

**UNIVERSITATEA “LUCIAN BLAGA” SIBIU
FACULTATEA DE MEDICINĂ “VICTOR PAPILIAN”**

**REZUMATUL TEZEI DE DOCTORAT:
MANIFESTĂRI ALE OCHIULUI USCAT ÎN
SINDROMUL SJÖGREN**

Coordonator științific:

Prof. Univ. Dr. Adriana Stănilă

Doctorand:

Monica Sântea

SIBIU

2013

CUPRINSUL TEZEI

PARTEA GENERALĂ	4
CAPITOLUL 1. SINDROMUL DE OCHI USCAT	5
INTRODUCERE	5
EPIDEMIOLOGIE	5
CLASIFICAREA SINDROMULUI DE OCHI USCAT	6
Ochiul uscat prin deficit de secreție lacrimală apoasă	8
Ochiul uscat evaporativ	10
Gradele de severitate	12
DIAGNOSTICUL SINDROMULUI DE OCHI USCAT	13
Istoricul bolii	13
Chestionarele privind acuzele subiective	14
Examenul oftalmologic	15
Timpul de rupere a filmului lacrimal (TBUT)	16
Fixarea coloranților la nivelul suprafeței oculare	17
Sensibilitatea corneană	19
Osmolaritatea filmului lacrimal	20
Analiza proteinelor lacrimale	21
Testul Schirmer	21
Testul cu roșu fenol (PRT)	22
Clearance-ul lacrimal	22
Alte teste	23
FIZIOPATOLOGIE	23
TRATAMENTUL SINDROMULUI DE OCHI USCAT	25
Abordări terapeutice	25
Tratamentul bazat pe gradul de severitate a bolii	26
CAPITOLUL 2. SINDROMUL SJÖGREN	28
INTRODUCERE	28
DIAGNOSTICUL SINDROMULUI SJÖGREN	29
Criteriile de diagnostic	29
Tabloul clinic	29
Teste serologice	31
Examene complementare	32
FIZIOPATOLOGIE	33
Rolul terenului genetic.	34
Populațiile de celule.	34
Autoanticorpii	35
Rolul imunității și al interferonului	35
Mecanismele lezionale	36
Factori hormonal	37

TRATAMENT	37
PARTEA SPECIALĂ	39
CAPITOLUL 3. MOTIVAȚIA ALEGERII TEMEI	40
CAPITOLUL 4. SCOPUL LUCRĂRII	41
CAPITOLUL 5. MATERIAL ȘI METODĂ	42
PREZENTAREA LOTULUI DE STUDIU	42
METODA	45
Chestionarul Ocular Surface Disease Index (OSDI)	46
CAPITOLUL 6. ANALIZA STATISTICĂ A DATELOR	53
CAPITOLUL 7. REZULTATE	54
PREZENTAREA REZULTATELOR	54
ANALIZA CORELAȚIILOR ÎNTRE SIMPTOME ȘI SEMNELE CLINICE	69
Grupul pacienților cu forme medii de uscăciune oculară	69
Grupul pacienților cu forme severe de uscăciune oculară	74
ANALIZA COMPARATIVĂ A REZULTATELOR	79
Analiza comparativă în funcție de gravitatea sindromului de ochi uscat	79
Analiza comparativă în funcție de tipul sindromului Sjögren	90
CAPITOLUL 8. DISCUȚII	98
CAPITOLUL 9. CAZURI CLINICE	104
CAZUL NR. 1	104
Comentarii și observații	110
CAZUL NR. 2	111
Comentarii și observații	113
CAZUL NR: 3	115
Comentarii și observații	118
CAPITOLUL 10. CONCLUZII	119
CAPITOLUL 11. APLICAȚII PRACTICE	121
ORIENTAREA DIAGNOSTICĂ ÎN SINDROMUL SJÖGREN	121
ORIENTAREA DIAGNOSTICĂ ÎN SINDROMUL DE OCHI USCAT	124
ANEXA 1. CHESTIONARUL OSDI (EN)	127
BIBLIOGRAFIE	129

CUVINTE CHEIE

Sindromul de ochi uscat, sindromul Sjögren, chestionarul OSDI, timpul de rupere a filmului lacrimal, testul Schirmer, staining cornean, corelații, metode de screening.

REZUMATUL TEZEI

INTRODUCERE

Sindromul de ochi uscat reprezintă o cauză frecventă de disconfort ocular ce afectează un procent important din populația peste 40 de ani. Este o afecțiune multi-factorială ce are ca rezultat disfuncționalitatea filmului lacrimal, datorată secreției lacrimale insuficiente cantitativ și/sau calitativ, sau creșterii evaporării filmului lacrimal, cu potențial distructiv asupra suprafeței oculare. Prevalența sindromului de ochi uscat crește odată cu înaintarea în vârstă, studiile arată că aceasta variază între 5 - 30% în rândul populației adulte. Vârsta înaintată și sexul feminin sunt cei mai importanți factori de risc pentru sindromul de ochi uscat.

Sindromul de ochi uscat se clasifică în două categorii: prin deficit lacrimal apos și prin evaporare. Prima categorie sugerează prezența unei insuficiențe în secreția lacrimală și are două subgrupe: ochiul uscat din sindromul Sjögren și ochiul uscat non-Sjögren. Ochiul uscat evaporativ este datorat unei pierderi lacrimale excesive de la nivelul suprafeței oculare, în condițiile unei secreții lacrimale normale. Este important de reținut faptul că cele două mari categorii nu se exclud reciproc și că boala aparținând inițial uneia dintre categorii poate coexista sau poate determina apariția ochiului uscat prin celălalt mecanism.

Diagnosticul sindromului de ochi uscat este în esență unul clinic. Acesta se bazează pe prezența simptomatologiei caracteristice, în mare parte comună cu cea a altor boli oftalmologice, examenul clinic și anumite teste specifice, care stabilesc gradul de severitate a bolii, urmăresc evoluția acesteia și pot orienta deciziile terapeutice.

Odată cu mai buna înțelegere a fiziopatologiei ochiului uscat, tratamentul acestei boli a trecut de la simpla administrare de lacrimi artificiale, cu rol de hidratare și lubrifiere a suprafeței oculare, la adevărate strategii terapeutice ce au ca rezultat creșterea producției naturale de constituenți lacrimali, menținerea integrității epitelului suprafeței oculare, sau

inhibarea sintezei de mediatori ai inflamației. Noile abordări terapeutice au permis o îmbunătățire semnificativă a calității vieții pentru mulți pacienți cu sindrom de ochi uscat.

Sindromul Sjögren este o boală autoimună caracterizată prin apariția unui infiltrat limfocitar la nivelul glandelor salivare și lacrimale, responsabil de uscăciune bucală și oculară și de producerea de autoanticorpi. Sindromul Sjögren poate fi primar sau secundar, asociat altor boli de sistem (poliartrita reumatoidă, lupusul eritematos diseminat, miopatii inflamatorii, sclerodermia). Sindromul Sjögren este considerat a doua boală autoimună ca frecvență, după poliartrita reumatoidă. Are o prevalență între 0,1% și 0,4% din populația adultă. Sunt afectate în special femeile, cu un raport de 9 la 1 față de bărbați, cu un maxim de frecvență în jur de 50 de ani.

Criteriile de diagnostic în sindromul Sjögren impun, pe lângă prezența simptomelor și semnelor oculare și bucale, prezența unei anomalii imunologice obiective: un infiltrat inflamator nodular în biopsia glandelor salivare accesorii de grad Chisholm ≥ 3 , sau prezența autoanticorpilor anti-SS-A sau anti-SS-B. Sindromul Sjögren secundar prezintă criteriile de diagnostic ale SS primar asociate cu manifestările unei boli de colagen (poliartrita reumatoidă, lupusul eritematos sistemic, sclerodermia, etc).

MOTIVAȚIA ALEGERII TEMEI

Sindromul de ochi uscat, din cauza disconfortului pe care îl determină, este unul dintre principalele motive de prezentare la consultul oftalmologic, mai ales în rândul persoanelor vârstnice. În plus, pentru pacienții cu sindrom Sjögren, sindromul de uscăciune este permanent, extrem de dezagreabil, asociind uscăciunii oculare uscăciunea bucală, cutanată și a altor mucoase, durerile articulare și musculo-articulare, oboseala cronică. Toate acestea sunt responsabile de o importantă alterare a calității vieții bolnavului.

Am considerat utilă evaluarea semnelor și simptomelor de ochi uscat din sindromul Sjögren pentru un diagnostic cât mai rapid și corect ce permite instituirea unui tratament adaptat și, implicit, o ameliorare a simptomatologiei. Identificarea pacienților cu sindrom Sjögren în rândul celor ce prezintă forme mediu - severe de ochi uscat este foarte importantă, acești pacienți având nevoie de un tratament sistemic pe lângă măsurile locale de ameliorare a sindromului de uscăciune oculară.

SCOPUL LUCRĂRII

Pe parcursul acestui studiu am analizat simptomatologia și semnele clinice obiective ale sindromului de uscăciune oculară din cadrul sindromului Sjögren, precum și posibilele corelații dintre acestea. Principalele corelații analizate sunt între rezultatele obținute la chestionarul OSDI, folosit ca indicator al gravității simptomatologiei și valorile testului Schirmer, TBUT și staining-ului cornean, folosite pentru cuantificarea gradului de severitate a sindromului de ochi uscat.

De asemenea, mi-am propus să evaluez sensibilitatea și specificitatea chestionarului OSDI în diagnosticul formelor severe de uscăciune oculară și măsura în care acesta poate fi folosit ca instrument de screening pentru a diferenția formele moderate de ochi uscat de cele severe.

MATERIAL ȘI METODĂ

Lucrarea de față are la bază un studiu prospectiv, observațional, realizat în Spitalul Clinic Județean Sibiu, Clinica de Oftalmologie și în Centre d'Ophthalmologie Nantes, Franța între ianuarie 2010 – octombrie 2012.

Din totalul pacienților ce s-au prezentat în cele două servicii de oftalmologie în perioada menționată cu semne și simptome sugestive de ochi uscat am selecționat un număr de 61 de pacienți cu vârste peste 18 ani diagnosticați cu sindrom Sjögren primar sau secundar în serviciile de reumatologie sau medicină internă, care prezentau forme medii și severe de ochi uscat și care nu au urmat un tratament oftalmologic topic în ultima lună. Pentru diagnosticul formelor medii și severe de ochi uscat s-a folosit clasificarea pe grade de severitate publicată de Benjamin D. Sullivan și colaboratorii în 2010 (valorile testului Schirmer < 7 mm/5min, TBUT < 7 sec, scor OSDI > 15) (Sullivan BD, Whitmer D, Nichols KK, Lemp MA et al. An Objective Approach to Dry Eye Disease Severity. *Inv. Ophthalmol. Vis. Sci.* 2010; 51(12): 6125-6130)

Toti pacienții selecționați au fost informați despre includerea în studiu, li s-a explicat caracterul neinvaziv al metodelor folosite și s-a obținut acordul lor de participare conform Declarației de la Helsinki privind studiile cu subiecți umani. (WMA Declaration of Helsinki - Ethical Principles for Medical Research Involving Human Subjects)

Pacienții au completat chestionarul OSDI și au fost supuși unui examen oftalmologic complet care a inclus determinarea acuității vizuale fără corecție și cu corecție, examinarea

pleoapelor și a polului anterior la lampa cu fantă, biomicroscopia polului posterior, determinarea TBUT, măsurarea valorilor testului Schirmer, aprecierea staining-ului cornean după instilarea de fluoresceină.

ANALIZA STATISTICĂ A DATELOR

Am analizat datele a 121 de ochi de la 61 de pacienți diagnosticați cu sindrom Sjögren (un pacient monoftalm) care prezentau forme medii și severe de ochi uscat. Dintre aceștia 30 de pacienți au avut sindrom Sjögren primar și 31 de pacienți sindrom Sjögren secundar, 44 de pacienți s-au încadrat în forma medie, iar 17 în forma severă de uscăciune oculară. Având în vedere abaterea semnificativă de la normalitate a distribuțiilor variabilelor studiate, am folosit pentru analiza statistică a datelor testul nonparametric Mann Whitney U, valorile $p < 0,05$ fiind considerate semnificative din punct de vedere statistic. Pentru analiza asocierilor dintre diferitele perechi de variabile am folosit corelația neparametrică Spearman. Valoarea $p < 0,05$ indică o asociere semnificativă statistic. Curbele Receiver Operating Characteristics (ROC) au fost trasate pentru a obține sensibilitatea și specificitatea variabilelor studiate în relație cu forma medie/severă de ochi uscat.

REZULTATE

Pacienții au avut vârste cuprinse între 33 și 86 de ani. Vârsta medie a pacienților a fost de $62,23 \pm 11,23$ ani. Distribuția pe decade de vârstă arată o frecvență importantă a pacienților aflați în decada a 6-a de viață (34,42%, respectiv 21 de pacienți), urmată de cea a pacienților de peste 70 de ani (27,86%, respectiv 17 pacienți). Doar trei pacienți au avut vârste de sub 40 de ani. Dintre cei 61 de pacienți studiați 52 au fost femei (85%) și 9 bărbați (15%).

În lotul de studiu au fost încadrați 30 de pacienți diagnosticați cu sindrom Sjögren primar (49,18%) și 31 de pacienți cu sindrom Sjögren secundar (50,82%). Între pacienții cu sindrom Sjögren secundar majoritatea au avut asociată poliartrita reumatoidă (24 de pacienți, respectiv 77,41%). Cinci pacienți au fost diagnosticați cu lupus eritematos sistemic (16,12%) și doar doi pacienți cu sclerodermie (6,45%).

Pentru scorul A OSDI, ce evaluează simptomatologia caracteristică ochiului uscat, valorile s-au încadrat între 5 și 17. Acest fapt arată marea variabilitate a simptomatologiei la pacienții cu ochi uscat. Pentru scorul B OSDI am găsit valori cuprinse între 2 și 9, arătând, de asemenea, marile diferențe ce există în ceea ce privește aprecierea de către pacienți a

disconfortului provocat de ochiul uscat în activități curente precum cititul, privitul la televizor, la un ecran de calculator sau condusul mașinii. Secțiunea C a chestionarului OSDI încearcă o evaluare a factorilor de mediu ca factori favorizanți ai uscăciunii oculare (expunerea la vânt, atmosferă uscată, aer condiționat). Rezultatele scorului C OSDI s-au încadrat între 2 și 7. Scorul total OSDI a avut valori cuprinse între 30 și 69 cu o medie de $48,36 \pm 10,58$.

Valorile testului Schirmer s-au încadrat între 0 și 7 mm/5min, pentru ochiul drept și între 0 și 6 mm/5min pentru ochiul stâng, cu o medie egală pentru amândoi ochii de 2,62. În lotul studiat doar 5 ochi dreپți și 2 ochi stângi au avut valori ale testului Schirmer de peste 5 mm la 5min (8,19%, respectiv 3,33%). De asemenea, putem observa un important număr de ochi (12 ochi dreپți și 12 ochi stângi) la care s-au înregistrat valori de 0 mm/5min. Acest fapt este caracteristic ochiului uscat prin deficit de secreție apoasă ce apare în sindromul Sjögren.

Valorile timpului de rupere a filmului lacrimal s-au încadrat între 1 și 7 secunde pentru ambii ochi, cu o medie de $3,21 \pm 1,38$ sec ochiul drept, respectiv $3,08 \pm 1,29$ sec ochiul stâng. În majoritatea cazurilor valorile TBUT s-au încadrat între două și patru secunde (77,04% ochiul drept, respectiv 78,33% ochiul stâng).

În ceea ce privește valorile staining-ului cornean la fluoresceină, acestea s-au încadrat între 0 și 4 pentru amândoi ochii, având o mediană 1 și o abatere cuartilă de 2, pentru ochiul drept, respectiv 1 și 1 pentru ochiul stâng. Am obținut valori ale staining-ului mai mari sau egale cu 1 în 75,40% pentru ochiul drept și în 86,6% din cazuri pentru ochiul stâng. Doar la 15 ochi dreپți și 8 ochi stângi nu am observat nici un punct de fixare a fluoresceinei la nivelul corneei.

Am analizat statistic datele obținute în urma măsurărilor efectuate la cei 121 de ochi și am urmărit existența unei asocieri între rezultatele înregistrate la chestionarul OSDI (scorurile A, B, C, D și scorul total OSDI) și testele clinice obiective (testul Schirmer, TBUT, staining-ul cornean la fluoresceină). Pacienții au fost împărțiți în două grupuri, cu formă medie și formă severă de ochi uscat, în funcție de clasificarea publicată de Sullivan. În forma severă am încadrat cazurile la care valorile măsurate ale testului Schirmer au fost < 2 mm/5min și ale TBUT < 3 sec. Astfel 44 de pacienți (72,13%) s-au încadrat în forma medie și 17 (27,86%) în forma severă. În grupul de gravitate medie au fost 18 cazuri de sindrom Sjögren primar

(40,9%) și 26 de cazuri de sindrom Sjögren secundar (59,1%), dintre care 22 de cazuri de poliartrită reumatoidă.

În grupul pacienților cu forme medii de ochi uscat am găsit asocieri semnificative statistic între scorul A, scorul total OSDI și valorile testului Schirmer ($r_s = -0,558$, $p = 0,0001$ pentru OSDI A, respectiv $r_s = -0,640$, $p = 0,0001$ pentru scorul OSDI), sau TBUT ($r_s = -0,530$, $p = 0,0001$ pentru OSDI A, respectiv $r_s = -0,636$, $p = 0,0001$ pentru scorul OSDI). Corelații înalt semnificative s-au înregistrat și între valorile staining-ului cornean și cele două scoruri ($r_s = -0,583$, $p = 0,0001$ pentru OSDI A, respectiv $r_s = -0,662$, $p = 0,0001$ pentru scorul OSDI).

Pentru scorul C OSDI s-au înregistrat corelații negative modeste cu valorile testului Schirmer ($r_s = -0,274$, $p = 0,071$) și TBUT ($r_s = -0,320$, $p = 0,034$). În schimb, între scorul C OSDI și staining-ul cornean asocierea a fost înalt semnificativă statistic ($r_s = 0,456$, $p = 0,002$).

Corelațiile între valorile testului Schirmer, TBUT și staining-ul cornean la fluoresceină au fost semnificative statistic ($p = 0,001$).

În grupul pacienților cu forme severe de ochi uscat am găsit asocieri semnificative între rezultatele testelor clinice și scorul A sau scorul total OSDI. Am înregistrat corelații negative semnificative pentru valorile testului Schirmer ($r_s = -0,574$, $p = 0,016$ pentru OSDI A, respectiv $r_s = -0,627$, $p = 0,007$ pentru scorul OSDI) și ale TBUT ($r_s = -0,525$, $p = 0,030$ pentru OSDI A, respectiv $r_s = -0,501$, $p = 0,04$ pentru scorul OSDI). Pentru valorile staining-ului cornean la fluoresceină asocierile au fost semnificative față de scorul A OSDI ($r_s = 0,532$, $p = 0,028$) și înalt semnificative față de scorul total OSDI ($r_s = 0,736$, $p = 0,001$).

În ceea ce privește scorul C OSDI am găsit asocieri semnificative între acesta, valorile testului Schirmer ($r_s = -0,599$, $p = 0,011$) și staining-ul cornean ($r_s = 0,496$, $p = 0,043$), dar nu și cu valorile TBUT ($r_s = -0,388$, $p = 0,124$), spre deosebire de forma medie unde am găsit corelații semnificative ale scorului C OSDI cu valorile staining-ului cornean și TBUT, dar nu cu valorile testului Schirmer.

De asemenea, am găsit o asociere semnificativă între valorile testului Schirmer și gradul staining-ului cornean ($r_s = -0,498$, $p = 0,042$).

În continuare, folosind testul nonparametric Mann-Whitney U, am comparat valorile obținute între cele două subloturi de pacienți, cel al pacienților cu formă medie (44 de

pacienți) și cel al pacienților cu formă severă de ochi uscat (17 pacienți), pentru a vedea dacă există diferențe semnificative din punct de vedere statistic pentru diferitele variabile studiate. Aceeași analiză am aplicat-o pentru a evidenția diferențele dintre grupul pacienților cu sindrom Sjögren primar (30 de pacienți) cu cel al pacienților cu sindrom Sjögren secundar (31 de pacienți).

În ceea ce privește analiza comparativă a rezultatelor înregistrate la chestionarul OSDI, în funcție de gradul de severitate a sindromului de ochi uscat, am obținut diferențe înalt semnificative din punct de vedere statistic ($p = 0,0001$) pentru toate cele trei subscoruri (A, B, C) și pentru scorul total OSDI. Aceleași diferențe semnificative statistic le-am găsit și pentru cele trei teste clinice: testul Schirmer, TBUT, staining-ul cornean. Cele mai mari diferențe între grupuri s-au înregistrat în cazul valorilor testului Schirmer (mediana 3,5, respectiv 0). Cu cât boala este mai avansată, cu atât secreția de lacrimi scade și mai mult.

Curbele ROC (Receiver Operating Characteristic) au fost trasate pentru a obține specificitatea și sensibilitatea variabilelor studiate în relație cu forma medie/severă de ochi uscat. Am urmărit identificarea variabilelor cu potențial de indice prognostic pentru forma severă de ochi uscat. Variabilele aflate deasupra liniei de referință pot fi folosite în screening pentru a diferenția forma medie de cea severă. Am obținut valori de peste 0,5 a ariei de sub curbă (AUC – area under the curve) pentru scorurile OSDI (AUC între 0,804 și 0,955). Sensibilitatea scorului total OSDI în a diferenția forma medie de ochi uscat de cea severă a fost, la un prag de 52, de 88,2%, iar specificitatea de 83,7%. Valorile scorului A OSDI mai mari de 12,5 indică cu o probabilitate de eroare de sub 1% prezența formei severe de ochi uscat.

În continuare am analizat comparativ rezultatele obținute în funcție de tipul sindromului Sjögren. Vârsta pacienților în grupul cu sindrom Sjögren primar a fost de $65,63 \pm 12,03$ ani față de grupul pacienților cu sindrom Sjögren secundar unde vârsta medie înregistrată a fost de $58,53 \pm 9,36$ ani. Diferența este semnificativă statistic ($p = 0,019$).

Diferențe semnificative statistic între grupurile pacienților cu sindrom Sjögren primar și secundar am găsit și pentru scorul A ($p = 0,005$), D și total OSDI ($p = 0,017$, respectiv $p = 0,014$) și pentru valorile testului Schirmer ($p = 0,036$).

DISCUȚII

Sindromul Sjögren rămâne o boală mult subdiagnosticată din cauza diversității și nespecificității simptomatologiei. Dezvoltarea unor teste specifice pentru evaluarea simptomatologiei și semnelor clinice ar permite diagnosticarea precoce și instituirea cât mai rapidă a unui tratament adecvat, ceea ce ar ameliora considerabil calitatea vieții bolnavilor și ar scădea riscul de complicații grave, a căror incidență rămâne ridicată în formele de sindrom Sjögren primar.

Rezultatele acestui studiu au arătat că prezența simultană a testelor clinice pozitive și a simptomatologiei caracteristice ochiului uscat este cu atât mai sugestivă pentru diagnosticul de sindrom Sjögren cu cât simptomatologia este mai exprimată. Diversitatea simptomatologiei de debut face ca diagnosticul să fie, în general, mult întârziat. Se apreciază că, între apariția primelor simptome și confirmarea diagnosticului trec, în medie, între 6 și 7 ani. Diagnosticarea precoce și instituirea cât mai rapidă a unui tratament adecvat ar ameliora considerabil calitatea vieții bolnavilor și ar scădea riscul de complicații grave, a căror incidență rămâne ridicată în formele de sindrom Sjögren primar. De aceea, colaborarea interdisciplinară, precum și vigilența medicilor din diferite specialități în prezența simptomatologiei caracteristice sunt necesare pentru rapiditatea diagnosticului.

Pe de altă parte, simptomatologia caracteristică uscăciunii oculare (senzația de arsură, durerea oculară, senzația de nisip în ochi, vederea încețoșată) reprezintă unul dintre principalele motive de prezentare la medicul oftalmolog. Acest fapt aduce în discuție rolul oftalmologului în depistarea sindromului Sjögren și orientarea pacienților spre serviciile de reumatologie pentru instituirea tratamentului general. Oftalmologul ar trebui să aibă mai mult în vedere diagnosticul de sindrom Sjögren în cazul în care sindromul de uscăciune oculară este însoțit de uscăciune bucală, artralgii sau oboseală cronică.

Studiile arată că incidența sindromului Sjögren în rândul pacienților cu sindrom de ochi uscat nu este de neglijat iar testarea sistematică a autoanticorpilor anti SSA și anti SSB în cazul formelor severe de uscăciune oculară permite identificarea unui număr important de cazuri de sindrom Sjögren. În acest studiu am arătat că în cazurile severe de ochi uscat (valori ale testului Schirmer < 2 mm/5min., TBUT < 3 sec.) la care scorul OSDI este mai mare de 45, trebuie să existe întotdeauna suspiciunea de sindrom Sjögren și se impune dozarea titrului de

anticorpi anti SSA și anti SSB, iar în cazul în care rezultatele sunt negative, biopsia de mucoasă bucală.

Din păcate nu există un marker imunologic specific bolii. Anticorpilor anti SSA apar în 70-75% din cazuri, iar anticorpilor anti SSB în 50-60% dintre cazurile de sindrom Sjögren. Prezența lor trebuie interpretată în context clinic, iar titrul negativ al acestor autoanticorpi nu exclude boala. De aceea, dacă simptomatologia și celelalte teste clinice sunt evocatoare pentru sindromul Sjögren, se practică biopsia de mucoasă bucală pentru evaluarea infiltratului limfocitar de la nivelul glandelor salivare accesorii.

Pentru diagnosticul de ochi uscat anamneza atentă este la fel de importantă ca și examenul clinic. Raportul DEWS din 2007 a stabilit criteriile de diagnostic și, totodată, diferitele grade de severitate a sindromului de ochi uscat (The definition and classification of dry eye disease: Report of the Definition and Classification Subcommittee of the International Dry Eye Work Shop (2007). 2007; 5(2): 75-92). Cu toate acestea nu există criterii uniforme de diagnostic. În mod clasic se folosește o combinație între evaluarea simptomatologiei cu ajutorul chestionarelor și anumite teste clinice. Această asociere este necesară pentru că există pacienți cu semne clinice semnificative, dar simptomatologie mai puțin exprimată, și invers.

În ceea ce privește testele clinice folosite în diagnosticul sindromului de ochi uscat, testul Schirmer rămâne un indicator important al deficitului componentei apoase a secreției lacrimale. Chiar dacă testul face parte din criteriile de diagnostic al sindromului Sjögren, importanța lui nu este unanim acceptată. Dacă în cazurile ușoare și medii de uscăciune oculară testul Schirmer nu are o valoare diagnostică importantă, o valoare scăzută a testului (< 5 mm/5min) este considerată ca un bun indicator al deficienței secreției lacrimale apoase. Studiul din prezenta lucrare arată că există o asociere semnificativă a testului Schirmer (la valori < 7 mm/5min) cu scorurile OSDI pentru ambele forme, medie și severă, de ochi uscat. ($p = 0,0001$, respectiv $p = 0,007$). Pacienții cu forme primare de sindrom Sjögren au o simptomatologie mai accentuată și valori mai mici ale testului Schirmer comparativ cu pacienții cu forme secundare de sindrom Sjögren. În studiul de față diferența a fost semnificativă statistic ($p = 0,036$).

Evaluarea simptomatologiei joacă un rol foarte important în diagnosticul sindromului de ochi uscat. Un aport considerabil în înțelegerea bolii l-a adus, în ultimii ani, tocmai studiul acuzelor subiective, mult îmbunătățit datorită ameliorării substanțiale a tehnicilor de măsurare

a acestora. Chestionarul OSDI a fost conceput pentru evaluarea rapidă a simptomelor de uscăciune oculară.

În studiul de față, chestionarul OSDI a fost un instrument fiabil în diagnosticul sindromului de ochi uscat, mai ales în formele medii și severe de uscăciune oculară din sindromul Sjögren. În urma analizei ROC am arătat că toate scorurile OSDI se pot folosi ca instrumente de screening pentru forma severă de ochi uscat ($AUC > 0,808$). Între acestea se detașează scorul A OSDI și scorul total OSDI ($AUC = 0,941$, respectiv $0,955$) care au o sensibilitate mai mare în depistarea formelor severe. Corelații importante între scorul A și scorul total OSDI am găsit pentru toate analizele efectuate.

Rezultatele similare pe care le-am găsit pentru cele două scoruri (A și total OSDI) ar putea justifica folosirea în practica curentă, într-o primă etapă, doar a scorului A OSDI. Dacă valoarea acestuia este mai mare de 12,5, prezența formei severe de ochi uscat e indicată cu o probabilitate de eroare de sub 1% și nu mai este necesară continuarea chestionarului. Studii ulterioare sunt necesare pentru a vedea dacă se poate folosi doar scorul A OSDI pentru screening-ul formelor medii și ușoare de ochi uscat.

Chestionarul OSDI permite o orientare rapidă spre sindromul de ochi uscat, dar nu reușește o diferențiere între forma evaporativă și cea prin deficit de secreție lacrimală apoasă. Evaluarea simptomatologiei este cu atât mai importantă cu cât nu există un test clinic acceptat ca gold-standard în diagnosticul sindromului de ochi uscat.

Diagnosticul inițial implică determinarea prezenței ochiului uscat și doar apoi a subtipului evaporativ sau prin deficit de secreție lacrimală apoasă. În opinia mea, evaluarea hiperemiei conjunctivale, a frecvenței clipitului sau a variațiilor simptomelor în funcție de diferitele momente ale zilei este, de asemenea, importantă în orientarea diagnostică spre un anumit subtip de ochi uscat. Pentru o analiză mai cuprinzătoare a simptomatologiei propun adăugarea unor întrebări la chestionarul OSDI, care să permită o analiză a variațiilor diurne ale simptomelor. Aceasta ar permite orientarea spre forma de ochi uscat prin deficit de secreție lacrimală apoasă sau spre forma evaporativă, ceea ce ar fi important pentru alegerea testelor clinice folosite în diagnostic și apoi pentru orientarea terapeutică.

Studii ulterioare ar putea arăta dacă se poate folosi doar scorul A OSDI în screening-ul diferitelor forme de uscăciune oculară sau dacă un chestionar cu mai multe întrebări ar fi mai adecvat pentru screening și pentru orientarea mai rapidă spre o formă sau alta de ochi uscat.

Continuarea cercetării pe loturi mai mari de pacienți ar putea confirma rezultatele acestui studiu și ar duce noi informații în ceea ce privește orientarea diagnostică și terapeutică în sindromul de ochi uscat.

CONCLUZII

Sindromul Sjögren are o incidență crescută în rândul femeilor. În lotul studiat 85% au fost femei iar vârsta medie a fost de $62,23 \pm 11,23$ ani. Cei mai mulți pacienți s-au încadrat în grupele de vârstă 51-60 de ani și peste 70 de ani.

În acest studiu chestionarul OSDI s-a dovedit un instrument fiabil în diagnosticul sindromului de ochi uscat, mai ales în formele medii și severe de uscăciune oculară din sindromul Sjögren. La un prag de 45, sensibilitatea scorului OSDI în a diferenția forma medie de ochi uscat de cea severă a fost de 94,1%, iar specificitatea de 62,8%, în timp ce la un prag de 52, specificitatea crește la 83,7%, la o sensibilitate de 88,2%. Chestionarul OSDI se poate folosi ca instrument de screening pentru forma severă de ochi uscat.

Valori ale scorului A OSDI mai mari de 12,5 indică cu o probabilitate de eroare de sub 1% prezența formei severe de ochi uscat. Formele severe de uscăciune oculară sunt caracteristice sindromului Sjögren și de aceea orice valoare a scorului A OSDI peste 12,5 ar trebui, într-un context clinic sugestiv, să ridice suspiciunea etiologiei autoimune a sindromului de ochi uscat.

Între formele medii și severe de ochi uscat există diferențe semnificative statistic pentru toate variabilele studiate (scoruri OSDI, valorile testului Schirmer, ale TBUT, sau staining-ului cornean la fluoresceină).

Pentru formele medii de ochi uscat din sindromul Sjögren am găsit corelații semnificative statistic între scorul A OSDI, scorul total OSDI și testele clinice (testul Schirmer, TBUT, staining-ul cornean). Rezultate asemănătoare am obținut și în cazul formelor severe de ochi uscat din sindromul Sjögren. Acest fapt arată că, în sindromul Sjögren, asocierile între semnele clinice și simptomatologie rămân semnificative indiferent de gradul de severitate a sindromului de ochi uscat.

La pacienții cu sindrom Sjögren am obținut asocieri semnificative statistic între valorile staining-ului cornean și valorile testului Schirmer pentru ambele grade de severitate a

sindromului de ochi uscat (mediu și sever). La acești pacienți corelațiile între valorile staining-ului cornean și valorile TBUT au fost semnificative pentru forma medie, dar nu și pentru forma severă de boală. Valorile TBUT nu se corelează cu scorul OSDI atunci când nu există semne obiective de afectare a suprafeței corneene (staining cornean negativ).

Testul Schirmer rămâne un criteriu important în diagnosticul ochiului uscat prin deficit de secreție lacrimală apoasă. Valoarea medie a testul Schirmer în lotul studiat a fost de 2,62mm/5minute.

În ceea ce privește analiza comparativă a grupurilor pacienților cu sindrom Sjögren primar și secundar, diferențe semnificative statistic am găsit pentru scorul A OSDI, scorul total OSDI și pentru valorile testului Schirmer. Simptomatologia și deficitul secretor lacrimal au fost mai exprimate în grupul pacienților cu sindrom Sjögren primar.