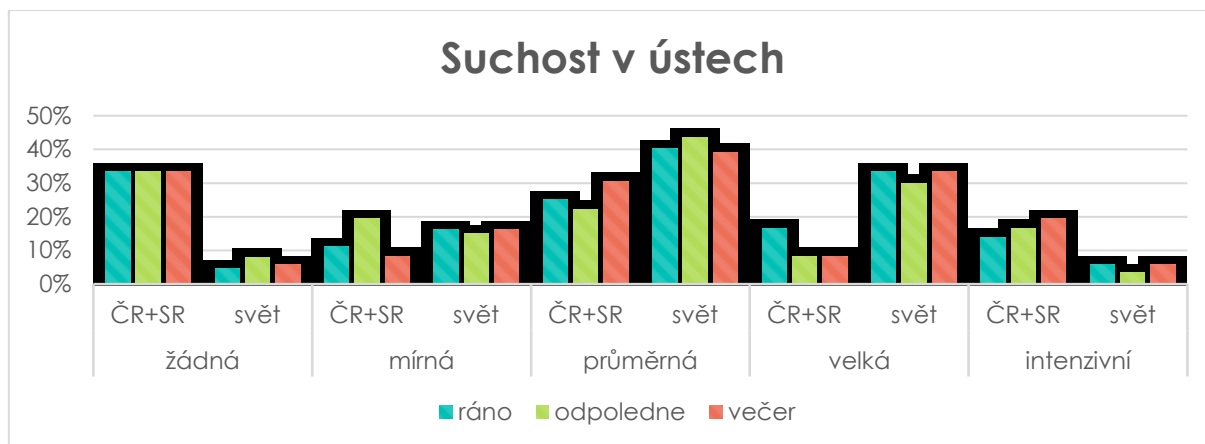
Respondenti měli na stupnici (nejsou-mírně-průměrně-hodně-intenzivně) popsat suchost očí v ranních a dopoledních hodinách, odpoledne a večer (viz graf č. 8)



Graf 8 - Suchost očí

**Otázka č. 14: Suchost v ústech (dnes, popř. včera)**

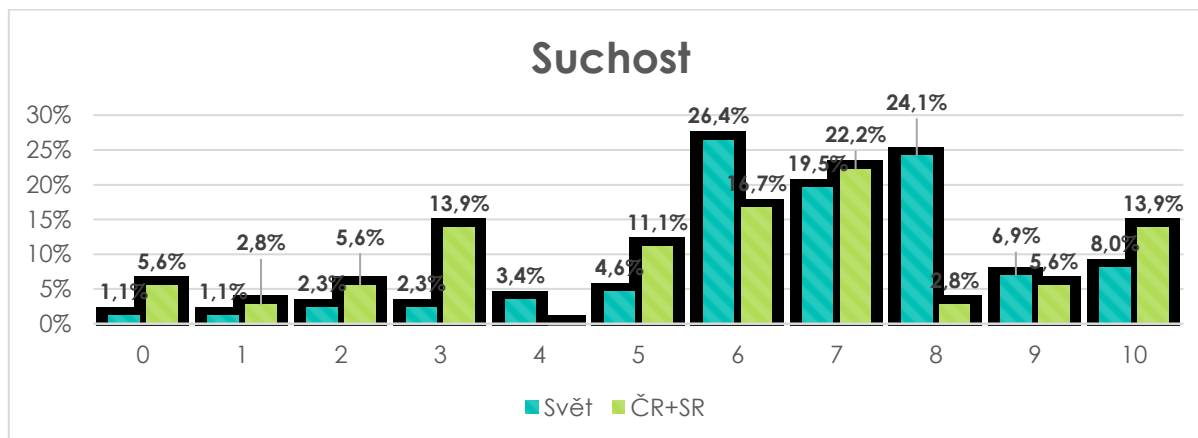
Respondenti měli na stupnici (není-mírná-průměrná-velká-intenzivní) popsat suchost v ústech v ranních a dopoledních hodinách, odpoledne a večer (viz graf č. 9)



Graf 9 - Suchost v ústech

**Otázka č. 15: Jak silný byl celkový pocit sucha během posledních dvou týdnů?**

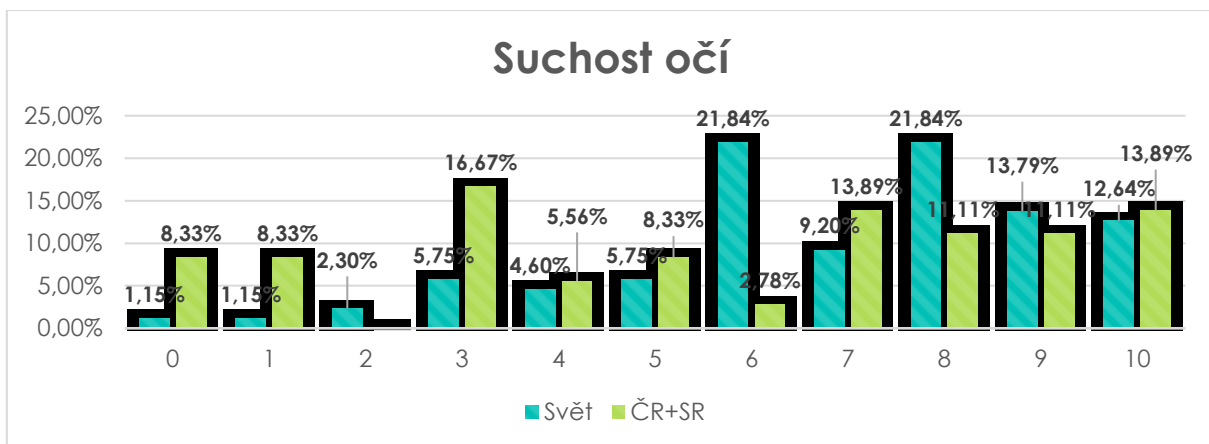
Respondenti měli na stupnici od 0 (nejméně) do 10 (nejvíce) popsat pocit sucha během posledních dvou týdnů (viz graf č. 10).



Graf 10 - Celková suchost během 2 týdnů

**Otázka č. 16: Jak silná byla suchost očí během posledních dvou týdnů?**

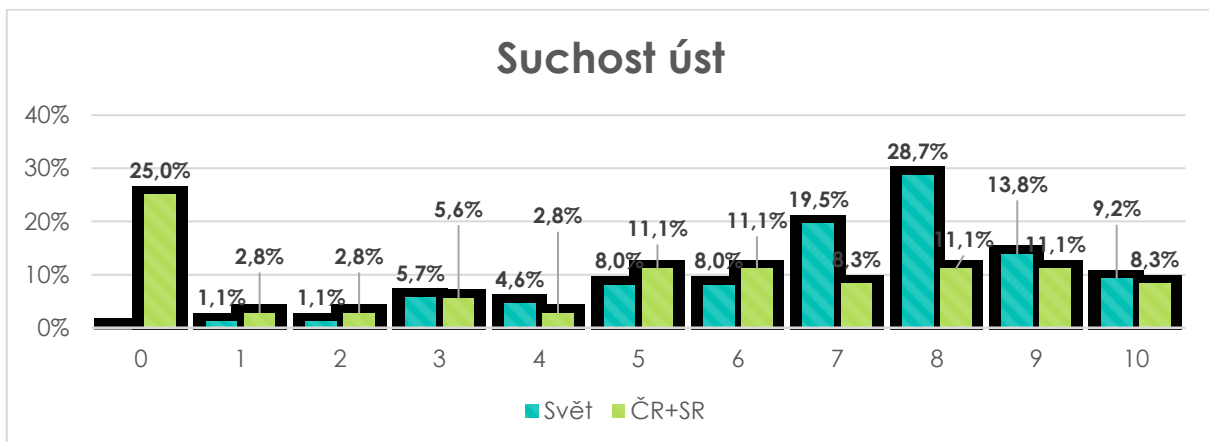
Respondenti měli na stupnici od 0 (nejméně) do 10 (nejvíce) popsat pocit sucha v očích během posledních dvou týdnů (viz graf č. 11).



Graf 11 - Suchost očí během 2 týdnů

**Otázka č. 17: Jak silná byla suchost v ústech během posledních dvou týdnů?**

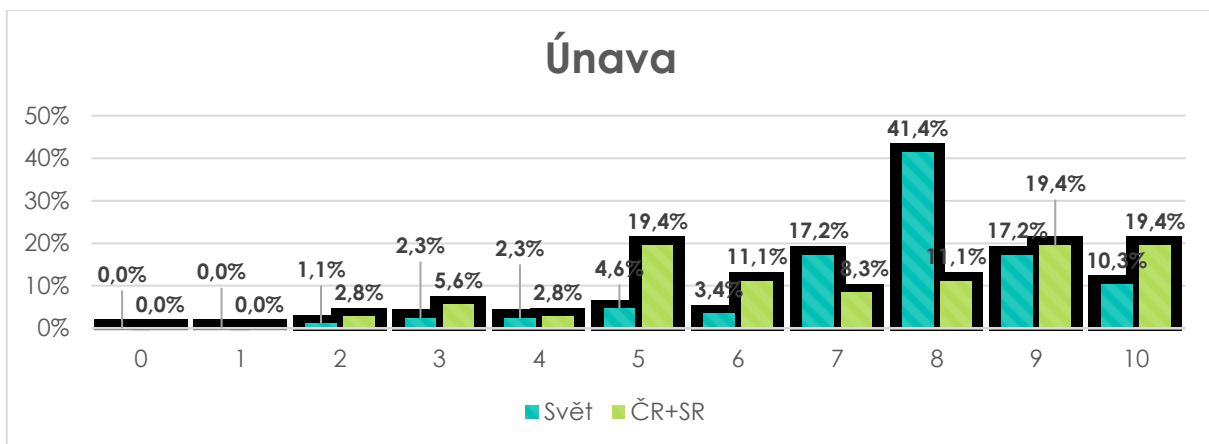
Respondenti měli na stupnici od 0 (nejméně) do 10 (nejvíce) popsat pocit sucha v ústech během posledních dvou týdnů (viz graf č. 12).



Graf 12 - Suchost v ústech během 2 týdnů

**Otázka č. 18: Jak silná byla únava během posledních dvou týdnů?**

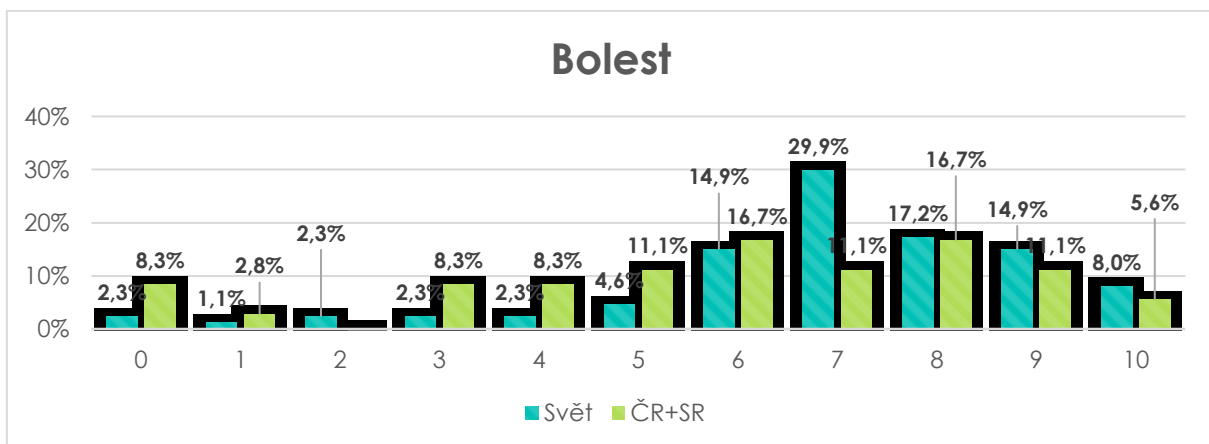
Respondenti měli na stupnici od 0 (nejméně) do 10 (nejvíce) popsat pocit únavy během posledních dvou týdnů (viz graf č. 13).



Graf 13 - Únava během 2 týdnů

**Otázka č. 19: Jak silná byla bolest (kloubů nebo svalů rukou a nohou) během posledních dvou týdnů?**

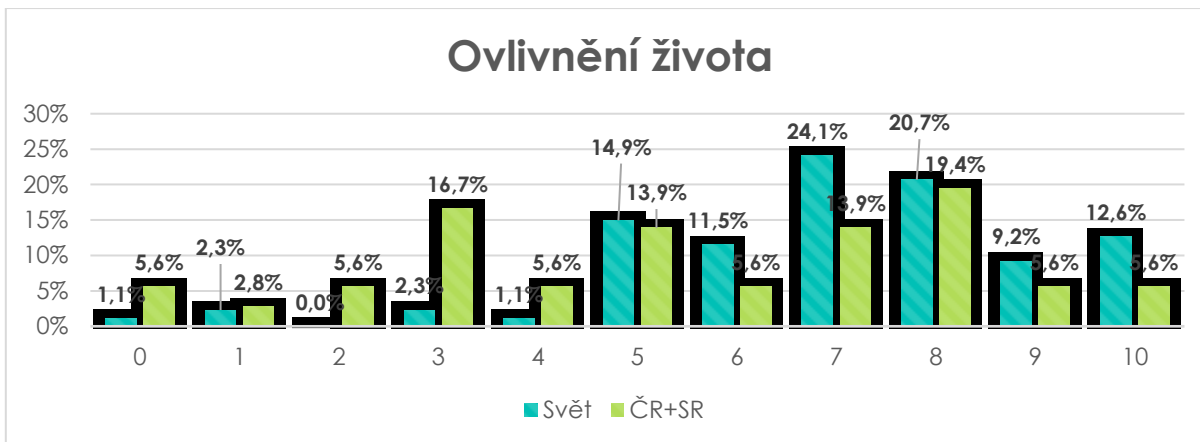
Respondenti měli na stupnici od 0 (nejméně) do 10 (nejvíce) popsat pocit sucha během posledních dvou týdnů (viz graf č. 14).



Graf 14 - Bolest během 2 týdnů

**Otázka č. 20: Omezuje vás Sjögrenův syndrom v běžném životě?**

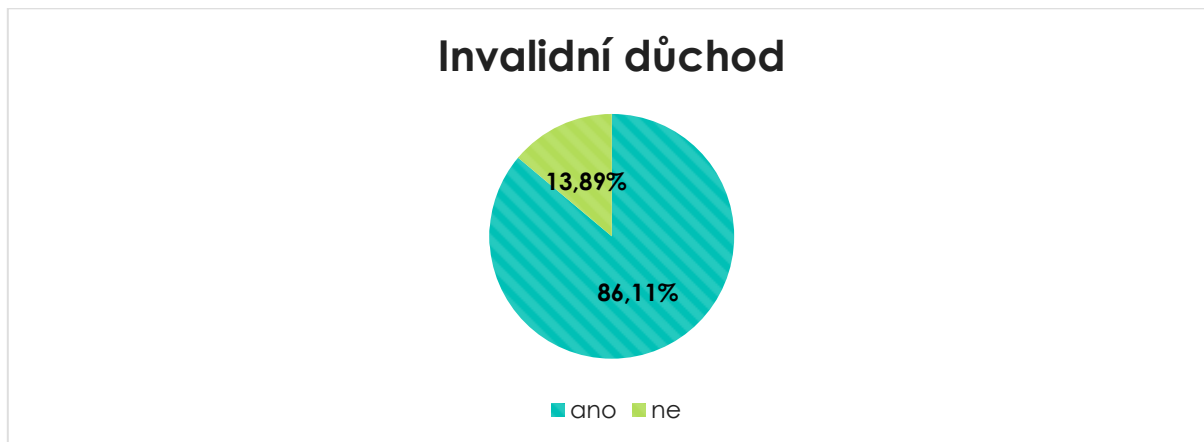
Respondenti měli na stupnici od 0 (neomezuje) do 10 (omezuje maximálně) popsat míru omezení, které mu přináší Sjögrenův syndrom (viz graf č. 15).



Graf 15 - Ovlivnění života Sjs

#### **Otázka č. 21: Pobíráte invalidní důchod?**

V české verzi byla zařazena i otázka na pobírání invalidního důchodu, který pobírá pouze 13,89 % dotazovaných, což odpovídá pěti lidem, z nichž pouze jeden má sekundární formu Sjs (viz graf č. 16). Důvodem tak nízkého počtu invalidních důchodců mezi respondenty lze vysvětlit bodovacím systémem, který se používá při posuzování a ve kterém nemá Sjs dostatečné bodové ohodnocení na to, aby lidé trpící pouze tímto onemocněním měli na invalidní důchod nárok.

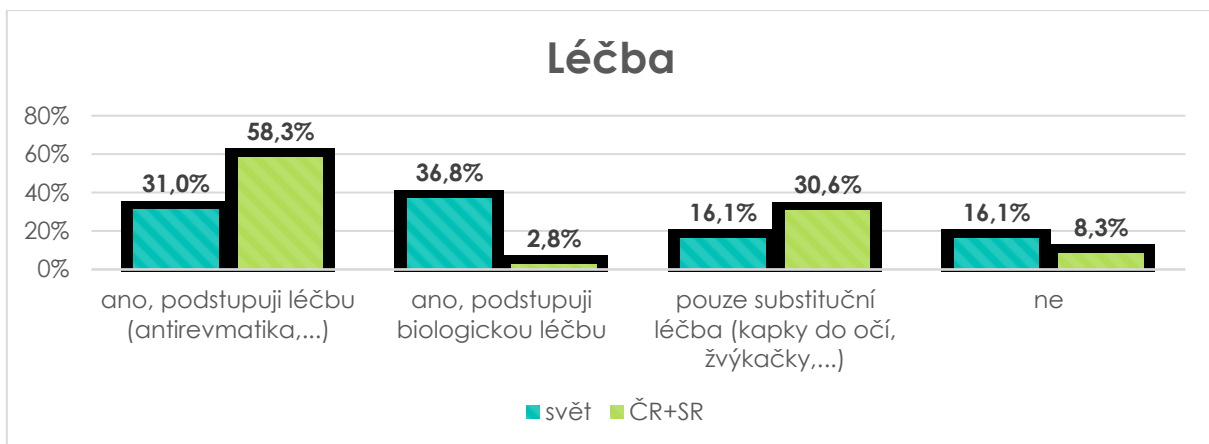


Graf 16 - Invalidní důchod (ČR+SR)

#### **Otázka č. 22: Léčíte se?**

Ve světě podstupuje nějakou formu léčby 73 pacientů (83,9 %), v našich podmínkách je to 33 pacientů (91,66 %). Zatímco ve světě vede biologická léčba, kterou podstupuje 32 dotazovaných (36,78 %), u nás je to klasická léčba zastoupená 21 dotazovanými (58,33 %) (viz graf č. 17).



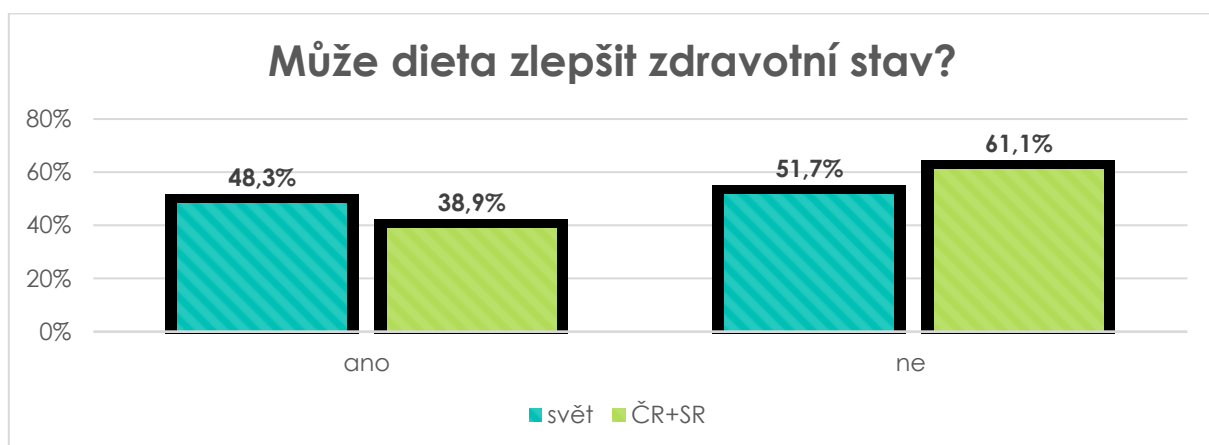


Graf 17 - Léčba

Ve druhé části dotazníku jsem se zaměřila na dietní návyky.

**Otázka č. 23: Myslíte si, že by váš stav mohla zlepšit nějaká dieta?**

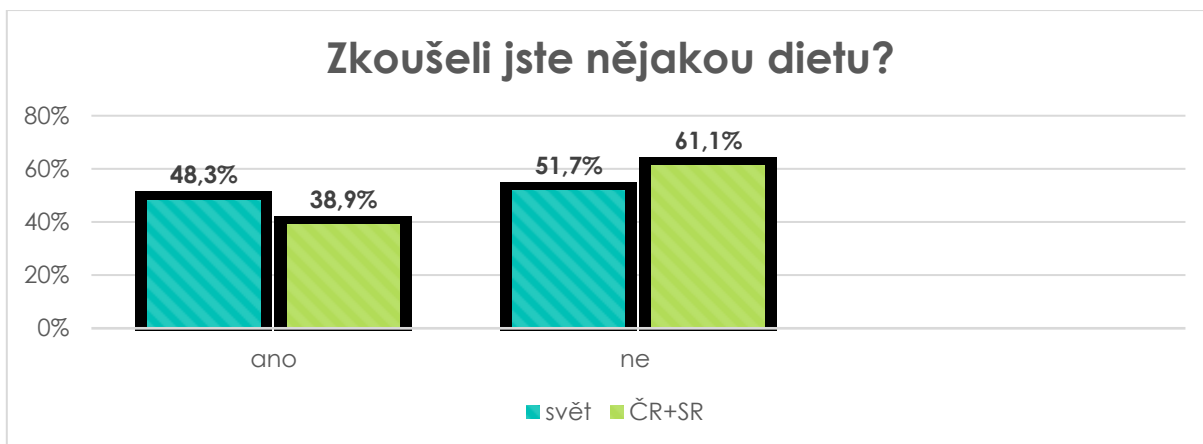
Zatímco u nás je názor pacientů s převahou (22 pacientů pro ne versus 14 pacientů pro ano) záporný, ve světě je téměř vyrovnaný (45 pacientů pro ne versus 42 pacientů pro ano) (viz graf č. 18).



Graf 18 - Názor na dietu a zlepšení zdravotního stavu

**Otázka č. 24: Zkoušeli jste nějakou dietu?**

Na tuto otázku obě skupiny nadpoloviční většinou uvedly, že ne (viz graf č. 19).



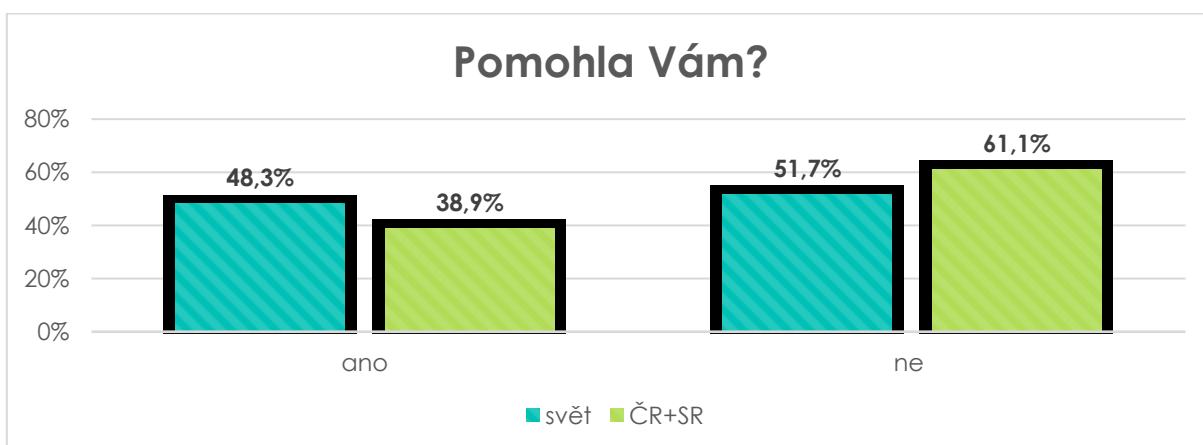
Graf 19 - Zkouška diety

#### **Otázka č. 25: Jakou dietu jste zkoušeli?**

Zatímco Češi a Slováci se drželi spíše konzervativnějších dietních opatření, jako vyloučení lepku a laktózy, snížení množství cukru nebo jen prostě zdravější stravu, v cizině jednoznačně vedla paleo dieta společně s dietou bezlepkovou a bezlaktózovou.

#### **Otázka č. 26: Pomohla vám?**

Zde se nám opět ukázal odlišný trend mezi oběma skupinami. Zatímco u nás odpovědělo kladně pouze 7 lidí (28 %) a záporně 18 (72 %), ve světě odpovědělo ano 24 lidí (63,16 %) a ne lidí 14 (36,84 %) (viz graf č. 20).



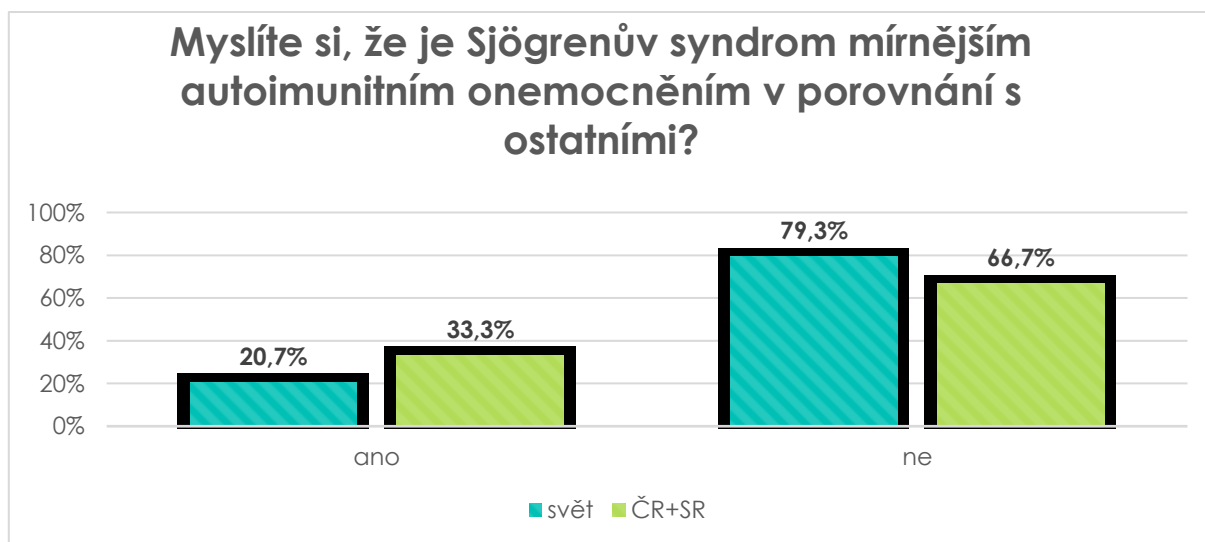
Graf 20 - Pomohla vám dieta?

#### **Otázka č. 27: Jak vám pomohla?**

Pomoc nejčastěji spočívala ve snížení únavy, bolesti kloubů (z důvodu snížení váhy), zmírnění trávicích obtíží a zánětu.

### **Otázka č. 28: Myslíte si, že je Sjögrenův syndrom mírnějším autoimunitním onemocněním v porovnání s ostatními?**

U nás si to nemyslí 24 dotazovaných (66,67 %), v zahraničí 69 respondentů (79,31 %). Opačný pohled na problematiku má u nás 12 jedinců (33,33 %) a v ostatních zemích 18 (20,69 %) lidí (viz graf č. 21).



Graf 21 - SjS jako mírnější onemocnění

## **16 DISKUZE**

Hlavní myšlenkou této práce bylo seznámení se s touto problematikou jak ze strany teoretické, zastoupené rešerší literatury, tak z hlediska praktického, možná dokonce i lidského, prostřednictvím respondentů. Právě jejich odpovědi mi dovolily nahlédnout do života s tímto onemocněním.

### **16.1 Zhodnocení dosažených cílů**

Otázkou číslo jedna (Pohlaví) jsme značně vyvrátili poměr 9:1 ve prospěch žen, jelikož se mého výzkumu zúčastnilo celkově jen 5 mužů a 118 žen, což je jeden muž na téměř 24 (23,6) žen. Tento závěr však není relevantní kvůli nízkému počtu respondentů (123 dotazovaných) a uvedení dotazníku v diskuzních skupinách na Facebooku, kde se samozřejmě častěji vyskytují ženy, které jsou i mnohem komunikativnější.

Elektronické uvedení dotazníku zřejmě nemělo vliv na věkové rozdělení respondentů, jak je tomu u mnohých podobných výzkumů. Velmi mě potěšil fakt, že dotazník vyplnil i celkem velký počet osob nad 50 let, které už někdy mají s novými technologiemi trochu problém. Opět se ukázalo, že tuto skupinu nelze podceňovat.

Výzkumem se ukázalo (otázka č. 5: Krevní skupina), že nejspíš neexistuje spojitost mezi Rh faktorem a SjS, ovšem vyplynulo z něj, že ani v jedné skupině dotazovaných nebyl nikdo s krevní skupinou B- a AB-.

Otázkou č. 6 (Kdo u vás poprvé diagnostikoval Sjögrenův syndrom?) jsme podali jasnou informaci o tom, že diagnostika SjS je často velmi náročná, a ne každý lékař je jí schopen.

Otázkou č. 7 ohledně diagnostických kritérií jsme odhalili, že velká část pacientů nesplňuje kritéria AECG ani ACR/EULAR. Zde je možná vhodné zamyslet se, zda se u těchto pacientů skutečně jedná o Sjögrenův syndrom.

Již před vyhodnocením tohoto dotazníku jsem měla povědomí o kvalitě života pacientů s tímto onemocněním, jelikož v mé blízkosti je osoba trpící tímto onemocněním, a já mám tak možnost sledovat její každodenní život, který je po diagnostice SjS jistě velmi ovlivněn. Stejně tak si to myslí i ostatní pacienti se SjS.

Poslední otázka se zaměřila na to, zda si pacienti s tímto onemocněním myslí, že je Sjögrenův syndrom mírnějším onemocněním ve srovnání s ostatními autoimunitními onemocněními. Na tuto otázku mě navedla kniha Autoimunitní řešení od Amy Myers, která, ačkoliv je lékařkou, považuje Sjögrenův syndrom společně s několika dalšími autoimunitními onemocněními za ty "lehčí". S tímto jednoznačně nesouhlasím, a jak se ukázalo, nesouhlasí s tímto tvrzením ani lidé trpící SjS.

## **16.2 Potvrzení/vyvrácení hypotéz**

První hypotézu, tedy že počet žen bude daleko převyšovat počet mužů, jsme potvrdili.

Hypotéza č. 2 se zdála být potvrzena, jelikož se ani v jednom souboru nenacházeli lidé s krevní skupinou B- a AB-. Uvažovala jsem o jisté možné protektivní ochraně alely B v kombinaci s přítomností alely dd, ale tuto hypotézu vyvrátilo to, že znám osobu s touto chorobou a krevní skupinou B-.

Revmatolog se opravdu řadí na první místo mezi diagnostiky, což potvrzuje mou další hypotézu. S imunology už to tak slavné není, nejspíše kvůli tomu, že se jedná už o velice specializované lékaře, ke kterým není mnohdy snadné se dostat.

Hypotézu č. 4 jsme absolutně vyvrátili zjištěním, že u nás splňuje AECG kritéria pouze 1/3 pacientů, kritéria ACR/EULAR pak splňuje polovina pacientů. V cizině diagnostická kritéria AECG splňuje pouze 1/5 pacientů a ACR/EULAR pak 55 % pacientů. Otázkou zůstává, jak mohou být ti, kteří je nesplnili, zařazeni pod diagnózu Sjögrenův syndrom.

Kvalitu života SjS jistě ovlivňuje, a to vyplývá i z tohoto šetření, takže se hypotéza č. 5 také potvrdila. Přesto spatřuju velký nedostatek v tom, že pouze necelých 14 % pacientů pobírá invalidní důchod. Myslím si, že lidé trpící touto chorobou by si jistě zasloužili nějakou finanční podporu jednak kvůli snížené pracovní schopnosti (únava, bolest svalů a kloubů, suchost), tak kvůli finančně náročnější léčbě.

Ve světě podstupuje nějakou formu léčby 83,9 %, v našich podmínkách je to 91,66 %, čímž jsme potvrdili hypotézu o léčbě alespoň 80 % dotazovaných. Velmi zajímavé je ale rozložení léčby. Zatímco ve

světě dominuje klasická léčba s léčbou biologickou (obě přes 30 %), v našich podmínkách dosahuje biologická léčba necelým 3 % (2,78 %), což připadá na 1 člověka z 36 dotazovaných! Zde je na místě ptát se, proč u nás není biologická léčba také tak rozšířená. Největší podíl na tom má zřejmě její cena, případně nedůvěra lidí.

Předpokládala jsem, že více jak polovina dotazovaných odpoví, že Sjs není mírnějším onemocněním. A je to dokonce víc. U nás sdílí stejný názor 2/3 respondentů, v zahraničí 79,31 % respondentů.

Z dotazníku tedy vyplývá, že pacienti, kterým byl diagnostikován Sjs v cizině a jsou zde i léčeni, mají lepší kvalitu života. Ať se jedná o lepší a dostupnější léčbu a specializované lékaře, dostupnost informací nebo různé nadace a skupiny zabývající se touto problematikou.

S radostí mohu konstatovat, že cíle byly naplněny a téměř všechny hypotézy potvrzeny.

## 17 ZÁVĚR

Sjögrenův syndrom je onemocněním na celý život. Zatím jej lékaři neumí úspěšně léčit, pouze zmírňují jeho příznaky, ale nové objevy v patogenezi SjS možná přinesou objevení cíle pro efektivní léčbu.

Nemoc je diagnostikována především ženám, které jsou stále ještě v produktivním věku a nechtějí být omezovány svým handicapem. SjS má několik diagnostických kritérií, která jsou si v mnohém podobná, přesto existuje mnoho případů, která je nesplňují, přestože jde s jistotou o SjS. Jedním z diagnostických kritérií je přítomnost protilátek. Zde platí přímá úměra, tedy čím více protilátek, tím horší průběh onemocnění. Podobně je to u fíkusového skórovacího systému při histopatologickém vyšetření. Od těchto vyšetření se následně odvíjí prognóza a predikce některých závažných komplikací jako je lymfom. SjS se ale nejvýznamněji projevuje v oblasti očí a úst.

Přestože se Sjögrenův syndrom řadí na druhé místo, co se četnosti revmatických onemocnění týče (prvnímu místu vévodí revmatoidní artritida), stále je to nemoc pro mnoho lidí neznámá. Každý rok přibudou 4 noví pacienti na 100 000 obyvatel, celkový počet nemocných se nedá odhadnout. Tento fenomén je způsoben jednak špatnou nebo zdlouhavou diagnostikou a neochotou některých lidí zajít k lékaři.

Nejlepším příkladem pro pacienty se SjS je americká tenistka Venus Williams, která tímto onemocněním také trpí, přesto se nevzdala a dál pokračuje v kariéře.

## SEZNAM LITERATURY

1. BAKEŠOVÁ, L. 2016. Autoimunita. Laboratorní příručka - Ústav klinické imunologie a alergologie Fakultní nemocnice Hradec Králové. Fakultní nemocnice Hradec Králové, 14-54.
2. BARONE, F., COLAFRANCESCO, S. 2016. Sjogren's syndrome: from pathogenesis to novel therapeutic targets. *Clin Exp Rheumatol*, 34, 58-62.
3. BARTŮŇKOVÁ, J. 2011. Autoprotilátky. Vyšetřovací metody v imunologii, 2., přepracované a doplněné vydání. Grada Publishing, a.s., 104-105.
4. BOTH, T., DALM, V. A. S. H., VAN HAGEN, P. M., VAN DAELE, P. L. A. 2017. Reviewing primary Sjögren's syndrome: beyond the dryness - From pathophysiology to diagnosis and treatment. *Int J Med Sci*, 14, 191-200.
5. CARR, A. J., NG, W. F., FIGUEIREDO, F., MACLEOD, R. I., GREENWOOD, M., STAINES, K. 2012. Sjögren's syndrome – an update for dental practitioners. *Br Dent J*, 213, 353-357.
6. CIFERSKÁ, H., HORÁK, P., HEŘMANOVÁ, Z., ORDELTOVÁ, M., ZADRAŽIL, J. 2006. Sjögrenův syndrom. *Interní Medicína*, 2006, 423-426.
7. DE PAIVA, C. S., ROCHA, E. M. 2015. Sjögren syndrome: what and where are we looking for? *Curr Opin Ophthalmol*, 26, 517-525.
8. DEMARCHI, J., PAPASIDERO, S. B., KLAJN, D., ALBA, P., BABINI, A. M., DURIGAN, V., GOBBI, C., RAITI, L. 2017. Síndrome de Sjögren primario y embarazo: reporte de 18 casos. *Reumatol Clin*.
9. FAYYAZ, A., KURIEN, B. T., SCOFIELD, R. H. 2016. Autoantibodies in Sjögren's Syndrome. *Rheum Dis Clin North Am*, 42, 419-434.
10. FERENČÍK, M., ROVENSKÝ, J., SHOENFELD, Y., MAŤHA, V. 2005a. Úvod. Imunitní systém - informace pro každého. Praha: Grada Publishing, a.s., 15-17.
11. FERENČÍK, M., ROVENSKÝ, J., SHOENFELD, Y., MAŤHA, V. 2005b. Autoimunitní choroby. Imunitní systém - informace pro každého. Praha: Grada Publishing, a.s., 109-139.
12. FLAMENT, T., BIGOT, A., CHAIGNE, B., HENIQUE, H., DIOT, E., MARCHAND-ADAM, S. 2016. Pulmonary manifestations of Sjögren's syndrome. *Eur Respir Rev*, 25, 110-123.
13. FOX, R. I. Sjögren's syndrome. In *The Lancet*. 2005, vol. 366, p. 321-331.
14. FUČÍKOVÁ, T. 1997. Sicca syndrom, Sjögrenův syndrom a Sjögrenova choroba. *Klinická imunologie v praxi*. Praha: Galén, 154-156.
15. FURST, D. E. 2017. Overview of biologic agents and kinase inhibitors in the rheumatic diseases. Available: <https://www.uptodate.com/contents/overview-of-biologic-agents-and-kinase-inhibitors-in-the-rheumatic-diseases> [Accessed 2017/02/02/].

16. GUPTA, N. 2017. Sjögren Syndrome and Pregnancy: A Literature Review. *Perm J*, 21, 16-47.
17. HRDÁ, P., ŠTERZL, I. 2003. VYŠETŘENÍ AUTOPROTILÁTEK – SOUČASNÉ MOŽNOSTI. *Interní medicína pro praxi*, 4, 410-413.
18. HYCL, J. 2008. Syndrom suchého oka. *Oftalmologie - minimum pro praxi*. TRITON, 43-44.
19. KOZÁK, I., ROVENSKÝ, J., ŠTVRTINOVÁ, V., FRANEKOVÁ, L. 2017. Sjögrenův syndrom. *Oftalmorevmatologie*. Galén, 200-212.
20. KRYŠTŮFKOVÁ, O. 2017. Sjögrenův syndrom ve světle nových diagnostických kritérií. Available: <http://zdravi.euro.cz/clanek/postgradualni-medicina/sjogrenuv-syndrom-ve-svetle-novych-diagnosticky-kriterii-484096> [Accessed 2017].
21. KUKLINSKI, E., ASBELL, P. A. 2017. Sjogren's syndrome from the perspective of ophthalmology. *Clin Immunol*, 182, 55-61.
22. KURIEN, B. T., SCOFIELD, R. H. 2016. Sjögren syndrome - Etiology. Available: <https://online.epocrates.com/diseases/17523/Sjogren-syndrome/Epidemiology>[Accessed 2016/05/23/].
23. MAŠLIŇSKA, M., PRZYGODZKA, M., KWIATKOWSKA, B., SIKORSKA-SIUDEK, K. 2015. Sjögren's syndrome: still not fully understood disease. *Rheumatol Int*, 35, 233-241.
24. MAZÁNEK, J., NEDVĚDOVÁ, M., STAŇKOVÁ, H. 2017. Poruchy slinné sekrece. *Stomatologie*. Galén, 95.
25. MAZÁNEK, J., PEŘINKA, L., KORÁBEK, L., HUBKOVÁ, V., RACEK, J., VACEK, J. 1999a. Onemocnění slinných žláz. *Stomatologie - minimum pro praxi*. 138-142.
26. MAZÁNEK, J., PEŘINKA, L., KORÁBEK, L., HUBKOVÁ, V., RACEK, J., VACEK, J. 1999b. Zubní kaz - etiologie. *Stomatologie - minimum pro praxi*. 16-20.
27. MENGSHOEL, A. M., NORHEIM, K. B., OMDAL, R. 2014. Primary Sjögren's Syndrome: Fatigue Is an Ever-Present, Fluctuating, and Uncontrollable Lack of Energy: Fatigue and Primary Sjögren's Syndrome. *Arthritis Care Res*, 66, 1227-1232.
28. NAIR, J., SINGH, T. 2017. Sjogren's syndrome: Review of the aetiology, Pathophysiology a Potential therapeutic interventions. *J Clin Exp Dent*, 9, 584-589.
29. OLEJÁROVÁ, M. 2010. Inhibitory TNF-alfa. *Biologická léčba v revmatologii*. Mladá fronta a.s., 13-96.
30. REJCHRT, S., BUREŠ, J. 2004. Sjögren's syndrome - a gastroenterologist's point of view Sjögrenův syndrom z pohledu gastroenterologa. *PRO.FOLIA s.r.o.*, 2, 21-28.
31. REVMA LIGA Č, R. 2016. LÉČBA REVMATOIDNÍ ARTRITIDY V ČR. Česká revmatologická společnost.



32. ROZENBAUM, M., ROSNER, I., PORTNOY, E. 2002. Remission of Behçet's syndrome with TNF $\alpha$  blocking treatment. *Ann Rheum Dis*, 61, 283.
33. SCHUR, P. H. 2016. Randomized clinical trials of tumor necrosis factor inhibitors in rheumatoid arthritis. Available: [https://www-uptodate-com.ezproxy.is.cuni.cz/contents/randomized-clinical-trials-of-tumor-necrosis-factor-inhibitors-in-rheumatoid-arthritis?search=Randomized%20clinical%20trials%20of%20tumor%20necrosis%20factor%20inhibitors%20in%20rheumatoid%20arthritis&source=search\\_result&selectedTitle=1~150&usage\\_type=default&display\\_rank=1#H4](https://www-uptodate-com.ezproxy.is.cuni.cz/contents/randomized-clinical-trials-of-tumor-necrosis-factor-inhibitors-in-rheumatoid-arthritis?search=Randomized%20clinical%20trials%20of%20tumor%20necrosis%20factor%20inhibitors%20in%20rheumatoid%20arthritis&source=search_result&selectedTitle=1~150&usage_type=default&display_rank=1#H4) [Accessed 2016/11/18/].
34. SLEZÁK, R., RENCOVÁ, E., KREJSEK, J. 2003. Sjögrenův syndrom - polysystémové onemocnění Pohled stomatologa, oftalmologa a klinického imunologa. PRO.FOLIA s.r.o.
35. SUCHÝ, D. 2009. Biologická léčba pacientů s revmatoidní artritidou I: principy a účinnost terapie. *Medicína pro praxi*, 6, 313-319.
36. VITALI, C., DEL PAPA, N. 2015. Pain in primary Sjögren's syndrome. *Best Pract Res Clin Rheumatol*, 29, 63-70.
37. VOULGARELIS, M., SKOPOULI, F. N. 2007. Clinical, Immunologic, and Molecular Factors Predicting Lymphoma Development in Sjogren's Syndrome Patients. *Clin Rev Allergy Immunol*, 32, 265-274.
38. WAN-FAI, N. 2016a. Epidemiology, genetics, and disease burden. *Sjögren's Syndrome*. Oxford University Press, 1-10.
39. WAN-FAI, N. 2016b. Fatigue, pain and quality of life. *Sjögren's Syndrome*. Oxford University Press, 57-66.
40. WAN-FAI, N. 2016c. Oral features. *Sjögren's Syndrome*. Oxford University Press, 23-43.
41. WAN-FAI, N. 2016d. Systemic (extra-glandular) features. *Sjögren's Syndrome*. Oxford University Press, 67-77.

## SEZNAM OBRÁZKŮ A GRAFŮ

Obrázek 1 - Histopatologický obraz lymfocytární infiltrace v malé slinné žláze ( <a href="https://upload.wikimedia.org/wikipedia/commons/6/61/Sjogren_syndrome_%282%29.jpg">https://upload.wikimedia.org/wikipedia/commons/6/61/Sjogren_syndrome_%282%29.jpg</a> ) .....	19
Obrázek 2 - - Systémové manifestace primárního Sjögrenova syndromu (Ciferská et al. 2006) .....	24
Obrázek 3 - MALT nádor slinné žlázy (Voulgarelis a Skopouli 2007).....	26
Obrázek 4 - Schirmerův test ( <a href="http://www.stefajir.cz/files/SchirmeruvTest.jpg">http://www.stefajir.cz/files/SchirmeruvTest.jpg</a> ).....	31
Obrázek 5 - Fokus-skóre ( <a href="https://media.nature.com/m685/nature-assets/nrdp/2016/nrdp201647/images_hires/nrdp201647-f4.jpg">https://media.nature.com/m685/nature-assets/nrdp/2016/nrdp201647/images_hires/nrdp201647-f4.jpg</a> ) .....	32
Obrázek 6 - Typy fluorescence na Hep-2 buňkách, jednotlivé protilátky (Hrdá a Šterzl 2003) .....	33
Obrázek 7 - Fluorescence antinukleárních protilátek ( <a href="https://upload.wikimedia.org/wikipedia/commons/thumb/2/29/DsDNA_antibodies.jpg/330px-DsDNA_antibodies.jpg">https://upload.wikimedia.org/wikipedia/commons/thumb/2/29/DsDNA_antibodies.jpg/330px-DsDNA_antibodies.jpg</a> ) .....	33
Obrázek 8 - Klasifikace Sjögrenova syndromu – americko-evropská revidovaná kritéria (Ciferská et al. 2006) .....	35
Obrázek 9 - Terapie Sjögrenova syndromu – glandulární projevy (Ciferská et al. 2006) .....	38
Obrázek 10 - Mechanismy působení anti-TNF léčby (Suchý 2009).....	39
Obrázek 11 - Biologické léky dostupné v ČR (Revma Liga ČR 2016).....	39
Graf 1 – Diagnostická kritéria – cizina .....	49
Graf 2 – Diagnostická kritéria – ČR+SR .....	49
Graf 3 – Primární x sekundární Sjögrenův syndrom .....	50
Graf 4 – Symptomy.....	50
Graf 5 - Nejhorší symptom .....	51
Graf 6 - Míra únavy .....	51
Graf 7 – Bolest kloubů .....	52
Graf 8 - Suchost očí.....	52
Graf 9 - Suchost v ústech .....	53
Graf 10 - Celková suchost během 2 týdnů.....	53
Graf 11 - Suchost očí během 2 týdnů.....	54
Graf 12 - Suchost v ústech během 2 týdnů.....	54
Graf 13 - Únava během 2 týdnů .....	55
Graf 14 - Bolest během 2 týdnů.....	55
Graf 15 - Ovlivnění života SjS.....	56
Graf 16 - Invalidní důchod (ČR+SR).....	56
Graf 17 - Léčba .....	57
Graf 18 - Názor na dietu a zlepšení zdravotního stavu .....	57
Graf 19 - Zkouška diety.....	58
Graf 20 - Pomohla vám dieta? .....	58
Graf 21 - SjS jako mírnější onemocnění.....	59

## SEZNAM TABULEK

<i>Tabulka 1 - Formy pSjS (Slezák et al. 2003)</i> .....	15
<i>Tabulka 2 - Příčiny zbytnění příušní žlázy při Sjögrenově syndromu (Slezák et al. 2003)</i> .....	20
<i>Tabulka 3 - AECG kritéria (Kryštůfková 2017)</i> .....	34
<i>Tabulka 4 - Rozložení respondentů podle pohlaví (ČR+SR)</i> .....	44
<i>Tabulka 5 - Rozložení respondentů podle pohlaví (svět)</i> .....	44
<i>Tabulka 6 - Odkud pocházíte? (ČR+SR)</i> .....	45
<i>Tabulka 7 - Odkud pocházíte? (svět)</i> .....	45
<i>Tabulka 8 - Věk (ČR+SR)</i> .....	45
<i>Tabulka 9 - Věk (svět)</i> .....	46
<i>Tabulka 10 - Věk první diagnostiky (ČR+SR)</i> .....	46
<i>Tabulka 11 - Věk první diagnostiky (svět)</i> .....	46
<i>Tabulka 12 - Krevní skupina (ČR+SR)</i> .....	47
<i>Tabulka 13 - Krevní skupina (svět)</i> .....	47
<i>Tabulka 14 - Kdo u vás diagnostikoval SjS? (ČR+SR)</i> .....	48
<i>Tabulka 15 - Kdo u vás diagnostikoval SjS? (svět)</i> .....	48

## PŘÍLOHY

### Příloha č. 1 – Algoritmus diagnostiky (Ciferská et al. 2006)

#### Screeningové otázky

symptomy suchého oka  
denně suché oči > 3 měsíce  
nebo pocit pálení, řezání  
či cizího tělesa v očích  
aplikace umělých slz > 3 měsíce

ano: 1  
kritérium  
pro SjS

NE

symptomy suchých úst  
suchá ústa > 3 měsíce  
zduření slinných žláz  
nutnost hojného zapíjení stravy

ano: 1  
kritérium  
pro SjS

NE

#### Klinické testy

protilátky SSA/SSB

ano: 1  
kritérium  
pro SjS

NE

Schirmerův test pod 5 mm/5 min

ano: 1  
kritérium  
pro SjS

NE

#### Rozšiřující klinické testy

test bengálskou červení

ano: 1  
kritérium  
pro SjS

NE

scintigrafie slinných žláz

ano: 1  
kritérium  
pro SjS

NE

biopsie

ano: 1  
kritérium  
pro SjS

NE

sialometrie

ano: 1  
kritérium  
pro SjS

NE