



**MINISTERUL SĂNĂTĂȚII, MUNCII ȘI PROTECȚIEI SOCIALE
AL REPUBLICII MOLDOVA**

Sindromul Sjogren la adult

Protocol clinic național

PCN - 294

Chișinău 2018

**Aprobat prin ședința Consiliului de experți al Ministerului Sănătății al Republicii
Moldova din 30.03.2017, proces verbal nr. 1**

**Aprobat prin ordinul Ministerului Sănătății, Muncii și Protecției Sociale
al Republicii Moldova nr.18 din 11.01.2018 cu privire la aprobarea
Protocolului clinic național „Sindromul Sjogren la adult”**

Elaborat de colectivul de autori:

Liliana Groppa	USMF „Nicolae Testemițanu”
Svetlana Agachi	USMF „Nicolae Testemițanu”
Ala Pascari-Negrescu	USMF „Nicolae Testemițanu”
Elena Deseatnicova	USMF „Nicolae Testemițanu”
Serghei Popa	USMF „Nicolae Testemițanu”
Larisa Rotaru	USMF „Nicolae Testemițanu”
Eugeniu Russu	USMF „Nicolae Testemițanu”
Daniela Cepoi-Bulgac	USMF „Nicolae Testemițanu”

Recenzenți oficiali:

Victor Ghicavii	Catedră farmacologie și farmacologie clinică, USMF „Nicolae Testemițanu”
Ghenadie Curocichin	Catedra medicina de familie, USMF „Nicolae Testemițanu”
Valentin Gudumac	Catedră medicina de laborator, USMF „Nicolae Testemițanu”
Vladislav Zara	Agenția Medicamentului și Dispozitivelor Medicale
Maria Cumpănă	Consiliul Național de Evaluare și Acreditare în Sănătate
Diana Grosu-Axenti	Compania Națională de Asigurări în Medicină

CUPRINS

ABREVIERILE FOLOSITE ÎN DOCUMENT	4.
PREFAȚĂ	5.
A. PARTEA INTRODUCȚIVĂ	5.
A.1. Diagnosticul.	5.
A.2. Codul bolii (CIM 10).....	5.
A.3. Utilizatorii	5.
A.4. Scopurile protocolului	5.
A.5. Data elaborării protocolului	6.
A.6. Data următoarei revizuirii	6.
A.7. Lista și informațiile de contact ale autorilor și ale persoanelor ce au participat la elaborarea protocolului	6.
A.8. Definițiile folosite în document	7.
A.9. Informația epidemiologică	7.
B. PARTEA GENERALĂ	8.
B.1. Nivelul de asistență medicală primară	8.
B.2. Nivelul de asistență medicală specializată de ambulator (reumatolog).....	10.
B.3. Nivelul de asistență medicală spitalicească	12.
C. 1. ALGORITME DE CONDUITĂ	14
C.1.1. Metodele diagnostice ale manifestărilor principale ale SSj	14.
C.1.2. Principiile tratamentului sindromului Sjogren (SSj).....	15.
C.2. DESCRIEREA METODELOR, TEHNICILOR ȘI PROCEDURILOR	16.
C.2.1. Clasificarea SSj	16.
C.2.2. Criteriile de diagnostic ale SSj.....	16.
C.2.3. Conduita pacientului cu SSj.....	17.
C.2.3.1. Anamneza	18.
C.2.3.2. Examenul fizic	18.
C.2.3.3. Investigațiile paraclinice	21.
C.2.3.4. Diagnosticul diferențial	25.
C.2.3.5. Criteriile de spitalizare	26.
C.2.3.6. Tratamentul pacienților cu SSj.....	26.
C.2.3.7. Complicațiile SSj	29.
C.2.3.8. Supravegherea pacienților cu SSj.....	29.
D. RESURSELE UMANE ȘI MATERIALE NECESARE PENTRU RESPECTAREA PREVEDERILOR PROTOCOLULUI	29.
D.1. Instituțiile de asistență medicală primară	29.
D.2. Instituțiile/secțiile de asistență medicală specializată de ambulatoriu.....	30.
D.3. Instituțiile de asistență medicală spitalicească: secțiile de reumatologie ale spitalelor municipale și republicane	31.
E. INDICATORII DE PERFORMANȚĂ CONFORM SCOPURILOR PROTOCOLULUI	32.
ANEXE	33.
Anexa 1. Scorul activității bolii.....	33.
Anexa 2. Fișa de observație la medicul reumatolog (serviciul ambulator)	36.
BIBLIOGRAFIE	37.
Ghidul pacientului cu Sindromul Sjogren	39.

ABREVIERILE FOLOSITE ÎN DOCUMENT

ACR	Colegiul American de Reumatologie (<i>American College of Rheumatology</i>)
AINS	Antiinflamatoare nesteroidiene
ANA	Anticorpi antinucleari
Anti-CCP	Anticorpi antiptid ciclic citrulinat
Anti SSB (La)	Antigenul B anti – sindrom Sjogren corelat (Anti Sjogren’s – syndrome-related antigen B (Lane))
Anti SSA(Ro)	Antigenul A anti – sindrom Sjogren corelat (Anti Sjogren’s – syndrome-related antigen A (Robert))
ALT	Alaninaminotransferaza
ANCA	Anticorpi față de citoplasma neutrofilelor
AR	Artrita reumatoidă
AST	Aspartataminotransferaza
BMȚC	Boala mixtă a țesutului conjunctiv
CF	Clasa funcțională
CPK	Creatininfosfokinaza
DM	Dermatomiozita
ECG	Electrocardiograma
EcoCG	Ecocardiograma
FR	Factorul reumatoid
FGDS	Fibrogastroduodenoscopia
GCS	Glucocorticosteroizi
HCQ	Hidroxiclorochina
HBV	Virusul hepatic B
HCV	Virusul hepatic C
HIV	Virusul imunodeficienței umane
HTLV-1	Human T-Cell Lymphotropic Virus -1
LES	Lupusul eritematos systemic
LDH	Lactatdehidrogenaza
PCR	Proteina C – reactiva
RMN	Rezonanța Magnetică Nucleară
SICCA	Alianța Clinică de Colaborare Internațională a Investigatorilor Sindromului Sjogren (The Sjogren’s International Collaborative Clinical Alliance Investigators)
SS	Sclerodermia sistemică
SNP	Sistemul nervos periferic
SSj	Sindromul Sjogren
TC	Tomografia computerizată

PREFAȚĂ

Acest protocol a fost elaborat de grupul de lucru al Ministerului Sănătății al Republicii Moldova, constituit din specialiștii Clinicii Medicale Disciplina de reumatologie și nefrologie a Universității de Stat de Medicină și Farmacie „Nicolae Testemițanu”. Protocolul național este elaborat în conformitate cu ghidurile internaționale actuale privind Sindromul Sjogren la adulți și va servi drept bază pentru elaborarea protocoalelor instituționale (extras din protocol național aferent pentru instituția dată, fără schimbarea structurii, numerotației capitolelor, tabelelor, figurilor, casetelor etc.), în baza posibilităților reale ale fiecărei instituții în anul curent. La recomandarea Ministerului Sănătății al Republicii Moldova pentru monitorizarea protocoalelor instituționale pot fi folosite formulare suplimentare, care nu sunt incluse în protocolul național.

A.1. Diagnosticul: Sindromul Sjogren la adult

Exemplu de formulare a diagnosticului: 1. Sindromul Sjogren primar, evoluție cronică, stadiu desfășurat, activitate medie cu afectarea glandelor salivare (parotită bilaterală parenchimotoasă), cu hipofuncție, cu afectarea oculară (keratoconjunctivită) cu insuficiență lacrimogenă st II, cu afectarea articulațiilor (artrită non-erozivă recidivantă), sindrom Raynaud.

A. 2. Codul bolii (CIM 10):

M 35.0 Sindromul uscat (Sjogren)

Sindromul Sjogren

cu keratoconjunctivită + (H19.3*);

cu afectarea plămânilor +(J99.1*);

cu miopatie+(G73.7*);

cu afectarea tubulo-interstițială a rinichilor+(N16.4*).

A.3. Utilizatorii:

- Oficiile medicilor de familie (medici de familie și asistentele medicilor de familie).
- Centrele de sănătate (medici de familie).
- Centrele medicilor de familie (medici de familie).
- Centrele consultative raionale (reumatologi).
- Asociațiile medicale teritoriale (medici de familie și reumatologi).
- Secțiile de boli interne ale spitalelor regionale și republicane (interniști).
- Secțiile de reumatologie ale spitalelor regionale și republicane (reumatologi).

Notă: Protocolul la necesitate poate fi utilizat și de alți specialiști.

A.4. Scopurile protocolului:

1. A spori numărul pacienților cu SSj, care să beneficieze de asistență educațională, referitoare la maladia respectivă, în instituțiile de asistență medicală primară și în instituțiile de asistență medicală de staționar.

2. A ameliora diagnosticarea precoce a SSj primar și secundar.

3. A perfecți calitatea examinării clinice și paraclinice a pacienților cu SSj.

4. A crește numărul de pacienți cu SSj la care boala este tratată adecvat și complex.

5. A ameliora supravegherea pacienților cu SSj de către medicul de familie și medicii specialiști (medici interniști, reumatologi, oftalmologi, nefrologi)

6. A depista la etape precoce dezvoltarea limfomului malign la pacienții cu SSj.

7. A reduce rata complicațiilor în SSj.




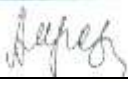

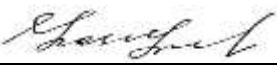
A.5. Data elaborării protocolului: ianuarie 2018

A.6. Data următoarei revizuirii: 2020

A.7. Lista și informațiile de contact ale autorilor și ale persoanelor care au participat la elaborarea protocolului

Numele	Funcția deținută
Liliana Groppa	d.h.ș.m., profesor universitar, șef Disciplina de reumatologie și nefrologie a Departamentului Medicina Interna, IP USMF „Nicolae Testemitanu”, Președintele Societatii Medicilor Interniști a RM
Ala Pascari-Negrescu	d.ș.m., conferențiar universitar, Disciplina de reumatologie și nefrologie a Departamentului Medicina Interna, IP USMF „Nicolae Testemitanu”
Svetlana Agachi	d.ș.m., conferențiar universitar, Disciplina de reumatologie și nefrologie a Departamentului Medicina Interna, IP USMF „Nicolae Testemitanu”
Elena Deseatnicova	d.ș.m., conferențiar universitar, Disciplina de reumatologie și nefrologie a Departamentului Medicina Interna, IP USMF „Nicolae Testemitanu”
Larisa Rotaru	d.ș.m., conferențiar universitar, Disciplina de reumatologie și nefrologie a Departamentului Medicina Interna, IP USMF „Nicolae Testemitanu”
Eugeniu Russu	d.ș.m., conferențiar universitar, Disciplina de reumatologie și nefrologie a Departamentului Medicina Interna, IP USMF „Nicolae Testemitanu”
Daniela Cepoi-Bulgac	asistent universitar, Disciplina de reumatologie și nefrologie a Departamentului Medicina Interna, IP USMF „Nicolae Testemitanu”

Protocolul a fost discutat și aprobat

Denumirea	Persoana responsabilă – semnătura
Comisia Științifico-Metodică de Profil „Reumatologia”	
Asociația Medicilor de Familie din RM	
Agenția Medicamentului și Dispozitivelor Medicale	
Consiliul de Experti al MS RM	
Consiliul Național de Evaluare și Acreditare în Sănătate	
Compania Națională de Asigurări în Medicină	

A. 8. Definițiile folosite în document

Sindromul Sjogren primar (boala Sjogren) – este o afecțiune sistemică autoimună de etiologie necunoscută, caracterizată prin disfuncția și lezarea glandelor exocrine, în particular a glandelor salivare și lacrimale (*exocrinopatie autoimună*). [2, 3, 9]

Sindromul Sjogren secundar - reprezintă disfuncția și lezarea glandelor salivare și lacrimale (*exocrinopatie autoimună*), similară cu cea din Sindromul Sjogren primar, ce se dezvoltă în cadrul altor maladii autoimune: reumatologice (artrita reumatoidă, LES, boala mixtă a țesutului

conjunctiv), boli autoimune hepatice (hepatite cronice, ciroza biliară primitivă) și, mai rar, în alte afecțiuni cu mecanism autoimun. [2, 3, 13]

Overlap-sindrom: asocierea SSj cu semnele clinice ale artritei reumatoide, dermatomiozitei, lupusului eritematos sistemic, sclerodermiei [2, 3].

A.9. Informația epidemiologică

SSj are răspândire geografică relativ uniformă fără preferințe rasiale sau etnice deosebite. Poate debuta la orice vârstă, dar mai frecvent afectează femeile în a IV și a V-a decade ale vieții. Raportul femei : bărbați este de aproximativ 9 : 1. Mult mai rar este remarcată în rândul copiilor [3, 4].

Conform diferitor statistici sindromul Sjogren afectează 0.1-3% din populație. În Suedia este determinată o incidență de 2,7%. În Grecia, folosindu-se chestionare validate pentru această boală, a fost înregistrat un sindrom Sjogren definit la 0,6% și unul probabil la 3% din femei. Incidența și prevalența bolii în Republica Moldova este similară cu cea mondială. [4, 9].

SSj este o afecțiune cronică cu evoluție progresivă. Rata mortalității este de aproximativ 1,15%.

Printre pacienții cu SSj incidența limfomului non-Hodgkin este de 4.3%, de 18.9 ori mai mare decât în populația generală. Vârsta medie de depistare a limfomului este de 58 ani. Perioada medie de la debutul SSj și dezvoltarea limfomului non-Hodgkin este de 7.5 ani. [13].

B. PARTEA GENERALĂ

B.1 Nivel de asistență medicală primară		
Descriere (moduri)	Motive (reper)	Pași (modalități și condiții de realizare)
I	II	III
1. Profilaxia		
1.1. Profilaxia primară a sindromului Sjogren primar și secundar	Prevenirea sindromului Sjogren atât primar cât și secundar nu este încă posibilă.	
1.2. Profilaxia secundară a sindromului Sjogren	Micșorarea numărului de exacerbări a SSj. Prevenirea complicațiilor afectării glandulare și extraglandulare.	Evitarea unor factori care ar putea fi implicați în agravarea sindromului <i>sicca</i> și în accelerarea complicațiilor SSj (vînt, fum, lentile) cât și aplicarea unor măsuri de protecție (umidificator în locuință, ochelari speciali, consum frecvent de lichide, igiena bucală și al.) Caseta 16 Terapia adecvată și complexă a bolii (Casetele 15, 16) Algoritmul C1.2., Tabelul 2.
2. Diagnosticul		
2.1. Suspectarea diagnosticului de SSj Vezi C.1., C.2.1., C.2.2. C.2.3. Algoritmul C.1.1.	Recunoașterea semnelor SSj: sindromul <i>sicca</i> (sindromul uscat), tumefacția glandelor parotide, submandibulare, lacrimale, caracteristică pentru SSj), cât și a semnelor sugestive de afectare extraglandulară, importante în stabilirea diagnosticului precoce al maladiei.	Obligatoriu: · Anamneza (Caseta 7) · Examenul fizic (Casetele 8, 9, 10) · Examenul paraclinic (Tabelul 1, Casetele 11,12) · Diagnosticul diferențial (Caseta 13).
2.2. Deciderea consultului specialistului reumatolog și/sau spitalizării pentru confirmarea diagnosticului de SSj. C.2.3.5		Recomandarea consultației specialistului pacienților cu SSj primar depistată sau suspectată Evaluarea criteriilor de spitalizare (Casetele 5,14).
3. Tratamentul C.2.3.6.		
3.1. Tratamentul nemedicamentos Modificarea stilului de viață permite evitarea afectărilor sistemice grave și a complicațiilor Obligatoriu: · Efectuează medicul de familie (Casetele 15, 16)		
3.2. Tratamentul medicamentos		
3.2.1. Tratamentul manifestărilor glandulare	Se va efectua în toate cazurile pentru a reduce manifestările sindromului <i>sicca</i> .	Obligatoriu: Va fi inițiat de către medicul de familie și verificat ulterior de către specialiști (Caseta 16, Tabelul 2)

3.2.2. Tratamentul manifestărilor sistemice extraglandulare	La toți pacienții, în dependență de manifestările sistemice extraglandulare, de severitatea lor.	Obligatoriu: Va fi inițiat și supravegheat de către specialist (Tabelul 2, Algoritmul 1.2.).
3.2.3. Tratamentul complicațiilor	Se indică la toți pacienții cu complicațiile SSj (adăugător la terapia manifestărilor sindromului <i>sicca</i> și a manifestărilor extraglandulare sistemice)	Inițial se indică de medic specialist (Caseta 17, Tabelul 2, Algoritmul 1.2.)
3.2.4. Decizia asupra tacticii de tratament: staționar sau ambulator. C.2.3.5.		Obligatoriu: De către medicul specialist (Casetele 14,15).
4. Supravegherea		
4.1. Supravegherea cu evaluarea activității bolii, afectărilor organelor și sistemelor în cadrul SSj. C.2.3.8.	Evaluarea eficacității tratamentului administrat în evoluția clinică și paraclinică a bolii. Aprecierea progresiei sindromului uscat și prezența complicațiilor. Depistarea precoce a leziunilor viscerale. Evaluarea siguranței tratamentului și prevenirea reacțiilor adverse.	Obligatoriu: Se va efectua de către medicul de familie și medicii specialiști (Caseta 18, Tabelul 2, Anexa 1).
4.2. Deciderea schimbării terapiei		Numai conform recomandărilor specialistului (Caseta18, Anexa1).
5. Recuperarea		Conform programelor existente de recuperare și recomandărilor specialiștilor(Caseta15,Tabelul2)

**Cevimelineum*- nu este înregistrat în Nomenclatorul de Stat al medicamentelor, este prezent în recomandările internaționale

B.2. Nivelul de asistență medicală specializată de ambulator (reumatolog)

Descriere (măsuri)	Motivele (reper)	Pașii (modalități și condiții de realizare)
I	II	III
1. Diagnosticul		
1.1. Confirmarea diagnosticului de SSj, aprecierea stadiului și activității bolii, caracterului primar sau secundar. C.2.1. – C.2.3.4. Algoritmul C1.1.	Diagnosticul precoce al semnelor clinice proprii atât SSj primar cât și a celui secundar, determinarea manifestărilor sicca de ordin glandular și extraglandular (sistemic) sunt importante în stabilirea diagnosticului, selectarea tratamentului adecvat.	Obligatoriu: · Anamneza (Casetele 1,2,3,4,5,6,7,10) · Examenul fizic (Casetele 8,10) · Examenul paraclinic (Casetele 9, 11, Tabelul1, Algoritmul C 1.1.) · Diagnosticul diferențial (Casetele 2,3,5,10,13), Algoritmul C.1.1. · Evaluarea sindromului sicca glandular și asocierea manifestărilor sistemice. (Casetele 8, 9,11, tabelul1). Determinarea necesității

		consultului pacientului de către alți specialiști: oftalmolog, pulmonolog, stomatolog et al.
Decizia referitor la modul de tratament: ambulator sau staționar. C 2.3.5.		Evaluarea criteriilor de spitalizare (Caseta 14)
2. Tratamentul C.2.3.6.		
2.1. Tratamentul nemedicamentos	Scopul este de a reduce intensitatea sindromului <i>sicca</i> și de a preveni apariția unor complicații, de a ameliora calitatea vieții pacienților.	Obligatoriu: Recomandări efectuate de la prima adresare (Casetele 15, 16).
2.2. Tratamentul medicamentos C 2.3.6.	Scopul tratamentului – reducerea sau stoparea procesului autoimun, inflamator, a modificărilor patologice intervenite.	
2.2.1. Tratamentul local al sindromului sicca	Este indicat tuturor pacienților cu SSj fie primar fie secundar cu scopul de a reduce semnele clinice ale xerostomiei, xeroftalmiei, și al. manifestări ale sindromului uscat.	Obligatoriu: - Agoniștii muscarinici (<i>Pilocarpinum*</i> , <i>Cevimelinum</i>); - <i>Substituenți de lacrimi, substituenți de salivă.</i> Recomandabil: - Cyclosporinum–topic (0,05%) - <i>Substanțe de lubrifiere vaginală</i> (Tabelul 2).
2.2.2. Tratamentul sistemic al sindromului sicca și al leziunilor sistemice.		
2.2.2.1. Antimalaricele	Se indică tuturor pacienților cu SSj în scop remisiv	Obligatoriu: <i>Hydroxychloroquinum</i> (HCQ) (Tabelul 2).
2.2.2.2. Imunosupresoarele	Vor fi recomandate în cazuri individuale de SSj cu afectare articulară, vasculită.	Recomandabil: <i>Methotrexatum</i> , <i>Azathioprinum</i> și <i>Cyclosporinum</i> . (Tabelul 2).
2.2.2.3. Glucocorticoesteroizii	Se vor indica la pacienții cu afecțiuni articulare, pulmonare, tubulo-insterșițiale.	Recomandabil: - <i>Prednisolonum</i> - <i>Methylprednisolonum</i> - <i>Dexamethazonum</i> - <i>Betamethazonum</i> (Tabelul 2).
2.2.2.4. Tratamentul manifestărilor sistemice nonspecifice (durere, fatigabilitate)	Sunt utilizate în combaterea sindromului algic, articular.	Recomandabil: Analgezicele și AINS • <i>Diclofenacum</i> , <i>Ibuprofenum</i> • <i>Piroxicamum</i> , <i>Tenoxicamum</i> • <i>Nimesulidum</i> , <i>Meloxicamum</i> • <i>Aceclofenacum</i> , <i>Etoricoxibum</i> (Tabelul 2)
3. Decizia asupra tacticii de tratament: staționar sau ambulatoriu. C.2.3.5.	Determinarea necesității spitalizării	Obligatoriu: · Evaluarea criteriilor de spitalizare (Caseta 14, Anexa1)

4. Tratament în condiții de ambulatoriu	Indicat pacienților cu SSj inactiv sau cu activitate minimală în lipsa afectărilor sistemice grave	<ul style="list-style-type: none"> · Ajustarea tratamentului pentru asigurarea controlului activității SSj, ameliorarea calității vieții bolnavilor. · Școlarizarea bolnavilor (Casetele 5,15,16, Tabelul 2).
5. Supravegherea C.2.3.8.	Se efectuează continuu, în scopul asigurării unei remisiuni bune și ameliorării calității vieții.	<p>Controlul eficacității tratamentului.</p> <ul style="list-style-type: none"> • Controlul posibilelor reacții adverse în tratament. • Consultația la specialistul de nivel municipal sau republican, în caz de evoluție atipică a bolii, complicații severe, eșec al terapiei și necesitatea tratamentului biologic. (Tabelul 2, Casetele 15,16,17,18, Anexa 1).
6. Recuperare		<p>Obligatori:</p> <p>(Casetele 15,18, Tabelul 2).</p> <ul style="list-style-type: none"> • Conform programelor recuperatoare existente, cât și recomandărilor medicilor specialiști. • Tratament sanatorial.

**B3. Nivel de asistență medicală spitalicească
(secțiile de reumatologie, terapie, nivele municipal și republican)**

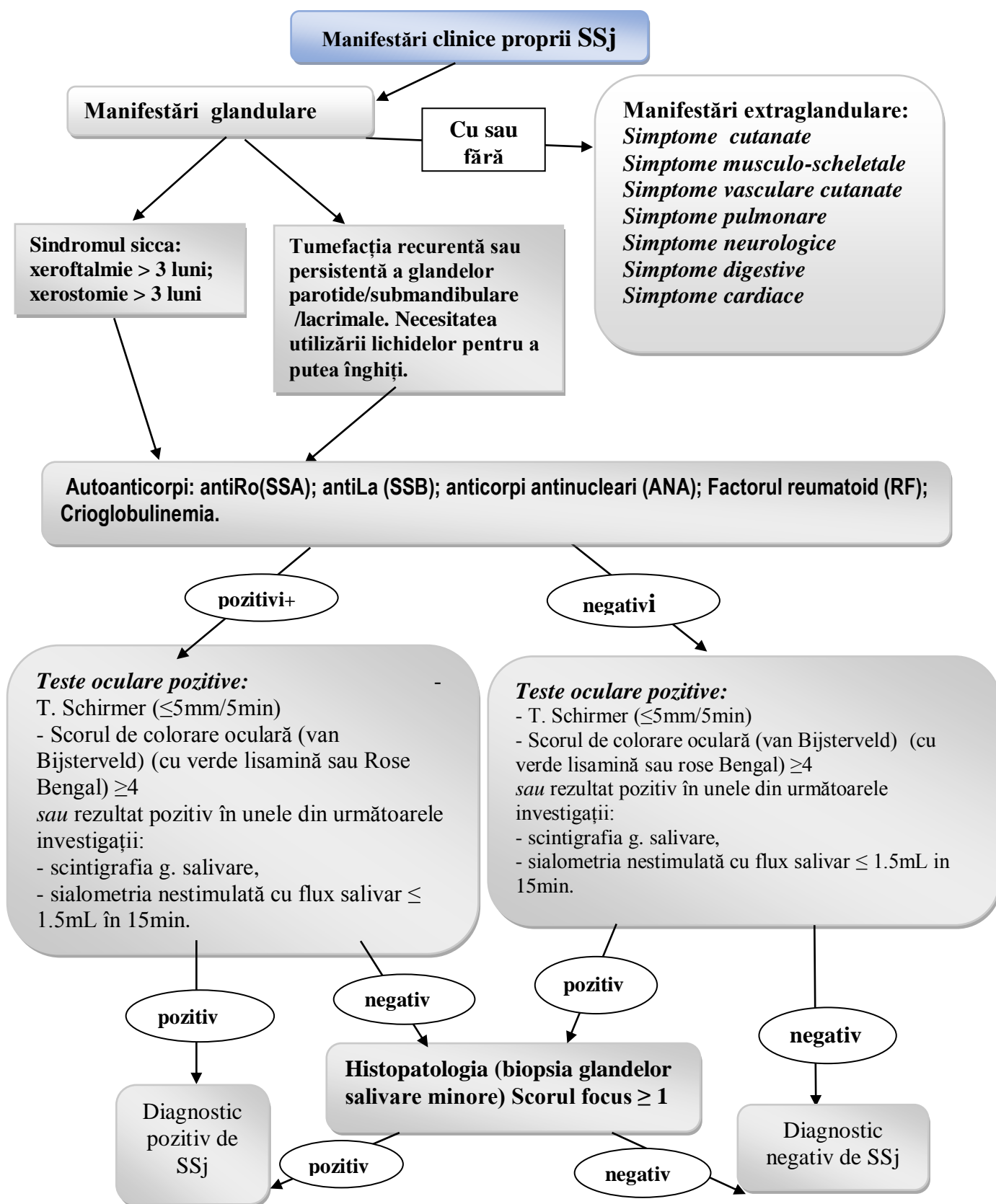
Descriere (măsuri)	Motive (repere)	Pași (modalități și condiții de realizare)
I	II	III
1. Spitalizarea	Stabilirea diagnosticului precoce al SSj și elaborarea tacticii de tratament adecvat în agravări. Pacienții cu SSj secundar la care s-a agravat evoluția maladiei de bază. Evaluarea strategiilor noi de tratament.	Spitalizarea în secțiile reumatologie, terapie a spitalelor municipale și republicane. (Casete 14).
2. Diagnosticul		
2.1. Confirmarea diagnosticului de SSj, aprecierea caracterului primar sau secundar al afecțiunii, stabilirea activității maladiei. C.2.1., C.2.3.1 – C2.3.5.	Recunoașterea semnelor SSj și diagnosticarea atingerilor organelor interne în scopul efectuării unui tratament remisiv adecvat.	<p>Obligatori</p> <ul style="list-style-type: none"> · Anamneza (Casetele 1, 2, 3, 4, 7, 10) · Examenul fizic (Casetele 3, 4, 8, 9, 10,) · Examenul paraclinic (Algoritmul C 1.1, Casetele 6, 11, 12, Tabelul 1 · Diagnosticul diferențial (Casetele 10,13, Algoritmul C.1.1.) · Evaluarea sindromului <i>sicca</i> glandular și asocierea manifestărilor

		sistemice, deasemenea - a complicațiilor. (Casetele 8, 9, 11, 12, Tabelul 1). Recomandabil: consultația specialiștilor: hematolog, nefrolog, oftalmolog, și al.
3.Tratamentul medicamentos în condiții de staționar		
3.1.Tratamentul local al sindromului sicca	Este indicat tuturor pacienților cu SSj fie primar fie secundar cu scopul de a reduce semnele clinice ale xerostomiei, xeroftalmiei, și al. manifestări ale sindromului uscat.	Obligativ: - Agoniștii muscarinici (<i>Pilocarpinum</i> , * <i>Cevimelinum</i>); - <i>Substituenți de lacrimi, de salivă</i> . Recomandabil: - <i>Cyclosporinum</i> - topic (0,05%), - <i>Substanțe delubrifiere</i> (Tabelul1)
3.2. Tratamentul sistemic al sindromului sicca și al leziunilor sistemice.		
3.2.1. Antimalaricele	Se indică cu scopul obținerii remisiei manifestărilor glandulare și extraglandulare	Obligativ: <i>Hydroxychloroquinum</i> (HCQ). (Tabelul 2)
3.2.2. Imunosupresoarele	Se indică pacienților cu rezistență la tratamentul cu HCQ, la cei cu afectare articulară, vasculită.	Recomandabil: <i>Azathioprinum</i> , <i>Methotrexatum</i> , <i>Cyclosporinum</i> . (Tabelul 2)
3.2.3. Glucocorticosteroizii	Se vor indica la pacienții cu afecțiuni articulare, pulmonare, tubulo-interstițiale.	- <i>Prednisolonum</i> - <i>Methylprednisolonum</i> - <i>Dexamethazonum</i> - <i>Betamethazonum</i> (Tabelul 2).
3.2.4. AINS	Sunt utilizate în combaterea sindromului algic, articular.	Obligativ: • <i>Diclofenacum</i> • <i>Ibuprofenum</i> • <i>Piroxicamum</i> • <i>Tenoxicamum</i> • <i>Nimesulidum</i> • <i>Meloxicamum</i> • <i>Aceclofenacum</i> • <i>Etoricoxibum</i> (Tabelul 2).
3.2.5. Tratamentul biologic	Este indicat pacienților rebeli la tratamentul cu HCQ, GCS și al. imunosupresoare, la cei cu evoluție severă a bolii.	Recomandabil: - <i>Rituximabum</i>
4. Externarea, cu recomanda-rea continuării la nivel primar a tratamentului și a supravegherii.		Extrasul obligativ va conține: • Diagnosticul definitiv desfășurat. • Rezultatele investigațiilor și a consultațiilor efectuate. • Recomandările pentru pacient. • Recomandările pentru medicul de familie.

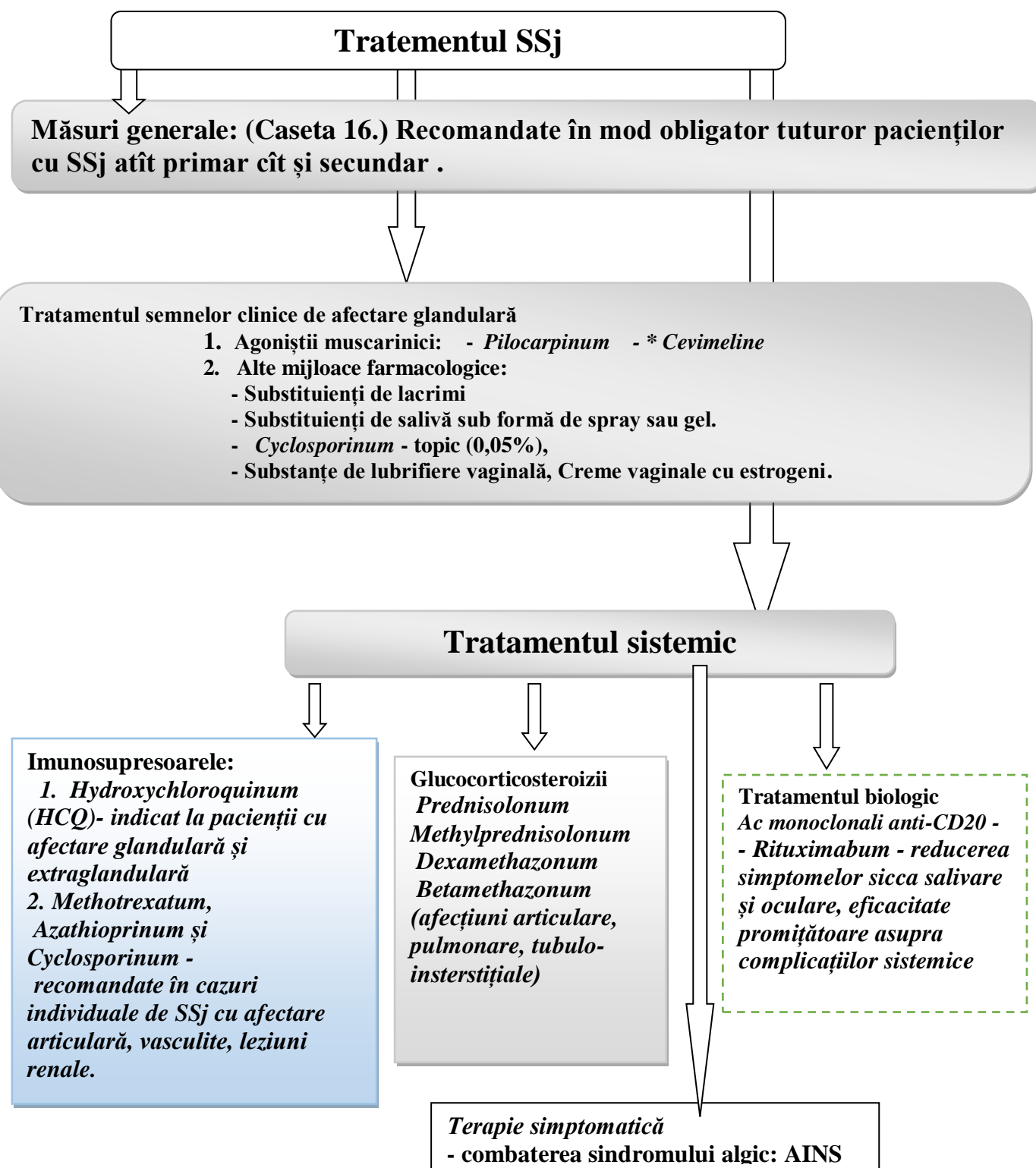
**Cevimelinum*- nu este înregistrat în Nomenclatorul de Stat al medicamentelor, este prezent în recomandările internaționale

C.1. ALGORITME DE CONDUITĂ

C.1.1. Metodele diagnostice ale manifestărilor principale ale SSj (adaptat după Hochberg M). [3]



C.1.2. Principiile tratamentului sindromului Sjogren). [3, 4, 8, 9, 15.]



* *Cevimelinum* - nu este înregistrat în Nomenclatorul de Stat al medicamentelor, este prezent în recomandările internaționale

C.2. DESCRIEREA METODELOR, TEHNICILOR ȘI PROCEDURILOR

C.2.1. Clasificarea SSj, criteriile de diagnostic ale SSj [4, 6, 7, 14]:

Caseta 1.

Criteriile de clasificare ale SSj

- *Sindromul Sjogren primar*
- *Sindromul Sjogren secundar*

Caseta 2. Maladiile în cadrul cărora mai frecvent se poate dezvolta SSj [1, 3, 10, 14]:

- ▶ AR
- ▶ LES
- ▶ Sclerodermia
- ▶ Boala mixtă a țesutului conjunctiv
- ▶ Polimiozita, dermatomiozita
- ▶ Ciroza biliară primitivă
- ▶ Hepatitele cronice
- ▶ Tiroidită
- ▶ Crioglobulinemia mixtă
- ▶ Poliarterita nodoasă
- ▶ Celiachia
- ▶ HIV infecția
- ▶ Sarcoidoza.

C 2.2. Criteriile de diagnostic ale SSj).[14]

Caseta 3.

Criteriile Grupului de Consensum American - European (American-European Consensus Group) (2002)

1. Simptomele oculare (cel puțin unul prezent):

- Senzație zilnică persistentă, supărătoare de ochi uscat cu durată de peste 3 luni;
- Senzație recurentă de “nisip” în ochi;
- Utilizarea substituenților de lacrimi mai mult de trei ori pe zi.

2. Simptome salivare – (cel puțin unul prezent):

- Senzație zilnică de gură uscată pe durata a cel puțin 3 luni;
- Senzație recurentă de tumefacție a glandelor salivare (in timpul perioadei de adult);
- Necesitatea de a bea lichide pentru a putea înghiți alimentele uscate.

3. Obiectivarea sindromului sicca ocular (cel puțin unul prezent):

- Test Schirmer efectuat fără anestezie $\leq 5\text{mm}/5\text{min}$;
- Scor Van Bijsterveld ≥ 4 (testul cu lisamin);

4. Obiectivarea sindromului sicca salivar (cel puțin unul prezent):

- Scintigrafia glandelor salivare modificată;
- Sialografie parotidiană anormală;
- Flux salivar nestimulat $\leq 1,5\text{ml}$ per 15 min., $\leq 0,1\text{ml}/\text{min}$.

Modificări histologice

5. Biopsie de glande salivare minore pozitivă (scor-focus ≥ 1 – are referință la un grup de 50 sau mai multe limfocite per lobul când sunt evaluați cel puțin patru lobuli).

6. Tablou imunologic – autoanticorpii:

- anticorpi anti SS-A(Ro) sau anti SS-B(La)

Aprecierea criteriilor:

SSj PRIMAR:

- Patru criterii din șase - criteriile sub numărul 5 (biopsia) sau numărul 6 (prezența Ac

anti-SS-A/SS-B) sunt obligatorii.

sau

- Trei din cele patru criterii obiective (crt. 3 - 6).

Aceste criterii permit elaborarea diagnosticului sindromului Sjögren la pacienți fără simptome *sicca*, care nu au biopsia efectuată.

SSj poate fi diagnosticat la bolnavii fără simptome *sicca* dacă sunt îndeplinite 3 din 4 criterii obiective.

SSj SECUNDAR:

- Prezența unei boli de țesut conjunctiv

plus

- Un simptom *sicca* (crt. 1 sau 2)

plus

- Două teste obiective pentru *sicca* ocular și salivar pozitive în momentul prezentării pacientului la consultație.

Criteriile de excludere includ oricare din următoarele

- Radioterapie în antecedentă a capului, gâtului;
- Infecția cu HCV;
- Infecția cu HIV;
- Limfom în anamneză;
- Sarcoidoza;
- Boala grefă contra gazdei;
- Consumul de medicamente anticolinergice.

Sensibilitatea criteriilor – 97,2%, specificitatea – 48,6% pentru SSj primar;

Sensibilitatea – 64,7%, specificitatea – 97,2% pentru SSj secundar.

Caseta 4. Criteriile de diagnostic ale SSj primar:). [7]

Criteriile elaborate și aprobate în comun ACR și EULAR (2016) (*2016 American College of Rheumatology/European League Against Rheumatism Classification Criteria for Primary Sjogren's Syndrome*).

Diagnosticul este evaluat în baza sumei cuantificării a 5 parametri:

1. Anticorpii anti SSA(Ro) pozitivi 3 p.
2. Sialodinită focală limfocitară cu focus scor ≥ 1 focus / 4 mm² 3 p.
3. Scorul de colorare oculară ≥ 5 sau scorul van Bijsterveld ≥ 4 1 p.
4. Testul Schirmer ≤ 5 mm/5 min 1 p.
5. Flux salivar nestimulat (sialometria) $\leq 0,1$ ml/min 1 p.

Pacienții care au semne și/sau simptome sugestive pentru SSj cu scorul total ≥ 4 întrunesc exigențele pentru diagnosticul de SSj.

Sensibilitate – 96%. Specificitate – 95%.

C.2.3. Conduita pacientului cu SSj). [2, 3, 11]

Caseta 5. Obiectivele obligatorii pe etape a conduitei bolnavilor cu SSj primar și secundar:

- Stabilirea cât mai precoce a diagnosticului de SSj cu determinarea formei clinice – primare sau secundare
- Aprecierea intensității sindromului sicca și implicării glandulare
- Depistarea implicării organelor și sistemelor în procesul patologic
- Evaluarea stării funcționale a organelor afectate
- Determinarea activității SSj și a maladiei asociate în caz de SSj secundar
- Alcătuirea unei scheme individuale de tratament și de management de conduită a pacientului
- Monitorizarea evoluției clinice, a eficacității tratamentului, a siguranței tratamentului și aprecierea criteriilor de remisiune

Caseta 6. Procedurile de diagnostic în SSj primar și secundar [1, 2, 5, 10.]

- Anamnestical SSj și a maladiei asociate în caz de SSj secundar
- Examenul fizic al pacientului
- Investigații de laborator, inclusiv imunologice
- Aprecierea funcției glandelor salivare, lacrimale
- Examenul instrumental (ultrasonografia glandelor parotide, scintigrafia, sialografia),
- ECG
- EcoCG
- Biopsia glandelor salivare

C.2.3.1. Anamneza [3, 4, 5, 9]**Caseta 7. Recomandări în colectarea datelor anamnestice**

Debutul bolii (acut, subacut, insidios)

Prezența în antecedentă a altor maladii, care se pot asocia ulterior cu SSj secundar

Vârsta de debut a maladiei

Factorii predispozanți (infecții acute sau cronice virale, bacteriene, stres psihic acut sau cronic, tulburări endocrine).

- Anamneza heredocolaterală
- Manifestări constituționale (febră, astenie, pierdere ponderală)
- Prezența sindromului *sicca*, exprimat prin xerostomie (senzație de "gură uscată", necesitatea de a bea permanent lichid, dificultăți în timpul vorbirii, glutiției); xeroftalmie (senzație recurentă de corp străin intraocular, lipsa lacrimilor, durere, eritem, fotofobie) cât și prin uscăciune tegumentară a mucoasei nazale, a traheei, vaginale
- Afectarea musculară și articulară (mialgii, poliartralgie, frecvent - poliartrită, adesea simetrică)
- Parestezii frecvente – expresia clinică a afectării nervilor periferici.

C.2.3.2. Examenul fizic [3, 4, 9, 10]**Caseta 8. Examenul fizic al pacientului cu SSj.*****Manifestările glandulare:***

- **Glandele salivare:** Sindromul *sicca* este exprimat prin *xerostomie*. Limba pacienților este roșie, depilată, cu ulceratii, cu senzație de "alipire" în timpul vorbirii, glutiția este mai dificilă. Apariția mai precoce a cariei dentare, pierderea mai accelerată a dinților; poate fi remarcată cheilita angulară și foarte frecvent - candidoza bucală (până la 80% din pacienți).

- **Glandele parotidiene, sublinguale:** se determină tumefierea recurentă, uni - sau bilaterală, a glandelor parotidiene și a celor sublinguale (de la 22% la 66% din pacienți), adesea este nedureroasă, are o evoluție recurentă și poate precede xerostomia.

- **Glandele lacrimale:** *Xeroftalmie*, eritem, fotofobie, dar tumefierea glandelor lacrimale este mai rar întâlnită decât cea a glandelor salivare; lipsa stratului lacrimal protector poate duce la keratoconjunctivita *sicca*, ulceratii corneene, ce pot duce la perforații ale corneei, infecții oculare. Sindromul *sicca* se poate manifesta și la alte nivele: la nivelul mucoasei nazale apar cruste, adesea - epistaxis; tegumente uscate, prurit.

Caseta 9. Examenul fizic al pacientului cu SSj [1, 3, 4, 7, 10, 13].

Manifestările extraglandulare:

1. **Manifestări constituționale:** fatigabilitate - frecvent, deseori pronunțată. Febra, pierderea ponderală - se înregistrează mai rar.
2. **Manifestări musculo-scheletale:** miozita, deși frecventă, are o evoluție ușoară, subclinică. În multe cazuri sunt prezente semne de poliartrită, adesea simetrică, dar care are un caracter non-eroziv și tranzitor.
3. **Manifestările vasculare.** Fenomenul Raynaud - reprezintă cea mai frecventă manifestare vasculară din SSj primar, adesea devansează sindromul *sicca*.
Vasculita - afectează vasele mici și mijlocii, se manifestă sub formă de purpură, leziuni ulcerative, erupții urticariene.
4. **Manifestările cutanate.** Eritemul inelar este întâlnit în 75% din cazuri și, de regulă, se asociază cu prezența anticorpilor anti-SS-A(Ro) și anti-SS-B(La). Eritemul are margini ridicate și centru palid (similar cu cel din LES) sau aspect papulos, similar înțepăturii de insecte. Părul este uscat, fragil.
5. **Manifestări pulmonare.** Xerotrahea se manifestă prin tuse uscată. Bolnavii pot dezvolta bronșite recurente sau chiar pneumonite (infecțioase sau neinfecțioase). Leziuni pulmonare interstițiale se întâlnesc mai rar, de regulă evoluează subclinic, cu dispnee iar diagnosticul este stabilit cu ajutorul CT de înaltă rezoluție. Revărsatul pleural apare mai frecvent în SSj asociat cu alte boli sistemice ale țesutului conjunctiv.
6. **Manifestări neurologice.** Afectarea sistemului nervos periferic se dezvoltă la peste 55% din pacienți, debutează și evoluează mai mult subclinic. Neuropatia senzitivă este cea mai frecventă manifestare neurologică în SSj primar. Polineuropatia senzitivo-motorie și *mononeurita multiplex* apar în cadrul vasculitei sau a crioglobulinemiei. Neuropatiile nervilor cranieni sunt prezente mai frecvent prin neuropatia trigeminală. Afectări neurologice centrale sunt întâlnite la unii bolnavi sub formă de procese vasculitice sau demielinizante, mai rar – de neuropatie optică, disfuncții cognitive, encefalopatie.
7. **Manifestările digestive.** Mai comune la pacienții cu SSj sunt refluxul gastroesofagian și esofagita, deasemenea - gastrita atrofică. În cazul depistării infecției cu *Helicobacter pylori* este necesară eradicarea acesteia, dat fiind riscurile asociate de metaplazie și malignizare la pacienții cu atrofie deja preexistentă. Hepatita este prezentă la circa 25% din pacienții cu SSj primar, mecanismul fiind unul autoimun. Rareori se dezvoltă pancreatită.
8. **Manifestările cardiace** sunt sub aspect de miocardită sau pericardită, dar se întâlnesc rareori.
9. **Manifestările renale.** Afectarea tubulo-interstițială este cea mai frecventă formă lezională renală în SSj primar și este consecința infiltratului limfocitar interstițial. Se manifestă prin acidoză tubulară distală cu hipokaliemie, ultima responsabilă adesea de slăbiciunea musculară. Glomerulonefrita se dezvoltă mai rar, de regulă la pacienții cu vasculită și crioglobulinemie. Totuși, ea necesită diagnostic și tratament precoce, din cauza mortalității crescute.

Notă: Depistarea afectărilor sistemice este de importanță majoră, deoarece determină severitatea evolutivă a SSj primar și permite diagnosticul corect al SSj secundar, cât și evaluarea maladiei sistemice de asociere.

Caseta 10. Particularități clinice în SSj secundar. [2, 3, 14.]

SSj secundar apare mai târziu, pe parcursul maladiei cu care se asociază. Sunt relatate, însă, și cazuri când SSj a precedat cu câțiva ani debutul LES.

SSj secundar are de regulă expresie clinică mai moderată, domină simptomele *sicca*. Implicările extraglandulare induse de SSj secundar sunt mai greu de delimitat, deoarece leziunile sistemice, cauzate de maladia primară, predomină.

SSj secundar nu modifică prognosticul sau evoluția maladiei de bază.

Caseta 11. Metodele de diagnostic de laborator și instrumentale pentru stabilirea diagnosticului, aprecierea activității bolii, și supravegherea evoluției maladiei [1, 2, 3, 5, 9, 13.]

- Sialometria (nestimulată și stimulată)
- Sialografia parotidiană
- Scintigrafia glandelor salivare
- Ultrasonografia glandelor salivare
- Rezonanța magnetică a glandelor salivare (sialografia RMN, RMN- sialografia dinamică contrastată)
- Biopsia glandelor salivare
- Testul Schirmer
- Testul cu verde lisamină
- Hemolecograma
- Analiza generală a urinei
- ALT, AST, bilirubina
- CFK, LDH
- Ureea, creatinina, Probele funcționale
- Frațiunile proteice și proteina totală, fibrinogenul
- K, Cl, Ca
- Factorul reumatoid
- Anticorpi antinucleari
- Complementul seric
- Anticorpii anti-SS-A (Ro) și anti-SS-B (La)
- Crioglobulinele
- Anticorpi anti-CCP
- Anticorpi anti-ADNs, anti - Sm, antifosfolipidici, anticardiolipinici, Scl 70, anticentromeri,
- Anti- Jo-1, anti Mi,
- Autoanticorpii antiribonucleoproteazici U1(U1-RNP).
- Markerii HBV, HCV, HIV
- Cercetarea radiologică a cutiei toracice în 2 incidente
- ECG, EcoCG
- USG organelor interne și a glandei tiroide
- Cercetarea radiologică a articulațiilor afectate
- USG articulațiilor afectate
- FEGDS
- Consultația specialiștilor: oftalmolog, nefrolog, stomatolog, pulmonolog etc.

C.2.3.3. Investigațiile paraclinice [1, 3, 5, 9]

Tabelul 1. Investigațiile paraclinice în SSj

Investigația	Caracteristica testului	Asistența medicală primară	Nivelul consultativ specializat	Staționar
1. Explorarea glandelor salivare. (Casetă 11).				
<i>Sialometria</i> - nestimulată - stimulată	Se măsoară secreția bazală de salivă produsă de toate glandele salivare.		R	O R
<i>Sialografia parotidiană</i>	Evidențiază distorsiuni ale canalelor ductale cu retenția substanței de contrast la nivelul acinusurilor terminali (sialectazie).			R
<i>Scintigrafia glandelor salivare.</i>	Determină scăderea captării și eliminării de Tc 99m;		R	R
<i>Ultrasonografia glandelor salivare</i>	Demonstrează structură ecogenică a glandelor submandibulare.		R	O
<i>Rezonanța magnetică a glandelor salivare (Sialografia RMN, RMN- sialografia dinamică contrastată)</i>	Detectează reducerea ariei cu lobuli intacti și modificările ducturilor		R	R
<i>Biopsia glandelor salivare</i>	Reprezintă standardul de aur în diagnosticul SSj și este obligatorie la pacienții la care anticorpul SS-A/SS-B sunt negativi.		R	O
2. Explorarea glandelor lacrimale.				
<i>Testul Schirmer</i>	Permite evaluarea cantitativă a fluxului lacrimal.	R	O	O
<i>Testul cu verde lisamină</i>	Evaluează modificările structurale ale suprafeței oculare (scorul van Bijsterveld)		O	O
3. Investigațiile de laborator și imunologice				

<i>Hemolecograma</i>	Contribuie la determinarea gradului de activitate a procesului inflamator: citopenie (20-30% din pacienți, mai frecvent - leucopenie, limfopenie, mai rar trombocitopenie).	O	O	O
<i>Analiza generală a urinei</i>	Pentru excluderea afectărilor renale (proteinurie, microhematurie)	O	O	O
<i>ALT, AST bilirubina</i>	Eventuală implicare în procesul autoimun a ficatului; posibile efecte adverse ale tratamentului.	O	O	O
<i>CFK, LDH</i>	Depistarea implicării mușchilor în procesul autoimun	R	O	O
<i>Ureea, creatinina</i>	Aprecierea funcției renale	O	O	O
<i>Probele funcționale renale</i>	Determinarea funcției renale	R	O	O
<i>Fracțiile proteice și proteina totală Fibrinogenul</i>	Contribuie la apreciere gradului de activitate a procesului inflamator		R	R
<i>K,Cl, Ca</i>	Identificarea unor posibile modificări electrolitice - hipopotasemia, acidoza hipercloremică, hipercalcemia – în acidoza tubulară distală.		R	R
<i>Proteina C reactivă</i>	Aprecierea gradului de activitate a procesului inflamator	O	O	O
<i>Factorul reumatoid</i>	Este prezent la 60-80% din pacienții cu SSj primar.	O	O	O
<i>Anticorpi antinucleari</i>	Screening-ul caracterului autoimun al SSj atât primar cât și secundar; evaluarea maladiilor autoimune la care se circumscrie SSj secundar.	R	O	O
<i>Complementul seric</i>	Reflectă gradului de activitate a Inflamației și prognosticul bolii		R	O
<i>Anticorpul anti-SS-A (Ro) și anti-SS-B (La)</i>	Anticorpul cu o specificitate mai înaltă pentru SSj	R	O	O
<i>Crioglobulinele</i>	Prezența lor este responsabilă de vasculita și de polineuropatia din SSj (până la 20% din pacienții cu SSj primar), deasemenea, în caz de dezvoltarea a limfomului non-Hodgkin		R	O
<i>Alte teste imunologice pentru diagnosticul maladiilor asociate cu SSj secundar</i>	Vor fi efectuate la pacienții cu suspjecție de SSj secundar, asociat la alte maladii autoimune reumatologice		R	O
<i>Ac anti-CCP</i>	Cu cea mai mare specificitate în AR (aproximativ 95%)		R	O

<i>Anticorpi anti-ADNds, anti-Sm, antifosfolipidici, anticardiolipinici</i>	Caracteristici pentru LES, sindromul antifosfolipidic		R	O
<i>Scl 70, anti-centromeri</i>	Specifici pentru sclerodermie		R	O
<i>Anti- Jo-1, anti Mi</i>	Frecvent depistați în dermatomiozită		R	O
<i>Autoanticorpii antiribonucleazici UI(U1-RNP)</i>	Specifici pentru boala mixtă a țesutului conjunctiv		R	O
<i>Markerii HBV, HCV, HIV și al.</i>	Diagnosticarea SSj secundar la pacienții cu hepatită virală cronică sau al.		R	O
4. Investigații instrumentale				
<i>Radiografia cutiei toracice în 2 incidențe</i>	Identificarea implicării pulmonilor, pleurei, cordului în procesul patologic	O	O	O
<i>ECG, EcoCG</i>	Determinarea implicării cordului în proces patologic	O	O	O
<i>USG organelor interne și a glandei tiroide</i>	Evaluarea implicării organelor interne în procesul patologic	R	O	O
<i>Cercetarea radiologică a articulațiilor afectate</i>	Aprecierea implicării aparatului locomotor în procesul patologic		R	O
<i>USG articulațiilor afectate</i>	Aprecierea severității implicării aparatului locomotor în procesul pathologic		R	R
<i>FEGDS</i>	Determinarea complicațiilor esofagiene ale bolii		R	O
<i>Consultația specialiștilor - oftalmologului, nefrologului, pulmonologului et al.</i>	Pentru confirmarea diagnosticului, efectuarea diagnosticului diferențial	O	O	O

Nota: O-obligatoriu, R-recomandabil.

Caseta 12. Examenul glandular

I. Explorarea glandelor salivare: [1, 2, 3, 5, 8, 10, ,13]

Sialometria - Se măsoară secreția bazală de salivă produsă de toate glandele salivare.

- **nestimulată:** Într-un tub calibrat se colectează cantitatea de salivă produsă timp de 5 – 15 minute. Valori patologice: $\leq 1,5$ ml în 15 min., sau $\leq 0,1$ ml/min.

- **stimulată** - Înainte de colectarea salivei pacientul mestecă gumă sau bea suc de lămâie. Valori patologice: $\leq 3,5$ ml/5 min.

Sialografia parotidiană - evidențiază distorsiuni ale canalelor ductale cu retenția substanței de

contrast la nivelul acinilor terminali (sialectazie). (Metodă invazivă, dureroasă, cu specificitate redusă, are o aplicare mai restrânsă).

Scintigrafia glandelor salivare - determină scăderea captării și eliminării de Tc 99m;

Ultrasonografia glandelor salivare - demonstrează structură ecogenică neomogenă, volum redus al glandelor submandibulare.

Rezonanța magnetică a glandelor salivare (Sialografia RMN, RMN- sialografia dinamică contrastată) - detectează reducerea ariei cu lobuli intacti; relevă informație suplimentară despre modificările ducturilor în cazuri de diagnostic dificil furnizează RMN sialografia dinamică contrastată; cuantifică funcția microvasculară glandulară.

Biopsia glandelor salivare - reprezintă standardul de aur în diagnosticul SSj și este obligatorie la pacienții la care anticorpii SS-A/SS-B sunt negativi. (glandele salivare minore sunt ușor de abordat și de biopsiat, deoarece sunt situate pe fața endobucală a buzei inferioare). Se calculează scorul focus: un focus = cu o aglomerare de cel puțin 50 de limfocite. Se numără focușii per 4 mm² suprafață și se calculează în final o medie a scorilor-focus prin examinarea a cel puțin 4 lobuli. Rezultat pozitiv: scor focus ≥ 1 .

II. Explorarea glandelor lacrimale.

Testul Schirmer - permite evaluarea cantitativă a fluxului lacrimal, ușor de efectuat. În sacul conjunctival inferior în 1/3 laterală (evitând corneea) se pune pentru 5 min o hîrtie de filtru cu mărime standard de 35mm x 5mm și se măsoară lungimea hîrtiei umezite. Umezirea hîrtiei de filtru pe o lungime ≤ 5 mm în 5 min obiectivizează xeroftalmia. (sensibilitate - 42% și specificitate - 76%).

Testul cu verde lisamină - evaluează modificările structurale ale suprafeței oculare. Se calculează scorul van Bijsterveld: fiecare arie a ochiului (nazală, centrală și temporală) este evaluată semicantitativ de la 0 la 3 în funcție de extensia captării colorantului. Scorul final se obține prin sumarea tuturor scorurilor (variază de la 0 la 9 pentru fiecare ochi) și este criteriu de diagnostic dacă are valoare mai mare sau egală cu 4.

C 2. 3.4. Diagnosticul diferențial [3,5,6,10, 13.]

Caseta nr. 13. **Diagnosticul diferențial al SSj** implică:

1. Diferențierea de alte afecțiuni/condiții asociate cu sindrom sicca:

- ▶ Odată cu înaintarea în vîrstă (la circa 1/3 din vîrstnici ca rezultat al unor procese firești de atrofie și fibroză);
- ▶ Consumul unor medicamente: antidepresane, anticolinergice, beta blocatori, diuretice, antihistaminice;
- ▶ Complicații de la lentilele de contact;
- ▶ Dehidratare;
- ▶ Hipervitaminoza A;
- ▶ Acțiunea unor iritanți din mediul ambiant;
- ▶ Maladii oftalmologice (keratita neurotrofică, blefarita cronică, conjunctivita cronică, demodex).

2. Diagnosticul diferențial între SSj primar și cel secundar. Se va evalua în primul rînd expresia clinică proprie maladiilor ce pot fi asociate cu SSj:

- ▶ Maladiile reumatice - artrita reumatoidă, LES, BMȚC, SSD, DM.
- ▶ Alte afecțiuni:
 - hepatitele cronice,
 - ciroza biliară primitivă,
 - fibroza pulmonară idiopatică,
 - tiroidita autoimună,
 - sarcoidoza,
 - rețetul de grefă,

- HIV, HTLV-1 infecțiile,
- Rozaceea, Pemfigoidul,
- Boala Alzheimer, Boala Parkinson, depresia,
- Amiloidoza,
- Limfomul,
- Radioterapie cap-gât.

Hipertrofia glandelor parotide deasemenea necesită diagnostic diferențial cu alte maladii în care poate fi întâlnită:

- Infecții virale (parotita endemică, virusul Epstein-Barr, cytomegalovirusul, virusul Coxsackie A),
- Sarcoidoza, tuberculoza, lepra,
- Hiperlipoproteinemia,
- Acromegalia,
- Amiloidoza,
- Hipofuncția gonadală,
- Diabetul zaharat,
- Tumorile primitive ale glandelor salivare (unilateral),
- Limfomul,
- Infecțiile bacteriene (unilateral),
- Sialodinita cronică.
- Sarcoidoza, tuberculoza, lepra,
- Hiperlipoproteinemia,
- Acromegalia,
- Amiloidoza,
- Hipofuncția gonadală,
- Diabetul zaharat,
- Tumorile primitive ale glandelor salivare (unilateral),
- Limfomul,
- Infecțiile bacteriene (unilateral),
- Sialodinita cronică.

3. Diagnosticul diferențial al SSj primar de alte boli de collagen:

Lupusul eritematos sistemic (LES).

Boala mixtă de țesut conjunctiv (BMȚC).

Sclerodermia sistemică.

Polimiozita/Dermatomiozita.

C.2.3.5. Criteriile de spitalizare

Caseta 14. Criteriile de spitalizare a pacienților cu SSj:

- Dificultăți în stabilirea diagnosticului
- Dezvoltarea complicațiilor bolii și/sau a tratamentului aplicat
- Activitatea înaltă a afecțiunilor la care se circumscrie SSj secundar sau complicațiile acestora
- Determinarea gradului de incapacitate de muncă
- În caz de necesitate a unor metode specifice de tratament: puls-terapie, terapie biologică
- În caz de necesitate a aplicării unor metode de evaluare sau diagnostice specifice (ex. biopsie, sialografie)
- Susceptibilitate pentru complicații severe (limfomul).

C2.3.6. Tratamentul pacienților cu SSj [2, 3, 5, 8, 9, 10, 12, 15.]

Caseta 15. Obiectivele tratamentului

- Controlul activității bolii
- Reducerea sindromului sicca
- Prevenirea progresării bolii
- Reducerea iminenței afecării sistemice, extraglandulare
- Ameliorarea calității vieții
- Educarea pacientului
- Depistarea și tratarea precoce a complicațiilor
- Reducerea riscului pentru malignizare (dezvoltarea limfomului).

Caseta 16. Tratamentul nemedicamentos și recomandări de ordin general [3, 5, 8, 10]

- Evitarea expunerii la fum, vînt, aer condiționat, mediu uscat
- Utilizarea unui umidificator în locuință
- Renunțarea la fumat
- Purtarea unor ochelari speciali pentru a proteja ochii de evaporarea lacrimilor
- Evitarea purtării lentilelor de contact
- Aport frecvent de lichide
- Alimentație sănătoasă, echilibrată, evitarea regimului alimentar bazat pe consumul de produse” uscate”, cu respectarea orelor meselor
- Folosirea bomboanelor sau a gumei de mestecat (fără zahăr)
- Igienă riguroasă orală
- Folosirea pastei de dinți bogate în fluor
- Tratamentul prompt al cariilor dentare
- Creme emoliente de uz extern
- Psihoterapie
- Evitarea medicamentelor cu efecte anticolinergice care pot micșora fluxul salivar.

Clasa de recomandare – I (înalță), Nivelul de evidență – A, (Pentru pacienții cu orice grad de activitate a maladiei)

Tabelul 2. Tratamentul medicamentos [2, 3, 4, 11, 14, 15.]

	Medicamente	Motivație	Clasa de recomandări	Nivelul de evidență
1.Tratamentul simptomatic al sindromului sicca.	a). Agoniștii muscarinici	Singurele medicamente cu eficacitate dovedită asupra secreției salivare și, mai puțin, a celei lacrimale	I	A
		<i>Pilocarpinum</i> -administrarea ei micșorează uscăciunea orală la 60% din pacienți, iar pe cea oculară - la 40%. <i>Mod de administrare:</i> 10-30 mg/zi, cu mărirea progresivă a dozei la necesitate. Efecte secundare: transpirație excesivă (la jumătate dintre pacienți), palpitații, greață, diaree. * <i>Cevimelineum</i> - are selectivitate mai mare pentru receptorii M3 și toleranță mai bună decît preparatul precedent. Doar 11% din pacienți prezentă		

		transpirații excesive. <i>Mod de administrare: 30mgx3/zi.</i>		
	b). Alte mijloace farmacologice:	<p>Substituenți de lacrimi cu durată scurtă sau lungă de acțiune, dintre care sunt de preferat cei fără conservanți, pentru a evita o acțiune iritantă. Au efect lubrifiant, protector.</p> <p>Substituenți de salivă sub formă de spray sau gel.</p> <p>Cyclosporinum - topic (0,05%), este eficientă în sindromul <i>sicca</i> ocular, diminuând și inflamația locală.</p> <p>Substanțe de lubrifiere vaginală sunt recomandate în sindromul uscat vaginal cu scop de lubrifiere. Creme vaginale cu estrogeni pot fi utilizate de către femeile aflate în menopauză.</p>	I I II a IIa	A A B B
2. Imuno-supresoarele	Antimalaricele <i>Hydroxychloroquinum</i>	Hydroxychloroquinum (HCQ) Studiile dovedesc eficacitatea HCQ în reducerea markerilor de inflamație și a nivelului seric al imunoglobulinelor. În practica zilnică este recomandată pacienților cu manifestări articulare, musculare. Preparatul posibil are efect asupra secreției salivare prin inhibarea colinesterazei glandulare. <i>Mod de administrare: 200-400mg/zi (doză maximă: 6,5mg/kgc/zi).</i> Pacienții aflați sub tratament cu HCQ necesită control oftalmologic regulat.	II a	B
	<i>methotrexatum</i>	Methotrexatum poate fi recomandat doar în cazul artritei refractare la hidroxiclochin, <i>Mod de administrare: 7,5 – 10 mg (pînă la max. 20 mg) în săptămîină.</i> Studiile existente astăzi demonstrează lipsa eficacității preparatului asupra semnelor sindromului uscat. Sunt recomandate doar la pacienții cu manifestările vasculitice și în asociere cu glucocorticoizi.	IIa III	B B
	Azathioprinum și	Azathioprinum în doze de 1 - 2,5 mg/kg/24 ore cu trecerea la doza de susținere 0,5 mg/kg/24 ore. Din efectele secundare – mielod depresia, dezvoltarea unor infecții asociate, dispepsii, hepatită medicamentoasă.	IIb	B
	Cyclosporinum	Cyclosporinum - 2,5mg /kg/24 în 2 prize, durata tratamentului se determină individual. Vor fi luate în considerație efectele nefrotoxice.	II b	C

3. Glucocorticosteroidii	<i>Prednisolonum</i> <i>Methylprednisolonum</i> <i>Dexamethazonum</i> <i>Betamethazonum</i>	Corticosteroidii - se administrează în doză de 0,3 - 0,5 - 1mg/kgc/zi, în dependența de organul afectat. Dozele mici se recomandă în cazul afectării articulare non-respondente la AINS, a nevralgiei izolate de n. trigemen sau pe durată scurtă (10-15 zile) în scopul remiterii tumefacției parotidiene dureroase după ce au fost excluse cauzele infecțioase. Dozele mari se recomandă în cazul pneumonitei interstițiale limfocitare, a nefropatiei tubulo-interstițiale, vasculitei cerebrale, mononeuritei multiplex. Se vor asocia cu alte imunosupresoare – <i>Azathioprinum</i> sau <i>Cyclosporinum</i> în dependență de severitatea afecțiunilor sistemice.	I IIa	A A
4. Tratatamentul manifestărilor sistemice nonspecifice (durere, fatigabilitate)	AINS <i>Diclofenacum</i> <i>Ibuprofenum</i> <i>Piroxicamum</i> <i>Tenoxicamum</i> <i>Nimesulidum</i> <i>Meloxicamum</i> <i>Aceclofenacum</i> <i>Etoricoxibum</i>	Sunt utilizate în combaterea sindromului algic, articular. Se administrează pentru scurtă durată, pe parcursul episoadelor algice, individualizând alegerea AINS în dependență de toleranță, de riscul reacțiilor adverse. Diclofenacum (75 mg x 1-2 prize/24 ore) sau Ibuprofenum (200 mg x 3-4 prize/24 ore) sau Meloxicamum (7,5 mg x 1-2 prize/24 ore) sau Piroxicamum (10 - 30 mg x1 priză/24 ore) sau Tenoxicamum (20 mg x1 priză/24 ore) sau Nimesulidum (100 mg x în 1 priză/24 ore) sau Etoricoxibum (60-120 mg/24 ore – într-o priză) sau Aciclofenacum (100 mg x 2prize/24 ore) Este necesară monitorizarea efectelor secundare: gastrointestinale, hepatice, cardiovasculare, renale.	IIa	A
5. Terapia biologică	Ac monoclonali anti-CD20 Rituximabum (MabThera®)	Rituximabum (Ac monoclonali anti-CD20, depleția limfocitelor B) – sunt relatate rezultate promițătoare în tratamentul SSj primar. Studiile au evidențiat creșterea secreției salivare, ameliorarea subiectivă a simptomelor <i>sicca</i> orale și oculare, reducerea fatigabilității, eficacitate promițătoare asupra complicațiilor sistemice, scăderea titrului FR.	IIb	C

* *Cevimelinum*- nu este înregistrat în Nomenclatorul de Stat al medicamentelor, este prezent în recomandări internaționale

C. 2.3.7. Complicațiile SSj [3, 5, 9.]

Caseta 17. Complicațiile SSj

1. Glandele parotidiene, sublinguale

- Litiază glandulară;
- Infecție, mai frecvent cu *Stafilococcus aureus*;

2. Glandele lacrimale

- Keratoconjunctivita sicca;

- Ulcerații corneene, ce pot duce la perforații ale corneei;
- Infecții oculare (frecvent cu bacterii gram pozitive).

3. Malignizare – dezvoltarea limfomului non-Hodgkin.

C.2.3.8. Supravegherea pacienților cu SSj

Caseta 18. Supravegherea pacienților cu SSj

Numărul vizitelor la medic depinde de forma clinică a bolii, frecvența exacerbărilor și gradul de activitate al SSj sau a maladiei la care se asociază SSj secundar.

· După exacerbare și după inițierea sau modificarea tratamentului imunosupresiv vizitele la medic se fac peste 2-4 săptămâni pentru a evalua eficiența tratamentului, iar odată cu reducerea activității maladiei și instalarea acalmiei – 1 dată la 3/4/luni.

· La pacienții care administrează tratament imunosupresiv se va verifica hemoleucograma 2 ori pe lună și transaminazele (monitorizate o dată pe lună);

· Pacienții care administrează tratament per os cu glucocorticosteroizi sunt incluși în grupul de risc pentru osteoporoză (vezi protocolul respectiv)

Bolnavii cu prezența crioglobulinelor, hipocomplementemiei, cu activitate mai mare a procesului inflamator, leucopenie, hepatosplenomegalie, adenopatii vor fi urmăriți pentru a depista cât mai precoce o eventuală dezvoltare a limfomului și vor fi consultați și de către hematolog.

**D. RESURSELE UMANE ȘI MATERIALELE NECESARE PENTRU
RESPECTAREA PREVEDERILOR DIN PROTOCOL**

D.1. Instituțiile de asistență medicală primară	Personal: <ul style="list-style-type: none"> • Medic de familie • Asistentă medicală • Laborant cu studii medii/medic laborant
	Aparataj, utilaj: <ul style="list-style-type: none"> • Tonometru • Stetofonendoscop • Electrocardiograf • Oftalmoscop • Laborator clinic standard pentru determinare de: hemoleucogramă, VSH, sumar al urinei, creatinină și uree serică, ALT, AST, bilirubina și fracțiile ei, FR, proteină C-reactivă, fibrinogen.
	Medicamente: <ul style="list-style-type: none"> • Hyroxychloroquinum, Pilocarpinum • substituenți de lacrimi, de salivă. • AINS • GCS
D.2. Instituțiile/secțiile De asistență medicală specializată de ambulator	Personal: <ul style="list-style-type: none"> · Medic reumatolog · Medic imagist · Medic de laborator · Asistente medicale • Acces la consultațiile medicilor calificați: hematolog, nefrolog, oftalmolog, stomatolog, ginecolog, neurolog, pulmonolog, psihoterapeut.
	Aparataj, utilaj: <ul style="list-style-type: none"> • Tonometru • Fonendoscop • Electrocardiograf • Ecocardiograf • Oftalmoscop • Cabinet de diagnostic funcțional • Cabinet radiologic • Laborator radioizotopic • Ultrasonograf • Laborator clinic pentru determinare de: VSH, sumar al urinei, creatinină și uree serică, ALT, AST, bilirubină și fracțiile ei, proteină C-reactivă, fibrinogen, acizi sialici, • Laborator imunologic: FR, Ac-CCP, ANA, anti-SS-A, anti-SS-B.
	Medicamente: <ul style="list-style-type: none"> • <i>Hydroxychloroquinum, Methotrexatum</i> • GCS • AINS, • <i>Pilocarpinum</i>, substituenți de lacrimi, de salivă.
D.3. Instituțiile de asistență medicală spitalicească: secțiile de reumatologie ale	Personal: <ul style="list-style-type: none"> · Medic reumatolog · Medic funcționist · Medic imagist · Medici de laborator · Asistente medicale

spitalelor municipale și republicane	<ul style="list-style-type: none"> · Morfolog · Acces la consultații calificate: oftalmolog, neurolog, nefrolog, gastrolog, endocrinolog, pneumolog, chirurg, stomatolog
	<p>Aparataj, utilaj:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Tonometru • Fonendoscop • Electrocardiograf • Ecocardiograf • Oftalmoscop • Cabinet de diagnostic funcțional • Cabinet radiologic • Laborator radioizotopic • Ultrasonograf • Laborator histologic • Laborator clinic pentru determinare de: VSH, sumar al urinei, creatinină și uree serică, ALT, AST, bilirubină și fracțiile ei, proteinograma, ionograma, fibrinogen. • Laborator imunologic: FR, Ac-CCP, proteină C-reactivă, ANA, anti SS-A, anti-SS-B
	<p>Medicamente:</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ <i>Pilocarpinum</i> • <i>Hydroxychloroquinum</i> • <i>Azathioprinum</i> • <i>Cyclosporinum.</i> • AINS • <i>Rituximabum</i>¹

¹Secțiile reumatologie instituțiile medicale municipale și republicane.

E. INDICATORI DE PERFORMANȚĂ CONFORM SCOPURILOR PCN

Nr. /o	Scopurile protocolului	Indicatorii	Metoda de calculare a indicatorului	
			Numărător	Numitor
1.	A spori numărul pacienților cu SSj și cu alte maladii care pot să se asocieze cu SSj secundar, care beneficiază de educație în domeniul sindromului Sjogren în IMS	Ponderea pacienților cu SSj primar și secundar, consultați IMS pe parcursul ultimelor 3 luni, cărora li s-a oferit (documentat) informație în domeniul SSj (discuții, explicații, ghiduri) (în %)	Numărul pacienților cu SSj veniți în IMS pe parcursul ultimelor 3 luni, cărora li s-a oferit în mod documentat informație în domeniul SSj (discuții, instrucții, ghiduri) pe parcursul ultimului an \times 100	Numărul total de adresări în IMS a pacienților cu diagnostic confirmat de SSj primar sau secundar ultimele 3 luni pe parcursul ultimului an.
2.	Ameliorarea ratei de diagnostic precoce a SSj.	Ponderea pacienților cu diagnosticul SSj, stabilit în primele 6 luni de la debutul bolii. (în %)	Numărul pacienților cu diagnostic confirmat de SSj, stabilit în primele 6 luni de la apariția simptomelor pe parcursul ultimului an \times 100	Numărul total de pacienți cu diagnostic confirmat de SSj, care se află sub supravegherea medicului de familie și specialist pe parcursul ultimului an.
3.	A spori calitatea examinării clinice și paraclinice a pacienților cu SSj primar și secundar	Ponderea pacienților cu diagnosticul SSj, cărora li s-a efectuat examenul clinic și paraclinic obligatoriu conform recomandărilor PCN „Sindromul Sjogren” pe parcursul ultimului an (în %)	Numărul pacienților cu SSj cărora li s-a efectuat volumul necesar de examinări clinice și paraclinice pentru stabilirea diagnosticului de SSj așa și pentru evaluarea dinamică a bolii pe parcursul ultimului an \times 100	Numărul total de pacienți cu diagnostic confirmat de SSj, care se află sub supravegherea medicului de familie și specialist pe parcursul ultimului an
4.	A spori numărul de pacienți cu SSj la care boala este tratată adecvat și complex.	Ponderea de pacienți cu SSj la care boala a fost tratată adecvat și omplex. (în %)	Numărul de pacienți cu SSj la care boala a fost tratată adecvat și complex pe parcursul ultimului an \times 100.	Numărul total de pacienți cu diagnostic confirmat de SSj, care se află sub supravegherea medicului de familie și specialist pe parcursul ultimului an.
5.	Creșterea numărului de pacienți cu SSj, cărora li se vor monitoriza posibilele efecte adverse la tratament cu preparate simptomatice și patogenetice.	Ponderea pacienților cu SSj, cărora li s-au monitorizat posibilele efecte adverse la tratament cu preparate simptomatice și patogenetice conform recomandărilor PCN „Sindromul Sjogren” pe parcursul ultimului an (în %)	Numărul pacienților cu SSj, cărora li s-au monitorizat posibilele efecte adverse la tratament cu preparate simptomatice și patogenetice conform recomandărilor PCN „Sindromul Sjogren” pe parcursul ultimului an \times 100	Numărul total de pacienți cu diagnosticul de SSj care au administrat preparate simptomatice și patogenetice pe parcursul ultimului an.

Anexa 1.

Indexul EULAR (European League Against Rheumatism) de activitate a bolii în sindromul Sjögren (ESSDAI). [11, 12]

Domeniu [pondere]	Nivelul activității	Description
Constitutional Excluderea febrei de origine infecțioasă și pierderea ponderală intenționată	Absent = 0 Scăzut = 1 Moderat = 2	Absența următoarelor simptome Febră moderată sau intermitentă (37.5–38.5°C)/ transpirație nocturnă și/sau pierdere ponderală neintenționată a 5-10% din greutatea corpului. Febră severă (>38.5°C)/ transpirație nocturnă și/sau pierdere ponderală neintenționată a >10% din greutate.
Limfadenopatie Excluderea infecției	Absent = 0 Scăzut = 1 Moderat = 2 Înalt = 3	Absența manifestărilor următoare Limfadenopatie ≥1 cm în oricare regiune nodală sau ≥2 cm în regiunea inguinală Limfadenopatie ≥2 cm în oricare regiune nodală sau ≥3 cm în regiunea inguinală, și/ sau splenomegalie (palpabilă clinic sau evaluată imagistic) Deregulare proliferativă curentă malignă a B-celulelor
Glandular Excluderea litiazei sau infecției	Absent = 0 Scăzut = 1 Moderat = 2	Absența tumefierii glandulare Tumefierea neînsemnată și mărirea în volum a parotidelor (≤3 cm), sau inflamarea limitată a glandelor submandibulare sau lacrimale. Tumefiere majoră glandulară cu mărirea în volum a parotidelor (>3 cm), sau inflamarea limitată a glandelor submandibulare sau lacrimale.
Articular Excluderea osteoartritei	Absent = 0 Scăzut = 1 Moderat = 2 Înalt = 3	Absența implicării active curente a articulațiilor. Artralgiile în articulațiile pumnilor, radiocarpene, coatelor și membrilor inferioare, acompaniate de redoare matinală (>30 min). 1–5 (din scorul total de 28) sinovite ≥6 (din scorul total de 28) sinovite
Cutanat Evaluat ca modificări stabile, de durată, ”neactive”, aferente maladiei	Absent = 0 Scăzut = 1 Moderat = 2 Înalt = 3	Absența implicării curente cutanate active. <i>Erythema multiforma</i> Vasculită cutanată limitată, inclusiv vasculita urticariană, sau purpura limitată la nivelul picioarelor, gleznelor, sau LES cutanat subacut. Vasculită cutanată difuză, inclusiv vasculita urticariană, sau purpura difuză sau ulcerații cauzate de vasculită.
Pulmonar Evaluat ca modificări stabile, de durată, ”neactive”, aferente maladiei, sau implicarea respiratorie necorelată	Absent = 0 Scăzut = 1 Moderat = 2	Absența implicării curente pulmonare active. Tuse persistentă sau implicare bronhială cu sau fără modificări radiologice; sau afectare pulmonară interstițială, evidențiată radiologic sau prin HRCT, fără insuficiență respiratorie cu teste respiratorii funcționale normale. Implicare pulmonară activă moderată, cum ar fi

cu maladia (fumat etc.)	Înalt = 3	afectarea pulmonară interstițială, demonstrată prin HRCT cu dispnee la efort (NHYA II) sau cu teste funcționale respiratorii modificate restrictive - $70\% > DLCO \geq 40\%$ sau $80\% > FVC \geq 60\%$. Implicare pulmonară activă înaltă, cum ar fi afectarea interstițială, demonstrată prin HRCT cu dispnee în repaos (NYHA III, IV) sau cu teste respiratorii funcționale anormale $DLCO 0\%$ or $FVC < 60\%$
Renal Evaluat ca modificări stabile, de durată, ”neactive”, aferente maladii, și implicări renale necorelate cu boala. Dacă a fost efectuată biopsia se cere evaluarea activității bazate în primul rând pe modificările histologice.	Absent = 0 Scăzut = 1 Moderat = 2 Înalt = 3	Absența implicării renale curente active cu proteinurie < 0.5 g/zi, fără hematurie, fără leucociturie, fără acidoză sau proteinurie stabilă, de durată, cauzată de afecțiune. Evidență de implicare renală activă moderată, limitată la acidoză tubulară fără insuficiență renală sau implicare glomerulară cu proteinurie (între 0.5 și 1 g/zi) și fără hematurie sau insuficiență renală ($RFG \geq 60$ ml/min). Implicare renală cu activitate moderată, cum ar fi acidoza tubulară cu insuficiență renală ($RFG < 60$ ml/min) sau implicare glomerulară cu proteinurie între 1 și 1.5 g/zi și fără hematurie sau insuficiență renală ($RFR \geq 60$ ml/min) sau evidență histologică de glomerulonefrită extra-membranoasă sau infiltrate limfoid interstitial important. Implicare activă renală înaltă, ca ex. afectarea glomerulară cu proteinurie > 1.5 g/zi sau haematurie sau insuficiență renală ($RFG < 60$ ml/min), sau evidență histologică de glomerulonefrită proliferativă sau implicare renală crioglobulinemică.
Muscular Excluderea asteniei cauzate de CST	Absent = 0 Scăzut = 1 Moderat = 2 Înalt = 3	Absența implicării musculare active curente. Miozită cu activitate medie demonstrate prin EMG anormală sau biopsie fără fenomene carentiale și cu $CPK (N < CPK \leq 2N)$. Miozită moderată activă confirmată prin EMG modificată sau biopsie cu carență (deficit maximal - $4/5$), sau CK crescută ($2N < CPK \leq 4N$). Miozită cu activitate înaltă demonstrată prin abnormalități pe EMG sau biopsie carențială (deficit $\leq 3/5$) sau nivel crescut de CPK ($> 4N$).
SNP Evaluat ca modificări stabile, de durată, ”neactive”, aferente maladii sau implicarea sistemului neror periferic necauzată de afecțiunea respectivă.	Absent = 0 Scăzut = 1 Moderat = 2	Absența implicării active, curente a sistemului nervos periferic. Implicare cu activitate medie a sistemului nervos periferic precum polineuropatia axonal-sensorială pură, detectată prin ECN sau neuralgia trigeminală (V). Implicare cu activitate moderată a SNP demonstrată prin ECN, precum neuropatia sensomotorie axonală cu deficit motoric de $4/5$, cu neuropatie sensorică pură cu prezența vasculitei crioglobulinemice, ganglionopatie cu simptome limitate la ataxie medie/moderată, PNFI cu insuficiență funcțională medie (deficit motor

	Înalt = 3	maximal- 4/5 sau ataxie medie) sau implicarea nervului cranial de origine periferică (cu excepția neuralgiei trigeminale (V). Implicare cu activitate înaltă a SNP demonstrată prin ECN, precum neuropatia sensomotorie axonală cu deficit motoric $\leq 3/5$, afectarea nervului periferic datorită vasculitei (mononeuritis multiplex, etc), ataxie severă cauzată de ganglionopatie, PNDI cu insuficiență funcțională severă, deficit motor maximal $\leq 3/5$ sau ataxie severă.
SNC Evaluat ca modificări stabile, de durată, "neactive", aferente maladiei sau implicarea sistemului nervos central necauzată de afecțiunea respectivă.	Absent = 0 Scăzut = 1 Înalt = 3	Absența implicării active, curente a SNC. Modificări active moderate ale SNC, precum implicarea nervilor cranieni de origine centrală, neurită optică sau like-sindrom de scleroză multiplă cu semne clinice de leziune sensorie pură sau tulburări cognitive confirmate. Modificări ale SNC de activitate înaltă precum vasculita cerebrală cu accidente cerebrovasculare sau ictus ischemic tranzitor, convulsii, mielită transversă, meningită limfocitară, sindrom-like de scleroză multiplă cu deficit motor.
Hematologic Dintre anaemie, neutropenie și trombopenie, doar citopenia autoimună trebuie luată în considerație. De exclus deficitul de vitamine și de fier, citopenia indusă de medicamente.	Absent = 0 Scăzut = 1 Moderat = 2 Înalt = 3	Absența citopeniei autoimune. Citopenie de origine autoimună cu neutropenie ($1000 < \text{neutrofile} < 1500/\text{mm}^3$), și/sau anemie ($10 < \text{hemoglobina} < 12 \text{ g/dl}$), și/sau trombocitopenie ($100000 < \text{trombocite} < 150000/\text{mm}^3$) sau limfopenie ($500 < \text{limfocyte} < 1000/\text{mm}^3$). Citopenie de origine autoimună cu neutropenie ($500 \leq \text{neutrofile} \leq 1000/\text{mm}^3$), și/sau anemie ($8 \leq \text{hemoglobina} \leq 10 \text{ g/dl}$), și/sau trombocitopenie ($50000 \leq \text{trombocite} \leq 100000/\text{mm}^3$) sau limfopenie ($\leq 500/\text{mm}^3$). Citopenie de origine autoimună cu neutropenie (neutrofile $< 500/\text{mm}^3$), și/sau anemie (hemoglobina $< 8 \text{ g/dl}$) și/sau trombocitopenie (trombocite $< 50000/\text{mm}^3$).
Biologic	Absent = 0 Scăzut = 1 Moderat = 2	Absența manifestărilor următoare Componentă clonală și/sau hipocomplementemie (scăzut C4 sau C3 sau CH50) și/sau hipergammaglobulinemie sau nivel crescut al IgG între 16 și 20 g/l. Prezența crioglobulinemiei și/sau hipergammaglobulinemiei sau nivel crescut al IgG $> 20 \text{ g/l}$, și/sau apariția recentă a hipogammaglobulinaemiei sau scăderea recentă a nivelului IgG ($< 5 \text{ g/l}$).

CPK- creatinza, SNC – sistemul nervos central; DLCO- capacitatea de difuzie a CO; EMG - electromiografia; ECN – examenul conductibilității nervoase, FVC, capacitatea vitală forțată; RFG- rata de filtrare glomerulară; Hb - hemoglobina; HRCT - tomografia computerizată de rezoluție înaltă; IgG - imunoglobulina G; NYHA- New York Heart Association classification; PNDI- polineuropatie demielizantă inflamatorie; SNP-sistemul nervos periferic.

Anexa Nr. 2 Formular de consultație la medicul reumatolog

Parametrii evaluați	Data	Data	Data
Semnele subiective ale xerostomiei			
Semnele clinice subiective ale xeroftalmiei			
Temperatura corpului			
Palparea glandelor parotidiene, submaxilare și sublinguale: <ul style="list-style-type: none">- prezența durerilor- tumefierea glandelor parotidiene,- tumefierea glandelor submaxilare- tumefierea glandelor sublinguale			
Erupții, alte modificări modificări tegumentare			
Sindromul Raynaud			
Tensiunea arterială			
Semne clinice de polineuropatie			
Sialometrie nestimulată			
Valorile testului Schirmer			
Hemoleucograma			
Analiza general a urinei			
ALT, AST, GGTP			
CPK, creatinina, urea			
Proteina C reactivă, factorul reumatoid			
Anticorpilor anti-SS-A (Ro) și anti-SS-B (La)			
ANA			
Crioglobulinele			
Tratamentul indicat			

Anexa 3. FIȘE STANDARDIZATE DE AUDIT MEICAL BAZAT PE CRITERII PENTRU SINDROMUL SJOGREN LA ADULT

1. Denumirea IMSP evaluată prin audit		
	<i>(denumirea oficială)</i>	
2. Persoana responsabilă de completarea fișei		
	<i>(nume, prenume)</i>	
3. Data nașterii pacientului/ei		
	<i>(ZZ/LL/AAAA)</i>	
4. Sexul pacientului/ei		
	1) masculin; 2) feminin	
5. Mediul de reședință		
	1) urban; 2) rural	
6. Numele medicului curant		
	<i>(nume, prenume)</i>	
7. Diagnostic		
Evidența de dispensar		
8. Data stabilirii diagnosticului		
	<i>(ZZ/LL/AAAA)</i>	
9. Data luării la evidența de dispensar		
	<i>(ZZ/LL/AAAA)</i>	
10. Data examinării de serviciile specializate de IPP		
	<i>(ZZ/LL/AAAA)</i>	
11. Simptome	Prezintă	Nu prezintă
<p>Manifestări glandulare tuse</p> <ol style="list-style-type: none"> Sindromul sicca: xeroftalmie > 3 luni; xerostomie > 3 luni Tumefacția recurentă sau persistentă a glandelor parotide/submandibulare /larimale Necesitatea utilizării lichidelor pentru a putea înghiți <p>Manifestări extraglandulare:</p> <ol style="list-style-type: none"> Simptome cutanate(eritem inelar) Simptome musculo-scheletale (miozită, poliartrită) Simptome vasculare cutanate (f. Raynaud, vasculită) Simptome pulmonare (sicca sindrom) Simptome neurologice (neuropatie sensitivă, mononeurita multiplex) Simptome digestive (esofagită, gastrită atrofică) Simptome cardiace (miocardită) Simptome renale (acidoză tubulară distală) <p>Autoanticorpi: antiRo(SSA); antiLa(SSB); anticorpi antinucleari (ANA; Factorul Reumatoid.</p> <p>Teste oculare pozitive :</p> <ol style="list-style-type: none"> T. Schirmer (≤ 5mm/5min) Scorl de colorare oculară (van Bijsterveld) (cu verde lisamină sau Rose Bengal) ≥ 4 Scintigrafia g. Salivare Sialometria nestimulată cu flux salivar $\leq 1,5$Mș în 15min. 		

Sindromul Sjogren secundar: Asociere cu alte maladii ale sistemului conjunctiv Asociere cu infecții Alte asocieri			
13.Evoluția bolii	<ol style="list-style-type: none"> 1. Deteriorare temporară Recuperarea / remisia sunt urmate de recidivă. 2. Maladia este controlată pe parcursul unei perioade îndelungate(ani).Cu exacerbări severe în fazele avansate 3. Unele îmbunătățiri în urma tratamentului curativ, urmate de deteriorare constantă progresivă. 4. Deteriorare treptată 		
Supravegherea pacientului	<ol style="list-style-type: none"> 1. Condiții de domiciliu 2. Supraveghere spitalicească 		
14.Frecvența examinărilor, vizitelor	<ol style="list-style-type: none"> 1. Zilnic 2. Săptămânal 3. Lunar 4. La necesitate 		
15.Cauze spitalizare	<ol style="list-style-type: none"> 1. Dificultăți în stabilirea diagnosticului 2. Evoluție progresivă cu înrăutățirea simptomelor și/sau a complicațiilor și necesitatea puls terapiei, al. 3. Afectări sistemice 4. Prezența comorbidităților severe 5. Supraveghere medicală continuă, inclusiv pentru situații de urgență 6. Susceptibilitate pentru complicații severe. 7. Susceptibilitate de malignizare (limfom). 		
Evaluarea			
11. Simptome Manifestări glandulare <ol style="list-style-type: none"> 4. Sindromul sicca: xeroftalmie > 3 luni; xerostomie > 3 luni 5. Tumefacția recurentă sau persistentă a glandelor parotide/submandibulare /larimale 6. Necesitatea utilizării lichidelor pentru a putea înghiți Manifestări extraglandulare: <ol style="list-style-type: none"> 9. Simptome cutanate (eritem inelar) 10. Simptome musculo-scheletale (miozită, poliartrită) 11. Simptome vasculare cutanate (s. Raynaud, vasculita) 12. Simptome pulmonare (sicca sindrom) 13. Simptome neurologice (neuropatie sensitivă, mononeurita multiplex) 14. Simptome digestive (esofagită, gastrită atrofică) 15. Simptome cardiace (miocardită) 16. Simptome renale (acidoză tubulară) 	Prezintă	Nu prezintă	Parțial controlat

distală) Autoanticorpi: antiRo(SSA); antiLa(SSB); anticorpi antinucleari (ANA; Factorul Reumatoid. Teste oculare pozitive : 5. T. Schirmer ($\leq 5\text{mm}/5\text{min}$) 6. 2. Scorl de colorare oculară (van Bijsterveld) (cu verde lisamină sau Rose Bengal) ≥ 4 7. Scintigrafia g. Salivare 8. Sialometria nestimulată cu flux salivar $\leq 1,5\text{M}\mu\text{ș}$ în 15min.				
17.Suport psihologic	1. Acordat 2. Neacordat 3. Nu necesită 4. Refuzat			
18.Consiliere spirituală	1. Acordat 2. Neacordat 3. Nu necesită 4. Refuzat			
19.Suport social documentat	1. Evaluarea și acordarea suportului de către asistent social 2. Nu a beneficiat			
Existența palnului de asistență sociala	1. Da 2. Nu			
Consilierea pacientului/familiei	3. Da 4. Nu			
Tratament				
21.Tratament patogenetic	1.urmează 2.nu urmează • Inaccesibil • Indisponibil • Refuz • Altele			
22.Îngrijiri paliative	1.da • abordare paliativă • tratament paliativ 2.nu • Serviciu indisponibil • Refuz • Altele			
23.Managementul simptomelor	1. Tratament farmacologic 2. Tratament intervențional 3. Tratament comportamental 4. Tratament complementar			
24.Efecte adverse la medicamentele administrate in cadrul tratamentului paliativ	1. Prezintă 2. Nu prezintă			
25.data externării sau decesului				
26. Cauza decesului				
27.Instituția ce a acordat asistență medicală în perioada terminală				
	(denumirea oficială)			
28.Suport în perioada de doliu	1. Acordat 2. Neacordat			

Anexa 4

GHIDUL PACIENTULUI CU SINDROMUL SJOGREN

CE ESTE SINDROMUL SJOGREN?

Sindromul Sjögren (SSj) - este o maladie inflamatorie autoimună, cu o evoluție cronică, ce poate afecta mai multe organe și sisteme, dar în primul rând implică glandele exocrine, cu apariția unor infiltrate limfocitare ce înlocuiesc epiteliul funcțional al acestor glande, provocând diminuarea secreției lor.

CÎT DE FRECVENT SE ÎNTÎLNEȘTE SINDROMUL SJOGREN?

Conform diferitor statistici sindromul Sjogren afectează între 0.1 și 3% din populație. În Grecia spre exemplu, folosindu-se chestionare special elaborate pentru această boală, a fost înregistrat un sindrom Sjogren definit la 0,6% și unul probabil la 3% din femei.

Maladia poate debuta la orice vîrstă, dar preferențial afectează femeile în a IV și a V-a decade ale vieții. Raportul femei : bărbați este de aproximativ 9 : 1. Studiile epidemiologice au dovedit că nu există diferențe rasiale în răspîndirea bolii.

CE FEL DE VARIANTE ALE MALADIEI EXISTĂ?

Există 2 variante clinico-evolutive ale sindromului Sjögren:

1. Sindromul Sjögren primar ce se dezvoltă în absența altor afecțiuni preexistente.
2. Sindromul Sjögren secundar - apare în contextul altor boli autoimune, infecții.

Maladiile în cadrul cărora mai frecvent se poate dezvolta SSj secundar:

- ▶ Artrita reumatoidă
- ▶ Lupusul eritematos sistemmic
- ▶ Sclerodermia
- ▶ Boala mixtă a țesutului conjunctiv
- ▶ Polimiozita, dermatomiozita
- ▶ Ciroza biliară primitivă
- ▶ Hepatitele cronice
- ▶ Tiroidită
- ▶ Crioglobulinemia mixtă
- ▶ Poliarterita nodoasă
- ▶ Celiachia
- ▶ HIV infecția
- ▶ Sarcoidoza.

CARE ESTE MECNISMUL DE DEZVOLTARE AL SINDROMULUI SJOGREN?

Cauzele și mecanismul dezvoltării maladii sunt încă necunoscute exact. Sunt suspectate în favorizarea dezvoltării bolii unele infecții virale cum ar fi virusul herpetic 6, virusul hepatitei virale C, citomegalovirusul și altele. Celulele epiteliale ale glandelor salivare pot fi gazda a unei mari varietăți de viruși. Se presupune că un rol anume îl are factorul endocrin, deoarece maladia este predominant întâlnită la femei iar estrogenii participă în reglarea echilibrului lacrimal, posedă funcții imunomodulatoare. Deasemenea are un rol semnificativ și factorul genetic.

CARE SUNT MANIFESTĂRILE SINDROMULUI SJÖGREN?

În cadrul sindromului Sjogren, fie primar fie cel asociat altor maladii, una din manifestările esențiale este așa numitul sindrom uscat - sindromul *sicca* -, determinat de afectarea **glandelor salivare, parotidiene, sublinguale, lacrimale**.

Sindromul sicca este exprimat prin **xerostomie** - senzație de gură uscată, necesitatea de a bea permanent lichid. Limba pacienților este roșie, depapilată, cu ulceratii, cu senzație de "alipire". Bolnavii acuză dificultăți în timpul vorbirii, glutiției.

Glandele salivare



Fig. 1. Glandele salivare

Are loc tumefierea recurentă a glandelor parotidiene. Glandele submaxilare și sublinguale, de asemenea, frecvent sunt hipertrofiate. Tumefierea glandelor parotidiene și a celor sublinguale poate fi uni- sau bilaterală, adesea este nedureroasă, are o evoluție recurentă și poate precede xerostomia. La acești bolnavi adesea se dezvoltă și candidoza cavității bucale.

Xeroftalmia este manifestarea sindromului uscat la nivelul glandelor lacrimale. Bolnavii acuză senzație

recurentă de corp străin intraocular și incapacitatea de a plînge (“nu are lacrimi”), de asemenea - durere, mai ales la lumină. Lipsa stratului lacrimal duce la apariția conjunctivitei, a ulcerărilor corneei și infecției oculare.

Sindromul uscat se poate manifesta și la alte nivele:

- La nivelul mucoasei nazale - apar cruste, sîngerări nazale.
- La nivelul mucoasei traheei și bronșiilor - tuse uscată persistentă, hiperreactivitate bronșică nespecifică.
- La nivel cutanat - tegumente uscate, prurit.

Deoarece maladia este una autoimună, sistemică, practic orice organ poate fi implicat.

Pacienții acuză frecvent fatigabilitate, deseori pronunțată. Rareori se înregistrează febră.

Adesea bolnavii menționează dureri în mușchi, iar circa 50% din ei au dureri în articulații, mai rar însoțite de tumefierea acestora.

Aproximativ un sfert din pacienți pot avea erupții sub formă de eritem sau de papule urticariforme (ca în alergii, înțepături de insecte), uneori cu ulcerății.

Un fenomen comun la bolnavii cu sindromul Sjogren este sindromul Raynaud care este cea mai frecventă manifestare a afectării vaselor, mai cu seamă la cei cu sindromul Sjogren primar și se prezintă prin sensibilitate exagerată cu reacție vazospastică la frig, în primul rînd periferic (degete, nas, urechi), culoare violacee, asociată frecvent cu durere, mai cu seamă la trecere de la frig la cald.

Fig. 2. Fenomenul Raynaud



Xerotrahea – uscăciune la nivelul traheei, ce se manifestă prin tuse uscată. Bolnavii pot dezvolta bronșite recurente sau chiar pneumonite (infecțioase sau neinfecțioase).

Frecvent pacienții au afectări ale nervilor periferici expresate prin amorțeli, diminuarea sensibilității la nivelul membrelor.

Manifestările digestive mai comune la pacienții cu sindromul Sjogren sunt prezentate prin pirozis, indigestie, dureri gastrice.

Hepatita este prezentă la circa un sfert din pacienții

cu sindromul Sjogren primar.

De asemenea la pacienții cu sindromul Sjogren pot fi afectați rinichii și mai rar – sistemul cardiovascular.

Sindromul Sjögren secundar are unele particularități evolutive și anume - apare mai târziu, pe parcursul maladiei cu care se asociază. SSj secundar are de regulă expresie clinică mai moderată, domină simptomele sicca. Implicările extraglandulare induse de sindromul Sjögren secundar sunt mai greu de delimitat, deoarece leziunile sistemice, cauzate de maladia primară predomină.

CINE ESTE MEDICUL LA CARE SE VA TRATA PACIENTUL CU SINDROM SJOREN?

Inițial bolnavul cu primele semne clinice de sindrom uscat se va adresa la medicul de familie, în scopul evaluării investigațiilor de rutină, pentru depistarea procesului inflamator și determinarea caracterului primar sau secundar al maladiei. Medicul de familie va orienta ulterior pacientul la reumatolog, deasemenea la oftalmolog pentru aprecierea xeroftalmiei și efectuarea testelor specifice, eventual și la alți specialiști.

Pacienții care suferă deja de unele maladii autoimune cum ar fi lupusul eritematos sistemic, artrita reumatoidă, hepatitele cronice virale, sarcoidoza și al. (enumerare mai sus ca fiind asociate cu sindromul Sjögren) se vor adresa inițial la specialistul la care se află la evidență (reumatolog, hepatolog al.) pentru a relata senzațiile nou-apărute de sindrom uscat.

CE TREBUIE SĂ CUNOASCĂ PACIENȚII CU SINDROM SJÖGREN?

- Trebuie să evite expunerea la fum, vânt, aer condiționat, mediu uscat, pentru a reduce semnele clinice ale sindromului uscat. Deasemenea este binevenită utilizarea unui umidificator în locuință.
- Este recomandată purtarea unor ochelari speciali pentru a proteja ochii de evaporarea lacrimilor și evitarea purtării lentilelor de contact.
- Pacienții cu sindromul Sjögren necesită un aport frecvent de lichide iar unora din ei le ajută să abolească senzația de uscăciune folosirea bomboanelor sau a gumei de mestecat (fără zahăr).
- Este absolut necesară o igienă riguroasă a cavității bucale, deasemenea – o adresare cât mai rapidă la stomatolog pentru tratarea cariilor dentare.
- Vor fi tratate la timp eventualele infecții vaginale.
- Trebuie abandonat categoric fumatul.
- Pacienții cu Sindromul Sjögren atât primar cât și secundar, vor respecta un regim alimentar echilibrat și fracționat de 4-5 ori pe zi, fără abuzuri alimentare, se va evita alimentația predominant ”uscată”.
- Este recomandată limitarea timpului de aflare în fața computerului, televizorului.

CARE SUNT POSIBILITĂȚILE TRATAMENTULUI MEDICAMENTOS?

1. Tratamentul simptomatic al sindromului sicca. Singurele medicamente cu eficacitate dovedită asupra secreției salivare și, mai puțin, a celei lacrimale sunt *Pilocarpina* și *Cevimelina*, ultima cu o toleranță mai bună.

Deasemenea sunt utili diverși *Substituenți de lacrimi* cu durată scurtă sau lungă de acțiune, dintre care sunt de preferat cei fără conservanți, deoarece pot cauza acțiune iritantă cât și *Substituenți de salivă* sub formă de spray sau gel.

Substanțele de lubrifiere vaginală (Replens) sunt recomandate în sindromul uscat vaginal. Creme vaginale cu estrogeni pot fi utilizate de către femeile aflate în menopauză.

2. Medicamente cu acțiune sistemică, și anume imunosupresoarele, vor fi selectate în mod individual de către medic. Dintre ele fac parte:

Hidroxiclorochina (HCQ) – studiile dovedesc eficacitatea HCQ în reducerea inflamației a manifestărilor articulare, musculare a sindromului uscat.

Alte preparate cum ar fi *Metotrexatul*, *Azatioprina* și *Ciclosporina* sunt utilizate în situații particulare.

3. *Corticosterioizii* (preparatele hormonale) - se administrează în cazul afectării articulare non-respondente la AINS (antiinflamatoare nesteroidiene) sau în scopul remiterii tumefacției

parotidiene dureroase. Deasemenea sunt folosiți la pacienții cu afectări pulmonare și renale, la cei cu vasculită.

4. *Terapia biologică.* Mai recent în tratamentul sindromului Sjögren se încearcă utilizarea așa numitei terapii biologice. Din rândul acestor medicamente mai eficient s-a dovedit a fi preparatul Rituximab (MabThera).

Pacienții cu sindromul Sjögren secundar beneficiază de aceleași metode de terapie locală a sindromului uscat, tratamentul medicamentos sistemic, însă, va fi determinat de maladia esențială la care acest sindrom s-a asociat.

Bibliografie:

1. Daniels TE, Cox D, Shiboski CH, Schiødt M, Wu A, Lanfranchi H, et al, for the Sjögren's International Collaborative Clinical Alliance Research Groups. Associations between salivary gland histopathologic diagnoses and phenotypic features of Sjögren's syndrome among 1,726 registry participants. *Arthritis Rheum* 2011; 63:2021–30.
2. Fox RI. Sjögren's syndrome. *Lancet* 2005; 366:321.
3. Hochberg M.C., Silman A.J., Smolen J.S. et al. *Rheumatology* 2011, Sjogren syndrome: pp1339 – 1412.
4. Malladi AS, Sack KE, Shiboski S, Shiboski C, Baer AN, Banushree R, et al. Primary Sjögren's syndrome as a systemic disease: a study of participants enrolled in an international Sjögren's syndrome registry. *Arthritis Care Res (Hoboken)* 2012. E-pub ahead of print
5. Pflugfelder SC. Antiinflammatory therapy for dry eye. *Am J Ophthalmol.* 2004 Feb. 137(2):337-42. [Medline].
6. Shiboski S. C. Shiboski C. H., Criswell L. A., Baer A. N., Challacombe S., Lanfranchi H., Schiødt M., Umehara H., Vivino F., Zhao Y., Dong Y., Greenspan D., Heidenreich A. M., Helin P., Kirkham B. et al. for the "Sjögren's International Collaborative Clinical Alliance" (SICCA) Research Groups. American College of Rheumatology Classification Criteria for Sjögren's Syndrome: A Data-Driven, Expert Consensus Approach in the Sjögren's International Collaborative Clinical Alliance Coort. *Arthritis Care & Research*, Vol. 64, No. 4, April 2012, pp 475–487.
7. Shiboski C. H., Shiboski S. C., Seror R., Criswell L. A., Labetoulle M., Lietman T. M., Rasmussen A., Scofield H., Vitali C., and the International Sjogren's Syndrome Criteria Working Group "2016 American College of Rheumatology/European League Against Rheumatism Classification Criteria for Primary Sjogren's Syndrome. A Consensus and Data-Driven Methodology Involving Three International Patient Cohorts // *Arthritis & Rheumatology* Vol. 00, No. 00, nov. 2016, pp 00–00// data pentru publicare.
8. Ramos-Casals M, Brito-Zerón P, Sisó-Almirall A, et al. Topical and systemic medications for the treatment of primary Sjögren's syndrome. *Nat Rev Rheumatol* 2012; 8:399.
9. Ramos-Casals M, Tzioufas AG, Font J. Primary Sjögren's syndrome: new clinical and therapeutic concepts. *Ann Rheum Dis* 2005; 64:347.
10. Soto-Rojas AE, Kraus A. The oral side of Sjögren syndrome. Diagnosis and treatment. A review. *Arch Med Res* 2002; 33:95.
11. Seror R., Philippe R., Bowman S. J. Baron G., Tzioufas A., Theander E., Gottenberg J.E., Bootsma H. et al. "EULAR Sjögren's syndrome disease activity index: development of a consensus systemic disease activity index for primary Sjögren's syndrome" // *Ann Rheum Dis* 2010; **69**:1103–1109.
12. Seror R. Ravaud P., Mariette X., et al. "EULAR Sjögren's Syndrome Patient Reported Index (ESSPRI): development of a consensus patient index for primary Sjögren's syndrome" *Ann Rheum Dis* 2011; **70**:968–72.

13. Theander E, Vasaitis L, Baecklund E, Nordmark G, Warfvinge G, Liedholm R, et al. Lymphoid organisation in labial salivary gland biopsies is a possible predictor for the development of malignant lymphoma in primary Sjogren's syndrome. *Ann Rheum Dis* 2011; 70:1363–8.
14. Vitali C., Bombardieri S., Jonsson R., Moutsopoulos H.M., Alexander E.L, Carsons S.E., et al, and the European Study Group on Classification Criteria for Sjögren's Syndrome. Classification criteria for Sjögren's syndrome: a revised version of the European criteria proposed by the American-European Consensus Group. *Ann Rheum Dis* 2002; 61:554–8.
15. Vivino F. B., Steven E. Carsons S. E., Foulks G., Daniels T.E., Parke A., Brennan M.T, Forstot S.L., Scofield R., Hammitt K. M. New Treatment Guidelines for Sjogren's Disease. *//Rheum Dis Clin N Am* 42 (2016) 531–551, <http://dx.doi.org/10.1016/j.rdc.2016.03.010>