

## Јувенилни Сјегренов синдром – приказ болесника

Гордана Сушић<sup>1</sup>, Роксанда Стојановић<sup>1,2</sup>, Вера Милић<sup>1,2</sup>, Иван Боричић<sup>3</sup>, Бојан Мандић<sup>4</sup>, Светислав Миленковић<sup>2,5</sup>

<sup>1</sup>Институт за реуматологију, Београд, Србија;

<sup>2</sup>Медицински факултет, Универзитет у Београду, Београд, Србија;

<sup>3</sup>Институт за патологију, Медицински факултет, Универзитет у Београду, Београд, Србија;

<sup>4</sup>Клиника за максилофацијалну хирургију, Стоматолошки факултет, Универзитет у Београду, Београд, Србија;

<sup>5</sup>Клиника за очне болести, Клинички центар Србије, Београд, Србија

### КРАТАК САДРЖАЈ

**Увод** Сјегренов (*Sjögren*) синдром (СС) је аутоимунско обољење које одликују суво око (ксерофталмија) и сува уста (ксеростомија). У дечјем узрасту СС је ретко обољење, клинички нетипичан или без симптома, те се често не препознаје. Приказујемо девојчицу са асимптоматским обликом примарног јувенилног Сјегреновог синдрома (ЈСС).

**Приказ болесника** Тринаестогодишња болесница је примљена на преглед због вишемесечне убрзане седиментације еритроцита (СЕ), чија је вредност била 75–90 mm/h, без доказа о инфекцији и без других симптома и знакова болести. Офталмолошким прегледом је установљена хиполакримија, мада болесница није имала субјективне знаке ксерофталмије. Ултразвучни преглед је показао (клинички неочљиво) увећање и хетерогеност паренхима великих пљувачних жлезда. У серуму су установљене патолошке вредности реуматоидног фактора (RF) и антитела према једарном рибонуклеопротеину, (SS-A) анти Ro и (SS-B) анти La антитела. Сумња на ЈСС је потврђена типичним патохистолошким налазом малих пљувачних жлезда лабијалног региона. Током дванаестогодишњег периода надгледања код болеснице се нису испољили знаци других аутоимунских болести.

**Закључак** Наше искуство показује да у склопу диференцијалне дијагнозе нејасно повишене СЕ треба имати у виду и примарни облик ЈСС. Ултразвучне промене великих пљувачних жлезда при изостанку симптома сувоће уста указују на то да ова неинвазивна метода има значајно место у дијагностиковању и клиничком праћењу болесника са ЈСС.

**Кључне речи:** јувенилни Сјегренов синдром; дијагностички критеријуми; ултразвук; пљувачне жлезде

### УВОД

Сјегренов (*Sjögren*) синдром (СС) је аутоимунско обољење из групе системских болести везивног ткива које захвата егзокрине жлезде, првенствено сузне и пљувачне. Главна клиничка обележја су сувоћа очију (ксерофталмија) и сувоћа уста (ксеростомија), које настају као последица смањене функције жлезда због лимфоплазмоцитне инфилтрације и хроничног запаљења жлезданог ткива. Осим на жлездама, болест се може испољити и на другим органима, као што су зглобови, плућа, бубрези, костна срж, јетра, нервни систем [1-5].

СС се може јавити изоловано (примарни СС) или удружен са неком другом системском болешћу (секундарни СС). Болест је ретка код деце и често може остати непозната и након вишегодишњег трајања. У дечјем узрасту СС је најчешће удружен са јувенилним идиопатским артритисом, системским еритемским лупусом (СЕЛ) и мешовитом болешћу везивног ткива [6, 7, 8].

Главна серолошка обележја болести су поликлонска хипергамаглобулинемија и прекомерно стварање разноврсних антитела усмерених ка сопственим имуноглобулинама (Ig), антигенима једра и цитоплазме ћелија, као и антитела специфична за поје-

дине органе (каналне пљувачних жлезда, штитасту жлезду, мукозу желуца и сл.). Антитело према једарном рибонуклеопротеину (анти-SS-A) сматра се сензитивним показатељем, а његова учесталост у јувенилном СС (ЈСС) је и до 100% [1].

Последњих година као маркери ране дијагнозе ЈСС наводе се антитела на α-фодрин (орган-специфични антиген, конститутивни елемент цитоскелета) и антитела на мускарински рецептор типа 3 (M3R), која се налазе у високом титру у серуму оболеле деце [9, 10].

Клиничка слика СС у дечјем узрасту се разликује од болести код одраслих. Субјективни симптоми сувоће очију и уста код деце често изостају на почетку болести.

Приказујемо болесницу узраста од 13 година са асимптоматским обликом примарног ЈСС, потврђеног на основу типичних лабораторијских абнормалности, офталмолошких тестова и патохистолошког налаза биопсије малих пљувачних жлезда.

### ПРИКАЗ БОЛЕСНИКА

Тринаестогодишња девојчица је примљена на болничко лечење јер се сумњало да болује од системске болести везивног ткива.

#### Correspondence to:

Gordana SUŠIĆ  
Institut za reumatologiju  
Resavska 69, 11000 Beograd  
Srbija  
susic.gordana@gmail.com

Девојчица није имала субјективних сметњи и једини патолошки налаз била је вишемесечна убрзана седиментација еритроцита (СЕ). Осам месеци пре пријема у болницу имала је обострану бронхопнеумонију. Из спутума је био изолован *Haemophilus influenzae*, а инфекција је санирана антибиотском терапијом према антибиограму. С обзиром на то да се убрзана СЕ без потврде о инфекцији одржавала, започето је испитивање.

На пријему болесница је била доброг општег стања, добре остеоускуларне грађе и степена ухрањености у референтним вредностима за узраст. На образима је уочен благи, дифузни еритем који није прелазео корен носа. Кожа шака је била благо ливидна, хладна и споријег капиларног пуњења. Прекорнеални сузни филм је био оскуднији, а конјунктиве нормално пребојене. Слузница усне дупље била је умерено влажна. Пљувачне, лимфне жлезде и штитаста жлезда нису биле доступне палпацији. Клинички налаз према осталим системима органа био је нормалан.

У лабораторијским анализама установљена је убрзана СЕ (80 *mm/h*). Осим повишених вредности укупних протеина (90,7 *g/l*), остали хематолошки, биохемијски налази и преглед урина били су нормални. Имуносеролошке анализе су показале: позитиван реуматоидни фактор (RF) (Метода *Rose Waaler* 1:160, *Latex RF* 1:1280), хиперимуноглобулинемију (*IgG* > 18,81 *g/l*), анти-SS-A ++ и анти-SS-B ++, док су антинуклеусна антитела (ANA), антитела на цитоплазму неутрофилних леукоцита (ANCA) и двоструколанчану дезоксирибонуклеинску киселину (анти-ДНК) била негативна; укупна хемолитна вредност комплемента (CH50), C3 и C4 компоненте комплемента, циркулишући имунски комплекси (CIC), *IgA* и *IgM* били су у границама референтних вредности.

Обављен је офталмолошки преглед који је подразумевао примену метода специфичних за процену функ-

ције сузног апарата. Ширмеров (*Schirmer*) тест је био позитиван обострано (8 *mm*), BUT (енгл. *breakout time*) скраћен 2-3 секунде (нормалне вредности  $\geq 10$  s), а *Rose bengal* тест бојења је био позитиван.

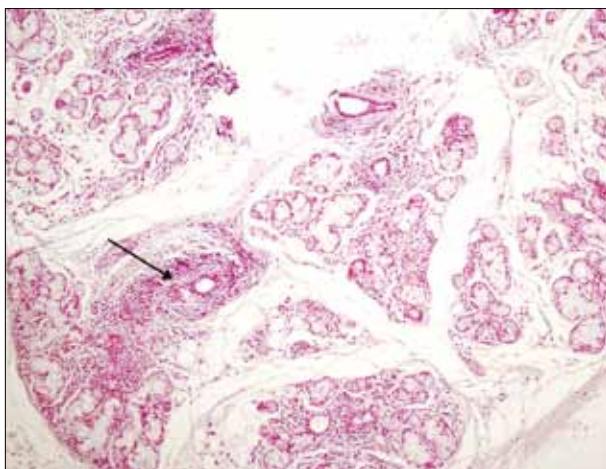
Обављена су и допунска испитивања, а рендгенски снимак плућа, срца и шака, капилароскопија, електрокардиограм, ултразвук абдомена и електромионеурографски налаз били су у границама нормале.

Ултразвучним прегледом пљувачних жлезда установљено је да су субмандибуларне жлезде обострано волуминозније и анехогеног паренхима. Паротидне жлезде су биле увећане, умерено до изражено хетерогеног паренхима са цистичном дилатацијом изводних канала лића жлезде, и израженије са десне стране.

Ради постављања коначне дијагнозе урађена је и биопсија малих пљувачних жлезда лабијалног региона. Патохистолошки налаз је показао више од једног фокуса запаљењског инфилтрата, којег чини бар 50 мононуклеарних ћелија на 4 *mm*<sup>2</sup> жлезданог ткива. Тај налаз је био високо сугестиван за СС (Слика 1).

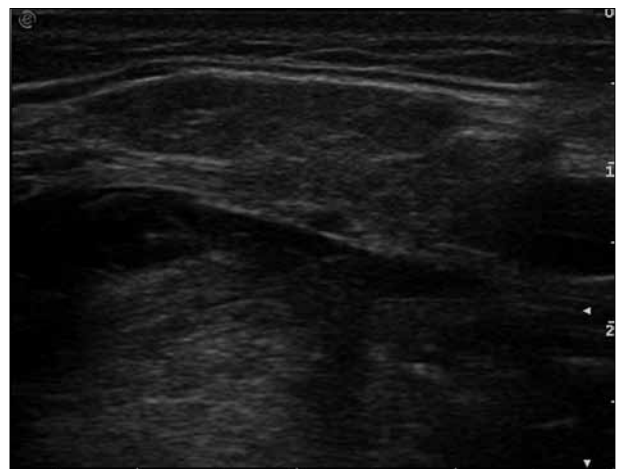
У складу с америчко-европским критеријумима (AEC) из 2002. године [11], код болеснице је постављена дијагноза СС на основу позитивног офталмолошког прегледа, имунолошких тестова, патохистолошког налаза биопсије малих и ултразвучног налаза великих пљувачних жлезда, као алтернативне методе сијалосцинтиграфије. Дијагноза СС код приказане болеснице упућивала је на ЈСС. Започето је лечење малим дозама гликокортикоида, алтернативним режимом дозирања (10 *mg* сваки други дан).

Током дванаестогодишњег амбулантног надгледања код болеснице су се јавили благи симптоми сувоће ока, без знакова афекције других органа. Лабораторијским испитивањем утврђено је да се имунолошка активност болести одржавала, посебно високе вредности RF (195 *IU/l*; нормалне вредности <30 *IU/l*), уз појаву ANA



**Слика 1.** На исечку се види ткиво мале пљувачне жлезде са четири фокуса лимфоцитног инфилтрата и са разбацаним лимфоцитима између ацинуса ткива пљувачне жлезде – градус IV према Мејсон–Чисхолмовој класификацији (HE, увећање  $\times 100$ )

**Figure 1.** The slide shows a small salivary gland tissue infiltrated with four discrete foci of more than 50 lymphocytes. There are also scattered lymphocytes between the acini of salivary gland tissue – gradus IV according to Mason–Chisholm classification (HE, magnification  $\times 100$ ).



**Слика 2.** Ултразвучни налаз пљувачних жлезда (десна субмандибуларна жлезда): изражена хетерогеност паренхима са ситним фокалним хипоехогеним кружним пољима кондензације паренхима. Паренхим жлезда у целини хиперехоген и патолошки измењен.

**Figure 2.** Ultrasonography findings of salivary glands (right submandibular gland). There is pronounced heterogeneity of parenchyma with small focal fields of hypoechoic parenchymal condensation. Gland parenchyma as a whole is hyperechoic and pathologically altered.

у високом титру (1/640). Гликокортикоиди су постепено укинати током прве године након постављања дијагнозе и уведен је антималяријски хлороквин, који је примењиван у дози од 250 mg на дан уз симптоматску терапију (вештачке сузе и сијалогна средства).

Код болеснице, која сада има 25 година, на последњем амбулантном прегледу крајем 2011. године забележена је и даље висока имунолошка активност: ANA >1/640, анти-SS-A +++, анти-SS-B ++, без других имунолошких поремећаја.

Контролни ултразвучни преглед пљувачних жлезда показује знаке прогресије у односу на почетак болести. Изражена је хетерогеност паренхима субмандибуларних пљувачних жлезда са ситним фокалним хипоехогеним кружним пољима кондензације паренхима, која постоје и у паротидним жлездама, мањег степена (Слика 2).

Ултразвучни налаз је потврђен магнетном резонанцијом (MP) паротидних жлезда која указује на обострано измењене паротидне жлезде с мултиплим, дифузним, милијарним цистичним променама паренхима.

## ДИСКУСИЈА

У дечјем узрасту СС је ретко обољење, те се углавном описују појединачни случајеви или мале серије болесника [5-8, 12]. Највећу серију болесника, као резултат мултицентричне студије (40 деце), описали су Ђимаз (Cimaz) и сарадници [4].

Типична клиничка слика на почетку болести код деце је једностран или обострани безболни оток паротидних жлезда или рецидивирајући паротитис, који се у литератури описује код скоро 75% болесника [6, 7, 8]. Симптоми ксерофтالميје и ксеростомије често остају, посебно на почетку болести, као што је уочено и код приказане болеснице. У студији Маена (Maeno) и сарадника [9] симптоме сувоће имала су само четири болесника од 15 испитаних, док су објективни показатељи били патолошки код 40% болесника. У нашој раније објављеној групи од седам болесника са ЈСС сви болесници су имали позитивне објективне показатеље, код пет болесника (71%) су утврђени и субјективни симптоми сувоће, док су само два болесника имала рецидивирајући паротитис [13].

Увећање великих пљувачних жлезда код приказане болеснице није било клинички манифестно, али је потврђено ултразвучним прегледом. Типичан ултразвучни налаз захваћености пљувачних жлезда у СС је паренхимска нехомогеност и дилатација каналног система жлезда (сијалоектазије). У почетном стадијуму болести жлезде су често увећане, док у каснијем току болести долази до смањења жлезданог ткива. Мада је метода подложна субјективности испитивача, специфичност овог налаза се процењује до 93%, а сензитивност до 63% [14]. Ултразвучним прегледом утврђене су промене у структури паротидних жлезда код пет од седам болесника у нашој серији (71%), што показује да овај дијагностички поступак, уколико га примени

искусни испитивач, може бити веома користан при постављању дијагнозе, те деца не морају да се подвргавају агресивнијим методама, као што су сијалографија и скинтиграфија пљувачних жлезда [14].

Осим жлезданих, примарни ЈСС се може испољити и системским манифестацијама (фебрилност, малаксалост, неинфламаторна артралгија, бол у трбуху) и знацима угрожености других органа (дисфагија, кожна промена типа пурпуре и леукоцитокластичног васкулитиса, *livedo reticularis*, Рејноов – *Raynaud* – феномен, леукоцитопенија, неуритис, интерстицијска фиброза плућа, ренална тубулска ацидоза и др.) [1-4, 12]. Код наше болеснице се нису развиле системске, нити ванжлездане манифестације, осим Рејноовог феномена. Капилароскопски преглед није указао на структурни поремећај микроциркулације.

Повишена имунолошка активност СС се манифестује постојањем различитих антитела. Код више од три четвртине болесника постоји бар једно антитело, најчешће RF, ANA, анти-SS-A и/или анти-SS-B, где су последња два серолошка маркера болести [12]. Код наше болеснице ANA у титру 1/640 су се појавила тек након годину дана клиничког праћења, при чему су друга антитела специфична за СЕЛ била негативна. Позитивна ANA обавезују лекара да брижљиво надгледа болесника у правцу могућег развоја СЕЛ, док ишчекавање серумског RF након дугогодишњег трајања СС захтева процену у правцу лимфома, као најтеже компликације болести.

Наш приказ, као и примери из литературе, показују да критеријуми АЕС из 2002. године нису потпуно применљиви у ЈСС, због честог изостанка симптома сувоће слезница ока и уста. Бартункова (Bartunkova) и сарадници [12] 1999. године предложили су сет критеријума за ЈСС који обухвата: 1) клиничке знаке (рецидивирајући паротитис или увећање паротидних жлезда, рецидивирајући конјунктивитис, друге мукозитисе и системске манифестације: фебрилност, артралгије, бол у абдомену, хипокалијемичка парализа); 2) имунолошке поремећаје (постојање најмањег једног антитела: анти-SS-A, анти-SS-B, висок титар ANA, RF); 3) друге лабораторијске поремећаје или додатна испитивања (висока СЕ, леукоцитопенија, повишене вредности серумске амилазе, хипергаммаглобулинемија, ренална тубулска ацидоза, патохистолошки налаз лимфоцитних инфилтратата, позитиван Ширмеров тест или *Rose bengal* тест и сијалографија); 4) искључење друге аутоимунске болести. Код наше болеснице утврђено је пет наведених критеријума: имунолошки поремећаји, убрзана СЕ, поликлонска хипергаммаглобулинемија, објективни знаци сувоће очију и патохистолошки налаз који је указивао на СС. Процена валидности ових критеријума код 128 деце с примарним ЈСС, која су приказана у литератури до 2003. године, показала је да 76% болесника задовољава ове критеријуме, а само 39% критеријуме АЕС [15]. У нашем испитивању применом ултразвука као помоћног дијагностичког средства повећана је сензитивност критеријума АЕС за дијагнозу ЈСС. Показано је да ултразвук пљувачних жлезда може бити корисна

метода у дијагностиковању и надгледању болесника са ЈСС. Постојање узнапредовалих ултразвучних промена плувачних жлезда у односу на почетак болести указују на прогресију болести упркос асимптоматском току.

У закључку, клиничка слика СС у децем узрасту разликује се од болести у одраслом добу. Приказ ове девојчице показује да децу с убрзаном СЕ и изостанком симптома сувоће треба испитивати у правцу ЈСС, а дијагностички поступак и клиничко праћење

захтевају мултидисциплинарни приступ. Током дванаестогодишњег надгледања болеснице нису се развиле системске и ванжлездане манифестације болести, што може указати да ЈСС има бенигнији ток у односу на облик СС код одраслих болесника. Уочене ултразвучне промене великих плувачних жлезда при изостанку симптома сувоће уста показују да ова неинвазивна метода има значајно место у дијагностици и надгледању болесника са ЈСС.

## ЛИТЕРАТУРА

- Cassidy JT, Petty RE. Sjögren's syndrome. In: Textbook of Pediatric Rheumatology. 3th ed. New York: Churchill Livingstone; 2001. p.306-8.
- Milić V, Petrović R, Damjanov N. Suvo oko u reumatskim bolestima. Acta Clinica. 2008; 8(2):112-27.
- Gottfried JA, Finkel TH, Hunter JV, Carpentieri DF, Finkel RS. Central nervous system Sjögren's syndrome in a child: case report i review of the literature. J Child Neurol. 2001; 16(9):683-5.
- Cimaz R, Casadei A, Rose C, Bartunkova J, Sediva A, Falcini F, et al. Primary Sjögren's syndrome in the paediatric age: a multicentre survey. Eur J Pediatrics. 2003; 162(10):661-5.
- Ostuni PA, Iannelli A, Sfriso P, Mazzola G, Andretti M, Gambai PF. Juvenile onset of primary Sjögren's syndrome: report of 10 cases. Clin Exp Rheumatol. 1996; 14:689-93.
- Nikitakis NG, Rivera H, Lariccia C, Papadimitriou JC, Sauk JJ. Primary Sjogren syndrome in childhood: report of a case and review of the literature. Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod. 2003; 96(1):42-7.
- Anaya JM, Ogawa N, Talal N. Sjögren's syndrome in childhood. J Rheumatol. 1995; 22:1152-8.
- Stiller M, Golder W, Döring E, Biedermann T. Primary and secondary Sjögren's syndrome in children – a comparative study. Clin Oral Investig. 2000; 4(3):176-82.
- Maeno N, Takei S, Imanaka H, Oda H, Yanagi K, Hayashi Y, et al. Anti-alpha-fodrin antibodies in Sjögren's syndrome in children. J Rheumatol. 2001; 28:860-4.
- Nakamura Y, Wakamatsu E, Matsumoto I, Tomita M, Kohno Y, Mori M, et al. High prevalence to antibodies to muscarinic-3 acetylcholine receptor in patients with juvenile-onset Sjögren's syndrome. Ann Rheum Dis. 2008; 67:136-7.
- Vitali C, Bombardieri S, Jonsson R, Moutsopoulos HM, Alexander EL, Carsons SE, et al. Classification criteria for Sjögren's syndrome: a revised version of the European criteria proposed by the American-European Consensus Group. Ann Rheum Dis. 2002; 61:554-8.
- Bartunkova J, Sediva A, Vancovsky J, Tesar V. Primary Sjögren's syndrome in children and adolescents: proposal for diagnostic criteria. Clin Exp Rheum. 1999; 17:381-6.
- Sušić G, Stojanović R, Milić V, Bukilica M, Gacić D. Juvenile Sjogren's syndrome. Clin Exp Rheumatol. 2004; 22:139.
- Milic VD, Petrovic RR, Boricic IV, Marinkovic Eric J, Radunovic GL, Jeremic PD, et al. Diagnostic value of salivary glands ultrasonographic scoring system in primary Sjogren' syndrome – a comparison with scintigraphy and biopsy. J Rheumatol. 2009; 36(7):1495-500.
- Houghton K, Maleson P, Cabral D, Petty R, Tucker L. Primary Sjögren's syndrome in children and adolescents: are proposed diagnostic criteria applicable? J Rheumatol. 2005; 32:2225-32.

## Juvenile Sjögren's Syndrome: Case Report

Gordana Sušić<sup>1</sup>, Roksanda Stojanović<sup>1,2</sup>, Vera Milić<sup>1,2</sup>, Ivan Boričić<sup>3</sup>, Bojan Mandić<sup>4</sup>, Svetislav Milenković<sup>2,5</sup>

<sup>1</sup>Institute of Rheumatology, Belgrade, Serbia;

<sup>2</sup>School of Medicine, University of Belgrade, Belgrade, Serbia;

<sup>3</sup>Institute of Pathology, School of Medicine, University of Belgrade, Belgrade, Serbia;

<sup>4</sup>Clinic for Maxillofacial Surgery, Faculty of Dental Medicine, University of Belgrade, Belgrade, Serbia;

<sup>5</sup>Clinic of Ophthalmology, Clinical Center of Serbia, Belgrade, Serbia

### SUMMARY

**Introduction** Sjögren's syndrome (SS) is an autoimmune disease of unknown etiology, clinically manifested by dry eyes (xerophthalmia) and dry mouth (xerostomia). In childhood SS is a rare disease, clinically atypically or asymptomatic and is often unrecognized. We report a girl with asymptomatic, juvenile form of primary Sjögren's syndrome (JSS).

**Case Outline** A 13-year-old girl was initially observed for several months due to elevated sedimentation rate (ESR 75-90 mm/h) without signs of inflammation or other symptoms and disease signs. Subjective symptoms of dryness of the eyes and mouth were absent at the beginning. Ophthalmologic examination demonstrated hypolacrimia although the patients had no subjective signs of xerophthalmia. Ultrasonography (US) revealed mild enlargement and heterogeneity of large salivary glands parenchyma. Increased rheumatoid factor (RF), anti

SS-A/Ro, anti SS-B/La antibodies were found in serum. Ophthalmologic examination demonstrated decreased lacrimation. JSS was confirmed on the basis of ophthalmologic examination, immunological tests, histological findings of biopsy of small and US of major salivary glands. During a 12-years follow-up period systemic or extraglandular manifestations of JSS and other autoimmune diseases were not observed.

**Conclusion** Our experience suggests that in the differential diagnosis of unexplained elevated ESR the primary form of JSS should be also taken into consideration. Ultrasonographic changes of major salivary glands in the absence of symptoms of xerostomia point out that this noninvasive method has an important role in the diagnosis and management of patients with JSS.

**Keywords:** juvenile Sjögren's syndrome; diagnostic criteria; ultrasonography; salivary glands