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

Komplexný manažment pacienta so Sjögrenovým syndrómom – 2. revízia

štandardný diagnostický a terapeutický postup

Autor:
MUDr. Vanda Mlynáriková, PhD.

Špecializačný odbor:
Reumatológia

Recenzenti:
MUDr. Janka Jančovičová; MUDr. František Máliš, PhD.; MUDr. Dagmar Mičeková, PhD.; doc. MUDr. Emöke Šteňová, PhD. (hodnotitelia AGREE II.); hlavní odborníci MZ SR príslušných špecializačných odborov; členovia multidisciplinárnych odborných spoločností; pacientske organizácie zastrešené AOPP v Slovenskej republike; Sekcia zdravia MZ SR; Sekcia farmácie a liekovej politiky MZ SR; Sekcia financovania MZ SR; Sekcia legislatívy a práva MZ SR; Odbor zdravotníckeho vzdelávania MZ SR.
Členovia Komisie MZ SR pre ŠDTP: Mgr. Daniela Bukšárová; PharmDr. Gabriela Cveková Švecová; Mgr. Miloš Čakloš, PhD.; doc. MUDr. Róbert Čellár, PhD., MPH; MUDr. Ingrid Dúbravová; Mgr. Milada Eštoková, PhD.; prof. MUDr. Jozef Glasa, CSc.; MUDr. Darina Haščíková, MPH; MUDr. Beata Havelková, MPH, MBA, LL.M; doc. MUDr. Peter Jackuliak, PhD., MPH, FRCP, FEFIM; MUDr. Jana Kelemenová; MUDr. Branislav Koreň; MUDr. Marta Kullačová; doc. MUDr. Štefan Laššán, PhD., MPH; prof. MUDr. Ivica Lazúrová, CSc., FRCP; Ing. Jana Netriová, PhD., MPH; Mgr. Daniela Ondrčková, MPH; PharmDr. Ivana Pankuchová; prof. MUDr. Juraj Payer, PhD., MPH, FRCP, FEFIM; Mgr. Petra Páneková; MUDr. Darina Sedláková, MPH; PhDr. Mgr. Vladimír Stanislav, PhD., MPH; MUDr. Marianna Šestinová; Mgr. Andrej Vyskoč, PhD., MPH
Stanoviská: Slovenská reumatologická spoločnosť, Slovenská oftalmologická spoločnosť, Slovenská gynekologicko-pôrodnícka spoločnosť

Národný projekt s názvom „Tvorba štandardných postupov na výkon prevencie, štandardných diagnostických postupov a štandardných terapeutických postupov pre poskytovateľov všeobecnej ambulantnej starostlivosti a podporu prevencie“ (kód ITMS21+: 401405B874) je spolufinancovaný z prostriedkov Programu Slovensko.
Odborný garant projektu: prof. MUDr. Juraj Payer, PhD., MPH, FEFIM, FRCP
Odborný koordinátor: doc. MUDr. Peter Jackuliak, PhD., MPH, FEFIM, FRCP

Číslo ŠP	Dátum predloženia Komisii MZ SR pre ŠDTP	Status	Dátum účinnosti schválenia ministrom zdravotníctva SR
0234R2	*9. október 2025*	*schválené*	*1. november 2025*
0234R1	*24. október 2023*	*schválené*	*15. november 2023*
0234	*12. apríl 2022*	*schválené*	*1. máj 2022*

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

Zoznam skratiek

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

LEF	Leflunomid
LoA	level of agreement - úroveň súhlasu
LoE	level of evidence - úroveň dôkazu
MCTD	mixed connective tinnue disases - zmiešané ochorenie spojiva
MMF	mykofenolát mofetil
MR	magnetická rezonancia
MTX	Metotrexát
NA	Neaplikovateľné
NICE	National Institute for Health and Care Excellence
NSA	nesteroidové antiflogistiká
NÚ	nežiaduce účinky
OA	Osteoartróza
PEX	plasma exchange - plazmaferéza
PNS	periférny nervový systém
RCT	randomized controlled trial - randomizovaná kontrolovaná štúdia
RF	reumatoidný faktor
RTG	konvenčné röntgenové vyšetrenie
RTX	Rituximab
SjS	Sjögrenov syndróm
SLR	systematic literature review - systematický prehľad literatúry
SM	sclerosis multiplex - roztrúsená skleróza
ŠDTP	štandardné diagnostické a terapeutické postupy
TIA	tranzitórny ischemický atak
TNF	tumor necrosis factor - tumor nekrotizujúci faktor
TSH	tyreotropný hormón
UZV	ultrazvukové vyšetrenie

Kompetencie

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

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

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

Lekár so špecializáciou v špecializačnom odbore maxilofaciálna chirurgia - biopsia malej slinnej žľazy z bukálnej sliznice dolnej pery.

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

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

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

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

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

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

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

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

Lekár so špecializáciou v špecializačnom odbore gynekológia a pôrodníctvo - vyšetrenie, stanovenie diagnózy, kontrola a liečba pacientiek s postihnutím vagíny pri SjS. Pravidelná kontrola tehotnej pacientky so SjS s rizikom kongenitálneho srdcového bloku u plodu, v možnej spolupráci s detským kardiológom, vyšetrenie a stanovenie stupňa kongenitálneho srdcového bloku plodu matky so SjS, liečba kongenitálneho srdcového bloku plodu matky so SjS.

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

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

Prepojenie s medzinárodnými spoločnosťami, metodika

Prepojenie s medzinárodnými spoločnosťami

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

Vedecká spoločnosť: ACR (American College of Rheumatology), EULAR (European League Against Rheumatism)
Názov: 2016 American College of Rheumatology/European League Against Rheumatism Classification Criteria for Primary Sjogren's Syndrome: A consensus and data-driven methodology involving three international patient cohorts
Autori: Shiboski C H, Shiboski S C, Seror R et al.
Rok vydania: 2017
Dostupnosť: Ann Rheum Dis. 2017 Jan;76(1):9-16

Vedecká spoločnosť: BSR (British Society for Rheumatology)
Názov: British Society for Rheumatology guideline on management of adult and juvenile onset Sjögren´s disease
Autori: Price E J, Benjamin S, et al.
Rok vydania: 2025
Dostupnosť: Rheumatology. 2024;64:409-439

Vedecká spoločnosť: EULAR (European League Against Rheumatism)
Názov: EULAR recommendations for the management of Sjögren's syndrome with topical and systemic therapies
Autori: Ramos-Casals M, Brito-Zerón P, Bombardieri S et al.
Rok vydania: 2020
Dostupnosť: Ann Rheuma Dis 2020;79:3-18

Vedecká spoločnosť: SSF (Sjögren´s syndrome Foundation), ACR (American College of Rheumatology), AAO (American Academy of Ophthalmology), ADA (American Dental Association)
Názov: New Treatment Guidelines for Sjögren´s Disease.
Autori: Vivino, F., Carson, S.E., Foulks, G. et al.
Rok vydania: 2016
Dostupnosť: Rheum Dis Clin N Am 2016;42:531-551

Metodika - nástroje hodnotenia kvality odporúčaných klinických postupov

1. **Kategórie dôkazov**

AGREE II (Appraisal of Guidelines, Research and Evaluation II)

Kategória	Dôkaz z:	
1a	Systematický prehľad randomizovaných kontrolovaných štúdií (RCTs)	A
1b	Individuálne randomizované kontrolované štúdie	
2a	Systematický prehľad kohortných štúdií	B
2b	Individuálne kohortné štúdie	
3a	Systematický prehľad štúdií prípadov a kontrol	
3b	Individuálne štúdie prípadov a kontrol	
4	Kazuistiky, kohortné štúdie a štúdie prípadov a kontrol nízkej kvality	C
5	Odporúčanie expertov na základe klinických skúseností	D

1. **Sila odporúčania**

A	Založené na dôkaze úrovni I
B	Založené na dôkaze úrovni II alebo extrapolácia dôkazu úrovne I
C	Založené na dôkaze úrovni III alebo extrapolácia dôkazu úrovne I alebo II
D	Založené na dôkaze úrovni IV alebo extrapolácia dôkazu úrovne I, II alebo III

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

GRADE Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation
Zdroj: Grading quality of evidence and strength of recommendations. BMJ 2004;328:1490.- ACR

Úvod

Definícia

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

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

Epidemiológia

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

Etiológia a patofyziológia

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

Klinický obraz

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

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

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

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

Častým glandulárnym príznakom je aj *vaginálna suchosť*. Vyskytuje sa u viac ako 50 % pacientiek so SjS (4, Haga, 2005). Je sprevádzaná subjektívnymi príznakmi ako svrbenie, pálenie a dyspareunia.

Extraglandulárnymi príznakmi sú okrem systémových príznakov, akými sú zvýšená únava, subfebrility až febrility, myalgie, aj príznaky vznikajúce z lymfocytárnej infiltrácie rôznych orgánov. Zvýšené riziko rozvoja extraglandulárneho postihnutia majú pacienti s pozitivitou anti-Ro/SSA protilátok, pozitivitou reumatoidného faktoru (RF), muži, negroidná rasa a pacienti s včasným začiatkom ochorenia (5, Brito-Zéron, 2020).

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

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

V rámci *postihnutia dýchacej sústavy* pri SjS sa môže vyskytnúť aj intersticiálne postihnutie pľúc s výraznou lymfocytárnou infiltráciou. Typický nález na RTG hrudníka, ale hlavne výsledky špecifickejšieho HRCT vyšetrenia a funkčného vyšetrenia pľúc (pokles difúznej kapacity pľúc pre CO (DLCO) a forsírovanej vitálnej kapacity FVC) sú nápomocné v diagnostike (6, Constantopoulos, 1992).

Dysfágia, ktorá je nezriedkavým *gastrointestinálnym príznakom*, je spôsobená jednak nedostatkom slín, ale čiastočne aj ezofageálnou hypomotilitou (7, Mandl, 2007). Ďalšie príznaky sú nauzea a dyspepsia (Constantopoulos, 1992). Histologické vyšetrenie odhalí atrofickú gastritídu s výrazným lymfocytárnym infiltrátom. SjS často koinciduje s primárnou biliárnou cholangitídou (8, Hatzis, 2008).

Postihnutie obličiek sa vyskytuje u približne 15 - 25 % pacientov, najčastejšie s ľahkou proteinúriou a tubulárnou dysfunkciou charakteru renálnej tubulárnej acidózy či polyúriou pri nefrogénnom diabetes insipidus (9, Genttric, 1989). Len výnimočne pozorujeme vznik glomerulonefritídy so signifikantnou proteinúriou, erytrocytúriou, prípadne s rozvojom renálneho zlyhania.

Medzi *neurologické prejavy* postihnutia periférneho nervového systému patrí senzitívno-motorická neuropatia pri postihnutí vasa nervorum na poklade vaskulitídy malých ciev. Príznaky postihnutia centrálneho nervového systému (CNS) sú raritné, môžu mať formu CNS vaskulitídy, optickej neuritídy, prípadne stavu napodobňujúceho roztrúsenú sklerózu (10, Hietaharju,1990).

Pacienti s primárnym SjS majú až viac ako 40-násobne zvýšené riziko vzniku *lymfómu* oproti bežnej populácii (11, Kassan, 1978). Prediktormi vzniku lymfómu sú zväčšenie slinných žliaz, lymfadenopatia, Raynaudov fenomén, pozitivita reumatoidného faktoru (RF), pozitivita anti-Ro/SSA a/alebo anti-La/SSB autoprotilátok, monoklonálna gamapatia, nízky komplement C4 (12 Fragkioudaki, 2016). Dokázaná je aj asociácia s vysokým histologickým fokusovým skóre a kryoglobulinémiou (13, Chatzis, 2021).

SjS býva spájaný aj s častejším výskytom niektorých komorbidít ako je osteoporóza, porucha funkcie štítnej žľazy, celiakia, primárna biliárna cholangoitída, ale aj syndróm dráždivého čreva a chronická cystitída (14, Tarn, 2022).

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

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

Hypergamaglobulinémia a hyperIgG sa vyskytuje až u 80 % pacientov s primárnym SjS (15, Tapinos, 1999). Ďalšími patologickými nálezmi sú znížená hodnota C3, prípadne aj C4 a CH50 komplementu.

Protilátky anti-Ro/SS-A a/alebo anti-La/SS-B sú patognomické pre SjS a dokazujú sa až u cca 70 % pacientov s primárnym SjS a 15 % pacientov so sekundárnym SjS. Hlavne anti-Ro/SS-A hrajú dôležitú úlohu pri vzniku kongenitálneho srdcového bloku u detí pacientiek so SjS (16, Buyon, 1993). Ďalšie protilátky, ako reumatoidný faktor (RF) či antinukleárne protilátky (ANA) môžu byť taktiež prítomné, avšak nie sú špecifické pre SjS.

Diferenciálna diagnostika Sjögrenovho syndrómu
Existuje veľká škála ochorení, ktoré napodobňujú príznaky primárneho Sjögrenovho syndrómu (17, Kruszka, 2009) (Tabuľka č. 1).

V diferenciálnej diagnostike býva nápomocný histologický nález (18, Drosos, 1989) a prítomnosť špecifických anti-Ro/SSA a anti-La/SSB protilátok (19, Ramos-Casals, 2005), i keď samotné anti- Ro/SSA a anti-La/SSB protilátky môžu byť občas prítomné aj pri iných ochoreniach (napr. systémový lupus erythematosus, myozitídy, primárna biliárna cholangitída, atď.) a aj u zdravých jedincov.

Tabuľka č. 1

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

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

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

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

Anamnéza a fyzikálne vyšetrenie

Najčastejšie symptómy a znaky SjS sú zhrnuté v kapitole Klinický obraz. Pri anamnestickom a objektívnom vyšetrení sa nezameriavame len na príznaky glandulárneho a extraglandulárneho postihnutia v rámci samotného SjS, ale aj diferenciálnu diagnózu iných ochorení s prejavmi

napodobňujúcimi SjS, prípadne vylúčenia prechodu do iného systémového zápalového ochorenia spojiva.

Laboratórne vyšetrenia

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

Diagnostika SjS sa opiera o prítomnosť špecifických antinukleárnych protilátok (ANA), akými sú anti- Ro/SS-A (u cca 70 % pacientov), prípadne anti-La/SS-B protilátky (u cca 50 % pacientov). Podľa aktuálnych klinických príznakov v rámci diferenciálnej diagnózy a prípadného vývoja iného systémového ochorenia spojiva je nutné doplniť aj vyšetrenie ďalších orgánovo-nešpecifických autoprotilátok ako reumatoidný faktor (RF), protilátky proti citrulínovaným peptidom (anti-CCP), ale aj proti deoxyribonukleoproteínu (anti-DNP), proti dvojvláknovej deoxyribonukleovej kyseline (anti-dsDNA), proti topoizomeráze (anti-Scl 70), proti centromére (anti-CENP), prípadne autoprotilátky typicky prítomné pri myozitídach či antisyntetázovom syndróme. V prípade rozvoja optickej neuritídy či CNS vaskulitídy je nutné vyšetriť protilátky proti aquaporínu-4 (AQP-4) indikované neurológom (20, Jarius, 2010).

Zobrazovacie vyšetrenia

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

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

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

Ultrazvukové vyšetrenie slinných žliaz (UZV) síce nie je toho času zavzaté do klasifikačných kritérií pre jeho nižšiu senzitivitu a špecificitu, avšak poskytuje nielen možnosť objektivizácie zmien typických pre SjS, ale aj nádorov slinných žliaz, najčastejšie lymfómov. V prípade podozrenia na takéto ložiskové zmeny je indikované vyšetrenie *slinných žliaz magnetickou rezonanciou (MR)* (21, Hočervar, 2005) alebo aj vyšetrenie *pozitrónovou emisnou tomografiou* (*PET CT)* (22, van Ginkel, 2023).

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

Iné vyšetrovacie metódy

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

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

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

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

Gamagrafia slinných žliaz je vyšetrenie rádionuklidom 99mTcO4 hodnotiace ich funkciu. Vykonáva sa ako dynamická nahrávka, podľa potreby sa dopĺňajú statické nahrávky, pri ktorých sa zisťuje funkčný a aj morfologický stav slinných žliaz.

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

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

Histologické vyšetrenie

Histologické vyšetrenie malej slinnej žľazy z bukálnej sliznice dolnej pery patrí medzi diagnostické metódy SjS. Hodnotí sa tzv. fókusové skóre. Fókus sa definuje ako počet lymfocytárnych ložísk, ktoré sú priľahlé k acínom normálneho vzhľadu a obsahujú > 50 lymfocytov na 4 mm^2 tkaniva žľazy. Senzitivita vyšetrenia je 80 – 92 %, špecificita 88 – 97 %. Realizáciu histologického vyšetrenia malej slinnej žľazy z bukálnej sliznice dolnej pery má v kompetencii zubný lekár, maxilofaciálny chirurg či otorinolaryngológ, hodnotenie histologického vyšetrenia patológ.

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

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

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

Definitívna diagnóza primárneho Sjögrenovho syndrómu pomocou klasifikačných kritérií

Na diagnostiku primárneho Sjögrenovho syndrómu sú vhodné klasifikačné kritériá American College of Rheumatology (ACR)/ European League Against Rheumatism (EULAR) z roku 2016 (23, Shibosku, 2017) (Tabuľka č. 2).

Tabuľka č. 2

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

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

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

‡ Histologické vyšetrenie by malo byť realizované patológom so skúsenosťami s diagnózou fokálnej lymfocytárnej sialoadenitídy a hodnotením fókusového skóre, podľa protokolu Daniels et al (24, Daniels, 2011)

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

¶ Skóre farbenia očného povrchu podľa Whitchera (25, Whitcher, 2010), van Bijsterveldove skóre podľa Bijstervelda (26, Van Bijsterveld, 1969)

**Meranie nestimulovanej sialometrie podľa Navazesh a Kumar (25, Whitcher, 2010)

Odporúčané terapeutické postupy Sjögrenovho syndrómu

SjS je systémové ochorenie spojiva, u ktorého sa asi najviac podčiarkuje nutnosť interdisciplinárnej spolupráce špecialistov viacerých oblastí nielen pri diagnostike, ale hlavne pri liečbe lokálnych a systémových príznakov. Cieľom liečby SjS je zmierniť subjektívne príznaky, ako aj následne samotnej xerostómie a xeroftalmie, a v prípade systémových prejavov potlačiť zápalovú aktivitu za účelom prevencie event. zmiernenia orgánového poškodenia, zachovať alebo zlepšiť kvalitu života.

Princípy liečby Sjögrenovho syndrómu

Spoločnosť EULAR zadefinovala pacientmi hlásený index Sjögrenovho syndrómu ESSPRI (EULAR Sjögren´s Syndrome Patient Reported Index) a index aktivity ochorenia Sjögrenovho syndrómu ESSDAI (EULAR Sjögren´s Syndrome Disease Activity Index) (27, Seror, 2016). Využitím indexov získaných z dotazníkov ESSDAI a ESSPRI môže byť liečba SjS individualizovaná podľa závažnosti dominujúcich príznakov.

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

Tabuľka č. 3

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

ESSDAI (Tabuľka č. 4) je tvorený 12 doménami. Každá doména je ďalej rozdelená podľa stupňa závažnosti od žiadneho (s váhou závažnosti 0) až po maximálny ťažký stupeň (s váhou závažnosti 3). Numerickú hodnotu domény získame násobením váhy domény váhou stupňa závažnosti, pričom výsledné číslo ESSDAI indexu je súčtom hodnôt jednotlivých domén.
Ako nízka aktivita sa podľa ESSDAI hodnotí ESSDAI < 5, ESSDAI medzi 5 až 13 ako stredná aktivita ochorenia a ESSDAI ≥ 14 ako vysoká aktivita SjS.

Tabuľka č. 4

Dotazník ESSDAI

Doména	**Váha domény**	**Stupeň závažnosti**	**Popis príznaku**
Celkové príznaky	3	Žiadny=0	Neprítomnosť nasledujúcich príznakov
		Nízky=1	Mierna alebo občasná horúčka (37.5 - 38.5C) / nočné potenie a/alebo neúmyselná strata hmotnosti o 5 - 10 % za 12 týždňov
		Stredný=2	Vysoká horúčka (> 38.5 C)/nočné potenie a/alebo neúmyselná strata hmotnosti o > 10 %
Lymfadenopatia	4	Žiadny=0	Neprítomnosť nasledujúcich príznakov
		Nízky=1	Lymfadenopatia ≥ 1 cm v akejkoľvek uzlinovej oblasti alebo ≥ 2 cm v inguinálnej oblasti
		Stredný=2	Lymfadenopatia ≥ 2 cm v akejkoľvek uzlinovej oblasti alebo ≥ 3 cm v inguinálnej oblasti a/alebo splenomegália (klinicky hmatná alebo diagnostikovaná zobrazovacou metódou)
		Vysoký=3	Práve prebiehajúce malígne proliferatívne ochorenie B-lymfocytov
Žľazy	2	Žiadny=0	Neprítomnosť opuchu žliaz
		Nízky=1	Ľahký opuch žliaz so zväčšenou glandula parotis (≤ 3 cm) alebo hraničený submandibulárny opuch alebo opuch slznej žľazy
		Stredný=2	Významný opuch žliaz so zväčšenou glandula parotis (> 3 cm) alebo zásadný submandibulárny opuch alebo opuch slznej žľazy
Kĺby	2	Žiadny=0	Neprítomnosť práve prebiehajúceho ochorenia kĺbov

		Nízky=1	Bolesť kĺbov rúk, zápästia, členkov a nôh sprevádzaná rannou stuhnutosťou (> 30 minút)
		Stredný=2	Synovitída 1 - 5 kĺbov (z celkového počtu 28 uvádzaných v DAS28)
		Vysoký=3	Synovitída ≥ 6 kĺbov (z celkového počtu 28 uvádzaných v DAS28)
Koža	3	Žiadny=0	Neprítomnosť práve prebiehajúceho ochorenia kože
		Nízky=1	Multiformný erytém
		Stredný=2	Ohraničená kožná vaskulitída, vrátane urtikariálnej vaskulitídy alebo purpury ohraničenej na nohu a členok, alebo subakútny kožný lupus
		Vysoký=3	Difúzna kožná vaskulitída zahŕňajúca urtikariálnu vaskulitídu alebo difúznu purpuru, alebo ulceráciu súvisiacu s vaskulitídou
Pľúca	5	Žiadny=0	Neprítomnosť práve prebiehajúceho ochorenia pľúc
		Nízky=1	Perzistentný kašeľ alebo postihnutie bronchov bez rádiografických abnormalít
			Rádiografický alebo HRCT dôkaz intersticiálnej pľúcnej choroby (IPCH) bez dušnosti s normálnym výsledkom funkčného vyšetrenia pľúc
		Stredný=2	Stredne aktívne pľúcne postihnutie, napr. IPCH zobrazená na HRCT s dušnosťou pri námahe (NYHA II) alebo abnormálny výsledok funkčného vyšetrenia pľúc 70 % >DLCO ≥ 40 % alebo 80 % >FVC ≥ 60 %
		Vysoký=3	Veľmi aktívne pľúcne postihnutie, napr. IPCH zobrazená na HRCT s dušnosťou pri ľahkej námahe alebo v pokoji (NYHA III-IV) alebo abnormálny výsledok funkčného vyšetrenia DLCO < 40 % alebo FVC < 60 %
Obličky	3	Žiadny=0	Neprítomnosť práve prebiehajúceho ochorenia obličiek s proteinúriou < 0.5 g/deň, bez hematúrie, leukocytúrie, acidózy alebo dlhodobej proteinúrie
		Nízky=1	Mierne aktívne ochorenie obličiek, limitované na tubulárnu acidózu bez renálneho zlyhania, alebo glomerulárne poškodenie s proteinúriou (0.5 - 1 g/deň) bez hematúrie alebo renálneho zlyhania (GFR ≥ 60 ml/min)
		Stredný=2	Stredne aktívne ochorenie obličiek, napr. tubulárna acidóza s renálnym zlyhaním (GFR < 60 ml/min), alebo glomerulárne poškodenie s proteinúriou 1 - 1.5 g/deň bez hematúrie alebo renálneho zlyhania (GFR ≥ 60 ml/min), alebo histologické preukázanie extramembranóznej GF alebo významný lymfoidný infiltrát
		Vysoký=3	Vysoko aktívne ochorenie obličiek, napr. glomerulárne poškodenie s proteinúriou ≥ 1.5 g/deň alebo hematúriou, alebo renálnym zlyhaním (GFR<60 ml/min), alebo histologické preukázanie proliferatívnej GN alebo poškodenia obličiek asociované s kryoglobulinémiou
Svalstvo	6	Žiadny=0	Neprítomnosť práve prebiehajúceho ochorenia svalov
		Nízky=1	Myozitída s miernou aktivitou, bez slabosti, bez preukázaných abnormalít pri EMG alebo biopsiou, kreatínkináza (norma (N) < CK ≤ 2N)
		Stredný=2	Stredne aktívna myozitída so slabosťou (max deficit 4/5), preukázaná abnormálnym EMG alebo biopsiou, alebo zvýšená kreatínkináza (2N < CK ≤ 4N)
		Vysoký=3	Vysoko aktívna myozitída so slabosťou (≤ 3/5), preukázaná abnormálnym EMG alebo biopsiou, alebo zvýšená kreatínkináza (CK > 4N)
Periférny nervový systém	5	Žiadny=0	Neprítomnosť práve prebiehajúceho ochorenia periférneho nervového systému (PNS)
		Nízky=1	Mierne aktívne ochorenie PNS napr. čistá senzorická axonálna polyneuropatia preukázaná vyšetrením nervovej vodivosti (nerve conduction study - NCS), alebo trigeminálna neuralgia
		Stredný=2	Stredne aktívne ochorenie PNS preukázané na NCS napr. axonálna senzoromotorická neuropatia s motorickým deficitom 4/5, čistá senzorická neuropatia s prítomnosťou kryoglobulinemickej vaskulitídy, gangliopatia príznakmi miernej/strednej ataxie, chronická zápalová demyelinizačná polyneuropatia (CIDP) s miernou funkčnou poruchou
			Ochorenie hlavového nervu periférneho pôvodu (okrem trigeminálnej neuropatie)

		Vysoký=3	Veľmi aktívne ochorenie PNS preukázané na NCS napr. axonálna senzoromotorická neuropatia s motorickým deficitom ≤ 3/5, ochorenie periférnych nervov ako dôsledok vaskulitídy, závažná ataxia ako dôsledok gangliopatie CIDP s vážnou funkčnou poruchou, CIDP s ťažkým funkčným postihnutím: motorický deficit ≤ 3/5 alebo závažná ataxia
Centrálny nervový systém	5	Žiadny=0	Neprítomnosť práve prebiehajúceho ochorenia centrálneho nervového systému (CNS)
		Stredný=2	Stredne aktívne CNS ochorenie, napr. ochorenie hlavových nervov centrálneho pôvodu, optická neuritída alebo syndróm podobný mnohopočetnej skleróze s príznakmi čistého senzorického poškodenia alebo preukázaného kognitívneho poškodenia
		Vysoký=3	Vysoko aktívne CNS ochorenie, napr. cerebrálna vaskulitída s cerebrovaskulárnou poruchou (cerebrovascular accident - CMP) alebo tranzitórny ischemický atak (TIA), záchvaty, lymfocytárna meningitída, syndróm podobný roztrúsenej skleróze s motorickým deficitom
Krvný obraz	2	Žiadny=0	Neprítomnosť autoimunitnej cytopénie
		Nízky=1	Autoimunitná cytopénia s neutropéniou (1.10^9/l≤ neutrofily ≤ $1,5.10^9$/l) a/alebo anémiou (100g/l ≤ hemoglobín ≤ 120g/l) a/alebo trombocytopéniou (100.10^9/l≤ trombocyty ≤ 150.10^9/l)
			Lymfopénia ($0,5.10^9$/l ≤ lymfocyty ≤ 1.10^9/l)
		Stredný=2	Autoimunitná cytopénia s neutropéniou ($0,5.10^9$/l < neutrofily < 1.10^9/l) a/alebo anémiou (80g/l < hemoglobín < 100g/l) a/alebo trombocytopéniou (50.10^9/l < trombocyty < 100.10^9/l)
			Lymfopénia (lymfocyty ≤ $0,5.10^9$/l)
		Vysoký=3	Autoimunitná cytopénia s neutropéniou (neutrofily < $0,5.10^9$/l) a/alebo anémiou (hemoglobín < 80g/l) a/alebo trombocytopéniou (trombocyty < 50.10^9/l)
Biologické znaky	1	Žiadny=0	Neprítomnosť žiadneho z nasledujúcich biologických znakov
		Nízky=1	Klonálny komponent a/alebo hypokomplementémia (C3 alebo C4, alebo CH50) a/alebo hypergamaglobulinémia alebo vysoká hladina IgG 16 - 20 g/l
		Stredný=2	Prítomnosť kryoglobulinémie a/alebo hypergamaglobulinémia alebo vysoká hladina IgG > 20g/l, a/alebo nedávny nástup hypogamaglobulinémie alebo nedávny pokles hladiny IgG < 5 g/l

Nízka aktivita ESSDAI < 5; Stredná aktivita ESSDAI 5 až 13; Vysoká aktivita ESSDAI ≥ 14

Odporúčania liečby Sjögrenovho syndrómu

Východiskom pre manažment liečby SjS sú na Slovensku EULAR odporúčania z roku 2019 (28, Ramos-Casals, 2020), doplnené odporúčaniami americkej spoločnosti Sjögren´s Syndrome Foundation (SSF) z roku 2016 (29, Vivino, 2016) a britskej reumatologickej spoločnosti British Society for Rheumatology z roku 2024 (30, Price, 2024).

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

Tabuľka č. 5

	Odporúčania Sjögrenovho syndrómu topickou a systémovou liečbou
Zastrešujúce princípy (A-C) a špecifické odporúčania (1-12)	
Zastrešujúce princípy	
A.	Pacienti so SjS by mali byť manažovaní v/alebo s úzkou spoluprácou s diagnostickými centrami s nasledujúcim multidisciplinárnym prístupom
B.	Prvým terapeutickým prístupom pre suchosť by mala byť symptomatická terapia využívajúca topickú liečbu
C.	Systémová liečba môže byť zvážená pri aktívnom systémovom ochorení
Odporúčanie	
I.	Vstupné vyšetrenie funkcie slinných žliaz je odporúčané pred zahájením liečby suchosti dutiny ústnej
II.	Preferovaným prvým terapeutickým postupom pri suchosti dutiny ústnej podľa aktuálnej funkcie slinných žliaz môže byť: II.A. Nefarmakologická stimulácia pri miernej dysfunkcii II.B. Farmakologická stimulácia pri stredne ťažkej dysfunkcii II.C. Substitúcia slín pri ťažkej dysfunkcii
III.	Preferovaným prvým terapeutickým postupom pri suchosti očí môže byť: III.A. Prvolíniovým terapeutickým postupom suchosti očí sú umelé slzy/masti III.B. Refraktérna/závažná suchosť očí môže byť manažovaná používaním topickej liečby s obsahom imunosupresív a očných kvapiek s autológnym sérom III.C. Nedostatočnosť funkcie Meibomovej žľazy môže byť zmierňovaná teplými kompresmi očného viečka, očnými kvapkami s obsahom lipidov, prípadne punktálnou oklúziou
IV.	Pri vaginálnej suchosti je indikovaná liečba nehormonálnymi vaginálnymi zvlhčovadlami v kombinácii s topickými estrogénmi
V.	U pacientov s príznakmi zvýšenej únavnosti/bolesti by mali byť realizované ďalšie vyšetrenia na vylúčenie iných pridružených ochorení a závažnosť únavnosti/bolesti by mala byť skórovaná špecifickými nástrojmi
VI.	Analgetiká alebo iné bolesť modifikujúce lieky možno zvážiť na liečbu muskuloskeletálnej bolesti pri súčasnom zhodnotení pomeru potenciálnych nežiaducich účinkov a benefitu
VII.	Liečba systémového ochorenia by mala byť prispôsobená orgánovo-špecifickej závažnosti využívajúc ESSDAI definíciu
VIII.	Liekom prvej voľby pri extraglandulárnom orgánovom poškodení by mal byť hydroxychlorochín
IX.	Glukokortikoidy by mali byť používané v minimálnej dávke a v obmedzenom období, ktoré je nutné na dosiahnutie kontroly nad aktívnym ochorením
X.	Imunosupresívne lieky by mali byť hlavne využívané ako GK-šetriace lieky, bez jednoznačného dôkazu uprednostňovania jedného lieku pred druhým
XI.	B-lymfocyty ovplyvňujúce lieky môžu byť zvážené u závažnej, refraktérnej forme ochorenia
XII.	Systematický orgánovo-špecifický terapeutický postup sleduje sekvenčné použitie (alebo v kombinácii) glukokortikoidov, imunosupresív a biologík
XIII.	Liečba B-bunkových lymfómov by mala byť individualizovaná podľa špecifického histologického podtypu a štádia ochorenia

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

Zastrešujúce princípy liečby Sjögrenovho syndrómu

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

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

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

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

Viac ako 95 % pacientov má tzv. sicca príznaky - xerostómiu a/alebo xeroftalmiu, ktoré výrazne ovplyvňujú ich kvalitu života. Štúdie, ktoré skúmali prirodzený vývoj žľazovej dysfunkcie pri SjS (31, Haldorsen, 2008) prišli k záveru, že okrem včasných štádií ochorenia dysfunkcia slzných a slinných žliaz zostáva dlhoročne stabilizovaná a žiadne klinické skúšania nedokázali reverzný vplyv liečby na glandulárnu dysfunkciu a sicca prejavy. Na základe týchto výsledkov je nutné primárne zamerať liečbu na zmiernenie pocitu očnej suchosti a suchosti dutiny ústnej do štádia tolerovateľných sicca príznakov. Topická liečba suchých očí je manažovaná oftalmológom (32, Pucker, 2016) a suchých úst špecialistom zubným lekárom či otorinolaryngológom (33, Furness, 2013).

C. Systémová liečba môže byť zvážená pri aktívnom systémovom ochorení

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

Špecifické odporúčania liečby Sjögrenovho syndrómu

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

I. Vstupné vyšetrenie funkcie slinných žliaz je odporúčané pred zahájením liečby suchosti dutiny ústnej

Terapeutický postup zubného lekára/otorinolaryngológa by mal byť založený na meraní funkcie slinných žliaz a nie na pacientových pocitoch, nakoľko suchosť je subjektívnym vnemom a stupeň závažnosti nemusí korešpondovať s objektívnymi meraniami. Odporúčaná je nestimulovaná sialometria, nasledovaná stimulovanou sialometriou. Xerostómia je definovaná ako vylučovanie slín objemu menej ako < 0.1 ml/min pri nestimulovanej sialometrii. Stimulovanou sialometriou sa zisťuje funkčná rezerva slinných žliaz, pričom ako normálnu či ľahkú dysfunkciu definuje slinotok > 0.7ml/min, strednú dysfunkciu slinotok 0.1 - 0.7 ml/min a ťažkú dysfunkciu < 0.1 ml/min. Alternatívou na zistenie funkcie slinných žliaz je gamagrafia slinných žliaz.

II. Preferovaným prvým terapeutickým postupom pri suchosti dutiny ústnej podľa aktuálnej funkcie slinných žliaz môže byť: nefarmakologická stimulácia pri miernej dysfunkcii, farmakologická stimulácia pri strednej ťažkej dysfunkcii a substitúcia slín pri ťažkej dysfunkcii

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

II.A. Nefarmakologická stimulácia

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

II.B. Farmakologická stimulácia

U pacientov so stredne ťažkou dysfunkciou slinných žliaz môže byť zvážená liečba agonistami muskarínových receptorov pilokarpínom, ktorý má aj lepší bezpečnostný profil (34, Ramos-Casals, 2010) (35, Noaiseh, 2014). Vzhľadom na najvýraznejší vedľajší účinok - potenie, sa odporúča navyšovať dávku postupne do maximálnej dávky 15 - 20 mg denne. U pacientov s intoleranciou alebo neúčinnosťou muskarínových agonistov sa odporúča liečba mukolytikami (bromhexin, N- acetylpcysteín) (34, Ramos-Casals, 2010). V súčasnosti nie sú k dispozícii dáta o pozitívnom vplyve csDMARD, GK alebo biologík na tieto ťažkosti.

II.C. Substitúcia slín

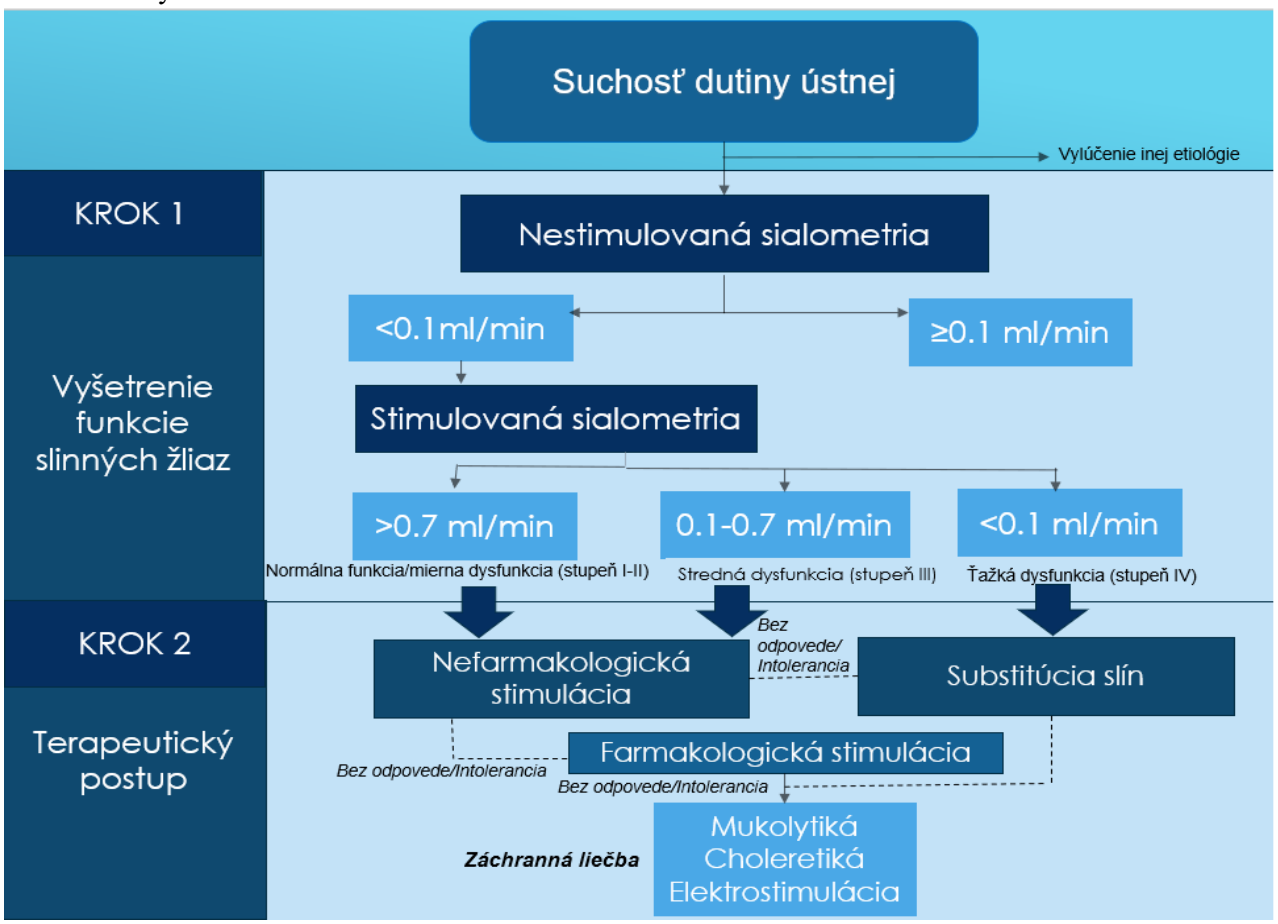
Substitúcia slín by mala byť zvážená u pacientov bez reziduálnej stimulovateľnej funkcie slinných žliaz. Ideálny preparát by mal mať neutrálne pH a obsahovať fluorid, elektrolyty a napodobňovať prirodzené zloženie sliny. Náhrada slín býva dostupná vo forme sprayov, gélov a ústnych vôd. I keď jediná prospektívna štúdia nedokázala signifikantný efekt proti placebu (36, Alpöz, 2008), napriek tomu pacienti jednoznačne potvrdzujú zvýšený komfort suchých úst bez zvýšeného výskytu nežiaducich účinkov (37, Price, 2017).

Prevencia zubného kazu

Vhodné u všetkých foriem dysfunkcie v prevencii zvýšenej kazivosti chrupu je používanie fluoridových zubných pást a gélov. V prevencii vzniku zubného kazu sa odporúčajú výplachy dutiny ústnej ústnymi vodami s obsahom chlórhexidínu, čistenie interdentálnych priestorov zubnými niťami alebo ešte efektívnejšie medzizubnými kefkami (38, Worthington, 2020).

Algoritmus terapeutického postupu zohľadňujúci aktuálnu bazálnu a stimulovateľnú funkciu slinných žliaz zobrazuje schéma č. 1.

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



III. Preferovaným prvým terapeutickým postupom pri suchosti očí podľa stupňa závažnosti (39, Nelson, 2007) môžu byť: umelé slzy a gély, režimové opatrenia, pri závažnej suchosti aj topické imunosupresíva a autológne sérum

III.A. Prvolíniovým terapeutickým postupom suchosti očí sú umelé slzy/masti

Ako náhradu tekutiny a lubrikácie používame v prvej línii umelé slzy a očné gély, ktorých základom sú lubrikanty na polymerickej báze alebo na báze viskóznych činidiel (metylcelulóza, hyaluronát). Cieľom je vytvoriť na očnom povrchu vrstvu podobnú slzám a zabrániť treniu medzi viečkom a rohovkou. Umelé slzy by mali byť používané všetkými pacientami so suchosťou očí aspoň každé 2-3 hodiny, s možnosťou navýšenia aj na aplikáciu v hodinových intervaloch (40, Montani, 2013). Očné masti je vhodné používať vo večerných hodinách, nakoľko môžu viesť k zahmlenému videniu (41, Foulks, 2015). Nakoľko nízka relatívna vlhkosť prostredia má výrazný vplyv na odparovanie sĺz aj u zdravých jedincov, môžu pacienti profitovať zo zmeny životného štýlu s predchádzaním nadmerne prehrievaného, ale aj klimatizovaného prostredia. Odporúčané pracovné prostredie má mať relatívnu vlhkosť medzi 40 – 70 % (42, Martin, 2023).

III.B. Refraktérna/závažná suchosť očí môže byť manažovaná používaním topickej liečby s obsahom imunosupresív a očných kvapiek s autológnym sérom

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

Topické nesteroidové antiflogistiká/kortikosteroidy
Topické nesteroidové antiflogistiká (NSA) a kortikosteroidy môžu byť indikované oftalmológom len na obmedzenú krátku dobu (maximálne 2 - 4 týždne) pre zvýšený výskyt nežiaducich účinkov. V prípade lokálnej liečby NSA hrozia infekcie, korneo-sklerálne rozpúšťanie, perforácie, ulcerácie a vážne keratopatie, kým topické kortikosteroidy sú rizikovým faktorom infekcií, nárastu vnútroočného tlaku, vzniku či zhoršenia katarakty (41, Foulks, 2015).

Topický cyklosporín A
Liečba topickým cyklosporínom A môže byť zvážená oftalmológom u pacientov vyžadujúcich opakované podávanie topických kortikosteroidov (43, Majtánová, 2024).

Očné kvapky s autológnym sérom
Na základe výsledkov jednej prospektívnej štúdie (44, Li, 2015) je možné u pacientov s výraznou suchosťou očí zvážiť liečbu autológnym sérom aplikovaným vo forme očných kvapiek. Liečba je odporúčaná hlavne v prípade nedostatočného efektu alebo intolerancie liečby topickým cyklosporínom A.

Záchranná liečba
V prípade zlyhania horeuvedených terapeutických postupov je možné k zmierneniu subjektívnych príznakov zvážiť liečbu muskarínovými agonistami, ktoré ale dokázali len mierny efekt na objektívne príznaky (34, Ramos-Casals, 2010). Rovnako ako pri suchosti dutiny ústnej ani pri suchosti očí nie sú v súčasnosti k dispozícii dáta o pozitívnom vplyve csDMARD, GK alebo biologík na tieto ťažkosti.

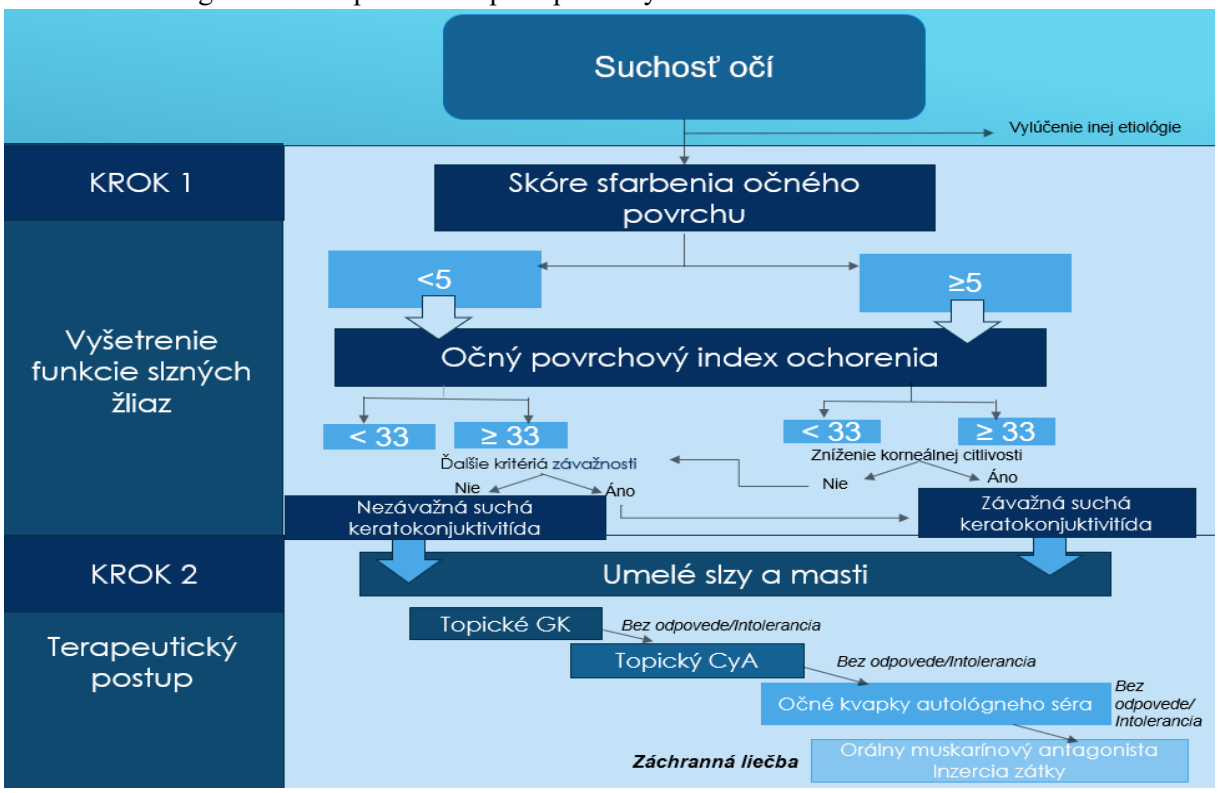
III.C. Nedostatočnosť funkcie Meibomovej žľazy môže byť zmierňovaná teplými kompresmi očného viečka, očnými kvapkami s obsahom lipidov, prípadne punktálnou oklúziou

Teplé kompresy očného viečka
Aplikácia teplých kompresov na dobu aspoň 10 minút denne môže zmierňovať príznaky a zlepšovať parametre tvorby slzného filmu dysfunkcie Meibomovej žľazy (45, Lam, 2020).

Očné kvapky s obsahom lipidov
Očné kvapky s obsahom lipidov môžu dokázateľne zmierniť príznaky dysfunkcie Meibomovej žľazy (46, Lee, 2012).

Punktálna oklúzia
Punktálna oklúzia môže vo vybraných ťažších prípadoch zlepšiť rohovkové poškodenie, avšak pre riziko zápalu rohovkového povrchu vo vybraných prípadoch, je nutná špecifická selekcia pacientov (47, Ervin, 2017).

Schéma č. 2: Algoritmus terapeutického postupu suchých očí



IV. Pri vaginálnej suchosti je indikovaná liečba nehormonálnymi vaginálnymi zvlhčovadlami v kombinácii s topickými estrogénmi

Nehormonálne vaginálne zvlhčovadlá s obsahom kyseliny hyalurónovej efektívne redukujú vaginálnu suchosť a príznaky s ňou asociované (48, Naumova, 2018). U perimenopauzálnych či postmenopauzálnych žien je možné ich kombinovať s topickými estrogénmi (49, Bhupathiraju, 2018).

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

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

Pravidelné cvičenie (50, Strombeck, 2007) a liečba antimalarikom (hydroxychlórochín 200 mg denne) (51, Gottenberg, 2014) môže viesť k redukcii únavy, k zmierneniu bolestí a aj celkových príznakov u pacienta so SjS. Odporúčané sú kardiovaskulárne cvičenia, ale t.č. nie sú dôkazy uprednostňovania jedného druhu cvičenia pred inými. V manažmente únavy je jednoznačne vhodná aj úprava spánkové režimu.

VI. Analgetiká alebo iné lieky ovplyvňujúce bolesť možno zvážiť na liečbu muskuloskeletálnej bolesti pri súčasnom zhodnotení pomeru potenciálnych nežiaducich účinkov a benefitu

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

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

U pacientov s muskuloskeletálnou bolesťou je liečba symptomatická - krátkodobé (7 - 10 dní) užívanie paracetamolu alebo NSA, event. v prípade častých epizód bolesti je indikovaná liečba hydroxychlorochínom v dávke 200 mg denne (51, Gottenberg, 2014).

VII. Liečba systémového ochorenia by mala byť prispôsobená orgánovo-špecifickej závažnosti podľa ESSDAI definície

VIII. Liekom prvej voľby pri extraglandulárnom orgánovom poškodení by mal byť hydroxychlorochín

Hydroxychlorochín by mal byť indikovaný ako liek prvej voľby pri extraglandulárnom orgánovom postihnutí. Jeho užívanie nielen dokázateľne redukuje závažnosť extraglandulárneho orgánového poškodenia, ale znižuje aj prevalenciu artritídy, únavy, purpury, Raynaudovho fenoménu a hypergamaglobulinémie (52, Demerchi, 2017).

IX. Glukokortikoidy by mali byť používané v minimálnej dávke a obmedzenom období, ktoré je nutné na dosiahnutie kontroly nad aktívnym ochorením

Glukokortikoidy by mali byť používané v minimálnej možnej dávke na obmedzenú dobu nutnú na dosiahnutie kontroly nad aktivitou ochorenia. Indikovaná je úvodná pulzná liečba metylprednisolonom nasledovaná perorálnou liečbou prednisonom ≤ 0.5 mg/kg/deň alebo jeho ekvivalentnou dávkou pri vysokoaktívnom ochorení, v dávke < 0.5 mg/kg/deň v prípade strednej aktivity ochorenia. Postupná redukcia na 5 mg denne alebo úplné vysadenie je odporúčané čo najskôr po dosiahnutí efektu kortikoidy šetriacej imunosupresívnej liečby (53, Duru, 2013).

X. Imunosupresívne lieky by mali byť využívané hlavne ako GK-šetriace lieky, bez jednoznačného dôkazu uprednostňovania jedného lieku pred druhým

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

XI. Cielená terapia ovplyvňujúca B-lymfocyty môže byť zvážená u závažnej, refraktérnej formy ochorenia

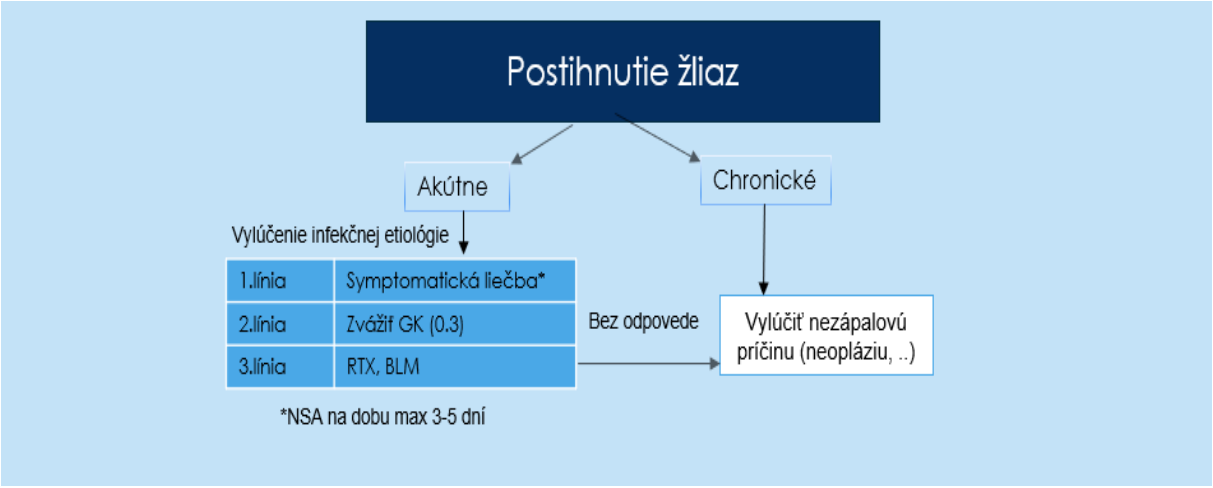
Rituximab je najviac preštudovaným biologikom ovplyvňujúcim B-lymfocyty (54, Gottenberg, 2005), (55, Mekinian, 2012), (56, Meiners, 2012). Aplikuje sa vo forme dvoch infúzií po 1 g v odstupe 15 dní, s možnosťou opakovania liečby každého pol roka. Vo viacerých klinických skúšaniach dokázal výrazný účinok na systémové prejavy SjS, hlavne pri kryoglobulinémii (57, Seror, 2007), (58, Gottenberg, 2013). Väčšina klinických skúšaní dokázala jeho efekt vo forme celkovej odpovede, orgánovo-špecifickej odpovede, redukcii ESSDAI a možnosti redukcie prednisonu (59, Pijpe, 2005).

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

XII. Systematický orgánovo-špecifický terapeutický postup sleduje sekvenčné použitie (alebo v kombinácii) glukokortikoidov, imunosupresív a biologík

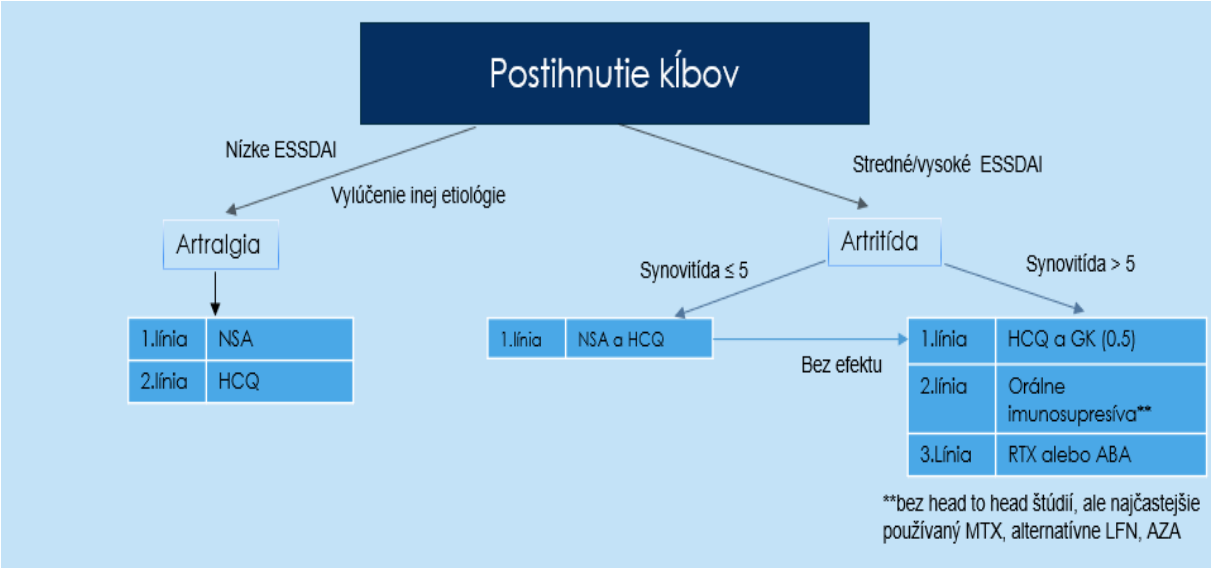
V liečbe systémových prejavov sú k dispozícii 3 línie imunosupresívnych liečebných postupov. Prvolíniovú systémovú liečbu predstavuje kortikoterapia, do druhej a tretej línie sú zaradené imunosupresíva a biologiká v prípade nedostatočného efektu GK, pri závažnej forme SjS alebo ako GK- šetriaca terapia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

Schéma č. 3: Algoritmus liečby postihnutia žliaz



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

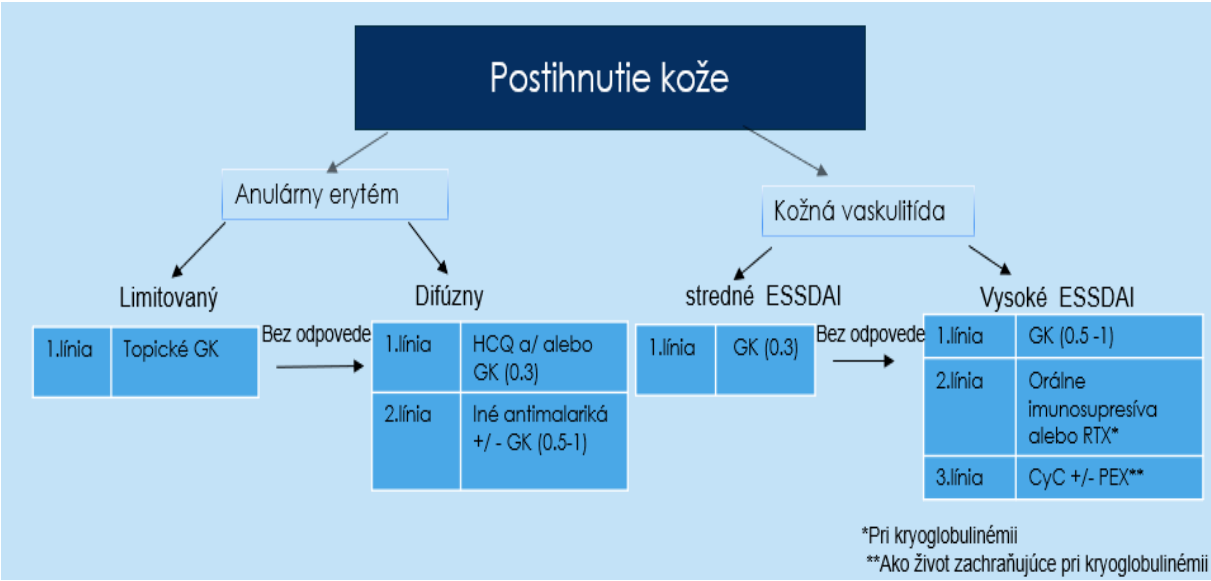
Schéma č. 4: Algoritmus liečby kĺbového postihnutia



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

V prípade artritídy postupujeme v liečbe podľa rozsahu postihnutia kĺbov. Pri synovitíde ≤ 5 kĺbov je liečbou voľba HCQ v kombinácii s NSA, pri synovitíde > 5 kĺbov možno v prvej línii voliť hydroxychlorochín v kombinácii s glukokortikoidmi (GK), ktorých úvodná dávka nepresahuje 0.5 mg/kg/deň s postupnou detrakciou po vyznačení účinku. Pri zlyhaní liečby, intolerancii alebo nutnosti dlhodobej liečby GK vo vyšších dávkach sa volia imunosupresíva. Liekom prvej voľby je metotrexát 7.5 - 25 mg týždenne, alternatívou je leflunomid v dávke 20 mg/deň alebo azatioprín 2 – 3 mg/kg/deň. V prípade nedostatočnej účinnosti druholíniovej terapie je indikovaná biologická liečba rituximabom v štandardnom režime (dve infúzie po 1000 mg v odstupe 15 dní s možnosťou opakovania liečby každých 6 mesiacov) alebo abataceptom (infúzia 10 mg/kg v týždni 0, 2 a 4 a následne každé 4 týždne).

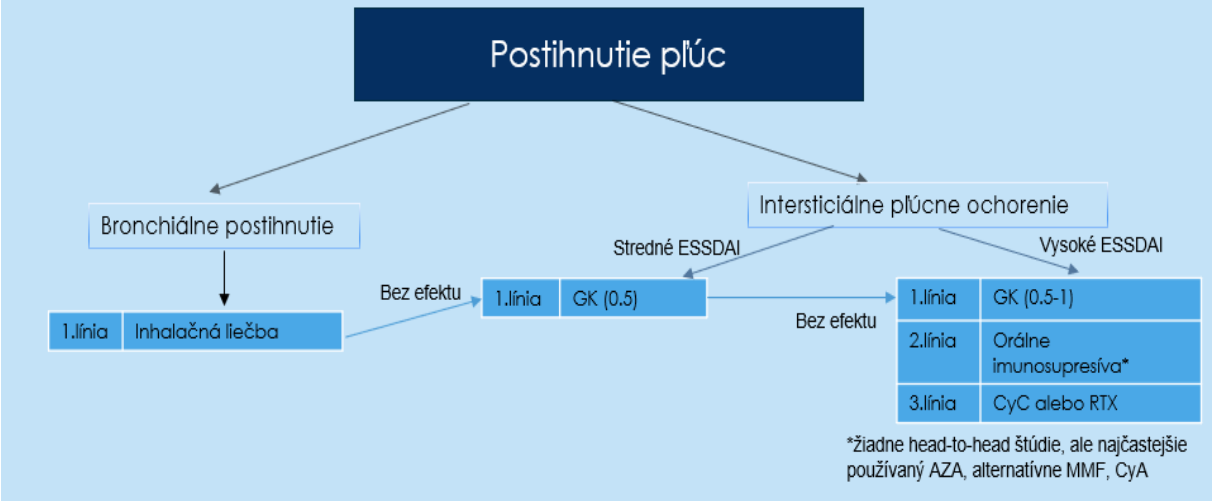
Schéma č. 5: Algoritmus liečby kožného postihnutia



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

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

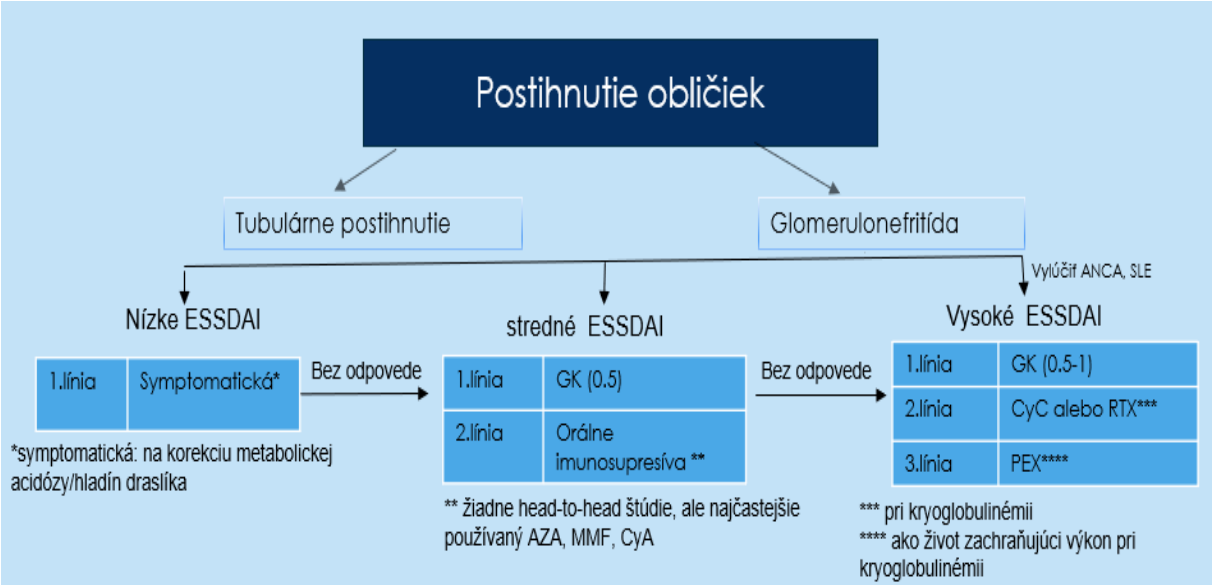
Schéma č. 6: Algoritmus liečby postihnutia respiračného systému



V prípade bronchiálneho postihnutia je postačujúca inhalačná liečba.

Pri intersticiálnom pľúcnom ochorení v prípade strednej závažnosti podľa ESSDAI liekom prvej voľby sú GK v maximálnej úvodnej dávke 0.5 mg/kg/deň, pri ich zlyhaní alebo pri vysokom ESSDAI je nutné navýšiť dávku na 0.5 až 1 mg/kg.
Druholíniovými liekmi sú perorálne imunosupresíva ako azatioprín v dávke 2 - 3 mg/kg/deň, alternatívne mykofenolát mofetil (MMF) 200 mg/deň či cyklosporín A v dávke 3 - 5 mg/kg/deň. Do tretej línie liečby je zaradený cyklofosfamid vo forme infúznej pulznej liečby 0.5 g/deň každých 15 dní s maximálne 6 opakovaniami alebo rituximab vo forme dvoch infúzií po 1000 mg v odstupe 15 dní, s možnosťou opakovania liečby každého pol roka.

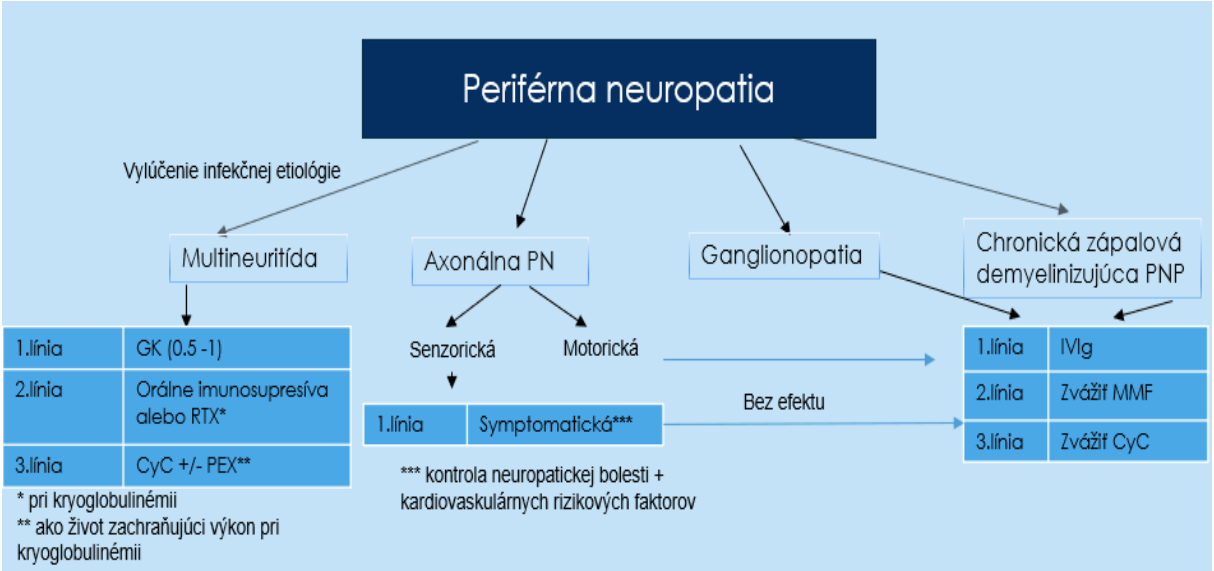
Schéma č. 7: Algoritmus liečby postihnutia obličiek



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

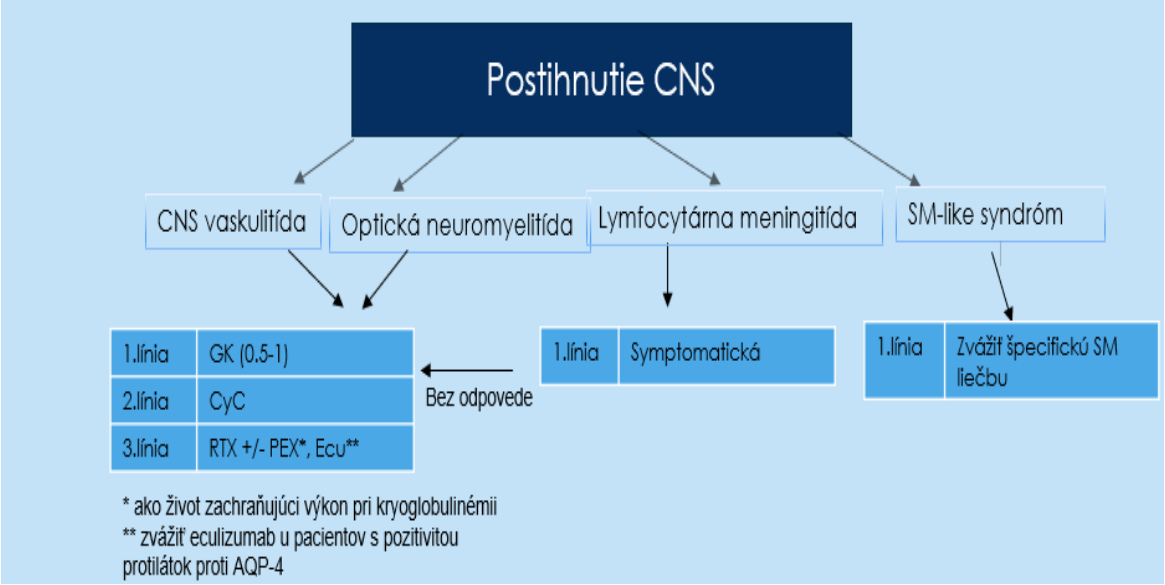
Pri tubulárnom postihnutí s nízkym ESSDAI je indikovaná symptomatická liečba (napr. úprava metabolickej acidózy), pri strednom ESSDAI terapia GK v maximálnej úvodnej dávke 0.5 mg/kg/deň a liečbou druhej voľby sú imunosupresíva ako azatioprín 2 - 3 mg/kg/deň, alternatívne mykofenolát mofetil 200 mg/deň alebo cyklosporín A 3 - 5 mg/kg/deň.
Pri vysokom ESSDAI je nutné vylúčiť ANCA - asociovanú vaskulitídu či systémový lupus erythematosus. Pri GN s vysokým ESSDAI je úvodná dávka GK vyššia (0.5 - 1 mg/kg/deň), v prípade ich nedostatočného efektu je liekom druhej voľby cyklofosfamid vo forme infúznej pulznej liečby 0.5 g/deň každých 15 dní s maximálne 6 opakovaniami alebo hlavne pri kryoglobulinémii rituximab vo forme dvoch infúzií po 1000 mg v odstupe 15 dní, s možnosťou opakovania liečby každého polroka. Plazmaferéza zostáva život zachraňujúcou terapeutickou modalitou pri kryoglobulinémii.

Schéma č. 8: Algoritmus liečby postihnutia periférneho nervového systému



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

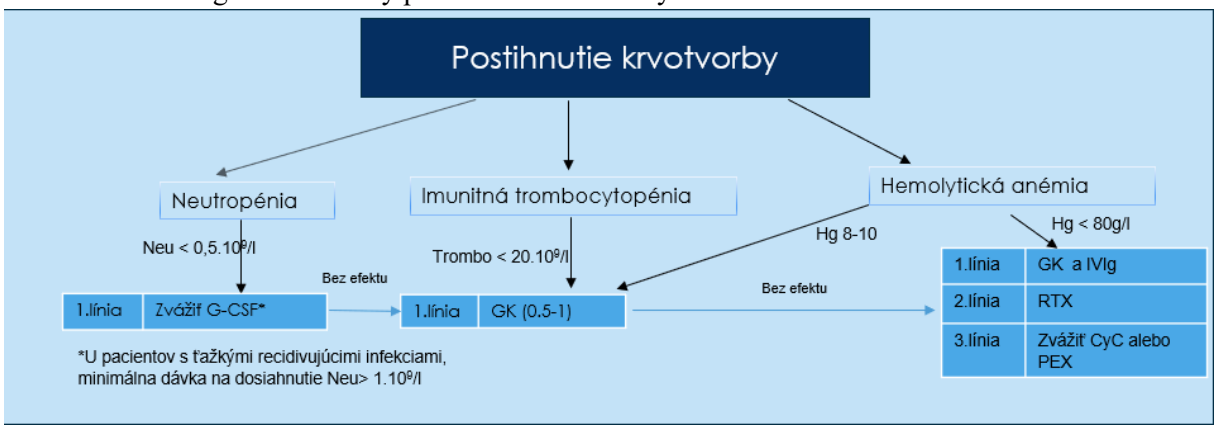
Schéma č. 9: Algoritmus liečby postihnutia centrálneho nervového postihnutia



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

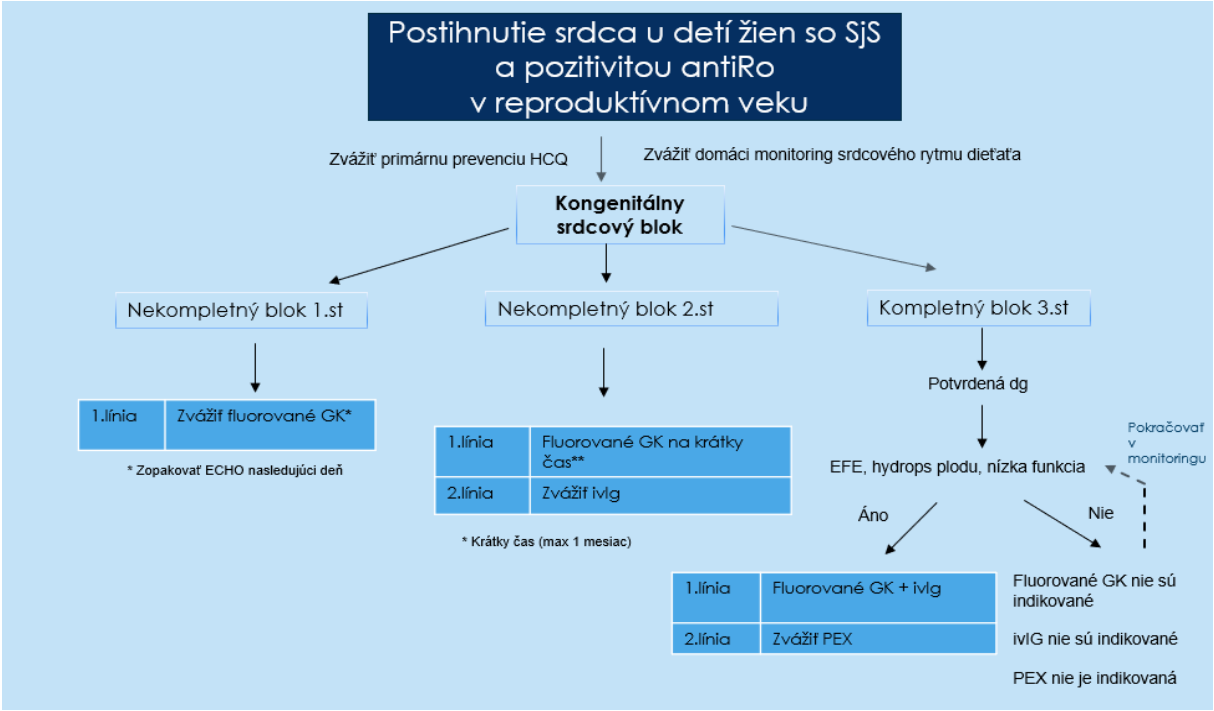
Pri lymfocytárnej meningitíde je liečba symptomatická, ale v prípade nedostatočnej liečebnej odpovede je možno prehodnotiť liečebné postupy ako pri CNS vaskulitíde. Pri SM-like syndróme je na zváženie špecifická liečba roztrúsenej sklerózy.

Schéma č. 10: Algoritmus liečby postihnutia krvotvorby



Pri častých ťažkých infekciách v rámci autoimunitnej neutropénie s poklesom neutrofilov pod 0,5. 10^9/l je nutné podať granulocyty stimulujúce rastové faktory (G-CSF), pri ich nedostatočnom efekte a pri trombocytopénii pod 20. 10^9/l podávame GK v maximálnej úvodnej dávke 0.5 - 1 mg/kg/deň.
Pri hemolytickej anémii liekom prvej voľby sú GK a IVIg v dávke 0.4 - 2 mg/kg/deň 5 dní za sebou. V prípade nedostatočného efektu sa zvažuje liečba rituximabom v dávke 2 infúzie po 1g v odstupe 15 dní a treťolíniovým je cyklofosfamid vo forme infúznej pulznej liečby 0.5 g/deň každých 15 dní s maximálne 6 opakovaniami alebo plazmaferéza.

Schéma č. 11: Algoritmus prevencie a liečby vrodeného srdcového bloku detí matiek so SjS a pozitivitou antiRo protilátok



Plod matky so SjS je vystavený riziku vzniku kongenitálneho srdcového bloku (CHB). V prevencii vzniku CHB sa odporúča liečba hydroxychlorochínom v dávke 200 - 400 mg/deň. Na stabilnej dávke hydroxychlorochínu by mala byť pacientka s pozitívnymi autoprotilátkami anti-Ro/SSA najmenej 6 mesiacov pred plánovaným otehotnením. V prípade otehotnenia je nutný pravidelný monitoring gynekológom a pôrodníkom a v prípade potreby aj detským kardiológom. Za účelom skorého rozpoznania porúch rytmu plodu je v prípade dostupnosti indikovaný domáci monitoring srdcového

rytmu plodu, v prípade jeho nedostupnosti sa odporúčajú pravidelné kontroly plodu matky gynekológom a pôrodníkom a detským kardiológom. Liečba CHB závisí od stupňa vrodeného srdcového bloku. Pri AV bloku I. stupňa je nutné zvážiť krátkodobú liečbu fluorovaným GK, pri AV bloku II. stupňa okrem fluorovaných GK sa podávajú aj IVIg a pri AV bloku III. stupňa so známkami endokardiálnej fibroelastózy, hydropsu plodu a nízkej funkcie srdca plodu okrem fluorovaných GK a IVIg je indikovaná aj plazmaferéza.

XIII. Liečba B-bunkových lymfómov by mala byť individualizovaná podľa špecifického histologického podtypu a štádia ochorenia

Lymfómy sú jednoznačne jednou s najvážnejších systémových komplikácií SjS a ich výskyt oproti bežnej populácii je zvýšený až 48-násobne. Nakoľko pri SjS nachádzame B-lymfocytárnu infiltráciu žliaz, najčastejšími lymfómami sú práve B-bunkové lymfómy. Pomer B-lymfómov ku T-bunkovým lymfómom je 15:1. U viac ako 90 % ide o mukózou asociovaný lymfóm (MALT lymfóm), lymfómy marginálnej zóny, difúzne B-bunkové lymfómy. Pri zvažovaní nasledujúcej liečby musí byť liečba onkológa/hematológa individualizovaná podľa histologického podtypu a štádia ochorenia.

Prognóza

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

Posudková činnosť

Sjögrenov syndróm je zahrnutý v prílohe č. 4 k zákonu č. 461/2003 Z. z. o sociálnom poistení v znení neskorších predpisov v Kapitole XV - Choroby podporného a pohybového aparátu, oddiel D - Choroby svalov, Položka 1 - Svalové dystrofie, myopatie, spinálne svalové atrofie a príbuzné syndrómy, myozitídy, systémové ochorenia spojivového tkaniva (lupus erytematosus, dermatomyozitída, systémová skleróza - Behcetova choroba, Sjögrenov syndróm a ost.), kde je miera poklesu schopnosti vykonávať zárobkovú činnosť určená zákonom od 30 % do 90 %, podľa toho, či ide o ľahký, stredne ťažký alebo ťažký stupeň postihnutia. Posudkoví lekári posudzujú zdravotný stav na účely invalidity na základe doložených odborných lekárskych nálezov, v ktorých by malo byť odborným lekárom - reumatológom, dokumentované postihnutie kĺbových aj mimokĺbových tkanív a orgánov, zhodnotená závažnosť funkčného postihnutia organizmu, s dopadom na celkový stav a výkonnosť organizmu podľa súčasne platných kritérií hodnotenia tohto syndrómu, nakoľko filozofia zákona č. 461/2003 Z. z. o sociálnom poistení je založená na závažnosti funkčného postihnutia organizmu a k tomu je aj zákonom určená percentuálna miera poklesu schopnosti vykonávať zárobkovú činnosť.

Zabezpečenie a organizácia starostlivosti

Sjögrenov syndróm je systémové ochorenie spojiva, u ktorého sa podčiarkuje nutnosť interdisciplinárnej spolupráce špecialistov viacerých oblastí pri diagnostike (reumatológ, oftalmológ, zubný lekár, maxilofaciálny chirurg, otorinolaryngológ, patológ) aj pri liečbe lokálnych a systémových príznakov (oftalmológ, zubný lekár, otorinolaryngológ, reumatológ, pneumoftizeológ, nefrológ, neurológ, hematológ a transfuziológ, dermatológ, gynekológ a pôrodník).

<u>Stanovenie diagnózy Sjögrenovho syndrómu</u>

Stanovenie diagnózy Sjögrenovho syndrómu si vyžaduje spoluprácu reumatológa, oftalmológa, zubného lekára/maxilofaciálneho chirurga/otorinolaryngológa a patológa.
Kompetencie sú delegované nasledovne:

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

Liečba a kontrola pacientov so Sjögrenovým syndrómom

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

Doplnkové otázky manažmentu pacienta

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

Odporúčania pre revíziu štandardu

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

Literatúra

Kompletný zoznam pôvodne citovaných zdrojov je dostupný v predchádzajúcej verzii štandardného postupu. V tomto dokumente sú doplnené len nové zdroje založené na dôkazoch a aktuálnych vedeckých poznatkoch, ktoré sú uvedené nižšie v samostatnom zozname:

- Haga HJ, Gjesdal CG, Irgens LM, et al. Reproduction and gynaecological manifestations in women with primary Sjögren´s syndrome: a case-control study. Scand J Rheumatol 2005;34:45-48.
- Brito-Zéron P, Retamozo S, Ramos-Casalas M. Phenotyping Sjögren´s syndrome: towards a personalised management of the disease. Clin Exp Rheumatol 2020;36(Suppl 112):919-923.
- Fragkioudaki S, Mavragani CP, Moutsopoulos HM. Predicting the risk for lymphoma development in Sjogren syndrome: an easy tool for clinical use. Medicine 2016;95:e3766-e, 2016.
- Chatzis L, Goules AV, Pezoulas V et al. A biomarker for lymphoma developement in Sjögren´s syndrome: salivary gland focus score. J Autoimmun 2021;121:102648.
- Tarn J, Lendrem D, Barnes M. et al. Comorbidities in the UK Primary Sjögren´s Syndrome Registry. Frontiers in immunology 2022;13:864448.
- van Ginkel MS, Arends S, van der Vegt B et al. PDG-PET/CT discriminates between patients with or without lymfomas in primary Sjögren´s syndrome. Rheumatology 2023;62:3323-3331.
- Price E J, Benjamin S, et al. British Society for Rheumatology guideline on management of adult and juvenile onset Sjögren disease. Rheumatology. 2024;64:409-439.
- Worthington HV, MacDonald L, Poklepovic Pericic T et al. Cochrane Oral Health Gropu. Home use of interdental cleaning devices, in addition to toothbrushing, for preventing and controling periodontal disease and dental ceries. Cochrane Database Syst Rev 2019;2020.
- Nelson DJ, Craig JP, Esen KA, et al. The definition and classification of dry eye disease: report of the definition and classification subcommittee of the international Dry Eye Workshop. Ocul Surf 2007;5(2):75-92.
- Montani G. Intrasubject tear osmolarity changes with different types of eyedrops. Optom Vis Sci 2013;90:372-377.
- Martin R, EMO Research Group. Symptoms of dry eye related to the relative humidity of living place. Cont Lens Anterior Eye 2023;46:101865.
- Majtánov N, Kurilová V, Kolář P. Topyical cyclosporine A in the managementof dry eye disease in Sjögren´s disease. Reumatologia 2024; 62,6:1-3.
- Lam PY, Shih KC, Fong PY et al. A review on evidence-based treatments for meibomian gland dysfunction. Eye Contact Lens 2020;46:3-16.

- Lee SY, Tong L. Lipid-containing lubricants for dry eye: a systemic review. Optometry Vis Sci 2012;89:1654-1661.
- Ervin AM, Law A, Pucker AD. Punctal occlusion for dry eye: a syndrome. Cochrane Database Syst Rev 2017;6:Cd006775.
- Naumova I, Castelo-Branco C. Current treatment options for postmenopausal vaginal atrophy. Int J Women´s Health 2018;10:387-395.
- Bhupathiraju SN, Grodstein F, Stampfer MJ et al. Vaginal estrogen use and chronic disease risk in the Nurses Health Study. Menopause (New York)2018;26:603-610.
- Demerchi J, Papasidero S, Medina MA et al. Primary Sjogren´s syndrome: extraglandular manifestations and hydroxychlorochíne therapy. Clin Rheumatol 2017;36:2455-2460.

Poznámka:

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

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

Účinnosť

Tento štandardný postup nadobúda účinnosť od 1. novembra 2025.

Kamil Šaško
minister zdravotníctva