

Het syndroom van Sjögren

Joop P. van de Merwe

Inleiding

Het syndroom van Sjögren is een gegeneraliseerde auto-immuunziekte. De ziekte is gekenmerkt door de klachten van de ogen en van de mond welke worden veroorzaakt door een afwijkende samenstelling en/of verminderde vorming van traanvocht en speeksel. In de traan- en speekselklieren komt een focaal ontstekingsinfiltraat voor van vnl. T-lymfocyten.

Naast de klachten van de ogen en mond komen bij veel patiënten ook algemene klachten voor. Deze zijn evenwel niet kenmerkend voor het syndroom van Sjögren omdat ze niet bij iedere patiënt aanwezig zijn en ook vaak bij andere ziekten voorkomen. Dit betreft bv. moeheid, artralgie, het fenomeen van Raynaud en hypersensitivity vasculitis.

Afwijkingen in de hoeveelheid en de samenstelling van het traanvocht en speeksel kunnen ook andere oorzaken hebben dan het syndroom van Sjögren. Een belangrijke oorzaak vormen geneesmiddelen, vooral diuretica, β -blockers en tricyclische antidepressiva. Ontstekingen van de traan- en speekselklieren kunnen eveneens andere oorzaken hebben.

Prevalentie

De prevalentie van een ziekte wordt in hoge mate bepaald door de gebruikte criteria voor de diagnose en de samenstelling van de onderzochte groep uit de bevolking. Vier recente studies hebben de zgn. Europese criteria gebruikt. Hieruit blijkt dat van de volwassen bevolking ongeveer 0,6% lijdt aan het syndroom van Sjögren en dit betreft 9x vaker vrouwen dan mannen.¹⁻⁴

Ziekteverschijnselen

De meest voorkomende klachten van het syndroom van Sjögren zijn oogirritatie, droge mond, moeheid, gewrichts- en spierpijn en het fenomeen van Raynaud. Andere verschijnselen van de ziekte komen in lagere percentages voor, zie tabel 1. Een aantal van de verschijnselen wordt verder toegelicht.

Ogen

Kenmerkende oogklachten zijn een branderig gevoel en het gevoel alsof er zand of een vuiltje in de ogen zit. De klacht is meestal niet dat de ogen droog zijn! Verder kan het oogwit wat rood zijn en soms plakken de oogleden 's morgens. Vaak heeft men meer en eerder last dan anderen van sigarettenrook. De klachten nemen toe bij lezen en tv-kijken en soms ook 's nachts. Om scherp te zien moet vaak eerst een paar keer worden geknipperd waardoor de traanfilm wordt ververst.

Mond

Vrijwel alle patiënten met het syndroom van Sjögren hebben last van een droge mond maar deze klacht is weinig specifiek. De meest kenmerkende mondklacht bij het syndroom van Sjögren is het moeten drinken bij het eten van (droog) voedsel om het te kunnen doorslikken, dit wordt *cracker sign* genoemd. Patiënten realiseren zich dat niet altijd omdat ze vaak onbewust bepaalde dingen niet meer eten (bv. een boterham met pinda-kaas omdat die zo plakke).

De droge mond maakt het spreken vaak moeilijk en de keel kan zeer doen. Soms is er het gevoel alsof er een prop in de keel zit die niet kan worden doorslikt. De slechte kwaliteit van het speeksel kan smaakverandering en ernstige cariës van de tandhalzen veroorzaken.

Infectie van de mond met *Candida albicans* komt bij meer dan de helft van de Sjögrenpatiënten voor (figuur 1). De klachten zijn een branderige mond en tong, meestal met kapotte mondhoeken. De oorzaak is de droogte van de mond met verstoring van het evenwicht tussen candidasoorten en de residente bacteriële mondflora.

Speekselklierzwellingen komen bij ong. 20% van de Sjögrenpatiënten voor, vaak éénzijdig en periodiek. Figuur 2 toont een patiënte met dubbelzijdige zwellingen en een met een enkelzijdige zwelling.

De klacht van een droge mond moet niet worden verward met dorst. Dorst hoort niet bij het syndroom van Sjögren maar kan o.a. wijzen op diabetes mellitus.

Moeheid

Moeheid is voor veel Sjögrenpatiënten de ergste klacht, is vaak wisselend met goede en slechte dagen en kan plotseling opkomen. De moeheid kan al bij het opstaan

Tabel 1. Verschijnselen bij het syndroom van Sjögren, ingedeeld naar hoe vaak ze voorkomen

bij >50% van de patiënten	bij 25-50% van de patiënten
oogirritatie	bronchitis sicca
droge mond	gehoorsvermindering
artralgie	fenomeen van Raynaud
droge huid	leukopenie
droge vagina	interstiële nefritis
erythemateuze orale candidiasis	sensorische polyneuropathie
griepig gevoel	obstipatie
spierpijn	prikkelbare darmsyndroom
vermoeidheid	hypersensitivity vasculitis
bij 5-25% van de patiënten	bij < 5% van de patiënten
antifosfolipiden syndroom	chronische atrofische gastritis
artritis	fibroserende alveolitis
carpale tunnelsyndroom	glomerulonefritis
coeliakie	lymfocytair interstiële pneumonitis
interstiële cystitis	myasthenia gravis
non-Hodgkin lymfoom	pernecieuze anemie
schildklierziekte	pancreatitis
trigeminus neuralgie	uveïtis
trombopenie	

<http://www.painful-bladder.org/pdf/ssn1.pdf>

© 2006 Joop P van de Merwe

Dr. J.P. van de Merwe, internist-immunoloog

Erasmus MC

Afdelingen Immunologie & Interne Geneeskunde

Postbus 1738

3000 DR Rotterdam

email: j.vandemerwe@erasmusmc.nl



Figuur 1. Droge tong. Een brandende tong en kapotte mondhoeken wijzen op een schimmelinfectie met *Candida albicans*.

aanwezig zijn en wordt meestal in de loop van de dag erger en na rusten minder. Moeheid is bij een klein deel van de patiënten het gevolg van bv. anemie, hypothyreoïdie, metabole acidose door interstitiële nefritis of slaapgebrek door pijn of droge mond. Bij het overgrote deel van de patiënten is evenwel niet aan te geven waar de moeheid precies op berust.

Spier- en gewrichtspijn

Pijn van spieren en gewrichten komt vaak voor en is meestal wisselend van ernst en plaats. Als de gewrichten gezwollen, warm of rood zijn is er ontsteking (artritis). Artritis is meestal symmetrisch en betreft vooral de kleine gewrichten van de handen en voeten, zelden grote gewrichten zoals knieën of enkels. De artritis verdwijnt gewoonlijk vanzelf binnen enkele weken en veroorzaakt geen schade, dit in tegenstelling tot de artritis bij reumatoïde artritis.

Fenomeen van Raynaud

Het fenomeen van Raynaud houdt in dat de handen en voeten in de kou blauwwit verkleuren. Soms gebeurt dit al bij kamertemperatuur of onder de douche. De handen kunnen pijnlijk en stijf zijn. Het verschijnsel

kan beperkt zijn tot de vingers (tenen), de gehele hand (voet) of tot aan de pols (enkel).

De witte verkleuring ontstaat door *ischemie* bij spasmen van de bloedvaatjes. De blauwe verkleuring ontstaat door *cyanose*. Als de handen of voeten weer warm worden kunnen ze rood worden door de *hyperemie*.

Soms ontstaan wondjes die slecht genezen aan de vingertoppen. Het fenomeen van Raynaud kan jaren voorafgaan aan het syndroom van Sjögren. Het komt ook vaak voor bij andere gegeneraliseerde auto-immuunziekten en ook zonder bijkomende auto-immuunziekte.

Polyneuropathie

Polyneuropathie betreft meestal de gevoelszenuwen. Het veroorzaakt een doof gevoel van vooral de beide voeten, op de plaatsen waar de sokken zitten. Er is klinisch een relatie met leukocytoclastische vasculitis. Het beloop van deze vorm van polyneuropathie is meestal mild. Motorische polyneuropathie heeft meer klinische gevolgen maar kan soms reversibel zijn. Deze vorm is zeldzaam.

Vasculitis

Vasculitis bij het syndroom van Sjögren is histologisch meestal een leukocytoclastische vasculitis met klinisch vooral roodblauwe plekken (bloeduitstortingen) aan de onderbenen. Het is een vorm van hypersensitivity vasculitis waarvan de hoofdoorzaken zijn: infecties, geneesmiddelen, lymforeticulaire maligniteiten, auto-immuunziekten en gegeneraliseerde vasculitiden. Bij een grote groep van patiënten met hypersensitivity vasculitis wordt de oorzaak niet gevonden (*idiopathische hypersensitivity vasculitis*).

Interstitiële nefritis

Interstitiële nefritis is een, gewoonlijk onschuldige, ontsteking rondom de distale niertubuli. Hierbij wordt te weinig H^+ uitgescheiden waardoor de urine minder zuur en het lichaam te zuur (*acidose*) wordt. Dit heet distale renale tubulaire acidose (DRTA). Het lichaam compenseert de acidose door (chronische) hyperventilatie. In plaats van waterstof scheiden de nieren meer K^+ uit. Dit kan leiden tot een kaliumtekort met spierzwakte en verlamingsverschijnselen.

Hyperventilatie kan zich uiten in tintelen van de handen, een licht gevoel in het hoofd, een gevoel van druk op de borst ("benauwdheid"), hartkloppingen of onbewust geeuwen en zuchten.

Interstitiële nefritis geeft in een klein percentage van de patiënten beschadiging van de glomeruli met



Figuur 2. Zwellingen van de oorspeekselklieren bij het syndroom van Sjögren. Links: dubbelzijdige zwellingen; midden: detail; rechts: enkelzijdige zwelling bij een patiënte van 9 jaar met het syndroom van Sjögren. Speekselklierzwellingen komen bij ongeveer eenderde van de Sjögrenpatiënten voor, vaak éézijdig.

nierfunctievermindering.

Glomerulonefritis is zeldzaam bij het syndroom van Sjögren. De vraag doet zich dan voor of er (ook) sprake is van lupus erythematoses disseminatus.

Non-Hodgkin lymfoom

Een non-Hodgkin lymfoom komt bij 5-8% van de patiënten met het syndroom van Sjögren voor, veelal in het speekselklierweefsel en/of aangrenzende lymfeklieren. Het betreft vooral MALT-lymfomen.

Interstitiële cystitis

Interstitiële cystitis is een blaasontsteking die niet, zoals meestal, door bacteriën wordt veroorzaakt. Mogelijk is het een auto-immuunziekte van de blaas.⁵⁻⁷ Het komt, evenals het syndroom van Sjögren, 10x vaker voor bij vrouwen dan bij mannen. Kenmerkende klachten zijn pijn bij een volle blaas die vermindert door plassen, vaak plassen (ook 's nachts) en aandrang. Antibiotica helpen uiteraard niet. Het eerste wat nodig is bij verdenking op interstitiële cystitis is het kweken van de urine als de patiënt cystitisklachten heeft. Bij een negatieve kweek is doorverwijzing naar een uroloog nodig.

Antifosfolipiden syndroom

Het antifosfolipiden syndroom wordt veroorzaakt door antistoffen tegen met fosfolipiden geassocieerde moleculen en veroorzaakt trombose in zowel aders als slagaders. Als dit bij zwangerschap in de placenta gebeurt kan dit leiden tot vruchtdood. Het kan ook trombopenie veroorzaken en livedo reticularis. Trombopenie kan ook los van het antifosfolipiden syndroom voorkomen, eveneens door (andere) antistoffen.

Chronische atrofische gastritis

Bij chronische atrofische gastritis worden de klieren in het maagslijmvlies aangetast en neemt hun aantal af, reden waarom men spreekt van atrofische gastritis. Als er ook pariëtale cellen bij zijn betrokken leidt dit tot achlorhydrie en een tekort aan intrinsic factor (IF). Omdat IF nodig is voor de opname van vitamine B₁₂ in de dunne darm ontstaat pernicieuze anemie. Pernicieuze anemie kan ook ontstaan door antistoffen tegen IF waardoor vitamine B₁₂ eveneens niet kan worden opgenomen.

Andere gegeneraliseerde auto-immuunziekten

Het syndroom van Sjögren komt soms voor in combinatie met een andere gegeneraliseerde auto-immuunziekte. Er wordt dan vaak gesproken van het *secundair* syndroom van Sjögren maar dit betekent alleen dat er twee ziekten zijn, dus niet dat het syndroom van Sjögren het gevolg is van de andere ziekte. De genoemde gegeneraliseerde auto-immuunziekten hebben veel verschijnselen gemeen. Verschijnselen die zowel bij het syndroom van Sjögren als bij de andere ziekten kunnen voorkomen zijn o.a. artritis, fenomeen van Raynaud, vasculitis en leukopenie. Zoals het syndroom van Sjögren wordt gekenmerkt door de wijze van aantasting van de (functie van) traan- en speekselklieren, worden de andere gegeneraliseerde auto-immuunziekten elk gekenmerkt door hun eigen specifieke verschijnselen (tabel 2).

Patiënten met een bepaalde gegeneraliseerde auto-immuunziekte kunnen sterk verschillen in het voorkomen van de niet-specifieke verschijnselen. Er zijn

Tabel 2. Gegeneraliseerde auto-immuunziekten die kunnen samengaan met het syndroom van Sjögren

ziekte	kenmerk
syndroom van Sjögren	wijze van aantasting van traan- en speekselklieren
reumatoïde artritis	wijze van aantasting van gewrichten
lupus erythematoses disseminatus	wijze van aantasting van de huid
subacute cutane lupus erythematoses	wijze van aantasting van de huid
mixed connective tissue disease	combinatie van kliniek en anti-RNP
sclerodermie	wijze van aantasting van de huid
CREST-syndroom	combinatie van verschijnselen

goede argumenten om de gegeneraliseerde auto-immuunziekten op de huidige wijze in te delen, o.a. in verband met de te verwachten schade en de beste behandeling. De genoemde ziekten komen echter zo vaak in combinatie voor of in tussenvormen, dat het de vraag is of er sprake is van twee ziekten.

Etiologie en pathogenese

Het syndroom van Sjögren wordt beschouwd als een auto-immuunziekte, een ziekte die wordt veroorzaakt door het immuunsysteem. Het is niet bekend waarom het immuunsysteem op deze wijze reageert. Er zijn tot nu toe geen aanwijzingen dat het een reactie is op een infectie met een virus of bacterie, op bepaalde leefgewoonten, op voeding of op iets anders uit de omgeving. De enige bekende factoren die de kans op de ziekte vergroten zijn: het vrouw zijn, het hebben van bloedverwanten (bv. moeder, tante of zus) met de ziekte en het hebben van een andere, gerelateerde auto-immuunziekte. Daarnaast hebben bepaalde HLA-antigenen een gering effect op de kans de ziekte te krijgen.

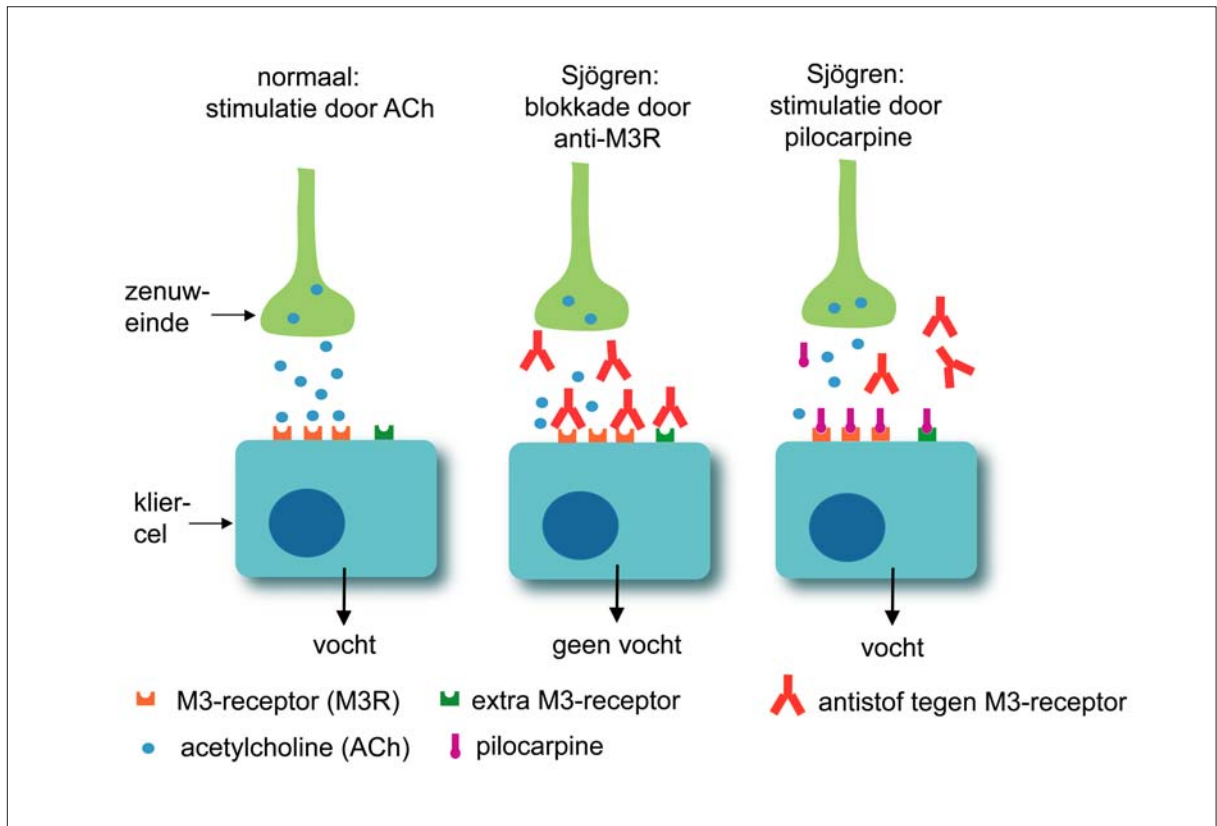
De oog- en mondklachten bij het syndroom van Sjögren ontstaan door afwijkingen in het traanvocht en speeksel. Omdat voor de diagnose van het syndroom van Sjögren ontsteking in het lipbiopt meestal als een voorwaarde wordt gehanteerd, spreekt het vanzelf dat deze ontsteking bij vrijwel iedereen met de diagnose syndroom van Sjögren wordt gevonden! Het lijkt logisch dat de ontsteking in de klieren de oorzaak is van de klachten maar nieuwe inzichten geven aanleiding om hieraan te twijfelen.

De ziekteverschijnselen kunnen via een aantal pathogenetische mechanismen ontstaan.

Auto-antistoffen

De functie van antistoffen is herkennen van antigenen en er lokale immunologische reacties tegen opwekken. De aard van het antigeen bepaalt hierbij in hoge mate de gevolgen voor het individu. Als antistoffen delen van een virus of bacterie herkennen, geeft dat *weerstand* tegen de betreffende infectieziekte. Als ze zijn gericht tegen onschuldige uitwendige stoffen (bv. pollen), dan noemen we de reactie die dat veroorzaakt *allergie*. Herkennen ze lichaamseigen stoffen én veroorzaken ze ziekteverschijnselen, dan spreken we van *auto-immuunziekte*.

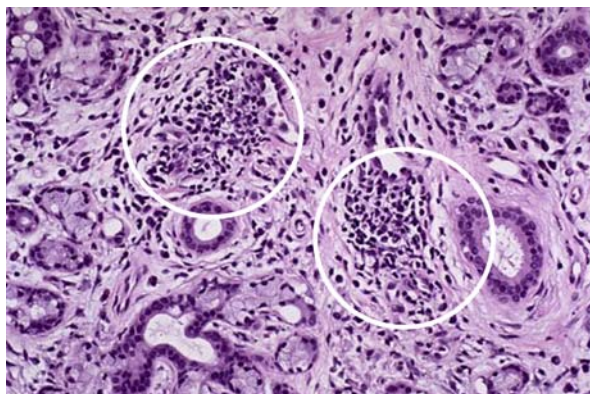
De meest bekende auto-antistoffen bij het syndroom van Sjögren zijn antinucleaire antistoffen, waaronder die tegen SS-A/Ro en SS-B/La (50-70%) en reumafactoren (40%). SS-A/Ro en SS-B/La zijn eiwitten die in elke cel voorkomen en een functie hebben bij de deling van cellen. Het is niet zeker of deze antistoffen ziekteverschijnselen kunnen veroorzaken bij Sjögrenpatiënten, mogelijk vergroten ze de gevoelig-



Figuur 4. Schematische voorstelling van de hypothetische oorzaak van de droogteverschijnselen bij patiënten met het syndroom van Sjögren. Auto-antistoffen tegen de M3-receptor (M3R) blokkeren de binding van acetylcholine aan de M3R. Pilocarpine bindt aan de M3R ondanks de antistoffen. Merk op dat pilocarpine ook bindt aan M3-receptoren die normaal niet acetylcholine binden, dit kan de werking van pilocarpine verklaren ongeacht de eventuele rol van antistoffen.

heid van de huid voor zonlicht. Als een vrouw met deze antistoffen zwanger is, komen de antistoffen via de placenta ook bij het kind terecht. Er bestaat dan een kans van ongeveer 10% dat het kind neonatale lupus krijgt. De meest voorkomende verschijnselen zijn huidafwijkingen vergelijkbaar met die bij subacute cutane lupus erythematoses. De huidafwijkingen verdwijnen spontaan in het eerste levensjaar. Ernstige complicaties die kunnen voorkomen zijn het hartblock met als mogelijk gevolg zelfs intra-uteriene vruchtdood.

Andere voorbeelden van ziekteverschijnselen die door auto-antistoffen kunnen worden veroorzaakt zijn



Figuur 3. Speekselklierbiopt met twee focale infiltraten, aangegeven met witte cirkels. Let op de geringe oppervlakte van de infiltraten ten opzichte van die van het normale klierweefsel.

leukopenie, trombopenie en hemolytische anemie, veneuze en/of arteriële trombose (antifosfolipiden antistoffen) en hyper- of hypothyreoïdie (stimulerende of blokkerende antistoffen tegen de TSH-receptor).

Immuuncomplexen

Immuuncomplexen zijn complexen van antistoffen, complementeiwitten en antigenen. De vorming van immuuncomplexen is een fysiologisch verschijnsel en een manier waarop het lichaam zich ontdoet van overbodige stoffen, bv. resten van bacteriën. Afhankelijk van de samenstelling van de immuuncomplexen (type antistof en antigeen, grootte) kunnen ze in de wand van bloedvaten worden gevormd en vasculitis veroorzaken. Meestal uit zich dit als bloeduitstortinkjes aan de onderbenen.

Focale lymfocytinfiltratie

Focale lymfocytinfiltratie (plaatselijke ophoping van lymfocyten) kan behalve in de traan- en speekselklieren ook voorkomen in andere organen zoals maag, alvleesklier en nieren. In het lipbiopt wordt focale lymfocytinfiltratie ten behoeve van de diagnostiek uitgedrukt als de focusscore. Een focus is een ophoping van ≥ 50 lymfocyten, de focusscore het aantal van deze foci per 4 mm^2 weefsel.

De infiltraten kunnen de oorzaak zijn van beschadiging en functievermindering van de klieren maar dit komt waarschijnlijk veel minder vaak voor dan wordt gedacht. Normaal bestaat het oppervlak van een biopt voor ruim de helft uit kliercellen, bij Sjögrenpatiënten voor ruim een derde deel. Figuur 3 toont het lipbiopt

Tabel 3. Revised international classification criteria for Sjögren's syndrome

I. Ocular symptoms: a positive response to at least one of the following questions:

- Have you had daily, persistent, troublesome dry eyes for >3 months?
- Do you have a recurrent sensation of sand or gravel in the eyes?
- Do you use tear substitutes more than 3 times a day?

II. Oral symptoms: a positive response to at least one of the following questions:

- Have you had a daily feeling of dry mouth for more than 3 months?
- Have you had recurrently or persistently swollen salivary glands as an adult?
- Do you frequently drink liquids to aid in swallowing dry food?

III. Ocular signs - that is, objective evidence of ocular involvement defined as a positive result for at least one of the following two tests:

- Schirmer's I test, performed without anaesthesia (≤ 5 mm in 5 min)
- Rose bengal score or other ocular dye score (≥ 4 according to van Bijsterveld's scoring system)

IV. Histopathology:

In minor salivary glands (obtained through normal-appearing mucosa) focal lymphocytic sialoadenitis, evaluated by an expert histopathologist, with a focus score ≥ 1 , defined as a number of lymphocytic foci (which are adjacent to normal-appearing mucous acini and contain >50 lymphocytes) per 4 mm^2 of glandular tissue

V. Salivary gland involvement: objective evidence of salivary gland involvement defined by a positive result for at least one of the following diagnostic tests:

- Unstimulated whole salivary flow (≤ 1.5 ml in 15 minutes)
- Parotid sialography showing the presence of diffuse sialectasias (punctate, cavitary or destructive pattern), without evidence of obstruction in the major ducts
- Salivary scintigraphy showing delayed uptake, reduced concentration and/or delayed excretion of tracer

VI. Autoantibodies: presence in serum of the following autoantibodies:

1. Antibodies to Ro(SSA) or La(SSB) antigens, or both

Rules for classification

For primary SS

In patients without any potentially associated disease, primary SS may be defined as follows:

- a. The presence of any 4 of the 6 items is indicative of primary SS, as long as either item IV (Histopathology) or VI (Serology) is positive
- b. The presence of any 3 of the 4 objective criteria items (that is, items III, IV, V, VI)
- c. The classification tree procedure represents a valid alternative method for classification, although it should be more properly used in clinical-epidemiological survey

For secondary SS

In patients with a potentially associated disease (for instance, another well defined connective tissue disease), the presence of item I or item II plus any 2 from among items III, IV, and V may be considered as indicative of secondary SS

Exclusion criteria

- Past head and neck radiation treatment
- Hepatitis C infection
- Acquired immunodeficiency disease (AIDS)
- Pre-existing lymphoma
- Sarcoidosis
- Graft versus host disease
- Use of anticholinergic drugs (since a time shorter than 4-fold the half life of the drug)

met een focusscore van 4 van een Sjögrenpatiënte met een erg droge mond. De infiltraten kunnen dus niet de enige oorzaak zijn van de verminderde speekselvorming. De ervaringen met pilocarpine (zie verder) versterken het idee dat het ingewikkelder is dan tot nu toe werd gedacht.

Lymfomen

Op plaatsen waar focale lymfocytinfiltraten aanwezig zijn ontstaat bij 5-8% van de Sjögrenpatiënten een non-Hodgkin lymfoom. Vaak zijn dit zgn. MALT-lymfomen, die ontstaan uit lymfocyten in de slijmvliezen.

Tabel 4. Differentiële diagnose van het syndroom van Sjögren (voorbeelden)

Oorzaken van droogteklaachten van de ogen

- geneesmiddelen (β -blockers, diuretica, antidepressiva)
- vitamine-A deficiëntie
- niet-sluiten van de oogleden
- droge omgeving
- ziekten (bv. sarcoïdose, diabetes mellitus, ziekte van Parkinson, AIDS)

Oorzaken van droogteklaachten van de mond

- geneesmiddelen (β -blockers, diuretica, antidepressiva, antihistaminica, slaatabletten)
- bestraling in het hoofd-halsgebied
- chemotherapie
- beschadiging van zenuwen (bv. facialisparesie)
- ziekten (bv. sarcoïdose, diabetes mellitus, ziekte van Parkinson, AIDS)
- diversen (o.a. angst, uitdroging, mondademhaling)

Oorzaken van zwellingen van de grote speekselklieren

- systeemziekten (sarcoïdose, ziekte van Wegener)
- infectieziekten (viraal: AIDS, bof, mazelen; bacterieel)
- alcoholisme
- anorexia en bulimia
- tumoren (maligne: carcinoom, sarcoom, MALT lymfoom; benigne: adenoom)
- geneesmiddelen (isoproterenol)

Ziekten met antistoffen tegen SS-A/Ro en/of SS-B/La

- subacute cutane lupus erythematodes
- lupus erythematodes disseminatus (betreft meestal patiënten waarbij ook onderdelen van het syndroom van Sjögren aanwezig zijn)
- neonatale lupus

Ziekten die moeten worden uitgesloten volgens de Europese criteria

- bestraling in het hoofd-halsgebied
- hepatitis C infectie
- AIDS
- lymfoom
- sarcoïdose
- graft-versus-host ziekte
- gebruik van geneesmiddelen met anticholinergische werking in een voorafgaande periode van 4x de halfwaardetijd van het geneesmiddel

De behandeling van lymfomen hangt af van het type lymfoom en de prognose van MALT-lymfomen is relatief gunstig in vergelijking met andere vormen van lymfomen.

Gevolgen van droge slijmvliezen

Droge slijmvliezen kunnen zelf weer de oorzaak zijn van afwijkingen. Het gebrek aan goed speeksel kan leiden tot tandhals cariës en mondinfecties met *Candida albicans*. De bacterie *Streptococcus mutans*, die een rol speelt bij tandbederf, komt in grotere aantallen voor in de mond bij Sjögrenpatiënten.

Verstoring electrolytenhuishouding

Interstitiële nefritis kan de oorzaak zijn van hyperchloremische metabole acidose met compensatoire (chronische) hyperventilatie en hypokaliëmie met spierzwakte en/of passagère verlamingsverschijnselen (zie terug).

Auto-antistoffen tegen muscarine M3-receptoren

Uitgaande van NOD-muizen, een stam die o.a. het syndroom van Sjögren krijgt, hebben Amerikaanse onderzoekers een muis ontwikkeld zonder B-lymfocyten die dus geen antistoffen kan maken. Ze kregen net als de

gewone NOD-muizen typische lymfocytinfiltraten in de speeksel- en traanklieren maar maakten een normale hoeveelheid speeksel en tranen. Dit was opmerkelijk omdat de opvatting was dat de infiltraten de droogte veroorzaken. Vervolgens bleek dat als antistoffen van gewone NOD-muizen of van patiënten met het syndroom van Sjögren bij de muizen zonder B-lymfocyten werden ingespoten, ze alsnog droogteverschijnselen kregen. Dit betekent dus dat de antistoffen zorgden voor de verminderde vochtafscheiding en niet de ontsteking in de klieren. Het bleek te gaan om antistoffen tegen de muscarine M3-receptoren, die o.a. aanwezig zijn op cellen van de traan- en speekselklieren.⁹ Normaal maken de klieren vocht als uit zenuweinden acetylcholine vrijkomt en bindt aan de M3-receptor (zie figuur 4).

De hypothese over de rol van auto-antistoffen tegen de muscarine M3-receptoren is interessant omdat ze o.a. kan verklaren waarom droogteklachten kunnen ontstaan bij exocriene klieren zonder of met weinig ontstekingsinfiltraat en/of beschadiging. Bovendien sluit ze naadloos aan bij de gunstige werking van pilocarpine en cevimeline op de droogteverschijnselen ongeacht de ziekteduur. De afgelopen jaren is er door verschillende onderzoekers geprobeerd om een bruikbare klinische test te ontwikkelen voor het aantonen van de antistoffen tegen M3-receptoren. Dit is tot nu toe niet gelukt.

120 kD α -fodrine

Japanse onderzoekers hebben gevonden dat een bepaalde muizenstam het syndroom van Sjögren krijgt als 3 dagen na de geboorte de thymus wordt verwijderd.⁸ Ze vonden ook dat deze muizen antistoffen en T-lymfocyten hebben die reageren met 120 kD α -fodrine, een fragment van 240 kD α -fodrine. 240 kD α -fodrine is een eiwit dat vooral een rol speelt bij de vochtuitscheiding door cellen maar ook in de membraan van de meeste lichaamscellen voorkomt. Vervolgens hebben de onderzoekers 120 kD α -fodrine ingespoten bij de muizen zonder thymus. Het gevolg was dat deze geen Sjögren kregen. Het 120 kD α -fodrine is ook gevonden in de speekselklier van Sjögrenpatiënten maar niet bij gezonden. Bij de patiënten herkennen de antistoffen en T-lymfocyten wel het 120 kD α -fodrine, maar niet het 240 kD α -fodrine.

α -Fodrine speelt een rol bij de apoptose en de onderzoekers vermoeden dat bij de apoptose van cellen bij Sjögrenpatiënten teveel 120 kD α -fodrine wordt gevormd. Sjögrenpatiënten blijken in veel gevallen antistoffen te hebben tegen 120 kD α -fodrine. Er is meer onderzoek nodig om hiervan de echte betekenis te leren kennen.

Diagnose

Voor het stellen van de diagnose syndroom van Sjögren wordt sedert een aantal jaren vooral gebruik gemaakt van de zgn. Europese criteria. Deze zijn een aantal keren verbeterd, de laatste versie verscheen in 2002.¹⁰ Ze bestaan uit 6 onderdelen (tabel 3), samengevat als: oogklachten, mondklachten, oogtesten, lipbiopt, afbeeldend of functie-onderzoek van de speekselklieren en antistoffen in het bloed.

De diagnose syndroom van Sjögren kan worden gesteld als er 4 van de 6 onderdelen aanwezig zijn of 3 van de onderdelen 3 t/m 6. Onderdelen mogen alleen meetellen als er geen andere verklaring voor is (tabel 4). Er worden primair en secundair syndroom van Sjögren onderscheiden. Met *secundair* wordt bedoeld

Behandeling met pilocarpine

Doel van de behandeling met pilocarpine is om de speekselklieren meer speeksel en de traanklieren meer traanvocht te laten maken. Ook andere exocriene klieren werken soms beter zoals die in de neus, oren, buis van Eustachius, slokdarm en andere darmgedeelten, huid en vagina. De werking gaat een half uur na inname in en duurt ongeveer 5 uur. Pilocarpine kan worden voorgeschreven als capsules die door de apotheek worden gemaakt of als tabletten (Salagen®). De dosis waarmee wordt begonnen is meestal 4x 5 mg/dag. Bijwerkingen die kunnen optreden zijn bekende nevenwerkingen van het geneesmiddel zoals blozen, zweten en vaker plassen. Patiënten kunnen zelf beoordelen of ze bij deze bijwerkingen willen doorgaan of stoppen. Al naar gelang de werking en bijwerkingen kan de dosis worden verhoogd of verlaagd. Bij een "normaal" lichaamsgewicht is de maximale dosis 4x per dag 10 mg. Deze dosis kan worden geprobeerd als het effect van de standaarddosering van 4x per dag 5 mg onvoldoende is en er geen hinderlijke bijwerkingen zijn. In plaats van 4x 10 mg kan men ook 8x 5 mg of desnoods 16x 2,5 mg innemen: het voordeel van vaker een lagere dosis innemen is dat pieken van pilocarpine in het bloed worden vermeden, vooral van belang als een half uur na het innemen hinderlijk zweten als bijwerking zou optreden.

Pilocarpine kan samen worden gebruikt met andere geneesmiddelen. Bij combinatie met β -blockers is het raadzaam met een lagere dosis te beginnen omdat er dan geleidingsstoornissen in het hart kunnen voorkomen. Als de β -blocker werd ingenomen voor hypertensie is het vaak nuttig deze te vervangen door een calciumantagonist of een ACE-remmer. Bij personen met astmatische bronchitis kunnen de astma-klachten soms verergeren, ook een reden om met een lage dosis te beginnen. Mondklachten verbeteren bij ongeveer 60% en oogklachten bij bijna de helft van de Sjögrenpatiënten.^{12,13}

Pilocarpine is afkomstig van een plant, de *Pilocarpus jaborandi*. Het werkt via binding aan de M3-muscarine-receptor op kliercellen zoals normaal gebeurt door acetylcholine (zie figuur 4). De binding van acetylcholine aan de M3-receptoren bij patiënten met het syndroom van Sjögren verloopt niet goed omdat er antistoffen tegen de M3-receptor zijn die dit min of meer blokkeren. Uit de effectieve werking van pilocarpine ongeacht de ziekteduur bij 60% van de patiënten met het syndroom van Sjögren blijkt dat de verminderde functie van de exocriene klieren niet eenvoudig het gevolg is van beschadiging van de klieren maar vooral van de verminderde mogelijkheid van acetylcholine om de M3-receptor te bereiken.

dat er een tweede gegeneraliseerde auto-immuunziekte aanwezig is. De diagnose secundair syndroom van Sjögren kan worden gesteld als er slechts 3 van de 6 onderdelen aanwezig zijn naast de andere auto-immuunziekte.

Volgorde van onderzoek

De vraag doet zich voor hoe de Europese criteria in de praktijk worden gebruikt voor het stellen van de diagnose. Eerst wordt nagegaan of de klachten van de ogen en de mond kenmerkend zijn voor het syndroom van Sjögren (zie tabel 3, onderdelen 1 en 2). Er wordt bloedonderzoek ingezet naar andere mogelijke oorzaken van de klachten en i.v.m. de diagnose worden antistoffen tegen SS-A/Ro en SS-B/La aangevraagd (figuur 6). Tevens wordt oogonderzoek afgesproken (Schirmertest en bengalsroodkleuring). Als alle uitslagen bekend zijn, zullen er van de criteria 2, 3 of 4 onderdelen aanwezig zijn. Bij 4 is de diagnose rond, bij 3 wordt het lipbiopt afgesproken (een focusscore ≥ 1 levert dan alsnog een zekere diagnose op) en bij 2 wordt geen verder onderzoek richting syndroom van

Prostaglandinesyntheseremmers

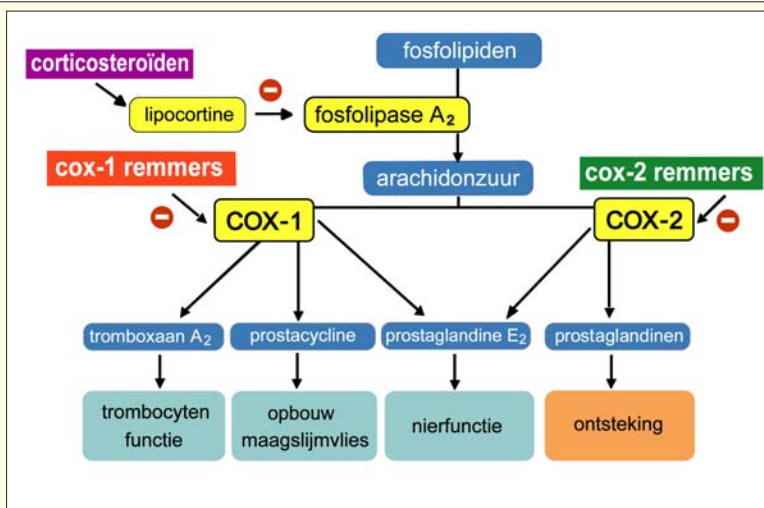
Er zijn diverse groepen ontstekingsremmende geneesmiddelen, zoals corticosteroiden, prostaglandinesyntheseremmers (NSAIDs) en andere (bv. hydroxychloroquine en colchicine).

Bij weefselbeschadiging wordt uit fosfolipiden van de membraan van leukocyten m.b.v. fosfolipase A₂ arachidonzuur gevormd wat m.b.v. cyclo-oxygenase-2 (cox-2) o.a. prostaglandinen (PG) vormt. Deze PG geven ontstekingsverschijnselen zoals pijn, koorts en vaatverwijding (figuur 7). PG-syntheseremmers verminderen de ontsteking omdat ze cox-2 remmen. Alle tot voor kort op de markt zijnde PG-syntheseremmers (kortheidshalve NSAIDs genoemd) remmen ook cyclo-oxygenase-1 (cox-1).

Voor de vorming van cox-1 is niet eerst weefselbeschadiging nodig; het wordt voortdurend gevormd en niet alleen door leukocyten. Cox-1 is o.a. nodig voor de vorming van PG die het maagslijmvlies in stand houden en voor de functie van bloedplaatjes. PG-remmers die ook cox-1 remmen veroorzaken daarom soms beschadiging van het maagslijmvlies en bij elke gebruiker is de bloedstelping gestoord. Deze ongelukkige combinatie is de oorzaak van de maagbloedingen die als bijwerking van de PG-remmers voorkomen. De kans hierop wordt kleiner als ook een protonpompremmer of misoprostol (herstelt enigszins het prostaglandine-effect op het maagslijmvlies) wordt gebruikt.

PG-remmers worden massaal gebruikt en vele zijn zonder recept verkrijgbaar. Er wordt geschat dat ze in de Verenigde Staten jaarlijks 16.500 dodelijke maag-darmbloedingen veroorzaken.¹⁵ Omgekeerd zou dit voor Nederland neerkomen op ong. 800 doden per jaar door gebruik van PG-remmers.

Sinds enkele jaren zijn er PG-remmers op de markt die selectief cox-2 remmen, de zgn. *coxibs*. Door het ontbreken van



Figuur 7. Schema van de effecten van prostaglandinesyntheseremmers op cyclo-oxygenase-1 en -2 (resp. cox-1 en cox-2).

het cox-1-effect is de kans op afwijkingen aan het maagslijmvlies veel kleiner en wordt de functie van de bloedplaatjes niet beïnvloed. De kans op maagbloedingen is daardoor meer dan de helft kleiner. Opgemerkt moet worden dat de coxibs soms wel maagklachten (dyspepsie) kunnen geven en dat ze bij nierfunctiestoornissen en hypertensie die door cox-2 bewerkstelligde compensatiemechanismen in de nier remmen.

Bij hart- en vaatziekten is vaak remming van de functie van bloedplaatjes (een cox-1 effect) gewenst. Dit kan veilig worden bereikt door lage doseringen "aspirine". Coxibs hebben dit effect niet en beschermen dus niet tegen hart- en vaatziekten. Gebleken is dat het risico op trombo-embolische events zelfs iets verhoogd is, mogelijk afhankelijk van dosis en duur van behandeling. Recent is echter ook gebleken dat de NSAIDs evenmin een beschermend effect hebben op hart en bloedvaten, maar evenals coxibs de kans op trombo-embolische events verhogen. Hart- en vaatziekten zijn dus een contra-indicatie voor zowel coxibs als NSAIDs.

Het beschermende effect van (een lage dosis) aspirine op hart en bloedvaten wordt teniet gedaan door de meeste NSAIDs, behalve waarschijnlijk diclofenac. De coxibs celecoxib en etoricoxib blokkeren ook de werking van aspirine niet.

Bekende bijwerkingen van de NSAIDs zoals urticariële reacties of AERD (Aspirin Exacerbated Respiratory Disease) treden meestal niet op bij de coxibs.¹⁷⁻²⁴

De conclusie is dat de beste keus voor een PG-syntheseremmer een coxib is. Contra-indicaties (hart- en vaatziekten, hypertensie, nierfunctiestoornis) zijn voor de coxibs dezelfde als voor de NSAIDs. Voordelen van coxibs in vergelijking met NSAIDs zijn dat ze de kans op maag-darmbloedingen met meer dan de helft verminderen, meestal kunnen worden gebruikt door mensen met averechtse reacties van luchtwegen en huid op NSAIDs, en dat ze aspirine niet onwerkzaam maken. Permanent gebruik en de hoogste doseringen dienen zoveel mogelijk te worden vermeden.

Sjögren afgesproken omdat het niet meer een zekere diagnose kan opleveren (zie ook het kader *Stroomdiagram voor de diagnose syndroom van Sjögren* op de vorige pagina)

Het komt regelmatig voor dat iemand minder dan 4 onderdelen van de criteria heeft. Als andere oorzaken van de klachten en afwijkingen zijn uitgesloten (tabel 4), kan het syndroom van Sjögren toch als enige aannemelijke verklaring overblijven. De verdere behandeling en controle is dan hetzelfde als bij personen die aan de criteria voldoen.

Behandeling

Door de grote variatie in klachten en afwijkingen kan de behandeling per patiënt grote verschillen vertonen, daarnaast komen er grote individuele verschillen voor in het effect van medicamenteuze behandeling. De noodzaak en mogelijkheid te behandelen hangt af van de afwijkingen, klachten en risico's. De volgende situ-

aties zijn mogelijk:

- behandeling is medisch noodzakelijk
- de patiënt(e) wil behandeling voor een klacht
- behandeling is niet nodig of gewenst

Deze indeling heeft het voordeel dat het duidelijk is waarom een behandeling wordt gegeven, wat de maat is voor het resultaat en of de behandeling na een bepaalde periode moet worden voortgezet of gestopt. De indicaties tot behandeling kunnen worden onderverdeeld in die voor ontsteking, droogte en overige indicaties.

Droogte

Het syndroom van Sjögren is vooral een exocrinopathie, een afwijking van de functie van exocriene klieren. Per definitie betreft dit de ogen en de mond, maar de droogte kan zich ook uiten in andere organen zoals de neus, bronchiën, vagina, huid en darmen.

Voor sommige organen is lokale behandeling mogelijk zoals voor de ogen (kunsttranen), de mond (kunst-

Behandeling met hydroxychloroquine (Plaquenil®)

Hydroxychloroquine (Plaquenil®) en chloroquine (Nivaquine®) behoren tot de veiligste geneesmiddelen met ontstekingsremmende en "disease-modifying" eigenschappen. Naast de oorspronkelijke toepassing bij de behandeling en preventie van malaria, worden ze al 50 jaar met succes toegepast bij de lange termijn behandeling van diverse chronische ziektebeelden zoals reumatoïde artritis en vormen van lupus erythematoses. Recente toepassingen betreffen o.a. het syndroom van Sjögren, sarcoidose, polymyositis en vasculitiden. Besproken wordt hydroxychloroquine (Hcq) maar chloroquine heeft ongeveer dezelfde werkingen en bijwerkingen, waarbij 6,5 mg Hcq overeenkomt met 3,0 mg chloroquine.

Bij het syndroom van Sjögren kan Hcq niet alleen voor ontstekingen maar ook voor klachten zonder objectief waarneembare afwijkingen worden gebruikt. Ontstekingen bij het syndroom van Sjögren die kunnen worden behandeld met Hcq zijn die van de speekselklieren, spieren, gewrichten, bloedvaatjes en zenuwen. Laboratoriumafwijkingen kunnen verbeteren zoals een verhoogde bloedbezinking, bloedarmoede en een verhoogd serum IgG. Hcq geeft ook vermindering van de kans op trombose door antifosfolipiden antistoffen, verlaging van het cholesterolgehalte en waarschijnlijk vermindert het de kans op een non-Hodgkin lymfoom. Klachten waarvoor een proefbehandeling zinvol is zijn o.a. ernstige gewrichts- en spierpijn, terugkerend griepgevoel of koorts en invaliderende moeheid.

Voor een juiste toepassing is kennis vereist van de eigenschappen van Hcq met betrekking tot de werking en bijwerkingen. Het duurt vaak 2-6 maanden voordat verbetering merkbaar is. De belangrijkste, maar te voorkomen, bijwerking bij lang gebruik is de maculopathie. Een maculopathie door Hcq is een dubbelzijdige afwijking van de retina (netvlies) met defecten in de gezichtsvelden. Bij vroege herkenning en stoppen van de medicatie herstellen de afwijkingen of nemen ze niet toe.

Het is essentieel te doseren op basis van het ideale lichaamsgewicht en de nierfunctie. Aanbevolen wordt niet hoger te gaan dan 6,5 mg/kg/dag Hcq of 3,0 mg/kg/dag chloroquine. Omdat chloroquines niet goed in vetweefsel worden opgenomen moet bij overgewicht het teveel aan vet niet worden meegeteld en worden gerekend met een lichaamsgewicht dat normaal zou zijn bij de lengte en het geslacht. Hoewel er geen oogafwijking bestaat waarbij Hcq niet mag worden gegeven (uitgezonderd een maculopathie door een chloroquine), wordt toch geadviseerd oogcontrole te doen in het eerste jaar van de behandeling. Dit hoeft niet vóór de behandeling te zijn omdat er nooit retina-afwijkingen door Hcq zijn beschreven bij een behandeling korter dan 9 maanden. Wanneer de volgende controle van het netvlies moet plaatsvinden hangt af van hoe hoog het risico op een maculopathie wordt ingeschat. Het risico wordt bepaald door de dosis, het ideale lichaamsgewicht, de nierfunctie en hoe lang Hcq al is gebruikt.

Een patiënt valt in de *laag-risicogroep* als de dosis niet boven de 6,5 mg/kg ideaalgewicht/dag Hcq is en het korter dan 5 jaar is gebruikt. Van groot belang hierbij is dat de bovengrens van 6,5 omlaag moet worden bijgesteld evenredig aan een eventuele verminderde nierfunctie.

Een patiënt valt in de *hoog-risicogroep* als de dosis boven de 6,5 (of lager als de nierfunctie verminderd is) mg/kg ideaalgewicht/dag Hcq is of men het langer dan 5 jaar heeft gebruikt.¹⁴

Voor de laag-risicogroep is oogcontrole na 5 jaar gebruik nodig, voor de hoog-risicogroep wordt jaarlijkse controle aangeraden.

Voor veel patiënten blijkt 400 mg Hcq per dag in de eerste drie maanden en 200 mg/dag daarna, goed te werken. Als de klachten bij de dosisverlaging terug komen kan afwisselend 200 en 400 mg per dag worden ingenomen of worden teruggegaan naar 400 mg/dag. Andere bijwerkingen komen eveneens weinig voor en zijn vooral overgevoelighedsreacties (rode huiduitslag, koorts), sneller verbranden in de zon, pigmentveranderingen in de huid en haaruitval (herstelt na stoppen). Psoriasis verergert meestal maar is geen absolute contra-indicatie. De eerste dagen van de behandeling is er soms wazig zien. Dit is onschuldig, heeft niets te maken met netvliesafwijkingen en kan vaak worden tegengegaan door de eerste week een halve dosering te gebruiken (meestal dus 200 mg/dag). Een zeldzame bijwerking van Hcq is dubbelzien en/of (toename van) spierzwakte. Dit kan wijzen op subklinische myasthenia gravis.

speeksel), de neus (zalf) en de huid (crème). Lokale behandeling kan, zeker bij milde klachten, voldoende effectief zijn. Nadelen zijn echter dat ze alleen plaatselijk werken en geen goede vervanging zijn van bv. het eigen traanvocht of speeksel.

Systemische behandeling heeft een belangrijke plaats in de behandeling van droogte. Voordelen zijn dat het de vorming bevordert van de eigen secreties met de beschermende stoffen en dat ze vaak werkt op meer dan één plaats. Nadelen zijn mogelijke bijwerkingen en dat ze nog niet voor iedereen werkzaam en/of geschikt zijn. Geneesmiddelen die voor systemische behandeling worden gebruikt zijn vooral pilocarpine en het niet in Europa verkrijgbare, cevimeline. Er kunnen ook gunstige effecten worden gezien van bromhexine 3x 8-16 mg/dag of N-acetylcysteïne 3x 200 mg/dag. Zonodig kan pilocarpine met deze laatste middelen worden gecombineerd. Lokale behandelingen worden eerst besproken. De behandeling met pilocarpine wordt apart besproken.

Bij veel patiënten kunnen de irritatieklachten van de ogen verbeteren met kunsttranen, bij voorkeur niet vaker dan 4x per dag. Als het resultaat onbevredigend is kan het nut hebben een ander merk te proberen. Sommige mensen verdragen bepaalde conserveermiddelen niet die zijn toegevoegd aan flesjes met kunsttranen. Het loont dan de moeite om kunsttranen te proberen met een ander conserveermiddel of om over te gaan

op kunsttranen zonder conserveermiddel. Deze worden geleverd in verpakkingen voor éénmalig gebruik of in een speciaal flesje (Comod-systeem) waarin ze drie maanden houdbaar zijn.

Mond

Voor de lokale behandeling van de mond zijn er kunstspeeksel in de handel, zoals bv. Xialine. Oral Balance is een gel die met name voor de nacht geschikt is. Nadeel is dat kunstspeeksel niet kan worden toegepast voor de problemen met het eten.

Droogte van de mond kan tandhals cariës veroorzaken. Het gebruik van fluortabletten en/of -applicatie en frequente tandheelkundige controles, bv. 1x per 3 maanden, is belangrijk om cariës te voorkomen.

Neus

Klachten van een droge neus kunnen worden behandeld met fysiologisch zout. Bij korsten kan een zalf met 10% Emserzout in oculentum simplex FNA of Nisita neuszalf worden gebruikt.

Longen

Droogte van de luchtwegen kan bronchitis sicca veroorzaken. Pilocarpine en/of bromhexine kan dit verbeteren.

Het is aannemelijk dat de droogte van de luchtwegen de kans op een infectie met bacteriën verhoogt.

Huid

Veel patiënten met het syndroom van Sjögren hebben een droge huid. Belangrijk zijn algemene adviezen om kort te douchen met niet te heet water. Daarnaast kan het aanbrengen na het douchen op de nog natte huid van een crème (20% vaselinum album in cremor lanette I FNA) de klachten aanzienlijk verbeteren.

Vagina

Droogte van de slijmvliezen van de vagina kan verschillende oorzaken hebben, zoals bv. de menopauze maar is ook een bekende uiting van het syndroom van Sjögren. Behandeling met pilocarpine verbetert bij ongeveer eenderde van de vrouwen de (klachten van) vaginale droogheid. Desgewenst kunnen glijmiddelen worden gebruikt zoals Sensilube.

Ontstekingen

Ontstekingen dienen in het algemeen te worden behandeld als ze beschadiging van een orgaan kunnen geven. Als dat pas op lange termijn is te verwachten, kan worden behandeld met hydroxychloroquine, gewoonlijk 3 maanden 400 mg/dag, daarna 200 mg/dag. Als onherstelbare orgaanbeschadiging op korte termijn dreigt, kan tijdelijke behandeling met corticosteroiden nodig zijn, bij voorkeur in combinatie met hydroxychloroquine om een aantal maanden later de behandeling met corticosteroiden weer te kunnen stoppen. Voor ontstekingen waarvan geen blijvende schade is te verwachten maar toch behandeling van de bijkomende klachten nodig is, komt een prostaglandinesynthaseremmer in aanmerking.

Ogen

Ontsteking van de traanklieren vraagt meestal niet om een aparte behandeling. Desgewenst kunnen de hierboven genoemde middelen worden gebruikt. Voor de ontsteking aan de voorzijde van de ogen kan de behandeling met de gewone kunststranen worden aangevuld met oogdruppels met een ontstekingsremmend middel zoals bv. diclofenac, naproxen of ciclosporine.

Mond

Infectie met *Candida albicans* kan een branderige, rode tong en kapotte mondhoeken veroorzaken. Tabletten werken vaak beter dan lokale behandeling, bv. 2-4 weken 150-200 mg fluconazol of 2x100 mg itraconazol. Als de infectie steeds terugkomt kan preventieve behandeling met fluconazol 150 mg 1x per week worden geprobeerd. Soms is de candida ongevoelig voor beide middelen en kan een combinatiebehandeling van 2 weken met 200 mg fluconazol en 250 mg terbinafine per dag bij veel patiënten de candidiasis alsnog genezen.

Candidiasis is voor een deel het gevolg van de droogte van de mond en behandeling met pilocarpine kan de kans hierop verkleinen.

Speekselklieren

Ongeveer 1/3 van de Sjögrenpatiënten heeft last van enkel- of dubbelzijdige zwelling van de grote speekselklieren. Soms is de zwelling erg hinderlijk of pijnlijk en is behandeling nodig. Bedacht moet worden dat infecties en maligniteiten ook de oorzaak kunnen zijn. Het beloop is een belangrijke aanwijzing voor de meest waarschijnlijke oorzaak van de zwelling. Zwellingen door het syndroom van Sjögren zelf vertonen meestal een langzaam golvend beloop met intervallen van 3-12 maanden of langer. Hydroxychloroquine met pilocar-

pine en/of bromhexine kan effectief zijn. Soms is een korte (bv. 1-2 weken) behandeling met corticosteroiden zinvol.

Zwellingen die van de ene op de andere dag ontstaan zijn het gevolg van bacteriële infectie. Ze ontstaan door ophoping van taai speeksel in enigszins misvormde afvoergangen van de speekselklieren. Direct behandelen met antibiotica (bv. doxycycline, amoxicilline of cotrimoxazol) kan de schade beperken en snelle verbetering geven. Vaak kunnen patiënten de infecties voorkomen door 's morgens de speekselklieren 5 minuten te masseren en pilocarpine te gebruiken. Zwellingen kunnen ook een uiting zijn van een non-Hodgkin lymfoom en bij verdenking hierop is immunohistologisch onderzoek nodig. Als zwellingen steeds een probleem vormen en een verhoogd risico bestaat op een non-Hodgkin lymfoom (hoge BSE, antistoffen tegen SS-A/Ro en/of SS-B/La, mono- of oligoklonale afwijkingen), kan verwijdering van de glandula parotis de enige oplossing zijn.

Gewrichten en spieren

Bij de afweging om te behandelen voor artritis dient in aanmerking te worden genomen dat de gewrichten door het syndroom van Sjögren vrijwel nooit worden beschadigd. Als er een tweede gegeneraliseerde auto-immuunziekte is, moet worden nagegaan of de artritis daarmee samenhangt. In het algemeen zal artritis door reumatoïde artritis worden behandeld om beschadiging van de gewrichten te voorkomen. Uit eigen onderzoek is gebleken dat voor het vroeg opsporen van reumatoïde artritis bij Sjögrenpatiënten de test op reumafactoren niet bruikbaar is. Deze is bij 40% van de Sjögrenpatiënten positief waarvan 98% geen reumatoïde artritis heeft of krijgt. De test op antistoffen tegen cyclisch gecitruillineerd peptide (anti-CCP) daarentegen is een gevoelige en specifieke indicator voor reumatoïde artritis bij Sjögrenpatiënten.¹¹

Spierontsteking (myositis) is zeldzaam en lichte vormen behoeven geen behandeling of kunnen worden behandeld met hydroxychloroquine.

Longen

Longembolie kan een complicatie zijn van het antifosfolipiden syndroom en wordt behandeld met antistolling. De longen kunnen infiltraten bevatten met lymfocyten, te vergelijken met die in de speeksel- en traanklieren, de lymfocyttaire interstitiële pneumonitis. Hiervoor is meestal behandeling met prednison nodig is, soms aangevuld met azathioprine. Lichte vormen kunnen goed reageren op hydroxychloroquine. Er kan in de longen een non-Hodgkin lymfoom door ontstaan.

Huid

Huidafwijkingen door blootstelling aan zonlicht kunnen vaak worden behandeld met hydroxychloroquine 200 mg/dag. Door hydroxychloroquine wordt de huid echter soms gevoeliger voor zonverbranding en een eventuele psoriasis kan verergeren.

Nieren

Er kunnen tenminste drie verschillende nierafwijkingen voorkomen. Interstitiële nefritis geeft meestal geen verminderde nierfunctie. Behandeling is dan alleen nodig voor de eventuele bijkomende acidose, hypokaliëmie (geeft spierzwakte, soms paralyse) of hyperventilatie.

Glomerulonefritis is bij Sjögren zeldzaam, in tegenstelling tot bij lupus erythematoses disseminatus

(LED). Behandeling is afhankelijk van het type glomerulonefritis en vergelijkbaar met die bij patiënten met LED.

Een ander nierprobleem kan zich voordoen als uiting van het antifosfolipiden syndroom, waarbij microtrombi (multipole) ischemische afwijkingen kunnen veroorzaken. De behandeling bestaat uit antistolling met INR-streefwaarde van 3,0 - 3,5.

Bloedvaten

Vasculitis komt bij een kwart van de patiënten met het syndroom van Sjögren voor, gewoonlijk als hypersensitivity vasculitis (leukocytoclastische vasculitis) met bv. urticaria of purpura aan vooral de onderbenen. Milde vormen behoeven gewoonlijk geen behandeling. Bij hinderlijke klachten (bv. pijn, koorts) en/of complicaties (bv. ulcera of neuropathie) is behandeling mogelijk met bv. hydroxychloroquine, colchicines of dapson. Als de vasculitis hierop onvoldoende verbetert komen, bij voorkeur tijdelijk, cyclosporine, azathioprine of corticosteroiden in aanmerking.

Trombopenie en antifosfolipiden syndroom

Trombopenie komt bij ong. 10% van de Sjögrenpatiënten voor en behoeft alleen te worden behandeld bij gevaar voor bloedingen met corticosteroiden en/of intraveneuze gammaglobulinen (IgG). Bij onvoldoende resultaat komt verwijdering van de milt in aanmerking.

Ernstige auto-immuuntrombopenie is zeldzaam en is verdacht voor lupus erythematoses disseminatus.

Trombopenie kan ook samenhangen met antifosfolipiden antistoffen (antifosfolipiden syndroom, APS) en is dan meestal betrekkelijk mild. Het APS kan zich ook uiten als recidiverende arteriële en/of veneuze trombose (longembolie, hersentrombose, aseptische botnecrose) en allerlei problemen in de zwangerschap. Behandeling bestaat uit reguliere antistolling, tijdens zwangerschap met laagmoleculaire heparine. De trombopenie bij APS kan goed reageren op 38-120 mg carbasalaatcalcium per dag hoewel deze behandeling niet kan worden gestart in een periode met sterke bloedingneiging.

Fenomeen van Raynaud

Essentieel bij de behandeling van het fenomeen van Raynaud is het warmhouden van het gehele lichaam. Roken dient absoluut te worden nagelaten. Geneesmiddelen kunnen verbetering geven, eventueel alleen 's winters, zoals ketanserine bv. 1-3x 20 mg /dag of nifedipine retard bv. 2x 10 mg/dag. Soms moet deze behandeling worden gestaakt wegens hoofdpijnklachten of bloeddrukdaling. Als er zweertjes aan de handen of voeten zijn kan 38 mg/dag carbasalaatcalcium de genezing bespoedigen en nieuwe ulcera voorkomen. Ernstige vormen kunnen waarschijnlijk worden behandeld met bosentan, een geneesmiddel dat o.a. vernauwing van bloedvaten tegengaat.

Prognose

Het beloop van de ziekte verschilt per persoon. De klachten en afwijkingen vertonen vaak, zonder herkenbare aanleiding, een golvend beloop. De meest ingrijpende klacht is vaak de moeheid, gevolgd door irritatie van de ogen en droge mond.

In grote lijnen is het beloop van de ziekte vaak stabiel. Sommige patiënten hebben na verloop van tijd nauwelijks last van de ziekte en kunnen er, met kleine aanpassingen, goed mee omgaan. Anderen hebben

steeds grote problemen. De meeste Sjögrenpatiënten zitten hier tussenin.

De ziekte is gewoonlijk niet levensbedreigend en de levensverwachting normaal. De moeheid, oogirritatie en mondproblemen hebben echter een grote negatieve invloed op de quality of life.^{25,26} Deze gevolgen van de ziekte worden vaak onderschat. Soms komen ernstige complicaties voor zoals het non-Hodgkin lymfoom, lymfocytair interstitiële pneumonitis of glomerulonefritis.

Conclusie

Het syndroom van Sjögren is een veel voorkomende ziekte. De diagnose wordt vaak met vele jaren vertraging gesteld. Verwarring is mogelijk met lupus erythematoses disseminatus of subacute cutane lupus erythematoses. Voor de diagnose worden algemeen de Europese criteria gebruikt. Het syndroom van Sjögren is gekenmerkt door de betrokkenheid van de traan- en speekselklieren maar vrijwel alle organen kunnen daarnaast bij de ziekte zijn betrokken. Veel aspecten van de ziekte zijn goed te behandelen, o.a. met pilocarpine en hydroxychloroquine.

De prognose van de ziekte is qua levensverwachting goed maar de kwaliteit van het leven is ernstig aangetast bij een belangrijk deel van de patiënten. De belangrijkste complicatie van de ziekte is een non-Hodgkin lymfoom bij 5-8% van de patiënten.

Literatuur

1. Dafni UG, Tzioufas AG, Staikos P, *et al.* Prevalence of Sjogren's syndrome in a closed rural community. *Ann Rheum Dis* 1997;56:521-5.
2. Thomas E, Hay EM, Hajeer A, Silman AJ. Sjogren's syndrome: a community-based study of prevalence and impact. *Br J Rheumatol* 1998;37:1069-76.
3. Tomsic M, Logar D, Grmek M, *et al.* Prevalence of Sjogren's syndrome in Slovenia. *Rheumatology (Oxford)* 1999;38:164-70.
4. Bjerrum KB. Keratoconjunctivitis sicca and primary Sjogren's syndrome in a Danish population aged 30-60 years. *Acta Ophthalmol Scand* 1997; 75:281-6.
5. van de Merwe J, Kamerling R, Arendsen E, *et al.* Sjogren's syndrome in patients with interstitial cystitis. *J Rheumatol* 1993;20:962-6.
6. van de Merwe JP, Arendsen HJ. Interstitial cystitis: a review of immunological aspects of the aetiology and pathogenesis, with a hypothesis. *BJU Int* 2000;85:995-9.
7. van de Merwe JP, Yamada T, Sakamoto Y. Systemic aspects of interstitial cystitis, immunology and linkage with autoimmune disorders. *Int J Urol* 2003;10 Suppl:S35-8.
8. Haneji N, Nakamura T, Takio K, *et al.* Identification of alpha-fodrin as a candidate autoantigen in primary Sjogren's syndrome. *Science* 1997; 276:604-7.
9. Robinson CP, Brayer J, Yamachika S, *et al.* Transfer of human serum IgG to nonobese diabetic Igmu null mice reveals a role for autoantibodies in the loss of secretory function of exocrine tissues in Sjogren's syndrome. *Proc Natl Acad Sci U S A* 1998;95(13):7538-43.
10. Vitali C, Bombardieri S, Jonsson R, *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;61:554-8.
11. van Noord C, Hooijkaas H, Dufour-van den Goorbergh BCM, van Hagen MP, van Daele PLA, van de Merwe JP. The diagnostic value of anti-cyclic citrullinated peptide antibodies in patients with Sjogren's syndrome to detect rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis* 2005;64:160-2.
12. Vivino FB, Al-Hashimi I, Khan Z, *et al.* Pilocarpine tablets for the treatment of dry mouth and dry eye symptoms in patients with Sjogren syndrome: a randomized, placebo-controlled, fixed-dose, multicenter trial. P92-01 Study Group. *Arch Intern Med* 1999;159:174-81.
13. Vivino FB. The treatment of Sjogren's syndrome patients with pilocarpine tablets. *Scand J Rheumatol Suppl* 2001(115):1-9; discussion 9-13.
14. Marmor MF, Carr RE, Easterbrook M, *et al.* Recommendations on screening for chloroquine and hydroxychloroquine retinopathy: a report by the American Academy of Ophthalmology. *Ophthalmology* 2002;109:1377-82.
15. Wolfe MM, Lichtenstein DR, Singh G. Gastrointestinal toxicity of non-steroidal antiinflammatory drugs. *N Engl J Med* 1999; 340:1888-99.
16. Woessner KM, Simon RA, Stevenson DD. The safety of celecoxib in patients with aspirin-sensitive asthma. *Arthritis Rheum* 2002;46:2201-6.
17. West PM, Fernandez C. Safety of COX-2 inhibitors in asthma patients with aspirin hypersensitivity. *Ann Pharmacother* 2003;37:1497-501.
18. Dahlen B, Szczeklik A, Murray JJ. Celecoxib in patients with asthma and aspirin intolerance. The Celecoxib in Aspirin-Intolerant Asthma Study Group. *N Engl J Med* 2001; 344:142.
19. Szczeklik A, Nizankowska E, Bochenek G, *et al.* Safety of a specific

- COX-2 inhibitor in aspirin-induced asthma. *Clin Exp Allergy* 2001;31:219-25.
21. Stevenson DD, Simon RA. Lack of cross-reactivity between rofecoxib and aspirin in aspirin-sensitive patients with asthma. *J Allergy Clin Immunol* 2001;108:47-51.
 22. Sanchez-Borges M, Capriles-Hulett A, Caballero-Fonseca F. NSAID-induced urticaria and angioedema: a reappraisal of its clinical management. *Am J Clin Dermatol* 2002;3:599-607.
 23. Sanchez-Borges M, Capriles-Hulett A, Caballero-Fonseca F. Cutaneous reactions to aspirin and nonsteroidal antiinflammatory drugs. *Clin Rev Allergy Immunol* 2003;24:125-36.
 24. Bavbek S, Celik G, Ozer F, *et al.* Safety of selective COX-2 inhibitors in aspirin/nonsteroidal anti-inflammatory drug-intolerant patients: comparison of nimesulide, meloxicam, and rofecoxib. *J Asthma* 2004;41:67-75.
 25. Barendregt PJ, Visser MR, Smets EM, *et al.* Fatigue in primary Sjogren's syndrome. *Ann Rheum Dis* 1998;57:291-5.
 26. Godaert GL, Hartkamp A, Geenen R, *et al.* Fatigue in daily life in patients with primary Sjogren's syndrome and systemic lupus erythematosus. *Ann N Y Acad Sci* 2002;966:320-6.