
Sjögrens syndrom

YRJÖ T. KONTTINEN

Den svenske ögonläkaren Henrik Sjögren disputerade 1933 om det syndrom som i dag bär hans namn och som innebär torra ögon och torr mun samt autoimmun bakgrund. Väl definierade kriterier förutsätter autoimmuna symtom som autoantikroppar eller fokala adenit men endast en bråkdel av den exokrina körtelvävnaden är förstörd. Systemmanifestationer, organförändringar och transformation till lymfom har beskrivits. Patogenetiska autoantikroppar blockerar muskarinreceptorer för acetylkolin och dessa antikroppar kan kanske användas som specifika och sensitiva markörer för syndromet. Den starka kvinnodominansen och det relativt sena utbrottet av Sjögrens syndrom har förbryllat men kan förklaras av att dessa patienter lider brist på dehydroepiandrosteron.

I sin avhandling uppmärksammade den svenske ögonläkaren Henrik Sjögren (Figur 1) förekomsten av torra ögon (keratoconjunctivitis sicca) och torr mun (xerostomi) vid ledgångsreumatism. Man hade ringa förståelse för hans fynd och avhandlingen ansågs av dåtida sakkunniga vara av så dålig kvalitet, att Sjögren, mot sin egen vilja var tvungen att lämna den akademiska karriär som han hade haft i tankarna. Sedermera utvecklades processen så att dr Sjögren, just för sin avhandling, blev kallad till hedersmedlem av många ansedda läkarföreningar i Förenta staterna, England och Australien. Först kort före sin död ansågs han vara värd ett hedersmedlemskap också i det Svenska läkaresällskapet. Han hedrades nyligen på ett internationellt möte, som ordnades i Jönköping, när 100 år hade förflutit sedan hans födelse.

DIAGNOSTISERING AV SJÖGRENS SYNDROM

Att diagnostisera Sjögrens syndrom vållade länge svårigheter eftersom det inte fanns några eller mindre allmänt accepterade sjukdomskriterier, diagnosen låg så att säga i de erfarna klinikernas fingertoppskänsla. Några av mina vänner och forskarkolleger gjorde redan 1986 upp diagnostiska kriterier. Hit hörde bl.a. Rolf Manthorpe – då verksam i Danmark – som med sina medarbetare skapade de s.k. Copenhagen criteria, medan Robert Fox i San Diego

med sina kolleger publicerade de kaliforniska kriterierna. Haralampos Moutsopoulos i Ionina i Grekland och professor Homma i Tokio föreslog sina egna kriterier. Man hade vid det läget redan lagt märke till att sjukdomen som tidigare hade ansetts vara en sällsynt sjukdom var ganska vanlig. Kampens vågor svallade högt när starka opinionsbildare på sina håll lanserade sina kriterier.

Det behövdes en allmäneuropeisk studie för att skapa kriterier som baserade sig på klinisk forskning och som bekräftades. Detta skedde under ledning av Stefano Bombardieri och Claudio Vitali i Pisa, och projektet fick stöd från EU. Resultatet av detta arbete, med senare modifieringar, presenteras i Tabell 1 [1]. De tester som jag vid sidan av noggrann anamnes oftast använder i min egen praktik, avbildas i Figur 2 (Schirmer I-prov) och Figur 3 (viloutsöndring av saliv). Dessa två test brukar jag

FÖRFATTAREN

Yrjö T. Konttinen är docent i invärtes medicin, specialistläkare i reumatologi och professor i oral medicin vid Helsingfors universitet. Han tilldelades i år Otto Wegelius-priset för reumatologisk forskning.



FIGUR 1. Den svenske ögonläkaren Henrik C.S. Sjögren 1899–1986.

komplettera med ett blodprov, där man förutom reumafaktorn och kärnantikropparna mäter autoantikropparna SS-A/Ro och SS-B/La som en del av ENA-paketet (extractable nuclear antigen). Problem vid mätning av tår- och salivsekretionen är att dessa är relativt ospecifika och otillförlitliga om patienten använder antikolinergiska läkemedel.

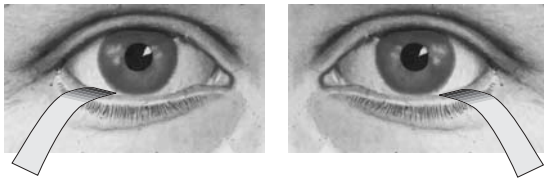
ALLMÄNSYMTOM OCH VISCERALA FÖRÄNDRINGAR

Trots sin historiska bakgrund är Sjögrens syndrom en allmänsjukdom. De tre vanligaste allmänsymtomen presenteras i Tabell 2, tillsammans med vissa vanliga organförändringar. Dessutom har man räknat med att patienterna med Sjögrens syndrom löper en rentav över 40 gånger större risk att insjukna i lymfom än populationen i allmänhet. Dessa lymfom klassificeras ofta som non-Hodgkin-, B-cellslymfom, som består av bcl-2 positiva centrocyter och centroblaster. Dessa lymfom visar ofta en t(14;18) translokation, som för bcl-2 protoonkogenen nära immunoglobulingenernas regulatoriska områden. Dessa former av lymfom har en relativt bra prognos, men har just pga. sin höga differentieringsgrad ansetts vara behandlingsresistenta. Närmast har man kunnat hjälpa till med

TABELL 1. Diagnostiska inklusions- och exklusionskriterier för Sjögrens syndrom uppställda av en arbetsgrupp inom EU

Kriterier	Närmare definition
<i>Inklusionskriterier</i>	
1. Torra ögon	Torra ögon, en känsla av skräp i ögat, behov av att använda fuktande ögondroppar åtminstone tre gånger om dagen
2. Torr mun	Torr mun, behov av att dricka vatten till torr föda, förstörade parotiskörtlar
3. Keratoconjunctivitis sicca	Patologiskt Schirmer I-prov, patologisk rose bengale-färgning
4. Xerostomi	Nedsatt viloflöde av saliv, patologisk sialografi, patologisk skintigrafi
5. Fokal sialadenit	Focus score ≥ 1
6. Autoantikroppar	SS-A/Ro, SS-B/La, RF, ANA
<i>Exklusionskriterier</i>	
Vissa virusinfektioner	HIV, HCV, HTLV-1
Granulomatotiska sialadeniter	Sarkoidos
Lymfoproliferativa sjukdomar	Lymfom
GVH (= graft versus host) reaktion	Omvänd avstöttningsreaktion

Om patienten fyller minst fyra inklusionskriterier och man kan utesluta differentialdiagnoserna, kan primärt Sjögrens syndrom diagnostiseras med cirka 95 procents specificitet och sensitivitet. Dessa inklusionskriterier måste dock omfatta åtminstone ett av de två autoimmunkriterierna, dvs. autoantikroppar och/eller sialadenit. Om patienten har en autoimmun grundsjukdom, vanligtvis ledgångsreumatism, kan man diagnostisera sekundärt Sjögrens syndrom om patienten har åtminstone ett symptom (kriterierna 1 och 2) och åtminstone två objektiva fynd (kriterierna 3–5).



FIGUR 2. Schirmer I-prov påvisar minskat ostimulerat tårflöde. Testet baserar sig på användningen av standardiserade läskappersremсор. Man får gärna använda bedövande ögondroppar, t.ex. snabbt verkande Oftan-Obucaindroppar, så att man inte oavsiktligt stimulerar det starka reflektoriska tårflödet. Om remsan under 5 minuter har hunnit suga i sig högst 5 millimeter tårvätska, är tårflödet klart nedsatt och patienten fyller kriterium nummer 3 (se Tabell 1). [Från referens 1].

en tidig diagnos och med kirurgiskt avlägsnande av involverade körtlar när sjukdomen ännu har haft en begränsad spridning. De nya nukleosid-analogerna erbjuder i dag ett bra behandlingsalternativ.

DEMOGRAFI

Av någon okänd orsak är 9 av 10 Sjögrenpatienter kvinnor och i motsats till systemisk lupus erythematosus brukar patienterna insjukna i mogen ålder, ofta när de är 40–50 år. När det gäller diagnosen, skall man vara särskilt noga med differentialdiagnosen om man misstänker Sjögrens syndrom hos en patient som är t.ex. en 20 år gammal man eller kvinna, som saknar typiska SS-autoantikroppar, reumafaktor och antinukleära autoantikroppar och/eller typiska autoimmunmanifestationer (se Tabell 1 och 2).

DET NEUROENDOKRINA SYSTEMET HOS PATIENTER MED SJÖGRENS SYNDROM

Av ovan anförda skäl är det därför av intresse att man nyligen har kunnat påvisa att patienter med Sjögrens syndrom har låga serumvärden av dehydroepiandrosteronsulfat (DHEAS). Kvinnor brukar uppvisa värden mellan 4 och 9 $\mu\text{mol/l}$ före menopausen och värdena sjunker till 0,3–4,0 $\mu\text{mol/l}$ efter menopausen. Män har litet högre värden, cirka 5,2–9,0 $\mu\text{mol/l}$. DHEA-värdet i serum minskar med åldern så att kvinnor mellan 15 och 39 år har 7,0–35 nmol/l , mellan 40 och 59 år, 7,0–23 nmol/l och mellan 60 och 85 år bara 3,0–13 nmol/l . Även män visar minskande värden sedan de fyllt 60 år. I motsats till kvinnor producerar män testosteron i stora mängder, så man kan säga att kvinnor är mycket mera beroende av dehydroepiandrosteronerna.



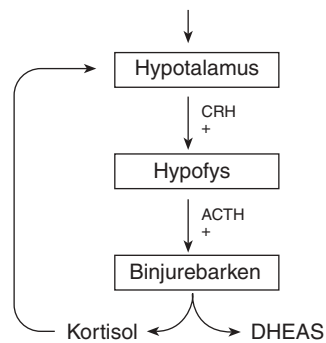
FIGUR 3. Den billigaste och minst invasiva metoden för att påvisa patologisk funktion av spottkörtlarna utgörs av mätningen av vilosaliv. Patienten sitter framåtlutad och spottar saliv i ett provrör i 15 minuter. Om salivutsöndringen är mindre än 1,5 ml, är den klart nedsatt, och patienten fyller kriterium nummer 4 (se Tabell 1). [Från referens 2].

Till yttermera visso produceras DHEAS i binjurebarken. Koncentrationen av DHEAS är cirka 20 gånger högre än kortisolets, men koncentrationen av DHEA är cirka 1/20 av kortisolkoncentrationen. DHEAS-sulfat konverteras till DHEA i målorganet. Både kortisol och DHEAS visar en dygnsvariation; koncentrationen

TABELL 2. Vanligen förekommande allmänsymtom och organförändringar vid Sjögrens syndrom

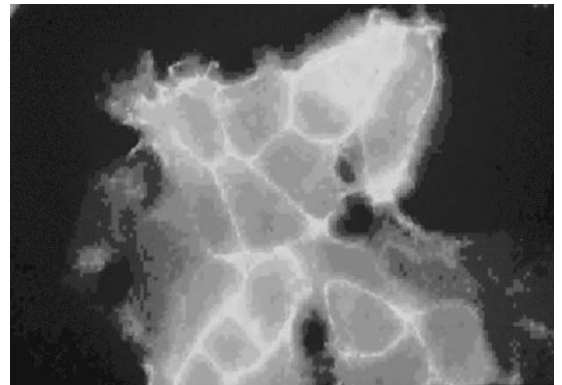
Allmänsymtom	Organförändringar
Trötthet	Autoimmun tyreoidit
Led- och muskelsmär	Kronisk atrofisk gastrit
Raynauds fenomen	Renal tubulär acidosis
	Interstitiell cystit

Stress, cytokiner, t.ex. IL-6, TNF- α och IL-1



FIGUR 4. Hypotalamus – hypofys – binjurebarksaxeln (HPA). Under stress, t.ex. under inverkan av proinflammatoriska cytokiner med endokrin effekt (t.ex. interleukin-6, TNF- α och interleukin-1), producerar hypotalamus corticotropin releasing hormon (CRH). På detta sätt kopplas infektioner och inflammationer med en reaktion som leder till produktionen av "stresshormoner" (kortisol) och anabola hormoner (DHEAS). CRH stimulerar hypofysen att utsöndra adrenokortikotropin (ACTH). ACTH stimulerar binjurebarken att producera både kortisol och dehydroepiandrosteronsulfat (DHEAS). Patienter med Sjögrens syndrom har en brist i sin förmåga att producera DHEAS, som till en del kan förklara förekomsten av syndromet hos 50-åriga kvinnor och tröttheten, som av patienterna anges vara det svåraste av syndromets enskilda manifestationer.

nerna är som högst tidigt på morgonen. Båda regleras i hypotalamus – hypofys – binjureaxeln (HPA axeln), så att t.ex. stress leder till utsöndring av CRH i hypotalamus, som stimulerar hypofysen till att utsöndra ACTH som för sin del stimulerar både produktionen av kortisol och DHEAS (Figur 4). Patienterna med primärt Sjögrens syndrom visar också nedsatt utsöndring av DHEAS vid CRH-belastningsprov. Patienternas förmåga att utsöndra DHEAS står i korrelation med deras livskvalitet. Man har spekulerat i att detta är en del av DHEAS-effekten, som ju är ett androgeneriskt hormon som ger energi och livslust. Vi har tillsammans med kolleger i Danmark, Sverige och Norge lämnat in en ansökan för att kunna utföra en kontrollerad klinisk studie av patienter, som lider av DHEAS-brist och trötthet. Kanske de åldersrelaterade förändringarna tillsammans med nedsatt funktion av HPA-axeln/det neuroendokrina systemet har någonting att göra med kvinnodominansen, åldern för insjuknandet och tröttheten vid detta syndrom.



FIGUR 5. Bilden visar HEK-celler, som har transfekterats med muskarin M₃-receptorer för acetylcholin. När man inkuberar dessa celler med sera som innehåller autoreaktiva antikroppar mot dessa receptorer, färgas cellernas membran.

PATOGENESEN VID SICCASYMTOM

Det kanske mest kännetecknande för Sjögrens syndrom är torrheten i slemhinnorna och huden, de s.k. siccasymtomen. Man har nyligen kunnat identifiera nya autoantikroppar som i serum hos dessa patienter reagerar åtminstone med gnagarnas muskarin M₃-receptorer för acetylcholin (Figur 5). Detta har väckt stort intresse, och man utreder möjligheterna att utveckla ett diagnostiskt test av detta. Diagnosen förutsätter ju förekomsten av torra ögon och torr mun vid sidan av nedsatt flöde samt förekomsten av autoimmuna fynd. Man kan ju spekulera i huruvida dessa M₃-receptorreaktiva autoantikroppar har patogenetisk betydelse i likhet med autoantikroppar mot tyrotropinreceptorn vid Basedows/Graves' sjukdom och nikotinreceptorautoantikroppar vid myastenia gravis. Då skulle man kunna vänta en mycket högre specificitet och sensitivitet för detta test än vad man kan vänta med så kallade markör-autoantikroppar, såsom reumafaktor, antinukleära autoantikroppar eller Sjögrens syndrom-autoantikroppar. Jyrki Törnwall, som efter att ha disputerat tillbringade två år hos Robert Fox vid Scripps Clinic and Research Foundation, var första författare i det arbete, där man först påvisade förändringar i acinuscellerna, som orsakas av muskarinreceptorautoantikroppar. National Institute of Health har gett ett stipendium till en forskargrupp som består av finländska, norska och amerikanska forskare som försöker utveckla ett laborietest för dessa autoantikroppar.

DIFFERENTIALDIAGNOSEN

De vanligaste differentialdiagnostiska alternativen, sedan man har uteslutit de tillstånd, som nämndes under exklusionskriterierna, är 1) iatrogena tillstånd, t.ex. användningen av läkemedel, som blockerar M₃-receptorerna eller Na/K/Cl-cotransportern, 2) ångest, depression och utbrändhet, vilket inhiberar kärnor i det centrala nervsystemet som normalt svarar för viloutsöndringen från de exokrina körtlarna, 3) hög ålder, med degeneration och atrofi av körtelvävnad, ofta i kombination med polyfarmaci. Dessa exklusionskriterier är viktiga eftersom ingen skall behandlas med oxiklorokin och glukokortikoider, utan med 1) byte av läkemedel, 2) psykoterapi och psykofarmaka samt 3) lokala åtgärder, såsom konstgjorda tårar och sockerfria vätskor. De vanligaste differentialdiagnostiska alternativen av mer lokal karaktär utgörs av 1) allergier och mögelsyndrom (särskilt ögonsymtom), 2) lokala förändringar i spottkörtlarna, t.ex. infektiösa parotiter och salivstenar och 3) sialoser, t.ex. vid diabetes och anorexi/bulimi.

BEHANDLINGEN

De flesta fall har enbart lindriga siccasyntom och kan behandlas symtomatiskt. Torra ögon kan behandlas med fuktande ögondroppar, som inte får innehålla irriterande konserveringsmedel. Svåra fall kan behandlas med kollagen- eller silikonproppar, som ögonläkaren kan placera i tårpunkterna för att minska tår förlusten. Patienter som har torr mun tål ofta inte vanlig tandkräm, som innehåller tvåå i form av natriumlaurylsulfat, utan de brukar föredra Biotene. Denna, liksom ofta också konstgjord saliv, innehåller fluorid, xylitol och andra ämnen som förstärker emaljen och försvårar tillväxten av sådana kariogena bakterier som *Streptococcus mutans* och olika Lactobaciller. Ett billigare sätt är sockerfria vätskor, som man kan smaksätta enligt individuella preferenser t.ex. med mentolessans.

Ett särproblem värt att nämnas utgörs av upprepade kandidoser. Dessa kan behandlas med vilket antimykotikum som helst; valet utgörs av andra egenskaper. En av dem är läkemedelsformen t.ex. natamycindroppar, nystatinsuspension och mikonazol gel är lätta att använda även när man är torr i munnen. Andra egenskaper är priset och patientens ordinationsföljsamhet. Det dyra medlet flukonazol är lätt att administrera: en kapsel om dagen i motsats till fyra gånger om dygnet, vilket rekommenderas för andra antimykotika. Det hindrar inte ett eventuellt behov att samtidigt behandla protesomatit: mikonazolgel kan användas, antingen som det enda al-

ternativet eller tillsammans med mikonazolack. I fråga om upptag ur tarmen kan natamycin och nystatin användas under alla omständigheter, även av gravida och ammande kvinnor; amfotericin B tas upp till en liten del och rekommenderas inte gravida och ammande. Å andra sidan orsakar de inte läkemedelsinteraktioner. Medlen mikonazol och särskilt flukonazol tas upp i en sådan grad, att man också måste räkna med läkemedelsinteraktioner. På grund av hiv/aids rekommenderas det nuförtiden dessutom att okomplicerad kandidos behandlas med lokalt aktiva droger för att undvika resistensutveckling mot azoler, som man helst reserverar för behandlingen av systemiska och svåra svampinfektioner. Lokalt aktiva droger kan också användas som profylax, ofta räcker det med en eller två doser i veckan.

Patienter med allmänsymtom, såsom trötthet och värk, behandlas framför allt med oxiklorokin och prednisolon. Prednisolon minskar utsöndringen av DHEAS, och man får se om DHEA i framtiden kommer att ingå i den terapeutiska arsenalen, särskilt hos patienter som lider av svår trötthet. Det är mer sällan man hos patienter med primärt Sjögrens syndrom behöver tillgripa effektiva immunmodulerande läkemedel, men sådana kan komma i fråga. Här kan också nämnas att även en engångsdos av infliximab, kimeriska TNF- α -antikroppar, med fördel kan användas hos patienter med hotande och mycket svåra sjukdomssymtom.

De flesta patienter kan få information om sin sjukdom i en Sjögrenguide, som kan beställas till billigt, sponsrat pris från Reumaförbundet. Läkarkolleger kan ha nytta av en relativt färsk och litet mer detaljerad översikt med praktiska kliniska råd.

PROFESSOR YRJÖ T. KONTTINEN
BIOMEDICUM HELSINGFORS
PB 700
00029 HNS
YRJO.KONTTINEN@HELSINKI.FI

REFERENSER

1. Vitali C, Bombardieri S, Moutsopoulos HM, Balestrieri G, Bencivelli W, Bernstein RM, Bjerrum KB, Braga S, Coll J, De Vita S, Drosos AA, Ehrenfeld M, Hatron PY, Hay EM, Isenberg DA, Janin A, Kalden JR, Kater L, Konttinen YT, Maddison PJ, Maini RN, Manthorpe R, Meyer O, Ostuni P, Penne Y, Prause JU, Richards A, Sauvezie B, Schiødt M, Sciuto M, Scully C, Shoenfeld Y, Skopouli FN, Smolen JS, Snaith ML, Tishler M, Todesco S, Valesini G, Venables PJ W, Wattiaux MJ, Youinou P. Preliminary criteria for the classification of Sjögren's syndrome. Results of a prospective concerted action supported by the European Community. *Arthritis Rheum* 1993; 36: 340-7.
2. Konttinen YT, Kontio R, Nordström DC, Hietanen J, Malmström M. Sjögrenin oireyhtymä. *Finlands Läkartidning* 1999; 54(26): 3061-73.