

Usporedba različitih dijagnostičkih kriterija za dijagnozu primarne Sjögrenove bolesti u hrvatskoj populaciji: presječno istraživanje jednog centra

Kavajin, Marin

Master's thesis / Diplomski rad

2024

Degree Grantor / Ustanova koja je dodijelila akademski / stručni stupanj: **University of Split, School of Medicine / Sveučilište u Splitu, Medicinski fakultet**

Permanent link / Trajna poveznica: <https://um.nsk.hr/um:nbn:hr:171:710934>

Rights / Prava: [In copyright](#)/[Zaštićeno autorskim pravom.](#)

Download date / Datum preuzimanja: **2024-11-22**



Repository / Repozitorij:

[MEFST Repository](#)



**SVEUČILIŠTE U SPLITU
MEDICINSKI FAKULTET**

Marin Kavajin

**USPOREDBA RAZLIČITIH DIJAGNOSTIČKIH KRITERIJA ZA DIJAGNOZU
PRIMAMRNE SJÖGRENOVE BOLESTI U HRVATSKOJ POPULACIJI:
PRESJEČNO ISTRAŽIVANJE JEDNOG CENTRA**

Diplomski rad

**Akademska godina:
2023./2024.**

**Mentor:
Dr. sc. Ana Glavina, dr. med. dent.**

Split, rujan 2024.

SADRŽAJ

1. UVOD	1
1.1. Primarna Sjögrenova bolest	2
1.2. Epidemiologija.....	2
1.3. Etiologija.....	2
1.4. Patogeneza.....	3
1.5. Klinička slika.....	3
1.5.1. Kserostomija.....	3
1.5.2. <i>Keratoconjunctivitis sicca</i>	3
1.5.3. Izvanžlijezdana obilježja.....	4
1.6. Dijagnoza i klasifikacijski kriteriji.....	4
1.7. Terapija.....	12
1.8. Prognoza.....	13
2. CILJEVI ISTRAŽIVANJA	14
3. MATERIJALI I METODE	16
3.1. Ustroj i subjekti istraživanja.....	17
3.2. Evaluacija ispitanika.....	17
3.3. Statistička obrada podataka.....	18
4. REZULTATI	19
5. RASPRAVA	26
6. ZAKLJUČCI	30
7. LITERATURA	32
8. SAŽETAK	37
9. SUMMARY	39
10. ŽIVOTOPIS	41

POPIS OZNAKA I KRATICA

SB - Sjögrenov-a bolešt

pSB - primarna Sjögrenov-a bolešt

sSB - sekundarna Sjögrenov-a bolešt

SLE - sistemski eritematozni lupus

RA - reumatoidni artritis

EBV - Epstein-Barr virus

HLA - humani leukocitni antigen

ANA - antinuklearna antitijela

NSAID - nesteroidni protuupalni lijekovi

SICCA - Sjogrenov internacionalni suradnički klinički savez (engl. *Sjögren's International Collaborative Clinical Alliance*)

AECG - Američko-europska konsenzusna grupa (engl. *American-European Consensus Group*)

ACR - Američko udruženje reumatologa (engl. *American Collage of Rheumatology*)

EULAR - Europska liga protiv reumatizma (engl. *European League Against Rheumatism*)

TBUT - test vremena pucanja suznog filma (engl. *Tear Break-Up Time*)

OSS - ocjena bojenja površine oka (engl. *ocular staining test*)

SE - brzina sedimentacije eritrocita (engl. *Erythrocyte Sedimentation Rate*)

CRP - C-reaktivni protein (engl. *C Reactive Protein*)

KKS - kompletna krvna slika (engl. *Complete Blood Count*)

RF - reumatoidni faktor (engl. *Rheumatoid Factor*)

MR - magnetska rezonanca (engl. *Magnetic Resonance Imaging*)

UZV- ultrazvuk (engl. *Ultrasound*)

HIV- virus humane imunodeficijencije

CMV- citomegalovirus

UWS - nestimulirana količina ukupne sline (engl. *Unstimulated Whole Saliva*)

SWS - stimulirana količina ukupne sline (engl. *Stimulated Whole Saliva*)

ZAHVALA

Želio bih izraziti zahvalnost mojoj mentorici dr.sc. Ani Glavina na savjetima, strpljenju, pomoći i pristupačnosti prilikom izrade diplomskog rada.

Zahvaljujem svojoj obitelji što su mi bili podrška tokom cijelog studija. Vaše riječi, molitva i toplina su me uvijek motivirale da dođem do kraja ovog životnog razdoblja.

Hvala prijatelju i kolegi Petru Zurak; prošli smo kroz „sito i rešeto“ u ovih šest godina.

Hvala ti braco!

Hvala i dr.med.dent. Jeleni Naletilić koja mi je bila mentor na stažu. U Vama sam prepoznao dobrog i savjesnog liječnika i bili ste mi veliki motivator.

Hvala svojoj djevojci Teodori koja mi je pomogla svojim savjetima i iskustvom napisati diplomski rad.

I naposljetku, hvala dragom Bogu na svemu što jesam danas!

1. UVOD

1.1 Primarna Sjögrenov-a bolest

Sjögrenov-a bolest (SB) autoimuna je bolest kroničnoga tijeka koju karakterizira limfocitna infiltracija parenhima egzokrinih žlijezda rezultirajući suhoćom usta (kserostomija) te suhoćom očiju (kseroftalmija) (1). Ova bolest ima širok spektar kliničkih manifestacija te može zahvatiti bubrege, štitnjaču, pluća, srce, živčani sustav i kožu te dovodi do simptoma depresije, umora i boli (2). SB se klasificira kao primarna Sjögrenov-a bolest (pSB) koja se pojavljuje kao izolirani slučaj ili kao sekundarna Sjögrenov-a bolest (sSB) kada se javlja zajedno s drugim autoimunim bolestima (3). Sekundarna SB javlja se kod reumatoidnog artritisa (RA) (20,0-30,0 %) sistemskog eritematoznog lupusa (SLE) (15,0-36,0 %) i sistemske skleroze (SSc) (11,0-24,0 %) (4). Određeni broj bolesnika razvije maligni limfom (1). Dijagnoza pSB može se postaviti bolesnicima koji imaju simptome *keratokonjunktivisa sicca* i kserostomije bez zahvaćenosti vezivnoga tkiva, uz patohistološku analizu (5). Distribucija upalne aktivnosti određuje dugoročnu prognozu bolesti i kliničku sliku. Simptomi umora, boli i suhoće koji su prisutni u većine kompromitiraju bolesnikovu kvalitetu života (6, 7).

1.2. Epidemiologija

Ženska populacija razvija češće SB od muškaraca sa razlikom u spolu 9:1 i 19:1. Dijagnoza pSB se najčešće postavi sa 54 godine, iako prvi simptomi bolesti se mogu pojaviti i nekoliko godina prije same dijagnoze (8). Određena istraživanja pokazuju da omjer spolova i dobna raspodjela ovise o geografskom području i etničkoj pripadnosti populacije koja je uključena u ispitivanje. SB rijetko zahvaća djecu, a ukoliko se pojavi to može biti već sa pet godina (5).

1.3. Etiologija

Sjogrenova bolest ima multifaktorijalnu etiologiju, pa utjecaj na njen nastanak imaju čimbenici okoliša, genetike i epigenetike. Sam patofiziološki mehanizam nastanka bolesti nije dovoljno opisan, znamo iz istraživanja da su ribonuklearni proteini Ro/SS-A i La/SS-B ciljne stanice imunološkog sustava.

Apoptozu epitelnih stanica kao okolišni čimbenik može uzrokovati Epstein-Barr virus (EBV). Autoimuni infiltrat koji nastane sastoji se od T CD4+ limfocita te od B limfocita koji mogu dovesti do hiperprodukcije IgG i IgM protutijela. Infiltrat prvo nalazimo inter- i intralobularno, a nakon toga oko epitelnih kanala se formira fokalni mononuklearni infiltrat. On se širi u parenhim i dovodi do nastanka velikog difuznog infiltrata koji je odgovaran za žljezdanu destrukciju, gubitak strukture acinusa i na kraju gubitak funkcije (10,11). Genetski čimbenici imaju doprinos za nastanak SB, a u lokusu 10 humanog leukocitnog antigena (HLA) uočena je najsnažnija povezanost.

1.4. Patogeneza

Glavni patofiziološki mehanizam je gubitak tolerancije na vlastite antigene. Taj gubitak tolerancije vidimo u pSB iz stvaranja serumskih autoantitijela. Serumska autoantitijela mogu biti prisutna prije nastanka kliničke slike bolesti (5).

1.5. Klinička slika

1.5.1. Kserostomija

Većina bolesnika sa SB ima simptome koji su povezani s patološkom funkcijom žlijezda slinovnica. Bolesnici se najviše žale na izmijenjen osjet okusa, osjećaj žarenja u ustima, na poteškoće prilikom gutanja hrane te učestaliju pojavu karijesa. Zbog suhoće u ustima i nedostatka sline bolesnicima je otežano nošenje totalnih proteza (12). Jedna od komplikacija kserostomije je oralna kandidijaza. Jedna četvrtina bolesnika sa pSB ima povećane parotidne i/ili submandibularne žlijezde. Kliničkim pregledom usne šupljine vidimo suhu, ljepljivu i eritematoznu sluznicu s atrofijom filiformnih papila na dorzumu jezika. U kutovima usana prisutan je angularni heilitis (5).

1.5.2. Keratoconjunctivitis sicca

Jedna od manifestacija SB zahvaćenost je očiju i suznih žlijezda. Kronična upala suznih žlijezda smanjuje izlučivanje suza što se manifestira destrukcijom epitela konjunktive. Bolesnici u anamnezi navode simptome peckanja, crvenilo, umor oka, fotofobiju te osjećaj

stranoga tijela u oku („pijesak“). Za dijagnozu *keratoconjunctivitis sicca* treba napraviti Schirmer-ov test, kojim se mjeri protok suza u vremenu (5). Jedna od češćih komplikacija kseroftalmije je i blefaritis, dok rijetke komplikacije mogu biti perforacija rožnice (13).

1.5.3. Izvanžljezdana obilježja

Atralgija i neerozivni poliartritis su najčešće ekstraglandularne manifestacije. Komplikacije pluća manifestiraju se kao intersticijska plućna bolest ili folikularni bronhitis. Središnji živčani sustav (SŽS) može biti zahvaćen u kasnijim fazama bolesti u obliku senzorne neuropatije. Bolesnikova kvaliteta života narušena je zbog kroničnog umora (14).

1.6. Dijagnoza i klasifikacijski kriteriji

Klasifikacijske kriterije za SB pokušale su definirati brojne studije s obzirom da je nemoguće postaviti dijagnozu ovog sindrom temeljem jednog simptoma ili jedne dijagnostičke pretrage (15). Godine 1999. prihvaćena je klasifikacija iz Japana za dijagnosticiranje SB. Kriteriji iz Japana sastoje se od četiri glavna kriterija: patohistologija, oralni pregled, okularni pregled i serološki testovi (16). Svi oni prikazani su u Tablici 1.

Tablica 1. Revidirani japanski kriteriji za Sjögrenov sindrom (SS)

<p>1. Patohistologija Definicija: pozitivna barem jedna stavka (A) ili (B): A) Rezultat ispitane grupe ≥ 1 (periduktalna infiltracija limfocitima ≥ 50 mm) u 4mm² biopsije malih žlijezda slinovnica B) Rezultat ispitane grupe ≥ 1 (periduktalna infiltracija limfocitima ≥ 50 mm) u 4mm² biopsije suznih žlijezda</p> <p>2. Oralni pregled: Definicija: pozitivna barem jedna stavka (A) ili (B): A) Patološki nalaz sijalografije \geq stadij 1 (difuzne točkaste sjene manje od 1mm) B) Smanjeno lučenje sline (protok 10 ml/10 min prema testu žvakaće gume ili 2 g/2 min prema Saxon testu) i smanjena funkcija žlijezde slinovnice prema scintigrafiji</p> <p>3. Okularni pregled: Definicija: pozitivna barem jedna stavka (A) ili (B): A) Schirmerov test ≤ 5 mm/5 min i Rose Bengal test ≥ 3 prema van Bijsterveldovom rezultatu B) Schirmerov test ≤ 5 mm/5 min i pozitivan fluoresceinski test bojenja</p> <p>4. Serološki testovi: Definicija: pozitivna barem jedna stavka (A) ili (B): A) Anti-Ro/SS-A antitijela B) Anti-La/SS-B antitijela</p>
--

Preuzeto i prilagođeno iz (16).

Anti-Ro/SS-A, anti Sjögrenov sindrom povezana s antigenom A autoantitijela; Anti-La/SS-B - anti Sjögrenov sindrom povezana s antigenom B autoantitijela.

Kako bi se postavila dijagnoza SB bolesnik treba ispunjavati najmanje dva od četiri dijagnostička kriterija. Za procjenu valjanosti revidiranih Japanskih kriterija uzeti su zapisi od 900 pacijenata, uključujući bolesnike s dijagnozom SB i kontrolnom skupinom koja nema SB. Podaci su bili registrirani i analizirani iz 54 klinička centra kako bi se izračunala točnost samih kriterija. Utvrđeno je da revidirani Japanski kriteriji imaju 96,0 % osjetljivost, 90,5 % specifičnost i 94,5 % točnost za dijagnosticiranje SB (16).

Godine 2002. prihvaćena je klasifikacija Američko-europske konsenzusne grupe (engl. *American-European Consensus Group*, AECG) koja za postavu dijagnoze uključuje dva subjektivna (okularni i oralni simptomi) i četiri objektivna kriterija (okularni znakovi, prisutnost autoantitijela, patohistološki nalaz i znakove zahvaćenosti slinovnica) koji su prikazani u Tablici 2.

Tablica 2. Konsenzus Američko-europske skupine o klasifikacijskim kriterijima za SS

I.	Oralni simptomi, pozitivan odgovor na barem jedno pitanje: 1. Imate li svakodnevni osjećaj suhoće u ustima tijekom zadnja 3 mjeseca? 2. Jeste li ikada kao odrasla osoba imali otok u području slinovnica? 3. Trebate li često piti tekućinu da vam pomogne prilikom gutanja krute hrane?
II.	Okularni simptomi, pozitivan odgovor na barem jedno pitanje: 1. Imate li svakodnevni osjećaj suhих očiju tijekom zadnja 3 mjeseca? 2. Imate li osjećaj "pijeska" u očima? 3. Koristite li umjetne suze više od 3 puta na dan?
III.	Okularni znakovi, pozitivan rezultat jednog od dva testa: 1. Schirmerov I. test (≤ 5 mm/5 min) 2. pozitivan Rose Bengal test (≥ 4)
IV.	Patohistologija: Patološki nalaz biopsije malih žlijezda slinovnica (≥ 1 limfocitni fokus (50+ limfocita) /4 mm ² žljezdanog tkiva)
V.	Objektivni znakovi zahvaćenosti funkcije žlijezda slinovnica, pozitivan rezultat jednog od testova: 1. Nalaz nestimulirane ukupne količine sline ($\leq 1,5$ ml/15 min) 2. Patološki nalaz sijalografije parotide (difuzne sijalektazije s punktiiformnim destruktivnim prikazom) 3. Patološki nalaz scintigrafije slinovnica (odgođeno nakupljanje, smanjena koncentracija i izlučivanje radioizotopa)
VI.	Autoantitijela, prisutnost jednog ili oboje: 1. Anti-SSA (Ro) protutijela 2. Anti-SSB (La) protutijela

Preuzeto i prilagođeno iz (17).

Anti-SSA, anti Sjögrenov sindrom povezana s antigenom A autoantitijelo; Anti-SSB, anti Sjögrenov sindrom povezana s antigenom B autoantitijelo; SS, Sjögren-ov sindrom.

Da bi se postavila dijagnoza pSB treba biti pozitivan patohistološki nalaz i/ili prisutnost autoantitijela [SSA (Ro) ili SSB (La)] uz prisutnost još tri kriterija. Za dijagnozu sSB potreban je jedan od subjektivnih simptoma i dva objektivna znaka (17.) SICCA (engl. *Sjögren's International Collaborative Clinical Alliance*) publicirao je novu klasifikaciju koja je odobrena

od strane Američkog udruženja reumatologa (engl. *American Collage of Rheumatology*, ACR) 2012. godine. Međutim, nisu postojali adekvatni dokazi da nova klasifikacija ima veću dijagnostičku vrijednost od prethodne AECG klasifikacije (17). ACR i Europska liga protiv reumatizma (engl. *European League Against Rheumatism*, EULAR) objavili su klasifikaciju koja objedinjuje AECG i ACR kriterije 2016. Godine (18). Ova klasifikacija se odnosi na svakog bolesnika koji zadovoljava kriterije za dijagnozu koji su prikazani u Tablici 3.

Tablica 3. ACR-EULAR klasifikacija za pSS. Preuzeto i prilagođeno iz (18).

Test	Bodovi
Patološki nalaz biopsije malih žlijezda slinovnica (≥ 1 limfocitni fokus (50+ limfocita) /4 mm ² žljezdanog tkiva)	3
Prisutnost anti-SSA (Ro) antitijela	3
Na barem jednom oku "Ocular staining score" ≥ 5	1
Schirmer-ov test ≤ 5 mm/5 min barem jednog oka	1
Nalaz nestimulirane ukupne količine sline ($\leq 0,1$ ml/min)	1

Skraćenice: anti-SSA (Ro), anti Sjogrenov sindrom povezana s antigenom A autoantitijelo; ACR-EULAR, Američko udruženje reumatologa-Europska liga protiv reumatizma; pSS - primarni Sjögren-ov sindrom.

Ova klasifikacija namjenjena je kliničkim istraživanjima, dok se AECG klasifikacija koristi u istraživanjima i u kliničke svrhe. Razlika nove ACR-EULAR klasifikacije u odnosu na AECG klasifikaciju je što se temelji isključivo na objektivnim testovima te je adekvatna za dijagnozu pSB.

Budući da je klinička slika slika SB raznolika i kompleksna, otežan je dijagnostički i terapijski proces. Dijagnoza SB se postavlja kasno, a bolesto se često dijagnosticira kao neka druga autoimuna bolest, najčešće RA ili SLE. Kod bolesnika sa trajno prisutnim simptomima suhoće očiju ili usne šupljine, uvećanja žlijezda slinovnica te patoloških seroloških testova, treba posumnjati na dijagnozu SB (19). Suhoća usta može dovesti do ubrzanog nastanka karijesa (posebno cervikalnog i u području okluzalne plohe), hiperlobuliranog jezika i

eritematozne oralne kandidijaze. Na temelju pozitivnih protutijela SS-A i SS-B nije moguće postaviti dijagnozu SB obzirom da se navedena protutijela mogu naći i kod drugih autoimunih bolesti, ali i kod zdravih osoba (19). Iako se u medicini svakog dana pojavljuju nove dijagnostičke metode i sredstva, još uvijek ne postoji dijagnostički test koji bi bio jedinstven za potvrdu ili isključenje same bolesti.

Dijagnoza SB postavlja se kod prisutnih objektivnih parametara kao što su suhoća oka i/ili usta uz histološki dokaz postojanja autoimunosti. U određenim dobnim skupinama uobičajena klinička slika SB je varijabilna, pa je tako u djece često prisutan rekurentni parotitis, dok objektivni parametri manjkaju (20). Nova multicentrična studija koja je napravljena na velikom uzorku bolesnika pokazala je da su bolesnici do 35. godine imali kliničku sliku limfadenopatije, leukopenije, hipokomplementemije te limfoma. Bolesnici iznad 65. godina imali su češće *sicca* simptome i intersticijsku bolest pluća (21). Nadalje, brojna istraživanja pokazuju da se sustavne manifestacije mogu javiti i znatno prije *sicca* simptoma i to često prolongira postavljanje točne dijagnoze (22).

Kada bolesnici navode svakodnevne probleme s očima koji traju više od tri mjeseca, a u to spadaju osjećaj „pijeska“ u očima, osjećaj stranog tijela, tada treba posumnjati na simptome suhoće oka u sklopu *sicca* simptoma. Kserostomija i simptomi sijaloadenitisa mogu imponirati SB ako bolesnici navode osjećaj suhih usta više od tri mjeseca (23). Zbog potrebe ispitivanja *sicca* simptoma napravljen je upitnik koji je prikazan u Tablici 4 (23).

Tablica 4. Upitnik o suhoći usta i očiju kod sumnje na SB

Pitanja o simptomima zahvaćanja suznih žlijezda	Pitanja o simptomima zahvaćanja žlijezda slinovnica
1. Jeste li imali svakodnevnu , trajnu, problematičnu suhoću očiju > 3 mjeseca?	1. Jeste li imali svakodnevni osjećaj suhoće usta > 3 mjeseca ?
2. Imate li osjećaj pijeska ili šljunka u očima?	2. Morate li se buditi noću piti vodu zbog suhoće usta ?
3. Koristite li umjetne suze?	3. Pijete li često tekućinu za lakše gutanje hrane?
	4. Jeste li imali ponavljajuće ili trajno otečene žlijezde slinovnice u odrasloj dobi?

Preuzeto i prilagođeno iz (23).
SB, Sjögrenova bolest.

Dakako, takve su tegobe subjektivne i da bi se postavila dijagnoza potrebno ih je objektivizirati. Najčešće pretrage kojima se koristimo u kliničkoj praksi za objektiviziranje suhog oka su: Schirmer-ov test, test vremena pucanja suznog filma (TBUT, engl. *Tear Break-Up Time*) i ocjena bojenja površine oka (OSS, engl. *Ocular Staining Score*) (19). OSS i Schirmer-ov test čine dva kriterija koja su zajednička kriterijima EULARA-a i ACR-a iz 2016. godine (24). Klinička slika kserostomije i promjene žlijezda slinovnica dokazuju se sijalometrijom, UZV i biopsijom (25). Sijalometrijom se mjeri količina sveukupne nestimulirane sline (engl. *Unstimulated Whole Saliva*, UWS). Ako se u jednoj minuti luči 0,1 ml sline ili manje bez stimulacije govorimo o kserostomiji. Specifičnost sijalometrije je 81,0 %, a osjetljivost 56,0 %. Ukoliko bolesnik uzima lijekove s antikolinergičnim djelovanjem kao što su benzodiazepini, antihistaminici, tada sijalometrija nije kredibilna. Slikovne metode koje se danas koriste su magnetska rezonancija te ultrazvuk koji imaju specifičnost za SB 92,0 % (26). „Zlatni standard“ u postavljanju dijagnoze SB je biopsija, odnosno patohistološki nalaz malih žlijezda slinovnica. U klasifikacijskim kriterijima iz 2016. godine ona nosi najveći broj bodova (18). Ostali laboratorijski, serološki, patohistološki nalazi karakteristični sa SB su prikazani u Tablici 5.

Tablica 5. Laboratorijski, serološki, radiološki i patohistološki nalazi karakteristični za dijagnozu SB

<p>Laboratorijski nalazi :</p> <ul style="list-style-type: none"> - SE - hipergamaglobulinemija - C3, C4
<p>Serološki dokaz autoimunosti:</p> <ul style="list-style-type: none"> - ANA - SSA +/- SSB protutijela (50,0-70,0 %) - RF (40,0-50,0 %) - krioglobulinemija - ACA
<p>Objektivni dokaz suhoće očiju ili usta ili zahvaćanja žljezdanog parenhima</p> <ul style="list-style-type: none"> - Schirmer-ov test, TBUT, OSS, nestimulirano lučenje slina $\leq 0,1$ ml/min - MR ili UZV dokaz promjena parenhima žlijezda karakterističnih za SB - biopsija žlijezda slinovnica sa fokalnim limfocitnim sijaladenitisom i focus score (FS) ≥ 1 fokus/ 4mm²

Preuzeto i prilagođeno iz (27).

SE, sedimentacija eritrocita; C3,C4, proteini komplementa; ANA, antinuklearna antitijela; RF, reumatoidni faktor; ACA, anticentromerna antitijela; TBUT, test vremena pucanja suznog filma; OSS, rezultat bojenja oka; MR, magnetska rezonanca; UZV, ultrazvuk.

Da bi se postavila dijagnoza bolesti, nakon što su pozitivni *sicca* simptomi, potrebno je učiniti imunoserološko testiranje. Važno je naglasiti da prisutnost autoantitijela se koristi za potvrdu radne dijagnoze, a ne konačne s obzirom da i u zdravoj populaciji mogu biti prisutna ista. Uz autoantitijela (ANA pozitivna u više od 85,0 % slučajeva, anti-SSA u 50,0-70,0 %, RF u 50,0-60,0 %, anti-SSB u 33,0-50,0 %), postoje i drugi laboratorijski parametri koji mogu nam govoriti u prilog SB. To su hipergamaglobulinemija, leukopenija i ubrzana SE. U serološkom nalazu također mogu biti prisutna i ACA u 5,0 % slučajeva (28). Najvažniji imunološki markeri SB su Anti SS-A (Ro) i anti SS-B i nalazimo ih u 33,0-74,0 % i 23,0-52,0 % bolesnika. Bolesnicima koji imaju pozitivan nalaz ovih antitijela ranije počinje bolest, duže traje i teža je zahvaćenost žlijezda (24).

Jednom dijelu bolesnika dijagnoza će se postaviti u fazi razvijene limfoproliferativne bolesti, s obzirom na to da SB ima najviši rizik za razvoj limfoma. Najčešće se javi tip ekстранodularni limfom povezan sa sluznicom (MALT, engl. *Mucosa-Associated Lymphoid Tissue*) (29). Budući da SB ima razne kliničke manifestacije diferencijalna dijagnoza je velika i široka. Ona obuhvaća druge sustavne autoimune bolesti kao što su SLE, RA, različite infekcije [virus hepatitisa C (HCV), virus humane imunodeficijencije (HIV), citomegalovirus (CMV)], različite vanjske uzročnike suhoće usta ili očiju i drugo.

Patohistologija

Biopsija malih labijalnih žlijezda slinovnica (MLŽS) jedan je od najvažnijih dijagnostičkih alata koja nam pomaže u dijagnozi SB (30, 31). Budući da ima visoku specifičnost (> 80,0 %) i ograničenu invazivnost, jedna je najboljih metoda u dijagnozi žlijezdane komponente SB (32). Biopsiju treba izvesti pravilno, uzorak treba sadržavati što veći broj slinovnica jer one mogu biti atrofirane ili oštećene za vrijeme provođenja samog postupka (23). Da bi nalaz biopsije bio pozitivan, potreban je jedan ili više fokusa koji se nađu uz intaktne acinuse bez intersticijske fibroze ili proširenja kanala (24). Definicija fokusa je nakupina od minimalno 50 mononuklearnih stanica na 4mm² koje se nalaze periduktalno i perivaskularno (24).

O stupnju ozbiljnosti bolesti variraju komponente upalnog infiltrata. Christodoulou MI i sur. pokazali su da se postotak B-limfocita, CD4 T-limfocita i makrofaga mijenja ovisno o tijeku autoimune bolesti. Međutim, stanice ubojice (engl. *Natural Killer Cells*, NK) i CD8 T-limfociti nemaju značajne varijacije. U umjerenim lezijama dominiraju T-limfociti, dok u uznapredovanim lezijama dominiraju B-limfociti (11).

1.7. Terapija

SB kao što je već poznato, zahvaća mnoge druge organe uz usnu šupljinu pa je za liječenje potreban multidisciplinarni tim. U njemu se nalaze doktor dentalne medicine, specijalist oralne medicine, reumatologije, kliničke imunologije i oftalmologije. Zbog same limitiranosti kliničkih istraživanja koja se bave terapijom SB nedostaju točni protokoli u liječenju. Lijekovi koji se danas koriste dijelimo na one koji se koriste lokalno i sistemski.

1.7.1. Lokalna terapija i prevencija

Od iznimne je važnosti bolesnika savjetovati o izbjegavanju pušenja i alkohola kao i adekvatno provođenje oralne higijene (11). Za ublažavanje simptoma kseroftalmije preporuča se koristiti umjetne suze i očne masti (33). Bolesnicima koji imaju simptome kserostomije preporuča se upotreba žvakaćih guma te pijenje tekućine da budu hidrirani i da se stimulira lučenje slina (34).

1.7.2. Sistemska terapija

U sistemske terapiji se ordiniraju lijekovi koji stimuliraju pojačano lučenje slina, a to su cevimelin i pilokarpin, a oni pripadaju agonistima muskarinskih receptora (35). Indikacije za sistemske terapije su kada: a) Lokalna terapija nema učinak na sistemske simptome (npr. artralgijska); b) Kod zahvaćenosti drugih organa. Na opće simptome, poput artralgijske pozitivan učinak imaju nesteroidni protuupalni lijekovi (engl. *Non-Steroidal Anti-Inflammatory Drugs*, NSAID). Hidroksiklorokin (engl. *Hydroxychloroquine*, HCQ) daje se bolesnicima kada bolest i simptomi postanu kronični (35). U slučaju da bolest zahvati organske sustave, ordiniraju se antireumatski lijekovi ili glukokortikoidi koji mijenjaju tijek bolesti. Nove studije pokazuju kako se dodatno može koristiti biološka terapija, koja djeluje na interferonske putove, interleukin-6 (IL-6) i limfocite B. Limfociti B su izuzetno važan patogenetski čimbenik SB što je vidljivo u njihovom povećanom broju u cirkulaciji koja se manifestira stvaranjem protutijela. U terapiji se koriste i monoklonska protutijela poput rituksimaba i epratuzumaba (36).

1.8. Prognoza

Prognoza Sjogrenova sindroma uz adekvatnu terapiju je dobra. Životni vijek bolesnika jednak je sa ljudima u općoj populaciji. Međutim, ovim bolesnicima narušena je kvaliteta života zbog same kliničke slike bolesti (37).

2. CILJ ISTRAŽIVANJA

Glavni cilj ovog istraživanja bio je utvrditi podudarnost tri različita seta klasifikacijskih kriterija za dijagnozu pSB: revidirani Japanski kriteriji (1999.), AECG klasifikacijski kriteriji (2002.) i ACR/EULAR klasifikacijski kriteriji (2016.).

Specifični ciljevi ovog istraživanja su:

1. Prikazati kliničke i laboratorijske karakteristike u bolesnika koji zadovoljavaju sva tri seta dijagnostičkih kriterija za dijagnozu pSB;
2. Prikazati kliničke i laboratorijske karakteristike u bolesnika koji zadovoljavaju samo ACR/EULAR klasifikacijske kriterije za dijagnozu pSB;
3. Prikazati kliničke i laboratorijske karakteristike u bolesnika koji ne zadovoljavaju niti jedan set klasifikacijskih kriterija za dijagnozu pSB.

Hipoteza ovog istraživanja:

ACR/EULAR klasifikacijski kriteriji (2016.) za dijagnozu pSB pokazuju veću osjetljivost od revidiranih Japanskih kriterija (1999.) i AECG klasifikacijskih kriterija (2002.).

3. MATERIJALI I METODE

3.1. Ustroj i subjekti istraživanja

Ovo presječno istraživanje jednog centra trajalo je tri mjeseca te se provodilo u Stomatološkoj poliklinici Split, nastavnoj bazi Medicinskog fakulteta Sveučilišta u Splitu (studij Dentalne medicine.) Istraživanje je započelo 30. travnja 2024. godine te je trajalo do 10. srpnja 2024. godine. Istraživanje je odobrilo Etičko povjerenstvo Medicinskog fakulteta Sveučilišta u Splitu 29. travnja 2014. godine (Klasa: 003-08/20-03/0005, Ur. br.: 2181-198-03-04-20-0095).

Uključni kriterij bio je:

1. Ispitanici koji su došli na prvi specijalistički pregled u Ambulantu oralne medicine Stomatološke poliklinike Split zbog prisustva *sicca* simptoma ili bolesnici upućeni od kliničkog imunologa zbog abnormalnih laboratorijskih nalaza u razdoblju od 01. lipnja 2019. godine do 10. srpnja 2024 godine.

Isključni kriteriji bili su:

1. Bolesnici koji imaju ostale bolesti vezivnog tkiva;
2. Onkološki bolesnici;
3. Pacijenti koji ne razumiju narav i svrhu istraživanja;
4. Maloljetni ispitanici.

3.2. Evaluacija ispitanika

Pristup pacijentima sa *sicca* simptomima bio je sveobuhvatan te se sastojao od sljedećih parametara: duljina trajanja simptoma (u mjesecima), nestimulirana količina ukupne sline (engl. *Unstimulated Whole Saliva*, UWS) i sveukupna stimulirana slina (engl. *Stimulated Whole Saliva*, SWS), Schirmer test, test vremena pucanja suznog filma (engl. *Tear Break-Up Time*, TBUT), antinuklearna protutijela (ANA), ekstraktibilni nuklearni antigen (ENA), žarišni zbir (engl. *Focus Score*, FS), standardizirani instrument za procjenu aktivnosti bolesti (engl. EULAR Sjogren's Syndrome Disease Activity Indeks, ESSDAI). Svi ispitanici bili su podvrgnuti kliničkoj evaluaciji od strane specijaliste reumatologa i/ili kliničkog imunologa, specijaliste oralne medicine i oftalmologa. Mjerenje količine UWS $\leq 0,1$ mL/min i rezultat Schirmerovog testa ≤ 5 mm/5min smatrao se abnormalnim nalazom (38, 39). U istraživanje je uključen multidisciplinarni tim (specijalist interne medicine/klinički imunolog, specijalist

oralne medicine, specijalist oftalmologije) koji su u slučaju inkonkluzivne dijagnoze pSB revidirali postojeću dokumentaciju i donijeli konsenzus.

3.3 Statistička obrada podataka

Statistička analiza provedena je koristeći programski jezik R v.4.3.1 (paketi *stats* v.4.3.1. te *irr* v.0.84.1.). Kvantitativne varijable su opisane kao srednja vrijednost \pm standardna devijacija (SD), a kvalitativne varijable su opisane kao broj (postotak). Podudarnost između različitih setova klasifikacijskih kriterija određena je pomoću Cohenovog kappa koeficijenta (κ). Za usporedbu kvantitativnih varijabli između grupa pacijenata korišten je t-test, dok je za usporedbu kvalitativnih varijabli korišten Fisherov egzaktni test.

4. REZULTATI

4.1. Karakteristike istraživanja

U ovom presječnom istraživanju bilo je uključeno 100 pacijenata. Od tih 100 pacijenata, 21 ih je bilo isključeno budući da su neki od njih bili onkološki bolesnici, dok je drugima postavljena dijagnoza ostalih bolesti vezivnog tkiva kao što je reumatoidni artritis. Konačan broj ispitanika uključenih u studiju bio je 78. Srednji raspon godina analiziranih pacijenata bio je $60,9 \pm 15,4$ (medijan = 64). Od ukupnog broja pacijenata njih 70 (90,0 %) su bile žene, te je srednja duljina trajanja simptoma bila $24,4 \pm 35,3$ mjeseci (medijan = 12).

4.2. Usporedba Japanskih, AECG i ACR/EULAR klasifikacijskih kriterija

U ovom istraživanju uspoređivali smo podudarnost sva tri seta klasifikacijskih kriterija za dijagnozu SB. Najveća podudarnost pronađena je između ACR/EULAR seta kriterija i revidiranih Japanskih kriterija ($\kappa = 0,91$), s nešto manjom podudarnošću između ACR/EULAR i AECG kriterija ($\kappa = 0,88$) te između AECG i Japanskih kriterija ($\kappa = 0,852$).

U Tablici 6 prikazana je usporedba pacijenata koji ispunjavaju ACR/EULAR kriterije (2016.) i/ili AECG kriterije (2002.) i/ili Japanske kriterije (1999.).

Tablica 6. Usporedba pacijenata koji ispunjavaju ACR/EULAR kriterije (2016.) i/ili AECG kriterije (2002.) i/ili Japanske kriterije (1999.).

	Pacijenti koji ne ispunjavaju nijedan set kriterija (n = 53)	Pacijenti koji ispunjavaju sva tri seta kriterija (n = 21)	Pacijenti koji ispunjavaju ACR/EULAR kriterij (n = 4)	P
Dob (godine)	59,2 ± 15	64,4 ± 15,5	72,5 ± 9,4	0,208
Duljina trajanja simptoma (mjeseci)	19,6 ± 24,7	28,7 ± 36,9	14,2 ± 6,7	0,112
Žene	47 (88)	19 (90)	4 (100)	1
Kseroftalmija	30 (56)	16 (76)	1 (25)	0,081
Kserostomija	41 (77)	17 (80)	4 (100)	1
Nestimulirana slina (mL/min)	0,1 ± 0,1	0 ± 0,1	0 ± 0	0,056
Stimulirana slina (mL/min)	0,3 ± 0,3	0,1 ± 0,1	0,1 ± 0	0,194
ANA	10/51 (19)	12 (57)	0/3 (0)	0,217
Anti-SSA/Ro60	2 (3)	8 (38)	0 (0)	0,269
Anti-SSA/Ro52	5 (9)	9 (42)	1 (25)	0,626
Anti-SSB/La	1 (1)	5 (23)	0 (0)	0,549
Anti-SSA and/or Anti-SSB	7 (13)	10 (47)	1 (25)	0,604
PHD-FS	0,2 ± 0,4	1,1 ± 0,7	1,6 ± 0,6	0,24
Schirmer test	30 (56)	15 (71)	0 (0)	0,017**
TBUT	14/25 (56)	4/6 (66)	1/3 (33)	0,524
ESSDAI	0,3 ± 0,8	0,6 ± 1	0,5 ± 1	0,837
ESSDA ≥ 1	9 (16)	9 (42)	1 (25)	0,626

Vrijednosti su prikazane kao aritmetička sredina ± standardna devijacija ili kao cijeli broj i postotak.

ANA, antinuklearna antitijela; anti-SSA, anti Sjögrenov sindrom povezana s antigenom A autoantitijelo; anti-SSB, anti Sjögrenov sindrom povezana s antigenom B autoantitijelo; FS, žarišni zbir; TBUT, test vremena pucanja suznog filma; ESSDAI, indeks aktivnosti bolesti Sjögrenova sindroma.

* t-test za nezavisne uzorke; $P < 0,05$.

** χ^2 -test. $P < 0,05$.

Bolesnici koji ispunjavaju samo ACR/EULAR kriterije (n=4, 5,1%) su bili u prosjeku stariji u odnosu na one koji ispunjavaju sva tri seta kriterija (n=21, 26,9%) ($72,5 \pm 9,4$ godina nasuprot $64,4 \pm 15,5$ godina; $P = 0,208$). Uspoređujući duljinu trajanja simptoma (u mjesecima) bolesnici koji imaju sva tri seta kriterija za dijagnozu SB (n=21, 26,9%) imali su dulje trajanje simptoma u usporedbi s bolesnicima koji ispunjavaju samo ACR/EULAR kriterije (n=4, 5,1%) ($28,7 \pm 36,9$ mjeseci nasuprot $14,2 \pm 6,7$ mjeseci; $P = 0,112$).

Žene su činile većinu u ispitanika koji ispunjavaju ACR/EULAR kriterije (n=4, 100,0 %) i u ispitanika koji ispunjavaju sva tri seta kriterija (n= 19, 90,0 %; $P = 1,00$). Osjećaj suhih očiju bio je manje prisutan u bolesnika koji zadovoljavaju isključivo kriterije ACR/EULAR u odnosu na bolesnike koji ispunjavaju sva tri seta kriterija (n=1, 25,0 % nasuprot n=16, 76,0 %; $P = 0,081$). Kserostomija, odnosno osjećaj suhih usta kao jedan od glavnih indikatora za ovu bolest bio je prisutan u većeg broja bolesnika koji zadovoljavaju samo ACR/EULAR kriterije u odnosu na bolesnike koji zadovoljavaju sva tri seta kriterija (n=4, 100,0 % nasuprot n=17, 80,0 %; $P = 1,00$). Bolesnici koji zadovoljavaju samo ACR/EULAR kriterije i bolesnici koji zadovoljavaju sva tri seta kriterija imaju jednake količine UWS tj. 0,0 ml/min ($0,0 \pm 0,0$ ml/min nasuprot $0,0 \pm 0,1$ ml/min; $P = 0,056$). Također, količina SWS se nije bitno razlikovala kod bolesnika sa ACR/EULAR kriterijima u odnosu na bolesnike koji su zadovoljavali sva tri seta kriterija ($0,1 \pm 0,0$ ml/min nasuprot $0,1 \pm 0,1$ ml/min; $P = 0,194$).

ANA nisu bila prisutna u bolesnika koji zadovoljavaju ACR/EULAR kriterije, dok je 57,0 % bolesnika sa sva tri seta kriterija imalo pozitivnu ANA ($n=0$ nasuprot $n=12$, 57,0 %; $P = 0,21$) Anti-SSA/Ro60 bio je pozitivan u osam bolesnika koji zadovoljavaju sva tri seta kriterija u odnosu na nijedno pozitivno antitijelo u bolesnika koji imaju ACR/EULAR ($n=8$, 38,0 % nasuprot $n=0$, 0,0 %; $P = 0,269$). Dvostruko više bolesnika koji zadovoljavaju sva tri seta kriterija imalo je pozitivno antitijelo Anti-SSA/Ro52 u odnosu na one koji zadovoljavaju samo ACR/EULAR kriterije ($n=9$, 42,0 % nasuprot $n=1$, 25,0 %; $P = 0,626$). Anti-SSB/La nije bilo prisutno u bolesnika koji zadovoljavaju samo ACR/EULAR kriterije, dok je u bolesnika koji zadovoljavaju sva tri seta kriterija bilo prisutno u pet bolesnika ($n=0$ 0,0 % nasuprot $n=5$, 23,0 %; $P = 0,549$).

Uzorak biopsije tkiva koji je poslan na patohistološku dijagnostiku pokazao je da bolesnici koji zadovoljavaju samo ACR/EULAR kriterije imaju veći broj limfocita u uzorku, tj. veći FS u odnosu na bolesnike sa sva tri seta kriterija ($1,6 \pm 0,6$ nasuprot $1,1 \pm 0,7$; $P = 0,24$). Schirmer test nije pokazivao abnormalne vrijednosti u bolesnika koji zadovoljavaju samo ACR/EULAR kriterije, dok je u bolesnika sa sva tri seta pokazivao abnormalne vrijednosti u 71,0 % ispitanika ($n=0$, 0,0 % nasuprot $n=15$, 71,0 %; $P = 0,017$). TBUT je pokazivao abnormalne vrijednosti u dvostruko više bolesnika koji zadovoljavaju sva tri seta kriterija u odnosu na bolesnike koji zadovoljavaju samo ACR/EULAR kriterije (66,0 % nasuprot 33,0 %). U bolesnika koji zadovoljavaju samo ACR/EULAR kriterije samo je jedan bolesnik imao sustavnu zahvaćenost organizma ESSDAI ≥ 1 u odnosu na veću sustavnu zahvaćenost u bolesnika koji su zadovoljavali sva tri seta kriterija ($n=1$, 25,0 % nasuprot $n= 9$, 42,0 %; $P = 0,626$).

4.3. Analiza bolesnika koji zadovoljavaju samo ACR/EULAR klasifikacijske kriterije (n=4)

Detaljna analiza bolesnika koji zadovoljavaju samo ACR/EULAR kriterije prikazana je u Tablici 7. Svi ispitanici bile su žene. Od njih četiri, jedna je imala sustavnu zahvaćenost organizma ($ESSDAI \geq 1$) i to upalnu artralgiiju i zahvaćenost žlijezda. Jedna bolesnica imala je kliničku sliku kseroftalmije odnosno osjećaj suhих očiju, dok su sve imale osjećaj suhих usta, tj. kserostomiju. Količina UWS bila je 0,0 mL/min u svih bolesnica, dok se nakon stimulacije količina SWS nije povećavala iznad 0,1 mL/min.

ANA, Anti-SSA/Ro60 i Anti-SSB/La nije bilo prisutno u svih bolesnica, dok je Anti-SSA/Ro52 bilo prisutno u samo jedne bolesnice. Schirmer test nije pokazivao abnormalne vrijednosti u svih bolesnica, dok je TBUT pokazivao abnormalne vrijednosti u samo jedne bolesnice. Simptomi bolesti trajali su različito dugo. U dvije bolesnice simptomi su trajali 12 mjeseci, dok su u preostalim trajali 9 i 24 mjesec.

Tablica 7. Prikaz četiri bolesnika koji zadovoljavaju ACR/EULAR kriterije

Broj kartona pSS	Pacijent 1	Pacijent 2	Pacijent 3	Pacijent 4
Spol	ž	ž	ž	ž
Suhoća očiju	ne	ne	ne	da
Suhoća usta	da	da	da	da
Dob (godine)	69	82	78	61
Nestimulirana slina	0	0	0	0
Stimulirana slina	0.1	0	0.1	0.1
ANA	neg	neg	neg	
Anti-SS-A/ Ro60	neg	neg	neg	neg
Anti-SS-A/Ro52	neg	neg	neg	poz
Anti-SS-B/La	neg	neg	neg	neg
PHD-Fs	1	1.1	2.2	2
Schirmer test	neg	neg	neg	neg
TBUT		poz	neg	neg
ESSDAI	0	0	2	0
Duljina trajanja simptoma (mjeseci)	24	9	12	12

ANA, antinuklearna antitijela; Anti-SSA, anti Sjögrenov sindrom povezana s antigenom A autoantitijelo; Anti-SSB, anti Sjögrenov sindrom povezana s antigenom B autoantitijelo; PHD, histopatološka dijagnostika; FS, žarišni zbir; TBUT, test vremena pucanja suznog filma; ESSDAI, indeks aktivnosti bolesti Sjögrenova sindroma.

5. RASPRAVA

Cilj ovog istraživanja bio je utvrditi podudarnost između tri različita seta klasifikacijskih kriterija za dijagnozu pSB: revidirani Japanski kriteriji (1999.), klasifikacijski kriteriji AECG (2002.) i ACR/EULAR (2016.) klasifikacijski kriteriji. Svi setovi kriterija pokazali su dobru međusobnu podudarnost, što ne iznenađuje, budući da kriteriji unatoč konceptualnim razlikama dijele međusobno mnoge stavke i to najviše kriteriji ACR/EULAR s AECG kriterijima (17, 18).

Rezultati našeg istraživanja pokazali su da su većinu pacijenata koji su došli na pregled kod specijalista oralne medicine bile žene. Dobiveni rezultati se podudaraju s rezultatima sličnih istraživanja u svijetu. Naime, u istraživanju Le Goff M i sur. prevalencija žena bila je bila 90,0 %. Nadalje, rezultati našeg istraživanja pokazali su da je srednja duljina trajanja simptoma $24,4 \pm 35,3$ mjeseci, što se razlikuje od rezultata istraživanja Le Goff M i sur. gdje su simptomi trajali duže, $6,4 \pm 7,1$ godina (40). U našem istraživanju bolesnici koji su zadovoljavali samo ACR/EULAR kriterije imali su kraće trajanje simptoma do postavljanja dijagnoze pSB u odnosu na bolesnike koji su zadovoljavali sva tri seta kriterija (14,2 nasuprot 28,7 mjeseci). Slične rezultate dobili su Le Goff M i sur. u kojih su bolesnici koji su zadovoljavali samo ACR/EULAR kriterije imali kraće trajanje simptoma u odnosu na bolesnike koji su zadovoljavali ACR/EULAR i AECG kriterije zajedno (5,5 nasuprot 6,6 godina) (40). Razlika u duljini trajanja simptoma može se pripisati različitim vremenskim periodima u kojima se pacijenti promatrani. Naime, Le Goff M i sur. promatrali su bolesnike sa *sicca* simptomima tijekom 10 godina, dok smo ih mi promatrali u dvostruko kraćem vremenskom periodu. Ovi rezultati upućuju na veću osjetljivost ACR/EULAR kriterija. Međutim, potrebna su longitudinalna prospektivna istraživanja za potvrdu navedenog. Rana dijagnostika SB iznimno je važna te je potrebno razvijati osjetljivost i specifičnost dijagnostičkih kriterija. Prema recentnim podacima vrijeme od prvih simptoma do konačne dijagnoze SB iznosi 34 ± 58 mjeseci (41).

U naše istraživanje bilo je ukupno uključeno 78 pacijenata sa *sicca* simptomima. Rezultati pokazuju da su četiri ispitanika (5,0 %) zadovoljila samo ACR/EULAR kriterije, 21 ispitanik je također zadovoljio i AECG kriterije i revidirane Japanske kriterije (sva tri seta kriterija), dok niti jedan ispitanik nije zadovoljio samo AECG kriterije. Od četiri bolesnika koja su ispunjavala ACR/EULAR kriterije, samo je jedan imao osjećaj suhoće očiju (kseroftalmiju) u odnosu na 16 bolesnika koji su ispunjavali sva tri seta kriterija (25,0 % nasuprot 76,0 %; $P = 0,081$). Naši rezultati se podudaraju sa rezultatima Le Goff M i sur. kod kojih je kseroftalmiju

imalo dvoje bolesnika (18,0 %) koji zadovoljavaju ACR/EULAR kriterije i 110 bolesnika koji su zadovoljavali ACR/EULAR i AECG kriterije zajedno (97,0 %; $P < 0,01$).

Rezultati našeg istraživanja pokazali su da mali broj bolesnika koji su zadovoljavali ACR/EULAR kriterije (25,0 %) i bolesnika koji zadovoljavaju sva tri seta kriterija (42,0 %; $P = 0,626$) imaju pozitivnu domenu ESSDAI, koja nam govori u prilog sustavnoj zahvaćenosti organizma. Naši rezultati se ne podudaraju sa rezultatima Le Goffa M i sur. kod kojih je većina bolesnika koji su zadovoljavali samo ACR/EULAR kriterije i bolesnika koji su zadovoljavali ACR/EULAR i AECG kriterije zajedno imali sustavnu zahvaćenost organizma tj. povišene vrijednosti ESSDAI domene (91,0 % nasuprot 86,0 %; $P = 1,00$). Razlike u dobivenim rezultatima možemo objasniti time što su svi naši pacijenti bili ambulantni, dok je istraživanje Le Goffa M i sur. uključivalo i ambulantne i hospitalne pacijente. Hospitalni bolesnici imaju teže kliničke slike bolesti i sustavnu zahvaćenost organizma što je utjecalo na dobivene rezultate. Također, oni su promatrali pacijente u dvostruko duljem vremenskom razdoblju (10,0 nasuprot 5,0 godina) za koje je vjerojatnije da će doći do sustavnih manifestacija SB.

Anti-SSB/La protutijelo nije bilo prisutno u bolesnika koji su zadovoljavali samo ACR/EULAR kriterije. U bolesnika koji su zadovoljavali sva tri seta klasifikacijskih kriterija bilo je prisutno kod pet ispitanika (23,0 %; $P = 0,549$). Rezultati našeg istraživanja ne podudaraju se sa rezultatima Cafaro G i sur. koji su pokazali kako je 281 bolesnik sa pSB (47,0 %) imao prisutno Anti-SSB/La protutijelo (40). Razlike u dobivenim rezultatima mogu se objasniti time što su Cafaro G i sur. imali dvadeset i pet puta veći uzorak (600,0 nasuprot 25,0) bolesnika sa pSB.

Anti-SSARo/60 i Anti-SSA/Ro52 protutijela (zajedno) bila su prisutna u samo jednog bolesnika (25,0 %) koji zadovoljava ACR/EULAR kriterije. Takav rezultat iznenađuje i vjerojatno je posljedica malog broja ispitanika. Anti-SSA/Ro60 i Anti-SSA/Ro52 protutijela (zajedno) bila su prisutna kod 80,0 % bolesnika koji zadovoljavaju sva tri seta kriterija, i dvostruko češće zastupljena u odnosu na Anti-SSB/La (kada Anti-SSA promatramo pojedinačno). Schirmer test nije pokazivao abnormalne vrijednosti u bolesnika koji zadovoljavaju ACR/EULAR kriterije. Naši rezultati se ne podudaraju s rezultatima Le Goff M i sur. kod kojih je nešto veći broj bolesnika koji su zadovoljavali ACR/EULAR kriterije imao abnormalne vrijednosti ($n=4$, 36, 0%; $P = 0,18$) (40). Bolesnici koji su zadovoljavali sva tri seta kriterija imali su abnormalan nalaz Schirmer testa kod 71,0 % ispitanika. Naši rezultati se

podudaraju sa rezultatima Le Goff M i sur. (64,0 %) u bolesnika koji zadovoljavaju ACR/EULAR i AECG zajedno.

U našem istraživanju 42,0 % bolesnika koji su zadovoljili sva tri seta kriterija imali su ESSDAI ≥ 1 u odnosu na bolesnike koji su zadovoljili samo ACR/EULAR kriterije. Naši rezultati se ne podudaraju s rezultatim Le Goff i sur. kod kojih je ESSDAI ≥ 1 imalo 86,0 % bolesnika koji su zadovoljili ACR/EULAR i AECG kriterije (zajedno) i 91,0 % bolesnika koji su zadovoljili samo ACR/EULAR kriterije (40). Takav rezultat ne iznenađuje jer smo mi promatrali ambulantne pacijente u znatno kraćem vremenskom razdoblju. Rezultati našeg istraživanja pokazali su da su bolesnici koji su ispunjavali sva tri seta kriterija i bolesnici koji su ispunjavali samo ACR/EULAR kriterije imali veće vrijednosti FS u odnosu na pacijente koji nisu ispunjavali niti jedan set kriterija ($1,1 \pm 0,7$; $1,6 \pm 0,6$ nasuprot $0,2 \pm 0,4$; $P = 0,24$). Rezultati našeg istraživanja podudaraju se s rezultatima Le Goff i sur. te Daniels i sur. u kojem je 76,0 % pacijenata imalo FS ≥ 1 (40, 42).

U našem istraživanju samo četiri bolesnika su zadovoljavala ACR/EULAR kriterije. Iako je riječ o malom uzorku, vidljivo je kako zahvaćenost usne šupljine (hiposalivacija) ne smije ostati zanemarena u slučaju negativnih seroloških nalaza. Tada je indicirana biopsija malih labijalnih žlijezda slinovnica kako bi se potvrdila ili isključila dijagnoza SB. Možemo zaključiti kako su UWS i biopsija malih labijalnih žlijezda slinovnica vrijedni dijagnostički alati koji bi trebali biti dio svih budućih dijagnostičkih kriterija. Samo jedna bolesnica imala je sustavnu zahvaćenost organizma (ESSDAI = 2) uz negativne serološke nalaze. U takvim slučajevima indicirana je evaluacija usne šupljine kako bi se pravovremeno odredila konačna dijagnoza.

Ograničenje naše studije je mali broj pacijenata. Također, promatrali smo ambulantne pacijente koji su pripadali jednom centru. Potrebna su longitudinalna istraživanja na većem broju ispitanika iz svih centara u Republici Hrvatskoj kako bi se dobila potpuna klinička slika bolesti.

6. ZAKLJUČCI

Temeljem dobivenih rezultata dolazimo do sljedećih zaključaka:

1. Svi setovi kriterija pokazali su dobru međusobnu podudarnost;
2. Najveća podudarnost pronađena je između ACR/EULAR i revidiranih Japanskih kriterija; ($\kappa = 0,91$).
3. Najmanja podudarnost pronađena je između AECG i revidiranih Japanskih kriterija; ($\kappa = 0,852$).
4. UWS pokazala se kao vrijedan dijagnostički alat u dijagnozi SB.

7. LITERATURA

1. Jameson JL, Kasper DL, Longo DL, Fauci AS, Hauser SL, Loscalzo J i sur. *Harrison Principles of Internal Medicine* 20. izd. New York: McGraw-Hill Education; 2018
2. Brandt JE, Priori R, Valesini G, Fairweather D. Sex differences in Sjögren's syndrome: A comprehensive review of immune mechanisms. *Biol Sex Differ.* 2015;6:19.
3. Blochowiak K, Olewicz-Gawlik A, Polanska A, Nowak-Gabryel M, Kocięcki J, Witmanowski H i sur. Oral mucosal manifestations in primary and secondary Sjögren syndrome and dry mouth syndrome. *Adv Dermatol Allergol.* 2016;33:23-7.
4. Segal BM, Pogatchnik B, Holker E. Primary Sjogren's syndrome: cognitive symptoms, mood and cognitive performance. *Acta Neurol Scand.* 2012;125:271-8.
5. Firestein GS, Budd RC, Gabriel SE, McInnes IB, O'Dell JR. *Kelley and Firestein's Textbook of Rheumatology.* 10. izd. Philadelphia: Elsevier; 2017.
6. Brito-Zerón P, Baldini C, Bootsma H, Bowman SJ, Jonsson R, Mariette X i sur. Sjögren syndrome. *Nat Rev DisPrimers.* 2016;2:1-20.
7. Seror R, Ravaud P, Bowman SJ, Baron G, Tzioufas A, Theander E i sur. EULAR Sjogren's syndrome disease activity index: development of a consensus systemic disease activity index for primary Sjogren's syndrome. *Ann RheumDis.* 2010; 69:1103-9.
8. Stefanski AL, Tomiak C, Pleyer U, Dietrich T, Burmester GR, Dörner T i sur. The diagnosis and treatment of Sjögren's syndrome. *Dtsch Arztebl Int.* 2017;114:354-61.
9. Lessard CJ, Li H, Adrianto I, Ice JA, Rasmussen A, Grundahl KM i sur. Variants at multiple loci complicated in both innate and adaptive immune responses are associated with Sjogren's syndrome. *Nat Genet.* 2013;11:1284-92.
10. González S, Aguilera S, Alliende C, Urzúa U, Quest AF, Herrera L i sur. Alterations in type I hemidesmosome components suggestive of epigenetic control in the salivary glands of patients with Sjögren's syndrome. *Arthritis Rheum.* 2011;63:1106-15.
11. Christodoulou MI, Kapsogeorgou EK, Moutsopoulos HM. Characteristics of the minor salivary gland infiltrates in Sjögren's syndrome. *J Autoimmun.* 2010; 34:400-7.
12. Mathews SA, Kurien BT, Scofield RH. Oral manifestations of Sjögren's syndrome. *J DentRes.* 2008;87:308-18.
13. Generali E, Costanzo A, Mainetti C, Selmi C. Cutaneous and Mucosal Manifestations of Sjögren's Syndrome. *Clin Rev Allergy Immunol.* 2017;53:357-70.

14. Ramos-Casals M, Brito-Zeron P, Solans R. Systemic involvement in primary Sjögren's syndrome evaluated by the EULAR-SS disease activity index: analysis of 921 Spanish patients (GEAS-SS Registry). *Rheumatology (Oxford)*. 2014;53:321-31.
15. Cornec D, Devauchelle-Pensec V, Saraux A, Jousse-Joulin S. Clinical usefulness of salivary gland ultrasonography in Sjögren's syndrome: where are we now? *Rev Med Interne*. 2016;37:186-94.
16. Fujibayashi T, Sugai S, Miyasaka N, Hayashi Y, Tsubota K. Revised Japanese criteria for Sjögren's syndrome (1999): availability and validity. *Mod Rheumatol*. 2004;14:425-34.
17. Barić I. Točnost biopsije malih labijalnih žlijezda slinovnica u dijagnozi Sjögrenova sindroma. University of Split. School of Medicine; 2022.
18. Rasmussen A, Ice JA, Li H, Grundahl K, Kelly JA, Radfar L, et al. Comparison of the American and European Consensus Group Sjögren's syndrome classification criteria to newly proposed American College of Rheumatology criteria in a large, carefully characterised sicca cohort. *Ann Rheum Dis*. 2014;73:31-8.
19. Yoshimi R, Ueda A, Ozato K, Ishigatsubo Y. Clinical and pathological roles of Ro/SSA autoantibody system. *Clin Dev Immunol*. 2012;2012:606195.
20. Baszis K, Toib D, Cooper M, French A, White A. Recurrent parotitis as a presentation of primary pediatric Sjögren syndrome. *Pediatrics*. 2012;129:e179-82.
21. Goules AV, Argyropoulou OD, Pezoulas VC, Chatzis L, Critselis E, Gandolfo S, et al. Primary Sjögren's syndrome of early and late onset: distinct clinical phenotypes and lymphoma development. *Front Immunol*. 2020;11:594096.
22. Voigt A, Sukumaran S, Nguyen CQ. Beyond the glands: an in-depth perspective of neurological manifestations in Sjögren's syndrome. *Rheumatology (Sunnyvale)*. 2014;2014:S4-010.
23. Vitali C, Bombardieri S, Moutsopoulos HM, Balestrieri G, Bencivelli W, Bernstein RM, et al. Preliminary criteria for the classification of Sjögren's syndrome. Results of a prospective concerted action supported by the European Community. *Arthritis Rheum*. 1993;36:340-7.
24. Shiboski CH, Shiboski SC, Seror R, Criswell LA, Labetoulle M, Lietman TM, et al. 2016 ACR-EULAR Classification Criteria for primary Sjögren's Syndrome: A
25. Consensus and Data-Driven Methodology Involving Three International Patient Cohorts. *Arthritis Rheumatol*. 2017;69:35-45.

26. Guellec D, Cornec D, Jousse-Joulin S, Marhadour T, Marcorelles P, Pers JO i sur. Diagnostic value of labial minor salivary gland biopsy for Sjögren's syndrome: a systematic review. *Autoimmun Rev.* 2013;12:416-20.
27. Zhou M, Song S, Wu S, Duan T, Chen L, Ye J i sur. Diagnostic accuracy of salivary gland ultrasonography with different scoring systems in Sjögren's syndrome: a systematic review and meta-analysis. *Sci Rep.* 2018;8:17128.
28. Smiljanić Tomičević Lj, Rukavina K, Anić B, Mayer M. Diagnosis and classification criteria of Sjögren's syndrome. *Reumatizam.* 2023;69:41-54.
29. Baer AN, Medrano L, McAdams-DeMarco M, Gniadek TJ. Association of antientromere antibodies with more severe exocrine glandular dysfunction in Sjögren's syndrome: analysis of the Sjögren's International Collaborative Clinical Alliance Cohort. *Arthritis Care Res.* 2016;68:1554-9.
30. Brito-Zerón P, Baldini C, Bootsma H, Bowman SJ, Jonsson R, Mariette X i sur. Sjögren syndrome. *Nat Rev Dis Primers.* 2016;2:1-20.
31. Nardi N, Brito-Zeron P, Ramos-Casals M, Aguilo S, Cervera R, Ingelmo M i sur. Circulating auto- antibodies against nuclear and non-nuclear antigens in primary Sjögren's syndrome: prevalence and clinical significance in 335 patients. *Clin Rheumatol.* 2006; 25:341-6.
32. Chisholm DM, Mason DK. Labial salivary gland biopsy in Sjogren's disease. *J Clin Pathol.* 1968;21:656-60.
33. Greenspan JS, Daniels TE, Talal N, Sylvester RA. The histopathology of Sjogrens's syndrome in labial salivary gland biopsies. *Oral Surg Oral. Med Oral Pathol.* 1974; 37:221-9.
34. Kassan SS, Moutsopoulos HM. Clinical manifestations and early diagnosis of Sjogren syndrome. *Arch Intern Med.* 2004;164:1275-84.
35. Sall K, Stevenson OD, Mundorf TK, Reis BL. Two multicenter, randomized studies of the efficacy and safety of cyclosporine ophthalmic emulsion in moderate to severe dry eyedisease. CsAPhase 3 Study Group. *Ophthalmology.* 2000;107:631-9.
36. Price EJ, Rauz S, Tappuni AR, Sutcliffe N, Hackett KL, Barone F i sur. The British Society for Rheumatology guideline for the management of adults with primary Sjögren's syndrome. *Rheumatology.* 2017;56:1643-7.
37. Fox RI, Dixon R, Guarrasi V, Krubel S. Treatment of primary Sjogren's syndrome with hydroxychloroquine: a retrospective, open-label study. *Lupus.* 1996;5Suppl1:S31-6.

38. Anaya JM, Shoenfeld Y, Rojas-Villarraga A, Levy RA, Cervera R. Autoimmunity: From Bench to Bedside. 1.izdanje. Bogota: Center for Autoimmune Diseases Research, School of Medicine and Health Sciences, El Rosario University. 2013.
39. Navazesh M, Kumar SKS, University of Southern California School of Dentistry. Measuring salivary flow: challenges and opportunities. *J Am Dent Assoc.* 2008;139(Suppl):35S-40S.
40. van Bijsterveld OP. Diagnostic tests in the Sicca syndrome. *Arch Ophthalmol.* 1969;82:10-4.
41. Le Goff M, Cornec D, Jousse-Joulin S, Guellec D, Costa S, Marhadour T i sur. Comparison of 2002 AECG and 2016 ACR/EULAR classification criteria and added value of salivary gland ultrasonography in a patient cohort with suspected primary Sjögren's syndrome. *Arthritis Res Ther.* 2017;19:269.
42. Westhoff G, Zink A. Epidemiologie des primären Sjögren-Syndroms [Epidemiology of primary Sjögren's syndrome]. *Z Rheumatol.* 2010;69:41-9
43. Daniels TE, Cox D, Shiboski CH, Schiødt M, Wu A, Lanfranchi H i sur. Associations between salivary gland histopathologic diagnoses and phenotypic features of Sjögren's syndrome among 1,726 registry participants. *Arthritis Rheum.* 2011;63:2021-30.
44. Cafaro G, Perricone C, Baldini C, Quartuccio L, Priori R, Carubbi F i sur. Italian Research Group on Sjögren's syndrome (GRISS). Significance of anti-La/SSB antibodies in primary Sjögren's syndrome patients with combined positivity for anti-Ro/SSA and salivary gland biopsy. *Clin Exp Rheumatol.* 2020;126:53-6.

8. SAŽETAK

Cilj: Cilj ovog istraživanja je utvrditi podudarnost tri različita seta klasifikacijskih kriterija za dijagnozu pSB: revidirani Japanski kriteriji (1999.), klasifikacijski kriteriji Američko-europske konsenzusne grupe (AECG) (2002.) i klasifikacijski kriteriji (ACR/EULAR) (2016).

Materijali i metode: U istraživanje su bili uključeni ispitanici koji su došli na prvi specijalistički pregled u Ambulantu oralne medicine Stomatološke poliklinike Split, Split, Hrvatska zbog prisustva *sicca* simptoma od 2019. do 2024 godine. Podudarnost između različitih setova klasifikacijskih kriterija određena je pomoću Cohenovog kappa koeficijenta (κ).

Rezultati: Od ukupno 78 pacijenata, 4 pacijenta (5,0 %) ispunjavala su ACR/EULAR kriterije, 21 pacijent (27,0 %) ispunjavao je sva tri seta kriterija, a 53 pacijenata imalo je *sicca* simptome. Svi setovi kriterija pokazali su dobru međusobnu podudarnost. Najveća podudarnost pronađena je između ACR/EULAR kriterija i revidiranih Japanskih kriterija ($\kappa = 0,91$) s nešto manjom podudarnosti između ACR/EULAR i AECG kriterija ($\kappa = 0,88$) te između AECG i Japanskih kriterija ($\kappa = 0,852$). Bolesnici koji su ispunjavali ACR/EULAR kriterije bili su u prosjeku stariji u odnosu na bolesnike koji su ispunjavali sva tri seta kriterija ($P = 0,208$). Također, imali su kraću duljinu trajanja simptoma ($P = 0,122$), prisutnu kserostomiju (100,0 %; $P = 1,000$) i veće srednje vrijednosti FS ($P = 0,24$) u odnosu na bolesnike koji su ispunjavali sva tri seta kriterija. Bolesnici koji su ispunjavali sva tri seta kriterija imali su veću učestalost kseroftalmije (76,0 % vs 25,0 %; $P = 0,081$) i abnormalne vrijednosti Schirmer testa (71,0 % vs 0,0 %; $P = 0,017$) u odnosu na bolesnike koji su zadovoljavali samo ACR/EULAR kriterije.

Zaključci: Svi setovi kriterija pokazali su dobru međusobnu podudarnost. ACR/EULAR kriteriji pokazali su nešto veću osjetljivost za dijagnozu SB u odnosu na preostala dva seta kriterija. UWS pokazala se kao vrijedan dijagnostički alat za SB.

9. SUMMARY

Diploma thesis title: Comparison of different diagnostic criteria for the diagnosis of primary Sjögren's disease in the Croatian population: a cross-section study of one center

Objective: The objective of this study was to determine the concordance of three different sets of classification criteria for the diagnosis of pSB: the revised Japanese criteria (1999), the classification criteria of the American-European Consensus Group (AECG) (2002) and the classification criteria ACR/EULAR (2016).

Materials and Methods: The study included subjects who came to the first specialist examination at the Oral Medicine Outpatient Clinic of the Split Dental Clinic, Split, Croatia, from 2019 to 2024 due to the presence of *sicca* symptoms. The concordance between the different classification criteria was determined using Cohen's kappa coefficient (κ).

Results: Of the total 78 patients, 4 patients (5.0%) fulfilled the ACR/EULAR criteria, 21 patients (27.0%) fulfilled all three sets of criteria and 53 patients had *sicca* symptoms. All criteria sets showed good agreement. The highest concordance was found between the ACR/EULAR criteria and the revised Japanese criteria ($\kappa = 0.91$) with slightly lower concordance between the ACR/EULAR and AECG criteria ($\kappa = 0.88$) and between the AECG and Japanese criteria ($\kappa = 0.852$). The patients fulfilling the ACR/EULAR criteria were on average older than patients fulfilling all three criteria sets ($P = 0.208$). They also had shorter symptom duration ($P = 0.122$), the presence of *xerostomia* (100.0%; $P = 1.000$) and higher mean FS scores ($P = 0.24$) compared to patients who fulfilled all three criteria. The patients fulfilling all three criteria had a higher frequency of *xerophthalmia* (76.0% vs. 25.0%; $P = 0.081$) and abnormal Schirmer test scores (71.0% vs. 0.0%; $P = 0.017$) compared to patients fulfilling only the ACR/EULAR criteria.

Conclusions: All criteria sets showed good mutual agreement. The ACR/EULAR criteria showed a slightly higher sensitivity for the diagnosis of SB compared to the other two criteria sets. The UWS proved to be a valuable diagnostic tool for SB.

