مروری بر آخرین معیارهای کلینیکی و آزمایشگاهی در تشخیص سندرم شوگرن

● دکتر صدیقه شریف زاده

دکترای علوم آزمایشگاهی، دکترای تخصصی ایمونولوژی، استاد دانشکده پیراپزشکی شیراز، مرکز تحقیقات علوم و فناوری تشخیص آزمایشگاه

sharifsd@sums.ac.ir

● دکتر فاطمه نصری

دکترای تخصصی ایمونولوژی، دانشکده پیراپزشکی شیراز

❑ چکیده

سندرم شوگرن (Sjogren's syndrome(SS)) یک بیماری اتوایمیون مزمن پیشرونده است که معمولاً توسط روماتولوژیست ها پیگیری می‌شود. تشخیص تأخیری بیماری شایع است به این دلیل که علائم بیماری غیر اختصاصی و پیشرفت بیماری کند است.

مشخصه ویژه بیماری SS خشکی چشم و دهان است هر چند که طیف وسیعی از علائم مانند درد مفاصل، راش‌های پوستی، سرفه‌های خشک مزمن، خشکی واژینال، بی حسی در اندام‌های انتهایی و خستگی طاقت فرسا را هم شامل می‌شود. معیارهای تشخیصی رایج که توسط انجمن روماتولوژی آمریکایی/ اروپایی در سال ۲۰۱۶ (ACR/EULAR 2016) ارائه شده می‌توانند در تشخیص SS کمک کننده باشد. این معیارها شامل علائم بالینی، مثبت شدن تست‌های سرولوژی و همچنین یافته‌های بیوپسی از غدد بزاقی می‌باشد. بیومارکرهای رایج که برای بیماری SS استفاده می‌شود شامل anti-SS-A /Ro،ANA, anti SS-B/La و RF می‌باشد. در حالی که این بیومارکرها جهت تشخیص بیماری مفید است همیشه به خصوص در اوایل بیماری مثبت نیستند و علاوه بر این اختصاصی بیماری SS نیز نمی‌باشند. چندین بیومارکر که اختصاصی غدد بزاقی - اشکی هستند جدیداً معرفی شده‌اند که شامل:

SP-1 (salivary gland prolein-1)

PSP (parotid secretory protein)

و CA-6 (Carbonic anhydrase) می‌باشند.

مطالعات نشان می‌دهد که این بیومارکرهای جدید در تشخیص زود به هنگام بیماری در مراحل اولیه بسیار حائز اهمیت هستند. به همین دلیل محققان تستی را طراحی کردند به اسم test SjO diagnostic که به طور تجاری جهت تشخیص بیماری SS در دسترس می‌باشد و در این تست از بیومارکرهای رایج (anti-SS-A/RO, anti-SS-B/La, ANA and RF) و همچنین بیومارکرهای جدید (antibodies to SP-1, PSP and CA-6) استفاده شده است. این تست حساسیت و اختصاصیت تشخیص SS را افزایش می‌دهد. تشخیص به موقع بیماری SS نیازمند همکاری روماتولوژیست ها، چشم پزشکان و دندان پزشکان و انتخاب درست differential work-up که شامل ارزیابی‌های فیزیکی و بالینی می‌باشد.

کلمات کلیدی: سندرم شوگرن anti-SS-A/La, anti-SS-B/Ro, anti-SP-1, anti-PSP, anti-CA-6, SjO test

❑ مقدمه

سندرم شوگرن (Sjogren's syndrome) اولین بار در سال ۱۹۲۹ توسط یک چشم پزشک سوئدی به

[Downloaded from labdiagnosis.ir on 2025-07-27]

نام Henric Sjogren کشف شد. او بیمارانی با علائم خشکی چشم، خشکی دهان و درد مفاصل مشاهده کرد که این بیماران را در طبقه بندی تشخیص بیماری Keratoconjunctivitis Sicca(خشکی چشم) قرار داد. در سال ۱۹۳۳، او ۱۹ بیمار با علائم خشکی چشم و دهان و درد مفاصل ویزیت کرد و پایان نامه خود را تحت عنوان بیماری Keratoconjunctivitis Sicca ارائه داد. پایان نامه این چشم پزشک سوئدی طرفداران و منتقدان زیادی داشت و علیرغم انتقادات زیاد او پایان نامه خود را ادامه داد و در سال ۱۹۳۵ به اتمام رساند.

در سال ۱۹۴۳ پایان نامه او توسط یک چشم پزشک استرالیایی به نام Bruce Hamilton به زبان انگلیسی ترجمه شد و از او به عنوان سخنران مهمان در دانشکده چشم پزشکی استرالیا دعوت شد و بعد از آن در سال ۱۹۵۷ جهت تقدیر و شهرت بین المللی که داشت توسط دانشگاه گوتنبرگ به مرتبه دانشیاری ارتقاء یافت و در سال ۱۹۶۱ دولت سوئد عنوان استاد (professor) را به او اهدا کرد (۱، ۲).

سندرم شوگرن یک اختلال چند سیستمی است که از نظر علائم بیماری، دوره و نتیجه بیماری ناهمگون است این سندرم یک بیماری لنفو پرولیفراتیو و خود ایمن است که ارتشاح (infiltration) سلول‌های تک هسته‌ای به غدد برون ریز (exocrine glands) مانند غدد اشکی و بزاقی (Lacrimal and Salivary glands) منجر به خشکی چشم و خشکی دهان (Xerostomia) می‌شود (۳،۴).

علاوه بر خشکی چشم و دهان در این سندرم التهاب مفاصل، بیماری ریوی، نوروپاتی، بیماری کلیوی، التهاب عروق و سایتوپنی خود ایمن نیز دیده می‌شود (۵). لنفوسیت‌های B فعال شده به عنوان مشخصه اساسی این بیماری محسوب می‌شود که نشانه فعال شدن لنفوسیت‌های B همراه با حضور روماتوئید فاکتور (RF)، هایپرگاماگلوبولینی و اتو آنتی بادی بر علیه SS-A/Ro و SS-B/La در سرم بیماران می‌باشد (۶). علاوه بر این، در این بیماران آنتی بادی بر علیه اجزاء هسته و آنتی بادی در تیتر بالا قابل شناسایی است که با دیگر بیماری‌های خود ایمن مانند SLE مشترک است (۷).

در این بیماری خطر ابتلا به سندرم غیر هوچکینی[1] ۶،۵ برابر است (۸،۹). معمولاً تشخیص بیماری با تأخیر ۷ ساله به همراه است که به دلیل ظهور علائم غیر اختصاصی مانند Sicca (خشکی غدد برون ریز)، خستگی و درد مفاصل (arthralgia) توسط بیماران نادیده گرفته می‌شود (۱۰).

در ارتباط با تشخیص بیماری، یک سری معیارها وجود دارد که اولین معیارها توسط انجمن آمریکایی-اروپایی American European Consensus Group (AECG) در سال ۲۰۰۲ پیشنهاد شد (جدول یک) که مورد استقبال زیاد محققان و پزشکان قرار گرفت و به عنوان استاندارد طلایی جهت تشخیص سندرم شوگرن در نظر گرفته شد (۱۱).

شکل ۱. خشکی چشم و خشکی دهان در سندرم شوگرن

1- Non-Hodgkin's lymphoma

[Downloaded from labdiagnosis.ir on 2025-07-27]

جدول یک. اولین معیارهای طبقه بندی شده توسط انجمن آمریکایی اروپایی (AECG) جهت تشخیص بیماری SS در سال ۲۰۰۲ (۱۱)

I- علائم چشمی: یک پاسخ مثبت به حداقل یکی از سؤالات زیر: ۱- آیا تا به حال برای مدت ۳ ماه خشکی چشم که برای شما مشکل ساز باشد داشته‌اید؟ ۲- آیا تا به حال احساس مکرر داشتن سنگ ریز در چشم داشته‌اید؟ ۳- آیا تا به حال بیشتر از ۳ بار در روز از جایگزینی‌های اشکی (اشک مصنوعی) استفاده کرده‌اید؟
II. علائم دهانی: یک پاسخ مثبت به حداقل یکی از سؤالات زیر: ۱- آیا تا به حال احساس خشکی دهان بیشتر از سه ماه داشته‌اید؟ ۲- آیا تا به حال به طور مکرر یا دائم غدد بزاقی متورم داشته‌اید؟ ۳- آیا به طور مکرر برای خوردن غذاهای خشک نیاز به نوشیدنی دارید؟
III- نشانه‌های چشمی: حداقل نتیجه یکی از دو آزمایش زیر مثبت شود. ۱-* آزمایش شیرمر (Schirmer's test) بدون بیهوشی انجام شود ($\leq 5mm\ in\ 5\ min$) ۲-** امتیاز رزبنگال (Rose Bengal score) یا دیگر امتیاز خشکی چشم (Ocular dye score) ≥4 according toVan Bijsterveld scoring system (vBS)***
IV- بافت شناسی (Histopathology): دیدن مناطق لنفوسیتی (بیشتر از ۵۰ لنفوسیت در هر $4mm^2$ از بافت غدد بزاقی نمایانگر امتیاز بیشتر از ۱ است ($score \geq 1$)
V. درگیری غدد بزاقی: نتایج یکی از موارد زیر مثبت باشد. ۱- جریان بزاق در حالت تحریک نشده ($\leq$ 1.5 ml in 15 min) ۲- عکس X-ray با ماده حاجب جهت دیدن غدد بزاقی و پاروتید (Sialography) و دیدن الگوی Punctate destructive, cavity ۳- اسکن غدد بزاقی (Salivary Scintigraphy)
VI. اتو آنتی بادی‌ها: حضور آنتی بادی‌های زیر در سرم Anti - La (SSB) or Anti–RO (SSA) یا هر دو

* برای انجام این تست از یک کاغذ نازک و مخصوص در پلک پایینی چشم برای مدت زمان مشخص که معمولاً ۵ دقیقه است «با یا بدون بی حسی موضعی» استفاده می‌شود. بعد از خارج کردن این کاغذ از چشم، طولی از آن که مرطوب شده است اندازه گیری شـــده و با یک میزان استاندارد مقایسه می‌شود. گفتنی اینکه طول کاغذ مرطوب شـــده در افرادی که دارای علائم خشـــکی چشم هســـتند کمتر از حد استاندارد خواهد بود. در نتیجه این افراد برای درمان خشـــکی چشـــم کاندید می‌شوند. تست شیرمر در شکل ۲ نشان داده شده است.

** سلول‌های مرده و دژنره توسط رزبنگال رنگ می‌پذیرند و هر چه تخریب در ســـلول شدیدتر باشـــد رنگ پذیری آن بیشتر خواهد بود. البته رنگ پذیری سلول‌های مرده و آسیب

[Downloaded from labdiagnosis.ir on 2025-07-27]

دیده اختصاصی بیماری خشـــکی چشـــم نیست و در سایر موارد همچون آلرژی، عفونت و تروما نیز دیده می‌شود.

*** در سیســـتم vBS، از رنـــگ آمیـــزی رزبنـــگال یـــا لیسامین‌گرین و یا فلورسین استفاده که با توجه به نوع لکه‌هایی که بعد از رنگ آمیزی تشـــکیل می‌شـــود درجـــه بندی انجام می‌گردد. در این تست رنگ به صورت وریدی تزریق و با دستگاه عکسبرداری و آنژیوگرافی، عروق و شبکیه چشم بررسی می‌شود. توضیحات بیشتر در شکل ۳ نشان داده شده است.

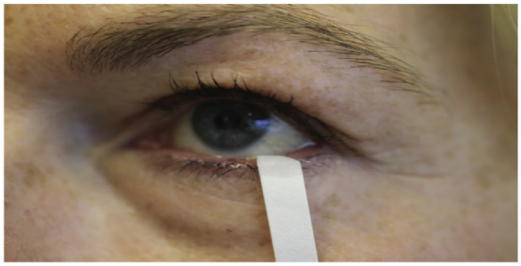
بـــا توجه به جدول یک (AECG 2002) در بیمارانی که بیماری مرتبط دیگری ندارند تشخیص Primary SS بدین صورت است (۱۱):

a. حضور ۴ مورد از ۶ مورد بالا
b. حضور ۳ مورد از موارد ۳ تا ۶ (III, IV, V, VI)

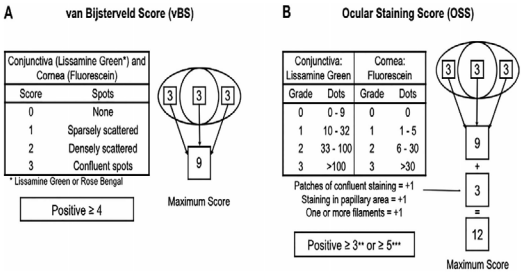
در بیمارانی که بیماری مرتبط دارند (به عنوان مثال بیماری بافت همبند) حضور مورد I و II به همراه ۲ مورد از موارد III. IV. V به عنوان SS ثانویه در نظر گرفته می‌شود.

قبل از تشخیص، بیماران زیر بایستی از مطالعه خارج شوند:

*بعد از رادیوتراپی گردن و سر
*عفونت HCV
*ایدز
*لنفوما
*سارکوئیدوز
*GVHD



شکل ۲. در تست شیرمر یک کاغذ صافی کوچک داخل پلک پایینی گذاشته می‌شود و چشم‌ها به مدت ۵ دقیقه بسته نگه داشته می‌شود و طول (mm) خیس شدن کاغذ صافی اندازه گیری می‌شود (۱۲).



شکل ۳. این جداول نمایانگر دو سیستم درجه‌بندی چشم OSS و vBS می‌باشد که در سیستم OSS درجه بیشتر از ۳ و یا ۵ مثبت محسوب می‌شود و در سیستم vBS درجه بیشتر از ۴ مثبت در نظر گرفته می‌شود (۱۳).

دومین سری معیارها جهت تشخیص سندرم شوگرن توس اتحادیه مشـــترک بین المللی کلینیکی در تشخیص شوگرن Sjogren's International Collaborative Clinical Alliance (SICCA) منتشـــر شـــد که توســـط انجمن روماتولوژی آمریکا جهت طبقه‌بندی بیماران هنگام ثبت نام در کار آزمایی بالینی مورد استقبال قرار گرفت و این معیارها در تشخیص سندرم شوگرن مورد استفاده قرار گرفت (۱۴) (جدول دو).

جدول دو- معیارهای طبقه‌بندی شده توسط اتحادیه مشترک بین المللی کلینیکی (SICCA) جهت تشخیص بیماری SS در سال ۲۰۱۲ که تحت نظارت انجمن روماتولوژی آمریکا (ACR) جمع بندی شد (۱۴).

۱- anti-SSA/RO مثبت و یا anti-SSA/La مثبت
(ANA titer>1:320 و RF=positive)

۲- بیوپسی غدد بزاقی نشان دهنده تجمع لنفوسیت با امتیاز بیشتر و مساوی یک در $4mm^2$ بافت
($score \geq 1\ focus/4mm^2$)

۳- keratoconjunctivitis sicca با ocular staining score ≥3

معیارهای خروجی
افراد زیر از بایستی مطالعه خارج می‌شوند
داشتن رادیوتراپی سر و گردن
عفونت هپاتیت C
ایدز
آمیلوئیدوز
GVHD
بیماری مرتبط با IgG (IgG4-related disease)

[Downloaded from labdiagnosis.ir on 2025-07-27]

این طبقه بندی SS در مورد افرادی که علائم و یا نشانه‌های SS را طبق جدول AECG 2002 دارند صدق می‌کند.

با توجه به وجود دو سری معیارها جهت تشخیص بیماری SS، محققان از AECG و SICCA تحت نظارت European League against Rheumatism (EULAR) و American College of Rheumatology (ACR) با همکاری یکدیگر موفق به انتشار معیارهای طبقه بندی شده ACR/ EULAR 2016 جهت تشخیص بیماری SS شدند (۱۵) (جدول سه).

جدول سه. معیارهای طبقه بندی شده توسط انجمن آمریکایی- اروپایی در سال ۲۰۱۶ (ACR/EULAR 2016) (۱۵)

معیار (criteria)	امتیاز (Score)
مناطق لنفوسیتی در غدد بزاقی Score ≥1 foci/4mm^2	۳
Anti-SSA/RO positive	۳
Ocular staining score≥5 حداقل در یک چشم	۱
Shirmer's test ≤5mm≤ 5min حداقل در یک چشم	۱
حجم بزاق در حالت تحریک نشده ≤0.1ml/minute	۱

این طبقه بندی جهت تشخیص بیماری SS در مورد افرادی صدق می‌کند که معیارهای ورودی و خروجی را دارا باشند و مجموع امتیازها از ۵ معیاری که در جدول بالا به آن اشاره شد بیشتر و مساوی ۴ باشد(Score≥4) .

در مورد معیارهای ورودی و خروجی در طبقه بندی توسط ACR/EULAR 2016 بایستی به این مورد اشاره کرد که این معیارها دقیقاً همان معیارهای ورودی و خروجی AECG 2002 می‌باشد که می‌توانید به جدول یک این مقاله مراجعه کنید.

بیوپسی غدد بزاقی جهت تشخیص بیماری SS طبق ACR 2016 کمک کننده است. با این وجود، بیوپسی به عنوان یک روش تهاجمی نه تنها توسط تمام بیماران مورد قبول نیست بلکه تشخیص بیماری را هم به تأخیر می‌اندازد، به همین خاطر، بیومارکرهای غیرتهاجمی برای ارزیابی و تشخیص بیماری مورد نیاز است. یک بیومارکر ایده آل بایستی غیر تهاجمی اختصاصی جهت تشخیص، حساس به درمان و مفید در جهت پیش بینی روند بیماری باشد (۱۶).

❑ بیومارکرهای رایج جهت تشخیص بیماری SS

از جمله بیومارکرهای رایج جهت تشخیص سندرم شوگرن anti-SSA/Ro, SSB/La, ANA و RF است. طبق معیارهای اخیر ACR مثبت بودن حداقل یکی یا بیشتر از یکی از این بیومارکرها (یا داشتن threshold ANA titer) به عنوان تست‌های نسبتاً تکمیلی در تشخیص بیماری SS محسوب می‌شود (۱۷). از این بیومارکرها طبق جدیدترین ACR guideline، مثبت بودن Anti-SS-A/Ro به عنوان فاکتور اصلی در تشخیص بیماری SS محسوب می‌شود. در یک مطالعه، ۶۶ درصد از بیماران با Primary SS حد قابل شناسایی این آنتی بادی را ۱۸ سال قبل از شروع علائم داشته‌اند (۱۸) و در یک مطالعه دیگر سرم ۸۱ درصد از افرادی که ۲۰ سال قبل از تشخیص بیماری جمع آوری شده بود برای یکی یا بیشتر از یکی از این بیومارکرهای رایج مثبت بود (۱۹).

حضور این اتو آنتی بادی‌ها anti-SS-A/RO با ریسک بالای علائمی مانند آنمی، کرایوگلوبولینمی، لکوپنی واسکولیت، ترومبوسیتوپنی همراه است و این بیماران به مانیتورینگ دقیق نیاز دارند (۲۰).

❑ بیومارکرهای جدید جهت تشخیص بیماری SS

اگرچه بیومارکرهای رایج از نظر تشخیصی مهم هستند اما آن‌ها به ویژه در مراحل اولیه بیماری SS همیشه مثبت نیستند و از طرفی این بیومارکرها اختصاصی نیستند. در حقیقت مارکرهای رایج anti-SS-A و anti-SS-B در نیمی از بیمارانی که به دلیل خشکی چشم به چشم پزشک مراجعه کرده‌اند مثبت شده است. به همین دلیل تحقیقات بیشتری در جهت بررسی بیومارکرهای دیگر انجام شد (۲۰).

بر اساس مطالعات بر روی مدل‌های موشی بیماری SS،

[Downloaded from labdiagnosis.ir on 2025-07-27]

فرضیه مطالعات این بود که بیماری SS در مراحل اولیه بیماری به عنوان یک بیماری اختصاصی ارگان [۲] است که غدد اشکی و بزاقی را درگیر می‌کند و جهت تشخیص بیماری در مراحل اولیه، جستجو آنتی بادی بر علیه پروتئین‌های اختصاصی این غدد می‌تواند کمک کننده باشد. در نتیجه این مطالعات سه پروتئین که اختصاصی غدد بزاقی و غدد اشکی هستند یافت شد که این پروتئین‌ها کاملاً اختصاصی این غدد هستند برخلاف اتو آنتی بادی‌های SS-B, SS-A که در هر سلولی پیدا می‌شوند. این بیومارکرهای جدید شامل

Salivary Protein-1 (SP-1) و

Parotid Secretory Protein(PSP) و

Carbonic anhydrase VI (CA-6) می‌باشند (۲۱،۲۲).

مطالعات موشی بیشتر نشان داد که ۲۵٪ موش‌هایی که علائم SS را دارند دارای اتو آنتی بادی‌های SS-A و SS-B هستند و همچنین آنتی بادی‌ها بر علیه SP-1 و CA-6 با شیوع بالاتر در مراحل اولیه بیماری زودتر از آنتی بادی‌های SS-A و SS-B ظاهر می‌شوند (۲۱). همین محققان سرم ۱۳ بیمار SS که ۵ سال سابقه بیماری را داشتند را مورد آزمایش قرار دادند و مشاهده کردند که ۶۹٪ بیماران برای anti-SP-1 و یا anti-CA-6 مثبت هستند در حالیکه ۶۲٪ بیماران برای anti-SS-A یا anti-SS-B مثبت هستند و ۳۸٪ بیماران برای این آنتی بادی‌های منفی هستند (۲۱).

در آخر محققان ۲۹ بیمار با Xerostomia و Xerophthalmia که کمتر از ۲ سال این بیماری را داشتند و طبق معیارهای ACR جزء بیماران SS در مراحل اولیه محسوب می‌شدند یک سری آزمایش‌ها را انجام دادند و متوجه شدند که ۷۶ درصد این بیماران anti-SP-1 یا anti-CA-6 را دارا هستند در حالیکه فقط ۳۱ درصد این بیماران anti-SS-A و یا SS-B مثبت هستند. این مطالعات نمایانگر این مطلب است که انجام دادن anti-SS-B, anti-SS-A به تنهایی موارد منفی کاذب را در تشخیص بیماری SS افزایش می‌دهد (۲۱).

در یک مطالعه کوهورت، محققان نشان دادند که احتمال مثبت شدن anti-SS-A و anti-SS-B در بیماران sever-SS و با طول مدت بیماری طولانی‌تر، نسبت به anti-SP-1، anti-CA-6، anti-PSP بالاتر است (۲۳).

نتیجه گیری که از این قسمت می‌توان گرفت این است که anti-SS-A و anti-SS-B در مراحل پیشرفته بیماری مفید است و anti-SP-1، anti-CA-6 در مراحل اولیه بیماری مهم به نظر می‌رسند (۲۳).

❑ Sjö®test

تست Sjö یک پنل تشخیصی جهت شناسایی بیماری SS در مراحل اولیه می‌باشد که به صورت تجاری در دسترس است.

این تست حضور چهار بیومارکر رایج (anti-SS-A, anti-SS-B, ANA, RF) و همچنین سه بیومارکر جدید (anti-SP-1, anti-PSP, anti-CA-6) را بررسی می‌کند. این تست مشکلات مربوط به گرفتن خون و یا ناکافی بودن حجم خون را ندارد. علاوه بر این ترکیب بیومارکرهای رایج و جدید در کنار هم حساسیت و اختصاصیت تشخیص بیماری را به ویژه در مراحل ابتدایی بیماری افزایش می‌دهد. در ارتباط با حساسیت و اختصاصیت این بیومارکرها در جدول چهار به آن اشاره شده است (۲۴).

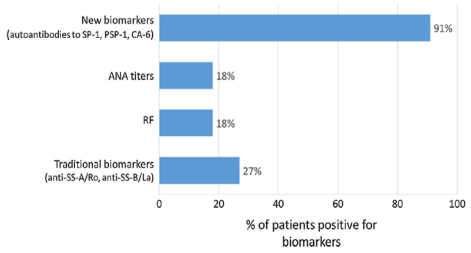
2- Organ-specific disease

[Downloaded from labdiagnosis.ir on 2025-07-27]

جدول چهار- بیومارکرهای رایج و جدیدی که در کیت تشخیصی Sjö گنجانده شده است (۲۴)

مشخصات تشخیص	
بیومارکرهای رایج	
anti-SS-A/Ro, Anti-SS-B/La	برای SS اختصاصی نیست. در بیماری اتوایمون دیگر مانند SLE دیده می‌شود.
anti-nuclear antibody (ANA)	$titer \geq 1:40$ در حدود $\frac{2}{3}$ از بیماران SS دیده می‌شود.
Rheumatoid factor (RF)	در شرایط روماتیسمی دیگر هم دیده می‌شود برای SS ویژه نیست.
بیومارکرهای جدید	
Salivary Protein-1 (SP-1)	بیشترین حساسیت و اختصاصیت در مراحل اولیه SS را دارد.
Carbonic Anhydrase (CA-6)	در مراحل خیلی ابتدایی SS بیان و به طور نادر در RA و یا افراد نرمال دیده می‌شوند.
Parotid Secretory Protein (PSP)	در مراحل ابتدایی SS بیان و به ندرت در RA و افراد نرمال دیده می‌شود.

در اهمیت Sjötest یک مطالعه گذشته نگر نشان داد که از ۴۱ موردی که با خشکی چشم مقاوم به درمان[3] وارد مطالعه شده‌اند ۱۱ مورد (۲۷٪) برای حداقل یک بیومارکر SS مثبت بودند و از بین این ۱۱ مورد مثبت، تقریباً همه بیماران (۹۱٪ و ۱۰/۱۱) برای بیومارکرهای اولیه[4] anti-CA-6-1،anti-SP-1 یا anti – PSP مثبت هستند در حالیکه تعداد کمی از افراد برای ANA (۱۸٪)، RF (۱۸٪) و anti-SS-A و یا anti-SS-B (۲۷٪) مثبت هستند (شکل ۲). این مطالعه نشان داد که Sjo diagnostic در ارزیابی‌ها و پیگیری‌های بعدی بیمار بسیار کمک کننده هستند و از همه مهم‌تر این تست می‌تواند در انتخاب درمان بهتر بیمار مفید و حائز اهمیت باشد (۲۵،۲۶).



شکل ۴. پراکندگی بیومارکرها در سندرم شوگرن (۲۶)

مطالعات موردی نشان داده که بیمارانی با خشکی چشم طولانی مدت که به درمان‌های مختلف مانند اشک مصنوعی، سیکلوسپورین موضعی، کورتیکواستروئید موضعی punctal plugs، محلول چشمی آزیترومایسین مقاوم بوده‌اند با Sjö test مورد آزمایش قرار گرفتند و مشخص شد که این افراد علیرغم اینکه برای anti-SS-A و anti-SS-B منفی هستند برای بیومارکرهای جدید anti-SP-1 و anti-PSP,anti-CA-6 مثبت می‌باشند (۲۹-۲۷). این موارد این موضوع را مورد توجه قرار می‌دهد که با وجود اینکه این بیومارکرهای جدید در ACR guideline جهت تشخیص بیماری SS گنجانده نشده است در تشخیص و درمان به موقع بیماری حائز اهمیت می‌باشد. این بیماران با خشکی چشم مقاوم به درمان بعد از تشخیص درست بیماری با تجویز هیدروکسی کلروکین خوراکی و قطره چشمی داپسون[5] درمان شدند به طوری که دارو هیدروکسی کلروکین آن‌ها قطع شد و فقط به قطره چشمی داپسون نیاز داشتند. بنابراین می‌توان نتیجه گرفت با توجه به این که بیماری SS یک سندرم با علائم غیر اختصاصی است و تشخیص این سندرم چالش برانگیز می‌باشد اگر شخصی خشکی چشم داشته باشد و این عارضه با خشکی دهان همراه باشد بایستی مراحل بررسی جهت کنار گذاشتن بیماری SS را انجام داد. علاوه بر اینکه معیارهای EULAR/ACR2016 به تشخیص بیماری کمک می‌کنند Sjo diagnostic test با شناسایی بیومارکرهای رایج و بیومارکرهای جدید می‌تواند برای تشخیص بیماری در مراحل اولیه بسیار مفید واقع شود (۲۴).

3- Refractory dry eye
4- Early biomarkers
5- Dapsone eye drop

[Downloaded from labdiagnosis.ir on 2025-07-27]

References:

1- Sjögren H. Zur Kenntnis der Keratoconjunctivis sicca (Keratitis filiformis bei Hypofunktion der Tranendrusen). Acta Ophthalmol Suppl. 1933;13(1-2):40-5.

2- Jonsson R, Brokstad KA, Jonsson MV, Delaleu N, Skarstein K. Current concepts on Sjögren's syndrome–classification criteria and biomarkers. European journal of oral sciences. 2018;126:37-48.

3- Chisholm D, Mason D. Labial salivary gland biopsy in Sjögren's disease. Journal of clinical pathology. 1968;21(5):656-60.

4- Fisher BA, Jonsson R, Daniels T, Bombardieri M, Brown RM, Morgan P, et al. Standardisation of labial salivary gland histopathology in clinical trials in primary Sjögren's syndrome. Annals of the rheumatic diseases. 2017;76(7):1161-8.

5- Fox PC. Autoimmune diseases and Sjögren's syndrome: an autoimmune exocrinopathy. Annals of the New York Academy of Sciences. 2007;1098(1):15-21.

6- Mackay F, Groom JR, Tangye SG. An important role for B-cell activation factor and B cells in the pathogenesis of Sjögren's syndrome. Current opinion in rheumatology. 2007;19(5):406-13.

7- Kavanaugh A, Tomar R, Reveille J, Solomon DH, Homburger HA. Guidelines for clinical use of the antinuclear antibody test and tests for specific autoantibodies to nuclear antigens. Archives of pathology & laboratory medicine 81-71: (1) 124;2000.

8- Ekström Smedby K, Vajdic CM, Falster M, Engels EA, Martínez-Maza O, Turner J, et al. Autoimmune disorders and risk of non-Hodgkin lymphoma subtypes: a pooled analysis within the InterLymph Consortium. Blood, The Journal of the American Society of Hematology. 2008;111(8):4029-38.

9- Brito-Zerón P, Retamozo S, Flores-Chávez A, Akasbi M, Sisó-Almirall A, Ramos-Casals M. Practical diagnostic tips for the Sjögren Clinic: pearls, myths and mistakes. Clin Exp Rheumatol. 2022;40:2413-27.

10- Segal B, Bowman SJ, Fox PC, Vivino FB, Murukutla N, Brodscholl J, et al. Primary Sjögren's Syndrome: health experiences and predictors of health quality among patients in the United States. Health and quality of life outcomes. 2009;7:1-9.

11- Vital S. Classification criteria for Sjogren's syndrome: a revised version of the European criteria proposed by the American-European Consensus Group. Ann Rheum Dis. 2002;61:554-8.

12- Bjordal O, Norheim KB, Rødahl E, Jonsson R, Omdal R. Primary Sjögren's syndrome and the eye. Survey of ophthalmology. 2020;65(2):119-32.

13- Rasmussen A, Stone DU, Kaufman CE, Hefner KS, Fram NR, Siatkowski RL, et al. Reproducibility of ocular surface staining in the assessment of Sjögren syndrome–related keratoconjunctivitis sicca: implications on disease classification. ACR open rheumatology. 2019;1(5):292-302.

14- Shiboski S, Shiboski C, Criswell L, Baer A, Challacombe S, Lanfranchi H, et al. American College of Rheumatology classification criteria for Sjögren's syndrome: a data-driven, expert consensus approach in the Sjögren's International Collaborative Clinical Alliance cohort. Arthritis care & research. 2012;64(4):475-87.

15- Lee J, Koh JH, Kim J-W, Sung Y-K, Lee S-S, Choe JY, et al. Performance of the 2016 ACR-EULAR classification criteria for primary Sjogren's syndrome in a Korean cohort. Rheumatology International. 2018;38(9):1651-60.

16- Chen W, Cao H, Lin J, Olsen N, Zheng SG. Biomarkers for primary Sjögren's syndrome. Genomics, proteomics & bioinformatics. 2015;13(4):219-23.

17- Shiboski CH, Shiboski SC, Seror R, Criswell LA, Labetoulle M, Lietman TM, et al. 2016 American College of Rheumatology/European League Against Rheumatism classification criteria for primary Sjögren's syndrome: a consensus and data-driven methodology involving three international patient cohorts. Arthritis & rheumatology. 2017;69(1):35-45.

18- Jonsson R, Theander E, Sjöström B, Brokstad K, Henriksson G. Autoantibodies present before symptom onset in primary Sjögren syndrome. Jama. 2013;310(17):1854-5.

19- Theander E, Jonsson R, Sjöström B, Brokstad K, Olsson P, Henriksson G. Prediction of Sjögren's syndrome years before diagnosis and identification of patients with early onset and severe disease course by autoantibody profiling. Arthritis & rheumatology. 2015;67(9):2427-36.

20- Akpek EK, Klimava A, Thorne JE, Martin D, Lekhanont K, Ostrovsky A. Evaluation of patients with dry eye for presence of underlying Sjögren's syndrome. Cornea. 2009;28(5):493.

21- Shen L, Suresh L, Lindemann M, Xuan J, Kowal P, Malyavantham K, et al. Novel autoantibodies in Sjogren's syndrome. Clinical immunology. 2012;145(3):251-5.

22- Suresh L, Malyavantham K, Shen L, Ambrus JL. Investigation of novel autoantibodies in Sjogren's syndrome utilizing Sera from the Sjogren's international collaborative clinical alliance cohort. BMC ophthalmology. 2015;15(1):1-5.

23- De Langhe E, Bossuyt X, Shen L, Malyavantham K, Ambrus JL, Suresh L. Evaluation of autoantibodies in patients with primary and secondary Sjogren's syndrome. The open rheumatology journal. 2017;11:10.

24- Beckman KA, Luchs J, Milner MS, Ambrus JL. The potential role for early biomarker testing as part of a modern, multidisciplinary approach to Sjögren's syndrome diagnosis. Advances in therapy. 2017;34:799-812.

25- Shen L, Suresh L, Sun Y, Shi G. FRI0338 evaluation of the sensitivity and specificity of the sjÖ® diagnostic test. BMJ Publishing Group Ltd; 2016.

26- Matossian C, Micucci J. Characterization of the serological biomarkers associated with Sjögren's syndrome in patients with recalcitrant dry eye disease. Clinical Ophthalmology. 2016:1329-34.

27- Beckman KA. Detection of early markers for Sjögren syndrome in dry eye patients. Cornea. 2014;33(12):1262-4.

28- Vishwanath S, Everett S, Shen L, Malyavantham K, Suresh L, Ambrus Jr JL. Xerophthalmia of Sjogren's syndrome diagnosed with anti-salivary gland protein 1 antibodies. Case reports in ophthalmology. 2014;5(2):186-9.

29- Vishwanath S, Shen L, Suresh L, Ambrus JL. Anti-salivary gland protein 1 antibodies in two patients with Sjogren's syndrome: two case reports. Journal of Medical Case Reports. 2014;8:1-4.

[Downloaded from labdiagnosis.ir on 2025-07-27]