

ΑΝΑΣΚΟΠΗΣΗ

Το σύνδρομο Sjogren και η ανάγκη συνεργασίας ιατρικών ειδικοτήτων για την αντιμετώπισή του

Αλέξιος Λιοσάτος

Χειρουργός Οδοντίατρος, Μεταπτυχιακός φοιτητής στη Νοσοκομειακή Οδοντιατρική ΑΠΘ, Εργαστήριο Στοματικής και Γναθοπροσωπικής Χειρουργικής

ΠΕΡΙΛΗΨΗ

Το σύνδρομο Sjogren (Sjogren syndrome- SS) είναι το δεύτερο πιο κοινό συστηματικό αυτοάνοσο νόσημα μετά την ρευματοειδή αρθρίτιδα και χαρακτηρίζεται κυρίως από μια τριάδα κλινικών χαρακτηριστικών, δηλαδή την ξηρά κερατοεπιπεφυκίτιδα, την ξηροστομία, και μια νόσο του συνδετικού ιστού (συνήθως Ρευματοειδή Αρθρίτιδα). Η αιτιοπαθογένεια του SS είναι πολυπαραγοντική. Η κλινική εικόνα περιλαμβάνει ενδοστοματικές εκδηλώσεις (ξηροστομία, γωνιακή χειλίτιδα, δευτερογενείς λοιμώξεις, σημαντικά αυξημένο ρυθμό τερηδονισμού και διαβρωτικών βλαβών στα δόντια, κ.ά.), οφθαλμικές εκδηλώσεις (ξηροφθαλμία, αίσθημα καύσου στους οφθαλμούς, οφθαλμικές λοιμώξεις κ.ά.) και συστηματικές εκδηλώσεις το μυοσκελετικό, το γαστρεντερικό, το νευρικό σύστημα, δερματικές εκδηλώσεις (ξηροδερμία, εξάνθημα...), κ.ά. Η θεραπεία της νόσου είναι συμπτωματική. Οι ασθενείς συχνά χρειάζεται να λάβουν μέτρα όπως η πολύ σχολαστική στοματική υγιεινή, η συχνή χρήση τεχνητών δακρύων και υποκαταστάτων σιέλου, λιπαντικά για τα χείλη κ.ά. Οι συστηματικές εκδηλώσεις και ο πόνος (πχ αρθραλγίες) αντιμετωπίζονται με φάρμακα που χρησιμοποιούνται για την αντιμετώπιση και άλλων αυτοάνοσων νοσημάτων, όπως ΜΣΑΦ, κορτικοστεροειδή, ανοσοκατασταλτικά κ.ά. Η δυσκολία διάγνωσης, η άγνωστη αιτιολογία, η πολυπλοκότητα των εκδηλώσεων του συνδρόμου, η ανάγκη έγκαιρης αντιμετώπισης, υποδεικνύουν την ανάγκη συνεργασίας πολλών ειδικοτήτων τόσο για τη διάγνωση όσο και για τη θεραπεία του συνδρόμου. Ο οδοντίατρος, όπως και ο παθολόγος, ο ΩΡΛ ή ο οφθαλμίατρος θα είναι πιθανά οι πρώτοι ιατροί που θα κληθούν να διαγνώσουν το σύνδρομο, να αναγνώσουν τη συμπτωματολογία και να παραπέμψουν σε πιο αρμόδιους ιατρούς ή στις κατάλληλες εξετάσεις. Αυτό απαιτεί καλή γνώση της παθοφυσιολογίας του συνδρόμου, των μεθόδων διάγνωσης και των θεραπευτικών προσεγγίσεων, και σε αυτή την ανάγκη αποσκοπεί να συμβάλει η παρούσα ανασκόπηση.

Λέξεις ευρετηρίου: σύνδρομο Sjogren, συνεργασία ιατρικών ειδικοτήτων

Α. Λιοσάτος. Το σύνδρομο Sjogren και η ανάγκη συνεργασίας ιατρικών ειδικοτήτων για την αντιμετώπισή του. Επιστημονικά Χρονικά 2021; 26(3): 507-529

ΕΙΣΑΓΩΓΗ

Το σύνδρομο Sjogren (SS) ή αυτοάνοση επιθηλιίτιδα είναι αυτοάνοσο νόσημα που κατατάσσεται στις ρευματικές παθήσεις και

προκαλεί εξωκρινοπάθεια, δηλαδή φλεγμονή των εξωκρινών αδένων, προσβάλλοντας κυρίως τους σιελογόνους και δακρυϊκούς

αδένες, οδηγώντας σε σημαντική απώλεια της εκκριτικής λειτουργίας τους [1-8].

Το σύνδρομο πήρε το όνομά του από τον Σουηδό οφθαλμίατρο Henrik Sjogren το 1933, που το περιέγραψε πρώτος [9]. Το σύνδρομο Sjögren είναι το δεύτερο πιο κοινό συστηματικό αυτοάνοσο νόσημα μετά την ρευματοειδή αρθρίτιδα [10]. Το SS χαρακτηρίζεται κυρίως από μια τριάδα κλινικών χαρακτηριστικών, δηλαδή την ξηρά κερατοεπιπεφυκίτιδα, την ξηροστομία, και μια νόσο του συνδετικού ιστού (συνήθως Ρευματοειδή Αρθρίτιδα) [7]. Μπορεί να προσβάλλει πολλούς ιστούς και όργανα, ιδιαίτερα τους αδενικούς ιστούς και το μυοσκελετικό σύστημα, με πολλούς ασθενείς να εμφανίζουν αρθραλγία και κόπωση [10,11]. Ωστόσο, η ασθένεια μπορεί επίσης να προσβάλλει το δέρμα, τους νεφρούς, τους πνεύμονες, το ήπαρ κ.ά. και μπορεί να προκληθούν επιπλοκές όπως χρόνιος πόνος, δυσλειτουργία οργάνων, νευροπάθεια και λέμφωμα [6,10].

Το SS εκδηλώνεται σε δύο διαφορετικές μορφές: πρωτοπαθές SS και δευτεροπαθές SS. Το πρωτογενές SS (SS-1) εκδηλώνεται κλινικά με ξηρά κερατοεπιπεφυκίτιδα και με διάφορα επίπεδα δυσλειτουργίας των σιελογόνων αδένων (ξηροστομία). Το δευτεροπαθές SS (SS-2) εκδηλώνεται ως ξηρά κερατοεπιπεφυκίτιδα και ξηροστομία επί παρουσίας συστηματικής νόσου του συνδετικού ιστού [6,7,12,13]. Η διαταραχή του συνδετικού ιστού με την οποία εκδηλώνεται συχνότερα είναι ρευματοειδής αρθρίτιδα (ΡΑ), μπορεί όμως να είναι επίσης Συστηματικός Ερυθηματώδης Λόκος (ΣΕΛ), σκληροδερμία (οι επόμενες δυο πιο συχνά απαντώμενες συστηματικές νόσοι του

συνδετικού ιστού), πρωτοπαθής κίρρωση χοληφόρων, πολυμυοσίτιδα, ινομυαλγία, σύνδρομο Raynaud, μικτή νόσος του συνδετικού ιστού, αυτοάνοση ηπατίτιδα, αυτοάνοσα νοσήματα του θυρεοειδούς αδένος, φλεγμονώδης μυοπάθεια, αγγειίτιδας κ.ά. [7,11,14-18].

ΕΠΙΔΗΜΙΟΛΟΓΙΑ

Ανάλογα και με τα διαγνωστικά κριτήρια που χρησιμοποιούνται, ο επιπολασμός της νόσου στην Ευρώπη έχει υπολογιστεί σε 0.1–4.8% [6,7,19-22]. SS έχουν περίπου 1/1000 κατοίκους στις ΗΠΑ [23]. Στην Ελλάδα η συχνότητα του φτάνει το 1,5% των ενηλίκων σύμφωνα με πανελλήνια επιδημιολογική έρευνα για τις ρευματικές παθήσεις του Ελληνικού Ιδρύματος Ρευματολογίας [10]. Από άλλες έρευνες στον γενικό ελληνικό πληθυσμό έχει υπολογιστεί σε 0.09 - 0.23%. Στο Ηνωμένο Βασίλειο ο επιπολασμός υπολογίζεται σε 0.14-1.60% και στη Σλοβενία 0.60% [21,24-26].

Το SS εκδηλώνεται κατά κύριο λόγο σε γυναίκες, σε ποσοστά άνω του 90%. Κατά κάποιους ο επιπολασμός στις γυναίκες είναι 5% και στους άντρες 0,5%. Εκδηλώνεται συνήθως κατά την τέταρτη ή πέμπτη δεκαετία της ζωής. Λόγω της αργής κι αθόρυβης εξέλιξης μεσολαβούν αρκετά –συνήθως 5-10 χρόνια- από τη στιγμή που θα αρχίσουν τα συμπτώματα μέχρι να πάει στο γιατρό ο ασθενής [6,13,20,27-29].

Κατά άλλους, η καμπύλη της επίπτωσης της νόσου στις γυναίκες

παρουσιάζει δυο κορυφώσεις, μια γύρω στα 30 και μια γύρω στα 50 έτη [5].

ΑΙΤΙΟΛΟΓΙΑ

Η αιτιοπαθογένεια του SS είναι πολυπαραγοντική. Η αιτιολογία θεωρείται πως σχετίζεται με συνδυασμό παραγόντων γενετικών, περιβαλλοντικών, λοιμώξεων με συγκεκριμένους ιούς και τροποποιήσεων του ανοσιακού μηχανισμού [6,30-35]. Οι εμπλεκόμενοι παράγοντες οδηγούν στην ενεργοποίηση του ανοσολογικού συστήματος, με αποτέλεσμα να στραφεί εναντίον του επιθηλιακού ιστού [6]. Οι γενετικοί παράγοντες που θεωρούνται προδιαθεσιακοί για SS σχετίζονται κυρίως με το σύστημα αντιγόνων ιστοσυμβατότητας (HLA) [36-38], αλλά και με τη λειτουργία των B- και T-λεμφοκυττάρων, την ιντερφερόνη κ.ά [5]. Οι λοιμογόνοι παράγοντες που έχουν ενοχοποιηθεί για την αιτιοπαθογένεια του SS είναι ο ιός Epstein-Barr (EBV) ο ιός της ηπατίτιδας C (HCV), ο ανθρώπιος ιός της T-κυτταρικής λευχαιμίας (HTLV-1) και οι ιοί Cocksackie [39-43].

Υπάρχει μια θεωρία ότι η ασθένεια προκύπτει από επιλοκές ιογενούς λοίμωξης με τον ιό Epstein-Barr (EBV) . Έκθεση στον ιό ή επανενεργοποίησή του EBV δημιουργεί συμπλέγματα με αντιγόνα ιστοσυμβατότητας (HLA) που αναγνωρίζονται από T- (CD4 +) λεμφοκύτταρα και αυτά με τη σειρά τους απελευθερώνουν κυτοκίνες (TNF, IL-2, ιντερφερόνη-γ και άλλα). Ακολουθούν η φλεγμονή, η λεμφοκυτταρική διήθηση και η καταστροφή των εξωκρινών αδένων [20,29,44].

ΠΑΘΟΦΥΣΙΟΛΟΓΙΑ

Το αδενικό επιθήλιο των εξωκρινών αδένων, ιδιαίτερα των σιελογόνων και δακρυϊκών αδένων, καταστρέφεται από το ανοσοποιητικό σύστημα. Στο στόχαστρο του τελευταίου μπαίνουν και τα επιθήλια των ιδρωτοποιών, των μαστικών και των αδένων του πεπτικού συστήματος, με τους τελευταίους να περιλαμβάνουν τμήματα του παγκρέατος, του ήπατος και της χοληδόχου κύστης [45-47]. Όσον αφορά τους σιελογόνους αδένες, καθώς εξελίσσεται η φλεγμονώδης διαδικασία, συμβαίνει ίνωση και ατροφία τους και επιτείνεται η υποσιελόρροια [7]. Η βλάβη περιλαμβάνει κυρίως CD4+ T- λεμφοκύτταρα , μαζί με B λεμφοκύτταρα και πλασμοκύτταρα [13,20]. Αυτή η λεμφοκυτταρική διήθηση μπορεί να οδηγήσει στη δημιουργία σχηματισμών που μοιάζουν με λεμφοζίδια [48]. Στις λεμφοκυτταρικές εστίες, περίπου το 75% είναι T- και 5-10% B-λεμφοκύτταρα. Καθώς εξελίσσεται η φλεγμονώδης διαδικασία, παρατηρείται ίνωση και ατροφία των σιελογόνων αδένων και η υποσιελία εξελίσσεται [13,20].

Έχει μάλιστα παρατηρηθεί ότι τα CD4+ T-λεμφοκύτταρα στους σιελογόνους αδένες ασθενών με SS, παράγουν 40 φορές μεγαλύτερη ποσότητα IL2 και IFNγ σε σύγκριση με τα CD4+ T-λεμφοκύτταρα του αίματός τους και τα αντίστοιχα των υγιών ατόμων [49,50].

ΚΛΙΝΙΚΗ ΕΙΚΟΝΑ

1) Ενδοστοματικές εκδηλώσεις

Η επίμονη ξηροστομία προκαλεί γωνιακή χειλίτιδα, δευτερογενείς λοιμώξεις και έναν σημαντικά αυξημένο ρυθμό τερηδονισμού και διαβρωτικών βλαβών στα δόντια. Το σάλιο μεταβάλλεται και σε σύσταση, με αποτέλεσμα να αλλοιώνεται ο προστατευτικός του ρόλος [5,13,20,51,52]. Οι ασθενείς παραπονιούνται για αίσθημα καύσου σε διάφορα σημεία του βλεννογόνου του στόματος, δυσκαταποσία, δυσφαγία, δυσγευσία (δυσλειτουργία της γεύσης) ή και αγευσία [27,53].

Οι ασθενείς με SS δυσκολεύονται να δοκιμάσουν, να ανεχθούν και να καταπιούν ορισμένα τρόφιμα, με αποτέλεσμα πιθανή διατροφική ανεπάρκεια [7].

Ο ασθενής από ένα σημείο και μετά δεν μπορεί να φάει τροφές χωρίς να πει νερό μαζί για να τις σπρώξει προς τον οισοφάγο. Στην κλινική εξέταση η γλώσσα είναι στεγνή,ερυθηματώδης, με ατροφικό ή διαβρωμένο επιθήλιο, μπορεί να λείπουν οι θηλές ενώ μπορεί να υπάρχουν και υπολείμματα τροφών κολλημένα πάνω της [6,7,27,54].

Μπορεί να παρατηρηθεί γεωγραφική ή οσχεοειδής γλώσσα, ή βακτηριογενής σιαλαδενίτιδα, φλεγμονή των ενδοστοματικών βλεννογόνων και των χειλέων. Ο πόνος στη γλώσσα (γλωσσοδυνία) και ο καύσος μπορεί να είναι αυθόρμητα ή να προκαλούνται με όξινα ή πικάντικα τρόφιμα, όπως αυτά που περιέχουν ασκορβικό ή οξικό οξύ [5,27,55].

Εξασθενούν οι ισχυρές αντιμικροβιακές και αντιμυκητιασικές ιδιότητες του σάλιου. Με αποτέλεσμα συχνές λοιμώξεις με Candida (σε ποσοστό έως και 83%) και συχνότερη εκδήλωση νόσων του περιοδοντίου [56-58].

Σε μια έρευνα που αφορούσε ασθενείς με SS, υπολογίστηκε ο επιπολασμός των παρακάτω κλινικών εκδηλώσεων: Γωνιακή χειλίτιδα/συγγειλίτιδα (75% των ασθενών), η δυσγευσία (δυσλειτουργία της γεύσης) (75%), δευτερογενής λοίμωξη και ένας σημαντικά αυξημένος ρυθμός τερηδονισμού (100%), περιοδοντίτιδα 60-100%, γλωσσίτιδα 60%, βλεννογονίτιδα 30%, γλωσσοδυνία 45%, δυσφαγία 45%, καντιντίαση 75% [7].

2) Οφθαλμικές εκδηλώσεις

Οι ασθενείς με οφθαλμολογικές βλάβες αισθάνονται χαρακτηριστικά ότι στους οφθαλμούς τους υπάρχουν κόκκοι άμμου. Συχνά η αίσθηση αυτή συνοδεύεται από καύσο ή/και κνησμό, ή/και δυσανεξία στον καπνό, ή/και φωτοφοβία. Το πρωί που ξυπνάει ο ασθενής πρέπει να καταβάλει προσπάθεια για να τα ανοίξει τα βλέφαρά του [6,59].

Τα δάκρυα επίσης αλλάζουν σε σύσταση, κάτι που οδηγεί συχνότερα σε οφθαλμικές λοιμώξεις, όπως η σταφυλοκοκκική βλεφαρίτιδα. Σπάνιες αλλά σοβαρές επιπλοκές είναι το έλκος και η διάτρηση του κερατοειδούς [5,60,61].

3) Συστηματικές εκδηλώσεις

Το σύνδρομο εμφανίζει συχνά συμπτώματα και από άλλα συστήματα όπως το μυοσκελετικό, το γαστρεντερικό, το νευρικό κ.ά. Μπορεί να συνοδεύεται από αρθρίτιδα, μυοσκελετικό πόνο, χρόνια κόπωση, αγγειίτιδα και περιφερική νευρίτιδα, σπειραματονεφρίτιδα, πορφύρα, δερματικές εκδηλώσεις, παθολογικές εκδηλώσεις από το αναπνευστικό σύστημα και το ήπαρ κ.ά [19,30].

Νευρολογικές εκδηλώσεις εμφανίζονται σε ποσοστό περίπου 25% των ασθενών. Οι ασθενείς μπορεί να αναφέρουν μουδιάσματα ή μυρμηγκιάσματα των άκρων. Μερικοί ερευνητές αναφέρουν προσβολή του ΚΝΣ και ψυχικά συμπτώματα, όπως κατάθλιψη, άγχος και διαταραχές ύπνου [6,62-68].

Τα συμπτώματα από το μυοσκελετικό σύστημα ξεκινούν με αίσθημα κόπωσης, μυϊκή αδυναμία και μυαλγία για να εξελιχθούν σε αρθραλγίες και μη παραμορφωτική αρθρίτιδα [1,2,5,69], ενώ σε ποσοστό 20% αυτών εμφανίζεται ινομυαλγία [70].

Ξηροδερμία παρατηρείται σε μεγάλο ποσοστό των ασθενών, που μπορεί να φτάνει το 55-67%, μπορεί να συνοδεύεται από ξηρά μαλλιά, αίσθημα καύσου και κνησμού [5,71,72]. Επίσης συχνή δερματική εκδήλωση είναι η εμφάνιση εξανθημάτων κυρίως στα κάτω άκρα [73,74].

Το εξάνθημα μπορεί να εκδηλωθεί ως δακτυλιοειδές ερύθημα (ΔΕ), με υπεργειωμένα όρια και ωχρο στο κέντρο του εξανθήματος [75].

Ασθενείς με ΔΕ παρουσιάζουν θετικότητα 91% σε αντισώματα anti-Ro/SSA ή anti-La/SSB, και 76% και θετικότητα και στα δυο είδη. Το 81% των ΔΕ εμφανίζεται στο πρόσωπο [76]. Παρατηρείται σχετικά συχνά δερματική αγγειίτιδα (5-10%), ενώ το φαινόμενο Raynaud εμφανίζεται, σύμφωνα με ορισμένους ερευνητές, σε ποσοστό έως και 33-40% των ασθενών [76,77].

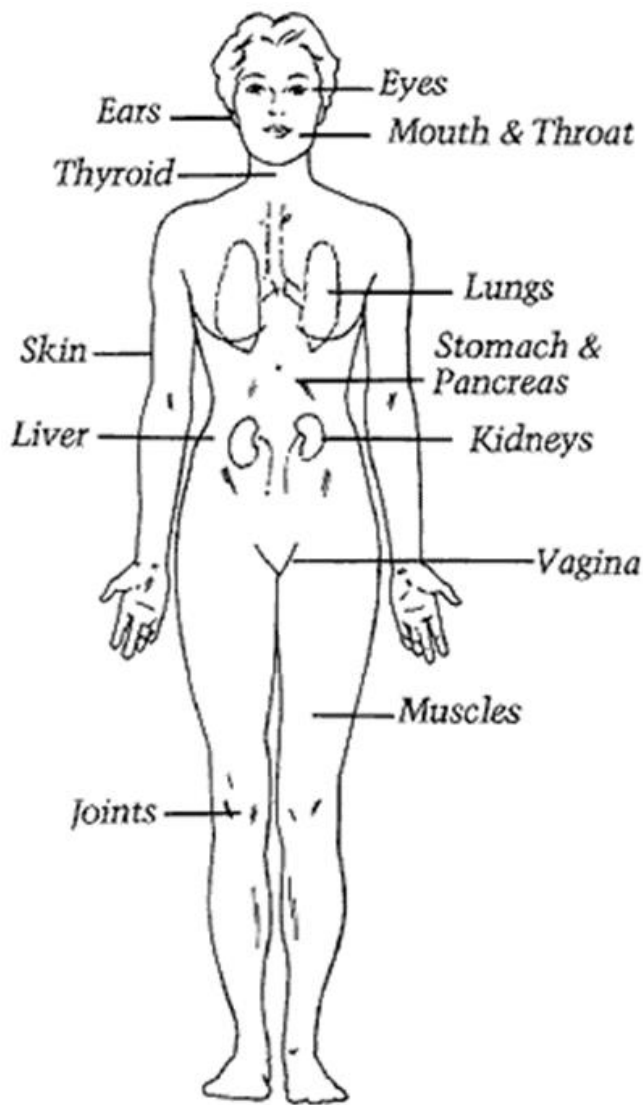
Μπορεί επίσης να παρατηρηθεί βλεφαρική δερματίτιδα, και λιγότερο συχνά livedo reticularis (=δικτυωτό αγγειακό μοτίβο που εμφανίζεται ως πορφυροειδής δαντελωτός αποχρωματισμός του δέρματος), εντοπισμένη οζώδης δερματική αμυλοείδωση και τέλος λεμφοματοειδής βλατίδωση και δερματικό λέμφωμα [3,78-81].

Γαστρεντερικές: Πολύ συχνές είναι και οι γαστρεντερικές διαταραχές, καθώς εμφανίζονται σε ποσοστό έως και 30% των ασθενών. Κυριότερες είναι οι: δυσφαγία, ναυτία, επιγάστριος πόνος, αχλωρυδρία, χρόνια ατροφική γαστρίτιδα [82,83].

Μπορεί επίσης να παρουσιαστεί ξηρότητα των βλεννογόνων του φάρυγγα, του ρινοφάρυγγα, του λάρυγγα και των φωνητικών χορδών, βράχνιασμα, δυσφωνία και φωνητική κόπωση, ξηρός βήχας [3,5,6,79,84,85], και στη γυναίκα ξηρότητα του κόλπου, δυσπαρευνία (πόνος κατά τη σεξουαλική επαφή) και συχνές κολπικές μυκητιάσεις [5,6,79].

Μπορεί επίσης να υπάρξει διόγκωση των παρωτίδων ή άλλων εξωκρινών αδένων, δυσκοιλιότητα, δυσανεξία στη ζέστη και το κρύο, εκδηλώσεις από τα έσω ώτα και τον θυρεοειδή αδένα [6,68].

Η εικόνα 1 συνοψίζει τα όργανα και σημεία του σώματος που μπορεί να επηρεαστούν από το SS.



Εικόνα 1. Τα όργανα και σημεία του σώματος που μπορεί να επηρεαστούν από το SS. [86]

Η εξέλιξη σε λέμφωμα εμφανίζεται σε περίπου 2,7-9,8% των ασθενών με SS, που αποτελεί κίνδυνο 4,3 φορές μεγαλύτερο από αυτόν του γενικού πληθυσμού. Το σύνδρομο Sjogren προδιαθέτει στην πρόκληση λεμφώματος περισσότερο από κάθε άλλο αυτοάνοσο νόσημα [6,87,88,89]. Εμφανίζεται συχνότερα στις παρωτίδες, οι οποίες

παρουσιάζονται διογκωμένες, έπειτα στους υπογνάθιους σιελογόνους αδένες, αλλά και σε άλλα σημεία του σώματος, όπως στη στοματική κοιλότητα και τα χείλη, τον ρινοφάρυγγα, τον θυρεοειδή, τους πνεύμονες, το στομάχι και τις ωοθήκες [87]. Οι ασθενείς με λέμφωμα μπορεί να έχουν και γενικά συμπτώματα, όπως κακουχία, χαμηλός πυρετός, αδυναμία, ιδρώτες και άλλα. Πάρχουν παράγοντες υψηλού κινδύνου που εκδηλώνονται από την αρχή στη νόσο και υποδηλώνουν τάση για ανάπτυξη λεμφώματος [6]. Η λεμφαδενοπάθεια είναι συχνή (86%) και εκδηλώνεται με τραχηλικούς και μασχαιαίους όζους [13,20]. Άλλα κλινικά ευρήματα που σχετίζονται με το λέμφωμα περιλαμβάνουν τη δερματική αγγειίτιδα (πορφύρα) και περιφερική νευροπάθεια [6,13,20].

ΕΡΓΑΣΤΗΡΙΑΚΑ-ΙΣΤΟΠΑΘΟΛΟΓΙΚΑ ΕΥΡΗΜΑΤΑ

Το κλασικό ιστοπαθολογικό χαρακτηριστικό των ελάσσωνων σιελογόνων αδένων στο SS είναι η λεμφοκυτταρική διήθηση που εκδηλώνεται ως καλοήθης σιλαδενοπάθεια (καλοήθης λεμφοεπιθηλιακή βλάβη) [13,20].

Η ιστοπαθολογική εικόνα έχει κύρια δυο χαρακτηριστικά: α) την άμεση επαφή των λεμφοκυττάρων με τα αδενικά επιθηλιακά κύτταρα και τα τριχοειδή και β) την απουσία ανοσοσυμπλεγμάτων κατά μήκος της βασικής μεμβράνης των αγγείων ή/και του επιθηλίου [90].

Η υπεργαμμασφαιριναιμία είναι το συχνότερο εργαστηριακό εύρημα (80%) μεταξύ των ασθενών με SS. Επίσης η υπερλειτουργία των Β-λεμφοκυττάρων έχει ως αποτέλεσμα την συχνή ανεύρεση αυτοαντισωμάτων RF (ρευματοειδής παράγοντας) σε ποσοστό έως 74%, αντιπυρηνικά αντισώματα ANAs (85-90%) και αντισώματα κατά αντιγόνων που βρίσκονται μόνο σε συγκεκριμένους ιστούς, όπως το επιθήλιο των αγωγών των σιελογόνων αδένων ή του θυρεοειδούς αδένα [5,20,88,89,91-93].

Τα αντιπυρηνικά αντισώματα -ANAs στον ορό των ασθενών που ανευρίσκονται είναι τα SS-A (Ro), το οποίο υπάρχει σε περίπου 60-80% των ασθενών με SS-1 και στο 15-90% με SS-2 και τα SS-B (La), τα οποία εντοπίζονται στο 40-60% των ασθενών με SS-1 και στο 5-30% με SS [22,88,89,94,95].

Αυξημένη ΤΚΕ, ήπια αναιμία (\approx 25%) και λευκοπενία (\approx 10%) βρίσκονται επίσης σε ασθενείς με SS. Επίσης ανευρίσκονται αυξημένες τιμές της C-αντιδρώσας πρωτεΐνης (C-reactiveprotein, CRP), αλλά μόνο στο Δευτεροπαθές SS. Περίπου το 1/3 των ασθενών με SS εμφανίζει υψηλές τιμές μονοκλωνικών κρυσφαιρινών [20,88,89,94,96,97].

Η σιελομετρία (μετριέται για 5-15 λεπτά η ροή του σάλιου ηρεμίας) και οι δοκιμασίες Schirmer και Rose Bengal (που μετρούν την παραγωγή δακρύων) είναι εργαστηριακές εξετάσεις που χρησιμοποιούνται και ως διαγνωστικοί δείκτες (αναφέρονται παρακάτω παρακάτω) [20,94].

Τα εργαστηριακά ευρήματα που σχετίζονται με το λέμφωμα περιλαμβάνουν αναιμία, κρυστοβουλιναίμια, λεμφοπενία. Τέλος, η παρουσία μονοκλωνικών Β-λεμφοκυττάρων σε ιστό χειλικού ελάσσονος σιελογόνου αδένου ιστούς σχετίζεται με εξέλιξη σε κακοήθεια [7].

ΔΙΑΓΝΩΣΗ

Για τη διάγνωση όπως σε κάθε νόσο, έτσι και στο σύνδρομο Sjogren, είναι αναγκαία η λήψη ιστορικού και η κλινική εξέταση. Η ιστοπαθολογική εξέταση ελάσσονων σιελογόνων αδένων από το κάτω χείλος και η ανεύρεση των χαρακτηριστικών ευρημάτων έχει γίνει αποδεκτή σχεδόν καθολικά ως βασικό κριτήριο για την οριστική διάγνωση του SS [7,90,98]. Με τη βιοψία λαμβάνονται 3-7 ελάσσονες σιελογόνοι αδένες. Το τμήμα του ιστού πρέπει να λαμβάνεται από φυσιολογικές περιοχές του βλεννογόνου για να αποφευχθούν ψευδώς θετικά αποτελέσματα [99-101].

Περιορισμένες τομές, ιδιαίτερα στην περιοχή κονόδοντα-προγομφίων, και λήψη μόνο των επιφανειακών σιελογόνων αδένων, περιορίζουν τον κίνδυνο μετεγχειρητικής υπαισθησίας [102].

Σύμφωνα με την Αμερικανο-Ευρωπαϊκή ομάδα εργασίας (American-European Consensus Group) το 2002, για τη διάγνωση του συνδρόμου πρέπει να πληρούνται τουλάχιστον 4 από τα 6 παρακάτω κριτήρια, αρκεί το ένα από αυτά να είναι είτε το ιστοπαθολογικό-θετική βιοψία (κριτήριο 5) είτε το ορολογικό

(κριτήριο 6) ή 3 από τα 4 αντικειμενικά κριτήρια (δηλαδή τα κριτήρια 3, 4, 5, 6)

1. Συμπτώματα ξηροφθαλμίας

Ένα από τα παρακάτω τρία οφθαλμικά συμπτώματα

- Ξηροφθαλμία >3 μηνών
- Αίσθημα ξένου σώματος στους οφθαλμούς
- Χρησιμοποίηση των τεχνητών δακρύων >3 φορές την ημέρα.

2. Συμπτώματα ξηροστομίας

Ένα από τα τρία παρακάτω στοματικά συμπτώματα

- Ξηροστομία διάρκειας >3 μηνών
- Διόγκωση των σιελογόνων αδένων
- Ανάγκη λήψης υγρών για να επιτευχθεί κατάποση

3. Σημεία ξηροφθαλμίας

Θετική μία από τις δύο οφθαλμικές εξετάσεις

- Εξέταση Schirmer ≤ 5 mm/5 λεπτά (τοποθέτηση διηθητικού χάρτου στο κάτω βλέφαρο για 5 λεπτά και μέτρηση διαβροχής από το δάκρυ)
- Εξέταση RoseBengal (>4 vBs) (χρώση του οφθαλμού με μία χρωστική ουσία που λέγεται «ερυθρό της Βεγγάλης», η οποία κατακρατάται σε σημεία του

οφθαλμού που έχουν υποστεί βλάβη λόγω της ξηροφθαλμίας.)

4. Σημεία ξηροστομίας

Θετική μία από τις τρεις στοματικές δοκιμασίες

- Ρυθμός ροής σιέλου χωρίς ερεθισμό των σιελογόνων αδένων <1.5 mL/15 min (≤ 0.1 ml/minute)
- Μη φυσιολογική σιαλογραφία παρωτίδων
- Μη φυσιολογικό σπινθηρογράφημα σιελογόνων αδένων

5. Θετική ιστοπαθολογική εξέταση/βιοψία του χειλικού σιελογόνου αδένου

Ιστοπαθολογικά ευρήματα: Ο αριθμός των λεμφοκυτταρικών εστιών να είναι ≥ 1 ανά 4 mm^2 αδενικού ιστού. Ως λεμφοκυτταρική εστία διήθησης ορίζεται η συγκέντρωση περισσότερων των 50 λεμφοκυττάρων που βρίσκονται δίπλα σε φυσιολογικές αδενοκυψέλες.

6. Ύπαρξη αυτοαντισωμάτων anti-SSLa και anti-SSRo αντισωμάτων

Για την διάγνωση απαιτούνται 4 κριτήρια, το ένα από τα οποία πρέπει να είναι είτε θετική βιοψία ή ανίχνευση αυτοαντισωμάτων.

Κριτήρια αποκλεισμού SS:

- ακτινοβολήση στο παρελθόν περιοχής κεφαλής-τραχήλου για θεραπευτικούς σκοπούς

- ηπατίτιδα C, HIV-λοίωξη, λέμφωμα, σαρκοείδωση ή/και αντίδραση απόρριψης του μοσχεύματος από τον ξενιστή (GVHD)
- Λήψη αντιχολινεργικών φαρμάκων [5,6,7,102-105].

Το 2012 θεσπίστηκαν νέα κριτήρια από το Αμερικανικό Κολέγιο Ρευματολογίας (ACR):

Με βάση αυτά, για τη διάγνωση πρέπει να περιλαμβάνονται 2 από τα 3 από τα παρακάτω ευρήματα: (1) παρουσία αντισωμάτων anti-Ro ή/και anti-La (ή παρουσία ρευματοειδή παράγοντα και υψηλών τίτλων ANA), (2) θετική βιοψία- ≥ 1 λεμφοκυτταρικές διηθήσεις/συνάθροιση 50 λεμφοκυττάρων ανά 4 mm² και (3) ξηρά επιπεφυκίτιδα. Στα κριτήρια αποκλεισμού συμπεριλήφθηκαν το ιστορικό ακτινοθεραπείας στην περιοχή κεφαλής και τραχήλου, ηπατίτιδα C, νόσος που σχετίζεται με την ανοσοσφαιρίνη IgG4, αμυλοείδωση, λήψη αντιχολινεργικών φαρμάκων και λέμφωμα [106,107].

Το 2016 επαναπροσδιορίστηκαν τα κριτήρια, από το (ACR) και την Ευρωπαϊκή Ένωση ενάντια στις Ρευματοπάθειες (EULAR):

1. >1 λεμφοκυτταρικές διηθήσεις/4 mm² → 3 πόντοι
2. Θετικά αντισώματα Anti-Ro → 3 πόντοι
3. Εξέταση οφθαλμικής χρώσης > 5 σε ένα τουλάχιστον μάτι → 1 πόντος
4. Εξέταση Σίρμερ < 5 mm/5 λεπτό σε ένα τουλάχιστον μάτι → 1 πόντος

5. Ρυθμός ροής σάλιου ηρεμίας < 0.1 ml/λεπτό → 1 πόντοι

Σκορ > 4 ταξινομείται ως πρωτοπαθές SS [30,108].

Ωστόσο δεν υπάρχει «χρυσός κανόνας» στα συστήματα διάγνωσης της νόσου, όλα διατηρούν τις αδυναμίες τους, με αποτέλεσμα η διχογνωμία και η έρευνα για βελτίωση των διαγνωστικών κριτηρίων να συνεχίζονται [5,109].

Παρ' όλα αυτά η ταχύτητα διάγνωσης του συνδρόμου έχει αυξηθεί. Το 2012 ο μέσος εκτιμώμενος χρόνος διάγνωσης του συνδρόμου (από την εκδήλωση των πρώτων συμπτωμάτων) ήταν σχεδόν 6 χρόνια. Σήμερα, ο μέσος χρόνος διάγνωσης έχει πέσει στα 2.8 χρόνια [10].

ΔΙΑΦΟΡΙΚΗ ΔΙΑΓΝΩΣΗ

Οφείλουμε καταρχάς να αποκλείσουμε άλλα αίτια ξηροστομίας ή ξηροφθάλμιας όπως το στρες, ο σακχαρώδης διαβήτης, φάρμακα όπως αντιυπερτασικά (πχ διουρητικά), ηρεμιστικά, παρασυμπαθολυτικά/αντιχολινεργικά, αναμίας, ακτινοθεραπεία, σιελολιθιάσεις κ.ά [6,7,110-112].

Η ξηροφθαλμία μπορεί να αποτελεί κλινική εκδήλωση σαρκοείδωσης, αμυλοείδωσης, πεμφιγοειδούς, ομαλού λειχήνα, βλεφαρίτιδας, υποβιταμίνωσης A, λοίμωξης ή να είναι αποτέλεσμα τραυματισμού [110], ενώ η ξηροστομία μπορεί να προκληθεί από από ακτινοβολία της κεφαλής και του τραχήλου ή να αποτελεί

κλινική εκδήλωση αμυλοείδωσης, σαρκοείδωσης, λοιμώξεων (HIV, HVC, κ.ά.), ενδοκρινικών και νευρολογικών νόσων [113,114].

Όπως έχει αναφερθεί ήδη, η διόγκωση των παρωτίδων μπορεί να οφείλεται σε λέμφωμα. Τέλος, το ΣΣ θα πρέπει να διαφοροδιαγνωσθεί από άλλες χρόνιες αυτοάνοσες νόσους, όπως τον συστηματικό ερυθρηματώδη λύκο [115].

ΘΕΡΑΠΕΥΤΙΚΗ ΑΝΤΙΜΕΤΩΠΙΣΗ - ΙΑΤΡΙΚΗ ΔΙΑΧΕΙΡΙΣΗ

Η θεραπεία της νόσου είναι συμπτωματική. Οι ασθενείς οφείλουν να παίρνουν διάφορα γενικά μέτρα, όπως οι υγραντήρες ατμόσφαιρας δωματίου, η αποφυγή καπνού, αλκοόλ και χρήσης κλιματιστικών, η πολύ σχολαστική στοματική υγιεινή, η συχνή χρήση τεχνητών δακρύων [6,116].

Υποκατάστατα σάλιου χορηγούνται για την ξηροστομία και τοπικό οφθαλμικό διάλυμα κυκλοσπορίνης για την ξηροφθαλμία [30,117].

Η καθημερινή χρήση αγωνιστών των μουςκαρινικών υποδοχέων, όπως υδροχλωρικής πιλοκαρπίνης, πυριδοστιγμίνης ή σεμιβελίνης συμβάλλει στη διέγερση έκκρισης σιέλου και δακρύων αλλά και στην αντιμετώπιση των συστηματικών συμπτωμάτων [27,118-120]. Ωστόσο αυτά τα φάρμακα είναι δύσκολα ανεκτά γιατί έχουν ως παρενέργειες αύξηση του ιδρώτα, ναυτία, διάρροια, εξανθήματα και ρίγος, αρρυθμίες και θολή όραση [27,30].

Οι συστηματικές εκδηλώσεις και ο πόνος (πχ αρθραλγίες) αντιμετωπίζονται με φάρμακα που χρησιμοποιούνται για την αντιμετώπιση και άλλων αυτοάνοσων νοσημάτων, όπως ΜΣΑΦ, Κορτικοστεροειδή και ανοσοκατασταλτικά (όπως μυκοφαινόλη μοφετίλ, αζαθειοπρίνη, κυκλοφωσφαμίδη) [30,47,121-123].

Η υδροξυχλωροκίνη, η νανδρολόνη, η κυκλοσπορίνη και οι ανταγωνιστές του παράγοντα νέκρωσης όγκων TNF-α είναι καταρχάς τα φάρμακα εκλογής, σε σοβαρότερες και χρόνιες περιπτώσεις συστηματικών συμπτωμάτων, όταν δεν είναι αποτελεσματικά τα ΜΣΑΦ [30,124].

Η ιντερφερόνη-α έχει δοκιμαστεί με επιτυχία. Τα τελευταία χρόνια δοκιμάζονται με επιτυχία και βιολογικοί παράγοντες όπως η ριτουξιμάμπη [123,125].

Η διόγκωση των παρωτίδων τις περισσότερες φορές υποχωρεί από μόνη της. Ενίοτε είναι επώδυνη και μπορεί να χρειαστεί χορήγηση ανιπλεγμονωδών ή αντιβιοτικών φαρμάκων [6].

Τέλος, λόγω του υψηλού κινδύνου ανάπτυξης λεμφώματος, επιβάλλεται η εγρήγορση του ιατρού και η συστηματική παρακολούθηση των ασθενών, ιδιαίτερα όταν συνυπάρχει μόνιμη διόγκωση της παρωτίδας [54,87,126].

ΟΔΟΝΤΙΑΤΡΙΚΗ ΔΙΑΧΕΙΡΙΣΗ

Η ανακούφιση των πρωταρχικών συμπτωμάτων της ξηροστομίας, τα συνεπαγόμενα αισθήματα καύσου και

δυσφορίας είναι ο κύριος στόχος. Η αποκατάσταση και η συντήρηση ενός φυσιολογικού στοματικού περιβάλλοντος έπονται ως στόχοι [13,20].

Εφύγραση και λίπανση

Οι ασθενείς με SS πρέπει να συμβουλευόνται να πίνουν άφθονο νερό (8-10 ποτήρια την ημέρα) και να αποφεύγουν διουρητικά όπως καφεΐνη, (καφέ, τσάι, άλλα καφεϊνούχα ποτά), καπνό και αλκοολούχα ποτά. Τους συστήνεται η διαρκής διαβροχή του στόματος με γουλιές νερού και το πιπίλισμα μικρών τεμαχίων πάγου [7,27].

Αρκετά φάρμακα (> 400, μεταξύ των οποίων **τα αντιχολινεργικά φάρμακα, όπως τα αντιυπερτασικά και τα αντιϊσταμινικά**) μπορεί να προκαλέσουν την ξηροστομία, οπότε μπορεί να χρειαστεί να αποφευχθούν ή να τροποποιηθεί η δοσολογία τους, σε συνεργασία με τον θεράποντα ιατρό του ασθενούς. Τα υποκατάστατα σάλιου μπορεί να παρέχουν κάποια ανακούφιση για την ξηροστομία, αλλά γενικά είναι ανεπαρκή και παρέχουν λίγο περισσότερη ανακούφιση από το νερό. Τα περισσότερα είναι ενώσεις καρβοξυμεθυλοκυτταρίνης ή υδροξυμεθυλοκυτταρίνης [7,27,127].

Τα χείλη πρέπει να λιπαίνονται συστηματικά με βαζελίνη ή σκευάσματα τύπου Blistex (σημ.ΑΛ τύπου «Λιποζάν»)⁷.

Αντιμετώπιση παθολογικών εκδηλώσεων από τους μαλακούς ενδοστοματικούς ιστούς

Βλεννογονίτιδες, δευτερογενείς λοιμώξεις και μυκητιάσεις αντιμετωπίζονται

αναλόγως με αντιμυκητιασικά (νυστατίνη, μικοναζόλη, φλουκοναζόλη), κορτικοστεροειδή, αναλγητικά ή αναισθητικούς παράγοντες, αντιβιοτικά. Οι στοματικές πλύσεις με διττανθρακικό νάτριο (σόδα) μπορούν να βοηθήσουν. Για την αντιμετώπιση επώδυνων καταστάσεων στους μαλακούς ιστούς κυκλοφορούν σκευάσματα όπως τα ελιξίρια Benadryl-Maalox-Nystatin και Decadron, για στοματικές πλύσεις 3 φορές ημερησίως, γ) Τριαμισιολόνη 0.1% διαλυμένο σε πάστα Orabase, για τοπική εφαρμογή [7,27].

Πρόληψη και συντήρηση

Οι ασθενείς με SS μπορεί να φτάσουν να έχουν λιγότερο από το 5% της κανονικής ποσότητας σάλιου για την προστασία της στοματικής κοιλότητας [88,89].

Γι' αυτό μία από τις πιο σημαντικές επιπλοκές από το στόμα των SS και της ξηροστομίας είναι η κατά πολύ αυξημένη συχνότητα εμφάνισης τερηδόνας, ιδιαίτερος στην αδαμαντινοοστεϊνική ένωση. Οι ασθενείς πρέπει να εφαρμόζουν σχολαστική υγιεινή του στόματος και των οδοντοστοιχιών, να χρησιμοποιούν κάθε μέρα οδοντόκρεμες με 5000 ppm Φθορίου (φθοριούχο νάτριο 1%), στοματικά διαλύματα με φθόριο και χλωρεξιδίνη (0,12%) [7,27].

Η αύξηση του σάλιου μπορεί να συμβάλει στη μείωση της συχνότητας τερηδόνας, επομένως θα πρέπει να εξεταστεί η αύξηση του σάλιου μέσω τσιχλών/όξινων

παστιλιών ή φαρμακευτικής διέγερσης [27,128].

Η υδροχλωρική πιλοκαρπίνη (Salagen, των 5 mg, 1*3 φορές τη μέρα μετά από φαγητό), η βητανεχόλη (Urecholine, των 25 mg, 1*3 φορές τη μέρα) και η υδροχλωρική σεβιμελίνη (Enoxac, των 30 mg, 1*3 φορές τη μέρα) είναι αποτελεσματικά για την αντιμετώπιση της ξηροστομίας, εκτός αν έχει εκφυλιστεί το μεγαλύτερο τμήμα των σιελογόνων αδένων, οπότε οι ασθενείς επωφελούνται ελάχιστα από αυτά τα φάρμακα [7,13,20,27].

Η σχολαστική στοματική υγιεινή με μη αποτριπτικές φθοριούχες οδοντόκρεμες και οι συσκευές καταιονισμού ύδατος είναι υψίστης σημασίας. Η συχνότερη ανάκληση για επαγγελματική απομάκρυνση οδοντικής μικροβιακής πλάκας και τρυγίας είναι επίσης εξαιρετικά σημαντική, όπως και η επαγγελματική φθορίωση και οι διατροφικές συμβουλές (ιδιαίτερα για την αποφυγή γλυκών και όξινων τροφών) [7,20,94,129].

Ακίνητες προσθετικές εργασίες δεν θα έπρεπε να κατασκευάζονται παρά μόνο αν δεν έχουν εκδηλωθεί νέες τερηδόνες για > 1 χρόνο. Οι ασθενείς με Sjogren αποτελούν μερική αντένδειξη για γενική αναισθησία, λόγω επιρρέπειας σε αναπνευστικές λοιμώξεις και αν είναι απαραίτητο πρέπει να ληφθούν ειδικές προφυλάξεις από τον αναισθησιολόγο. Τέλος υπάρχει μεγαλύτερη πιθανότητα αλλεργικών αντιδράσεων σε φάρμακα [27].

ΑΝΑΓΚΗ ΣΥΝΕΡΓΑΣΙΑΣ ΙΑΤΡΙΚΩΝ ΕΙΔΙΚΟΤΗΤΩΝ

Η δυσκολία διάγνωσης, η άγνοια εν πολλοίς αιτιοπαθογένεια, η πολυπλοκότητα των εκδηλώσεων του συνδρόμου, η ανάγκη να διαγνωστεί όσο τον δυνατόν νωρίτερα για να μη συντελεστούν βαρύτερες και μη αντιστρεπτές βλάβες σε διάφορα όργανα και ιστούς του σώματος, υποδεικνύουν την ανάγκη συνεργασίας πολλών ειδικοτήτων τόσο για τη διάγνωση όσο και για τη θεραπεία του συνδρόμου.

Όσον αφορά τη διάγνωση του συνδρόμου, τη σιελομετρία τη διεξάγει οδοντίατρος, τις οφθαλμικές εξετάσεις ο οφθαλμίατρος, το ιστοτεμάχιο για τη βιοψία το λαμβάνει ο οδοντίατρος ή ο ωτορινολαρυγγολόγος και τη βιοψία διενεργεί ο παθολογοανατόμος, ενώ ο ρευματολόγος μπορεί να παραπέμψει για τις κατάλληλες αιματολογικές-ορολογικές εξετάσεις, τις οποίες θα διενεργήσει ο βιοπαθολόγος-μικροβιολόγος.

Λόγω της φύσης της νόσου, ιδιαίτερα στους ενήλικες, είναι πολύ πιθανό ο οδοντίατρος, όπως και ο παθολόγος, ο ΩΡΛ ή ο οφθαλμίατρος να είναι οι πρώτοι ιατροί που καλούνται να είναι υποψιασμένοι για το σύνδρομο, να αναγνώσουν τη συμπτωματολογία και να παραπέμψουν σε πιο αρμόδιους ιατρούς ή στις κατάλληλες εξετάσεις.

Όσον αφορά τη συμπτωματολογία, αυτή μπορεί να κληθεί να αντιμετωπίσει ο ρευματολόγος (για συμπτώματα από το μυοσκελετικό σύστημα), ο ΩΡΛ (για τις εκδηλώσεις από τον ρινοφάρυγγα και τα

ώτα), ο δερματολόγος (για τις δερματικές εκδηλώσεις), ο γαστρεντερολόγος και ο νευρολόγος για τα ανάλογα συμπτώματα, ο νεφρολόγος, ο αγγειολόγος, ο καρδιολόγος, ο πνευμονολόγος, ο γυναικολόγος, ο παιδίατρος όταν πρόκειται για παιδιά, ο ψυχολόγος κ.ά.

Για να αποκλειστεί αποφρακτική σιελαδενίτιδα μπορεί να είναι απαραίτητο να πραγματοποιηθεί σιελοενδοσκόπηση από ειδικό γναθοχειρουργό, ενώ σε περιπτώσεις λεμφώματος μπορεί βεβαίως να χρειαστεί συνεργασία με ογκολόγο.

Η πιθανότητα συνδρόμου Sjögren θα πρέπει να διερευνάται από κάθε ιατρό, όταν απαντάται σε ασθενείς έντονη ξηρότητα των βλεννογόνων ή διόγκωση των παρωτίδων. Ακολουθώς θα πρέπει να γίνει περαιτέρω διερεύνηση για την αναζήτηση αντικειμενικών σημείων φλεγμονής ή βλάβης των δακρυϊκών και σιελογόνων αδένων και να αποκλειστούν άλλα αίτια ξηροστομίας και ξηροφθαλμίας [10].

Είναι επίσης σημαντικό να συνεργάζονται οι ιατροί διάφορων ειδικοτήτων για τη χορήγηση φαρμάκων που προκαλούν ως παρενέργεια την ξηροστομία, ή θεραπευτικών φαρμάκων που όμως μπορεί να αλληλεπιδράσουν με άλλα φάρμακα που

πιθανόν λαμβάνει ο ασθενής, καθώς και για τη δοσολογία τους.

ΣΥΜΠΕΡΑΣΜΑ

Ο οδοντίατρος (ή και ο παιδοδοντίατρος, όταν αφορά παιδιά) είναι πολύ πιθανό να κληθεί να υποψιαστεί ή να διαγνώσει πρώτος το σύνδρομο Sjögren, να προσανατολίσει τον ασθενή του σε ιατρούς άλλων ειδικοτήτων για την επιβεβαίωση ή όχι της διάγνωσης αλλά και για την αντιμετώπιση των συστηματικών εκδηλώσεων του συνδρόμου. Θα κληθεί επίσης να ανακουφίσει τους ασθενείς του από τις στοματικές εκδηλώσεις του συνδρόμου, δηλαδή την ξηροστομία και όσα αυτή συνεπάγεται. Γι' αυτόν τον λόγο οφείλει να είναι καλά ενημερωμένος για τη σημειολογία, την συμπτωματολογία, τα διαγνωστικά κριτήρια του συνδρόμου, αλλά και τις κατάλληλες θεραπευτικές επιλογές, και βεβαίως να είναι πάντα σε θέση, αν χρειαστεί, να αναζητήσει τη γνώμη ενός πιο εξειδικευμένου οδοντίατρου (πχ στοματολόγου) ή ιατρού άλλης ειδικότητας, με στόχο την ταχύτερη δυνατή διάγνωση και την αποτελεσματικότερη δυνατή θεραπευτική αντιμετώπιση, την προάσπιση της υγείας, την ανακούφιση και τη βελτίωση του επιπέδου ζωής των ασθενών του.

ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

1. Delaleu N, Nguyen CQ, Peck AB, Jonsson R. Sjögren's syndrome: studying the disease in mice. *Arthritis Res Ther.* 2011;13(3):217.
2. Ng WF, Bowman SJ. Biological therapies in primary Sjögren's syndrome. *Expert Opin Biol Ther.* 2011; 11(7):921-36.
3. Zhang W , Li XM , Xu D , Liu DZ, Xu J , Zhao FT et al. Chinese Sjögren's Syndrome Collaborative Research Group, Rheumatology and Immunology Physicians Committee of Chinese Medical Doctor Association. Recommendations of diagnosis and treatment of primary Sjögren's syndrome in China. *Zhonghua Nei Ke Za Zhi.* 2020;59(4):269-276.
4. Cartee DL, Maker S, Dalonges D, Manski MC. Sjögren's Syndrome: Oral Manifestations and Treatment, a Dental Perspective. *J Dent Hyg.* 2015;89(6):365-71.
5. Generali E, Costanzo A, Mainetti C, Selmi C. Cutaneous and Mucosal Manifestations of Sjögren's Syndrome. *Clin Rev Allergy Immunol* 2017;53(3):357-370.
6. Τζιούφας ΑΓ, Σύνδρομο Sjogren: αυτοάνοση επιθηλιτίδα. *Κοινωνία και Υγεία III*, 2004:151-155
7. Little JW, Miller CS, Rhodus NL. Little and Falace's Dental Management of the Medically Compromised Patient. Ninth edition. St. Louis, Missouri, Mosby, Elsevier, Inc., 2018: 345-369 & 623-339.
8. Ferro F, Marcucci E, Orlandi M, Baldini C, Bartoloni-Bocci E. One year in review 2017: primary Sjogren's syndrome. *Clin Exp Rheumatol.* 2017;35:179-191.
9. https://www.medicinenet.com/sjogren_of_sjogren_syndrome/definition.htm
10. <https://www.arthritis.org.gr/82641-2/>
11. <http://www.salivary.gr/new.php?lang=173&mpage=11&id=24>
12. Mavragani CP. Mechanisms and new strategies for Sjögren's syndrome. *Annu Rev Med.* 2017;68:331-343.
13. Nazmul-Hossien ANM, Morarasu GM, Schmidt SK, Walker AJ, Myers SL, Rhodus NL. A current perspective on Sjogren's syndrome. *J Calif Dent Assoc.* 2011;39(9):631-637.
14. Vivino FB. Sjogren's syndrome: clinical aspects. *Clin Immunol.* 2017;182:48-54.
15. Theander E, Jacobsson LT. Relationship of Sjogren's syndrome to other connective tissue and autoimmune disorders. *Rheum Dis Clin N Am.* 2008;34(4):935-947.
16. Fragoulis GE, Fragkioudaki S, Reilly JH, Kerr SC, McInnes IB, Moutsopoulos HM. Analysis of the cell populations composing the mononuclear cell infiltrates in the labial minor salivary glands from patients with rheumatoid arthritis and sicca syndrome. *J Autoimmun* 2016;73:85-91.

17. Mavragani CP, Fragoulis GE, Moutsopoulos HM. Endocrine alterations in primary Sjogren's syndrome: an overview. *J Autoimmun.* 2012;39(4):354–358.
18. Amador-Patarroyo MJ, Arbelaez JG, Mantilla RD, Rodriguez- Rodriguez A, Cardenas-Roldan J, Pineda-Tamayo R, Guarin MR, Kleine LL, Rojas-Villarraga A, Anaya JM. Sjogren's syndrome at the crossroad of polyautoimmunity. *J Autoimmun* 2012;39(3):199–205.
19. Patel R, Shahane A. The epidemiology of Sjögren's syndrome. *Clin Epidemiol.* 2014;6:247–255
20. Rhodus NL. Perspectives on Sjogren's syndrome. *J Missouri Dent Assn.* 2014;98(1):16-24.
21. Bowman SJ, Ibrahim GH, Holmes G, Hamburger J, Ainsworth JR: Estimating the prevalence among Caucasian women of primary Sjögren's syndrome in two general practices in Birmingham,UK. *Scand J Rheumatol.* 2004;33:39-43.
22. Sanchez-Guerrero J, Perez-Dosal MR, Cardenas- Velazquez F, Perez- Reguera A, Celis-Aguilar E, Soto-Rojas AE et al. Prevalence of Sjögren's syndrome in ambulatory patients according to the European Consensus Group criteria. *Rheumatology.* 2005;44(2): 235-240.
23. Maciel G, Crowson CS, Matteson EL, Cornec D. Prevalence of primary Sjogren's syndrome in a population based cohort in the United States. *Arthritis Care Res (Hoboken).* 2017;69(10):1612-1616.
24. Anagnostopoulos I, Zinzaras E, Alexiou I, Papathanasiou AA, Davas E, Koutroumpas A et al. The prevalence of rheumatic diseases in central Greece: a population survey. *BMC Musculoskelet Disord* 2010;11:98
25. Dafni UG, Tzioufas AG, Staikos P, Skopouli FN, Moutsopoulos HM. Prevalence of Sjogren's syndrome in a closed rural community. *Ann Rheum Dis.* 1997;56:521–525.
26. Tomsic M, Logar D, Grmek M, Perkovic T, Kveder T. Prevalence of Sjogren's syndrome in Slovenia. *Rheumatology (Oxford)* 1999;38:164–170
27. Scully C. *Scully's Medical Problems in Dentistry.* Seventh Edition, London, Churchill Livingstone, Elsevier Ltd. 2014:471-474
28. Rhodus NL, Johnson DK. The prevalence of oral manifestations of systemic lupus erythematosus. *Quintessence Int.* 1990;21:461-465.
29. Emamian ES, Leon JM, Lessard CJ, Grandits M, Baechler EC, Gaffney PM et al. Peripheral blood gene expression profiling in Sjogren's syndrome. *Genes Immun.* 2009;10:285-296.
30. Chen X, Wu H, Wei W. Advances in the diagnosis and treatment of Sjogren's syndrome. *Clin Rheumatol* 2018;37(7):1743-1749
31. Anaya JM, Mantilla RD, Correa PA: Immunogenetics of primary Sjögren's Syndrome in Colombians. *Semin Arthritis Rheum.* 2005;34(5): 735-743.

32. Magnusson V, Nakken B, Bolstad AI, Alarcon-Riquelme ME. Cytokine polymorphisms in systemic lupus erythematosus and Sjogren's syndrome. *Scand J Immunol.* 2001;54: 55–61.
33. Fei HM, Kang H-I, Scharf S, Erlich H, Peebles C, Fox RI. Specific HLADQA and HLA-DRB1 alleles confer susceptibility to Sjogren's syndrome and autoantibody SS-B production. *J Clin Lab Anal* 1991;5:382–91.
34. Takei M, Shiraiwa H, Azuma T, Hayashi Y, Seki N, Sawada S. The possible etiopathogenic genes of Sjogren's syndrome. *Autoimmun Rev.* 2005;4(7):479-84.
35. Uhlig T, Kvein TK, Jensen JL, Axell TT. Sicca symptoms, saliva and tear production and disease variables in 636 patients with rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis* 1999;58:415-422.
36. Gershwin ME, Terasaki I, Graw R, Chused TM. Increased frequency of HL-A8 in Sjogren's syndrome. *Tissue Antigens.* 1975;6(5): 342–346.
37. Teos LY, Alevizos I. Genetics of Sjogren's syndrome. *Clin Immunol.* 2017;182:41-47.
38. Huang R, Yin J, Chen Y, Deng F, Chen J, Gao X et al. The amino acid variation within the binding pocket 7 and 9 of HLA-DRB1 molecules are associated with primary Sjogren's syndrome. *J Autoimmun.* 2015;57:53–59.
39. Fox RI, Stern M, Michelson P. Update in Sjögren syndrome. *Current Opinion in Rheumatology* 2000;12:391–398
40. Haddad J, Deny P, Munz-Gotheil C, Ambrosini JC, Trinchet JC, Pateron D et al. Lymphocytic sialadenitis of Sjögren's Syndrome associated with chronic hepatitis C virus liver disease. *Lancet* 1992;339:321-323
41. Koike K, Moriya K, Ishibashi K, Yotsuyanagi H, Shintani Y, Fujie H et al. Sialadenitis histologically resembling Sjögren syndrome in mice transgenic for hepatitis C virus envelope genes. *Proc Natl Acad Sci USA.* 1997;94:233-6.
42. Pflugfelder SC, Crouse CA, Monroy D, Yen M, Rowe M, Atherton SS: Epstein -Barr virus and the lacrimal gland pathology of Sjögren's syndrome. *Am J Pathol.* 1993;143:49-64.
43. Triantafyllopoulou A, Tapinos N, Moutsopoulos HM. Evidence for Coxsackievirus infection in primary Sjögren's syndrome. *Arthritis Rheum* 2004;50: 2897 – 2902.
44. Lessard CJ, Li H, Adrianto I, Ice JA, Rasmussen A, Grundahl KM et al. Variants at multiple loci implicated in both innate and adaptive immune responses are associated with Sjögren's syndrome. *Nat Genet.* 2013;45(11):1284-92.
45. Skopouli FN, Moutsopoulos HM. Autoimmune epitheliitis: Sjogren's syndrome. *Clin Exp Rheumatol.* 1994;12(Suppl 11):9–11.
46. Selmi C, Bowlus CL, Gershwin ME, Coppel RL. Primary biliary cirrhosis. *Lancet.* 2011;377(9777):1600–1609.

47. Cornec D, Jamin C, Pers JO. Sjogren's syndrome: where do we stand, and where shall we go? *J Autoimmun.* 2014;51:109-114.
48. Bombardieri M, Barone F, Pittoni V, Alessandri C, Conigliaro P, Blades MC et al. Increased circulating levels and salivary gland expression of interleukin-18 in patients with Sjögren's syndrome: relationship with autoantibody production and lymphoid organization of the periductal inflammatory infiltrate. *Arthritis Res Ther* 2004;6(5):R447-R456.
49. Fox PC, Grisius MM, Bermudez DK, Sun D: Cytokine mRNA expression in labial salivary glands and cytokine secretion in parotid saliva in Sjögren's syndrome. *Adv Exp Med Biol.* 1998;438:909-915.
50. Veiopoulou C, Kogopoulou O, Tzakos E, Mavrothalassitis G, Mitsias D, Karafoulidou A et al. IL-2 and IL-10 production by human CD4+T cells is differentially regulated by p38: mode of stimulation-dependent regulation of IL-2. *Neuroimmunomodulation.* 2004;11(4):199-208.
51. Castro I, Sepulveda D, Cortes J, Quest AF, Barrera MJ, Bahamondes V et al. Oral dryness in Sjogren's syndrome patients. Not just a question of water. *Autoimmun Rev* 2013;12(5):567-574.
52. Pedersen AML, Bardow A, Nauntofte B. Salivary changes and dental caries as potential oral markers of autoimmune salivary gland dysfunction in primary Sjögren's syndrome. *BMC Clinical Pathology.* 2005;5(4).
53. Maeda M. Dermoscopic patterns of the filiform papillae of the tongue in patients with Sjögren's syndrome. *J Dermatol,* 2006; 33(2):96-102.
54. Mavragani CP, Moutsopoulos NM, Moutsopoulos HM. The management of Sjögren's syndrome. *Nat Clin Pract Rheumatol.* 2006;2(5):252-61
55. Soto-Rojas AE, Villa AR, Sifuentes-Osornio J, Alarcón-Segovia D, Kraus A. Oral manifestations in patients with Sjogren's syndrome. *Rheumatol* 1998;25(5):906-10.
56. Rhodus NL, Bloomquist C, Liljemark WA, Bereuter J. Oral *Candida albicans* in patients with Sjogren's syndrome. *Ear Nose Throat J.* 1999;78:47-53.
57. Slomiany BL, Murty VL, Piotrowski J, Slomiany A. Salivary mucins in oral mucosal defence. *Gen Pharmacol* 1996;27:761-771.
58. Rhodus NL, Michalowicz B. GCF levels, sulcular *Candida albicans* and periodontal status in patients with Sjogren's syndrome. *Quintessence Int (Berl).* 2005;36(3):228-233.
59. Kassin SS, Moutsopoulos HM. Clinical manifestations and early diagnosis of Sjogren syndrome. *Arch Intern Med.* 2004;164(12):1275-84.
60. Yagci A, Gurdal C. The role and treatment of inflammation in dry eye disease. *Int Ophthalmol* 2014;34(6):1291-1301.
61. Hessen M, Akpek EK. Dry eye: an inflammatory ocular disease. *J Ophthalmic Vis Res* 2014;9(2):240-250.

62. Malinow KL, Molina R, Gordon B, Selnes OA, Provost TT, Alexander EL. Neuropsychiatric dysfunction in primary Sjögren's syndrome. *Ann Intern Med.* 1985;103:344-350.
63. Soliotis FC, Mavragani CP, Moutsopoulos HM: Central nervous system involvement in Sjögren's syndrome. *Ann Rheum Dis.* 2004;63:616-620.
64. Tishler M, Barak Y, Paran D, Yaron M. Sleep disturbances, fibromyalgia and primary Sjogren's syndrome. *Clin Exp Rheumatol* 1997;15:71-74.
65. Bergdahl J, Bergdahl M. Environmental illness: evaluation of salivary flow, symptoms, diseases, medications and psychological factors. *Acta Odontol Scand.* 2001;59:104-110.
66. Delalande S, De Seze J, Fauchais AL, Hachulla E, Stojkovic T, Ferriby D et al. Neurological manifestations in primary Sjögren's syndrome: a study of 82 patients. *Medicine (Baltimore).* 2004;83:280-291.
67. De Seze J, Delalande S, Vermersch P: Neurological manifestations in Sjögren Syndrome. *Rev Med Intern.* 2005;26(8):624-36.
68. Fox PC. Autoimmune diseases and Sjogren's syndrome: an autoimmune exocrinopathy. *Ann N Y Acad Sci.* 2007;1098:15-21.
69. Lindvall B, Bengtsson A, Ernerudh J, Eriksson P. Subclinical myositis is common in primary Sjögren's syndrome and is not related to muscle pain. *J Rheumatol* 2002;29:717-725.
70. Ostuni P, Botsios C, Sfriso P, Bertagnin A, Cozzi F, Doria A et al. Prevalence and clinical features of fibromyalgia in systemic lupus erythematosus, systemic sclerosis and Sjögren's Syndrome. *Minerva Med.* 2002;93:203-209.
71. Al Hashimi I, Khuder S, Haghigat N, Zipp M. Frequency and predictive value of the clinical manifestations in Sjögren's Syndrome. *J Oral Pathol Med.* 2001;30:1-6.
72. Bernacchi E, Bianchi B, Amato L, Giorgini S, Fabbri P, Tavoni A et al. Xerosis in primary Sjogren syndrome: immunohistochemical and functional investigations. *J Dermatol Sci.* 2005;39(1):53-55.
73. Ito Y, Kanda N, Mitsui H, Watanabe T, Kobayashi S, Murayama S et al. Cutaneous manifestations of Sjogren's syndrome associated with myasthenia gravis. *Br J Dermatol* 1999;141:362-363.
74. Ramos-Casals M, Anaya JM, García-Carrasco M, Rosas J, Bové A, Claver G et al. Cutaneous vasculitis in primary Sjögren's syndrome: classification and clinical significance of 52 patients. *Medicine (Baltimore).* 2004;83:96-106.
75. Ramos-Casals M, Brito-Zeron P, Font J. The overlap of Sjogren's syndrome with other systemic autoimmune diseases. *Semin Arthritis Rheum.* 2007;36(4):246-255.
76. Ramos-Casals M, Brito-Zeron P, Seror R, Bootsma H, Bowman SJ, Dorner T et al. Characterization of systemic disease in primary Sjogren's syndrome: EULAR-SS task force recommendations for articular, cutaneous, pulmonary and renal involvements. *Rheumatology (Oxford).* 2015;54(12):2230-2238.

77. Roguedas AM, Misery L, Sassolas B, Le Masson G, Pennc YL, Youinou P: Cutaneous manifestations of primary Sjögren's syndrome are underestimated. *Clin Exp Rheumatol*. 2004;22(5): 632-636.
78. <https://www.rcpjournals.org/content/clinmedicine/14/3/314>
79. Kittridge A, Routhouska SB, Korman NJ. Dermatologic manifestations of Sjogren syndrome. *J Cutan Med Surg*. 2011;15(1):8-14.
80. Meijer JM, Schonland SO, Palladini G, Merlini G, Hegenbart U, Ciocca O. Sjogren's syndrome and localized nodular cutaneous amyloidosis: coincidence or a distinct clinical entity? *Arthritis Rheum*. 2008;58(7):1992-1999.
81. Yamamoto T, Ohi M, Nishioka K. Lymphomatoid papulosis associated with Sjogren's syndrome. *J Dermatol*. 2002;29(3):174-177
82. Feist E, Kuckelkorn U, Dorner T, Dönitz H, Scheffler S, Hiepe F et al. Autoantibodies in primary Sjögren's syndrome are directed against proteasomal subunits of the alpha and beta type. *Arthritis Rheum* 1999;42:697-702.
83. Collin P, Karvonen AL, Korpela M, Laippala P, Helin H. Gastritis classified in accordance with the Sydney system in patients with primary Sjögren's syndrome. *Scand J Gastroenterol*. 1997;32:108-111.
84. Goules AV, Tzioufas AG. Primary Sjogren's syndrome: clinical phenotypes, outcome and the development of biomarkers. *Autoimmun Rev*. 2016;15(7):695-703.
85. Allec RLD, López HX, Porrás AJB, Ramos VR, del Valle PJC, García PAI. Alterations in voice, speech and swallowing in patients with Sjögren's syndrome. *Acta Otorrinolaringol Esp*. 2011;62(4):255-64.
86. <https://orthop.washington.edu/sites/default/files/Portals/21/LiveContent/9104/Images/figure1.gif>
87. Alunno A, Leone MC, Giacomelli R, Gerli R, Carubbi F. Lymphoma and Lymphomagenesis in Primary Sjögren's Syndrome. *Front Med (Lausanne)*. 2018;5: 102.
88. Shiboski SC, Shiboski CH, Criswell L, Baer AN, Challacombe S, Lanfranchi H et al. New classification criteria for Sjogren's syndrome: a data-driven expert-clinician consensus approach within the SICCA Cohort. *Arthritis Care Res*. 2012;64:475-487.
89. Rasmussen A, Ice JA, Li H, Grundahl K, Kelly JA, Radfar L et al. Comparison of the American-European Consensus Group Sjogren's syndrome classification criteria to newly proposed American College of Rheumatology criteria in a large, carefully characterized sicca cohort. *Ann Rheum Dis*. 2013;10:1-8.
90. Sobleszek MP, Wagner T, Loukas M, Chwalinska-Sadowska H, Olesinska M. Histopathological and immunohistochemical analysis of lymphoid follicles in labial salivary glands in primary and secondary Sjögren's syndrome. *Med Sci Monit*. 2004;10(4):115-121.
91. Gottenberg JE, Aucouturier F, Goetz J, Sordet C, Jahn I, Busson M et al. Serum immunoglobulin free light chain assessment in rheumatoid arthritis and primary Sjögren's syndrome. *Ann Rheum Dis* 2006;66(1):23-7.

92. Carson DA, Chen PO, Fox RI, Kipps TJ, Jirik F, Goldfien RD. Rheumatoid factor and immune networks. *Annu Rev Immunol.* 1987;5:109-126
93. Muller K, Manthorpe R, Permin H, Hoier-Madsen M, Oxholm P. Circulating IgM rheumatoid factors in patients with primary Sjogren's syndrome. *Scand J Rheumatol Suppl.* 1988;75: 265-268.
94. von Bültzingslöwen I, Sollecito T, Fox PC, Daniels T, Jonsson R, Lockhart PB et al. Salivary dysfunction associated with systemic diseases –systematic review and clinical management recommendations. *Oral Surg Oral Med Oral Path Oral Radiol Endod.* 2007;103 (Suppl:S57): e1-15.
95. Franceschini F, Cavazzana I: Anti-Ro/SSA and La/SSB antibodies. *Autoimmunity* 2005;38(1):55-63.
96. Ramos-Casals M, Font J, García-Carrasco M, Brito MP, Rosas J, Calvo-Alen J et al. Primary Sjögren syndrome: Hematologic patterns of disease expression. *Medicine (Baltimore).* 2002;81: 281-292.
97. Tzioufas AG, Boumba DS, Skopouli FN, Moutsopoulos HM. Mixed monoclonal cryoglobulinemia and monoclonal rheumatoid factor crossreactive idiotypes as predictive factors for the development of lymphoma in primary Sjögren's syndrome. *Arthritis Rheum.* 1996;39:767-772.
98. <https://www.arthritis.org.gr/revmatikes-pathisis/sindromo-sjogren/>
99. <https://www.e-rheumatology.gr/scientific-articles/syndromo-sjogren-1>
100. Varela-Centelles P, Seoane-Romero JM, Sánchez-Sánchez M, González-Mosquera A, Diz-Dios P, Seoane J. Minor salivary gland biopsy in Sjögren's syndrome: A review and introduction of a new tool to ease the procedure. *Med Oral Patol Oral Cir Bucal.* 2014;19(1): e20–e23.
101. Langerman A, Blair EA. Labial Minor Salivary Gland Biopsy. *Operative Techniques in Otolaryngology* 2008;19:248-251
102. Centelles PV, Sánchez MS, Costa-Bouzas J, Seoane-Romero JM, Seoane J, Takkouche B. Neurological adverse events related to lip biopsy in patients suspicious for Sjögren's syndrome: a systematic review and prevalence meta-analysis. *Rheumatology* 2014 53(7):1208–1214
103. Tincani A, Andreoli L, Cavazzana I, Doria A, Favero M, Fenini MG et al. Novel aspects of Sjogren's syndrome in 2012. *BMC Med* 2013;11:93–110
104. Vitali C, Bombardieri S, Moutsopoulos HM, Coll J, Gerli R, Hatron PY et al (The European Study Group on Diagnostic Criteria for Sjogren's Syndrome). Assessment of the European classification criteria for Sjogren's syndrome in a series of clinically defined cases: results of a prospective multicentre study. *Annals of the Rheumatic Diseases* 1996;55: 116-121.
105. Vitali C, Bombardieri S, Jonsson R, Moutsopoulos HM, Alexander EL, Carsons SE et al. Classification criteria for Sjogren's syndrome: a revised version of the European criteria proposed by the American-European Consensus Group. *Ann Rheum Dis* 2002;61:554-558.

106. Sankar V, Noll JL, Brennan MT. Diagnosis of Sjögren's syndrome: American-European and the American College of Rheumatology Classification Criteria. *Atlas Oral Maxillofac Surg Clin North Am.* 2014;26:13-22
107. Chu CS, Chi CM. Diagnosis and treatment of primary Sjogren's syndrome: an update. *HK Bull Rheum Dis.* 2017;17:6-11.
108. Franceschini F, Cavazzana I, Andreoli L, Tincani A. The 2016 classification criteria for primary Sjogren's syndrome: what's new. *BMC Med.* 2017;15:69-71.
109. Vitali C, Del PN. Classification and diagnostic criteria in Sjogren's syndrome: a long-standing and still open controversy. *Ann Rheum Dis.* 2017;76:1953-1954.
110. Pflugfelder SC: Differential diagnosis of dry eye conditions. *Advancies in Dental Research.* 1996;10(1):9-13.
111. Nagler RM, Hershkovich O. Age-related changes in unstimulated salivary function and composition and its relations to medications and oral sensorial complaints. *Aging Clin Exp Res.* 2005;17(5):358-66.
112. Kruszka P, O'Brian J. Diagnosis and Management of Sjögren Syndrome. *Am Fam Physician* 2009;79(6):465-470.
113. Fox PC: Differentiation of Dry Mouth Etiology. *Advancies in Dental Research*, April 1996; 10(1): 13-17. Daniels TE. Evaluation, differential diagnosis and treatment of xerostomia. *J Rheumatol Suppl* 2000;61:6-10
114. Bolstad AI, Skarstein K. Epidemiology of Sjogren's syndrome-from an oral perspective. *Curr Oral Health Rep.* 2016;3(4): 328-336.
115. Krawiec P , Batko B, Skura A, Adamek-Guzik T, Czeńnikiewicz-Guzik M, Krzanowski M et al. Difficulties in differential diagnosis of Sjögren's syndrome and systemic lupus erythematosus. *Przegl Lek.* 2006;63(5):278-83.
116. Both T, Dalm VA, van Hagen PM, van Daele PL. Reviewing primary Sjögren's syndrome: beyond the dryness – from pathophysiology to diagnosis and treatment. *Int J Med Sci.* 2017;14:191-200.
117. Wang K, Shi L, Yu Z, Deng Z, He A, Li S et al. Cyclosporine A suppresses the activation of the Th17 cells in patients with primary Sjogren's syndrome. *Iran J Allergy Asthma Immunol.* 2015;14:198-207.
118. Suzuki K, Matsumoto M, Nakashima M, Takada K, Nakanishi T, Okada M, Ohsuzu F: Effect of cevimeline on salivary components in patients with Sjögren's syndrome. *Pharmacology* 2005; 74(2): 100-105.
119. Takagi Y, Kimura Y, Nakamura T. Cevimeline gargle for the treatment of xerostomia in patients with Sjögren's syndrome. *Ann Rheum Dis.* 2004;63:749.
120. Katelaris CH. Pilocarpine for Dry Mouth and Dry Eye in Sjogren's Syndrome. *Curr Allergy Asthma Rep.* 2005;5(4):321.

121. Saraux A, Pers JO, Devauchelle-Pensec V. Treatment of primary Sjogren syndrome. *Nat Rev Rheumatol* 2016;12:456–471
122. Shih KC, Lun CN, Jhanji V, Thong YH, Tong L. Systematic review of randomized controlled trials in the treatment of dry eye disease in Sjogren syndrome. *J Inflamm* 2017;14:26–37
123. Ramos-Casals M, Tzioufas AG, Stone JH, Siso A, Bosch X. Treatment of Primary Sjögren Syndrome: A Systematic Review. *JAMA* 2010;304(4):452-460.
124. Ramos-Casals M, Tzioufas AG, Font J. Primary Sjögren's syndrome: new clinical and therapeutical concepts. *Ann Rheum Dis* 2005;64(3) :347-354.
125. Devauchelle-Pensec V, Morvan J, Rat AC, Jousse-Joulin S, Pennec Y, Pers JO et al. Effects of rituximab therapy on quality of life in patients with primary Sjögren's syndrome. *Clin Exp Rheumatol*. 2011;29(1):6-12.
126. <http://routsias-lab.gr/files/Download/A51.%20Malignant%20lymphoma%20in%20primary%20Sjogrens%20syndrome.pdf>
127. Atkinson JC, Grisius M, Massey W: Salivary hypofunction and xerostomia: diagnosis and treatment. *Dent Clin North Am*. 2005;49(2): 309-326.
128. Zero D, Brennan MT, Daniels T, Papas A, Stewart C, Pinto A et al. Clinical practice guidelines for oral management in Sjogren's disease: dental caries prevention. *J Am Dent Assoc* 2015;8:15
129. Cartee DL, Maker S, Dalonges D, Manski MC. Sjögren's Syndrome: Oral Manifestations and Treatment, a Dental Perspective. *J Dent Hyg* 2015;89(6):365-71.

REVIEW

Sjogren's syndrome and the need for cooperation of medical specialties for its treatment

Alexios Liosatos

Dental Surgeon, Postgraduate student at the Aristotle University of Thessaloniki - Hospital Dentistry, Laboratory of Oral and Maxillofacial Surgery, Thessaloniki, Greece

ABSTRACT

Sjogren's syndrome (SS) is an autoimmune disease that is classified as a rheumatic disease and causes inflammation of the exocrine glands, mainly affecting the salivary and lacrimal glands, leading to significant loss of function. It is the second most common systemic autoimmune disease after rheumatoid arthritis and is mainly characterized by a triad of clinical features, namely dry keratoconjunctivitis, dry mouth, and a connective tissue disease (usually Rheumatoid Arthritis). It can also affect many other tissues and organs, especially the glandular tissues and the musculoskeletal system. The cause of SS is multifactorial. The etiology is considered to be related to a combination of genetic, environmental, viral infections and modifications of the immune system. The disease destroys through the immune system the glandular epithelium of the exocrine glands, especially the salivary and lacrimal glands. The clinical picture includes intraoral manifestations (dry mouth, angular cheilitis, secondary infections, significantly increased rate of caries and erosive lesions on the teeth, etc.), ocular manifestations (dry eye, burning sensation in the eyes, etc.), manifestations from the musculoskeletal, gastrointestinal, nervous system etc. Dry skin and rash may also coexist. Treatment of the disease is symptomatic. Patients should take various general measures, such as very meticulous oral hygiene, frequent use of artificial tears and saliva substitutes, lip lubricants, etc. Systemic manifestations and pain (eg arthralgias) are treated with drugs used to treat other autoimmune diseases, such as NSAIDs, corticosteroids, immunosuppressants, etc. The difficulty of diagnosis, the unknown etiology, the complexity of the manifestations of the syndrome, the need for early treatment indicate the need for cooperation of many specialties for both diagnosis and treatment of the syndrome. The dentist, as well as the physician, the otolaryngologist or the ophthalmologist will probably be the first doctors who will be called to diagnose the syndrome, to note the symptoms and to refer patients to more competent doctors or to the appropriate examinations. This requires a good knowledge of the pathophysiology of the syndrome, the methods of diagnosis and the therapeutic approaches, and the present review aims to contribute to this need.

Keywords: Sjogren syndrome, medical specialties, cooperation

A. Liosatos. Sjogren's syndrome and the need for cooperation of medical specialties for its treatment. Scientific Chronicles 2021; 26(3): 507-529

Συγγραφέας αλληλογραφίας: Αλέξιος Λιοσάτος, E-mail: alexislios@yahoo.gr