

Anna Rychlewska-Hańczewska

**Ocena częstości występowania i znaczenie kliniczne przeciwciał
przeciw α -fodrynie u chorych na pierwotny zespół Sjögrena.**

Rozprawa na tytuł doktora nauk medycznych

Promotor: dr hab. n. med. Mariusz Puszczewicz prof. UM

Katedra i Klinika Reumatologii i Chorób Wewnętrznych Uniwersytetu Medycznego
im. Karola Marcinkowskiego w Poznaniu

Poznań 2014

Dziękuję:

Panu Profesorowi Mariuszowi Puszczewiczowi
za wszelką pomoc przy powstaniu tej pracy

Pani Magister Grażynie Białkowskiej-Puszczewicz
za pomoc w oznaczaniu przeciwciał

Mojej Rodzinie i Przyjaciołom
za wsparcie i wyrozumiałość

SPIS TREŚCI

Spis treści

Wykaz skrótów

1. WSTĘP

1.1. Wprowadzenie

1.2. Zespół Sjögrena

1.2.1 Epidemiologia

1.3.2. Patogeneza

1.2.3. Podział

1.2.4. Objawy kliniczne

1.2.4.1. Objawy związane ze zmianami w gruczołach łzowych

1.2.4.2. Objawy związane ze zmianami w gruczołach ślinowych

1.2.4.3. Objawy z układu mięśniowo-szkieletowego.

1.2.4.4. Objawy dotyczące skóry.

1.2.4.5. Objawy z układu oddechowego.

1.2.4.6. Objawy z układu sercowo-naczyniowego

1.2.4.7. Objawy z układu nerwowego- centralnego i obwodowego.

1.2.4.8. Objawy z przewodu pokarmowego.

1.2.4.9. Objawy z układu moczowo-płciowego.

1.2.4.10. Objawy z układu krwiotwórczego.

1.2.4.11. Objawy endokrynologiczne.

1.2.4.12. Objawy psychiatryczne.

1.3. Diagnostyka.

1.3.1. Badanie podmiotowe.

1.3.2. Badanie przedmiotowe.

1.3.3. Badanie narządu wzroku.

1.3.4. Badanie gruczołów ślinowych.

1.3.5. Badanie układu mięśniowo-szkieletowego.

1.3.6. Badanie układu oddechowego.

1.3.7. Badanie układu sercowo-naczyniowego.

1.3.8. Badanie układu nerwowego.

1.3.9. Badanie przewodu pokarmowego.

1.3.10. Badanie układu moczowego.

- 1.3.11. Badanie układu krwiotwórczego.
- 1.3.12. Badanie układu endokrynologicznego.
- 1.3.13. Badanie psychiatryczne.
- 1.3.14. Odchylenia w badaniach laboratoryjnych.
- 1.3.15. Przeciwciała w zespole Sjögrena.
 - 1.3.15.1. Przeciwciała reagujące z SS-A/Ro.
 - 1.3.15.2. Przeciwciała reagujące z SS-B/La.
 - 1.5.15.3. Przeciwciała przeciwko α -fodrynie.
 - 1.5.15.4. Przeciwciała przeciwko kinetochorowi.
 - 1.5.15.5. Przeciwciała przeciwko MA-I.
 - 1.5.15.6. Przeciwciała przeciwko receptorowi muskarynowemu M3.
 - 1.5.15.7. Przeciwciała przeciwko białku p-80 koilinie.
 - 1.5.15.8. Inne przeciwciała.
- 1.6. Kryteria diagnostyczne.
- 1.7. Różnicowanie.
- 1.8. Rokowanie.
- 1.9. Leczenie.
- 2. CEL PRACY
- 3. MATERIAŁ I METODY
 - 3.1 Materiał
 - 3.2 Metody
- 4. WYNIKI
- 5. DYSKUSJA
- 6. WNIOSKI
- 7. STRESZCZENIE
- 8. SUMMARY
- 9. PIŚMIENNICTWO
- 10. ZAŁĄCZNIKI

WYKAZ SKRÓTÓW

ACA – (*ang. anti-centromere antibodies*) przeciwciała przeciwcentromerowe

ACTH – (*adrenocorticotropic hormone*) hormon adrenokortykotropowy

ANA – (*ang. antinuclear antibodies*) przeciwciała przeciwjądrowe

ANCA – (*ang. anti-neutrophil cytoplasmic antibodies*) przeciwciała przeciwko cytoplazmie granulocytów obojętnochłonnych

Anty-TG - (*ang. antithyroglobulin antibodies*) przeciwciała przeciw tyreoglobulinie

Anty-TPO – (*ang. antithyroid peroxidase antibodies*) przeciwciała przeciw peroksydazie tarczycowej

ACR – (*ang. American College of Rheumatology*)- Amerykańska Akademia Reumatologii

ARA – (*ang. American Rheumatism Association*) Amerykańskie Towarzystwo Reumatologiczne

aScl-70 – (*ang. anti-topoisomerase I antibodies*) przeciwciała przeciw topoisomerasie I

BAL – (*ang. bronchoalveolar lavage*)- płukanie pęcherzykowo-oskrzelowe

CT- (*ang. computed tomography*) tomografia komputerowa

DLCO – (*ang. diffusing capacity of the lung for carbon monoxide*) dyfuzja tlenku węgla w płucach

EEG – (*ang. electroencephalography*) elektroencefalografia

EMG – (*ang. electromyography*) elektromiografia

FVC - (*ang. forced vital capacity*) natężona pojemność życiowa

GFR – (*ang. glomerular filtration rate*) przesączanie kłębuszkowe

HRCT – (*ang. high resolution computed tomography*) tomografia komputerowa wysokiej rozdzielczości

IIF – (*ang. indirect immunofluorescence method*) metoda immunofluorescencji pośredniej

INF γ – (*ang. interferon γ*) interferon γ

MRI (*ang. magnetic resonance imaging*) rezonans magnetyczny

PAH – (*ang. pulmonary arterial hypertension*) tętnicze nadciśnienie płucne

PET- (*ang. positron emission tomography*) pozytonowa tomografia emisyjna

RF – (*ang. rheumatoid factor*) czynnik reumatoidalny

RP – (*ang. Raynaud phenomenon*) objaw Raynauda

RU – (*ang. relative unit*) jednostki względne

RVSP – (*ang. right ventricular systolic pressure*) ciśnienie skurczowe w prawej komorze

SPECT- (*ang. single photon emission computed tomography*) tomografia emisyjna pojedynczych fotonów

SSc – (*ang. systemic sclerosis*) twardzina układowa

TNF α – (*ang. tumor necrosis factor α*) czynnik martwicy nowotworów α

1. WSTĘP

1.1. Wprowadzenie

Choroby reumatyczne to różnorodna pod względem objawów klinicznych grupa nozologiczna, obejmująca ponad 300 odrębnych jednostek chorobowych. Większość chorób reumatycznych charakteryzuje przewlekły proces zapalny obejmujący tkankę łączną. Podłożem tego procesu są reakcje autoimmunologiczne. Podział chorób reumatologicznych był wielokrotnie modyfikowany. Obecnie obowiązuje podział z 1983 roku zaproponowany przez Amerykańskie Towarzystwo Reumatologiczne (ARA). Zgodnie z tą klasyfikacją choroby reumatyczne dzielimy na dziesięć grup, to jest: układowe choroby tkanki łącznej, seronegatywne zapalenia stawów kręgosłupa, chorobę zwyrodnieniową stawów, zapalenia stawów towarzyszące zakażeniom, choroby stawów towarzyszące chorobom metabolicznym i gruczołów dokrewnych, nowotwory, zaburzenia nerwowo-naczyniowe, choroby kości i chrząstek, zmiany pozastawowe oraz zmiany stawowe w innych zespołach chorobowych. Natomiast do układowych chorób tkanki łącznej należą: toczeń rumieniowaty układowy, twardzina układowa, zapalenie wielomięśniowe, zespół Sjögrena oraz zespoły nakładania.

1.2. Zespół Sjögrena (ZS)

Zespół Sjögrena to przewlekła autoimmunologiczna choroba tkanki łącznej charakteryzująca się powstawaniem nacieków z komórek limfatycznych w obrębie gruczołów egzokrynych. Choroba dotyczy najczęściej kobiet, może występować jako postać pierwotna lub wtórna- u pacjentów z inną chorobą tkanki łącznej (najczęściej reumatoidalnym zapaleniem stawów i toczeniem rumieniowatym układowym). Wynikiem nacieków limfocytarnych jest uszkodzenie gruczołów egzokrynych i związane z tym objawy- najczęściej suchość oczu i jamy ustnej, ale dochodzi także do zajęcia narządów wewnętrznych, a objawy mogą dotyczyć praktycznie każdego układu. Patogeneza zespołu Sjögrena nie jest do końca jasna. W wywołaniu objawów chorobowych mogą brać udział niektóre wirusy. Ważną rolę odgrywa także zjawisko apoptozy komórek. Natomiast w zapaleniu uczestniczą limfocyty T CD 4+, CD 8+, a także limfocyty B, odpowiedzialne za produkcję przeciwciał. Celem rozpoznania zespołu Sjögrena wykonujemy szereg badań obrazowych i laboratoryjnych. Jednym z tych ostatnich jest badanie przeciwciał przeciwjądrowych. Do tej pory nie znaleziono żadnego laboratoryjnego markera wysoce swoistego i czułego dla rozpoznania zespołu Sjögrena. Dla-

tego też trwają poszukiwania. Przeciwciała przeciwko α -fodrynie- jego swoistość i korelacja z objawami klinicznymi- zostanie ocenione w tej pracy.

1.2.1 Epidemiologia

Pierwotny zespół Sjögrena stwierdza się u około 0,5-1% populacji. Znacznie częściej chorują kobiety (9:1). Choroba występuje u wszystkich ras, najczęściej po czterdziestym roku życia, ale chorują także dzieci. Wtórny zespół Sjögrena występuje u około 30% chorych z reumatoidalnym zapaleniem stawów i toczeniem rumieniowatym układowym [1-9].

1.2.2 Patogeneza

Przyczyna zespołu Sjögrena jest nieznana. Uznaje się, że w zainicjowaniu choroby biorą udział czynniki genetyczne, hormonalne, zakaźne i środowiskowe. Badania immunogenetyczne wykazały, że u pacjentów z pierwotnym zespołem Sjögrena częściej niż w zdrowej populacji występują antygeny zgodności tkankowej HLA-B8, HLA-DR3, HLA- DRw52, HLA-DRB1*03, HLA-DQA1*0501, HLA-DQB1 [10-13].

W inicjacji choroby może brać udział infekcja wirusowa (EBV, HTLV-1, HIV, HCV, CMV). W mechanizmie mimikry molekularnej dochodzi do rozpoczęcia procesu autoimmunologicznego [14-16].

Ważną rolę z czynników środowiskowych odgrywa promieniowanie UV, które powoduje przemieszczanie się cząsteczek antygeny La z jądra komórkowego do cytoplazmy i antygeny Ro z cytoplazmy do błony komórkowej. Wymienione antygeny to rybonukleoproteiny, przeciwko którym tworzone zostają przeciwciała charakterystyczne dla zespołu Sjögrena [17].

Rola zjawiska apoptozy jest niepodważalna w mechanizmie inicjacji reakcji autoimmunologicznej. Apoptozie w ZS ulegają przede wszystkim komórki nabłonkowe gruczołów ślinowych, które są niszczone przez cytotoksyczne limfocyty T. Dominującą rolę w degradowaniu białek komórkowych odgrywają granzymy i kaspazy. Komórki nabłonkowe pod wpływem cytokin produkują metaloproteinazy biorące także udział w degradacji komórek. Niszczone białka ulegają modyfikacjom posttranslacyjnym. Powoduje to akumulację nowych autoantygenów, na które nie ma tolerancji immunologicznej. Zostaje zainicjowana pierwotna odpowiedź autoimmunizacyjna. Podczas fazy wykonawczej tej odpowiedzi uwalniane są dalsze autoantygeny, które uruchamiają odpowiedź wtórną. Następuje cykliczne sa-

mopodtrzymywanie się odpowiedzi autodestrukcyjnej [18-19]. Jednym z neoantygenów powstających w procesie apoptozy i badanych przez ostatnich kilkanaście lat jest alfa-fodryna o masie cząsteczkowej 120 kDa [20- 24].

Nacieki limfocytarne w zespole Sjögrena składają się głównie z limfocytów T CD4+, natomiast limfocyty T CD8+ i limfocyty B stanowią tylko 10-20 %, z kolei monocyty, makrofagi i komórki tuczne stanowią mniej niż 5% komórek naciekowych. Nacieki limfocytarne lokalizują się głównie w nabłonku przewodów ślinianek, a makrofagi i komórki dendrytyczne naciekają cały narząd, przy czym największe skupiska zlokalizowane są w pobliżu przewodów ślinianek. Dominujący fenotyp limfocytów T naciekających gruczoły ślinowe to limfocyty Th. Wykazano jednak, że około 20% z nich to komórki pamięci [25- 29].

Komórki epitelialne produkują różne prozapalne cytokiny, np. Il-6 i TNF- α . We wczesnej fazie zapalenia dominują cytokiny charakterystyczne dla odpowiedzi Th2, natomiast cytokiny Th1 związane są z zaawansowanymi naciekami gruczołów wydzielania zewnętrznego [30,31].

Dotychczas opisano szereg cytokin odgrywających ważną rolę w patomechanizmie zespołu Sjögrena. Są to interferony, Il12, Il 18, Il $_1\beta$, Il6 i BAFF (czynnik aktywujący limfocyty B). BAFF należy do rodziny TNF, powoduje zwiększoną ekspansję limfocytów B, aktywuje je do produkcji autoprzeciwciał. Szczególnie wysokie stężenia BAFF obserwuje się u chorych z hipergammaglobulinemią oraz u chorych z obecnością przeciwciał przeciw SS-A i przeciw SS-B. BAFF indukuje efekt antyapoptotyczny w pobudzonych limfocytach B, co może prowadzić do ich klonalnej proliferacji, a w konsekwencji do rozwinięcia się chłoniaka [15,32,33, 34].

Charakterystyczna dla zespołu Sjögrena jest hipersekrecja cytokin prozapalnych jak IFN γ , Il6, Il12 i Il18. Natomiast dwie przeciwzapalne cytokiny Il4 i TGF β mają znacznie obniżone stężenie u chorych z zespołem Sjögrena. Stwierdzono, że wysokie stężenie Il-10 koreluje z obecnością czynnika reumatoidalnego oraz przeciwciał anti-Ro i anti-La i z wielkością nacieków limfocytarnych w śliniankach [35].

W naciekach komórkowych w śliniankach chorych stwierdza się zwiększoną ekspresję chemokin CCL $_2$, CCL $_3$, CCL $_4$, CXCL $_8$ i CXCL $_{10}$ [36]. W biopsjach ze ślinianek stwierdzić można zwiększoną ekspresję cząstek adhezyjnych ICAM-1, co sprzyja infiltracji limfocytów [11].

Według części badaczy pewną rolę odgrywa mikrochimerizm komórek płodowych – u około połowy chorych na zespół Sjögrena w komórkach ślinianki wargi dolnej stwierdzono specyficzną sekwencję dla chromosomu Y [37,38,39].

Ochronną rolę w ZS odgrywają androgeny, wyniki niektórych badań sugerują, że kobiety chorują częściej z powodu niższego poziomu ochronnych androgenów, natomiast rola estrogenów w ZS nie jest do końca poznana [22,40].

1.2.3 Podział

Tradycyjny podział wyróżnia zespół Sjögrena pierwotny i wtórny- towarzyszący innym chorobom układowym tkanki łącznej. Obecnie wyróżniamy cztery postaci zespołu suchości:

- pierwotny zespół Sjögrena;
- wtórny zespół Sjögrena;
- postać naśladującą zespół Sjögrena;
- postać związaną z zespołem Sjögrena.

W przebiegu szeregu chorób występują objawy naśladujące zespół Sjögrena. Należy tu wymienić choroby przebiegające z naciekami w gruczołach wydzielania zewnętrznego, choroby z tworzeniem ziarniniaków (gruźlica, sarkoidoza), a ponadto- amyloidozę, chłoniaki, hiperlipidemię typ V, chorobę przeszczep przeciw gospodarzowi, zespół eozynofilia-mialgia, uszkodzenie po fizykoterapii. Przyjmowanie wielu leków może także powodować objawy suchości. W przebiegu zakażeń wirusowych również występują objawy suchości- mowa tu o infekcji HCV, HIV, a także HTLV-1 (głównie w Azji).

O postaci związanej z zespołem Sjögrena mówimy, jeśli wystąpią objawy suchości w przebiegu narządowo swoistych chorób autoimmunologicznych, takich jak: pierwotna żółciowa marskość wątroby, autoimmunologiczne zapalenie gruczołu tarczowego, stwardnienie rozsiane czy cukrzyca.

1.2.4 Objawy kliniczne

Zespół Sjögrena należy do chorób układowych tkanki łącznej, dlatego w jego przebiegu może dojść do zajęcia praktycznie każdego układu i narządu. Ogólnie objawy kliniczne dzielimy na gruczołowe (związane ze zmianami w gruczołach łzowych, ślinowych) oraz objawy pozagruczołowe.

Omawiając objawy kliniczne zespołu Sjögrena należy wspomnieć o tzw. objawach ogólnych, często bardzo dokuczliwych dla chorych. Są to: przewlekłe zmęczenie i stany podgorączkowe.

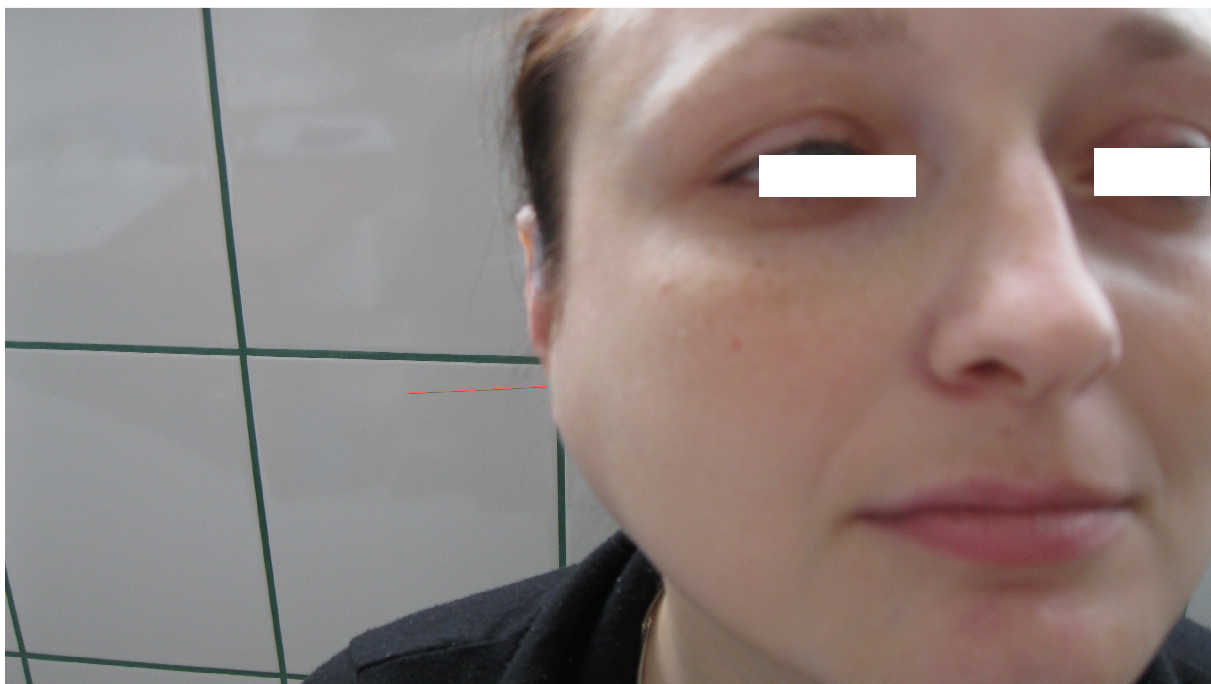
1.2.4.1. Objawy związane ze zmianami w gruczołach łzowych.

Są to typowe objawy dla zespołu Sjögrena. Upośledzona produkcja łez prowadzi do suchości spojówek i rogówki (keratoconjunctivitis sicca), co chorzy odczuwają jako pieczenie, uczucie piasku pod powiekami, może wystąpić światłowstręt, nadwrażliwość oczu na wiatr, dym z papierosów [41]. Brak prawidłowego filmu łzowego lub jego niewydolność prowadzi do uszkodzenia antybakteryjnej bariery, co często jest przyczyną wtórnych zakażeń. Dolegliwości dotyczące narządu wzroku są wynikiem zmniejszonego wydzielania łez, wysychania powierzchni gałki ocznej, co prowadzi do złuszczenia się nabłonka rogówki (keratitis filiformis). Często w worku spojówkowym stwierdza się obecność pasm śluzowych, które powstają ze śluzu i lipidów [17].

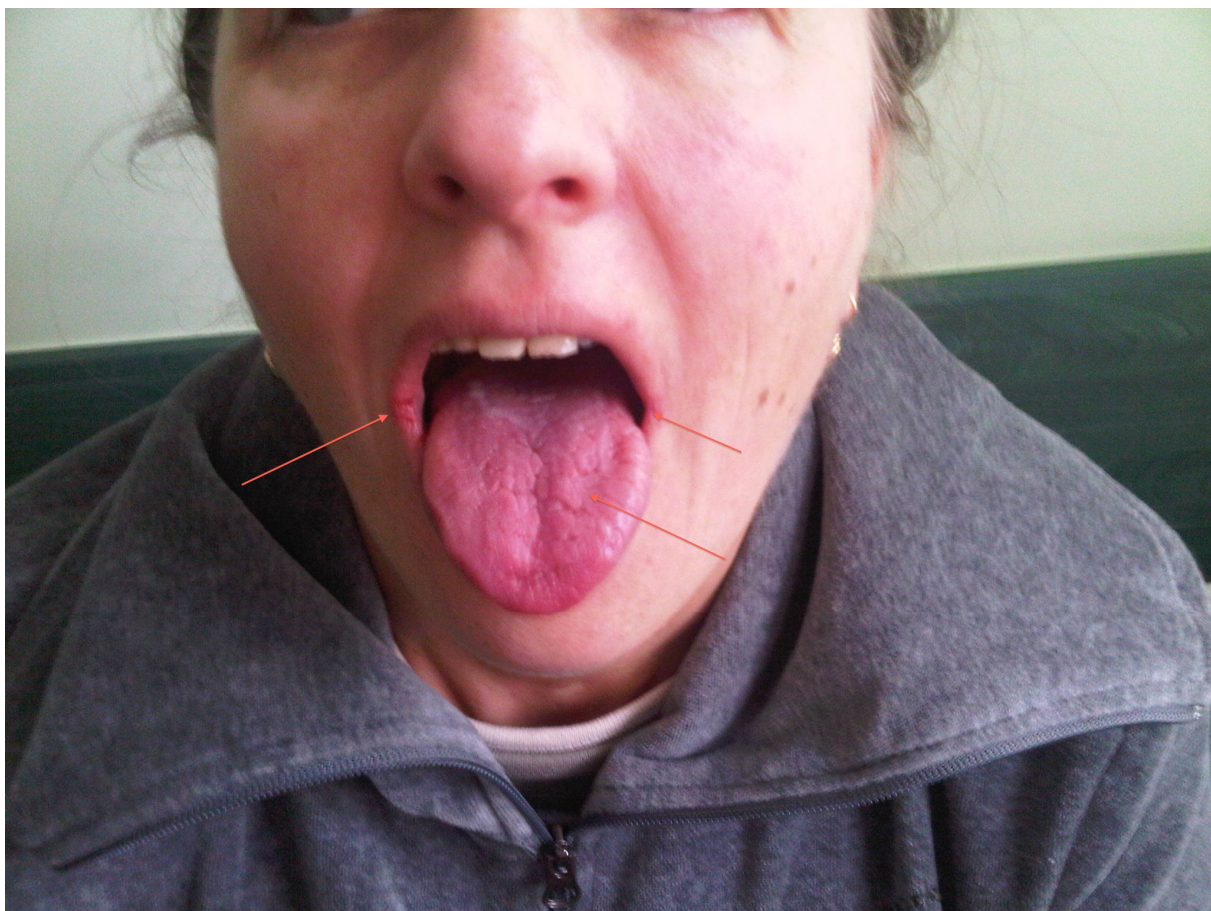
Badaniem okulistycznym w części przypadków można także rozpoznać owrzodzenie rogówek, zapalenie błony naczyniowej oka [42].

1.2.4.2 Objawy związane ze zmianami w gruczołach ślinowych.

Najczęściej podawane objawy podmiotowe wynikające z zapalenia ślinianek, a w konsekwencji- zmniejszonej produkcji śliny, to suchość w jamie ustnej, problemy z połykaniem suchych pokarmów, potrzeba częstego popijania, utrata smaku. Chorzy często podają w wywiadzie szybko postępującą próchnicę i paradontozę prowadzące do wczesnej utraty zębów oraz trudności w używaniu protez zębowych [17]. Objawom tym towarzyszy stałe lub okresowe powiększenie ślinianek przyusznych i podżuchwowych (ryc.1), najczęściej obustronne, ale w 10-20% przypadków- jednostronne [42]. W śliniankach może dochodzić do zakażeń bakteryjnych i tworzenia się kamieni przewodowych. Badaniem przedmiotowym stwierdzić można podsychnające śluzówki jamy ustnej, zmiany grzybicze, bruzdowate zmiany powierzchni języka (ryc.2), ubytki w uzębieniu, próchnicę, zajady w kącikach ust. Ilość śliny jest zwykle niewielka, ma ona zwiększoną lepkość. Ślinianki bywają znacznie powiększone, mają wzmożoną spoistość, natomiast nie są bolesne. Długo narastający obrzęk oraz guzkowa konsystencja sugeruje proces nowotworowy [43].



Ryc. 1 Niesymetryczne powiększenie ślinianki przyusznej w przebiegu zespołu Sjögrena.



Ryc. 2 Bruzdowate zmiany na języku i zajady w kąciakach ust w przebiegu zespołu Sjögrena.

1.2.4.3. Objawy z układu mięśniowo-szkieletowego.

Chorzy skarżą się na ból stawów i mięśni, u części z nich dochodzi do nienadżerkowego zapalenia stawów, a także do łagodnej miopatii. Ból stawów o różnym nasileniu lub stan zapalny stawów dotyczą 30-60% chorych na pierwotny zespół Sjögrena. Są to najczęściej dolegliwości wielostawowe, z predylekcją do stawów obwodowych. [44] Do zapalenia błony maziowej dochodzi rzadko. Jeśli jednak wystąpi zapalenie błony maziowej, jest to proces o łagodnym nasileniu z naciekami niespecyficznymi komórek w badaniu histopatologicznym [45,46].

1.2.4.4. Objawy dotyczące skóry

Pacjenci z zespołem Sjögrena skarżą się na suchość skóry, jej świąd, nadwrażliwość na światło słoneczne, rumień. W badaniu przedmiotowym stwierdzić można pokrzywkę, rumień, zapalenie naczyń skóry (leukocytoklastyczne) [41]. Plamica skóry może być związana z krioglobulinemią lub zapaleniem naczyń. Wypukłe zmiany w przebiegu plamicy (palpable purpura) wyprzedzać mogą pojawienie się chłoniaka [17].

1.2.4.5. Objawy z układu oddechowego.

Objawy dotyczą górnych i dolnych dróg oddechowych. Chorzy skarżą się na zaburzenia węchu, suchy kaszel, duszność, łatwe męczenie się. Objawy te wynikają z przewlekłego zapalenia zatok obocznych nosa, zaburzeń obturacyjnych oskrzeli, śródmiąższowego zapalenia płuc, włóknienia śródmiąższowego płuc, zapalenia wysiękowego opłucnej, a także chłoniaków [41].

Zajęcie górnych dróg oddechowych objawia się dyzartrią, dysfonią i dysglosją [47]. Objawy kliniczne są wynikiem braku wydzieliny śluzowej i nieprawidłowej czynności rzęsek w drogach oddechowych oraz powstania nacieków z limfocytów w obrębie płuc [17]. W przebiegu zajęcia dolnych dróg oddechowych dochodzić może do limfocytarnego zapalenia płuc, śródmiąższowego zapalenia płuc, rzadziej do zmian guzkowych w tkance płucnej i zmian związanych z rozwojem chłoniaka lub pseudochłoniaka. Opisywane są także przypadki wysiękowego zapalenia opłucnej i nadciśnienia płucnego oraz amyloidozy [48-52].

W większości przypadków objawy zajęcia układu oddechowego są łagodne, a rokowanie dobre (poza chłoniakiem i nadciśnieniem płucnym).

1.2.4.6. Objawy z układu sercowo-naczyniowego

Dolegliwości zgłaszane przez chorych to marnięcie rąk, duszność, spadek wydolności. Wystąpienie objawu Raynauda może o wiele lat wyprzedzać inne dolegliwości typowe dla zespołu Sjögrena. Zajęcie naczyń skutkuje ich zapaleniem, dojść może także do zapalenia osierdzia, kardiomiopatii, wytworzenia nadciśnienia płucnego [41]. U chorych z zespołem Sjögrena występuje zwiększone ryzyko zdarzeń sercowo-naczyniowych, szczególnie u chorych leczonych glikokortykosteroidami, z wyższym stężeniem białka CRP, hipergamaglobulinemią i trombocytopenią [53-55].

1.2.4.7. Objawy z układu nerwowego- centralnego i obwodowego.

Objawy neurologiczne w przebiegu pierwotnego zespołu Sjögrena mogą dotyczyć zarówno obwodowego, jaki ośrodkowego układu nerwowego. Najczęstszą manifestacją kliniczną są neuropatie obwodowe (mono- i polineuropatie). Dotyczą zarówno nerwów obwodowych, jak i czaszkowych. Podejrzewa się, że do uszkodzenia nerwów prowadzi zapalenie drobnych naczyń neuronów oraz zapalenie zwojów nerwowych [56-58].

Zajęcie centralnego układu nerwowego w pierwotnym zespole Sjögrena manifestuje się porażeniem połowicznym, afazją, dyzartrią, zaburzeniami psychomotorycznymi, jałowym zapaleniem opon mózgowo-rdzeniowych. U niektórych chorych występują zmiany podobne do tych stwierdzanych u chorych ze stwardnieniem rozsianym. Najczęstszym objawem klinicznym jest nawrotowa podostra encefalopatia, manifestująca się zaburzeniami pamięci, zawrotami głowy, zaburzeniami poznawczymi, upośledzeniem uwagi i koncentracji [59,60].

Zajęcie autonomicznego układu nerwowego manifestuje się tachykardią, hipotonią ortostatyczną, zespołem Adie [60, 61].

1.2.4.8. Objawy z przewodu pokarmowego.

Trudności w żuciu i połykaniu pokarmów, utrata smaku to jedne z najczęściej zgłaszanych dolegliwości w chorych z zespołem Sjögrena. Poza tym chorzy skarżą się na bóle

brzucha, zgagę, wzdęcia, biegunki. Badanie przedmiotowe i badania dodatkowe ujawnić mogą refluks żołądkowo- przełykowy, przewlekłe zanikowe zapalenie błony śluzowej żołądka, pierwotną żółciową marskość wątroby, autoimmunologiczne zapalenie wątroby, upośledzenie czynności trzustki, ostre i przewlekłe zapalenie trzustki [41]. Przyczyną zaburzeń smaku i trudności w żuciu i połykaniu pokarmów jest oczywiście niedostateczna ilość śliny i jej nieprawidłowy skład. Badaniem gastroscopowym u większości chorych stwierdzić można refluks żołądkowo- przełykowy i zanikowe zapalenie błony śluzowej żołądka. W badaniach biopsyjnych w obrębie błony śluzowej stwierdza się nacieki limfocytarne i zanik gruczołów [62-63]. U około 25 % chorych stwierdza się powiększenie wątroby. Często jest także pierwotna marskość żółciowa wątroby i przewlekłe aktywne zapalenie wątroby [63,64]. U około 30 % chorych w badaniach laboratoryjnych stwierdzić można bezobjawową podwyższoną aktywność amylazy. U części chorych wystąpić może ostre i przewlekłe zapalenie trzustki, jednak najczęściej obserwowane jest autoimmunologiczne zapalenie trzustki [65,66].

1.2.4.9. Objawy z układu moczowego.

Pacjentki z zespołem Sjögrena często skarżą się na suchość, pieczenie w pochwie i bolesne stosunki płciowe. W przebiegu choroby wystąpić może nawrotowa kamica dróg moczowych, kłębuszkowe zapalenie nerek, kwasica cewkowa. Zajęcie nerek może o wiele lat wyprzedzać pojawienie się objawów suchości. Najczęstszym typem nefropatii jest cewkowo-śródmiąższowe zapalenie nerek. Kliniczne manifestacje tej nefropatii to kwasica cewkowa proksymalna i dystalna, izolowane defekty transportu kanalika proksymalnego, zespół Fanconiego czy utrata zdolności zagęszczania moczu [67]. U osób z kwasicą cewkową dystalną obserwuje się kwasicę metaboliczną, która z kolei powoduje mobilizację jonów wapniowych z kości, zmniejszoną resorbcję jonów wapniowych w kanalikach dalszych nerek. Hiperkalciuria sprzyja tworzeniu się kamieni w drogach moczowych [68,69]. U chorych z zespołem Sjögrena często stwierdza się nadreaktywność pęcherza moczowego [70].

1.2.4.10. Objawy z układu krwiotwórczego.

U chorych z zespołem Sjögrena występuje uogólnione powiększenie węzłów chłonnych, leukopenia, niedokrwistość, trombocytopenia, gammapatia monoklonalna, może dojść do rozwoju chłoniaka. Występowanie niedokrwistości w przebiegu pierwotnego zespołu Sjögrena szacuje się na około 10-20%. Zalicza się tu niedokrwistość z niedoboru żelaza, nie-

dokrwistość chorób przewlekłych, anemię hemolityczną oraz aplastyczną [71]. Poza tym u chorych często stwierdzić można leukopenię oraz trombocytopenię. W populacji chorych na pierwotny zespół Sjögrena chłoniaki nieziarnicze występują około 40 razy częściej niż w populacji ogólnej. Przeważnie są to chłoniaki B-komórkowe z komórek brzeżnych, najczęściej pod postacią chłoniaka limfoplazmocytoidalnego oraz chłoniaka z dużych komórek B. Jednak możliwy jest także rozwój innych postaci chłoniaka [72]. Początkowe objawy to spadek masy ciała, stany podgorączkowe oraz zlewne poty, zwłaszcza nocne. Wiodącym objawem jest powiększenie węzła/ węzłów chłonnych, rzadziej- poza węzłowej tkanki limfatycznej lub narządów poza limfatycznych. Znaczne powiększenie węzłów chłonnych śródpiersia może spowodować objawy zespołu żyły głównej górnej. W przypadku zespołu Sjögrena z uogólnioną limfadenopatią rozwój chłoniaka nieziarniczego ujawnia się jako niesymetryczne i postępujące powiększenie pojedynczego węzła chłonnego. Lokalizacja poza węzłowa najczęściej dotyczy śledziony lub wątroby. Splenomegalia może być przyczyną niedokrwistości, małopłytkowości i leukopenii, natomiast hepatomegalia powoduje bóle brzucha, może objawić się zażółceniem powłok skórnych [73]. Rzadziej występuje zajęcie przewodu pokarmowego, kości, ośrodkowego układu nerwowego oraz jąder [74]. Względne ryzyko rozwoju chłoniaka jest związane z aktywnością choroby. Do grupy wysokiego ryzyka należą także osoby z plamicą, obwodową polineuropatią, kłębuszkowym zapaleniem nerek. Niepokojącym wskaźnikiem rozwoju chłoniaka w badaniach laboratoryjnych jest niskie stężenie składowej C3 i C4 dopełniacza, obecność paraprotein oraz mieszana krioglobulinemia [75-77].

1.2.4.11. Objawy endokrynologiczne.

U chorych z pierwotnym zespołem Sjögrena dziewięciokrotnie częściej niż w populacji ogólnej występuje autoimmunologiczne zapalenie tarczycy. U tych chorych częściej także stwierdzić można obecność przeciwciał anty TPO i anty-TG [78]. U chorych z pierwotnym zespołem Sjögrena i autoimmunologicznym zapaleniem tarczycy często stwierdza się także obecność przeciwciał przeciwko α -fodrynie [79]. Opisywane są także przypadki obniżonego stężenia ACTH i kortyzolu oraz niedobory estrogenów [80].

1.2.4.12. Objawy psychiatryczne.

Chorzy z pierwotnym zespołem Sjögrena cierpią na przewlekłe zmęczenie, nerwicę, depresję, zaburzenia snu, prezentują objawy fibromialgii. Przewlekłe zmęczenie może być wynikiem niedokrwistości, niedoczynności tarczycy, zaburzeń czynności nerek. U części chorych jest spowodowane zmianami w autonomicznym układzie nerwowym [81-85].

1.3. Diagnostyka.

Diagnostyka chorych z zespołem Sjögrena obejmuje badanie podmiotowe, przedmiotowe, badania laboratoryjne oraz szereg testów i badań czynnościowych oraz obrazowych. Omówię je kolejno.

1.3.1. Badanie podmiotowe.

W wywiadzie należy skupić się na typowych objawach suchości w jamie ustnej i oczach. Nie należy zapominać o objawach ogólnych typowych dla zespołu Sjögrena. Następnie należy wypytać chorego o dolegliwości opisane w rozdziale powyżej dotyczące poszczególnych układów i narządów.

1.3.2. Badanie przedmiotowe.

Badanie przedmiotowe obejmuje całe badanie internistyczne, badanie neurologiczne oraz okulistyczne. Szczególną uwagę zwrócić należy na powiększone węzły chłonne, zmiany skórne w postaci plamicy, objawy zajęcia płuc.

1.3.3. Badanie narządu wzroku.

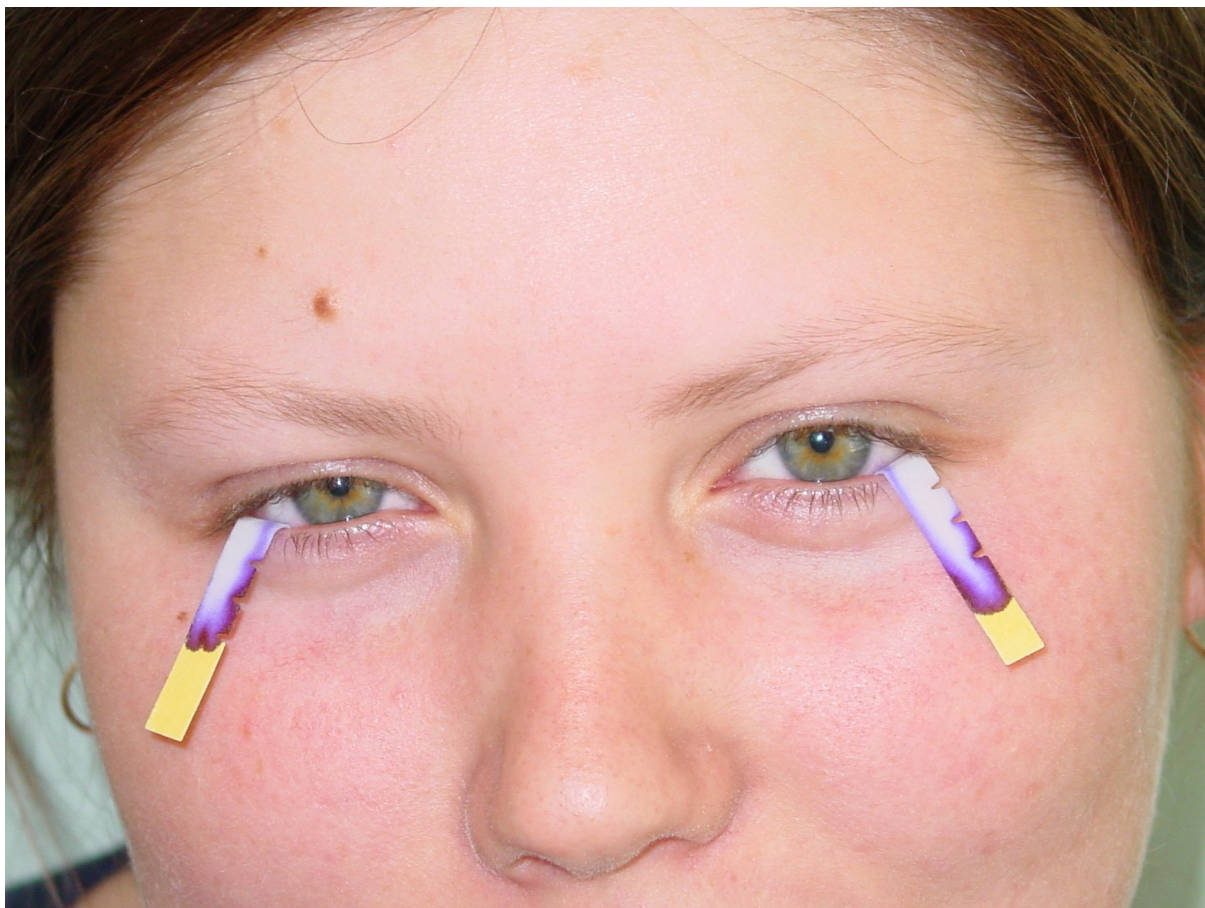
Badanie okulistyczne ma na celu rozpoznanie zespołu suchego oka. Dysponujemy wieloma testami, a poszczególne z nich dotyczą innych aspektów.

- 1) Test Schirmera 1- pozwala ocenić czynność gruczołu łzowego- podstawowe wydzielanie łez. Służy on do oceny warstwy wodnej. Pasek jałowej bibuły filtracyjnej o wymiarach 5x36 mm z zaokrąglonym brzegiem na jednym końcu zagina się i zakłada pod dolną powiekę tak, aby nie dotykał rogówki. Po pięciu minutach mierzy się zwil-

żoną część paska. Wyniki >10 mm oznaczają prawidłową ilość warstwy wodnej, 5-10 mm- wartości niedostateczne, <5 mm- duże niedobory warstwy wodnej filmu łzowego (ryc. 3,4).



Ryc. 3 Test Schirmera 1- wynik nieprawidłowy.



Ryc. 4 Test Schirmera 1- wynik prawidłowy.

- 2) Test Schirmera 2- wykonuje się po znieczuleniu worka spojówkowego, co znosi wydzielanie odruchowe.
- 3) Test Schirmera 3- polega na pomiarze wydzielania łez przy jednoczesnym drażnieniu śluzówki nosa [17, 86].
- 4) Pomiar czasu przzerwania filmu łzowego (break-up time- BUT), który pozwala ocenić zarówno stabilność filmu łzowego, jak i warstwę lipidową filmu łzowego. Jest to czas upływający od mrugnięcia do pojawienia się w wybarwionym fluoresceiną filmie łzowym ciemnych plam. Czas przzerwania filmu łzowego krótszy niż 10 sekund powinien zaniepokoić, a czas 3-5 sekund oznacza, że zespół suchego oka jest bardzo prawdopodobny.
- 5) Barwienie przyżyciowe fluoresceiną powierzchni ubytków nabłonka, które występują obustronnie i typowo w spojówce układają się w obrębie szpary powiekowej, a w rogówce- przede wszystkim w jej dolnej części, gdzie powierzchnia oka ekspozowana jest na działanie czynników zewnętrznych.

- 6) Barwienie powierzchni oka 1% różem bengalskim lub 2% zielenią lizaminową- jest bardziej czułe niż barwienie fluoresceiną, ponieważ oprócz ubytków nabłonka rogówki wybarwiają się również martwe i obumierające komórki nabłonka, jak również śluz, zielen lizaminowa jest preferowana z uwagi na mniejsze podrażnienie i pieczenie wywołane przez ten barwnik.
- 7) Badanie w lampie szczelinowej menisku łez, ułożenia powiek, zamknięcia powiek, brzegów powiek, ujść gruczołów Meiboma, poszukiwanie fałdów spojówki równoległych do krawędzi powieki (lid paralel conjunctival folds- LIPCOF) [87,88].
- 8) Pomiar osmolarności łez pozwala na odróżnienie suchego oka z niedoborem łez od suchego oka z odpowiednią ilością łez [17].
- 9) Test krystalizacji łez- wykazuje nieprawidłową krystalizację spowodowaną zmianami w składzie łez. Krystalizacje ocenia się wykonując badanie mikroskopowe wysuszonych rozmazów i określając w skali 1-4 stopień zaawansowania zmian [41].

1.3.4. Badanie gruczołów ślinowych.

Obecnie dysponujemy metodami obrazowymi i określającymi wydzielanie gruczołów ślinowych.

- 1) Test Saxona- służy do pomiaru ilości wydzielanej śliny. Osoba badana żuje kompres złożony z 4 warstw jałowej gazy o wymiarach 5x5 cm przez 2 minuty. U zdrowych osób ciężar gazy powinien wzrosnąć przynajmniej o 2,75 g [17, 89].
- 2) Test krystalizacji śliny, czyli test tworzenia liści paproci (ferning test)- polega na mikroskopowej charakterystyce kryształów powstających w preparatach śliny. Celem wykonania testu pobiera się próbkę śliny, nakłada na szkiełko podstawowe, suszy w temperaturze pokojowej, a po 10 minutach ocenia w mikroskopie świetlnym i w świetle spolaryzowanym. W prawidłowych preparatach śliny widoczne są układy kryształów porównywane do liści paproci. W miarę narastania zmian zapalnych w gruczołach- formy te są coraz mniej regularne, a w najbardziej zaawansowanym procesie widoczne są tylko śladowe „wysepki” tworzące kryształy. Proces ten podzielony jest na etapy według czterostopniowej skali [90, 91].
- 3) Ultrasonografia pozwala na ocenę wielkości i budowy ślinianek podżuchwowych, przyusznych oraz przewodów ślinowych. Powiększeniu ślinianek często towarzyszą zmiany torbielowate widoczne w usg jako obszary bezechowe. Zapalenie ślinianek

uwidacznia się zanikiem i zmniejszeniem objętości gruczołu. Struktura gruczołu jest niejednorodna, guzkowa, przypomina plaster miodu. W procesach przewlekłych widoczne są zwłóknienia [43, 92-96].

- 4) Sialografia- polega na wprowadzeniu środka cieniującego do przewodów ślinowych. U chorych z zespołem Sjögrena wykazuje nieregularne rozszerzenia i zwężenia przewodów ślinowych, co daje obraz „kwiatu wiśni” [92, 94, 95, 97, 98].
- 5) Scyntygrafia ślinianek. Narastanie radioaktywności w rzucie ślinianek powinno być symetryczne, ślinianki powinny być dobrze odgraniczone. Proces gromadzenia i wydzielania znacznika rejestruje się w postaci krzywych sialograficznych- wykresów zależności aktywności w rzucie ślinianek od czasu. W zespole Sjögrena obserwuje się spłaszczenie krzywych sialograficznych [99, 100].
- 6) Biopsja mniejszych gruczołów ślinowych- pozwala na mikroskopową ocenę zmian. Biopsję wykonuje się na wewnętrznej powierzchni wargi dolnej w miejscu, w którym nie spostrzega się zmian błony śluzowej. Biopstat powinien zawierać 5-10 gruczołów. W badaniu mikroskopowym widoczne są nacieki z limfocytów. Istotne znaczenie mają skupiska zawierające przynajmniej 50 limfocytów na 4 mm² skrawka (tzw. focus score). Wyróżnia się pięć stopni zaawansowania zmian w śliniankach na podstawie oceny histopatologicznej (wg Greenspana): stopień 0- oznacza stan prawidłowy; stopień I- nieznaczny naciek; stopień II- średni nasilony naciek lub mniej niż jedno ognisko; stopień III- jedno ognisko; stopień IV- więcej niż jedno ognisko. Badanie histologiczne potwierdza rozpoznanie zespołu Sjögrena, gdy obraz odpowiada III lub IV stopniowi zmian wg Greenspana [95, 101-103].
- 7) Rezonans magnetyczny ślinianek- MRI ślinianek wykonuje się po dożylnym podaniu gadolinu. Badanie pozwala na ocenę rozmiaru, struktury i położenia ślinianek względem otaczających narządów. Wyróżniamy cztery stopnie zaawansowania zmian: stopień 0- normalna jednorodna struktura mięszu; stopień 1- struktura drobnowłókienkowa lub guzkowa (rozmiar guzków < 2 mm); stopień 2- budowa średnioguzkowa (guzki o średnicy 2-5 mm) oraz stopień 3- miąższ gruboguzkowy (guzki > 5 mm średnicy) [104- 106]. Zmiany opisane w MRI powiązane są z obrazem histopatologicznym [107].

1.3.5. Badanie układu mięśniowo-szkieletowego.

Pomimo, że objawy ze strony stawów i mięśni są bardzo częste w zespole Sjögrena, to do uszkodzenia struktury stawów dochodzi rzadko. W zdjęciach radiologicznych zwykle nie stwierdza się guzów zapalnych ani nadżerek. Wykonując badanie ultrasonograficzne stawów można jednak u około 20-30 % chorych stwierdzić cechy zapalenia błony maziowej [108].

W badaniu histopatologicznym biopciatów mięśni chorych z zespołem Sjögrena stwierdzić można cechy zapalenia mięśni, nacieków okołonaczyniowych oraz rzadziej degeneracje nerwów i zwyrodnienie wakuolarne [109,110].

1.3.6. Badanie układu oddechowego.

Diagnostyka zmian w układzie oddechowym obejmuje badania radiologiczne (rtg, HRCT), badania czynnościowe- spirometrię, badanie zdolności dyfuzji gazów w płucach (DL_{CO}) oraz badania histopatologiczne- płukanie oskrzelowo-pęcherzykowe (BAL), biopsję błony śluzowej oskrzeli, biopsję tkanki płucnej i badanie płynu z jamy opłucnej. Zmiany na zdjęciach rentgenowskich stwierdzić można u około 10-25% chorych- najczęściej zagęszczenia siateczkowate, wysięk w opłucnej, guzki w tkance płucnej. Tomografia komputerowa wysokiej rozdzielczości jest obecnie najlepszym badaniem nieinwazyjnym w poszukiwaniu zmian śródmiąższowych w płucach i wykazuje zmiany u około 35-65% chorych. Płukanie oskrzelowo-pęcherzykowe pozwala wykryć zwiększoną liczbę komórek u około 50% chorych (limfocyty TCD4+ i TCD8+). Badanie histopatologiczne pozwala wykazać zanik nabłonka oskrzelowego i nacieki z limfocytów TCD4+ i TCD8+, głównie w obrębie gruczołów śluzowych. W tkance śródmiąższowej stwierdzić można nacieki limfocytów, zmiany włókniste, a bardzo rzadko zmiany o charakterze bronchiolitis obliterans lub złogów amyloidu w tkance płucnej. W płynie pobranym z jamy opłucnej widoczne są limfocyty, można w nim także wykazać obecność przeciwciał SS-A i SS-B [17, 111-113].

1.3.7. Badanie układu sercowo-naczyniowego.

U chorych leczonych glikokortykosteroidami należy regularnie oceniać ryzyko zdarzeń sercowo-naczyniowych- gospodarkę lipidową, EKG w spoczynku, a przy podejrzeniu dławicy piersiowej- EKG wysiłkowe, badanie echokardiograficzne pozwalające wykryć wysięk w osierdziu lub nadciśnienie płucne.

1.3.8. Badanie układu nerwowego.

Celem wykrycia neuropatii obwodowej w zespole Sjögrena wykonać można badanie EMG, biopsję skóry, mięśni i nerwów. W badaniu histopatologicznym najczęściej stwierdza się zapalenie naczyń nerwów [56,57]. Na ocenę zmian w centralnym systemie nerwowym składa się badanie EEG, badanie potencjałów wywołanych, MRI oraz SPECT [59].

1.3.9. Badanie przewodu pokarmowego.

Puste zdjęcie radiologiczne jamy brzusznej pozwala uwidocznic zwapnienia w przewodzie Wirsunga w przewlekłym zapaleniu trzustki. Badaniem ultrasonograficznym można uwidocznic zmiany zapalne, martwicze w ostrym zapaleniu trzustki, hepatomegalię w pierwotnej żółciowej marskości wątroby. Gastroduodenoskopia pozwala stwierdzić refluks żołądkowo-przełykowy u większości chorych, a także zanikowe zapalenie błony śluzowej żołądka. W badaniach biopsyjnych w obrębie błony śluzowej żołądka stwierdza się nacieki limfocytarne i zanik gruczołów [62]. Badanie histopatologiczne wątroby pozwala określić stopień zaawansowania zmian w autoimmunologicznym zapaleniu wątroby [63].

1.3.10. Badanie układu moczowego.

Badanie radiologiczne i ultrasonograficzne jest pomocne przy wykrywaniu kamicy nerkowej [68,69]. Biopsja nerek pozwala na wykrycie najczęstszej nefropatii w przebiegu zespołu Sjögrena- cewkowo-śródmiąższowego zapalenia nerek [67]. Badanie urodynamiczne wykazują u części chorych pęcherz nadreaktywny [70].

1.3.11. Badanie układu krwiotwórczego.

Podstawowe znaczenie diagnostyczne ma badanie histopatologiczne zmienionego węzła chłonnoego pobranego chirurgicznie lub wycinka narządu, poszerzone o badania immunocytochemiczne. Badania te pozwalają odróżnić chłoniaka od rozrostu odczynowego węzła lub przerzutów nowotworowych z innych narządów. Po rozpoznaniu chłoniaka należy wykonać szereg badań celem oceny stopnia zaawansowania choroby i określenia stanu ogólnego chorego. Należy tu wymienić badania obrazowe- CT/ MRI głowy, klatki piersiowej i jamy brzusznej, scyntyografię kości, PET; badania endoskopowe przewodu pokarmowego; trepanobiopsję szpiku [72,73].

1.3.12. Badanie układu endokrynologicznego.

W badaniach laboratoryjnych stwierdzić można cechy niedoczynności tarczycy, obecność przeciwciał anti-TPO, anti-TG, a także obniżone stężenie ACTH i kortyzolu [78,80].

1.3.13. Badanie psychiatryczne.

Do oceny wykorzystuje się rutynowe badanie psychiatryczne, a także szereg skal oceniających zmęczenie, depresję, nasilenie bólu, takich jak: wizualna skala analogowa bólu-pVAS (ang. pain Visual Analog Scale), skala oceny stopnia zmęczenia- FSS (ang. Fatigue Severity Scale), profil zmęczenia- PRO-F (ang. Profile of Fatigue), kwestionariusz depresji- CES-D (ang. Epidemiologic Studies Depression Scale) [82].

1.3.14. Odchylenia w badaniach laboratoryjnych.

U chorych z zespołem Sjögrena stwierdzić można szereg nieprawidłowości w badaniach laboratoryjnych. U 20-40% chorych występuje wzrost OB, zwykle powyżej 50 mm/h, skorelowany z hipergammaglobulinemią. W morfologii obserwujemy niedokrwistość normochromiczną i normocytarną, u części chorych- autoimmunohemolityczną, a poza tym : mierne stopnia leukopenię i trombocytopenię. W badaniach biochemicznych stwierdzić można wzrost aktywności aminotransferaz (zwłaszcza przy towarzyszącym autoimmunologicznym zapaleniu wątroby), wzrost aktywności fosfatazy zasadowej i stężenia bilirubiny (w towarzy-

szącej pierwotnej marskości wątroby). W proteinogramie u części chorych występuje białko monoklonalne. U chorych z towarzyszącym kłębkowym zapaleniem nerek występuje białkomocz, natomiast u chorych z kwasicą cewkową stwierdzamy hipostenurię moczu oraz kwasicę i niskie stężenie wodorowęglanów w gazometrii. U około 10-20% chorych obecne są krioglobuliny oraz obniżone stężenie dopełniacza [41,42, 45].

1.3.15. Przeciwciała w zespole Sjögrena.

Do autoprzeciwciał stwierdzanych w zespole Sjögrena należą przeciwciała przeciwjądrowe, przeciwciała reagujące z rozpuszczalnymi antygenami jądra komórkowego (SS-A/Ro, SS-B/La), z alfa-fodryną, z receptorem muskarynowym, centromerami, proteosomami, kinetochorem, koiliną, MA-I, ANCA, przeciwciała przeciwfosfolipidowe oraz czynnik reumatoidalny (obecny u 40-50% chorych).

Przeciwciała przeciwjądrowe stwierdza się u 90-96% chorych na zespół suchości. Najczęściej obserwowany jest plamisty typ fluorescencji jąder komórkowych [114].

1.3.15.1. Przeciwciała reagujące z SS-A/Ro.

Antygenem jest kompleks małocząsteczkowego RNA i dwóch białek o masie cząsteczkowej 52 i 60 kD. Przeciwciała są skierowane przeciwko komponentom białkowym. SS-A bierze udział w przekształcaniu mRNA w aktywną translacyjnie cząsteczkę. Przeciwciała te w tradycyjnej metodzie fluorescencji mogą nie powodować świecenia jąder komórkowych, ale przy wykorzystaniu linii komórkowej HEp-2000 można wykazać swoistą drobnoplamistą fluorescencję. Przeciwciała reagujące z SS-A określa się głównie metodą ELISA. Przeciwciała te występują u około 40-95% chorych na zespół suchości, a ich obecność związana jest z obecnością objawów poza gruczołowych: zapaleniem naczyń, zajęciem ośrodkowego układu nerwowego, niedokrwistością, leukopenią i trombocytopenią. Są odpowiedzialne za rumień na skórze twarzy oraz całkowity blok serca u noworodków matek mających tego typu przeciwciała [114- 122].

1.3.15.2. Przeciwciała reagujące z SS-B/La.

Antygenem jest fosfoproteina o masie cząsteczkowej 48 kD, która głównie znajduje się w jądrze komórkowym, a w około 10% w cytoplazmie. W jądrze komórkowym białko

to wspomaga działanie RNA polimerazy III, która uczestniczy w syntezie małowczątkowego RNA. W metodzie immunofluorescencji pośredniej przeciwciała te powodują plamisty typ fluorescencji jąder komórkowych. Przeciwciała SS-B występują u około 85% chorych na zespół suchości, a ich obecność wiąże się z objawami poza gruczołowymi takimi jak: zajęcie układu nerwowego, skaza krwotoczna, leukopenia, obecność czynnika reumatoidalnego [114-122].

1.5.15.3. Przeciwciała przeciwko α -fodrynie.

Fodryna jest heterodimerem cytoszkieletu, składa się z dwóch podjednostek α (o masie cząsteczkowej 240 kD) i β (o masie cząsteczkowej 235 kD). Pełni rolę w zachowaniu kształtu komórki i reorganizacji błony komórkowej w czasie procesu egzocytozy. Heterodimery fodryny wiążą się z aktyną, kalmoduliną i mikrotubulami. Wykazano, że alfa-fodryna łączy się z kanałami jonowymi błony komórkowej i wydaje się być zaangażowana w kontrolę wydzielania z gruczołów. Podjednostka α ulega degradacji do podjednostek o masie 120 kD prawdopodobnie pod wpływem kalpazy I w procesie apoptozy. Nowopowstała aminoterminalna podjednostka staje się antygenem w zespole Sjögrena [123-126].

Fodryna została opisana przez Haneji i współpracowników w 1997 roku. Eksperymenty *in vitro* wykazały, że fodryna może stymulować proliferację limfocytów T i produkcję IL-2 i IFN-gamma [127]. Przeciwciała reagujące z α -fodryną są opisywane u 60-100% chorych na zespół suchości. Dotychczasowe obserwacje sugerują, że ich obecność jest związana ze zmianami skórnymi, hipergammaglobulinemią, zajęciem mózgu, przeciwciałami SS-A, wczesniejszym okresem choroby oraz koreluje z jej aktywnością [124, 125, 128]. Po doniesieniach Haneji i współpracowników przeprowadzono kilkanaście badań mających dać odpowiedź na pytanie czy przeciwciała przeciwko alfa-fodrynie staną się nowym i lepszym niż dotychczasowe narzędziem w diagnostyce zespołu Sjögrena. Szereg autorów uznaje te przeciwciała za pożyteczne, pozwalające na wcześniejsze zdiagnozowanie choroby oraz bardziej czułe i specyficzne, niż dotychczas używane przeciwciała SS-A i SS-B [129-138]. Są także doniesienia o niższej czułości i specyficzności przeciwciał przeciwko alfa-fodrynie i ich małej przydatności w diagnostyce zespołu Sjögrena [115, 128, 139-146]. Przeciwciała te określa się metodą ELISA. Przeciwciała przeciwko β -fodrynie obserwuje się u około 70% chorych, ale ich znaczenie kliniczne nie zostało jeszcze określone.

1.5.15.4. Przeciwciała przeciwko kinetochorowi.

Kinetochor jest trój laminarną strukturą białkową znajdującą się na centromerowym odcinku każdej chromatyny. Przeciwciała te występują u około 4% chorych na zespół suchości. Ich obecność koreluje z objawem Raynauda [114, 145, 147].

1.5.15.5. Przeciwciała przeciwko MA-I.

Przeciwciała te reagują z białkiem 200kD, znajdującym się w aparacie mitotycznym dzielącej się komórki. W okresie interfazy komórki przeciwciała te powodują gruboziarnisty typ świecenia jądra komórkowego z pominięciem jąderek. Natomiast w okresie metafazy wywołują intensywną fluorescencję centrosomów i bliższych fragmentów wrzeciona podziałowego. Przeciwciała MA-I są wykrywane u około 8% chorych na zespół Sjögrena, ale ich znaczenie kliniczne nie jest znane [114].

1.5.15.6. Przeciwciała przeciwko receptorowi muskarynowemu M3.

Spośród pięciu receptorów muskarynowych w receptor M3 występuje głównie w śliniankach i odgrywa rolę w kontroli wydzielania śliny. Przeciwciała przeciwko receptorowi muskarynowemu M3 wykrywa się metodą Western blot [124,145,147].

1.5.15.7. Przeciwciała przeciw białku p-80 koilinie.

Przeciwciała te reagują z jądrowym białkiem 80kD, które jest związane z ciałkami zwiniętymi jądra komórkowego. W metodzie immunofluorescencji pośredniej powodują plamisty typ fluorescencji jądra komórkowego. Swoistość ich określa się metodą ELISA. Przeciwciała przeciwko koilinie występują u około 4% chorych na zespół Sjögrena, ale ich znaczenie kliniczne nie jest określone [114].

1.5.15.8. Inne przeciwciała.

U chorych z zespołem Sjögrena można stwierdzić szereg innych przeciwciał: przeciw cytoplazmie granulocytów obojętnochłonnych (ANCA), antycentromerowe, przeciw dehy-

drogenazie pirogronianowej, anhydrazie węglanowej, antymitochondrialne, reagujące z lamininą, aparatem Golgiego, czynnikiem transkrypcji TFIIIF [114,145].

1.6. Kryteria diagnostyczne.

W doborze chorych wykorzystano kryteria klasyfikacyjne z 2002 roku zaproponowane przez American-European Consensus Group [149].

- I. Objawy oczne- twierdząca odpowiedź pacjenta na przynajmniej jedno z trzech pytań:
 1. Czy odczuwa codziennie suchość w oczach dłużej niż trzy miesiące?
 2. Czy miał powtarzające się odczucie piasku pod powiekami?
 3. Czy stosuje sztuczne łzy częściej niż trzy razy dziennie?
- II. Objawy ze strony jamy ustnej- twierdząca odpowiedź pacjenta na przynajmniej jedno z trzech pytań:
 1. Czy odczuwa codziennie suchość w jamie ustnej dłużej niż trzy miesiące?
 2. Czy w wieku dorosłym miał nawracający lub stały obrzęk gruczołów ślinowych?
 3. Czy często popija suche pokarmy, aby móc je połknąć?
- III. Zmiany w narządzie wzroku- dodatni wynik przynajmniej jednego z dwóch testów:
 1. Test Schirmera wykonany bez znieczulenia (≤ 5 mm w ciągu 5 min)
 2. Barwienie spojówek i rogówki różem bengalskim lub innym barwnikiem (co najmniej 4 punkty w skali von Bijstervelda)
- IV. Badanie histopatologiczne- ogniska zapalne z naciekiem limfocytarnym w gruczołach mniejszych pobranych z niez zmienionej śluzówki oceniane przez histopatologa jako co najmniej I⁰.
- V. Czynność gruczołów ślinowych- dodatni przynajmniej jeden wynik jednego z trzech testów:
 1. Niestymulowane wydzielenie śliny $< 1,5$ ml w ciągu 15 min
 2. Sialografia ślinianek przyusznych wykazująca rozsiane zmiany (punktowe, jamiste, destrukcyjne) bez zwężenia głównych przewodów ślinowych
 3. Scyntygrafia ślinianek wykazująca opóźniony wychwyty znacznika, jego zmniejszone stężenie lub opóźnione wydalanie
- VI. Autoprzeciwciała- obecność w surowicy następujących przeciwciał:
 1. Przeciwciała przeciw Ro (SS-A) lub La (SS-B), lub obu.

Pierwotny zespół Sjögrena rozpoznajemy wówczas, gdy spełnione są następujące kryteria:

1. Obecność przynajmniej 4 z 6 kryteriów, konieczne jest stwierdzenie kryterium IV lub VI (badanie histopatologiczne lub autoprzeciwciała)
2. Obecność 3 z 4 następujących kryteriów: III (zmiany w narządzie wzroku), IV (badanie histopatologiczne), V (zajęcie gruczołów ślinowych), VI (autoprzeciwciała).

Wtórny zespół Sjögrena rozpoznajemy wówczas, gdy obecne jest kryterium I lub II oraz przynajmniej 2 kryteria z następujących: III, IV, V (u chorych ze zdefiniowaną inną chorobą układową tkanki łącznej).

Kryteria wykluczające zespół Sjögrena:

1. Wcześniejsza radioterapia głowy lub szyi;
2. Wirusowe zapalenie wątroby typu C;
3. Zespół nabytego braku odporności (AIDS);
4. Wcześniej zdiagnozowany chłoniak;
5. Sarkoidoza;
6. Reakcja przeszczep przeciw gospodarzowi
7. Stosowanie leków antycholinergicznym

1.7. Różnicowanie.

W różnicowaniu zespołu Sjögrena należy wziąć pod uwagę inne choroby będące przyczyną suchości błon śluzowych, leki powodujące suchość, choroby przebiegające z powiększeniem ślinianek. Z przyczyn suchości błon śluzowych należy wymienić wiek podeszły, odwodnienie, przewlekłe stosowanie soczewek korekcyjnych, fibromialgię, przewlekły zespół zmęczenia, zespół depresyjny, niewyrównaną cukrzycę, ciężką hiperlipidemię, amyloidozę, zakażenia niektórymi wirusami (HVC, CMV) czy wrodzone zespoły zmian w gruczołach wydzielania zewnętrznego. Szereg leków zmniejsza wydzielanie łez i śliny, powodując objawy suchości (atropina, leki antyhistaminowe I generacji, leki stosowane w chorobie Parkinsona, trójpierścieniowe leki przeciwdepresyjne, neuroleptyki, opioidowe leki przeciwbólowe, leki antyarytmiczne klasy IA, kokaina, nikotyna, ekstazy, w mniejszym stopniu; β -adrenolityki, α -adrenolityki, antagoniści wapnia, benzodiazepiny, leki moczopędne, leki przeciwhistaminowe II generacji). Jednostronne powiększenie ślinianek przyusznych występuje

przy zakażeniach bakteryjnych, przewlekłym zapaleniu ślinianek, pierwotnych nowotworach (adenoma, adenocarcinoma, tumor mixtus, chłoniak), kamicy ślinianek z zatkaniem przewodów wyprowadzających. Natomiast obustronne powiększenie ślinianek wystąpić może w przebiegu zakażenia wirusowego (EBV, CMV, wirus świnki, wirus Coxsackie A), amyloidozy, gruźlicy, hiperlipidemii, marskości wątroby, akromegalii.

1.8. Rokowanie.

W przebiegu choroby rozwój zmian jest zwykle powolny. Zaburzenia czynności wydzielniczej gruczołów narastają w ciągu kilku lat, następnie dołączają się objawy bólowe i/lub zapalne ze strony stawów, objaw Raynauda, suchość skóry i zmiany w jej obrębie, a także leukopenia. Rokowanie w zespole Sjögrena jest złe w przypadku rozwinięcia się chłoniaka, zapalenia naczyń lub krioglobulinemii.

1.9. Leczenie.

Leczenie objawów suchości w przebiegu zespołu Sjögrena jest zachowawcze. Leczenie zespołu suchego oka ma na celu nie tylko zmniejszenie dyskomfortu. Przede wszystkim łagodzi ono przewlekły stan zapalny spojówki i rogówki, który towarzyszy niedoborom łez oraz zapobiega rozwojowi powikłań (zakażeniom, trwałym uszkodzeniom rogówki). Leczenie zespołu suchego oka związanego z niedoborami warstwy wodnej polega głównie na substytucji filmu łzowego preparatami sztucznych łez, najlepiej niezawierającymi środków konserwujących. Na noc oraz w sytuacjach, gdy częste zakraplanie oczu jest niemożliwe, warto zalecić sztuczne łzy w postaci żelu, który utrzymuje się na powierzchni gałki ocznej przez dłuższy czas. O częstości podawania sztucznych łez decyduje pacjent (w razie potrzeby). Warto jest zalecić podawanie leków zapobiegawczo- przed wejściem do suchych klimatyzowanych pomieszczeń, pracą przy komputerze czy oglądaniem telewizji. Dostępna jest bogata oferta handlowa sztucznych łez obejmująca: hydroksypropyloguar, hypromelozę, hypromelozę w połączeniu z dektranem, hypromelozę z poliwidonem, hypromelozę z dekspantenolem, karbomer, kwas poliakrylowy, kwas poliakrylowy z dekspantenolem, kwas hialuronowy, kwas hialuronowy z dekspantenolem, poliwidon czy alkohol poliwinylowy [88]. W przypadku zapalenia tęczówki/ błony naczyniowej oka stosuje się dospojówkowo glikokortykosteroidy oraz cykloporinę A [42].

Przy nasilonych objawach suchości w jamie ustnej stosujemy preparaty sztucznej śliny, zaleca się także mechaniczną stymulację wydzielania śliny (guma do żucia), szczególną higienę jamy ustnej, a w przypadku grzybicy- preparaty przeciwgrzybicze. Przydatne są także leki zwiększające czynność sekrecyjną gruczołów wydzielania zewnętrznego. Wymienić tu należy pilokarpinę, cewimelinę- leki stymulujące receptory muskarynowe (M). Leki te poprzez stymulację receptorów M1 i M3 powodują pobudzenie czynności wydzielniczej. Receptory M1 i M3 występują w komórkach gronek i przewodów gruczołów ślinowych, natomiast w gruczołach łzowych dominują receptory M3 [150]. Leków stymulujących receptory muskarynowe należy unikać u chorych z niekontrolowanym nadciśnieniem tętniczym, astmą oskrzelową, zaburzeniami rytmu serca, przy towarzyszącej jaskrze.

Jako leki modyfikujące przebieg choroby stosuje się hydroksychlorochinę lub chlorochinę. W razie dużej aktywności choroby włącza się glikokortykosteroidoterapię (dożylnie pulsy lub terapię doustną) oraz leczenie immunosupresyjne- azatioprynę lub cyklofosfamid. W razie dominujących objawów zapalnych ze strony stawów chorych leczymy metotreksatem. Od kilku lat coraz liczniejsze są doniesienia o „leczeniu biologicznym” w zespole Sjögrena. Szczególną rolę odgrywa rituxymab- przeciwciało anti- CD20. Działanie rituksymabu opiera się na wiązaniu receptorów CD20, będących markerami limfocytów B. Mechanizm ten wykorzystuje się u chorych z nadmiernym pobudzeniem limfocytów B, zwłaszcza, jeśli w przebiegu choroby doszło do rozwoju chłoniaka [12, 26,34,151-155].

2.CELE PRACY

Celem pracy było:

1. Określenie częstości występowania przeciwciał przeciw α -fodrynie u chorych na pierwotny zespół Sjögrena.
2. Próba określenia związku pomiędzy obecnością przeciwciał przeciw α -fodrynie a objawami klinicznymi u chorych z zespołem Sjögrena.

3. MATERIAŁ I METODY

3.1 Materiał

Osoby zakwalifikowane do badania pochodziły z populacji polskiej. Przed przystąpieniem do badania każdy pacjent został poinformowany o celu i sposobie przeprowadzenia badania oraz wyraził świadomą, pisemną zgodę na udział w badaniu.

Projekt uzyskał akceptację Komisji Bioetycznej przy Uniwersytecie Medycznym im. Karola Marcinkowskiego w Poznaniu (Uchwała nr 96/11 z dnia 17.02.2011.).

Badanie przeprowadzono w grupie 48 chorych z pierwotnym zespołem Sjögrena, 13 z wtórnym zespołem Sjögrena, 13 z reumatoidalnym zapaleniem stawów i 10 z toczniem rumieniowatym układowym. Chorzy z wtórnym zespołem Sjögrena, toczniem rumieniowatym układowym i reumatoidalnym zapaleniem stawów stanowili grupę kontrolną.

3.2 Metody

Chorzy z pierwotnym zespołem Sjögrena wypełnili ankiety dotyczące pierwszych objawów zespołu Sjögrena, jego leczenia, innych chorób przewlekłych i ich leczenia, obciążeń chorobami z autoagresji w rodzinie oraz objawów podmiotowych, które zaobserwowali obecnie lub w przeszłości (załącznik 1).

Chorzy zostali następnie zbadani przedmiotowo. Wykorzystano także ich posiadaną dokumentację medyczną celem ustalenia, czy w przeszłości rozpoznano jakiegokolwiek jednostki chorobowe związane z zespołem Sjögrena. Wykonano test Schirmera 1 (załącznik 2).

Następnie chorych spełniających kryteria klasyfikacyjne pierwotnego zespołu Sjögrena zakwalifikowano do badań laboratoryjnych (obejmujących ANA, ANA-profil oraz oznaczenia przeciwciał przeciw α -fodrynie).

Przeciwciała przeciwjądrowe (ANA)

Przeciwciała przeciwjądrowe badano metodą immunofluorescencji pośredniej z wykorzystaniem linii komórkowej HEp-2 jako źródła antygeny.

Na linię komórkową HEp-2 nakładano badane surowice, rozcieńczone w stosunku geometrycznym (od 1/40 do 1/1280). Po 30 minutach preparaty trzykrotnie przepłukiwano buforowanym roztworem soli fizjologicznej i inkubowano z króliczą immunoglobuliną znakowaną izotiocyanianem fluoresceiny, skierowaną przeciw ludzkiej IgG, IgM i IgA. Ponow-

nie przepłukiwano po 30 minutach inkubacji. Tak przygotowane preparaty oceniano w mikroskopie fluorescencyjnym (Axiscop-2, Zeiss, Niemcy) w obiektywie immersyjnym x 100. „Świecenie” - fluorescencja jądra komórkowego świadczyło o obecności przeciwciał w surowicy.

Za wynik dodatni przyjmowano obecność ANA w mianie $> 1/80$.

Wykorzystując linię komórkową HEp-2 można wyodrębnić pięć podstawowych typów fluorescencji jądra komórkowego: typ homogenny, obwodowy, jąderkowy, plamisty oraz centromerowy.

Przeciwciała przeciw rozpuszczalnym antygenom jądra komórkowego

Przeciwciała przeciw rozpuszczalnym antygenom jądra komórkowego oceniano metodą Immunoblot (Euroimmun, Niemcy, numer katalogowy DL1590-1601-3G)

Zestaw testowy (ANA Profil 3 EUROLINE) posłużył do jakościowego oznaczenia in vitro przeciwciał klasy IgG przeciwko 14 antygenom (nRNP/Sm, Sm, SS-A, SS-B, Scl-70, PM-Scl, Jo-1, CENP B, PCNA, dsDNA, nukleosomom, histonom, rybosomalnemu białku P oraz AMA-M2) w surowicy. Do przeprowadzenia badania użyto pasków testowych z naniesionymi w postaci linii wysoko oczyszczonymi antygenami. W pierwszym etapie paski testowe inkubowano z rozcieńczonymi surowicami pacjentów. W pozytywnych przypadkach przeciwciała klasy IgG (również IgA i IgM) wiązały się z odpowiednimi antygenami. Podczas drugiego etapu inkubacji reagowały z nimi sprzężone z enzymem (fosfatazą alkaliczną) przeciwciała skierowane przeciwko ludzkim immunoglobulinom klasy IgG. Enzym katalizował następnie reakcję barwną z roztworem substratu (NBT/BCIP – chlorek nitrobluetetrazolium/5-Bromo-4-chloro-3-indolofosforanu).

Protokół badania:

- Krew pobierano na skrzep celem uzyskania surowicy.
- Przeznaczone do badania próbki surowicy rozcieńczano w stosunku 1:10 w buforze do rozcieńczania (15 μ l próbki do 1,5 ml buforu).
- Paski umieszczano w rynienkach inkubacyjnych, inkubowano z buforem przez 5 minut na wstrząsarce, a następnie z 1,5 ml rozcieńczonej surowicy przez 30 minut w temperaturze pokojowej.

- Opróżniano studzienki reakcyjne i płukano 3 x 5 minut, używając po 1,5 ml buforu płuczającego, cały proces przeprowadzano na wytrząsarce o ruchu wahadłowym.
- Do każdej studzienki dodawano po 1,5 ml roztworu koniugatu enzymatycznego, a następnie inkubowano 30 minut w temperaturze pokojowej, płukano trzykrotnie.
- Do każdej studzienki dodawano po 1,5 ml roztworu substratu, a następnie inkubowano 10 minut w temperaturze pokojowej, na wytrząsarce.
- Wszystkie paski płukano 3 x 1 minutę wodą destylowaną, przerywającą reakcję.
- Paski umieszczano na protokole, suszono, a następnie skanowano w Analizatorze EuroBlot-Master z wykorzystaniem programu EUROLinScan. Wysycenie się pasma na pasku reakcyjnym świadczyło o obecności przeciwciał. Na podstawie intensywności sygnału, wyniki można było oceniać, jako negatywne, graniczne lub pozytywne.

Przeciwciała przeciw α -fodrynie

Przeciwciała przeciw α -fodrynie w klasach IgA i IgG oceniano metodą ELISA (AESKULSIA, Niemcy, nr katalogowy 3162, 3163).

Zestaw diagnostyczny posłużył do ilościowej oceny przeciwciał przeciw α -fodrynie. Do badania użyto mikroplutek ze studzienkami reakcyjnymi opłaszczonymi antygenem, który stanowiła rekombinowana ludzka α -fodryna. W pierwszym etapie do studzienek reakcyjnych dodawano surowice osób badanych oraz surowice kalibracyjne. W przypadku obecności przeciwciał w klasie IgA, IgG wiązały się one z obecnym na powierzchni studzienki antygenem. Związane przeciwciała wykrywano w drugim etapie badania, podczas którego do studzienek dodawano przeciwciała skierowane przeciw ludzkiej immunoglobulinie klasy IgA, IgG znakowanej enzymem (peroksydazą chrzanową), który katalizował reakcję barwną. W następnym etapie dokonywano fotometrycznej oceny intensywności barwy, przy długości fali 450 nm.

Protokół badania:

- Krew osób badanych pobierano na skrzep celem uzyskania surowicy.
- Surowicę badaną rozcieńczano w stosunku 1:101 w buforze do rozcieńczeń (10 μ l surowicy do 1000 μ l buforu).
- Do studzienek reakcyjnych dodawano po 100 μ l surowic kalibracyjnych, surowicy kontrolnej (dodatniej i ujemnej) oraz rozcieńczone surowice osób badanych.

- Po 30 minutach inkubacji w temperaturze pokojowej (od + 20 °C do +25 °C) studzienki reakcyjne opróżniano i trzykrotnie płukano, używając po 300 µl buforu płuczącego
- Następnie do każdej studzienki dodawano po 100 µl koniugatu zawierającego przeciwciała przeciw ludzkiej immunoglobulinie klasy A i G znakowanej peroksydazą chrzanową.
- Ponownie inkubowano w temperaturze pokojowej przez 30 minut i następnie trzykrotnie płukano buforem płuczającym.
- Następnie do studzienek dodawano po 100 µl roztworu substratu (TMB/H₂O₂) i inkubowano przez 30 minut - jednocześnie chroniąc mikropłytkę przed dostępem światła.
- Po tym okresie do każdej studzienki odpipetowano po 100 µl roztworu przerywającego reakcję .
- Następnie w ciągu 30 minut od zahamowania reakcji barwnej dokonywano fotometrycznej oceny intensywności barwy, przy długości fali 450 nm.

Do oceny ilościowej autoprzeciwciał odwzorowywano w układzie współrzędnych wartości ekstynkcyj surowic kalibracyjnych i odpowiadających im jednostek (U/ml).

Następnie wykreślano krzywe wzorcowe, z których odczytywano stężenie przeciwciał w badanych surowicach.

Za wynik dodatni przyjmowano stężenie przeciwciał > 18 U/ml.

4. WYNIKI

4.1. Metodyka

Analizę statystyczną wykonano przy użyciu oprogramowania Statistica v.10.0 (StatSoft, Stany Zjednoczone). Ze względu na niewielką liczbę przypadków (wynikającą z rzadkości badanego schorzenia) oraz rozkład zmiennych odbiegający od rozkładu Gaussa (będący wypadkową niewielkiej liczby przypadków oraz specyficzności wyników w badanym schorzeniu), dane wyrażone na skali interwałowej analizowano przy pomocy metod nieparametrycznych. Różnicę między dwoma grupami analizowano w oparciu o test sumy rang U Manna-Whitneya, który jest odpowiednikiem testu T-Studenta dla zmiennych niepowiązanych. Z kolei korelacje między poszczególnymi zmiennymi analizowano przy pomocy współczynnika rang Spearmana – nieparametrycznego odpowiednika współczynnika korelacji r Pearsona. Dane wyrażone na skali nominalnej analizowano natomiast przy użyciu testu χ^2 Pearsona. We wszystkich analizach przyjmowano poziom $p < 0,05$ jako istotny statystycznie. W opisie danych wyszczególniano również wyższe poziomy istotności ($p < 0,01$ i $p < 0,001$).

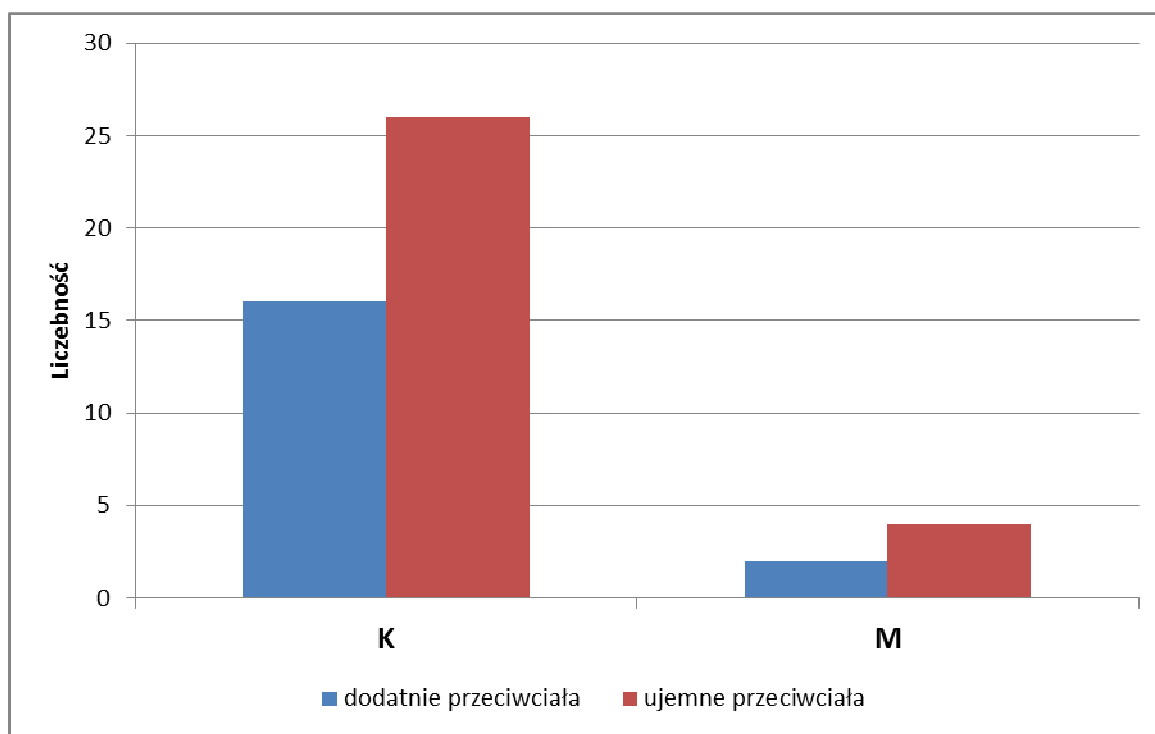
Analizę skupień (ang. cluster analysis) wykonano metodą aglomeracyjną w oparciu o odległość geometryczną w przestrzeni wielowymiarowej (odległość euklidesową).

4.2. Charakterystyka grupy badanej.

Grupę badaną stanowiło 48 chorych z rozpoznaniem pierwotnym zespołem Sjögrena. Do rozpoznania zastosowano kryteria klasyfikacyjne ACR z 2002 roku. Grupę kontrolną stanowili chorzy z wtórnym zespołem Sjögrena występującym w przebiegu innych chorób układowych tkanki łącznej (13 osób) oraz chorzy innymi chorobami tkanki łącznej bez towarzyszącego wtórnego zespołu Sjögrena (23 osoby). Łącznie w grupie kontrolnej zbadano 36 chorych.

Wśród chorych z pierwotnym zespołem Sjögrena mężczyźni stanowili 12,5%. Chorych podzielono na dwie grupy- z obecnymi i nieobecnymi przeciwciałami przeciw α -fordynie. W grupie z obecnymi przeciwciałami znalazło się 18 chorych (M 11,1%), a w grupie z ujemnymi przeciwciałami 30 chorych (M 13,3%).

Ze względu na niską liczebność mężczyzn (charakterystyczne dla zespołu Sjögrena) nie było możliwe wykonanie reprezentatywnych analiz porównujących badane parametry pomiędzy kobietami i mężczyznami.



Ryc. 5. Rozkład płci w obu rozpatrywanych grupach pacjentów.

Grupę z obecnymi przeciwciałami oznaczono w tabelach i na wykresach jako A, a grupę z nieobecnymi przeciwciałami jako B.

4.2.1. Wiek chorych.

Średnia wieku chorych w grupie badanej wynosiła 52,5 lat, średnia wieku wystąpienia pierwszych objawów- 40,8 lat. Średnia wieku chorych z dodatnimi przeciwciałami przeciw α -fodrynie wynosiła 48,5 lat, a średnia wystąpienia pierwszych objawów choroby- 38,7 lat, natomiast w grupie z ujemnymi przeciwciałami wartości te kształtowały się odpowiednio: 55,9 i 42,1 lat.

Tab. 1. Charakterystyka wieku pacjenta i wieku wystąpienia pierwszych objawów choroby w zależności od grupy pacjentów.

	Grupa	Średnia	SD	Mediana	Min-Maks	Percentyl 10%	Percentyl 90%
Wiek pacjenta	A i B (n = 48)	52.5	15.2	56.0	16-80	32	72
	A (n=18)	46.9	16.5	48.5	16-76	17	66
	B (n=30)	55.9	13.5	58.5	29-80	36	72.5
Wiek wystąpienia pierwszych objawów	A i B (n = 48)	40.8	16.0	39.0	14-68	18	61
	A (n=18)	38.7	17.4	37	14-66	15	61
	B (n=30)	42.1	15.3	43	15-68	22.5	60.5

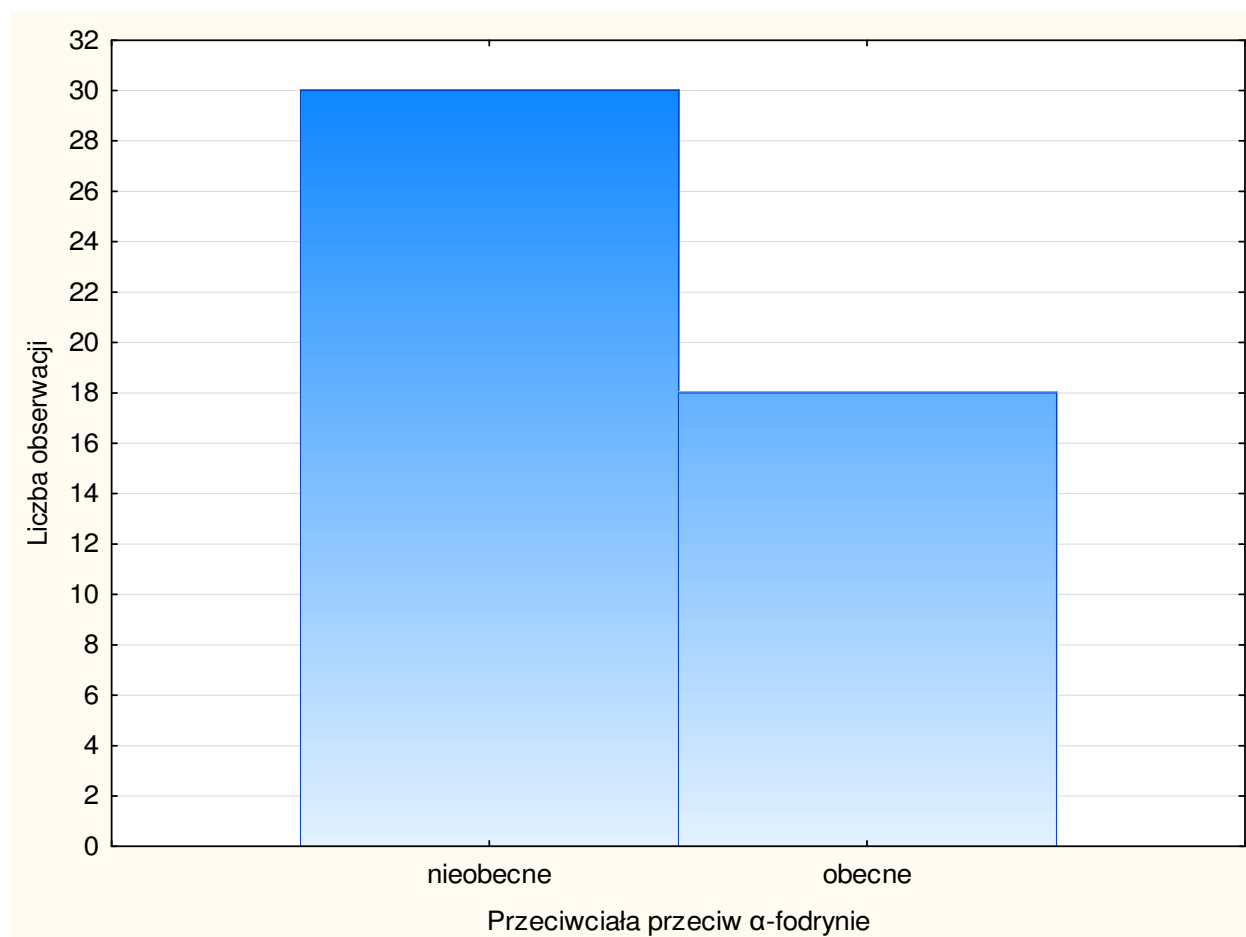
Tab. 2. Różnice w wieku pacjentów i wieku wystąpienia pierwszych objawów choroby pomiędzy grupami (A i B).

Parametr	U Mann-Whitney
Wiek pacjenta	p>0.05
Wiek wystąpienia pierwszych objawów choroby	p>0.05

Nie wykazano jakichkolwiek istotnych różnic zarówno w wieku pacjenta jak i wieku wystąpienia pierwszych objawów choroby pomiędzy obiema grupami pacjentów (A i B). Pomimo tego, jak wynika zarówno z wartości średnich i mediany, u pacjentów z grupy A pierwsze objawy choroby występowały wcześniej (średnio w wieku 39 lat, podczas gdy w grupie B w wieku 42 lat).

4.3. Częstość występowania przeciwciał przeciw α -fodrynie.

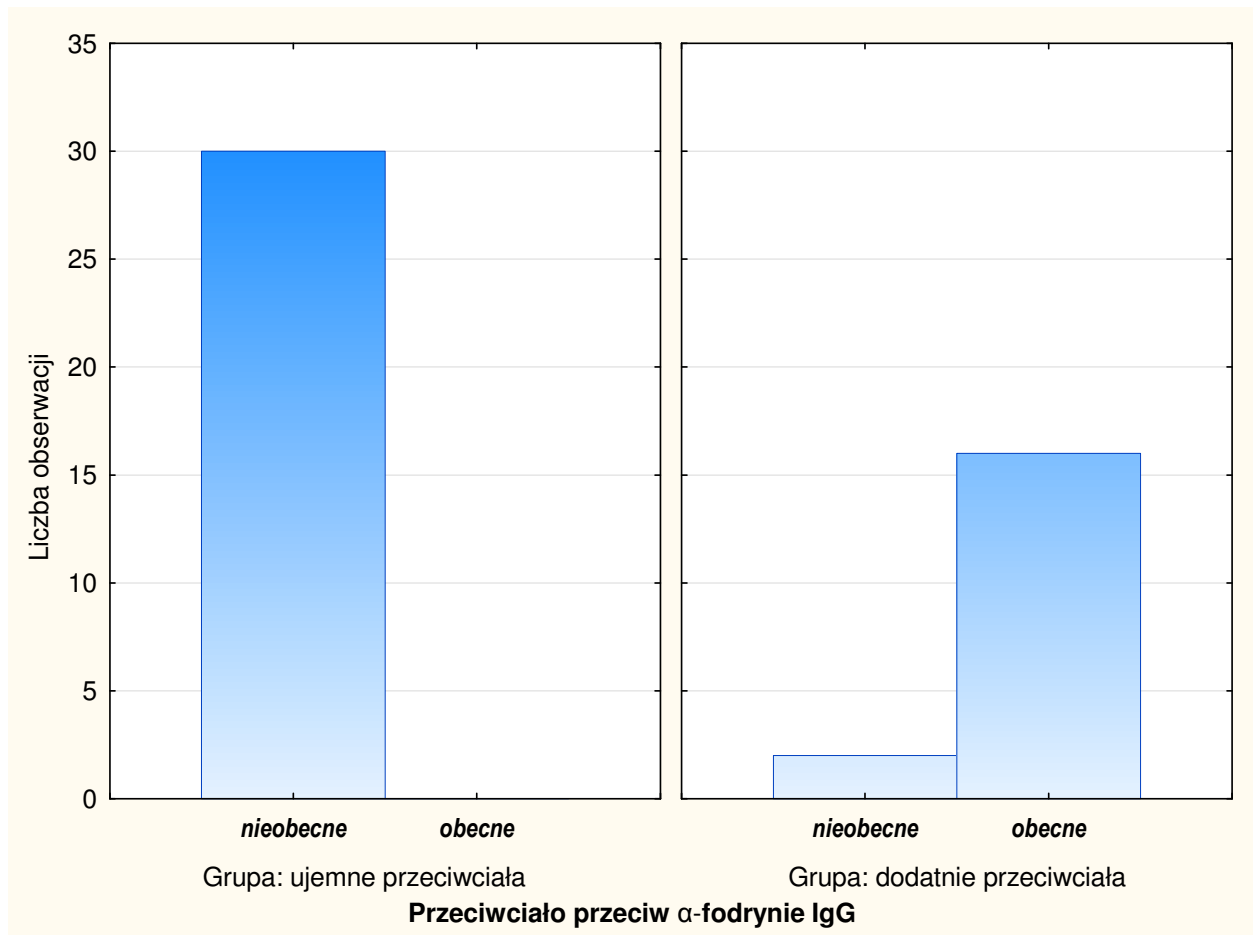
Obecność przeciwciał przeciwko α -fodrynie stwierdzono u 18 chorych z pierwotnym zespołem Sjögrena, co stanowi 37,5% chorych.



Ryc. 6. Występowanie przeciwciał przeciw α -fodrynie w zależności od grupy pacjentów.

4.3.2. Przeciwciała przeciwko α -fodrynie w klasie IgG.

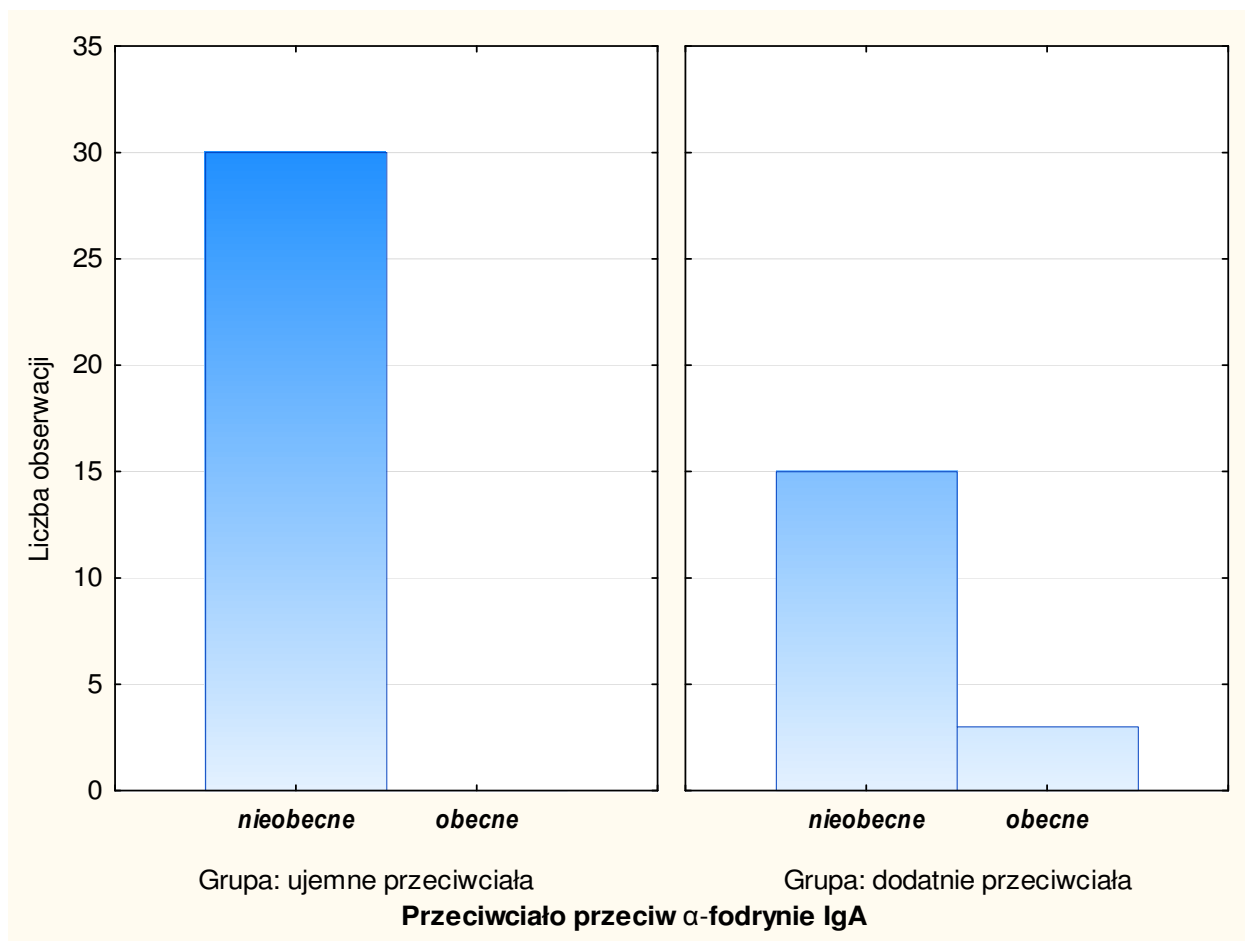
Obecność przeciwciał przeciwko α -fodrynie w klasie IgG stwierdzono u 16 chorych z pierwotnym zespołem Sjögrena, co stanowi 88,8% chorych z obecnymi przeciwciałami i 35,4% chorych z całej grupy badanej.



Ryc. 7. Występowanie przeciwciał przeciw α -fodrynie w klasie IgG w zależności od grupy pacjentów.

4.3.3. Przeciwciała przeciwko α -fodrynie w klasie IgA.

Obecność przeciwciał przeciwko α -fodrynie w klasie IgA stwierdzono u 3 chorych z pierwotnym zespołem Sjögrena, co stanowi 16,6% chorych z obecnymi przeciwciałami i 6,2% chorych z grupy badanej.



Ryc. 8. Występowanie przeciwciał przeciw α -fodrynie w klasie IgA w zależności od grupy pacjentów.

4.4. Czulość i swoistość.

Czulość występowania przeciwciał przeciw α -fodrynie (w obu klasach) u chorych z pierwotnym zespołem Sjögrena wynosiła 37,5%, w klasie IgG- 33,3%, a klasie IgA- 6,25%.

Swoistość występowania przeciwciał przeciw α -fodrynie (w obu klasach) u chorych z pierwotnym zespołem Sjögrena wynosiła 52,2%, w klasie IgG- 52,1%, w klasie IgA- 100%. W grupie kontrolnej chorych z innymi chorobami tkanki łącznej bez towarzyszącego zespołu Sjögrena nie stwierdzono przeciwciał przeciw α -fodrynie w klasie IgA u żadnego chorego.

4.5. Badania laboratoryjne.

Analizowano najczęściej opisywane i charakterystyczne dla zespołu Sjögrena odchylenia w badaniach laboratoryjnych i poszukiwano korelacji z obecnością przeciwciał przeciwko α -fodrynie.

4.5.1. Odczyn Biernackiego.

W grupie badanej podwyższone OB stwierdzono u 26 chorych (54,1%), wśród chorych z obecnymi przeciwciałami- u 11 chorych (61,1%), natomiast wśród chorych z ujemnymi przeciwciałami- u 15 osób (50%).

Tab. 3. Charakterystyka OB w zależności od grupy pacjentów.

	Grupa	Średnia	SD	Mediana	Min-Maks	Percentyl 10%	Percentyl 90%
OB. [mm/h]	A i B (n = 48)	30.5	26.3	23.0	2.0-107.0	6.0	70.0
	A (n=18)	32.8	26.1	27.0	2.0-80.0	4.0	76.0
	B (n=30)	29.2	26.7	17.5	2.0-107.0	6.0	62.0

Tab. 4. Różnice w wartościach OB pomiędzy grupami (A i B).

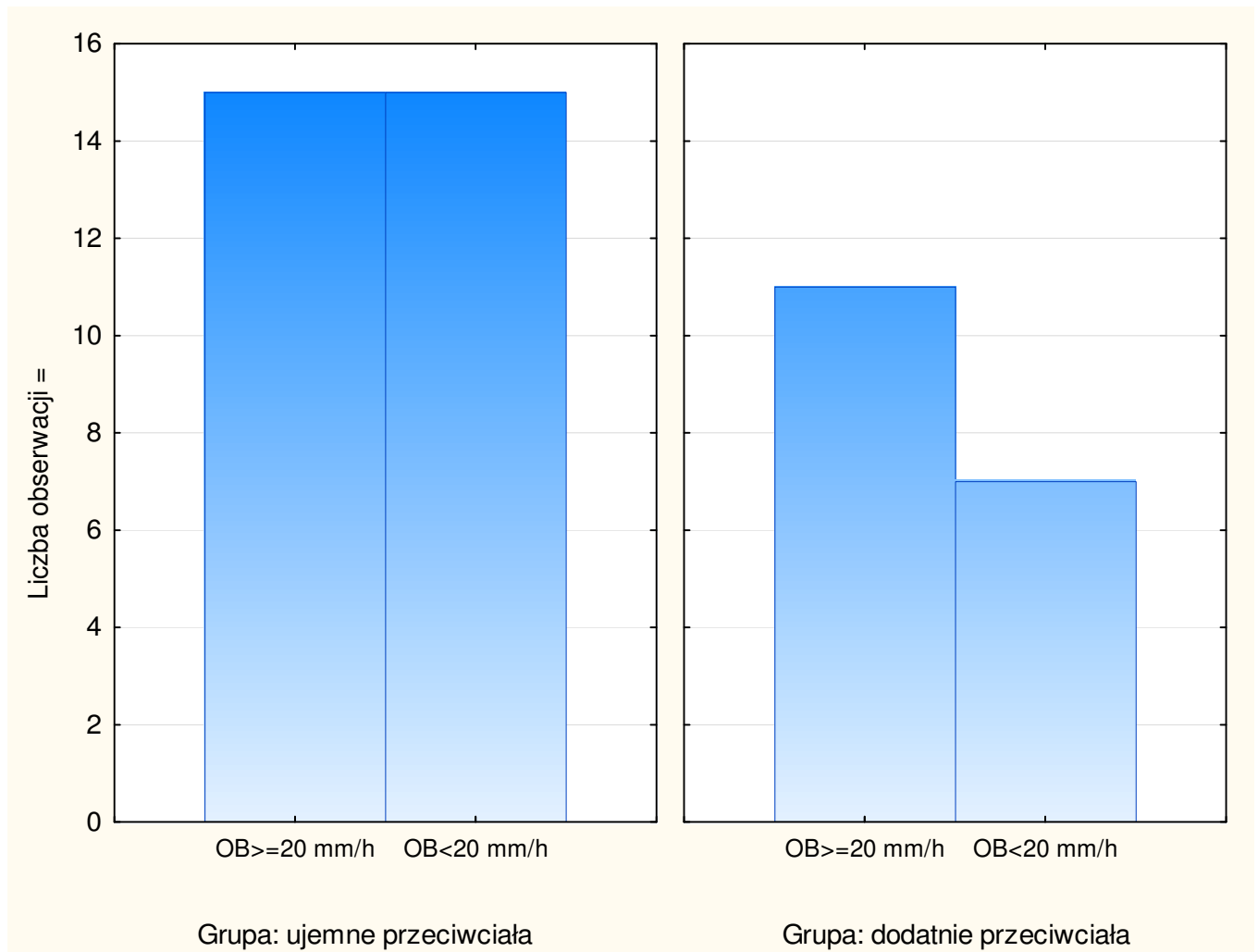
Parametr	U Mann-Whitney
OB [mm/h]	p>0.05

Nie wykazano istotności statystycznej wartości OB w zależności od obecności przeciwciał przeciwko α -fodrynie. Dlatego też wyodrębniono chorych z podwyższonym OB (≥ 20 mm/h) i wykonano analizę pomiędzy obiema grupami.

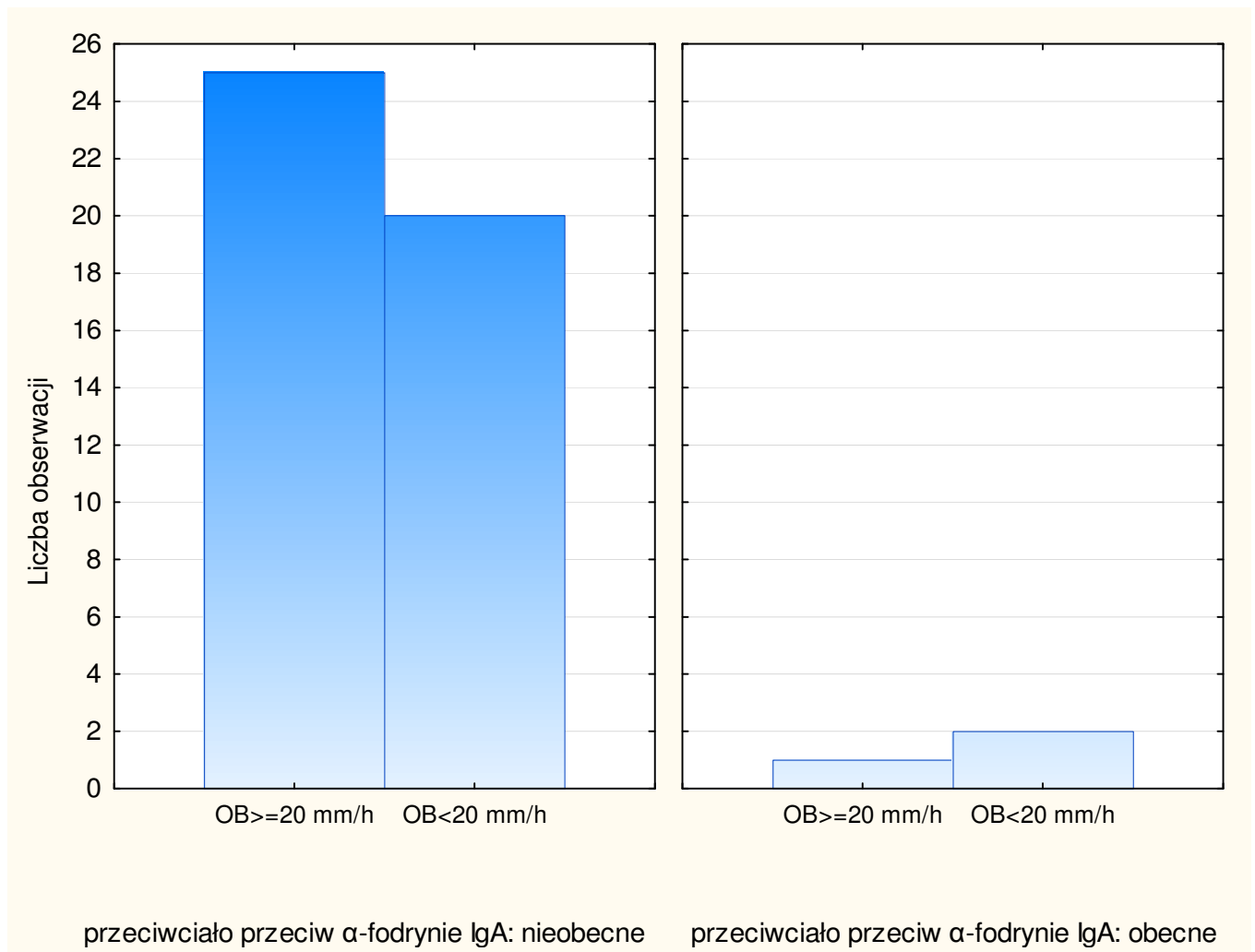
Tab. 5. Różnice w grupach A i B u chorych z podwyższonym OB.

Parametr (Grupy)	Przeciwciała (dodatnie vs ujemne)
OB (≥ 20 mm/h vs < 20 mm/h)	$p < 0.05$

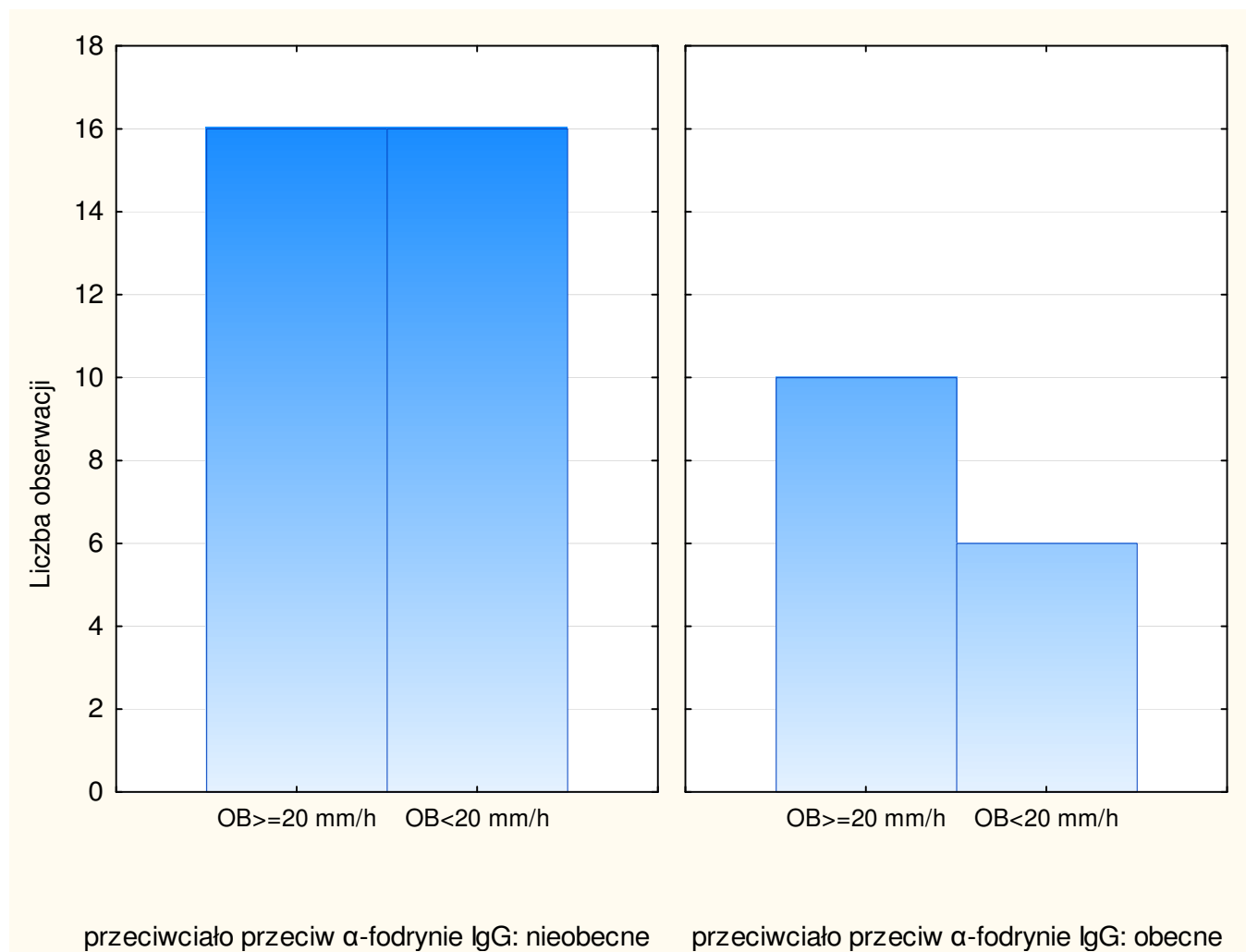
W grupie chorych z obecnymi przeciwciałami przeciwko α -fodrynie więcej chorych miało podwyższony odczyn Biernackiego (istotność statystyczna).



Ryc. 9. Występowanie podwyższonego OB w zależności od grupy chorych A i B.



Ryc. 10. Występowanie podwyższonego OB u chorych z nieobecnymi i obecnymi przeciwciałami przeciw α-fodrynie w klasie IgA.



Ryc. 11. Występowanie podwyższonego OB u chorych z nieobecnyimi i obecnymi przeciwciałami przeciw α-fodrynie w klasie IgG.

4.5.2. CRP.

Podwyższone stężenie CRP stwierdzono u 5 chorych (10,4%). W grupie z dodatnimi przeciwciałami- u 1 chorego (5,5%), w grupie z ujemnymi przeciwciałami u 4 chorych (13,8%).

Tab. 6. Charakterystyka CRP w zależności od grupy pacjentów.

	Grupa	Średnia	SD	Mediana	Min-Maks	Percentyl 10%	Percentyl 90%
CRP [mg/l]	A i B (n=43)	2.2	4.0	0.6	0.0-20.0	0.0	6.6
	A (n=14)	1.8	2.2	0.6	0.0-6.6	0.0	4.6
	B (n=29)	2.4	4.6	0.6	0.0-20.0	0.0	11.0

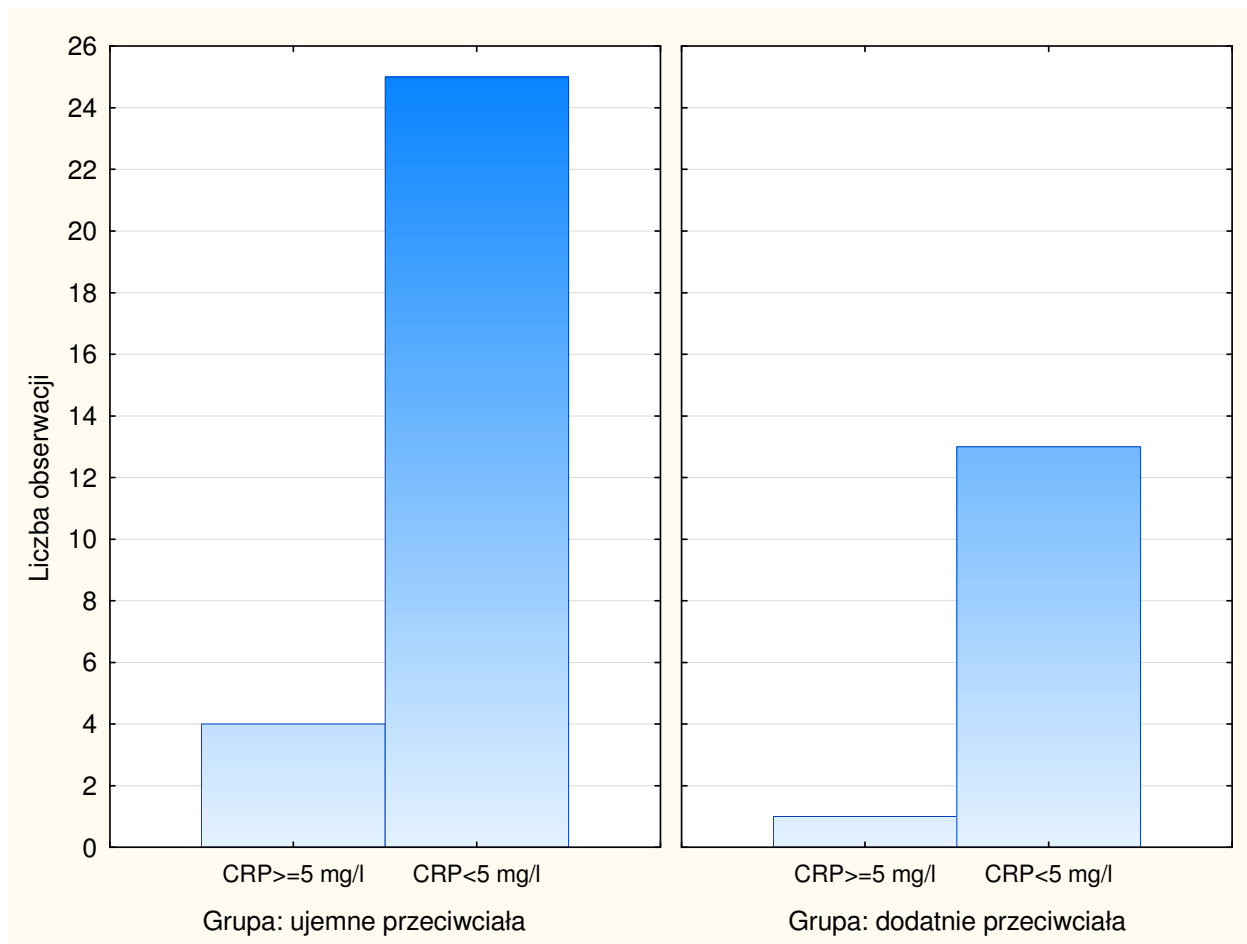
Tab. 7. Różnice w wartościach CRP pomiędzy grupami (A i B).

Parametr	U Mann-Whitney
CRP [mg/l]	p>0.05

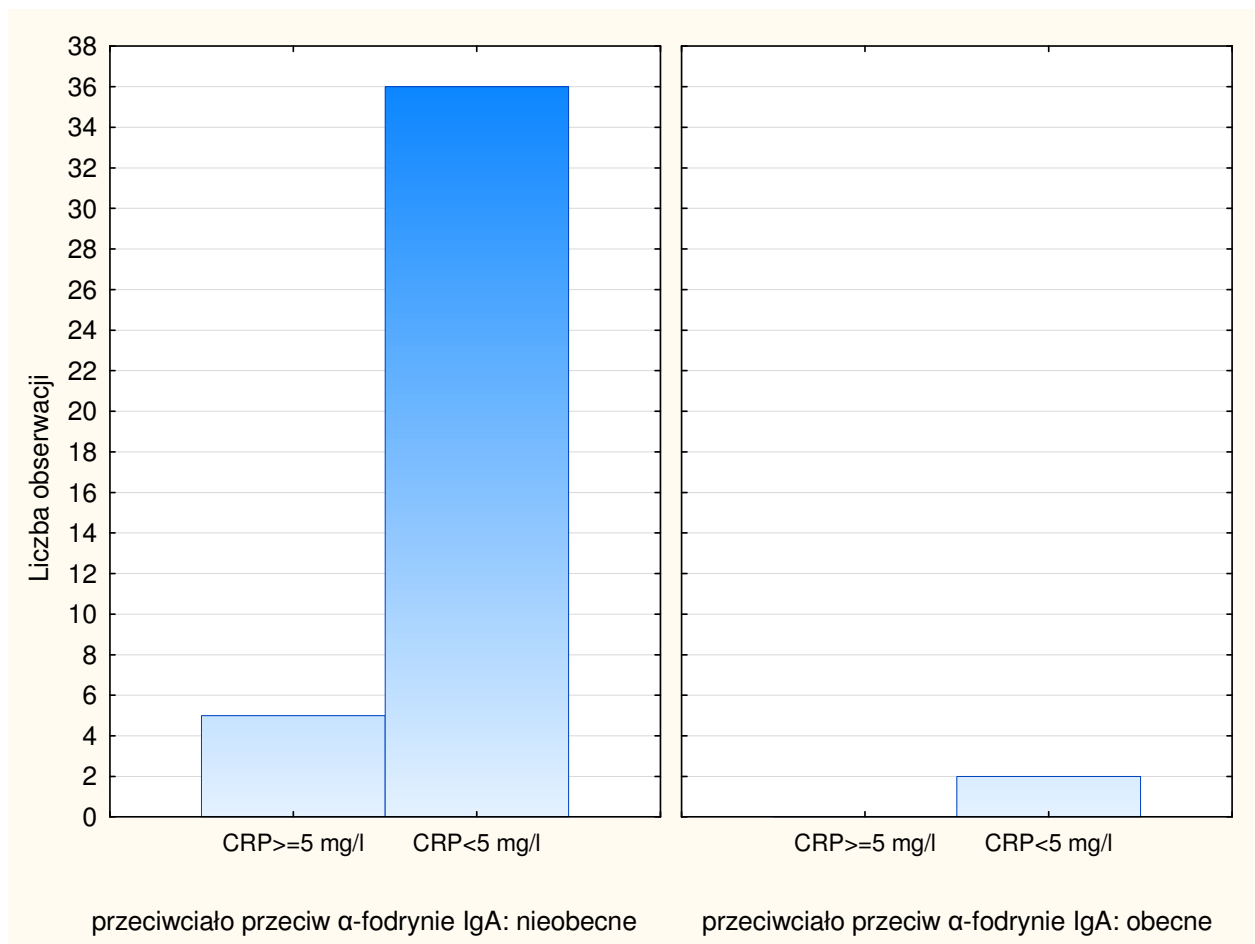
Nie wykazano istotności statystycznej w stężeniu CRP pomiędzy grupą z dodatnimi i z ujemnymi przeciwciałami. Wyodrębniono chorych z podwyższonym stężeniem CRP (≥ 5 mg/l) i przeprowadzono analizę statystyczną w obu grupach chorych.

Tab. 8. Różnice pomiędzy grupami A i B u chorych z podwyższonym CRP.

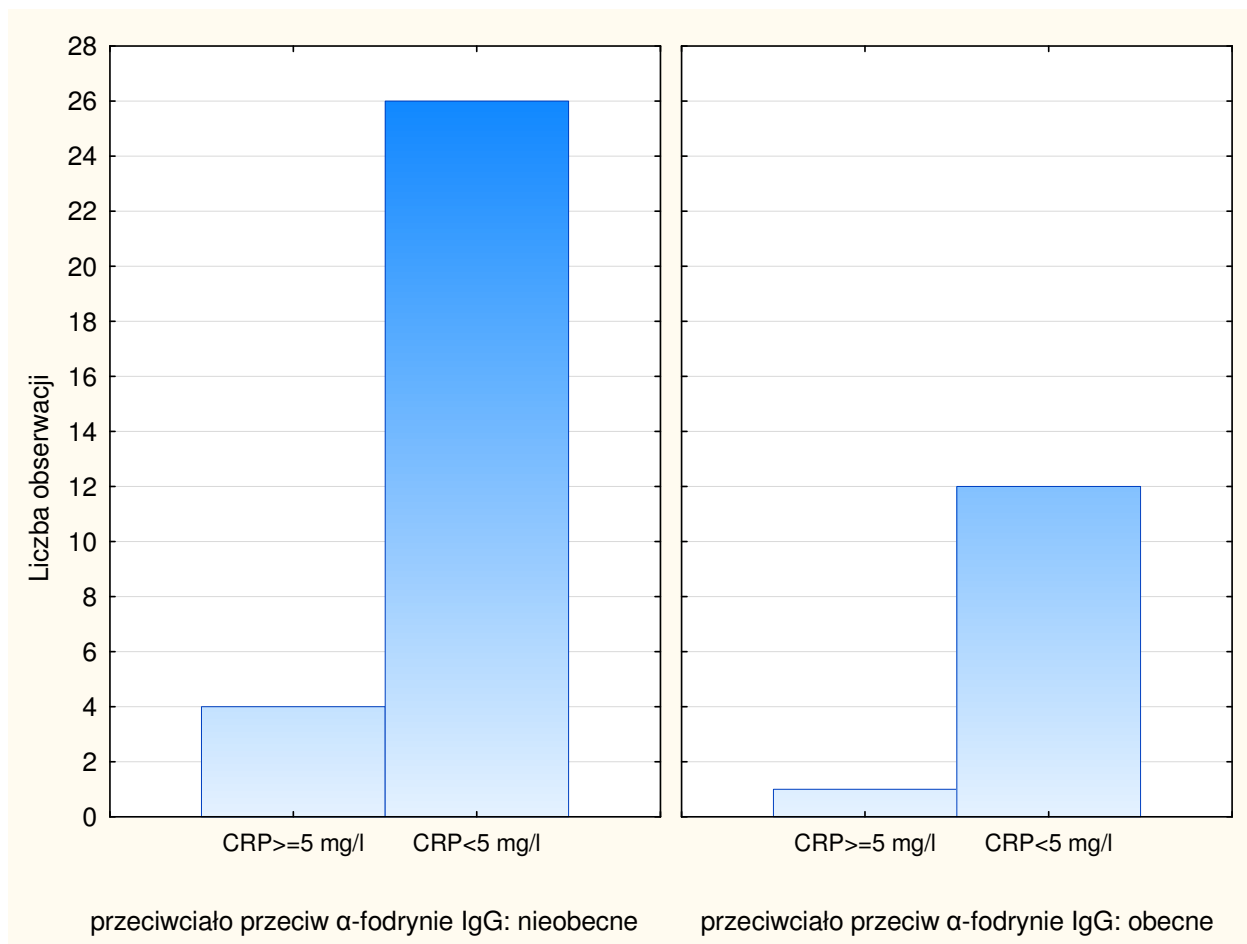
Parametr (Grupy)	Przeciwciała (dodatnie vs ujemne)
CRP (≥ 5 mg/l vs < 5 mg/l)	p>0.05



Ryc. 12. Występowanie podwyższonego stężenia CRP w grupie A i B.



Ryc. 13. Występowanie podwyższonego stężenia CRP u chorych z nieobecnymi i obecnymi przeciwciałami przeciwko α-fodrynie w klasie IgA.



Ryc. 14. Występowanie podwyższonego stężenia CRP u chorych z nieobecnyimi i obecnymi przeciwciałami przeciwko α-fodrynie w klasie IgG.

4.5.3. Stężenie hemoglobiny.

Obniżone stężenie hemoglobiny odnotowano u 17 chorych (35,4%). W grupie z dodatnimi przeciwciałami-u 12 chorych (40%), w grupie z ujemnymi przeciwciałami-u 5 chorych (27,7%).

Tab. 9. Charakterystyka stężenia hemoglobiny w zależności od grupy pacjentów.

	Grupa	Średnia	SD	Mediana	Min-Maks	Percentyl 10%	Percentyl 90%
HGB [g/dl]	A i B (n=48)	12.6	1.7	12.7	9.0-15.4	10.2	14.7
	A (n=18)	12.6	1.4	12.8	10.1-15.2	10.3	14.7
	B (n=30)	12.6	1.7	12.6	9.0-15.4	10.1	14.6

Tab. 10. Różnice w wartościach stężenia hemoglobiny pomiędzy grupami (A i B).

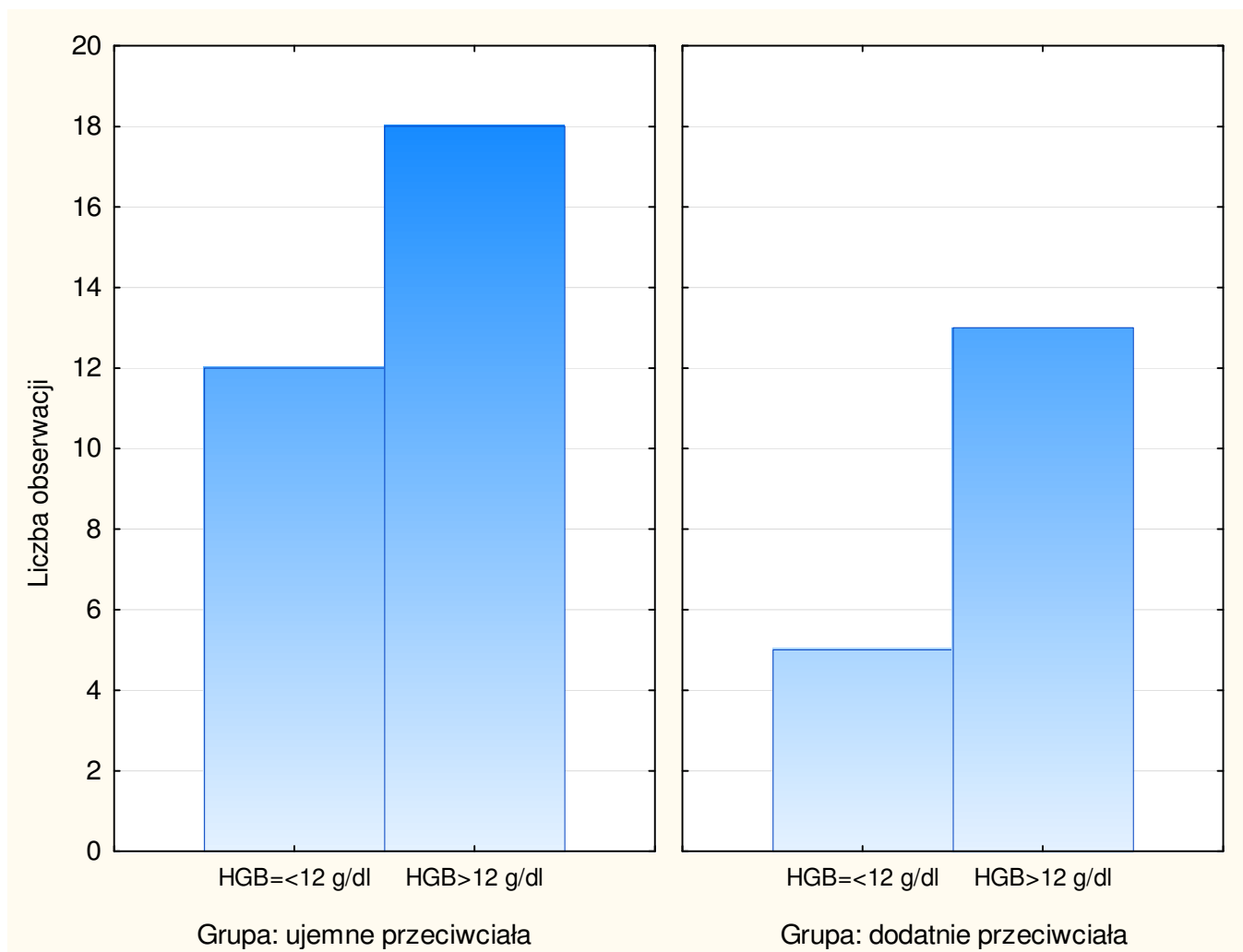
Parametr	U Mann-Whitney
HGB [g/dl]	p>0.05

Nie wykazano istotnej różnicy w stężeniu hemoglobiny pomiędzy chorymi z obecnymi i nieobecnymi przeciwciałami przeciwko α -fodrynie. Wyodrębniono chorych z obniżonym stężeniem hemoglobiny w surowicy krwi (≤ 12 g/dl) i przeprowadzono analizę statystyczną.

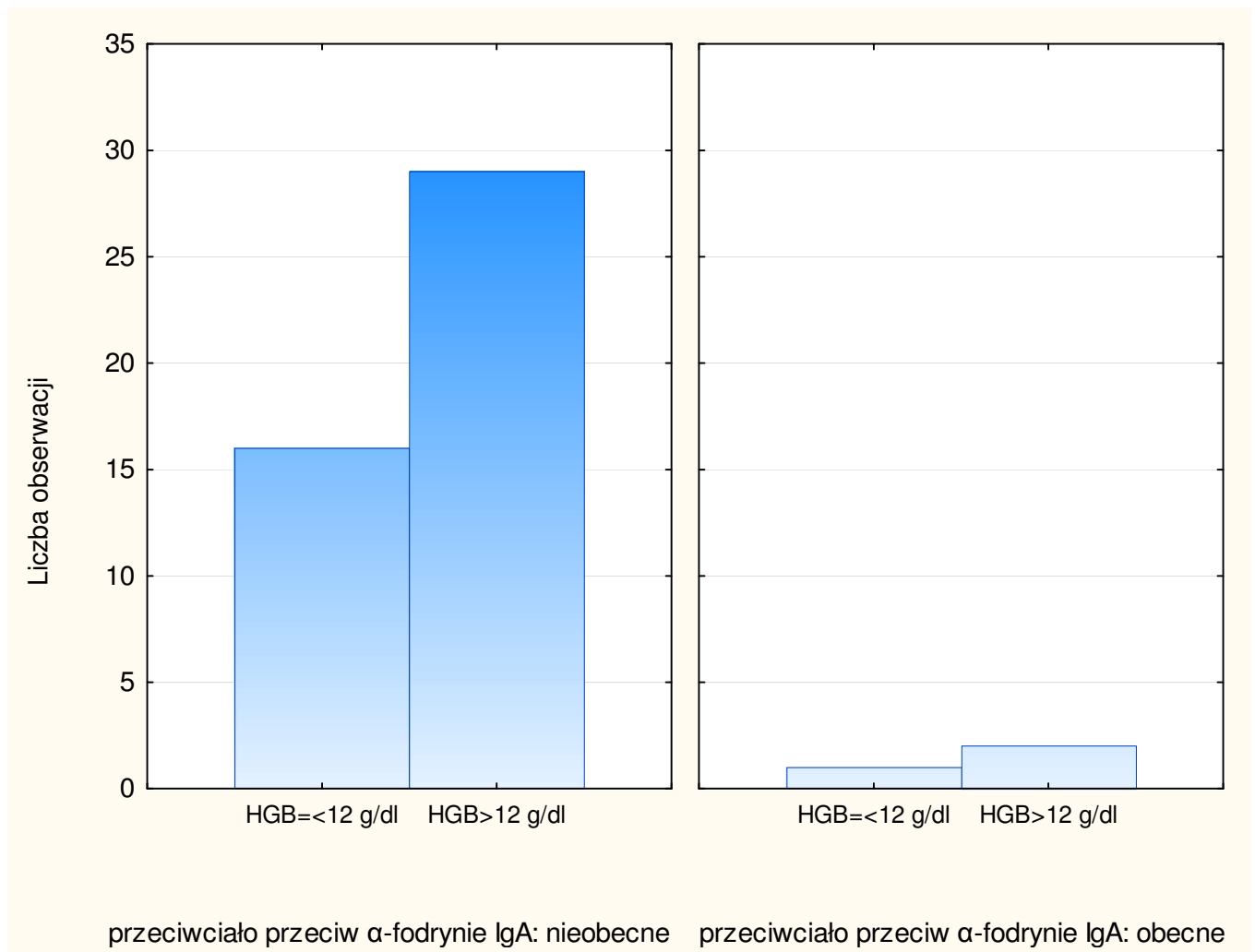
Tab. 11. Różnice pomiędzy grupami A i B dla obniżonych wartości hemoglobiny.

Parametr (Grupy)	Przeciwciała (dodatnie vs ujemne)
HGB (≤ 12 g/dl vs > 12 g/dl)	p>0.05

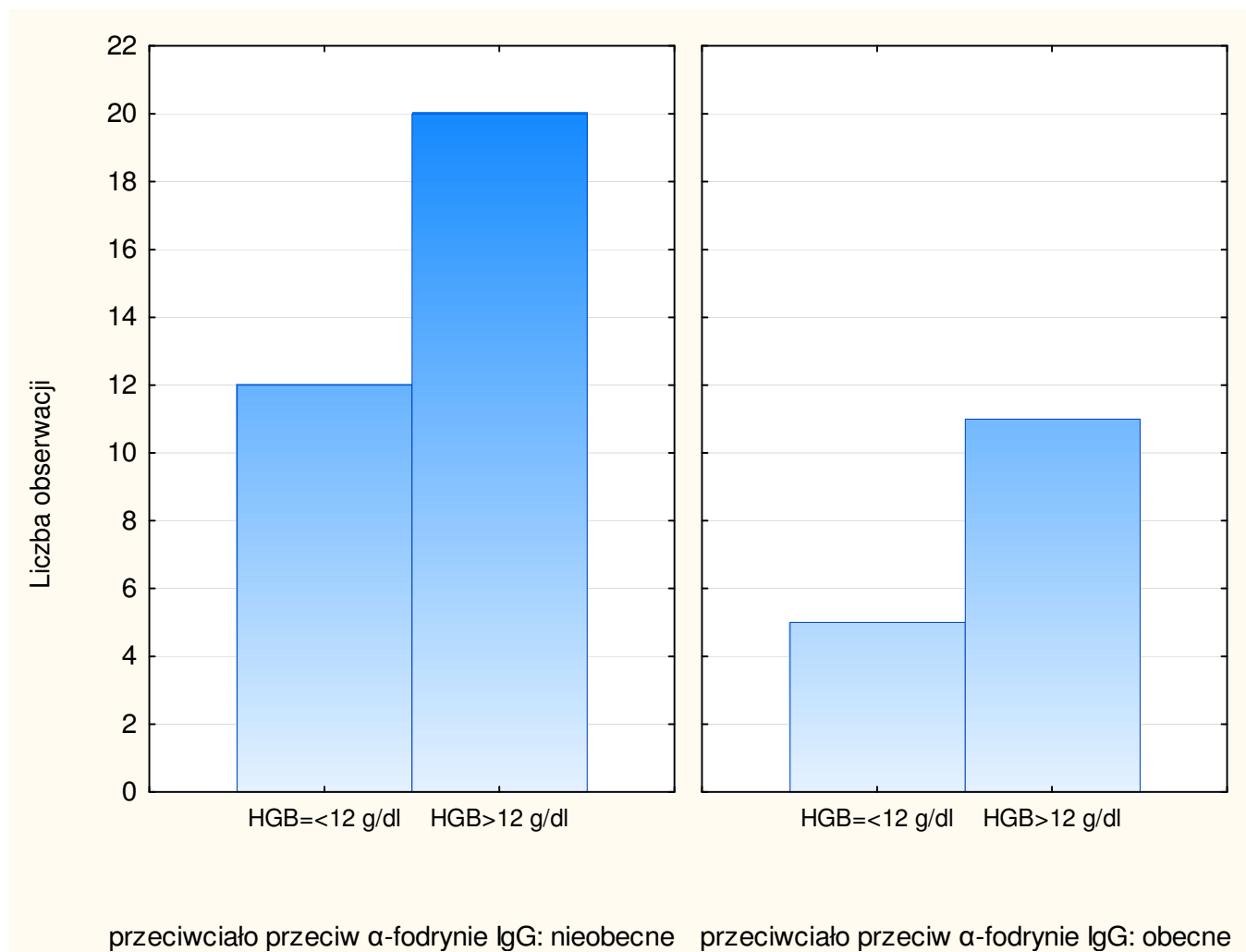
Nie wykazano różnic statystycznie istotnych.



Ryc. 15. Występowanie niedokrwistości w grupach A i B.



Ryc. 16. Występowanie niedokrwistości w grupie z nieobecnymi i obecnymi przeciwciałami przeciwko α -fodrynie w klasie IgA.



Ryc. 17. Występowanie niedokrwistości w grupie z nieobecnyymi i obecnymi przeciwciałami przeciwko α-fodrynie w klasie IgG.

4.3.4. Liczba leukocytów we krwi.

Obniżoną liczbę leukocytów stwierdzono łącznie u 16 chorych (33,3%). W grupie z dodatnimi przeciwciałami- u 5 chorych (27,7%), w grupie z ujemnymi przeciwciałami- u 11 osób (36,6%).

Tab. 12. Charakterystyka poziomu leukocytów krwi w zależności od grupy pacjentów.

	Grupa	Średnia	SD	Mediana	Min-Maks	Percentyl 10%	Percentyl 90%
WBC [G/l]	A i B (n=48)	5.0	2.3	4.4	1.8-13.6	3.2	8.2
	A (n=18)	4.7	1.3	4.4	2.3-7.8	3.5	6.8
	B (n=30)	5.3	2.8	4.3	1.8-13.6	3.2	8.9

Tab. 13. Różnice w wartościach liczby leukocytów pomiędzy grupami (A i B).

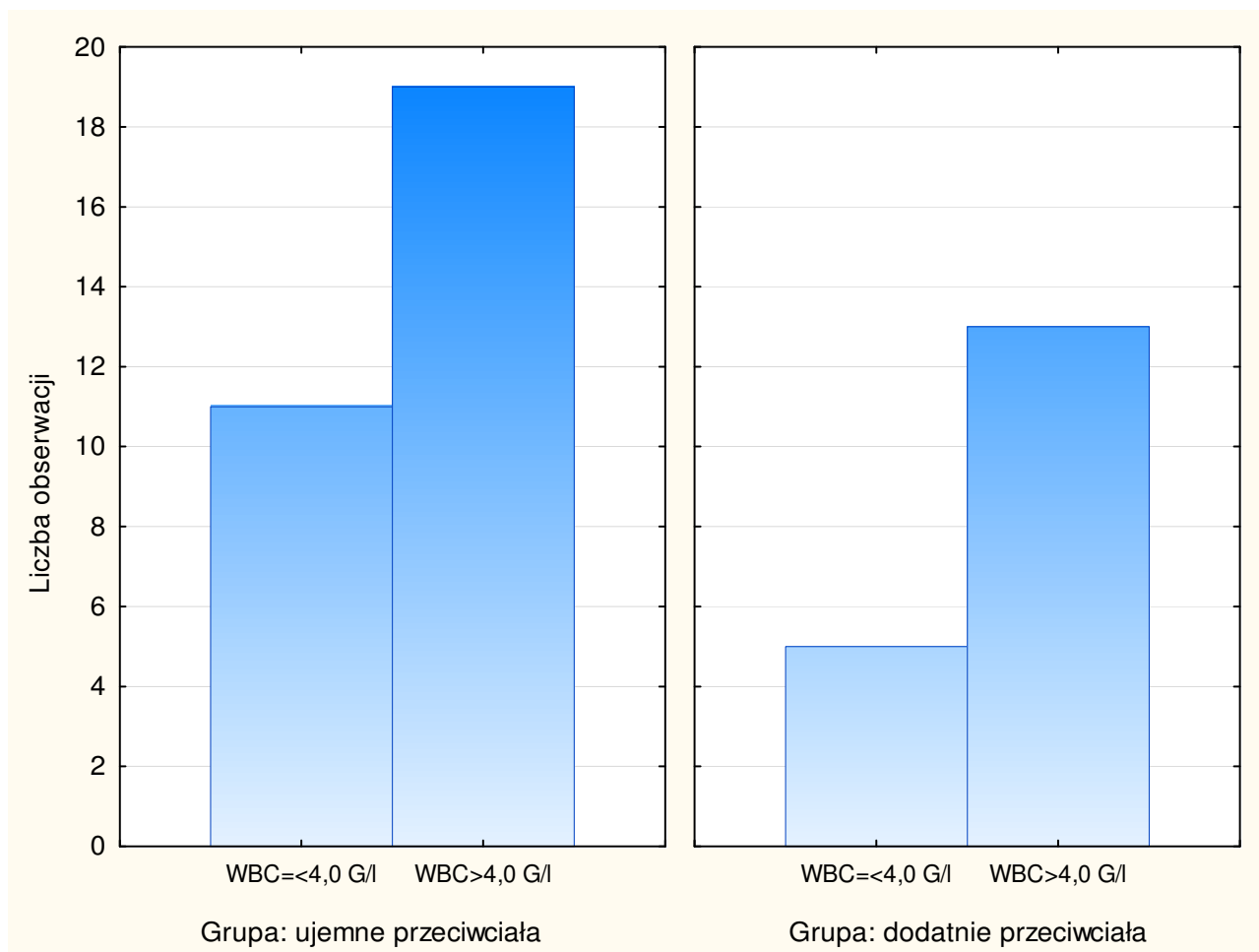
Parametr	U Mann-Whitney
WBC [G/l]	p>0.05

Nie wykazano istotnych różnic w liczbie leukocytów w krwi pomiędzy pacjentami z obecnymi i nieobecnymi przeciwciałami przeciwko α -fodrynie. Po wyodrębnieniu chorych z obniżoną liczbą leukocytów ($\leq 4,0$ G/l) ponownie przeprowadzono analizę statystyczną.

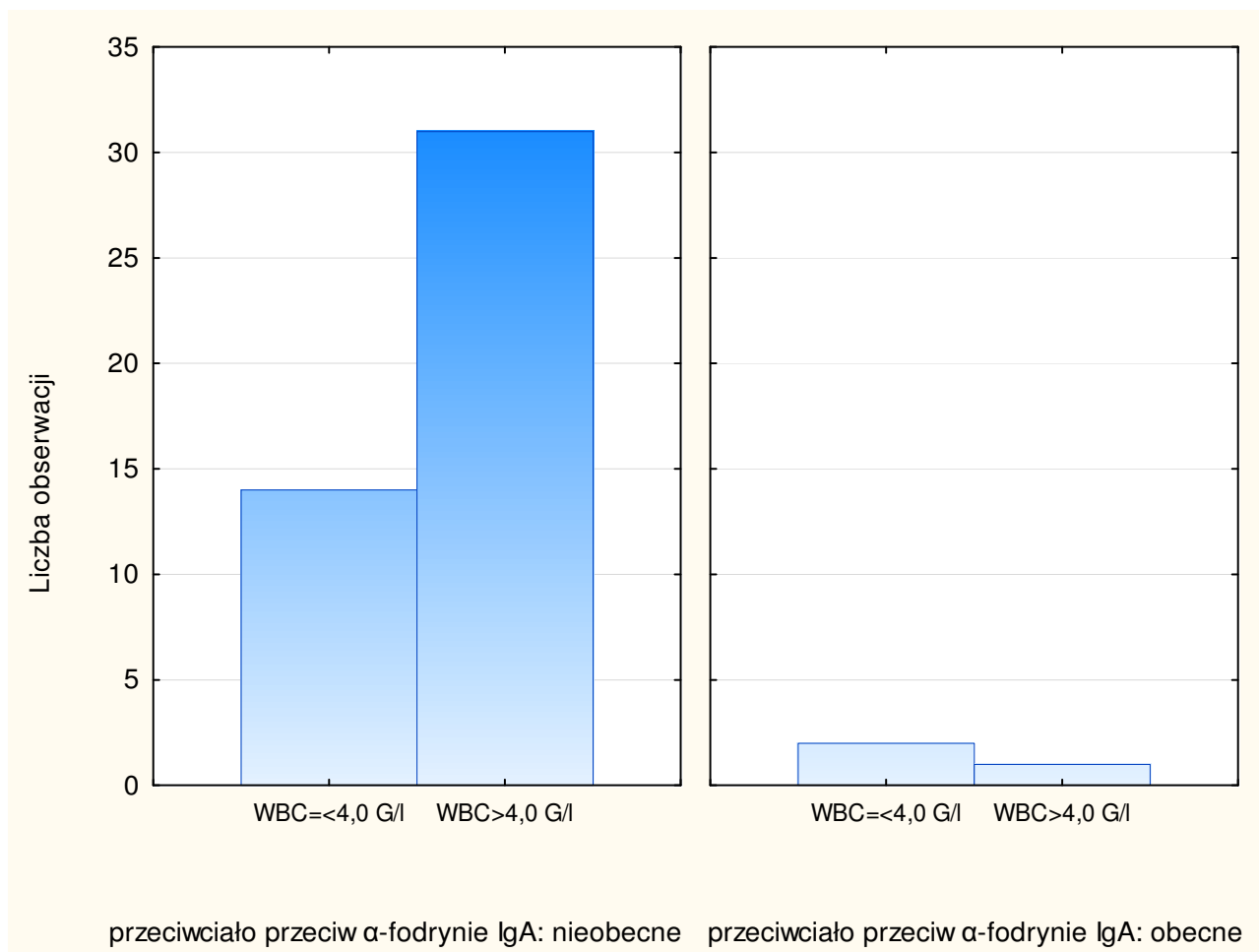
Tab. 14. Różnice w grupach A i B dla leukopenii.

Parametr (Grupy)	Przeciwciała (dodatnie vs ujemne)
WBC ($\leq 4,0$ G/l vs $> 4,0$ G/l)	p>0.05

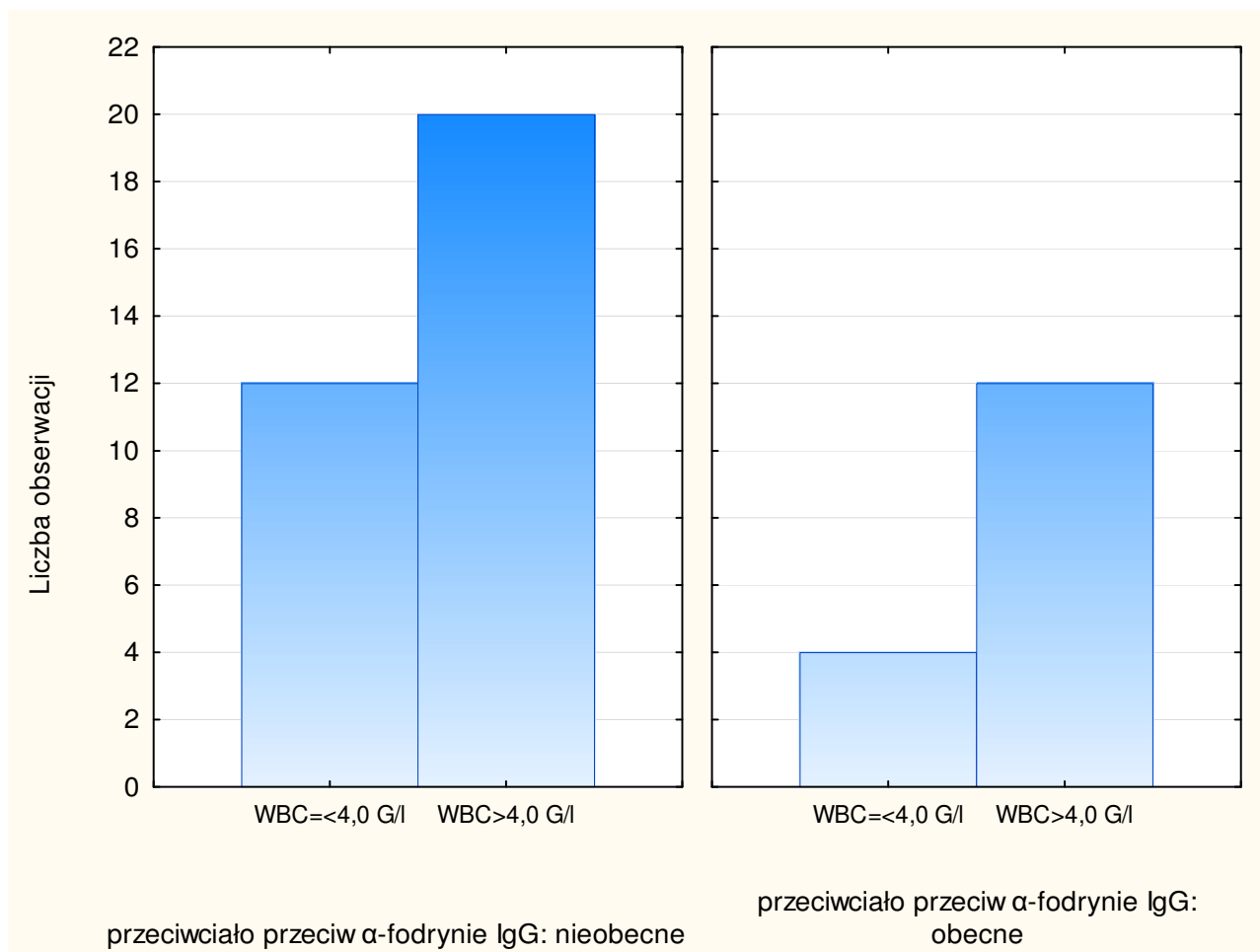
Również nie wykazano różnic istotnych statystycznie.



Ryc. 18. Występowanie leukopenii w grupie A i B.



Ryc. 19. Występowanie leukopenii u chorych z nieobecnymi i obecnymi przeciwciałami przeciwko α-fodrynie w klasie IgA.



Ryc. 20. Występowanie leukopenii u chorych z nieobecnyymi i obecnymi przeciwciałami przeciwko α-fodrynie w klasie IgG.

4.5.5. Liczba płytek krwi.

Obniżoną liczbę płytek krwi stwierdzono u 6 chorych (12,5%). W grupie z dodatnimi przeciwciałami- u 2 chorych (11,1%), w grupie z ujemnymi przeciwciałami- u 4 chorych (13,5%).

Tab. 15. Charakterystyka poziomu płytek krwi w zależności od grupy pacjentów.

	Grupa	Średnia	SD	Mediana	Min-Maks	Percentyl 10%	Percentyl 90%
PLT [G/l]	A i B (n=48)	245.3	83.8	241.0	44-540	157	325.0
	A (n=18)	256.4	94.7	259.0	44.0-456.0	139.0	383.0
	B (n=30)	238.6	77.5	231.5	132.0-540.0	159.5	309.0

Tab. 16. Różnice w wartościach liczby płytek krwi pomiędzy grupami (A i B).

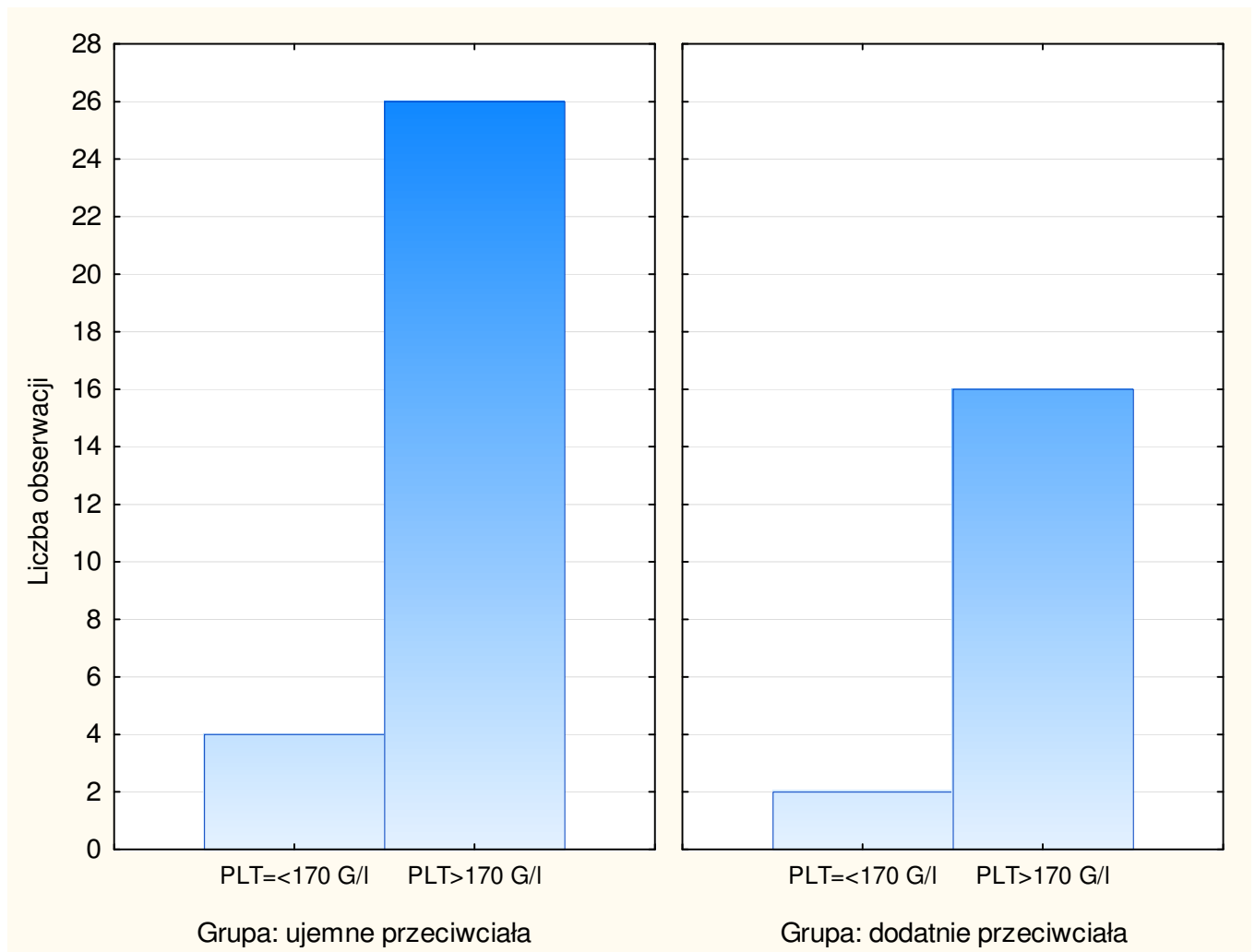
Parametr	U Mann-Whitney
PLT [G/l]	p>0.05

Nie wykazano różnic istotnych statystycznie w obu grupach chorych, dlatego przeprowadzono ponowną analizę po wyodrębnieniu chorych z obniżoną liczbą płytek krwi (≤ 170 G/l).

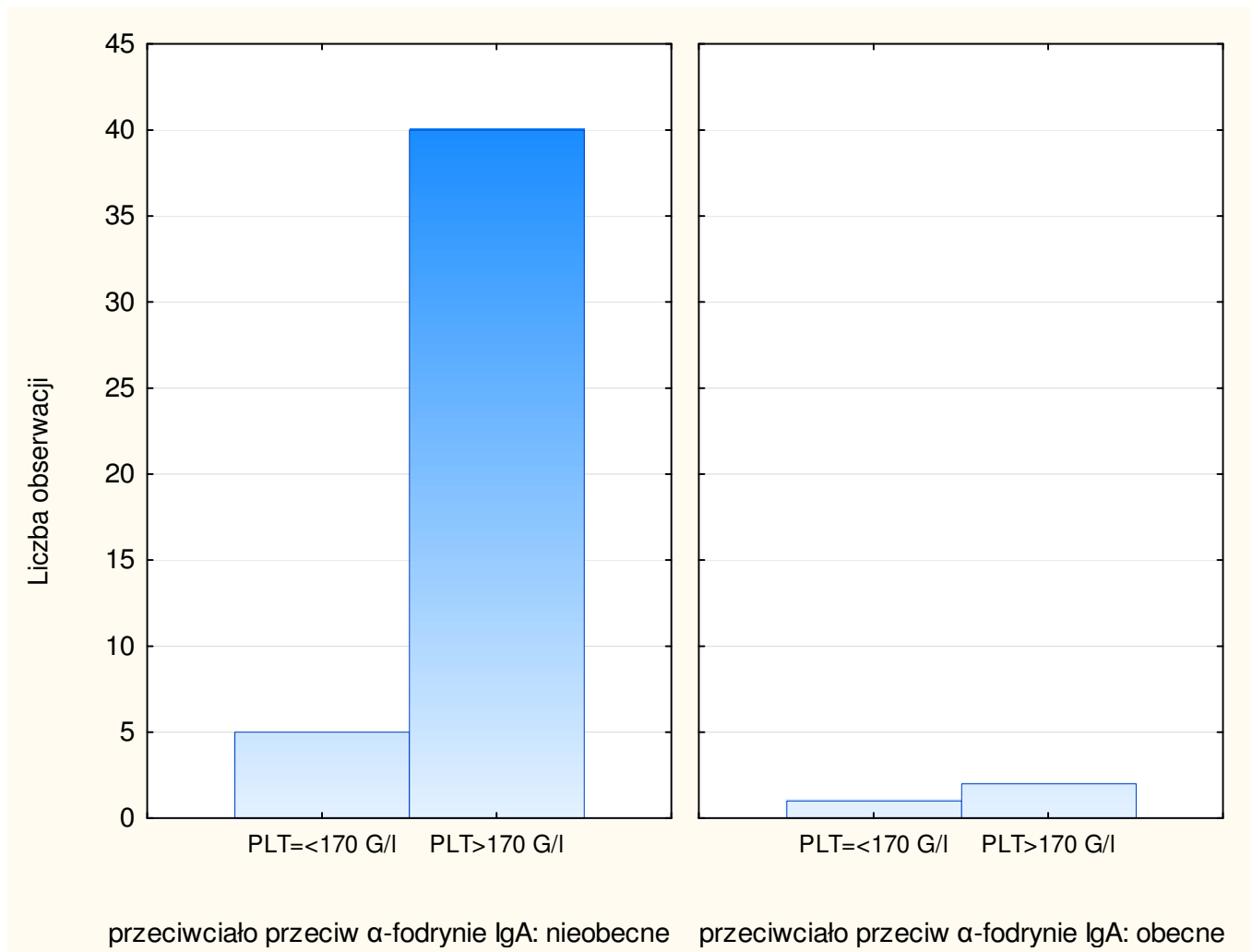
Tab. 17. Różnice pomiędzy grupami A i B dla trombocytopenii.

Parametr (Grupy)	Przeciwności (dodatnie vs ujemne)
PLT (≤ 170 G/l vs > 170 G/l)	p>0.05

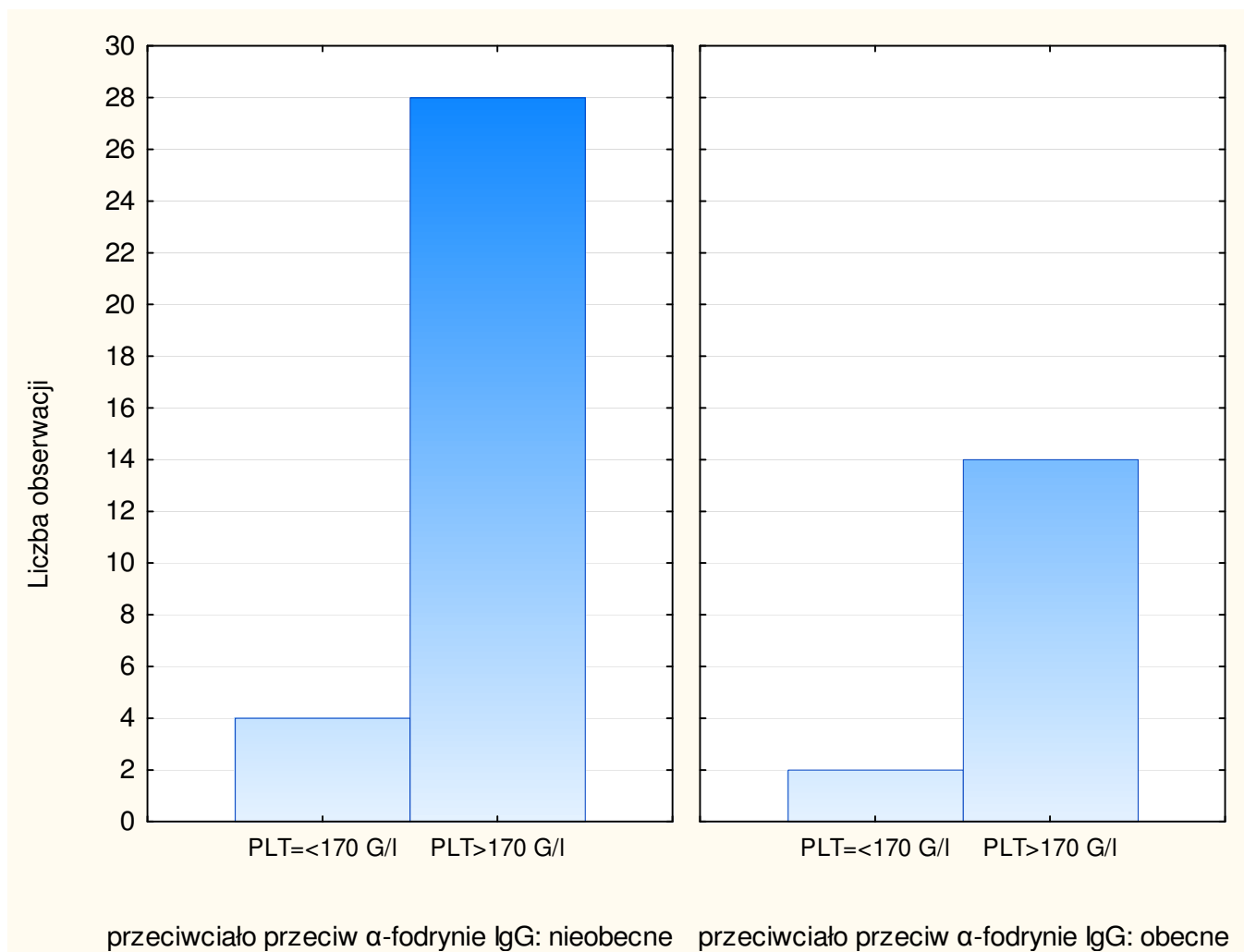
Nie stwierdzono różnic istotnych statystycznie.



Ryc. 21. Występowanie trombocytopenii w grupie A i B.



Ryc. 22. Występowanie trombocytopenii w grupie chorych z nieobecnymi i obecnymi przeciwciałami przeciwko α -fodrynie w klasie IgA.



Ryc. 23. Występowanie trombocytopenii w grupie chorych z nieobecnymi i obecnymi przeciwciałami przeciwko α-fodrynie w klasie IgG.

4.5.6. Stężenie białka całkowitego w surowicy.

Podwyższone stężenie białka całkowitego w surowicy krwi stwierdzono u 16 chorych (48,4%). W grupie z dodatnimi przeciwciałami- u 7 chorych (63,3%), w grupie z ujemnymi przeciwciałami- u 9 chorych (40,9%).

Tab. 18. Charakterystyka stężenia białka całkowitego w zależności od grupy pacjentów.

	Grupa	Średnia	SD	Mediana	Min-Maks	Percentyl 10%	Percentyl 90%
Białko całkowite [g/l]	A i B (n=48)	76.2	8.4	76.7	59.9-90.2	62.7	84.6
	A (n=11)	77.5	7.1	80.7	62.7-83.8	70.3	83.8
	B (n=22)	75.5	9.0	74.8	59.9-90.2	61.0	88.2

Tab. 19. Różnice w wartościach stężenia białka pomiędzy grupami (A i B).

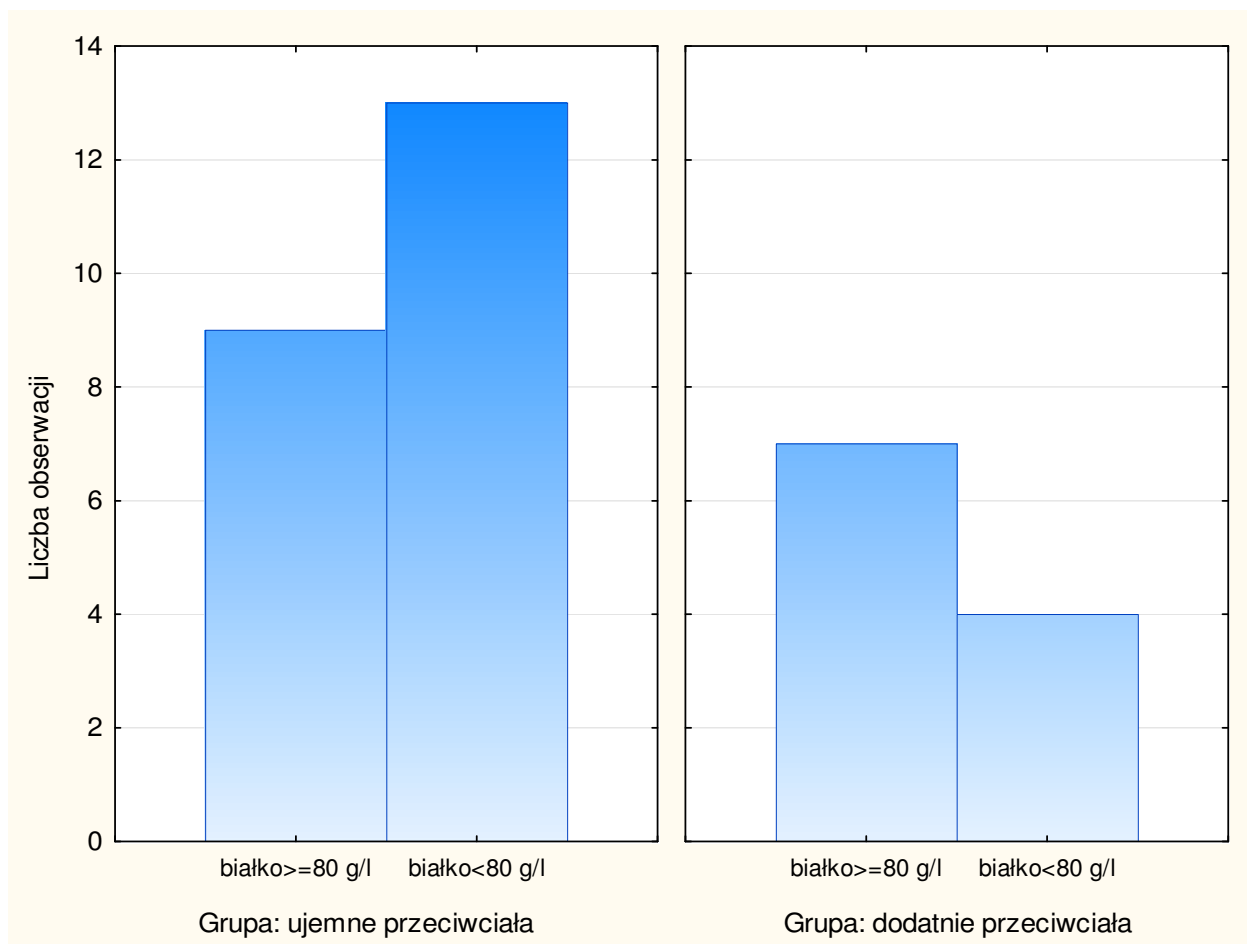
Parametr	U Mann-Whitney
Białko całkowite [g/l]	p>0.05

Nie stwierdzono istotnych statystycznie różnic pomiędzy chorymi z obecnymi i nieobecnymi przeciwciałami przeciwko α -fodrynie. Przeprowadzono analizę chorych z podwyższonym stężeniem białka całkowitego w surowicy (≥ 80 g/l).

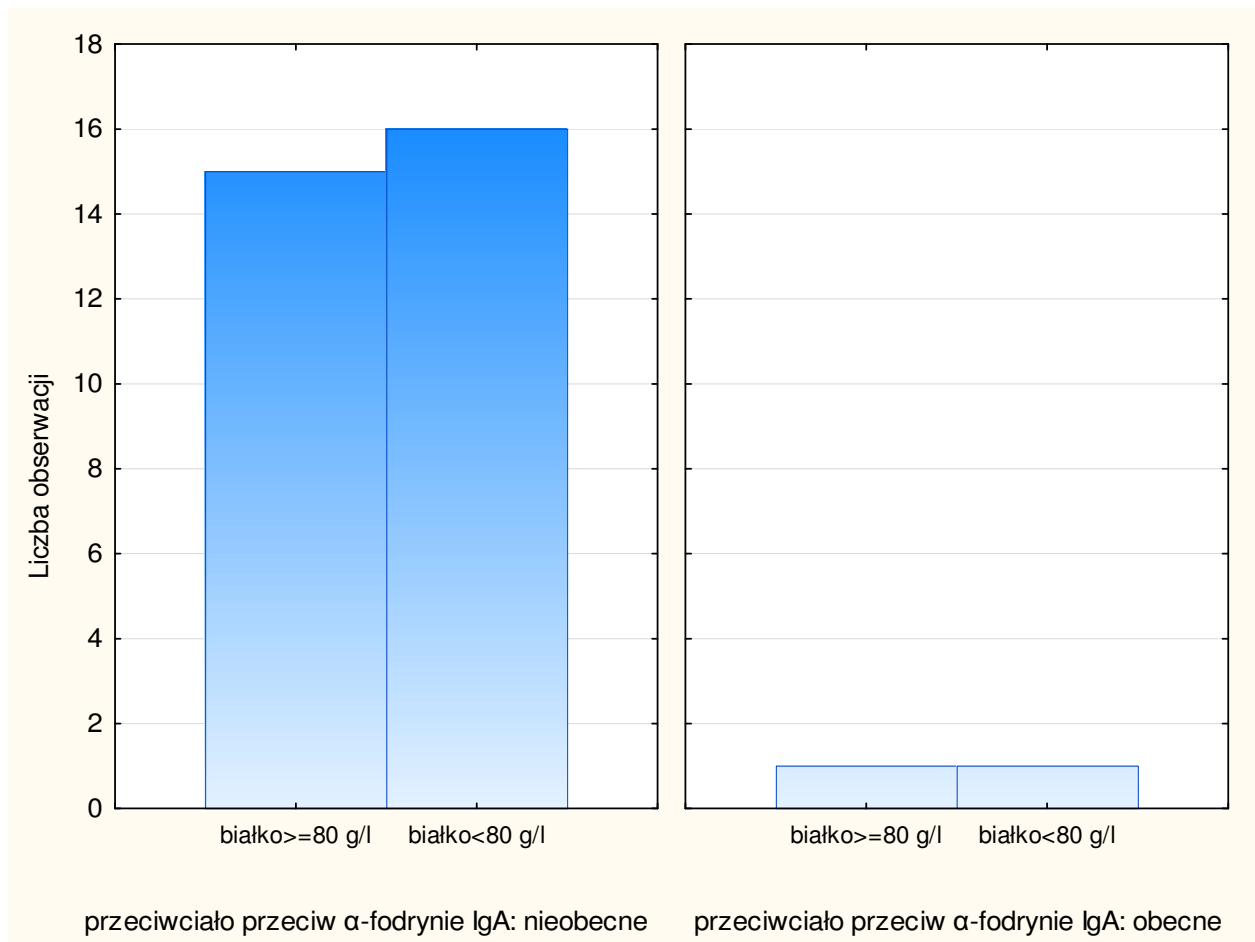
Tab. 20. Różnica pomiędzy grupami A i B dla podwyższone stężenia białka.

Parametr (Grupy)	Przeciwciała (dodatnie vs ujemne)
Białko całkowite (≥ 80 g/l vs < 80 g/l)	p>0.05

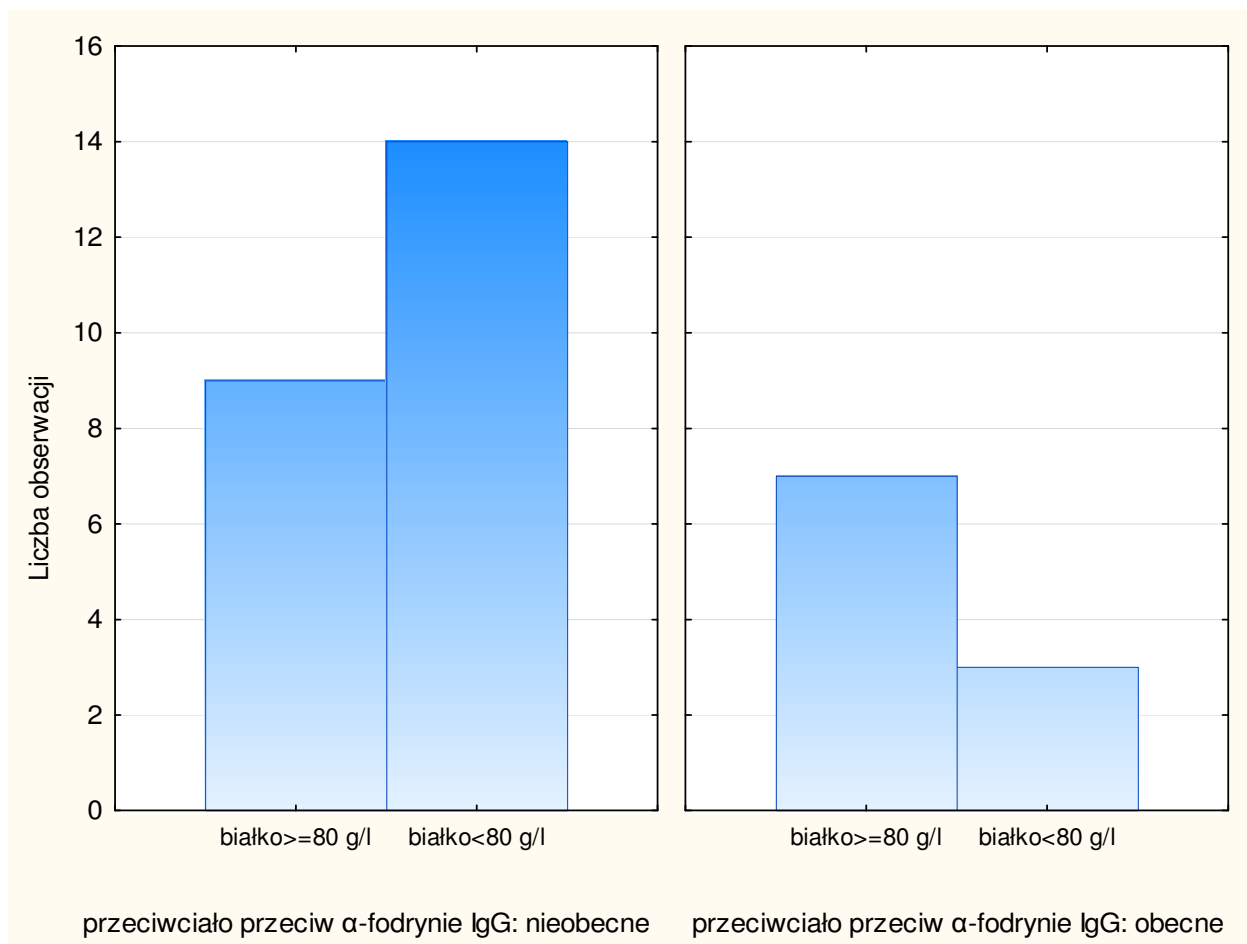
Nie stwierdzono istotnej statystycznie różnicy.



Ryc. 24. Występowanie podwyższonego stężenia białka całkowitego w grupie A i B.



Ryc. 25. Występowanie podwyższonego stężenia białka całkowitego w grupie chorych z nieobecnyimi i obecnymi przeciwciałami przeciw α -fodrynie w klasie IgA.



Ryc. 26. Występowanie podwyższonego stężenia białka całkowitego w grupie chorych z nieobecnymi i obecnymi przeciwciałami przeciw α -fodrynie w klasie IgG.

4.5.7. Hipergammaglobulinemia.

Podwyższone stężenie gammaglobulin stwierdzono jedynie u chorych z ujemnymi przeciwciałami- 10 chorych (45,4%)

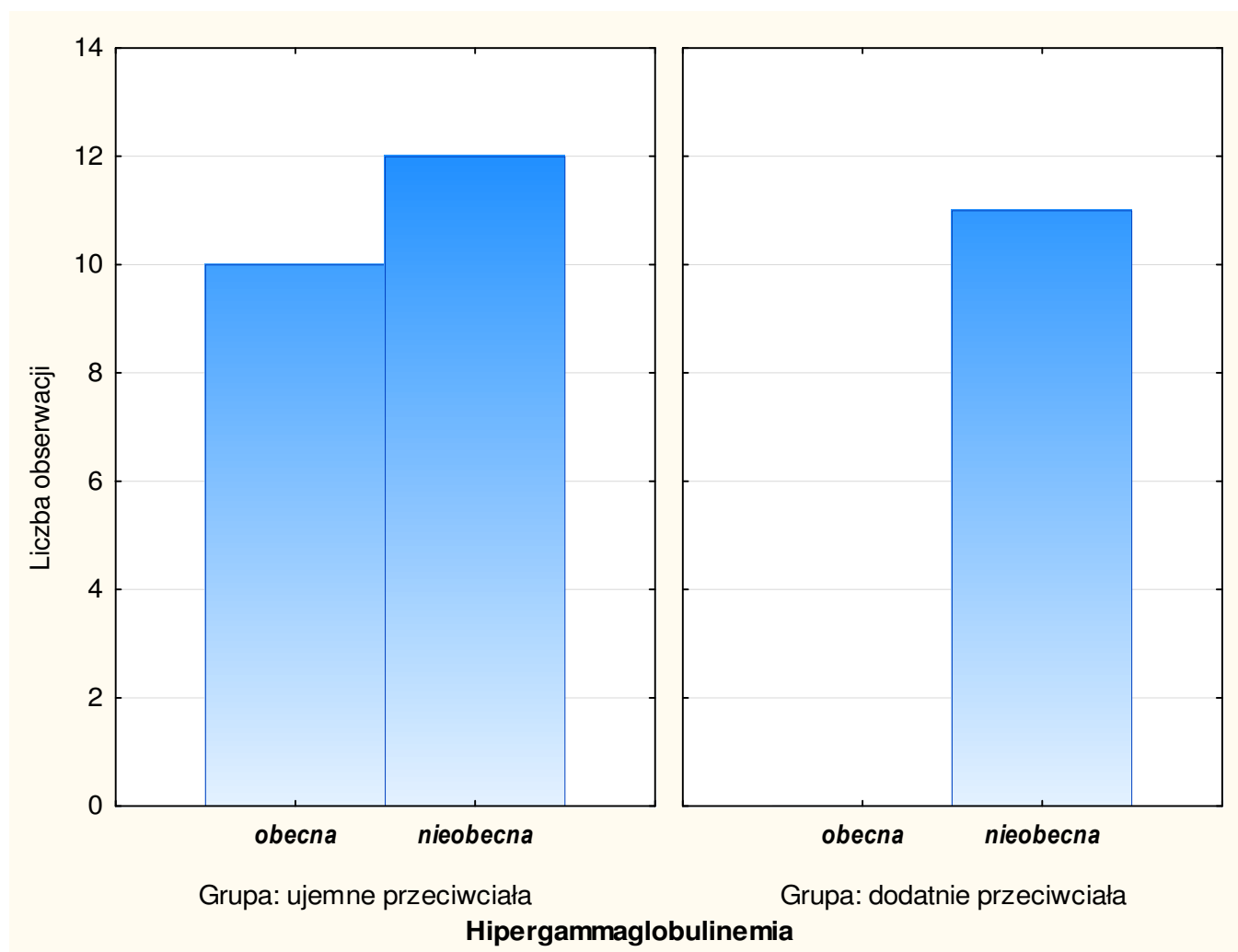
Tab. 21. Charakterystyka częstości występowania hipergammaglobulinemii w zależności od grupy pacjentów.

	Grupa	Liczebność
Hipergammaglobulinemia	A	0
	B	10

Tab. 22. Różnice w częstości występowania hipergammaglobulinemii pomiędzy grupami (A i B).

Parametr	χ^2 Pearsona
Hipergammaglobulinemia	$p < 0.01$

Występowanie hipergammaglobulinemii stwierdzono jedynie wśród chorych z ujemnymi przeciwciałami przeciwko α -fodrynie, co było istotne statystycznie.



Ryc. 27. Występowanie hipergammaglobulinemii w zależności od grupy pacjentów. Przedstawione różnice pomiędzy grupami (A i B) są istotne statystycznie (test χ^2 Pearsona, $p < 0.01$).

4.5.8. Przeciwciała przeciw SS/A.

Obecność przeciwciał przeciw SS/A stwierdzono łącznie u 47 chorych (97,9%). W grupie z dodatnimi przeciwciałami przeciwko α -fodrynie- u 17 chorych(94,4%), a w grupie z ujemnymi przeciwciałami- u wszystkich chorych. (100%)

Tab. 23. Charakterystyka częstości występowania przeciwciał przeciw SS/A w zależności od grupy pacjentów.

	Grupa	Liczebność
Przeciwciało przeciw SS/A	A	17
	B	30

Tab. 24. Różnice w częstości występowania przeciwciał przeciw SS/A pomiędzy grupami (A i B).

Parametr	χ^2 Pearsona
Przeciwciało przeciw SS/A	p>0.05

Nie wykazano istotnych statystycznie różnic w częstości występowania przeciwciał SS/A w obu grupach chorych.

4.5.9. Przeciwciała przeciw SS/B.

Obecność przeciwciał przeciw SS/B stwierdzono łącznie u 29 chorych (64,4%). W grupie z dodatnimi przeciwciałami przeciwko α -fodrynie- u 13 chorych(72,2%), a w grupie z ujemnymi przeciwciałami- u 16 chorych (53,3%).

Tab. 25. Charakterystyka częstości występowania przeciwciał przeciw SS/B pomiędzy grupami (A i B).

	Grupa	Liczebność
Przeciwciało przeciw SS/AB	A	13
	B	16

Tab. 26. Różnice w częstości występowania przeciwciał przeciw SS/B parametrów pomiędzy grupami (A i B).

Parametr	χ^2 Pearsona
Przeciwciało przeciw SS/B	p>0.05

Nie wykazano istotnej statystycznie różnicy w występowaniu przeciwciał przeciw SS/B u chorych z obecnymi i nieobecnymi przeciwciałami przeciwko α -fodrynie.

4.5.10. Badania laboratoryjne- zbiorcze zestawienie danych.

Tab. 27. Charakterystyka parametrów laboratoryjnych w zależności od grupy pacjentów.

	Grupa	Średnia	SD	Mediana	Min-Maks	Percentyl 10%	Percentyl 90%
OB. [mm/h]	A (n=18)	32.8	26.1	27.0	2.0-80.0	4.0	76.0
	B (n=30)	29.2	26.7	17.5	2.0-107.0	6.0	62.0
CRP [mg/l]	A (n=14)	1.8	2.2	0.6	0.0-6.6	0.0	4.6
	B (n=29)	2.4	4.6	0.6	0.0-20.0	0.0	11.0
HGB [g/dl]	A (n=18)	12.6	1.4	12.8	10.1-15.2	10.3	14.7
	B (n=30)	12.6	1.7	12.6	9.0-15.4	10.1	14.6
WBC [g/l]	A (n=18)	4.7	1.3	4.4	2.3-7.8	3.5	6.8
	B (n=30)	5.3	2.8	4.3	1.8-13.6	3.2	8.9
PLT [g/l]	A (n=18)	256.4	94.7	259.0	44.0-456.0	139.0	383.0
	B (n=30)	238.6	77.5	231.5	132.0-540.0	159.5	309.0

Białko całkowite [g/l]	A (n=11)	77.5	7.1	80.7	62.7-83.8	70.3	83.8
	B (n=22)	75.5	9.0	74.8	59.9-90.2	61.0	88.2

Nie wykazano jakichkolwiek istotnych statystycznie różnic w parametrach laboratoryjnych w zależności od rozpatrywanej grupy (A i B) pacjentów (test U Manna-Whitneya, $p > 0.05$ w większości analiz), z wyjątkiem OB i występowania hipergammaglobulinemii. Potwierdza to również statystyka opisowa, w której to różnice w uzyskanych średnich czy medianach są niewielkie, a w przypadku HGB nie ma ich wcale. Faktem godnym odnotowania jest duży rozrzut otrzymanych wyników, zwłaszcza dla OB, CRP, PLT oraz białka całkowitego, znajdujący odzwierciedlenie w wartościach SD oraz minimum i maksimum, zarówno dla grupy A jak i B. Brak różnic może wynikać z niskiej liczby chorych, zwłaszcza w grupie z obecnymi przeciwciałami przeciwko α -fodrynie, niejednorodnej grupy chorych (część z chorych leczono od kilku-kilkunastu lat, co niewątpliwie ma wpływ na poprawę parametrów laboratoryjnych), nierównomiernej liczby chorych w grupach.

Istotność statystyczną pomiędzy grupami A i B stwierdzono jedynie dla odczynu Bierackiego i hipergammaglobulinemii. W grupie chorych z obecnymi przeciwciałami przeciw α -fodrynie więcej chorych miało podwyższone OB (istotność statystyczna $p < 0,05$). Natomiast występowanie hipergammaglobulinemii stwierdzono tylko u chorych z ujemnymi przeciwciałami, co także było istotne statystycznie ($p < 0,01$).

Pomimo braku istotności statystycznej pewne różnice można znaleźć analizując dane procentowe. Podwyższone OB stwierdzono łącznie w grupie badanej u 54,1% chorych, natomiast w grupie A u 61,1%, a w grupie B u 50% chorych. Podobnych różnic można się doszukać analizując podwyższone stężenie białka całkowitego. W całej grupie badanej 48,4% chorych miało podwyższone stężenie białka całkowitego w surowicy krwi, natomiast w grupie A było to aż 63,6% chorych, a w grupie B tylko 40,9% chorych. Odwrotnie sytuacja przedstawia się dla obniżonego stężenia hemoglobiny i leukocytów we krwi oraz podwyższonego stężenia CRP- procentowo częściej odchylenia te stwierdzono u chorych z grupy B (z ujemnymi przeciwciałami przeciw α -fodrynie). Dane te przedstawiają się następująco: obniżone stężenia hemoglobiny we krwi- 35,4% chorych z całej grupy badanej, 40% z grupy B i 27,7% z grupy A; obniżone stężenie leukocytów we krwi- 33,3% chorych z całej grupy ba-

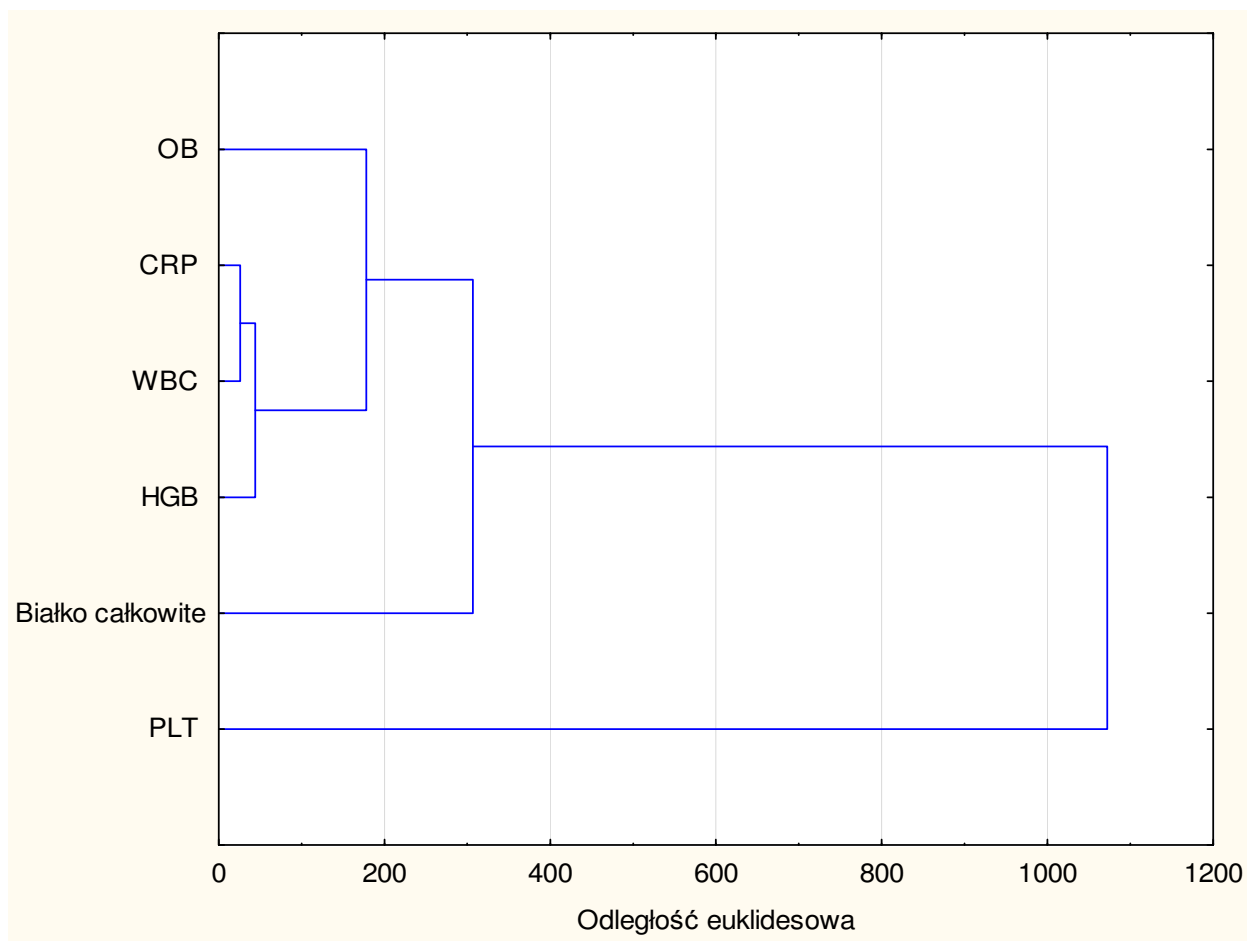
danej, 36,6% chorych z grupy B i 33,3% chorych z grupy A; natomiast dla podwyższonego stężenia CRP odpowiednio- 10,4%, 13,8% i 5,5%.

Tab. 28. Charakterystyka częstości występowania odchyleń w badaniach laboratoryjnych w zależności od grupy pacjentów. Liczby chorych podano w nawiasach, jeśli nie odpowiadały liczbie 18 (grupa A) i 30 (grupa B).

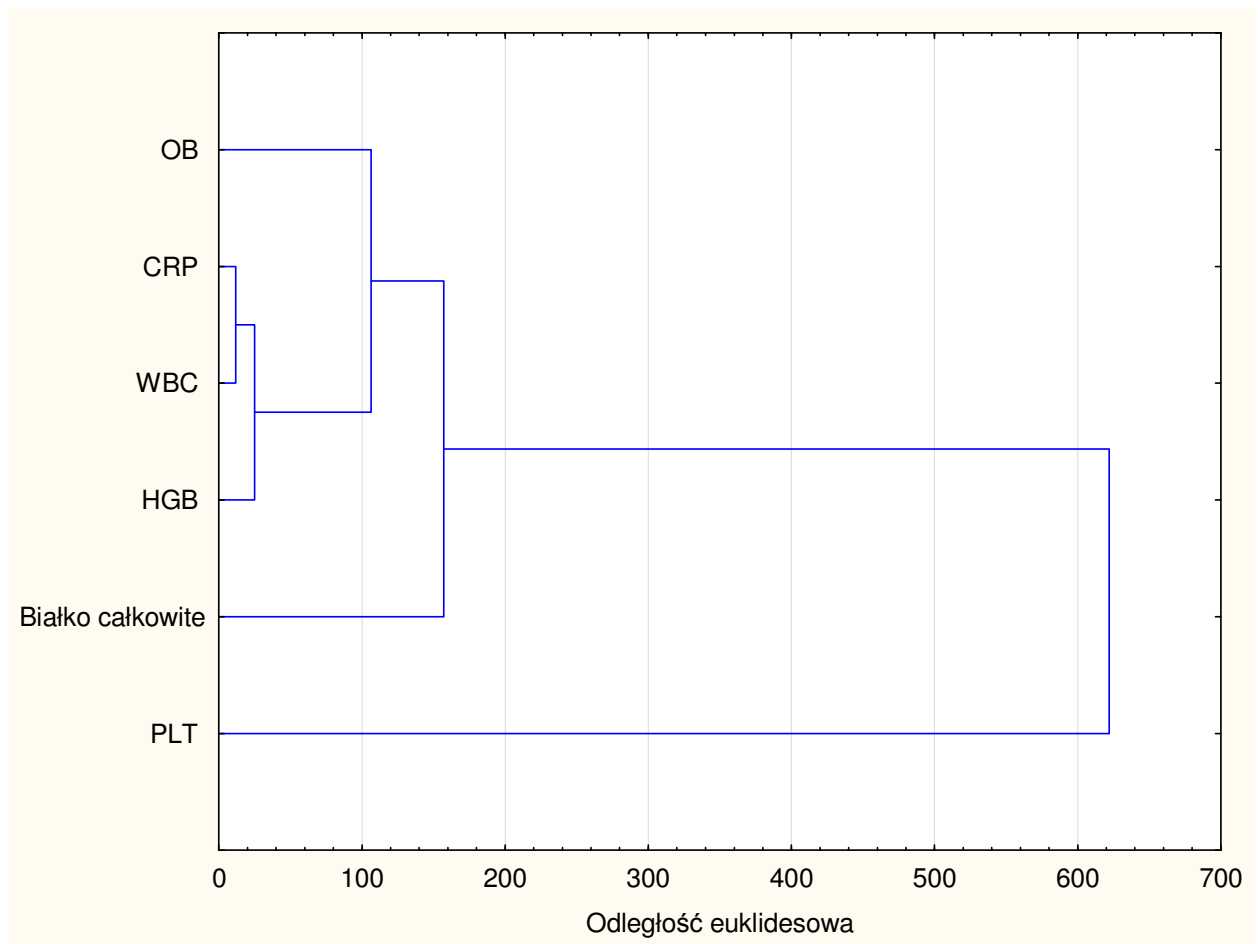
	Grupa	Liczebność
Podwyższone OB ≥ 20 mm/h	A	11
	B	15
Podwyższone stężenie CRP ≥ 5 mg/l	A	1 (n=14)
	B	4 (n=29)
Obniżone stężenie hemoglobiny ≤ 12 g/dl	A	5
	B	12
Obniżona liczba leukocytów ≤ 4 G/l	A	5
	B	11
Obniżona liczba płytek krwi ≤ 170 G/l	A	2
	B	4
Podwyższone stężenie białka całkowitego ≥ 80 g/l	A	7 (n=11)
	B	9 (n=22)

Tab. 29. Różnice w odchyleniach parametrów laboratoryjnych pomiędzy grupami (A i B).

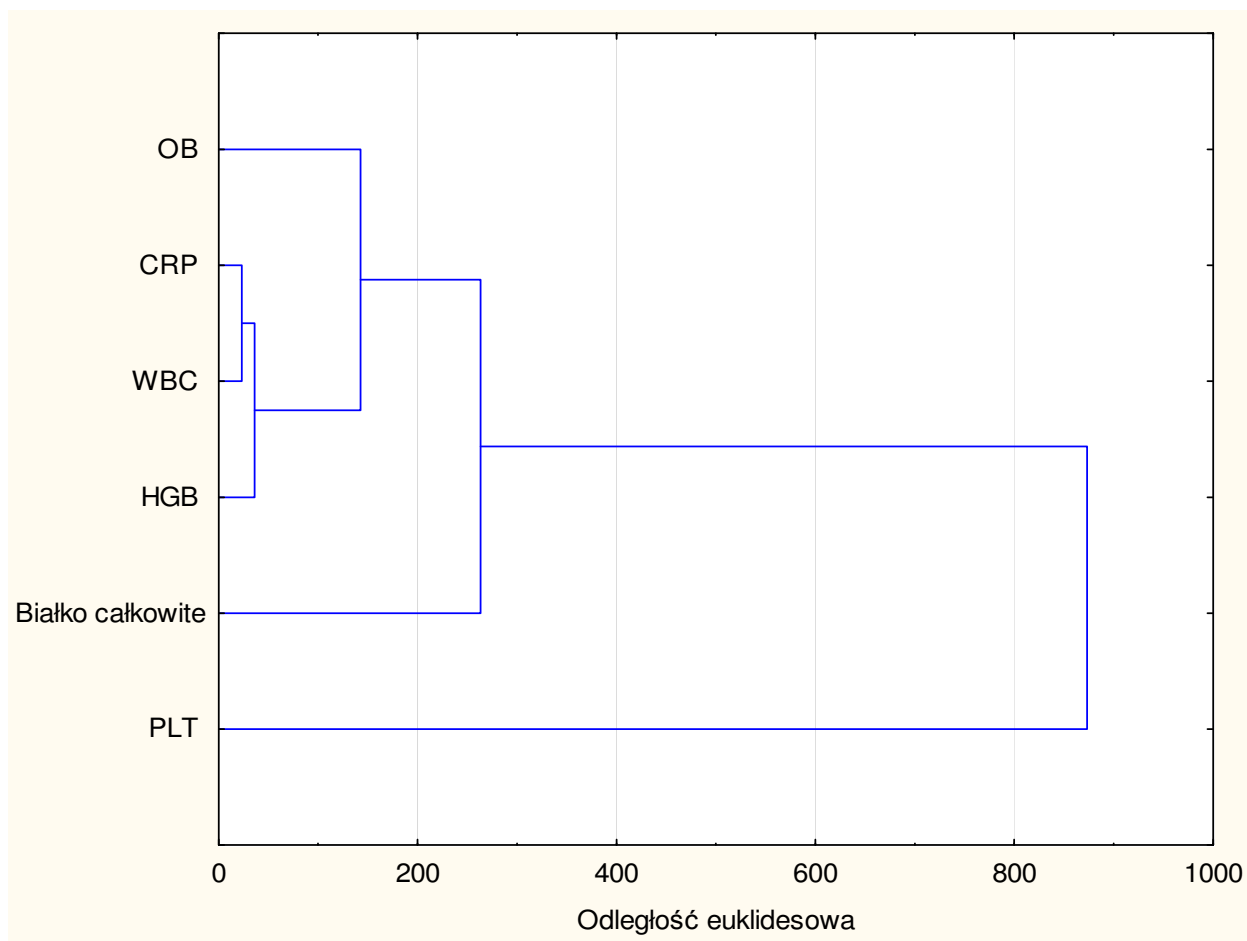
Parametr (Grupy)	Przeciwiała (dodatnie vs ujemne)
OB. (≥ 20 mm/h vs < 20 mm/h)	$p < 0.05$
CRP (≥ 5 mg/l vs < 5 mg/l)	$p > 0.05$
HGB (≤ 12 g/dl vs > 12 g/dl)	$p > 0.05$
WBC ($\leq 4,0$ G/l vs $> 4,0$ G/l)	$p > 0.05$
PLT (≤ 170 G/l vs > 170 G/l)	$p > 0.05$
Białko całkowite (≥ 80 g/l vs < 80 g/l)	$p > 0.05$



Ryc. 28. Analiza skupień parametrów laboratoryjnych dla pacjentów z pierwotnym zespołem Sjögrena (bez rozróżnienia przeciwciał).



Ryc. 29. Analiza skupień parametrów laboratoryjnych dla pacjentów z pierwotnym zespołem Sjögrena z dodatnimi przeciwciałami



Ryc. 30. Analiza skupień parametrów laboratoryjnych dla pacjentów z pierwotnym zespołem Sjögrena z ujemnymi przeciwciałami.

Tab. 30. Charakterystyka częstości występowania hipergammaglobulinemii i przeciwciał w zależności od grupy pacjentów.

	Grupa	Liczebność
Hipergammaglobulinemia	A	0(n=11)
	B	10(n=22)
Przeciwciało przeciw α-fodrynie IgG	A	16
	B	0
Przeciwciało przeciw α-fodrynie IgA	A	3
	B	0
Przeciwciało przeciw SS/A	A	17
	B	30
Przeciwciało przeciw SS/B	A	13
	B	16

Tab. 31. Różnice w częstości występowania poszczególnych parametrów pomiędzy grupami (A i B).

Parametr	χ^2 Pearsona
Hipergammaglobulinemia	$p < 0.01$
Przeciwciało przeciw SS/A	$p > 0.05$
Przeciwciało przeciw SS/B	$p > 0.05$

Wykazano istotne statystycznie różnice w częstości występowania hipergammaglobulinemii. W grupie chorych z obecnymi przeciwciałami przeciwko α -fodrynie nie stwierdzono występowania hipergammaglobulinemii. Nie wykazano natomiast jakichkolwiek istotnych statystycznie różnic w występowaniu przeciwciał SS/A oraz SS/B pomiędzy rozpatrywanymi grupami chorych (test χ^2 Pearsona, $p > 0.05$ w obu rozpatrywanych przypadkach).

Analizując dane procentowe widać różnicę w częstości występowania przeciwciał przeciw SS/B- mianowicie w całej grupie badanej przeciwciała te stwierdzono u 64,4% chorych, a grupie A u 72,2%, a grupie B- u 53,3%.

4.6. Objawy kliniczne.

Analizowano najczęściej występujące objawy kliniczne w przebiegu zespołu Sjögrena i szukano korelacji z występowaniem przeciwciał przeciwko α -fordynie. W analizie nie uwzględniono objawów suchości oczu i jamy ustnej, ponieważ objawy te prezentowało 100% chorych z obecnymi i nieobecnymi przeciwciałami.

4.6.1. Niedoczynność tarczycy.

Niedoczynność tarczycy stwierdzono łącznie u 11 chorych (22,9%). W grupie z obecnymi przeciwciałami- u 3 chorych (16,6%), w grupie z ujemnymi przeciwciałami- u 8 chorych (26,6%).

Tab. 32. Charakterystyka częstości występowania niedoczynności tarczycy w zależności od grupy pacjentów.

	Grupa	Liczebność
Niedoczynność tarczycy	A	3
	B	8

Tab. 33. Różnice w częstości występowania niedoczynności tarczycy pomiędzy grupami (A i B).

Schorzenie	χ^2 Pearsona
Niedoczynność tarczycy	p>0.05

Nie wykazano istotnej statystycznie różnicy w występowaniu niedoczynności tarczycy pomiędzy chorymi z obecnymi i nieobecnymi przeciwciałami przeciwko α -fodrynie.

4.6.2. Zapalenie błony naczyniowej oka/owrzodzenie rogówki.

Zajęcie błony naczyniowej oka i/lub owrzodzenie rogówki stwierdzono łącznie u 3 chorych (6,2%). W grupie z obecnymi przeciwciałami- u 1 chorego (5,5%), a w grupie z nieobecnymi przeciwciałami- u 2 chorych (6,6%).

Tab. 34. Charakterystyka częstości występowania zapalenia błony naczyniowej oka i/lub owrzodzenia rogówki w zależności od grupy pacjentów.

	Grupa	Liczebność
Zapalenie błony naczyniowej oka / Owrzodzenie rogówki	A	1
	B	2

Tab. 35. Różnice w częstości występowania zapalenia błony naczyniowej oka i/lub owrzodzenia rogówki pomiędzy grupami (A i B).

Schorzenie	χ^2 Pearsona
Zapalenie błony naczyniowej oka / Owrzodzenie rogówki	p>0.05

Nie wykazano istotnej statystycznie różnicy w występowaniu zajęcia rogówki i/lub błony naczyniowej oka pomiędzy dwoma grupami.

4.6.3. Zapalenie naczyń.

Objawy zapalenia naczyń stwierdzono łącznie u 5 chorych (10,4%). W grupie z obecnymi przeciwciałami-u 3 chorych (16,6%), a w grupie z nieobecnymi przeciwciałami-u 2 chorych (6,6%).

Tab. 36. Charakterystyka częstości występowania zapalenia naczyń w zależności od grupy pacjentów.

	Grupa	Liczebność
Zapalenie naczyń	A	3
	B	2

Tab. 37. Różnice w częstości występowania zapalenia naczyń pomiędzy grupami (A i B).

Schorzenie	χ^2 Pearsona
Zapalenie naczyń	p>0.05

Nie wykazano istotnej statystycznie różnicy w występowaniu zapalenia naczyń pomiędzy dwoma grupami.

4.6.4. Śródmiąższowe włóknienie płuc.

Śródmiąższowe włóknienie płuc potwierdzone badaniem tomografii komputerowej wysokiej rozdzielczości stwierdzono łącznie u 6 chorych (12,5%). W grupie z obecnymi przeciwciałami- u 4 chorych (22,2%), a w grupie z nieobecnymi przeciwciałami- u 2 chorych (6,6%).

Tab. 38. Charakterystyka częstości występowania śródmiąższowego włóknienia płuc w zależności od grupy pacjentów.

	Grupa	Liczebność
Śródmiąższowe włóknienie płuc	A	4
	B	2

Tab. 39. Różnice w częstości występowania śródmiąższowego włóknienia płuc pomiędzy grupami (A i B).

Schorzenie	χ^2 Pearsona
Śródmiąższowe włóknienie płuc	p>0.05

Nie wykazano istotnej statystycznie różnicy w występowaniu śródmiąższowego włóknienia płuc pomiędzy chorymi z obecnymi i nieobecnymi przeciwciałami przeciwko α -fodrynie.

4.6.5. Autoimmunologiczne zapalenie wątroby/pierwotna marskość żółciowa wątroby.

Zajęcie wątroby stwierdzono u jednego chorego (2,1%), jedynie w grupie z obecnymi przeciwciałami (5,5%).

Tab. 40. Charakterystyka częstości występowania autoimmunologicznego zapalenia wątroby lub pierwotnej marskości wątroby w zależności od grupy pacjentów.

	Grupa	Liczebność
Autoimmunologiczne zapalenie wątroby / Pierwotna marskość żółciowa	A	1
	B	0

Tab. 41. Różnice w częstości występowania autoimmunologicznego zapalenia wątroby lub pierwotnej marskości wątroby pomiędzy grupami (A i B).

Schorzenie	χ^2 Pearsona
Autoimmunologiczne zapalenie wątroby / Pierwotna marskość żółciowa	p>0.05

Nie stwierdzono istotnej statystycznie różnicy w częstości występowania autoimmunologicznego zapalenia wątroby lub pierwotnej marskości wątroby pomiędzy grupami z obecnymi i nieobecnymi przeciwciałami przeciwko α -fodrynie.

4.6.5. Kamica nerkowa.

Kamicę nerkową stwierdzono łącznie u 3 chorych (6,2%). W grupie z obecnymi przeciwciałami- u 1 chorego (5,5%), w grupie z nieobecnymi przeciwciałami- u 2 chorych (6,6%).

Tab. 42. Charakterystyka częstości występowania kamicy nerkowej w zależności od grupy pacjentów.

	Grupa	Liczebność
Kamica nerkowa	A	1
	B	2

Tab. 43. Różnice w częstości występowania kamicy nerkowej pomiędzy grupami (A i B).

Schorzenie	χ^2 Pearsona
Kamica nerkowa	p>0.05

Nie wykazano istotnych statystycznie różnic w występowaniu kamicy nerkowej pomiędzy dwoma grupami chorych.

4.6.6. Choroba rozrostowa układu krwiotwórczego.

Obecność chłoniaka stwierdzono łącznie u 2 chorych (4,1%), byli to chorzy z grupy z ujemnymi przeciwciałami (6,6%).

Tab. 44. Charakterystyka częstości występowania chłoniaka w zależności od grupy pacjentów.

	Grupa	Liczebność
Chłoniak	A	0
	B	2

Tab. 45. Różnice w częstości występowania chłoniaka pomiędzy grupami (A i B).

Schorzenie	χ^2 Pearsona
Chłoniak	p>0.05

Obecność chłoniaka stwierdzono jedynie u chorych z ujemnymi przeciwciałami przeciwko α -fodrynie, jednak nie wykazano różnicy istotnej statystycznie.

4.6.7. Objawy kliniczne- zestawienie zbiorcze.

Tab. 46. Charakterystyka częstości występowania schorzeń w zależności od grupy pacjentów.

	Grupa	Liczebność
Niedoczynność tarczycy	A	3
	B	8
Zapalenie błony naczyniowej oka / Owrzodzenie rogówki	A	1
	B	2
Zapalenie naczyń	A	3
	B	2
Śródmiąższowe włóknienie płuc	A	4
	B	2
Autoimmunologiczne zapalenie wątroby / Pierwotna marskość żół- ciowa	A	1
	B	0
Kamica nerkowa	A	1
	B	2
Chłoniak	A	0
	B	2

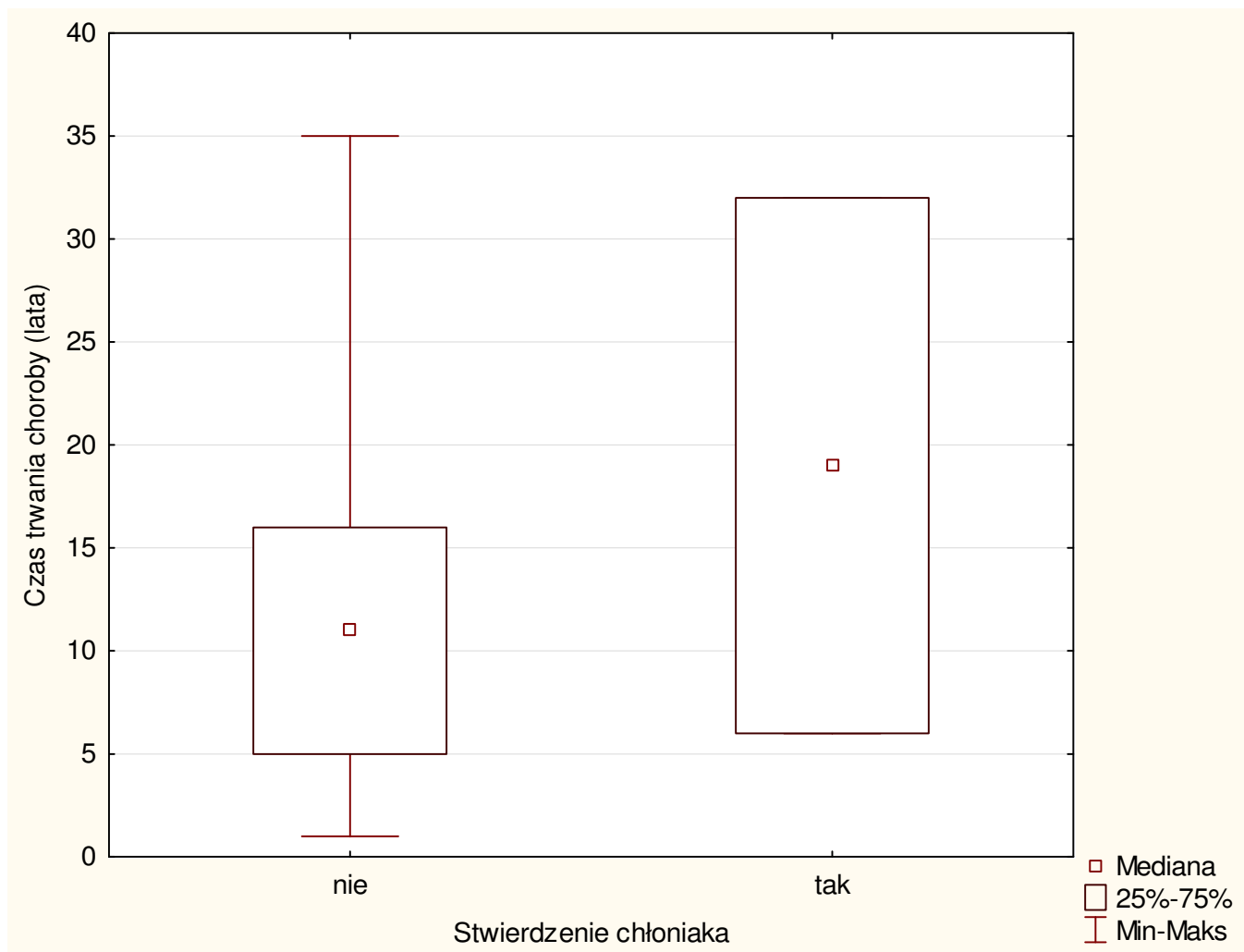
Tab. 47. Różnice w częstości występowania poszczególnych schorzeń pomiędzy grupami (A i B).

Schorzenie	χ^2 Pearsona
Niedoczynność tarczycy	p>0.05
Zapalenie błony naczyniowej oka / Owrzodzenie rogówki	p>0.05
Zapalenie naczyń	p>0.05
Śródmiąższowe włóknienie płuc	p>0.05
Autoimmunologiczne zapalenie wątroby / Pierwotna marskość żółciowa	p>0.05
Kamica nerkowa	p>0.05
Chłoniak	p>0.05

Tab. 48. Schorzenia związane z czasem trwania choroby

	Test U Manna-Whitneya		
	Bez rozróżnienia	Ujemne	Dodatnie
Niedoczynność tarczycy	p>0.05	p>0.05	p>0.05
Zapalenie błony	p>0.05	p>0.05	p>0.05
Zapalenie naczyń	p>0.05	p>0.05	p>0.05
Śródmiąższowe	p>0.05	p>0.05	p>0.05
Autoimmunologiczne	p>0.05	p>0.05	p>0.05
Kamica	p>0.05	p>0.05	p>0.05
Chłoniak	p<0.05	p>0.05	p>0.05

Chorzy u których wystąpił chłoniak byli istotnie statystycznie dłużej chorzy (>15 lat trwania choroby)



Ryc. 31. Stwierdzenie chłoniaka w zależności od czasu trwania choroby.

Nie wykazano jakichkolwiek istotnych statystycznie różnic w częstości występowania poszczególnych schorzeń pomiędzy grupami pacjentów z obecnymi i nieobecnymi przeciwciałami przeciwko α -fodrynie. Niemniej jednak, jak wynika z tabeli przedstawiającej ilość chorych z danym objawem klinicznym, w grupie z obecnymi przeciwciałami przeciwko α -fodrynie stwierdzono częstsze występowanie zapalenia naczyń, śródmiąższowego włóknienia płuc i zajęcia wątroby. Zapalenia naczyń stwierdzono w całej grupie badanej u 10,4% chorych, w grupie A u 16,6% chorych, a w grupie B zaledwie u 6,6%. Śródmiąższowe włóknienie płuc stwierdzono w całej grupie badanej u 12,5% chorych, w grupie A u 22,2%, natomiast w grupie B tylko u 6,6% chorych. Zajęcie wątroby stwierdzono w całej grupie badanej u 2,1% chorych, w grupie A u 5,5%, natomiast nie stwierdzono u chorych z grupy B. Przeciwnie przedstawia się sytuacja dla występowania niedoczynności tarczycy i chłoniaka-schorzenia te stwierdzono procentowo częściej w grupie B. Niedoczynność tarczycy w całej

grupie badanej obserwowano u 22,9% chorych, w grupie B u 26,6% chorych, a w grupie A- u 16,6%. Natomiast chłoniaka stwierdzono w całej grupie badanej u 4,1% chorych, w grupie B u 6,6%, natomiast nie stwierdzono żadnego przypadku w grupie A.

Podsumowując analizę przedstawionych wyżej wyników można stwierdzić, że jedyna statystycznie istotna różnica pomiędzy grupami dotyczy podwyższonego OB (grupa A) i hipergammaglobulinemii (grupa B). Nie znaleziono istotności statystycznych w występowaniu najczęstszych objawów narządowych u chorych w grupie A. Natomiast analizując dane procentowe u chorych w grupie A częściej stwierdzano podwyższone OB, podwyższone stężenie białka całkowitego w surowicy krwi, obecność przeciwciał przeciw SS/B, procentowo częściej stwierdzono także obecność zapalenia naczyń, włóknienia śródmiąższowego płuc oraz zajęcia wątroby. Także pierwsze objawy choroby występowały u młodszych chorych.

5. Dyskusja

Zespół Sjögrena to najczęściej występująca choroba autoimmunologiczna po reumatoidalnym zapaleniu stawów. Jednak ze względu na niewielkie nasilenie dolegliwości stawowych pacjenci z zespołem Sjögrena często przez wiele lat nie mają prawidłowo postawionego rozpoznania. Są leczeni przez okulistów, laryngologów, lekarzy rodzinnych, ortopedów, czasami przez hematologów. Jest to spowodowane różnorodnością objawów w przebiegu choroby. Najbardziej charakterystyczne dla zespołu Sjögrena, suche zapalenie spojówek i jamy ustnej, jest często leczone samodzielnie przez pacjentów lekami dostępnymi bez recepty.

W przebiegu zespołu Sjögrena dochodzi do nacieków limfocytarnych w obrębie gruczołów egzokrynnych, ale także innych narządów i układów. Z tego właśnie wynika różnorodność objawów w przebiegu choroby. W kryteriach diagnostycznych z 2002 roku uwzględnionych w tej pracy znalazły się zarówno kryteria podmiotowe, jak i wyniki badań laboratoryjnych i obrazowych oraz histopatologicznych.

Pierwotny zespół Sjögrena stwierdza się u około 0,5-1% populacji, występowanie wtórnego zespołu szacuje się nawet na 1-4% populacji. Kobiety chorują dziewięć razy częściej niż mężczyźni. Początek choroby najczęściej przypada na piątą dekadę życia.

Wśród objawów wyróżniamy objawy gruczołowe i poza gruczołowe. Te pierwsze to tzw. keratoconjunctivitis sicca- charakteryzujące się suchością spojówek oraz jamy ustnej. Zajęcie narządów gruczołowych powoduje upośledzone wydzielanie łez i śliny, co prowadzi do suchego zapalenia spojówek, suchości w jamie ustnej, a to z kolei sprzyja owrzodzeniu rogówki, zakażeniom bakteryjnym i grzybiczym jamy ustnej, szybko postępującej próchnicy, utracie smaku. Charakterystyczne jest stałe lub okresowe powiększenie ślinianek, najczęściej obustronne. Objawy poza gruczołowe mogą dotyczyć praktycznie każdego narządu i układu.

Zajęcie układu mięśniowo-szkieletowego obserwujemy u 30-60% chorych z zespołem Sjögrena. Najczęściej zapalenie stawów ma przebieg łagodny, nie nadżerkowy z predylekcją do stawów obwodowych, rzadko z zapaleniem błony maziowej [44-46]. Objawy skórne pod postacią suchości skóry, świądu, nadwrażliwości na światło słoneczne, rumieni, zapalenia naczyń, objawu Raynauda występują u około 30-40% chorych [41]. Układ oddechowy bywa zajęty u 40-50% chorych, objawy to kaszel, łatwe męczenie się i duszność o różnym stopniu nasilenia. Objawy kliniczne są wynikiem braku wydzieliny śluzowej i nieprawidłowej czynności rzęsek w drogach oddechowych oraz powstania nacieków limfocytarnych w obrębie płuc. Dochodzić może do limfocytarnego zapalenia płuc, zmian guzkowych w płucach, roz-

woju chłoniaka i pseudochłoniaka, wysiękowego zapalenia opłucnej, nadciśnienia płucnego i amyloidozy [41, 47-52]. U około 20-30% chorych stwierdzić można zajęcie układu sercowo-naczyniowego przejawiające się nadciśnieniem tętniczym, miażdżycą naczyń, zapaleniem naczyń, rzadko dojść może do zapalenia osierdzia, kardiomiopatii, wytworzenia nadciśnienia płucnego [53,54]. Występowanie neuropatii obwodowej szacuje się na 2-60% chorych [58], może to być mono- jak i polineuropatia dotycząca zarówno nerwów czaszkowych, jak i obwodowych. Podejrzuje się, że do uszkodzenia nerwów prowadzi zapalenie drobnych naczyń neuronów oraz zapalenie zwojów nerwowych [56-58]. U kilku procent chorych dochodzi do zajęcia centralnego układu nerwowego, co manifestuje się porażeniem połowicznym, afazją, zaburzeniami psychomotorycznymi, jałowym zapaleniem opon mózgowo-rdzeniowych, może także wystąpić zajęcie autonomicznego układu nerwowego [60,61]. Objawy ze strony przewodu pokarmowego manifestuje około 80% chorych. Najczęściej są to niespecyficzne bóle brzucha, refluks żołądkowo-przełykowy, zanikowe zapalenie błony śluzowej żołądka, upośledzenie czynności trzustki, ostre i przewlekłe zapalenie trzustki, pierwotna marskość żółciowa wątroby i przewlekłe aktywne zapalenie wątroby [62-66]. Około 20% chorych z zespołem Sjögrena cierpi na nawrotową kamicyę nerkową, kwasicę cewkowa proksymalną i dystalną, a u kilku procent stwierdzić można cewkowo-śródmiażdżowe zapalenie nerek [67-70]. Szereg objawów przedmiotowych i laboratoryjnych wskazuje na zajęcie układu krwiotwórczego- uogólnione powiększenie węzłów chłonnych, leukopenia, niedokrwistość, trombocytopenia, gammapatia monoklonalna. U chorych z zespołem Sjögrena obserwujemy zwiększone ryzyko wystąpienia chłoniaka (40 razy większe niż w ogólnej populacji) [71-77]. Niespełna sto procent chorych prezentuje objawy ogóle choroby w postaci przewlekłego zmęczenia, co prowadzi często do rozwoju depresji, nerwicy [81-85].

W pracy badano chorych z pierwotnym zespołem Sjögrena. Rozpoznanie postawiono posługując się kryteriami z San Diego z 2002 roku. Wszyscy chorzy włączeni do pracy spełniali kryteria pozwalające postawić pewne rozpoznanie (wszyscy prezentowali obecność przeciwciał SS/A i/lub SS/B poza kryteriami suchości i zmianami w badaniach dodatkowych). Grupę kontrolną stanowili chorzy z wtórnym zespołem Sjögrena (w przebiegu innych chorób układowych tkanki łącznej) oraz chorzy z rozpoznaniem innych układowych chorób tkanki łącznej.

U wszystkich chorych wykonano oznaczenie przeciwciał przeciw α -fodrynie w klasie IgG i IgA. Następnie wykonano analizy statystyczne, szukając korelacji występowania przeciwciał przeciw α -fodrynie z odchyleniami w badaniach laboratoryjnych oraz z objawami klinicznymi.

Pierwsze doniesienia o możliwości wykorzystania przeciwciał przeciw α -fodrynie w diagnostyce zespołu Sjögrena pochodzą z 1997 roku [127]. Haneji i współpracownicy opublikowali wyniki badań na myszach NFS/sld, które posiadają mutację genu warunkującego różnicowanie się komórek pęcherzykowych w komórki wydzielające śluz w śliniankach podjęzykowych. Myszy NFS/sld, u których wykonano usunięcie tarczycy w trzeciej dobie życia rozwijały objawy choroby podobnej do pierwotnego zespołu Sjögrena. Ciężkie nacieki komórek zapalnych stwierdzono w czwartym tygodniu w gruczołach ślinowych i łzowych, złożone głównie z komórek CD3+ i CD4+, z niewielką liczbą komórek T CD8+i BCD20+. Myszy NFS/sld miały znacząco podwyższony poziom autoprzeciwciał IgG. Zespół badaczy zidentyfikował przy pomocy immunoblotu antygen ślinianek reagujący z przeciwciałami IgG, nie stwierdzono reakcji z homogenizowanymi tkankami wątroby, płuc, serca, nerek, trzustki, śledziony oraz mózgu. Wyizolowany antygen miał masę 120 kD z sekwencją identyczną do ludzkiej α -fodryny. Następnie zbadano surowice chorych na pierwotny zespół Sjögrena (n=43), chorych na wtórny zespół Sjögrena (n=8), chorych na toczeń rumieniowaty układowy (n=21), na reumatoidalne zapalenie stawów (n=14) oraz osób zdrowych (n=15). Spośród chorych na pierwotny zespół Sjögrena obecność przeciwciał przeciw 120 kD antygenowi stwierdzono aż u 41 chorych (95%), a nie stwierdzono obecności tych przeciwciał u chorych na reumatoidalne zapalenie stawów, toczeń rumieniowaty układowy oraz w surowicach osób zdrowych. Natomiast wśród chorych na wtórny zespół Sjögrena pięciu chorych miało przeciwciał przeciw α -fodrynie (62,5%). Badacze wysunęli hipotezę, że 120 kD α -fodryna jest kluczowym autoantygenem w indukcji pierwotnego zespołu Sjögrena u ludzi.

W 2000 roku Witte i współpracownicy opublikowali swoje wyniki badań nad α -fodryną. Przebadano surowice 85 chorych na pierwotny zespół Sjögrena, piętnastu na toczeń rumieniowaty układowy z wtórnym zespołem Sjögrena, siedmiu na reumatoidalne zapalenie stawów z wtórnym zespołem Sjögrena, pięćdziesięciu na toczeń rumieniowaty układowy, dwunastu na reumatoidalne zapalenie stawów i stu sześćdziesięciu zdrowych dawców krwi. Obecność przeciwciał przeciw α -fodrynie w klasie IgA stwierdzono u 64% chorych z pierwotnym zespołem Sjögrena, u 47% chorych z wtórnym zespołem Sjögrena w przebiegu toczenia rumieniowatego układowego oraz u 86% chorych z wtórnym zespołem Sjögrena w przebiegu reumatoidalnego zapalenia stawów. Obecność przeciwciał przeciw α -fodrynie w klasie IgG stwierdzono odpowiednio u 55%, 40% i 43%. Z kolei obecność przeciwciał w klasie IgA stwierdzono jedynie w jednej surowicy od zdrowych dawców (0,6%), u 2% chorych na toczeń rumieniowaty układowy i 17% chorych na reumatoidalne zapalenie stawów. W klasie IgG dane te kształtowały się odpowiednio: 1,8%, 2% i 42%. Wniosek badaczy był

następujący: przeciwciała IgA są bardziej specyficzne i częściej obserwowane niż przeciwciała IgG w pierwotnym i wtórnym zespole Sjögrena i są przydatnym markerem w wykrywaniu tej choroby [129].

Badania znaczenia przeciwciał przeciw α -fodrynie w rozpoznawaniu zespołu Sjögrena u dzieci opublikowano w 2001 roku (Kobayashi i współpracownicy). Było to badanie na małej grupie chorych- analizowano surowice siedmiorga dzieci z pierwotnym zespołem Sjögrena, czworga z wtórnym, siedmiorga z toczeniem rumieniowatym układowym. Obecność przeciwciał przeciw α -fodrynie stwierdzono u wszystkich dzieci z pierwotnym zespołem Sjögrena, u połowy z wtórnym zespołem Sjögrena i u jednego dziecka z toczeniem rumieniowatym układowym. Obecność tych przeciwciał stwierdzono wcześniej niż obecność przeciwciał SS/A i SS/B. Badacze wysunęli wniosek, że przeciwciało przeciw α -fodrynie może być wykorzystywane u dzieci jako wczesny marker zespołu Sjögrena [130].

Ulbricht i współpracownicy w 2003 roku opublikowali badania, w których ocenili czułość przeciwciał przeciw α -fodrynie na 93% [131], natomiast Lawind i współpracownicy ocenili czułość tych przeciwciał na 61,5% u dzieci i 81,8% u dorosłych chorych na pierwotny zespół Sjögrena- badanie na grupie trzynastu dzieci i jedenastu dorosłych [132].

Kolejne badania Ruffattiego i współpracowników opublikowane w 2004 roku wykazały niższą czułość- 32,5% dla klasy IgA oraz 21,25% dla klasy IgG, za to wysoką specyficzność- odpowiednio 68,1% i 79% [133].

Drugie badania Witta i współpracowników pochodzą z 2007 roku. Przebadano grupę 168 osób. Obecność przeciwciał w klasie IgA stwierdzono u 5%, a przeciwciał w klasie IgG u 3%. Przeciwciała w klasie IgA były obecne u 3 z 4, a w klasie IgG u 2 z 4 uczestników z objawami suchości w oczach i ustach. Tylko jeden uczestnik miał obecne przeciwciała SS/A z objawami suchego oka, ale bez objawów suchości w jamie ustnej. Wniosek z tego badania był następujący: przeciwciała przeciw α -fodrynie są związane z zespołem suchości i mogą być cenne w diagnostyce zespołu Sjögrena u osób z ujemnymi przeciwciałami SS/A [137].

Wysoką czułość i specyficzność przeciwciał przeciw α -fodrynie wykazał w swoich badaniach Chen i współpracownicy. Przebadano surowice chorych z pierwotnym zespołem Sjögrena (n=135), toczeniem rumieniowatym układowym (n=48), reumatoidalnym zapaleniem stawów (n=88) i osób zdrowych (n=83). Obecność przeciwciał przeciw α -fodrynie stwierdzono odpowiednio u 78,5%, 10,4%, 21,6% i 6,0%. Natomiast specyficzność przeciwciał oceniono na 86,8% [138].

Z drugiej strony- opublikowano kilka doniesień o niskiej czułości i specyficzności przeciwciał przeciw α -fodrynie.

Z roku 2003 pochodzi badanie Nordmarka i współpracowników dotyczące specyficzności i czułości przeciwciał przeciwko α -fodrynie w grupie chorych z pierwotnym zespołem Sjögrena (56 chorych), toczeniem rumieniowatym układowym (67 chorych) i wtórnym zespołem Sjögrena w przebiegu toczenia rumieniowatego układowego (14 chorych). Przeciwciała przeciwko α -fodrynie stwierdzono jedynie u 29% chorych z pierwotnym zespołem Sjögrena, u 21% chorych z wtórnym zespołem Sjögrena i u 47 % chorych z toczeniem rumieniowatym układowym. Nie stwierdzono obecności przeciwciał u zdrowych dawców krwi. Wykazano korelacje z obecnością czynnika reumatoidalnego, przeciwciał przeciwjądrowych, przeciwciał przeciw dsDNA i wysokim wskaźnikiem mSLEDAI [139].

Kolejne badanie w 2004 roku opublikował Turkçapar i współpracownicy. Przebadano surowice 20 chorych z pierwotnym zespołem Sjögrena, 20 z wtórnym zespołem Sjögrena (10 w przebiegu reumatoidalnego zapalenia stawów i 10 w przebiegu toczenia rumieniowatego układowego), 10 chorych z reumatoidalnym zapaleniem stawów, 10 z toczeniem rumieniowatym układowym i 20 osób zdrowych (grupa kontrolna). W grupie z pierwotnym zespołem Sjögrena obecność przeciwciał przeciw α -fodrynie w klasie IgA stwierdzono u 20%, a w klasie IgG u 20% chorych. U chorych z wtórnym zespołem Sjögrena w przebiegu reumatoidalnego zapalenia stawów obecność przeciwciał przeciw α -fodrynie w klasie IgA stwierdzono u 10%, a w klasie IgG nie stwierdzono u żadnego chorego, natomiast w grupie chorych z wtórnym zespołem Sjögrena w przebiegu toczenia rumieniowatego układowego dane te prezentowały się odpowiednio: 20% i 10%. Badanie wykazało niską czułość przeciwciał przeciw α -fodrynie przy wysokiej specyficzności- obecności przeciwciał nie stwierdzono u chorych z reumatoidalnym zapaleniem stawów, toczeniem rumieniowatym układowym i wśród zdrowych dawców krwi [141].

Kolejne badanie przeprowadził Zandbelt i współpracownicy. Wyniki opublikowano w 2004 roku. Grupę badaną stanowiło 21 chorych z pierwotnym zespołem Sjögrena, 6 z wtórnym zespołem Sjögrena, 12 z reumatoidalnym zapaleniem stawów, 6 z toczeniem rumieniowatym układowym, 5 z twardziną układową oraz 28 zdrowych dawców krwi. Czułość dla przeciwciał przeciwko α -fodrynie wyniosła 43% w klasie IgA i 48% w klasie IgG (Nijmegen ELISA) oraz 38% i 10% odpowiednio dla Hanover ELISA [142].

Także w 2004 roku swoje badania opublikowała Bizzaro i współpracownicy. W grupie 174 chorych z pierwotnym zespołem Sjögrena czułość przeciwciał przeciwko α -fodrynie oceniono na 22,9% w klasie IgA i 15,5% w klasie IgG (Aesku. Lab Diagnostica) oraz odpowiednio 19,8% i 12,7% (Orgentec Diagnostica). Wysoko natomiast oceniono specyficzność- odpowiednio na 91,5 i 90% [143].

W 2005 roku Sordet i współpracownicy opublikowali badanie na grupie 107 pacjentów z pierwotnym zespołem Sjögrena, 32 z toczniem rumieniowatym układowym, 43 z reumatoidalnym zapaleniem stawów i 48 zdrowych (grupa kontrolna). Czulość przeciwciał przeciw α -fodrynie oceniono na 17,7% w klasie IgA i 5,6% w klasie IgG, natomiast obecność tych przeciwciał stwierdzono u znacznego odsetka chorych bez objawów zespołu Sjögrena (25% chorych z toczniem rumieniowatym układowym i 23,3% chorych z reumatoidalnym zapaleniem stawów), co świadczy o niskiej specyficzności [144].

Kolejna publikacja z 2008 roku to praca Lochta i współpracowników. Analizowano wyniki oznaczenia przeciwciał przeciw α -fodrynie w grupie 321 chorych z pierwotnym zespołem Sjögrena. Czulość oceniono na 35% w klasie IgA oraz 37% w klasie IgG. Znacznie lepiej prezentowały się wyniki specyficzności- odpowiednio 88 i 94% [146].

Celem obecnej pracy było wykazanie czy przeciwciała przeciw α -fodrynie mogą stanowić nowy marker w diagnostyce zespołu Sjögrena oraz wykazanie korelacji pomiędzy występowaniem przeciwciał a obecnością manifestacji narządowych. Wiadomo, że obecnie stosowane w diagnostyce przeciwciała, uwzględnione w kryteriach z 2002 roku, nie są doskonałe- ich czulość waha się w granicach 60% [114-122].

W przedstawionych powyżej badaniach wyniki szczególnie czulości miały dużą rozbieżność. Z czego to może wynikać? Pod uwagę należy wziąć przede wszystkim różnorodność badanych grup chorych- przed 2002 rokiem wykorzystywano inne kryteria klasyfikacyjne, poza tym grupy znacznie różniły się liczebnością, były różnorodne pod względem wieku, czasu trwania choroby i leczenia.

W przedstawionej pracy poszukiwano korelacji pomiędzy objawami klinicznymi, obecnością odchyień w badaniach laboratoryjnych z występowaniem przeciwciał przeciw α -fodrynie. Analizę statystyczną przeprowadzono przy użyciu oprogramowania Statistica v.10.0. Oznaczano przeciwciała przeciw α -fodrynie metodą ELISA, wykorzystano testy firmy Orgentec. Czulość przeciwciał przeciw α -fodrynie oceniono łącznie na 37%, w klasie IgG- na 33,3% i jedynie 6,25% w klasie IgA. Nieco lepiej przedstawiały się wyniki dla swoistości- odpowiednio: 52,5%, 52,1%, 100%. Ten ostatni parametr wydaje się być imponujący- rzadko udaje się uzyskać 100% swoistość dla jakiegoś testu diagnostycznego. Należy natomiast zwrócić uwagę, że obecność tych przeciwciał stwierdzono jedynie u 6,25% chorych z pierwotnym zespołem Sjögrena, tak więc ich przydatność jest co najmniej wątpliwa.

W pracy wykazano niższą czulość przeciwciał przeciw α -fodrynie, niż obecnie używanych w diagnostyce przeciwciał SS/A i SS/B. Moje wyniki pokrywają się z wynikami autorów, którzy uważają, że przeciwciała przeciwko α -fodrynie cechuje niska czulość oraz,

że nie wnoszą one nic nowego do diagnostyki zespołu Sjögrena (Nordmark i wsp., Turkçapar i wsp., Zandbelt i wsp., Bizzaro i wsp., Sordet i wsp., Lochter i wsp) [139, 141-144, 146]. Nordmark i wsp. przebadali surowice 56 chorych z pierwotnym zespołem Sjögrena, Turkçapar i wsp.- 20 chorych, Zandbelt i wsp.- 21 chorych, Bizzaro i wsp.- 174 chorych, Sordet i wsp.- 107, a Lochter i wsp.- aż 321. Czulość przeciwciał przeciwko α -fodrynie wyniosła odpowiednio: 29% (bez podziału na klasy przeciwciał); 20% w klasie IgA i IgG; 43% w klasie IgA i 48% w klasie IgG; 22,9% w klasie IgA i 15,5% w klasie IgG; 17,7% w klasie IgA i 5,6% w klasie IgG oraz 35% w klasie IgA i 37% w klasie IgG. W moich badaniach czulość przeciwciał łącznie w obu klasach wyniosła 37,5%. Natomiast czulość przeciwciał w klasie IgA wyniosła jedynie 6,25%, a w klasie IgG- 33,3%.

Jeśli chodzi o korelacje z występowaniem odchyleń w badaniach laboratoryjnych, to wykazano jedynie, że w grupie z obecnymi przeciwciałami przeciw α -fodrynie statystycznie więcej chorych miało podwyższone OB (istotność statystyczna $p < 0,05$), natomiast tylko w grupie z ujemnymi przeciwciałami zaobserwowano występowanie hipergammaglobulinemii ($p < 0,01$). W analizie wyników otrzymanych należy zwrócić uwagę na znaczny rozrzut danych. Wynika to zapewne z różnorodnej pod względem trwania choroby i leczenia grupy chorych. Wiadomo przecież, że leczenie wpływa między innymi na normalizację podwyższonego odczynu Biernackiego, poziomu CRP czy parametrów hematologicznych (liczba leukocytów, płytek krwi, stężenie hemoglobiny).

Pomimo braku istotności statystycznej pewne różnice można znaleźć analizując dane procentowe. Podwyższone OB stwierdzono łącznie w grupie badanej u 54,1% chorych, natomiast w grupie z obecnymi przeciwciałami przeciw α -fodrynie u 61,1%, a w grupie z nieobecnymi przeciwciałami przeciw α -fodrynie- u 50% chorych. Podobnych różnic można się doszukać analizując podwyższone stężenie białka całkowitego. W całej grupie badanej 48,4% chorych miało podwyższone stężenie białka całkowitego w surowicy krwi, natomiast w grupie z obecnymi przeciwciałami przeciw α -fodrynie było to aż 63,6% chorych, a w grupie z nieobecnymi przeciwciałami przeciw α -fodrynie- tylko 40,9% chorych. Odwrotnie sytuacja przedstawia się dla obniżonego stężenia hemoglobiny i leukocytów we krwi oraz podwyższonego stężenia CRP- procentowo częściej odchylenia te stwierdzono u chorych z grupy z nieobecnymi przeciwciałami przeciw α -fodrynie. Dane te przedstawiają się następująco: obniżone stężenia hemoglobiny we krwi- 35,4% chorych z całej grupy badanej, 40% z grupy z nieobecnymi przeciwciałami przeciw α -fodrynie i 27,7% z grupy z obecnymi przeciwciałami przeciw α -fodrynie; obniżone stężenie leukocytów we krwi- 33,3% chorych z całej grupy badanej, 36,6% chorych z grupy z nieobecnymi przeciwciałami przeciw α -fodrynie i 33,3%

chorych z grupy z obecnymi przeciwciałami przeciw α -fodrynie; natomiast dla podwyższonego stężenia CRP odpowiednio- 10,4%, 13,8% i 5,5%.

Nie wykazano jakichkolwiek istotnych statystycznie różnic w występowaniu przeciwciał SS/A oraz SS/B pomiędzy rozpatrywanymi grupami chorych (test χ^2 Pearsona, $p > 0.05$ w obu rozpatrywanych przypadkach). Analizując dane procentowe widać różnicę w częstości występowania przeciwciał przeciw SS/B- mianowicie w całej grupie badanej przeciwciała te stwierdzono u 64,4% chorych, a grupie z obecnymi przeciwciałami przeciw α -fodrynie u 72,2%, a grupie z nieobecnymi przeciwciałami przeciw α -fodrynie - u 53,3%.

Nie wykazano różnic istotnych statystycznie w częstości występowania schorzeń typowych dla zespołu Sjögrena pomiędzy grupami z obecnymi i nieobecnymi przeciwciałami przeciw α -fodrynie. Jakkolwiek z tabel przedstawiających ilość chorych z danym objawem klinicznym wynika, że w grupie chorych z obecnymi przeciwciałami stwierdzono częstsze występowanie zapalenia naczyń, śródmiąższowego włóknienia płuc i zajęcia wątroby. Zapalenie naczyń stwierdzono w całej grupie badanej u 10,4% chorych, w grupie z obecnymi przeciwciałami przeciw α -fodrynie u 16,6% chorych, a w grupie z nieobecnymi przeciwciałami przeciw α -fodrynie- zaledwie u 6,6%. Śródmiąższowe włóknienie płuc stwierdzono w całej grupie badanej u 12,5% chorych, w grupie z obecnymi przeciwciałami przeciw α -fodrynie u 22,2%, natomiast w grupie z nieobecnymi przeciwciałami przeciw α -fodrynie- tylko u 6,6% chorych. Zajęcie wątroby stwierdzono w całej grupie badanej u 2,1% chorych, w grupie z obecnymi przeciwciałami przeciw α -fodrynie u 5,5%, natomiast nie stwierdzono u chorych z grupy z nieobecnymi przeciwciałami przeciw α -fodrynie. Przeciwnie przedstawia się sytuacja dla występowania niedoczynności tarczycy i chłoniaka- schorzenia te stwierdzono procentowo częściej w grupie z nieobecnymi przeciwciałami przeciw α -fodrynie. Niedoczynność tarczycy w całej grupie badanej obserwowano u 22,9% chorych, w grupie z nieobecnymi przeciwciałami przeciw α -fodrynie u 26,6% chorych, a w grupie z obecnymi przeciwciałami przeciw α -fodrynie u 16,6%. Natomiast chłoniaka stwierdzono w całej grupie badanej u 4,1% chorych, w grupie z nieobecnymi przeciwciałami przeciw α -fodrynie u 6,6%, natomiast nie stwierdzono żadnego przypadku w grupie z obecnymi przeciwciałami przeciw α -fodrynie.

6. WNIOSKI.

1. Przeciwciała przeciw α -fodrynie stwierdzono u 37,5% chorych z zespołem Sjögrena.
2. Nie istnieje związek pomiędzy obecnością przeciwciał przeciw α -fodrynie a objawami klinicznymi pierwotnego zespołu Sjögrena.

7. STRESZCZENIE.

Zespół Sjögrena to przewlekła autoimmunologiczna choroba tkanki łącznej charakteryzująca się powstawaniem nacieków z komórek limfatycznych w obrębie gruczołów egzokrynych. Choroba dotyczy najczęściej kobiet, może występować jako postać pierwotna lub wtórna- u pacjentów z inną chorobą tkanki łącznej (najczęściej reumatoidalnym zapaleniem stawów i toczniem rumieniowatym układowym). Wynikiem nacieków limfocytarnych jest uszkodzenie gruczołów egzokrynych i związane z tym objawy- najczęściej suchość oczu i jamy ustnej, ale dochodzi także do zajęcia narządów wewnętrznych, a objawy mogą dotyczyć praktycznie każdego układu. Patogeneza zespołu Sjögrena nie jest do końca jasna. W wywołaniu objawów biorą udział niektóre wirusy, ważną rolę odgrywa zjawisko apoptozy, w zapaleniu uczestniczą limfocyty T CD 4+, CD 8+, a także limfocyty B, odpowiedzialne za produkcję przeciwciał. Celem rozpoznania zespołu Sjögrena wykonujemy szereg badań obrazowych i laboratoryjnych. Jednym z tych ostatnich jest badanie przeciwciał przeciwjądrowych. Do tej pory nie znaleziono żadnego laboratoryjnego markera wysoce swoistego i czułego dla rozpoznania zespołu Sjögrena.

Zespół Sjögrena należy do chorób układowych tkanki łącznej, dlatego w jego przebiegu może dojść do zajęcia praktycznie każdego układu i narządu. Ogólnie objawy kliniczne dzielimy na gruczołowe (związane ze zmianami w gruczołach łzowych, ślinowych) oraz objawy poza gruczołowe. Zajęcia gruczołów łzowych przejawia się suchością spojówek i rogówki, uczuciem piasku pod powiekami, pieczeniem, świądem oczu, nadwrażliwością na dym tytoniowy, wiatr. Natomiast zajęcie gruczołów ślinowych manifestuje się uczuciem suchości w jamie ustnej, trudnościami w żuciu i połykaniu pokarmów, utratą smaku, szybko postępującą próchnicą, powiększeniem gruczołów ślinowych przyusznych i podżuchwowych, zmianami zapalnymi błony śluzowej jamy ustnej. Objawy te występują praktycznie u wszystkich chorych, a ich obecność stanowi dwa pierwsze kryteria rozpoznania zespołu Sjögrena wg kryteriów z San Diego z 2002 roku.

Objawy poza gruczołowe są bardzo różnorodne i mogą występować w różnych kombinacjach u poszczególnych chorych. Najczęściej obserwowane objawy poza gruczołowe dotyczą układu mięśniowo-szkieletowego. Są to ból stawów, mięśni, zwykle łagodne zapalenie stawów o przebiegu nienadżerkowym, osłabienie mięśni. U około 40 % chorych występuje objaw Raynauda, który może wyprzedzać inne objawy choroby o kilka-kilkanaście lat.

Okolo 30% chorych wykazuje objawy autoimmunologicznego zapalenia tarczycy. Powiększenie węzłów chłonnych zaobserwować można u okolo 20% chorych z pierwotnym zespołem Sjögrena. Również okolo 20% chorych manifestuje zajęcie układu oddechowego- są to przewlekłe zapalenie zatok, oskrzeli, rzadko limfocytowe zapalenie płuc, włóknienie śródmiąższowe płuc czy chłoniak. Zajęcie przewodu pokarmowego może objawiać się zanikowym zapaleniem błony śluzowej żołądka, marskością żółciową wątroby, ostrą i przewlekłą niewydolnością trzustki. Okolo 15% chorych prezentuje objawy zajęcia nerek- zapalenie śródmiąższowe, kamicę nerkową, kwasicę cewkową proksymalną i dystalną. U nielicznych chorych obserwujemy zajęcie układu nerwowego- najczęściej pod postacią mono- i polineuropatii. Natomiast zapalenie drobnych naczyń przejawia się plamicą skóry, pokrzywką, owrzodzeniami. Omawiając objawy kliniczne zespołu Sjögrena należy wspomnieć o tzw. objawach ogólnych, często bardzo dokuczliwych dla chorych. Są to: przewlekłe zmęczenie i stany podgorączkowe.

W diagnostyce zespołu Sjögrena poza dokładnym badaniem podmiotowym i przedmiotowym wykonujemy szereg badań laboratoryjnych, czynnościowych i obrazowych, poszukując typowych dla choroby odchyłeń i nieprawidłowości. Zespół Sjögrena nie ma jednoznacznego markera. Dlatego też diagnostyka jest tak wielokierunkowa, ma to swoje odbicie także w rozbudowanych kryteriach diagnostycznych, w skład których wchodzi badanie podmiotowe, przedmiotowe, testy okulistyczne, czynnościowe gruczołów ślinowych, badania przeciwciał oraz badania obrazowe i histopatologiczne. Wykorzystywane w diagnostyce przeciwciała SS/A i SS/B (wymienione także w kryteriach diagnostycznych) nie są doskonałe- ich czułość wynosi okolo 60%, można je także stwierdzić w toczniu rumieniowatym układowym i podoстрыm toczniu skórnym.

W 1997 roku Haneji opisał nowe przeciwciało- przeciw α -fodrynie o wysokiej czułości i specyficzności (95% i 100%) u chorych z zespołem Sjögrena. Kolejne badania przyniosły sprzeczne wyniki- od potwierdzających pierwotne badania do zaprzeczających wysokiej czułości i specyficzności przeciwciał przeciw α -fodrynie.

Celem obecnej pracy było zbadanie czułości i specyficzności przeciwciał przeciw α -fodrynie na grupie chorych z pierwotnym i wtórnym zespołem Sjögrena oraz znalezienie ewentualnych korelacji pomiędzy występowaniem przeciwciał, a odchyleniami w badaniach laboratoryjnych i występowaniem specyficznych manifestacji narządowych.

Grupę badaną stanowiło 48 chorych z rozpoznanyim pierwotnym zespołem Sjögrena. Do rozpoznania zastosowano kryteria klasyfikacyjne ACR z 2002 roku. Grupę kontrolną stanowili chorzy z wtórnym zespołem Sjögrena występującym w przebiegu innych chorób ukła-

dowych tkanki łącznej (13) chorych oraz chorzy innymi chorobami tkanki łącznej bez towarzyszącego wtórnego zespołu Sjögrena (23). Łącznie w grupie kontrolnej zbadano 36 chorych.

Wśród chorych z pierwotnym zespołem Sjögrena mężczyźni stanowili 12,5% chorych. Chorych podzielono na dwie grupy- z obecnymi i nieobecnymi przeciwciałami przeciw α -fodrynie. W grupie z obecnymi przeciwciałami znalazło się 18 chorych (M 11,1%), a w grupie z ujemnymi przeciwciałami 30 chorych (M 13,3%).

Ze względu na niską liczebność mężczyzn (charakterystyczne dla zespołu Sjögrena) nie było możliwe wykonanie reprezentatywnych analiz porównujących badane parametry pomiędzy kobietami i mężczyznami.

Obecność przeciwciał przeciwko α -fodrynie stwierdzono u 18 chorych z pierwotnym zespołem Sjögrena, co stanowi 37,5% chorych. Obecność przeciwciał przeciwko α -fodrynie w klasie IgG stwierdzono u 16 chorych z pierwotnym zespołem Sjögrena, co stanowi 88,8% chorych z obecnymi przeciwciałami i 35,4% chorych z całej grupy badanej. Obecność przeciwciał przeciwko α -fodrynie w klasie IgA stwierdzono u 3 chorych z pierwotnym zespołem Sjögrena, co stanowi 16,6% chorych z obecnymi przeciwciałami i 6,2% chorych z grupy badanej.

Czułość występowania przeciwciał przeciw α -fodrynie (w obu klasach) u chorych z pierwotnym zespołem Sjögrena wynosiła 37,5%, w klasie IgG- 33,3%, a w klasie IgA- 6,25%.

Swoistość występowania przeciwciał przeciw α -fodrynie (w obu klasach) u chorych z pierwotnym zespołem Sjögrena wynosiła 52,2%, w klasie IgG- 52,1%, w klasie IgA- 100%. W grupie kontrolnej chorych z innymi chorobami tkanki łącznej bez towarzyszącego zespołu Sjögrena nie stwierdzono przeciwciał przeciw α -fodrynie w klasie IgA u żadnego chorego.

Analizowano najczęściej opisywane i charakterystyczne dla zespołu Sjögrena odchylenia w badaniach laboratoryjnych i poszukiwano korelacji z obecnością przeciwciał przeciwko α -fodrynie.

Nie wykazano jakichkolwiek istotnych statystycznie różnic w parametrach laboratoryjnych w zależności od rozpatrywanej grupy (A- obecne przeciwciała przeciw α -fodrynie i B- nieobecne przeciwciała przeciw α -fodrynie) pacjentów (test U Manna-Whitneya, $p > 0.05$ w większości analiz), z wyjątkiem OB i występowania hipergammaglobulinemii. Potwierdza to również statystyka opisowa, w której to różnice w uzyskanych średnich czy medianach są niewielkie, a w przypadku HGB nie ma ich wcale. Faktem godnym odnotowania jest duży rozrzut otrzymanych wyników, zwłaszcza dla OB, CRP, PLT oraz białka całkowitego, znajdujący odzwierciedlenie w wartościach SD oraz minimum i maksimum, zarówno dla grupy

A jak i B. Brak różnic może wynikać z niskiej liczby chorych, zwłaszcza w grupie z obecnymi przeciwciałami przeciwko α -fodrynie, niejednorodnej grupy chorych (część z chorych leczono od kilku-kilkunastu lat, co niewątpliwie ma wpływ na poprawę parametrów laboratoryjnych), nierównomiernej liczby chorych w grupach.

Istotność statystyczną pomiędzy grupami A i B stwierdzono jedynie dla odczynu Bierackiego i hipergammoglobulinemii. W grupie chorych z obecnymi przeciwciałami przeciw α -fodrynie więcej chorych miało podwyższone OB (istotność statystyczna $p < 0,05$). Natomiast występowanie hipergammoglobulinemii stwierdzono tylko u chorych z ujemnymi przeciwciałami, co także było istotne statystycznie ($p < 0,01$).

Pomimo braku istotności statystycznej pewne różnice można znaleźć analizując dane procentowe. Podwyższone OB stwierdzono łącznie w grupie badanej u 54,1% chorych, natomiast w grupie A u 61,1%, a w grupie B u 50% chorych. Podobnych różnic można się doszukać analizując podwyższone stężenie białka całkowitego. W całej grupie badanej 48,4% chorych miało podwyższone stężenie białka całkowitego w surowicy krwi, natomiast w grupie A było to aż 63,6% chorych, a w grupie B tylko 40,9% chorych. Odwrotnie sytuacja przedstawia się dla obniżonego stężenia hemoglobiny i leukocytów we krwi oraz podwyższonego stężenia CRP- procentowo częściej odchylenia te stwierdzono u chorych z grupy B (z ujemnymi przeciwciałami przeciw α -fodrynie). Dane te przedstawiają się następująco: obniżone stężenia hemoglobiny we krwi- 35,4% chorych z całej grupy badanej, 40% z grupy B i 27,7% z grupy A; obniżone stężenie leukocytów we krwi- 33,3% chorych z całej grupy badanej, 36,6% chorych z grupy B i 33,3% chorych z grupy A; natomiast dla podwyższonego stężenia CRP odpowiednio- 10,4%, 13,8% i 5,5%. Nie wykazano natomiast jakichkolwiek istotnych statystycznie różnic w występowaniu przeciwciał SS/A oraz SS/B pomiędzy rozpatrywanymi grupami chorych (test χ^2 Pearsona, $p > 0,05$ w obu rozpatrywanych przypadkach). Analizując dane procentowe można jednak zauważyć różnicę w częstości występowania przeciwciał przeciw SS/B- mianowicie w całej grupie badanej przeciwciała te stwierdzono u 64,4% chorych, a grupie A u 72,2%, a grupie B- u 53,3%.

Analizowano najczęściej występujące objawy kliniczne w przebiegu zespołu Sjögrena i szukano korelacji z występowaniem przeciwciała przeciwko α -fodrynie. W analizie nie uwzględniono objawów suchości oczu i jamy ustnej, ponieważ objawy te prezentowało 100% chorych z obecnymi i nieobecnymi przeciwciałami.

Nie wykazano jakichkolwiek istotnych statystycznie różnic w częstości występowania poszczególnych schorzeń pomiędzy grupami pacjentów z obecnymi i nieobecnymi przeciwciałami przeciwko α -fodrynie. Niemniej jednak, jak wynika z tabeli przedstawiającej ilość

chorych z danym objawem klinicznym, w grupie z obecnymi przeciwciałami przeciwko α -fodrynie stwierdzono częstsze występowanie zapalenia naczyń, śródmiąższowego włóknienia płuc i zajęcia wątroby. Zapalenia naczyń stwierdzono w całej grupie badanej u 10,4% chorych, w grupie A u 16,6% chorych, a w grupie B zaledwie u 6,6%. Śródmiąższowe włóknienie płuc stwierdzono w całej grupie badanej u 12,5% chorych, w grupie A u 22,2%, natomiast w grupie B tylko u 6,6% chorych. Zajęcie wątroby stwierdzono w całej grupie badanej u 2,1% chorych, w grupie A u 5,5%, natomiast nie stwierdzono u chorych z grupy B. Przeciwnie przedstawia się sytuacja dla występowania niedoczynności tarczycy i chłoniaka- schorzenia te stwierdzono procentowo częściej w grupie B. Niedoczynność tarczycy w całej grupie badanej obserwowano u 22,9% chorych, w grupie B u 26,6% chorych, a w grupie A u 16,6%. Natomiast chłoniaka stwierdzono w całej grupie badanej u 4,1% chorych, w grupie B u 6,6%, natomiast nie stwierdzono żadnego przypadku w grupie A.

Podsumowując analizę przedstawionych wyżej wyników można stwierdzić, że jedyna statystycznie istotna różnica pomiędzy grupami dotyczy podwyższonego OB (grupa A) i hipergammaglobulinemii (grupa B). Nie znaleziono istotności statystycznych w występowaniu najczęstszych objawów narządowych u chorych w grupie A. Natomiast analizując dane procentowe u chorych w grupie A częściej stwierdzano podwyższone OB, podwyższone stężenie białka całkowitego w surowicy krwi, obecność przeciwciał przeciw SS/B, procentowo częściej stwierdzono także obecność zapalenia naczyń, włóknienia śródmiąższowego płuc oraz zajęcia wątroby. Także pierwsze objawy choroby występowały u młodszych chorych.

Z przedstawionych wyżej wyników moich badań wynika, że przeciwciało przeciw α -fodrynie nie wnosi nic nowego do diagnostyki zespołu Sjögrena. Nie udało się także ustalić statystycznie istotnych korelacji pomiędzy występowaniem tego przeciwciała, a odchyleniami w badaniach laboratoryjnych (poza wartością OB) i występowaniem manifestacji narządowych.

8. SUMMARY.

Sjögren's syndrome is a chronic autoimmune disease of connective tissue characterized by infiltration of lymphocytic cells within exocrine glands. This disease occurs in women most frequently. It may appear as primary or secondary SS- in patients with different ailments of connective tissue (rheumatoid arthritis and systemic lupus erythematosus). Lymphocytic infiltrates lead to impairment of exocrine glands and, consequently, the occurrence of the following symptoms- dry eyes and dry mouth. Moreover, some internal organs may also be affected and symptoms may be related to almost every system.

Pathogenesis of SS is not completely known. These symptoms are produced by some viruses, apoptosis also plays an important role, lymphocytes T CD4+ and CD8+ occur in inflammation and B lymphocytes are also present in the production of antibodies. A series of imaging examinations and laboratory tests are performed to diagnose SS. One of the laboratory test is test of anti- α -fodrin autoantibodies. There hasn't been any highly significant and sensitive laboratory marker found for diagnostics of SS.

SS belongs to systemic diseases of connective tissue. Therefore, almost every organ and system may be affected. Generally, clinical symptoms are classified into glandular (connected with lesions of lacrimal and salivary glands) and nonglandular symptoms. Lacrimal glands pathological condition may be demonstrated by dry eyes, body and gritting sensations, burning sensations, eyes itching and oversensitivity to cigarette smoke and wind. Salivary glands pathological state is manifested by dry mouth, difficulties in chewing and swallowing food, loss of taste, progressive caries, enlargement of parotid and submandibular salivary glands and inflammatory lesions of mucous membrane in the oral cavity. These symptoms occur in all patients and their presence remain two main criteria diagnosing SS, according to San Diego criteria from 2002.

Nonglandular symptoms are varied and may occur in various manifestations in different patients. The most frequently observed nonglandular symptoms affect muscular-skeletal system. They are articular and muscular pain, mild nonerosive inflammation of joints and muscle weakness. 40% of patients demonstrate Raynaud phenomenon, which may appear from a few to several years before other symptoms occur. Approximately 30% of patients present autoimmune thyroid inflammation symptoms. Enlargement of lymphatic nodes is observed in 20% of patients with pSS. Moreover, 20% of patients show respiratory system problems- chronic sinusitis, bronchitis, rarely lymphocytic pneu-

monia, interstitial lung fibrosis or lymphoma. Pathological state of alimentary canal may result in atrophic inflammation of gastric mucous membrane, biliary cirrhosis and acute and chronic pancreatic insufficiency. 15% of patients present kidney symptoms- interstitial renal inflammation, urolithiasis and proximal and distal tubular acidosis. A few patients suffer from nervous system symptoms such as - mono- and polyneuropathy. Inflammation of small vessels is demonstrated by skin purpura, rash and ulcerations. Discussing clinical symptoms of SS, general symptoms must be mentioned, which are very troublesome for patients. They are: fatigue and elevated temperature.

Diagnosing SS, apart from detailed subjective and objective examination, many laboratory tests, functional and imaging are performed to search for deviations and abnormalities, typical for this disease. There is no defined marker for SS. Therefore, the diagnostics is multidirectional, which results in complex diagnostic criteria, including subjective and objective examinations, ocular tests, functional salivary glands tests, presence of antibodies, imaging and histopathological examination. SS/A and SS/B autoantibodies test used in diagnostics (mentioned in diagnostic criteria) are not perfect- its sensitivity amounts to 60%, but their presence may be found in SLE and subacute skin lupus.

In 1997 Haneji described a new autoantibody against α -fodrin characterized by high sensitivity and specificity (95 and 100%) in SS patients. Next scientific research examination provided contradictory results- from confirming primary examinations to contraindicating high sensitivity and specificity of anti- α -fodrin autoantibodies.

The aim of the present thesis was the examination of sensitivity and specificity of anti- α -fodrin antibodies in patients with primary (pSS) and secondary Sjögren's syndrome (sSS) and establishing possible correlations between antibody occurrence and deviations in laboratory tests and appearance of specific organ manifestations.

48 patients with diagnosed pSS constituted the group examined. ACR classification criteria from 2002 were used for diagnostic purposes. The controlled group was composed of patients with sSS presented in different systemic diseases of connective tissue diseases (13 patients) and patients with other connective tissue diseases without SS (23 patients). Eventually, 36 patients were examined in the control group.

Males constituted 12,5% of patients with pSS. The patients were divided into two groups: with present and absent of anti- α -fodrin antibodies. 18 patients (M 11,1%) were found in the group with present antibodies and 30 patients (M 13,3%) with absent antibodies.

The performance of significant comparative analysis of examined parameters between females and males was not possible due to the low number of males (which is characteristic of SS).

Presence of anti- α -fodrin antibodies was confirmed in 18 patients with pSS which amounted to 37,5% of the sick. Presence of anti- α -fodrin antibodies in IgG class was recognized in 16 patients with pSS, which is equal to 88,8% of patients with present antibodies and 35,4% of patients from the group examined. Presence of anti- α -fodrin antibodies in IgA class was found out in 3 patients in pSS, which constituted 16,6% patients with present antibodies and 6,2% of patients from the examined group.

The sensitivity of anti-alfa-fodrin antibodies in both classes in patients with pSS was equal to 37,5%, in IgG class-33,3% and in IgA class 6,25%.

The specificity of anti- α -fodrin antibodies (in both classes) in patients with pSS amounted to 52,2%, in IgG class- 52,1% and in IgA class- 100%. Anti- α -fodrin antibodies in IgA class were not found in patients with varied diseases of the connective tissue without accompanying SS.

Deviations in laboratory tests, most frequently described and characteristic of SS, were analyzed and consequently compared to the presence of anti- α -fodrin antibodies to find correlations.

There were not any statistically significant differences found in laboratory parameters in relations to the examined group of patients (A- presence anti- α -fodrin antibodies and B- absent anti-alfa-fodrin antibodies) – (test U Manna-Whitneya, $p > 0,05$ in majority of analyses) with the exception of ESR and hypergammaglobulinaemia. It is also confirmed by descriptive statistics, which shows the differences to be slight in obtained mean values or medians and in case of HGB differences are non-existent.

High dispersion of the obtained results especially for ESR, CRP, PLT and total protein is worth mentioning, which is reflected by SD values and minimum and maximum, both for A and B groups. The absence of differences may be caused by low number of patients, especially in the group with present anti- α -fodrin antibodies, non-homogenous group of patients (a group of patients have been treated from a few to several years, which influenced positively the values of laboratory parameters) and unequal numbers of patients in groups.

Statistical significance between A and B groups was confirmed only in ESR and hypergammaglobulinaemia. The group of patients with presence of anti- α -fodrin antibodies demonstrated elevated ESR (statistical significance $p < 0,05$). However, the presence of hy-

pergammaglobulinaemia was recognized only in patients with negative anti- α -fodrin antibodies, which was also statistically significant ($p < 0,01$).

Some differences, which are not statistically significant may be found while analyzing percentage data. Elevated ESR was recognized in the examined group in 54,1% of patients but in A group it was 61,1% and in group B it was 50% of patients. Analysis of elevated concentration of the total protein presented similar differences. In the whole examined group, 48,4% of patients manifested elevated concentration of total protein in blood serum it was 63,6% in group A and 40,9% in group B. The analysis of laboratory values demonstrated a totally different data content for decreased concentration of hemoglobin and leucocytes in blood, increased CRP concentration; these deviations were shown more frequently in patients from group B (with absent anti- α -fodrin antibodies). The data are presented as: decreased concentration of hemoglobin in blood- 35,4% of patients from the whole examined group, 40% from group B and 27,7% from group A; decreased concentration of leucocytes in blood- 33,3% of patients from the whole examined group, 36,6% from group B and 33,3% from group A; the data 10,4%, 13,8% and 5,5% for elevated CRP concentration respectively.

There are not any statistically significant differences between SS/A and SS/B antibodies in the analyzed groups of patients (test χ^2 Pearson, $p > 0,05$ in both analyzed cases). Investigating percentage data, the difference may be found in frequency of SS/B antibodies- 64,4% of patients demonstrated the presence of these antibodies in the whole examined group, group A- 72,2% and group B-53,3%.

There were analyzed the most frequently occurring clinical symptoms in SS and related to the occurrence of anti- α -fodrin antibodies. Dry eye and dry mouth symptoms were excluded from the analyses because they were present in 100% of patients.

There were not any statistically significant differences shown in the frequency of present clinical manifestations in groups with or without anti- α -fodrin antibodies. However, as the table presenting the number of patients with a particular clinical symptom shows, the group with presence of anti- α -fodrin antibodies demonstrated vasculitis, interstitial lung fibrosis and liver dysfunction most frequently. The vasculitis was confirmed in 10,4% of the whole examined group, group A-16,6% and group B 6,6%. The interstitial lung fibrosis was found in 12,5% of the whole examined group, group A- 22,2% and group B- only 6,6%. The liver impairment was found in 2,1% in the whole examined group, group A-5,5% and group B-0%. The data are different for patients with hypothyroidism and lymphoma- the diseases were more frequently diagnosed in group B. 22,9% of patients

constituted a group with hypothyroidism, group B- 26,6% and group A-16,6%. Lymphoma was confirmed in 4,1% of patients in the whole examined group, group B- 6,6% and group A-0%.

The summary of the analysis of the results presented above leads to the conclusion: the only statistically significant difference between the examined groups is related to elevated ESR (group A) and hypergammaglobulinaemia (group B). There has not been found any statistically significance in manifestation of the most frequent organ symptoms in patients from group A. The analysis of percentage data in patients from group A indicates elevated ESR occurrence more frequently in the case, elevated concentration of total protein in blood serum and presence SS/B antibodies. Percentage data show presence of vasculitis, interstitial lung fibrosis and liver impairment more frequently. The first symptoms of the disease were found out to appear in younger patients.

The obtained data indicate that anti- α -fodrin antibodies does not contribute significantly to the diagnostics of SS, what's more, there were not found any statistically significant correlations between antibodies occurrence and deviations of laboratory tests (except ESR) and organ manifestation appearance.

9. PIŚMIENICTWO

1. Bjerrum KB. Keratoconjunctivitis sicca and primary Sjögren's syndrome in a Danish population aged 30-60 years. *Acta Ophthalmol Scand*. 1997 Jun;75(3):281-6
2. Manthorpe R, Jacobsson LT, Kitava Z, et al. Epidemiology of Sjögren's syndrome, especially its primary form. *Ann Med Interne (Paris)*. 1998 Feb;149(1):7-11
3. Alamanos Y, Tsifetaki N, Voulgari PV, et al. Epidemiology of primary Sjögren's syndrome in north-west Greece, 1992-2003. *Rheumatology*. 2006 Feb;45(2): 187-191
4. Gondran G, Fauchais A, Lambert M, et al. Primary Sjögren's syndrome in men. *Scand J Rheumatol*. 2008 Jul-Aug;37(4):300-5
5. Horvath IF, Szodoray P, Zeher M. Primary Sjögren's syndrome in men: clinical and immunological characteristic based on a large cohort of Hungarian patients. *Clin Rheumatol*. 2008 Dec;27(12):1479-83
6. Westhoff G, Zink A. Epidemiology of primary Sjögren's syndrome. *Z Rheumatol*. 2010 Feb;69(1):41-9
7. Lin DF, Yan SM, Zhao Y, et al. Clinical and prognostic characteristics of 573 cases of primary Sjögren's syndrome. *Chin Med J*. 2010 Nov;123(22):3252-7
8. Weng MY, Huang Yt, Liu MF, et al. Incidence and mortality of treated primary Sjögren's syndrome in Taiwan: a population-based on study. *J Rheumatol*. 2011 Apr;38(4):706-8
9. Tzioufas AG, Vlachoyiannopoulos PG. Sjögren's syndrome: an update on clinical, basic and diagnostic therapeutic aspects. *J Autoimmun*. 2012 Aug;39(1-2):1-2
10. Bolstad AI, Jonsson R. Genetic aspects of Sjögren's syndrome. *Arthritis Res*. 2002;4(6):353-359
11. Voulgarelis M, Tzioufas AG. Current aspects of pathogenesis in Sjögren's syndrome. *Ther Adv Musculoscelet Dis*. 2010 Dec;2(6):325-334
12. Segal BM, Nazmul-Hossian Abu NM, Patel K, et al. Genetics and genomics of Sjögren's syndrome: research provides clues to pathogenesis and novel therapies. *Oral Surg Oral Med Oral Phatol Oral Radiol Endod*. 2011 Jun;111(6):673-680
13. Dantec CL, Varin MM, Brooks WH, et al. Epigenetics and Sjögren's syndrome. *Curr Pharm Biotechnol*. 2012 Aug 1;13(10):2046-53
14. Inoue H, Tsubota K, Ono M, et al. Possible involvement of EBV-mediated alpha-fodrin cleavage for organ-specific autoantigen in Sjögren's syndrome. *J Immunol*. 2001 May 1;166(9):5801-9

15. Nakamura H, Kawakami A, Eguchi K. Mechanisms of autoantibody production and the relationship between autoantibodies and the clinical manifestations in Sjögren's syndrome. *Transl Res.* 2006 Dec;148(6):281-8
16. Sipsas NV, Gamaletsou MN, Moutsopoulos HM. Is Sjögren's syndrome a retroviral disease? *Arthritis Res Ther.* 2011;13(2):212-222
17. Zimmermann-Górska I. Pierwotny i wtórny zespół Sjögrena. *Reumatologia kliniczna.* red.: Zimmermann-Górska I, PZWL, Warszawa, 2008, I wyd, t2: 679-690
18. Kontny E, Maśliński W. Apoptoza. *Reumatologia kliniczna.* Red.: Zimmermann-Górska I, PZWL, Warszawa, 2008, I wyd, t.1:124-126
19. Jonsson R, Vogelsang P, Volchenkov R, et al. The complexity of Sjögren's syndrome: novel aspects on pathogenesis. *Immunol Lett.* 2011 Dec 30;141(1):1-9
20. Hayashi Y, Yayagi K, Haneji N. Involvement of apoptotic protease cascade for tissue destruction in Sjögren's syndrome. *Arch Immunol Ther Exp.* 2000;48(5):399-403
21. Maruyama T, Saito I, Hayashi Y, et al. Molecular analysis of the human autoantibody response to α -fodrin in Sjögren's syndrome reveals novel apoptosis-induced specificity. *Am J Pathol.* 2004 Jul;165(1):53-61
22. Hayashi Y, Arakaki R, Ishimaru N. Apoptosis and estrogen deficiency in primary Sjögren's syndrome. *Curr Opin Rheumatol.* 2004 Sep;16(5):522-6
23. Zoukhri D. Mechanisms involved in injury and repair of the murine lacrimal gland: role of programmed cell death and mesenchymal stem cells. *Ocul Surf.* 2010 apr;8(2): 60-69
24. Routsias JG, Tzioufas AG. Autoimmune response and target autoantigens in Sjögren's syndrome. *Eur J Clin Invest.* 2010 Nov;40(11):1026-36
25. Christodoulou MI, Kapsogeorgou EK, Moutsopoulos HM. Characteristics of the minor salivary gland infiltrates in Sjögren's syndrome. *J Autoimmun.* 2010;34:400-407
26. Kallenberg C, Vissink A, Kroese F, et al. What have we learned from clinical trials in primary Sjögren's syndrome about pathogenesis? *Arth Res Ther.* 2011;13(1):205-211
27. Busch R, Hadjinicolaou AV, Hall FC. Local activation and systemic dysregulation of T lymphocytes in Sjögren's syndrome. *Curr Pharm Biotechnol.* 2012 Aug 1;13(10):2009-21
28. Tzioufas AG, Kapsogeorgou EK, Moutsopoulos HM. Pathogenesis of Sjögren's syndrome: what we know and what we should learn. *J Autoimmun.* 2012 Aug;39(1-2):4-8
29. Smoleńska Ż, Pawłowska J, Zdrojewski Z. Rola limfocytów T w patomechanizmie pierwotnego zespołu Sjögrena. *Reumatologia* 2012;50,1:45-51
30. Mitsias DI. The Th1/Th2 cytokine balance changes with the progress of the immunopathological lesion of Sjögren's syndrome. *Clin Exp Immunol.* 2002;128:562-568

31. Delaleu N, Jonsson MV, Jonsson R. Disease mechanism of Sjögren's syndrome. *Drug Discovery Today*. 2004. Vol I:3:329-336
32. Roescher N, Tak PP, Illei GG. Cytokines in Sjögren's syndrome. *Oral Dis*. 2009, Nov;15(8):519-526
33. Hamza N, Bos NA, Kallenberg CG. B-cell populations and sub-populations in Sjögren's syndrome. *Presse Med*, 2012 Jul 26
34. Cornec D, Devauchelle-Pensec V, Tobon GJ, et al. B cells in Sjögren's syndrome: from pathophysiology to diagnosis and treatment. *J Autoimmun*. 2012 Sep;39(3):161-7
35. Bertorello R, Cordone MP, Contini P, et al. Increased levels of interleukin -10 in saliva of Sjögren's syndrome patients. Correlation with disease activity. *Clin Exp Med*. 2004;4:148-151
36. Lee YJ, Scofield RH, Hyon JY, et al. Salivary chemokine levels in patients with primary Sjögren's syndrome. *Rheumatology* 2010 Sep;49(9):1747-1752
37. Nelson JL. Microchimerism and human autoimmune diseases. *Lupus* 2002;11(10):651-4
38. Nelson JL. Microchimerism in human health and diseases. *Autoimmunity*. 2003 Feb;36(1):5-9
39. Adams KM, Nelson JL. Microchimerism: an investigative frontier in autoimmunity and transplantation. *JAMA* 2004 Mar 3;291(9):1127-31
40. Nikolov NP, Illei GG. Pathogenesis of Sjögren's syndrome. *Curr Opin Rheumatol*. 2009 Sep;21(5):465-470
41. Zimmermann-Górska I. Zespół Sjögrena. *Interna Szczeklika* 2012. red. Gajewski P. *Medycyna Praktyczna*. Kraków. 2012; 1851-1853
42. Puszczewicz M. Zespół Sjögrena. *Wielka Interna. Reumatologia*. Pod red. Antczak, Myśliwiec, Pruszczyk. *Medical Tribune Polska*. Warszawa, 2010.
43. Prajs K, Fliciński J, Brzosko M. *Reumatologia kliniczna*. Red. Brzosko M. Szczecin. 2007;99-109
44. Fauchais AL., Ouattara B, Gondran G, et al. Articular manifestations in primary Sjögren's syndrome: clinical significance and prognosis of 188 patients. *Rheumatology*. 2010 Jun;49(6): 1164-72
45. Sebastian A, Wiland P. Pierwotny zespół Sjögrena. *Reumatologia* 2010/2011- nowe trendy. Red. Wiland P. Poznań. 2011; 183-194
46. Iagnocco A, Modesti M, Priori R, et al. Subclinical synovitis in primary Sjögren's syndrome: an ultrasonographic study. *Rheumatology* 2010;49:1153-1157

47. Ruiz Allec LD, Hernandez Lopez X, Arreguin Porras JB, et al. Alterations in voice, speech and swallowing in patients with Sjögren's syndrome. *Acta Otorrinolaringol Esp.* 2011 Jul-Aug;62(4):255-64
48. Parke AL. Pulmonary manifestations of primary Sjögren's syndrome. *Rheum Dis Clin North Am.* 2008 Nov;34(4):907-920
49. Rajagopala S, Singh N, Gupta K, et al. Pulmonary amyloidosis in Sjögren's syndrome: a case report and systemic review of the literature. *Respirology.* 2010 Jul;15(5):860-6
50. Kokosi M, Riemer EC, Highland KB. Pulmonary involvement in Sjögren's syndrome. *Clin Chest Med.* 2010 Sep;31(3):489-500
51. Bellido-Casado J, Plaza V, Diaz C, et al. Bronchial inflammation, respiratory symptoms and lung function in primary Sjögren's syndrome. *Arch Broncopneumol.* 2011 Jul;47(7):330-334
52. Yazisis V, Arslan G, Ozbudak IH, et al. Lung involvement in patients with primary Sjögren's syndrome: what are the predictors? *Rheumatol Int.* 2010;30:1317-1324
53. Perez-De-Lis M, Akasbi M, Siso A, et al. Cardiovascular risk factors in primary Sjögren's syndrome: a case-control study in 624 patients. *Lupus.* 2010 Jul;19(8):941-8
54. Gerli R, Vaudo G, Bocci EB, et al. Functional impairment of the arterial wall in primary Sjögren's syndrome: combined action of immunologic and inflammatory factors. *Arthritis Care Res.* 2010 May;62(5):712-8
55. Ramos-Casals M, Solans R, Rosas J, et al. Primary Sjögren's syndrome in Spain: clinical and immunologic expression in 1010 patients. *Medicine.* 2008 Jul;87(4):210-219
56. Birnbaum J. Peripheral nervous system manifestations of Sjögren's syndrome: clinical patterns, diagnostic paradigms, etiopathogenesis and therapeutic strategies. *Neurologist.* 2010 Sep;16(5):287-97
57. Chai J, Logigian EL. Neurological manifestations of primary Sjögren's syndrome. *Curr Opin Neurol.* 2010 Oct;23(5):509-13
58. Pavlakis PP, Alexopoulos H, Kosmidis ML, et al. Peripheral neuropathies in Sjögren's syndrome: a new reappraisal. *J Neurol Neurosurg Psychiatry.* 2011 Jul;82(7):798-802
59. Massara A, Bonazza S, Castellino G, et al. Central nervous system involvement in Sjögren's syndrome: unusual, but not unremarkable- clinical, serological characteristics and outcomes in a large cohort of Italian patients. *Rheumatology.* 2010;49:1540-1549
60. Tobon GJ, Pers JO, Devauchelle-Pensec V, et al. Neurological disorders in primary Sjögren's syndrome. *Autoimmune Diseases.* 2012, article ID 645967

61. Mandl T, Granberg V, Apelqvist J, et al. Autonomic nervous symptoms in primary Sjögren's syndrome. *Rheumatology*. 2008 Jun;47(6):914-9
62. Wan Nik WN, Banerjee A, Moazzez R. Gastro-oesophageal reflux disease symptoms and tooth wear in patients with Sjögren's syndrome. *Caries Res*. 2011;45(3):323-6
63. Ebert EC. Gastrointestinal and hepatic manifestations of Sjögren's syndrome. *J Clin Gastroenterol*. 2012 Jan;46(1):25-30
64. Hatzis GS, Fragoulis GE, Karatzaferis A, et al. Prevalence and longterm course of primary biliary cirrhosis in primary Sjögren's syndrome. *J Rheumatol*. 2008 Oct;35(10):2012-6
65. Ratyński T, Degowska M, Milewski J, et al. Autoimmunologiczne zapalenie trzustki- opis przypadku, diagnostyka, leczenie. *Przeł Gastroenerol*. 2006;1:49-53
66. Hernandez- Molina G, Michel-Peregrina ML. Sjögren's syndrome and pancreatic affection. *Reumatol Clin*. 2011 Mar-Apr;7(2):130-4
67. Bossini N, Savoldi S, Franceschini F, et al. Clinical and morphological features of kidney involvement in primary Sjögren's syndrome. *Nephrol Dial Transplant*. 2001;16:2328-36
68. Mazurek M, Majdan M, Piotrowski M, et al. Kamica dróg moczowych jako wstępna manifestacja pierwotnego zespołu Sjögrena. Opis przebiegu schorzenia u trzech chorych. *Reumatologia*. 2005;43,6:383-386
69. Lancina MJA, Novas CS, Rodriguez-Rivera GJ, et al. Multiple urinary lithiasis and nephrocalcinosis secondary to primary Sjögren's syndrome. *Actas Urol Esp*. 2002;26:235-8
70. Lee KL, Dong CS, Chen MY, et al. Multifactorial causes of irritating bladder symptoms in patients with Sjögren's syndrome. *Neurourol Urodyn*. 2011 Jan;30(1):97-101
71. Zhou JG, Qing YF, Jiang L, et al. Clinical analysis of primary Sjögren's syndrome complicating anemia. *Clin Rheumatol*. 2010;29:525-529
72. Hansz J. Powikłania hematologiczne. W: *Reumatologia kliniczna*. Red. Zimmermann-Górska I. PZWL. Warszawa. 2008; t 2: 691-694
73. Hansz J. Chłoniaki jako powikłanie zespołu Sjögrena. *Pol Arch Med Wewn*, 2001;105:55-57
74. Voulgarelis M, Moutsopoulos HM. Mucosa-associated lymphoid tissue lymphoma in Sjögren's syndrome: risk, management and prognosis. *Rheum Dis Clin North Am*. 2008 Nov;34(4):921-33
75. Świerkocka K, Łącki JK. Chłoniaki w zespole Sjögrena. *Reumatologia* 2008; 46(1):16-20

76. Baimpa E, Dahabreh IJ, Voulgarekis M, et al. Hematologic manifestations and predictors of lymphoma development in primary Sjögren's syndrome: clinical and pathophysiologic aspects. *Medicine (Baltimore)*. 2009 Sep;88(5):284-93
77. Kovács L, Szodoray P, Kiss E. Secondary tumors in Sjögren's syndrome. *Autoimmun Rev*. 2010 Feb;9(4):203-6
78. Juskiewicz A, Racziewicz A, Tłustochowicz W. Występowanie przeciwciał przeciwtarczycowych i zaburzeń funkcji tarczycy w wybranych chorobach reumatycznych. *Reumatologia*. 2011;49(2):132-137
79. Szanto A, Csipo I, Horvath I, et al. Autoantibodies to alfa-fodrin in patients with Hashimoto thyroiditis and Sjögren's syndrome: possible markers for a common secretory disorder. *Rheumatol Int*. 2008 Sep;28(11):1169-72
80. Tzioufas AG, Tsonis J, Moutsopoulos HM. Neuroendocrine dysfunction in Sjögren's syndrome. *Neuroimmunomodulation*. 2008;15(1):37-45
81. d'Elia HF, Rehnberg E, Kvist G, et al. Fatigue and blood pressure in primary Sjögren's syndrome. *Scand J Rheumatol*. 2008 Jul-Aug;37(4):284-92
82. Segal B, Thomas W, Rogers T, et al. Prevalence, severity and predictors of fatigue in subjects with primary Sjögren's syndrome. *Art Rheum*. 2008 Dec;15:1780-1787
83. Ng WF, Bowman SJ. Primary Sjögren's syndrome: too dry and too tired. *Rheumatology (Oxford)*. 2010 May;49(5):844-53
84. Karaiskos D, Mavragani CP, Sinno MH, et al. Psychopathological and personality features in primary Sjögren's syndrome- associations with autoantibodies to neuropeptides. *Rheumatology*. 2010;49(9):1762-1769
85. Inal V, Kitapcioglu G, Keser G, et al. Evaluation of quality of life in relation to anxiety and depression in primary Sjögren's syndrome. *Mod Rheumatol*. 2010 Dec;20(6):588-97
86. de Monchy I, Gendron G, Miceli C, et al. Combination of the Schirmer I and phenol red thread tests as a rescue strategy for diagnosis of ocular dryness associated with Sjögren's syndrome. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 2011 Jul 15;52(8):5167-73
87. Kaido M, Matsumoto Y, Shigeno Y, et al. Corneal fluorescein staining correlates with visual function in dry eye patients. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 2011 Dec 16;52(13):9516-22
88. Pogrzebielski A, Romanowska-Dixon B. Okulistyka dla nie okulistów. 47-letnia kobieta z przewlekłym pieczeniem oczu. *Med Prakt*. 2012; 5; 113-119

89. Vitali C, Moutsopoulos HM, Bombardieri S. The European Community Study Group on diagnostic criteria for Sjögren's syndrome. Sensitivity and specificity of tests for ocular and oral involvement in Sjögren's syndrome. *Ann Rheum Dis.* 1994 Oct;53(10):637-647
90. Maragou M, Vaikousis E, Ntre A, et al. Tear and saliva ferning tests in Sjögren's syndrome. *Clin Rheumatol.* 1996;15:125-132
91. Puszczewicz M, Zimmermann-Górska I, Białkowska-Puszczewicz G. Usefulness of the saliva test in diagnosis of Sjögren's syndrome. *Pol Arch Med Wewn.* 2002 Jan;107(1):13-7
92. Nakamura T. Sonography as a replacement for sialography for the diagnosis of salivary glands affected by Sjögren's syndrome. *Ann Rheum Dis.* 2002;61:276-277
93. Rozman B, Novljan MP, Hocevar A, et al. Epidemiology and diagnostics of primary Sjögren's syndrome. *Reumatizam.* 2004;51(2):9-12
94. Poul JHK, Brown JE, Davies J. Retrospective study of the effectiveness of high-resolution ultrasound compared with sialography in the diagnosis of Sjögren's syndrome. *Dentomaxillofacial Radiol.* 2008;37:392-7
95. Obinata K, Sato T, Ohmori K, et al. A comparison of diagnostic tools for Sjögren's syndrome, with emphasis on sialography, histopathology and ultrasonography. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol.* 2010;109(1):129-34
96. Takagi Y, Kimura Y, Nakamura H, et al. Salivary gland ultrasonography: can it be an alternative to sialography as an imaging modality for Sjögren's syndrome? *Ann Rheum Dis.* 2010 Jul;69(7):1321-4
97. Daniels TE, Benn DK. Is sialography effective in diagnosing the salivary component of Sjögren's syndrome? *Adv Dent Res.* 1996 Apr;10(1):25-8
98. Zou Z, Zhang Z, Hua H. Sialographic follow-up study of patients with Sjögren's syndrome. *Chin Med J (Engl).* 1995 Jul;108(7):528-34
99. Chen KS, Jiang MC, Li CJ, et al. Discrimination between Sjögren's and non-Sjögren's sicca syndrome by sialoscintigraphy and antibodies against α -fodrin and Ro/La autoantigens. *J Intern Med Research.* 2009;37:1008-96
100. Ramos-Callas M, Brito-Zerón P, Perez-DE-Lis M, et al. Clinical and prognostic significance of parotid scintigraphy in 405 patients with primary Sjögren's syndrome. *J Rheumatol.* 2010 Mar;37(3):585-90
101. Greenspan JS, Daniels TE, Tala N, et al. The histopathology of Sjögren's syndrome in labial salivary gland biopsies. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol.* 1974 Feb;37(2):217-29

102. Scardina GA, Spanò G, Carini F, et al. Diagnostic evaluation of serial sections of labial salivary gland biopsies in Sjögren's syndrome. *Med Oral Patol Oral Cir bucal.* 2007 Dec 1;12(8):565-8
103. Daniels TE, Cox D, Shiboski CH, et al. Associations between salivary gland histopathologic diagnoses and phenotypic features of Sjögren's syndrome among 1,726 registry participants. *Arthritis Rheum.* 2011 Jul;63(7):2021-30
104. Tonami H, Ogawa Y, Matoba M, et al. MR sialography in patients with Sjögren's syndrome. *Am J Nueroradiol.* 1998 Aug; 19:1199-1203
105. Makula E, Pokorny G, Kiss M, et al. The place of magnetic resonance and ultrasonographic examinations of the parotid gland in the diagnosis and follow-up of primary Sjögren's syndrome. *Rheumatolgy* 2000;39:97-104
106. Prajs K, Brzosko M, Fischer K, et al. Współczesna diagnostyka zespołu Sjögrena. *Reumatologia* 2005;43,6:363-368
107. Niemelä RK, Takalo R, PääkkoE, et al. Ultrasonography of salivary glands in primary Sjögren's syndrome. A comparison with magnetic resonance imaging and magnetic resonance sialography of parotid glands. *Rheumatology* 2004; 43(7):875-879
108. Iagnocco A, Modesti M, Priori R, et al. Subclinical synovitis in primary Sjögren's syndrome: an ultrasonographic study. *Rheumatology (Oxford)* 2010 Jun;49(6):1153-7
109. Vrethem M, Lindvall B, Holmgren H, et al. Neuropathy and myopathy in primary Sjögren's syndrome: neurophysiological, immunological and muscle biopsy results. *Acta Neurol Scand* 1990 Aug;82(2):126-131
110. Lindvall B, Bengtsson A, Ernerudh J, et al. Subclinical myositis is common in primary Sjögren's syndrome and is not related to muscle pain. *J Rheumatol* 2002 Apr;29(4):717-25
111. Uffmann M, Kiener H, Bankier A, et al. Lung manifestation in asymptomatic patients with primary Sjögren's syndrome: assessment with high resolution CT and pulmonary function tests. *J Thorac Imag.* 2001 Oct;16(4):282-289
112. Ito J, Nagal S, Kitaichi M, et al. Pulmonary manifestations of primary Sjögren's syndrome: a clinical, radiologic and pathologic study. *Am J Respir Crit Med* 2005 Mar 15;171(6):632-8
113. Rzymkowska M. Zmiany śródmiąższowe w chorobach reumatycznych. *Przew Lek* 2007; 1: 30-33
114. Puszczewicz M. Przeciwciała przeciwjądrowe w zespole suchości- charakterystyka antygenowa i znaczenie kliniczne . *Reumatologia* 2006; 44(4):226-229

115. Goëb V, Salle V, Duhaut P, et al. Clinical significance of autoantibodies recognizing Sjögren's syndrome SSA, SSB, calpastatin and alpha-fodrin in primary Sjögren's syndrome. *Clin Exp Immunol* 2007 May;148(2):281-287
116. Chen KS, Jiang MC, Li CJ, et al. Discrimination between Sjögren's and non-Sjögren's sicca syndrome by sialoscyntygraphy and antibodies against alpha-fodrin and Ro/La autoantigens. *J Int Med Res*. 2009 Jul-Aug;37(4): 1088-96
117. Witte T. Diagnostic markers of Sjögren's syndrome. *Dev Ophthalmol*. 2010;45:123-8
118. Hernández-Molina G, Leal-Alegre G, Michel-Peregrina M. The meaning of anti-Ro and anti-La antibodies in primary Sjögren's syndrome. *Autoimmun Rev*. 2011;10:123-125
119. Defendenti C, Atzeni F, Spina MF, et al. Clinical and laboratory aspects of Ro/SSA-52 autoantibodies. *Autoimmun Rev*. 2011;10:150-154
120. Borg EJ, Risselada AP, Kelder JC. Relation of systemic autoantibodies to the number of extraglandular manifestations in primary Sjögren's syndrome: a retrospective analysis of 65 patients in the Netherlands. *Semin Arthritis Rheum*. 2011 Jun;40(6):547-51
121. Martel C, Gondran G, Laynay D, et al. Active immunological profile is associated with systemic Sjögren's syndrome. *J Clin Immunol*. 2011 Oct;31(5):840-7
122. Tzioufas AG, Tatouli IP, Moutsopoulos HM. Autoantibodies in Sjögren's syndrome: clinical presentation and regulatory mechanisms. *Presse Med*. 2012 Sep;41(9 Pt 2):e451-60
123. Watanabe T, Tsuchida T, Kanda N, et al. Anti-alpha-fodrin antibodies in Sjögren's syndrome and lupus erythematosus. *Arch Dermatol*. 1999 May;135(5):535-9
124. Nakamura H, Kawakami A, Eguchi K. Mechanism of autoantibody production and the relationship between autoantibodies and the clinical manifestations in Sjögren's syndrome. *Trans Research*. 2006 Dec;148(6):280-288
125. De seze J, Dubucquoi S, Fauchais AL, et al. Autoantibodies against α -fodrin in Sjögren's syndrome with neurological manifestations. *J Rheumatol*. 2004.31(3):500-3
126. Yavuz S, Toker E, Bicakcigil M, et al. Comparative analysis of autoantibodies against α -fodrin in serum, tear fluid and saliva from patients with Sjögren's syndrome. *J Rheumatol*. 2006;33(7):1289-1292
127. Haneji N, Nakamura T, Takio K, et al. Identification of alpha-fodrin as a candidate autoantigen in primary Sjögren's syndrome. *Science*. 1997;276:604-7
128. Willeke P, Gaubitz M, Schotte H, et al. Clinical and autoimmunological characteristics of patients with Sjögren's syndrome in relations to alpha-fodrin antibodies. *Rheumatology (Oxford)*. 2007 Mar;46(3):479-83

129. Witte T, Matthias T, Arnett FC, et al. IgA and IgG autoantibodies against alpha-fodrin as markers for Sjögren's syndrome. *J Rheumatol.* 2000Nov;27(11):2617-20
130. Kobayashi I, Kawamura N, Okano M, et al. Anti-alpha-fodrin autoantibody in early diagnostic marker for childhood primary Sjögren's syndrome. *J Rheumatol.* 2001 Feb;28(2):363-5
131. Ulbricht KU, Schmidt RE, Witte T. Antibodies against alpha-fodrin in Sjögren's syndrome. *Autoimmun Rev.* 2003 Mar;2(2):109-13
132. Lawind MF, Alyasky A, Elwan NM, et al. Alpha-fodrin autoantibodies are reliable diagnostic markers for juvenile and adult Sjögren's syndrome. *Egypt J Immunol.* 2004;11(1):75-81
133. Ruffatti A, Ostuni P, Grypiotis P, et al. Sensitivity and specificity for primary Sjögren's syndrome of IgA and IgG anti-alpha-fodrin antibodies detected by ELISA. *J Rheumatol.* 2004 Mar;31(3):504-7
134. Maruyama T, Saito I, Hayashi Y, et al. Molecular analysis of the human autoantibody response to α -fodrin in Sjögren's syndrome reveals novel apoptosis-induced specificity. *Am J Pathol.* 2004 July;165(1):53-61
135. Witte T. Antifodrin antibodies in Sjögren's syndrome: a review. *Ann N Y Acad Sci.* 2005 Jun;1051:235-9
136. Ruiz-Tiscar JL, López-Longo FJ, Sánchez-Ramón S, et al. Prevalence of IgG anti-alpha-fodrin antibodies in Sjögren's syndrome. *Ann N Y Acad Sci.* 2005 Jun;1050:210-6
137. Witte T, Matthias T, Bierwirth J, et al. Antibodies against alpha-fodrin are associated with sicca syndrome in the general population. *Ann N Y Acad Sci.* 2007 Jun;1108:414-7
138. Chen Q, Li X, He W, et al. The epitope study of alpha-fodrin autoantibody in primary Sjögren's syndrome. *Clin Exp Immunol.* 2007 Sep;149(3):497-503
139. Nordmark G, Rorsman F, Rönnblom L, et al. Autoantibodies to alpha-fodrin in primary Sjögren's syndrome and SLE detected by an in vitro transcription and translation assay. *Clin Exp Rheumatol.* 2003 Jan-Feb;21(1):49-56
140. Witte T, Matthias T, Oppermann M, et al. Prevalence of antibodies against alpha-fodrin in Sjögren's syndrome: comparison of 2 sets of classification criteria. *J Rheumatol.* 2003 Oct;30(10):2157-9
141. Turkçapar N, Olmez U, Tutkak H, et al. The importance of alpha-fodrin antibodies in the diagnosis of Sjögren's syndrome. *Rheumatol Int.* 2006;26:354-359
142. Zandbelt MM, Vogelzangs J, van de Putte L, et al. Anti- α -fodrin antibodies do not add much to the diagnosis of Sjögren's syndrome. *Arthritis Res Ther.* 2004;6(1):33-38

143. Bizzaro N, Villalta D, Tonutti E. Low sensitivity of anti-alpha-fodrin antibodies in patients with primary Sjögren's syndrome. *J Rheumatol.* 2004;31(11):2310-11
144. Sordet C, Gottenberg JE, Goetz J, et al. Anti- α -fodrin autoantibodies are not useful diagnostic markers of primary Sjögren's syndrome. *Ann Rheum Dis.* 2005;64:1244-45
145. Routsias JG, Tzioufas AG. Sjögren's syndrome- study of autoantigens and autoantibodies. *Clin Rev Allerg Immunol.* 2007;32:238-251
146. Loch H, Pelck R, Manthorpe R. Diagnostic and prognostic significance of measuring antibodies to alpha-fodrin compared to anti-Ro-52, anti-Ro-60, and anti-La in primary Sjögren's syndrome. *J Rheumatol.* 2008 May;35(5):845-9
147. Kitagawa T, Shibasaki K, Toya S. Clinical significance and diagnostic usefulness of anti-centromere antibody in Sjögren's syndrome. *Clin Rheumatol.* 2012 Jun;31(1):105-12
148. Mitchelson F. Muscarinic receptor agonists and antagonists: effects on ocular function. *Handb Exp Pharmacol.* 2012;208:263-98
149. Vitali C, Bombardieri R, Jonsson R, et al. Classification criteria for Sjögren's syndrome: a revised version of the European criteria proposed by the American-European Consensus Group. *Ann Rheum Dis.* 2002;61:554-558
150. Fox RI, Konttinen Y, Fisher A. Use of muscarinic agonists in the treatment of Sjögren's syndrome. *Clin Immunol.* 2001 Dec;101(3):249-263
151. Youinou P, Devauchelle-Pensec V, Pers JO. Significance of B cells and B cell clonality in Sjögren's syndrome. *Arth Rheum.* 2010 Sep; 62(9):2605-2610
152. Ng WF, Bowman SJ. Biological therapies in primary Sjögren's syndrome. *Expert Opin Biol Ther.* 2011 Jul;11(7):921-36
153. Bowman S, Barone F. Biologic treatments in Sjögren's syndrome. *Presse Med.* 2012 Jul 24.(epub)
154. Coca A, Sanz I. Updates on B-cell Immunotherapies for systemic lupus erythematosus and Sjögren's syndrome. *Curr Opin Rheumatol.* 2012 Sep;24(5):451-6
155. Vuolgarelis M, Ziakas PD, Papageorgiou A, et al. Prognosis and outcome of non-Hodkin lymphoma in primary Sjögren's syndrome. *Medicine (Baltimore).* 2012 Jan;91(1):1-9

10.ZAŁĄCZNIKI.

Załącznik 1.

Ankieta dla pacjentów

Imię i nazwisko:

PESEL:

Płeć:

Wiek:

Pierwsze objawy choroby (jakie i kiedy):

-
-
-

Leczenie (jakie):

-
-
-
-
-

Inne choroby przewlekłe:

-
-
-
-
-

Leczenie innych chorób przewlekłych:

-
-
-
-
-

Wywiad rodzinny- choroby autoimmunologiczne:

-
-

Proszę zaznaczyć występowanie poniższych objawów aktualnie lub w przeszłości

Objaw	Tak	Nie
Pieczenie pod powiekami		
Uczucie piasku pod powiekami		
Światłowstręt		
Suchość w jamie ustnej		
Trudności w żuciu i połykaniu pokarmów		
Utrata smaku		
Szybko postępująca próchnica zębów		
Świąd pochwy		
Pieczenie w pochwie		
Świąd skóry		
Bóle stawów		
Bóle mięśni		
Zgaga, kwaśne odbijania		
Niedosłuch		
Przewlekły suchy kaszel		
Stany podgorączkowe		
Ogólne zmęczenie		

Załącznik 2

Objawy przedmiotowe/ choroby	Aktualnie	W przeszłości
Zespół suchego oka		
Owrzodzenie rogówki		
Zapalenie spojówek		
Zapalenie błony naczyniowej oka		
Powiększenie ślinianek przyusznych		
Powiększenie ślinianek podżuchwowych		
Zapalenie dziąseł		
Paradontoza		
Próchnica		
Grzybica jamy ustnej		
Suchość skóry		
Objaw Raynauda		
Rumień skóry		
Plamica skóry		
Pokrzywka		
Zapalenie naczyń skóry		
Zapalenie zatok obocznych nosa		
Nieswoista nadreaktywność oskrzeli		
Wysiękowe zapalenie opłucnej		
Śródmiąższowe zwłóknienie płuc		
Zapalenie stawów		
Zapalenie mięśni		
Zapalenie osierdzia		
Zapalenie naczyń (poza skórą)		
Kardiomiopatia		
Nadciśnienie płucne		
Refluks żołądkowo-przetykowy		
Zanikowe zapalenie błony śluzowej żołądka		
Pierwotna marskość żółciowa wątroby typu I		
Ostre zapalenie trzustki		
Przewlekłe zapalenie trzustki		
Kłębuszkowe zapalenie nerek		
Kamica nerkowa		
Mononeuropatia		
Polineuropatia		
Zajęcie nerwów czaszkowych		
Autoimmunologiczne zapalenie tarczycy		
Uogólnione powiększenie węzłów chłonnych		

Test Schirmera: OP..... OL..... mm/5 min