

**MARJA PERTOVAARA**

LT, dosentti, sisä- ja reumatautien erikoislääkäri  
TAYS, sisätautien vastuualue,  
Reumakeskus

## Sjögrenin oireyhtymän kliininen kuva, diagnostiikka ja hoito

- Sjögrenin oireyhtymä on reumasairauksiin kuuluva krooninen autoimmuunisairaus, jonka kohde-eliminä ovat avoeritteiset rauhaset. Tunnusomaisia oireita ovat silmien ja suun kuivuminen.
- Oireyhtymälle on hiljattain julkaistu uudet luokittelukriteerit.
- Osalla potilaista esiintyy myös rauhasen ulkopuolisia oireita ja yleisoireita. Sairauteen liittyy suurentunut non-Hodgkin-lymfoomien riski.
- Kuivia limakalvoja hoidetaan paikallisesti. Ekstraglandulaariin oireisiin saatetaan tarvita glukokortikoideja, hydroksiklorokiinia tai immunosuppressiivisia lääkkeitä. Biologisia hoitojakin tutkitaan.

Sjögrenin oireyhtymän tunnusomaiset oireet, silmien ja suun kuivuminen, aiheutuvat kyynel- ja sylkirauhasten lymfosyyttivaltaisesta tulehduksesta ja toiminnan häiriöstä. Primaarinen Sjögrenin oireyhtymä esiintyy itsenäisenä. Sekundaarinen tautimuoto liittyy muihin autoimmuunisairauksiin kuten nivelreumaan, yleistyneeseen punahukkaan (SLE) tai systeemiseen skleroosiin (1). Jopa kolmasosalla nivelreumaa sairastavista voi esiintyä sekundaarisen Sjögrenin oireyhtymän oireita.

Oireyhtymä puhkeaa tavallisimmin 40–50 vuoden iässä, mutta voi ilmetä kaiken ikäisillä. 90 % sairastuneista on naisia. Primaarisen Sjögrenin oireyhtymän esiintyvyydeksi on eri tutkimuksissa saatu 0,02–3,3 %. Vaihtelu johtuu pääosin erilaisista diagnostikriteereistä (2).

### Diagnosi ja erotusdiagnosi

Sjögrenin oireyhtymän täsmällinen diagnostiikka ja erotusdiagnostiikka edellyttävät useiden erikoisalojen yhteistyötä. Potilas ohjataan useimmiten erikoissairaanhoidon, mutta oireyhtymä voidaan diagnosoida myös perusterveydenhuollossa, mikäli paikalliset konsulttiomahdollisuudet ovat riittävät (silmälääkäri, korvalääkäri, hammaslääkäri, reumatologi).

European League Against Rheumatism (EULAR) ja American College of Rheumatology (ACR) ovat vastikään julkaisseet oireyhtymälle uudet luokittelukriteerit (3) (taulukko 1).

### Oireet ja löydökset

Epäily Sjögrenin oireyhtymästä herää yleensä joko limakalvojen kuivumisen, ekstraglandulaarisen (avoeritteisten rauhasen ulkopuolisen)

ilmentymän tai laboratoriolöydöksen perusteella (taulukko 2).

Kuivasilmäisyyttä esiintyy myös erillisenä ilmiönä ilman yleissairautta. Silmien tai suun limakalvojen kuivuminen voi liittyä myös normaaliin ikääntymiseen ja moniin lääkkeisiin, joten Sjögrenin oireyhtymän diagnoosi ei voi perustua pelkästään subjektiivisiin oireisiin. Diagnoosi edellyttää objektiivista näyttöä avoeritteisten rauhasen vähentyneestä toiminnasta ja/tai immunologisen aktiivisuuden merkkejä huulisylkirauhasbiopsiassa tai laboratorio-kokeissa. Erotusdiagnostiikassa tulee sulkea pois muut samantyyppisiä oireita aiheuttavat sairaudet ja tilat (taulukko 3).

### Kyynelneste-erityksen ja silmien tutkiminen

Kyynelneste-eritys mitataan Schirmerin imupaperitestillä, jossa käytetään kaupallista testiliuskaa. Testin tulos  $\leq 5$  mm/5 min jommassakummassa silmässä on poikkeava ja viittaa kuivasilmäisyyteen. Spesifisempiä Sjögrenin oireyhtymän silmätutkimuksia ovat side- ja sarveiskalvon värjäykset (Rose Bengal -värjäys, Lissamine Green- ja/tai fluoreseinivärjäys) sekä kyynelnesteen stabiliteetin arviointi eli BUT-määrittäminen (break-up time) (3). Niiden suorittamiseen tarvitaan silmälääkäriä.

### Sylkirauhasten erityksen ja muutosten tutkiminen

Syljeneritystä voivat mitata suuhygienisti tai hammaslääkäri, mutta myös asiaan perehtynyt yleislääkäri. Stimuloimattoman syljenerityksen raja-arvona pidetään tulosta alle 1,5 ml/15 min.

Sylkirauhasten kaikututkimusta käytetään yhä enemmän apuna Sjögrenin oireyhtymän diag-

## KIRJALLISUUTTA

- 1 Ramos-Casals M, Brito-Zerón P, Sisó-Almirali A, Bosch X. Primary Sjögren syndrome. *BMJ* 2012;344:e3821.
- 2 Patel R ja Shahane A. The Epidemiology of Sjögren's syndrome. *Clin Epidemiol* 2014;6:247–55.
- 3 Shiboski CH, Shiboski SC, Seror R ym. 2016 American College of Rheumatology/European League Against Rheumatism classification criteria for primary Sjögren's syndrome. *Ann Rheum Dis* 2017;76:9–16.
- 4 Rischmueller M, Tieu J, Lester S. Primary Sjögren's syndrome. *Best Pract & Res Clin Rheumatol* 2016;30:189–220.
- 5 Daniels TE, Cox D, Shiboski CH ym. Associations between salivary gland histopathologic diagnoses and phenotypic features of Sjögren's syndrome among 1,726 registry participants. *Arthritis Rheum* 2011;63:2021–30.

nostiikassa, vaikka se ei kuuluukaan sairauden luokittelukriteereihin. Oireyhtymää sairastavalla voidaan todeta sylkirauhasten atrofiotumista tai epähomogeenisyyttä. Erityisesti sylkirauhaskasvainta epäiltäessä tarkempia tutkimuksia ovat MRI ja magneettisialografia (kuva 1) (4).

### Huulisylkirauhasbiopsia

Huulisylkirauhasbiopsian ottaa yleensä korvalääkäri tai hammaslääkäri. Siinä todettu fokaalinen lymfosyyttinen sialadeniitti (vähintään yksi lymfosyyttifokus eli yli 50 lymfosyytin keräymä 4 mm<sup>2</sup>:ssä) on vahva viite Sjögrenin oireyhtymästä (5).

### Autovasta-aineet

Oireyhtymää epäiltäessä tutkitaan myös autovasta-aineet eli reumatekijä sekä tuma- ja ENA-vasta-aineet (mukaan lukien SSA- ja SSB-vasta-aineet).

## Sjögrenin oireyhtymän ekstraglandulaarioireet

Ekstraglandulaarioireita ilmenee 30–70 %:lla primaarista Sjögrenin oireyhtymää sairastavista (6,7) – joskus jopa ensioireina. Sekundaarinen Sjögrenin oireyhtymä sen sijaan ilmenee yleensä limakalvojen kuivumisoirein.

### Yleisoireet

Väsymys on tavallinen oire Sjögrenin oireyhtymässä (4). Joskus voi esiintyä myös lämpöilyä, mutta tämä on harvinaista ja lämpöilyn aiheuttajina tulee sulkea pois infektiot, lymfooma ja muut maligniteetit.

### Purppuraihottuma ja muut iho-oireet

Iho-oireista yleisimpiä ovat ihon kuivuminen ja särten purppuraihottuma, joka liittyy usein hypergammaglobulinemiaan. Tällöin histologisena löydöksenä voidaan todeta leukosytoklastista vaskuliittia. Myös urtikariaalinen pienten suonten vaskuliitti, vaskuliittihaavat, rengaspunoitus (annulaarinen eryteema) ja subakuutti kutaaninen lupus erythematosus -ihottuma ovat mahdollisia Sjögrenin oireyhtymän ihoilmentymiä (8).

### Raynaud´n oire

Kylmäältistuksessa tai emotionaalisessa stressissä voi esiintyä sormien ja/tai varpaiden pienten verisuonten supistumisherkkyttä ja ihon kolmivaiheista värimuutosta (valkeneminen, sinerrys, punoitus).

### Imusolmukeuurentumat

Sjögrenin oireyhtymään voi liittyä myös kaulatai muiden imurauhasten suurenemista. Tarvittaessa imusolmuke poistetaan kirurgisesti näytteeksi.

### Nivel- ja lihasoireet

Niveloireet ilmenevät tavallisimmin ajoittaisina kipuina, harvemmin niveltulehduksina. Sjögrenin oireyhtymän artriitti ei yleensä ole eroosiivinen eli se ei aiheuta röntgenkuivissa näkyviä nivelten syöpymiä. Myös lihaskivut ovat oireyhtymässä tavallisia, myosiitti sen sijaan harvinaisen (9).

### Ääreis- ja keskushermoston oireet

Ääreishermosto-oireita esiintyy noin 10–20 %:lla potilaista. Niistä tavallisin on sensorispainottei-

## TAULUKKO 1.

### Primaarisen Sjögrenin oireyhtymän luokittelukriteerit (ACR/EULAR) (3).

#### KOHDERYHMÄ

Epäily Sjögrenin oireyhtymästä henkilöillä, joilla esiintyy joko vähintään yksi ekstraglandulaarioire tai silmien/suun limakalvojen kuivumisoireita (vähintään yksi positiivinen vastaus alla oleviin kysymyksiin).

1. Onko Teillä ollut päivittäistä jatkuvaa kiusallista silmien kuivumisoireita vähintään 3 kk?
2. Onko Teillä toistuvaa hiekan tai soran tunnetta silmissä?
3. Käytättekö keinokyyneleitä vähintään kolme kertaa päivässä?
4. Onko Teillä ollut päivittäistä suun kuivumisoireita vähintään 3 kk?
5. Käytättekö usein nesteitä helpottamaan kuivan ruoan nielemistä?

#### KRITEERIT

Huulisylkirauhasbiopsiassa fokaalinen lymfosyyttinen sialadeniitti ja "focus score" $\geq 1$ fokus/ 4 mm <sup>2</sup> (fokus on 50 solun pesäke)	3 pistettä
SSA-vasta-aineiden esiintyminen	3 pistettä
Sarveiskalvon värjäyksessä OSS (ocular staining score) $\geq 5$ (tai van Bijsterveld score $\geq 4$ ) vähintään yhdessä silmässä	1 piste
Schirmerin testin tulos ainakin toisessa silmässä $\leq 5$ mm/5 min (ennen mittausta tulee olla riittävä tauko antikolinergisessä lääkityksessä)	1 piste
Stimuloitumaton syljeneritys $\leq 0,1$ ml/min (ennen mittausta tulee olla riittävä tauko antikolinergisessä lääkityksessä)	1 piste

Kriteerit täyttyvät, jos pisteitä kertyy vähintään 4 eikä esiinny poissulkukriteereitä

#### POISSULKUKRITEERIT

1. Kaulan tai pään alueen sädehoito
2. Aktiivinen C-hepatiitti (vahvistus PCR:llä)
3. AIDS
4. Sarkoidoosi
5. Amyloidoosi
6. Käänteishyljintä
7. IgG4:ään liittyvä sairaus

- 6 Gottenberg J-E, Ravaut P, Puéchal X ym. Effects of hydroxychloroquine on symptomatic improvement of primary Sjögren's syndrome. The JOQUER randomized clinical trial. JAMA 2014;312:249–58.
- 7 Brito-Zerón P, Ramos-Casals M, on behalf of the EULAR-SS task force group. Advances in the understanding and treatment of systemic complications in Sjögren's syndrome. Curr Opin Rheumatol 2014;26:520–7.
- 8 Ramos-Casals M, Brito-Zerón P, Seror R ym. Characterization of systemic disease in primary Sjögren's syndrome: EULAR-SS Task Force recommendations for articular, cutaneous, pulmonary and renal involvements. Rheumatology 2015;54:2230–8.
- 9 Pertovaara M, Pukkala E, Laippala P, Miettinen A, Pasternack A. A longitudinal cohort study of Finnish patients with primary Sjögren's syndrome. Clinical, immunological and epidemiological aspects. Ann Rheum Dis 2001;60:467–72.
- 10 Pettersson T, Valanne L, Hietaharju A. Systeemisten sidekudossairauksien neurologiset ilmentymät. Suom Lääkäril 2009;64:4351–9.
- 11 Carvajal Alegria G, Guellec D, Mariette X ym. Epidemiology of neurological manifestations in Sjögren's syndrome: data from the French ASSESS Cohort. RMD Open 2016;2:e000179.
- 12 Palm O, Garen T, Berge Enger T ym. Clinical pulmonary involvement in primary Sjögren's syndrome: prevalence, quality of life and mortality – a retrospective study based on registry data. Rheumatology 2013;52:173–9.
- 13 Pertovaara M, Pasternack A. Sjögrenin oireyhtymä ja munuaisten. Duodecim 2002;118:897–902.
- 14 Ebert EC. Gastrointestinal and Hepatic Manifestations of Sjögren syndrome. J Clin Gastroenterol 2012;46:25–30.
- 15 Iltanen S, Collin P, Korpela M ym. Coeliac disease and markers of celiac disease latency in patients with primary Sjögren's syndrome. Am J Gastroenterol 1999;94:1042–6.
- 16 Brito-Zerón P, Izmirly PM, Ramos-Casals M, Buyon JP, Khamashta MA. The clinical spectrum of autoimmune congenital heart block. Nat Rev Rheumatol 2015;11:301–12.
- 17 Julkunen H, Miettinen A. Autovasta-aineiden merkitys tulehduksellisissa reuma-sairauksissa. Duodecim 2008;124:1637–46.
- 18 Baimpa E, Dahabreh IJ, Voulgarelis M, Moutsopoulos HM. Hematologic manifestations and predictors of lymphoma development in primary Sjögren syndrome: clinical and pathophysiologic aspects. Medicine (Baltimore) 2009;88:284–93.

nen polyneuropatia, joka ilmenee raajojen kärkeissä pistelynä, kihelmöintinä ja kosketustunnon heikkenemisenä (10,11). Paikallisia tai laaja-alaisia keskushermostomuutoksia ilmenee noin 5 %:lla oireyhtymää sairastavista.

### Keuhko-oireet

Tavallisin hengitystie- ja keuhko-oire on kuiva ärsytysyskä. Myös hengenahdistus ja astman kaltaiset oireet ovat mahdollisia (4).

Sjögrenin oireyhtymään voi liittyä interstiaalinen keuhkosairaus (ks. SLL 38/2017 s. 2077–2101), joka voidaan todeta histologisesti ja/tai keuhkojen ohutleike-tietokonetomografiassa. Keuhkofunktiotutkimuksissa voidaan todeta löydöksiä restriktiosta (8,12).

Hyvin harvinaisia oireyhtymään liittyviä keuhkomuutoksia ovat amyloidoosi, lymfooma, vaskuliitti ja keuhkoverenpaineen nousu sekä pleuriitti (1).

### TAULUKKO 2.

#### Sjögrenin oireyhtymän ekstraglandulaarisia oireita ja laboratoriolöydöksiä.

##### EKSTRAGLANDULAARISIA OIREITA

Väsymys  
Artralgiat, artriitti  
Myalgiat, myosiitti  
Sylkirauhasturvotus  
Raynaud`n ilmiö  
Leukosytoklastinen vaskuliitti  
Interstiaalinen keuhkosairaus  
Renaalinen tubulaarinen asidoosi  
Interstiaalinen nefriitti  
Interstiaalinen kystiitti  
Glomerulonefriitti  
Perifeerinen neuropatia  
Transversaalinen myeliitti  
Aseptinen meningiitti  
Pankreatiitti  
SSA/B-vasta-aineisiin liittyvä sikiön sydämen johtoratahäiriö

##### LABORATORIOLOYDÖKSIÄ

Suurentunut lasko  
Suurentunut seerumin IgG-pitoisuus  
Lievä anemia, leukopenia tai trombosytopenia  
Positiivinen reumatekijä  
Positiiviset tumavasta-aineet  
Positiiviset SSA- tai SSB-vasta-aineet  
Pienentynyt komplementti C3- tai C4-pitoisuus  
Kryoglobulinemia  
Monoklonaalinen gammapatia (MGUS)

### Munuaislöydökset

Munuaissairauteen viittaavia oireita primaarisessa tautimuodossa voivat olla väsymys, lihasheikkous, polyuria, polydipsia ja virtsatiekivikohtaukset (13). Tavallisin histologinen munuaislöydös on tubulointerstiaalinen nefriitti, joka ilmenee Sjögrenin oireyhtymässä yleensä distaalisen renaalisen tubulaarisen asidoosina. Tällöin virtsan pH on korkea metabolisesta asidoosista huolimatta ja hypokalemiaa sekä lieväasteista munuaisten vajaatoimintaa saattaa esiintyä (13). Glomerulonefriitti ja munuaishäiriö ovat oireyhtymässä harvinaisia.

### TAULUKKO 3.

#### Sjögrenin oireyhtymän erotusdiagnoosissa huomioon otettavia tiloja.

##### LIMAKALVOJEN KUIVUMISOIREET

Ikääntyminen  
Lääkkeet  
diureetit  
antikolinergit  
beetasalpaajat  
neuroleptit  
anksiolyytit  
antihistamiinit  
ym.  
Depressio, pelko- ja jännitystilat  
Sylkirauhasten alueen sädehoidon jälkitila  
Virusinfektiot  
Kuivumistilat  
Diabetes

##### SYLKIRAUHASTURVOTUS

Sylkikivi  
Sylkirauhastuumorit  
Sarkoidoosi  
Amyloidoosi  
Lymfooma  
Rasva-aineenvaihdunnan häiriöt  
Bulimia  
Diabetes  
Maksakirroosi  
Krooninen pankreatiitti  
IgG4:ään liittyvä sairaus

##### NIVEL- JA/TAI IHO-OIREET

Yleistynyt punahukka (SLE)  
Sekamuotoinen sidekudostautti (MCTD)  
Systeeminen skleroosi  
Nivelreuma  
Fibromyalgia

##### INFEKTIO-OIREET

HIV  
Hepatiitti C

- 19 Risselada AP, Kruize AA, Bijlsma JW. Clinical features distinguishing lymphoma development in primary Sjögren's syndrome – a retrospective cohort study. *Semin Arthritis Rheum* 2013;43:171–7.
- 20 Saraux A, Pers J-O, Devauchelle-Pensec V. Treatment of primary Sjögren syndrome. *Nat Rev Rheumatol* 2016;12:456–71.
- 21 Vivino FB, Al-Hashimi I, Khan Z, ym. Pilocarpine tablets for the treatment of dry mouth and dry eye symptoms in patients with Sjögren's syndrome: a randomized, placebo-controlled fixed-dose multicenter trial. P92–01 Study Group. *Arch Intern Med* 1999;159:174–81.
- 22 Carsons SE, Vivino FB, Parke A ym. Treatment guidelines for rheumatologic manifestations of Sjögren's syndrome: use of biologic agents, management of fatigue and inflammatory musculoskeletal pain. *Arthritis Care Res (Hoboken)* 2017;69:517–27.
- 23 Tishler M, Yaron I, Shirazi I, Yaron M. Hydroxychloroquine treatment for primary Sjögren's syndrome: its effect on salivary and serum inflammatory markers. *Ann Rheum Dis* 1999;58:253–6.
- 24 Skopouli FN, Jagiello P, Tsifetaki N, Moutsopoulos HM. Methotrexate in primary Sjögren's syndrome. *Clin Exp Rheumatol* 1996;14:555–8.
- 25 Mariette X, Ravaud P, Steinfeld S ym. Inefficacy of infliximab in primary Sjögren's syndrome: results of the randomized controlled Trial of Remicade in Primary Sjögren's syndrome (TRIPSS). *Arthritis Rheum* 2004;4:1270–6.
- 26 Sankar V, Brennan MT, Kok MR ym. Etanercept in Sjögren's syndrome: a twelve-week randomized, double-blind, placebo-controlled pilot clinical trial. *Arthritis Rheum* 2004;50:2240–5.
- 27 Strömbeck BE, Theander E, Jakobsson LT. Effects of exercise on aerobic capacity and fatigue in women with primary Sjögren's syndrome. *Rheumatology* 2007;46:868–71.
- 28 Pertovaara M, Korpela M. Regular physical activity is associated with lower levels of ESSPRI and other favorable patient-reported outcomes in patients with primary Sjögren's syndrome. *Clin Exp Rheumatol* 2016;34:560.
- 29 Virkki L, Porola P, Forsblad-d'Elia H, Valtysdottir S, Solovieva SA, Kontinen YT. Dehydroepiandrosterone (DHEA) substitution treatment for severe fatigue in DHEA-deficient patients with primary Sjögren's syndrome. *Arthritis Care Res (Hoboken)* 2010;62:118–24.

## Ruoansulatuskanavan oireet

Suun kuivuminen ja ruokatorven toimintahäiriöt voivat aiheuttaa nielemisvaikeuksia. Atrofista gastriittia on useammin kuin verrokeilla (14) ja keliakiaa jopa 15 %:lla potilaista (15). Myös akuuttia ja kroonista pankreatiittia ja autoimmuunihapatiittia esiintyy. Sjögrenin oireyhtymä on jopa 18–38 %:lla primaarista biliaarista kirroosia sairastavista (14).

## Sikiön sydämen johtoratahäiriö

Äidin SSA- ja SSB-vasta-aineisiin on kuvattu liittyvän hyvin harvinaisena ilmiönä sikiön sydämen johtoratahäiriöitä ja harvapulsisuusua. Tuoreessa meta-analyysissä johtoratahäiriöitä esiintyi 1,7 %:lla vauvoista, joiden äideillä SSA-vasta-aineet olivat positiiviset. Jos ensimmäisessä raskaudessa on syntynyt vauva, jolla on AV-blokki, häiriön kehittymisen riski seuraavassa raskaudessa on suurempi, noin 15 % (16).

## Laboratoriolöydökset

Sjögrenin oireyhtymää sairastavilla saatetaan todeta lievää anemiaa, leukopeniaa tai trombotopeniaa sekä suurentunut lasko. Hypersedi-

mentaation taustalla on usein IgG:n kasvanut pitoisuus seerumissa. Myös positiivinen reumatekijä on tavallinen löydös. Sitä havaitaan noin 70–80 %:lla potilaista, kun taas spesifisemmin nivelreumaan liittyviä sitrulliinipeptidivasta-aineita todetaan vain 5–10 %:lla.

Positiiviset tumavasta-aineet ovat keskeinen löydös kaikissa systeemisissä sidekudossairauksissa. Niitä todetaan noin 70 %:lla Sjögrenin oireyhtymää sairastavista. Tumavasta-aineiden värjäytymiskuvio on oireyhtymässä yleensä speckled-tyyppinen (täplikäs). Jos tumavasta-aineet ovat positiiviset, jatkotutkimuksena tehdään tuman liukoisten vasta-aineiden (ENA-vasta-aineet) määrittäminen: SSA-vasta-aineet ovat positiivisia 70–90 %:lla potilaista ja SSB-vasta-aineet 40–70 %:lla (17). Joskus harvoin SSA- ja SSB-vasta-aineet voivat olla positiiviset, vaikka tumavasta-aineet olisivat negatiiviset.

Aktiivisessa Sjögrenin oireyhtymässä saatetaan todeta myös seerumin C3- tai C4-komplementtipitoisuuksien pientymistä tai kryoglobulinemiaa. Seerumin monoklonaalinen komponentti tai immunoglobuliinien kvyketjujen erityyppiset saattavat viitata paitsi myeloomaan, myös Sjögrenin oireyhtymän immunologiseen aktiivisuuteen, ja olla riskitekijä non-Hodgkin-lymfooman kehittymiselle (18,19). Edellä mainittuja tarkempia immunologisia tutkimuksia tehdään erikoissairaanhoidossa tapauskohtaisesti.

## Hoito ja seuranta

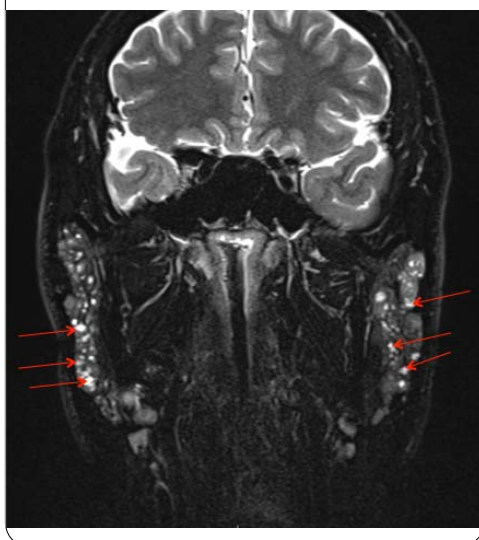
Hoito- ja seurantalinjat päätetään yksilöllisesti sairauden ilmentymien ja vaikeusasteen mukaan. Jos primaarinen Sjögrenin oireyhtymä ilmenee lähinnä limakalvojen kuivumisoirein, hoidon tavoite on näiden elämänlaatuakin heikentävien oireiden hallinta. Ekstraglandulaari-oireiden hoidon tavoitteena on taudin etenemisen estäminen kohde-elimissä. Tähän tarvitaan useimmiten systeemilääkitystä. Sekundaarisessa Sjögrenin oireyhtymässä noudatetaan perussairauden hoitolinjoja. Limakalvojen kuivumisoireet hoidetaan tarpeen mukaan paikallisesti. Taulukkoon 4 on koottu seurannassa huomioitavia näkökohtia.

Silmien kostutukseen käytetään keinokyyneleitä, silmävoiteita ja silmälamelleja. Suojasilmälaseistakin saattaa olla apua. Mikäli kuivumisoireet ovat hankalia, voidaan kyyneleihin asentaa silikonitulpat tai tehdä kyyneleiden sulku (20). Siklosporiinitipoilla on tehoa vaikeaan kera-

KUVA 1.

### Magneettisialografiatutkimus.

Sjögrenin oireyhtymälle tyypilliset sylkirauhasten suurentumista aiheuttavat nestekertymät molemmissa korvasylkirauhaisissa (nuolet).



- 30Pijpe J, van Imhoff GW, Spijkervet FK ym. Rituximab treatment in patients with primary Sjögren's syndrome. *Arthritis Rheum* 2005;9:2740–50.
- 31 Devauchelle-Pensec V, Mariette X, Jousse-Joulin S ym. Treatment of primary Sjögren syndrome with rituximab: a randomized trial. *Ann Intern Med* 2014;160:233–42.
- 32 Steinfeld SD, Tant L, Burmester GR ym. Epratuzumab (humanised anti-CD22 antibody) in primary Sjögren's syndrome: an open-label phase I/II study. *Arthritis Res Ther* 2006;8:R129.
- 33 Mariette X, Seror R, Quartuccio L ym. Efficacy and safety of belimumab in primary Sjögren's syndrome: results of the BELISS open-label phase II study. *Rheum Dis* 2015;74:526–31.
- 34 Meiners PM, Vissink A, Kroese FH ym. Abatacept treatment reduces disease activity in early primary Sjögren's syndrome (open-label proof of concept ASAP study). *Ann Rheum Dis* 2014;73:1393–6.
- 35 Mavragani CP. Mechanisms and new strategies for primary Sjögren's syndrome. *Annu Rev Med* 2017;68:331–43.
- 36 Izmirly PM, Kim MY, Llanos C ym. Evaluation of the risk of anti-SSA/Ro-SSB/La antibody-associated cardiac manifestations of neonatal lupus in fetuses of mothers with systemic lupus erythematosus exposed to hydroxychloroquine. *Ann Rheum Dis* 2010;69:1827–30.

toconjunctivitis siccaan (20). Niiden määrääminen kuuluu silmälääkärille.

Säännölliset hammaslääkärillä ja suuhygienistillä käynnit ovat tarpeen, koska vähentynyt syljentuotanto lisää kariesriskiä. Kostuttavat geelit ja suihkeet sekä ksylitolipurukumi voivat lievittää suun kuivumisoireita. Myös pilokarpini- ja sevimeeliinitablettien tehosta on näyttöä (20,21). Pilokarpini-tablettien vasta-aiheita ovat mm. sulkukulmaglaukooma, vaikeahoitoinen astma ja sydämen vajaatoiminta. Suun hiiva-infektiot hoidetaan joko paikallisesti tai tarvittaessa systeemilääkityksellä. Nenän limakalvoja hoidetaan A-vitamiinitipoilla ja emättimen limakalvoja liukastusvoiteilla ja paikallisesti käytettävällä estrogeenilla (4).

Äkillinen sylkirauhasturvotus saattaa rauhoittaa itsekseen tai rauhasta kevyesti hieromalla, mutta mikäli siihen liittyy infektio, antibioottihoito on tarpeen. Jos turvotus jää pysyväksi, maligniteetin mahdollisuus tulee harkinnan mukaan sulkea pois kaiku- tai MRI-tutkimuksella ja ohutneulanäytteellä. Krooninen sylkirauhasturvotus saattaa Sjögrenin oireyhtymää sairastavalla aiheuttaa MALT-lymfoomasta (4).

Niveleireiden hoitoon käytetään ensilinjan lääkkeitä tulehduskipulääkkeitä ja hydroksi-

Säännöllisen liikunnan on todettu liittyvän lievempiin subjektiivisiin oireisiin (28). Dehydroepiandrosteronilla (DHEA) ei näytä olevan tehoa väsymykseen (29), joten sen käyttöä Sjögrenin oireyhtymässä ei suositella (22).

Raynaud'n oireen hoidossa keskeistä on suojata sormet ja varpaat kylmältä sekä tapaturmilta ja välttää tupakointia. Tarvittaessa voidaan käyttää verisuonia laajentavia lääkkeitä kuten kalsiumsalpaajia.

Keuhko-oireita voidaan helpottaa avaavilla suihkeilla tai glukokortikoidisuihkeilla. Interstiaalista keuhkosairautta hoidetaan glukokortikoidilääkityksellä ja tarvittaessa solunsalpaajilla, lähinnä atsatiopriinilla tai mykofenolaattimofetiilillä (20).

## *Sjögrenin oireyhtymän ensioire voi olla myös muu kuin limakalvojen kuivuminen.*

- 37 Pertovaara M, Korpela M, Uusitalo H ym. Clinical follow-up study of 87 patients with sicca symptoms (dryness of eyes or mouth, or both). *Ann Rheum Dis* 1999;58:423–427.
- 38 Kassan SS, Thomas TL, Moutsopoulos HM ym. Increased risk of lymphoma in sicca syndrome. *Ann Intern Med* 1978;89:888–92.
- 39 Zintzaras E, Voulgarelis M, Moutsopoulos HM. The risk of lymphoma development in autoimmune diseases: a meta-analysis. *Arch Intern Med* 2005;165:2237–44.
- 40 Kauppi M, Pukkala E, Isomäki H. Elevated incidence of hematologic malignancies in patients with Sjögren's syndrome compared with patients with rheumatoid arthritis (Finland). *Cancer Causes Control* 1997;8:201–4.

klorokiinivalmisteita (20,22). Avoimessa tutkimuksessa hydroksiklorokiini pienensi merkittävästi laskoa ja seerumin IgG-pitoisuuksia (23). Sicca-oireisiin sillä ei kuitenkaan näytä olevan tehoa (6).

Synoviitteja voidaan hoitaa paikallisin kortisonipistöksin. Lyhytaikaisesti voidaan käyttää myös glukokortikoidia pienellä annoksella ja tarvittaessa metotreksaattia (20,22,24). Primaarisessa Sjögrenin oireyhtymässä sekä infliksimabi että etanersepti ovat osoittautuneet tehottomiksi (25,26) eikä TNF-modulaattoreita suositella (22). Nivelreumaan liittyvässä sekundaarisessa tautimuodossa sen sijaan noudatetaan perussairauden hoitolinjoja.

Tuki- ja liikuntaelinoireiden sekä väsymyksen hoidossa on hyvä kiinnittää huomiota myös yleis- ja lihaskunnosta huolehtimiseen (27).

### TAULUKKO 4.

#### **Sjögrenin oireyhtymää sairastavan seurannassa perusterveydenhuollossa huomioitavia seikkoja.**

##### LIMAKALVOJEN KUNTO

Silmien, suun ja emättimen kuivuuksien, hiivainfektiön, kuivumisoireita pahentavat tekijät (lääkkeet ym.)  
Karieksen ehkäisy, hammaslääkärillä ja suuhygienistillä käynnit

##### YLEIS- JA ELINOIREET SEKÄ LÖYDÖKSET

Kuumeilu, laihtuminen  
Ihon kunto  
Niveleireet ja nivelstatus  
Hengitystieoireet, keuhkojen auskultaatio  
Imusolmukesuurentumat  
Sylkirauhasturvotukset

##### LIITÄNNÄISSAIRAUDET

Autoimmuuniryteidiitti, kilpirauhasen vajaatoiminta  
Keliakia  
Atrofinen gastritti  
Primaarinen biliaarinen kirroosi  
Interstiaalinen kystiitti  
Yhteiset piirteet muiden reumasairauksien kanssa (nivelreuma, SLE, systeeminen sklerosi)

##### RASKAUS SSA/B-VASTA-AINEPOSITIIVISELLÄ ÄIDILLÄ

##### LABORATORIOKOKKEET

Verenkuvat  
Lasko  
Kreatiniini, kalium  
Virtsanäyte  
ALAT, AFOS  
T4-V, TSH (jos kilpirauhasen vajaatoimintaan viittaavia oireita ja/tai jos TPO-vasta-aineet todettu positiivisiksi)  
Kudostransglutamiinivasta-aineet (jos anemiamia, ruoansulatuskanavan oireita tai lähisuvussa keliakiaa)



## SIDONNAISUUDET

Marja Pertovaara: Ei sidonnaisuuksia.

Distaalista renaalista tubulaarista asidoosia hoidetaan natriumbikarbonaatilla tai kaliumsitraatilla. Glomerulonefriitissä hoitopäätökset perustuvat histologisiin löydöksiin. Lääkityksenä käytetään glukokortikoidia ja solunsalpaajia, joita saatetaan joskus tarvita myös tubulointerstitiaalisen nefriitin hoidossa (13).

Vaskuliiteissa esimerkiksi vaikeisiin neurologisiin oireisiin tarvitaan glukokortikoideja suurina annoksina sekä solunsalpaajia kuten atsatiopriinia tai mykofenolaattia. Henkeä uhkaavissa tilanteissa tarvitaan jopa syklofosfamidia.

## *Ekstraglandulaarioireiden hoidon tavoitteena on taudin etenemisen estäminen.*

Mononeuritis multiplexin ja kroonisen tulehduksellisen demyelinoivan polyneuropatian hoidossa saatetaan myös antaa immunoglobuliinia laskimoon (20). Myosiitteihin käytetään glukokortikoideja keskisuurella tai suurella annoksella ja tarvittaessa metotreksaattia tai atsatiopriinia steroidia säästävänä lääkityksenä.

Biologisista hoidoista anti-CD20-vasta-aine rituksimabi vaikutti aluksi lupaavalta Sjögrenin oireyhtymässä (30), mutta satunnaistetussa lumekontrolloidussa tutkimuksessa merkitsevää tehoa päävastemuuttajaan ei saatu (31). Myös epratutsumabista, belimumabista ja abataseptista on tehty pieniä tutkimuksia (32–34), ja monia muitakin tutkimuksia on käynnissä (35).

Biologisten hoitojen indikaatiot Sjögrenin oireyhtymässä eivät kuitenkaan ole vakiintuneet. Lähinnä hoidot voivat tulla kyseeseen tapauskohtaisesti vaikeassa, muuhun hoitoon vastaamattomassa systeemisessä tautimuodossa (20). Käyttö on tällöin myyntiluvasta poikkeavaa.

Sjögrenin oireyhtymää sairastavilla esiintyy tavallista useammin muitakin autoimmuunisairauksia. Seurannassa onkin hyvä ottaa huomioon esimerkiksi kilpirauhasen vajaatoiminnan ja keliakian mahdollisuus (taulukko 4). Moniin systeemisiin sidekudossairauksiin liittyy sekundaarisen Sjögrenin oireyhtymän kuivumisoireita, mutta primaarinen Sjögrenin oireyhtymä ei yleensä kehity nivelreuman tai muun systeemisen sidekudossairauden suuntaan.

SSA/B-vasta-ainepositiivisen äidin raskautta on syytä seurata kaikututkimuksin, ja sikiön pulssi on syytä mitata viikoittain viikolta 16 alkaen. Jos todetaan viitteitä sydäntulehduksesta, sitä hoidetaan deksametasonilla (7). Retrospektiivisten tutkimusten perusteella äidin käyttämä hydroksiklorokiinilääkitys saattaa estää AV-blokin kehittymistä (36), joten SSA/B-vasta-ainepositiivisen äidin ei ehkä kannata lopettaa sen käyttöä raskausaikana, jos aiemmassa raskaudessa sikiölle on kehittynyt blokki.

## Ennuste

Jos oireet keskittyvät limakalvoille eikä viitteitä immunologisesta aktiivisuudesta ole todettavissa, Sjögrenin oireyhtymän eteneminen on yleensä hidasta (37). Riski sairastua imusolmukekasvaimiin, erityisesti MALT-lymfoomiin on suurempi kuin muulla väestöllä (38–40) ja selvästi suurempi primaarisessa kuin sekundaarisessa Sjögrenin oireyhtymässä (40). Lymfomien riskitekijöitä ovat muun muassa krooniset sylkirauhasturvotukset, purppura, perifeerinen neuropatia, kryoglobulinemia, hypokomplementemia, paraproteinemia, lymfopenia ja suuri seerumin beeta-2-mikroglobuliinipitoisuus (1,9,18,19).

## Lopuksi

Yleensä Sjögrenin oireyhtymän diagnosointia koordinoi reumatologi. Suurimmalla osalla potilaista tauti ilmenee limakalvo-oirein, ja mikäli myöskään laboratoriotulokset eivät viittaa immunologiseen aktiivisuuteen, hoito ja seuranta voidaan toteuttaa perusterveydenhuollossa. Säännölliset käynnit hammaslääkärillä ja suuhygienistillä ovat tarpeen. Jos kustutustipat eivät riitä silmäoireiden hallintaan, tulee harkita silmälääkärin konsultaatiota muista hoitomahdollisuuksista.

Mikäli potilaalla on immunologiseen aktiivisuuteen viittaavia laboratoriolöydöksiä tai oireyhtymän vaikeita systeemisiä ilmentymiä (vaskuliitit, myosiitit, neurologiset oireet, munuaisaffisio, epäily lymfoproliferaatiosta, SSA/B-vasta-ainepositiivisuus raskauden aikana), immunosuppressiivisen lääkityksen tarvetta tulee arvioida erikoissairanhoidossa. ●

*Kiitokset korva-, nenä- ja kurkkutautien erikoislääkäri Saara Sillanpäälle sylkirauhasen magneettisialografiakuvasta (kuva 1).*

## English summary

[www.laakarilehti.fi](http://www.laakarilehti.fi)

› in english

Clinical spectrum, diagnosis and treatment of Sjögren's syndrome

**MARJA PERTOVAARA**

Docent, M.D., Ph.D., specialist  
in internal medicine and  
rheumatology  
Department of Internal Medicine,  
Centre for Rheumatic Diseases,  
Tampere University Hospital,

# Clinical spectrum, diagnosis and treatment of Sjögren´s syndrome

Primary Sjögren´s syndrome (pSS) is a chronic rheumatic autoimmune disease characterized by lymphocyte infiltration of the lacrimal and salivary glands, leading to sicca symptoms in the eyes and mouth, respectively. In addition, pSS can also present as a systemic disease with a wide spectrum of extraglandular manifestations including fatigue and joint, muscle, dermatological, renal, pulmonary, neurological and gastrointestinal symptoms, as well as Raynaud´s phenomenon, lymphadenopathy and abundant autoantibody production. The first manifestation of pSS can thus also be something other than a typical sicca symptom.

Treatment decisions in pSS are based on the assessment of the presence and severity both of sicca symptoms and extraglandular manifestations. Sicca symptoms are treated symptomatically with local treatments whereas extraglandular symptoms may need treatment with glucocorticoids, hydroxychloroquine and immunosuppressants. The progression of pSS presenting mainly with sicca symptoms is usually slow, but pSS with several extraglandular features and signs of immunological activity is associated with an increased risk of non-Hodgkin´s lymphomas, in particular with MALT lymphomas.

New classification criteria for pSS have been presented in 2016 and several studies on biological treatments in pSS are ongoing.