

Protokoll:

Prevalens av Primært Sjögrens Syndrom i to norske befolkningsgrupper på 40-49 år og 71-74 år.

HUSK Hordalandsundersøkelsen '97-99'.

**Hans-Jacob Haga
Johan Gorgas Brun**

**Reumatologisk avdeling
5021 Haukeland sykehus.**

Kontaktperson: Hans-Jacob Haga, Reumatologisk avdeling,
5021 Haukeland sykehus
Telefon 55975423
Fax 55975132

Running title: Prevalence of Primary Sjögren's syndrome in
two population cohorts

Key words: Primary Sjögren's syndrome, prevalence, population
study.

Bakgrunn:

Primært Sjögrens Syndrom (pSS) er en kronisk, autoimmun reumatisk bindevevssykdom. Mer enn 90% av de som utvikler PSS er kvinner (1), og selv om det er en sykdom som kan finnes i alle aldersgrupper, er vanlig debutalder i Norge 42 år (1). Kardinalsymptomene er tretthet, leddplager samt tørrhet i munn og øyne.

For de fleste er dette en plagsom, men godartet tilstand. Imidlertid er det beskrevet øket risiko for utvikling av non-Hodgin lymfom hos ca 5% av pasientene (2), og opptil 25% vil periodevis få affeksjon av indre organer. Tidlig diagnostikk er viktig for å kunne behandle slike komplikasjoner adekvat, men i Norge er tiden fra første symptom opptrer til endelig diagnose kan stilles gjennomsnittlig 11 år (1). Dette er 4 år lengre enn i Sverige (3), og er nok uttrykk for liten oppmerksomhet om denne sykdommen i Norge, slik som tidligere også vist for bindevevssykdommen Systemisk lupus erythematosus (4). Selv om pSS er en kronisk sykdom, er det kommet nye rapporter fra flere sentre i Europa som kan tyde på at en stor gruppe pasienter får færre og mindre plager med årene (5-7) - slik at prognosen for de fleste er god i motsetning til de fleste andre kroniske reumatiske sykdommer.

Det er utført relativt få prevalensstudier for pSS, og resultatene er tildels motstridende hovedsakelig fordi det er brukt forskjellige klassifikasjonskriterier ved diagnostikk av sykdommen, og fordi pasientpopulasjonene har vært rekruttert fra forskjellig grunnlag.

Studier blant eldre som bor på sykehjem eller i pleieinstitusjoner har vist en prevalens fra 2 til 4,8% (8-10). Selv om de fleste av disse pasientene hadde immunologiske funn forenlig med Sjögrens syndrom slik som positiv leppebiopsi og/eller positiv ANA, var de fleste av pasientene asymptomatiske eller hadde bare lette plager.

Det er gjort forsøk på å estimere prevalensen av pSS basert på sykehusmaterialer. Ved å benytte relativt strenge California-kriterier for diagnosen (11), ble prevalensen i et studie fra San Diego beregnet til 1 per 1250. Ved samme senteret har man funnet at prevalensen av antistoffer mot SSB hos friske blodgivere er 1/1000, og liknende funn er gjort i Canada (12). I Minnesota har man beregnet årlig incidens i befolkningen av primær og sekundær SS blant de som har oppsøkt lege til å være så lav som 3-5 per 100.000 (13).

Det er gjort flere befolkningsundersøkelser for å beregne prevalens av pSS. Ved å benytte seg av København-kriteriene for diagnose (14), har man i Sverige påvist en prevalens på 2,7% hos 705 tilfeldig utvalgte i aldersgruppen 52-72 år (15). I denne studien fant man symptomer på tørre øyne og/eller tørr munn hos 35%, keratoconjunctivitis sicca hos 15%, xerostomi hos 6%, og positiv spyttkjertelbiopsi hos 6% av symptomatiske personer. Ingen av personene som fikk

diagnosen pSS i denne befolkningsundersøkelsen hadde søkt lege for sine plager - noe som illustrerer hvor lette plager de har hatt, og alle var over 60 år. Selv om pSS domineres av kvinner (1), fant man i denne svenske undersøkelsen at halvparten av de som fikk påvist pSS var menn, noe som også er påvist i andre befolkningsundersøkelser i denne aldersgruppen (10).

Ved å benytte de samme Københavnerkriteriene på 2060 personer over 16 år i Beijing i China fant man prevalens for pSS til å være 0,77%, og 0,29% for sannsynlig pSS ved å bruke California-kriteriene (16). I dette studiet ville ingen av de undersøkte gjennomgå leppebiopsi, og dersom dette hadde blitt gjort, ville prevalenstillene sannsynligvis ha ligget høyere.

I en nyere befolkningsundersøkelse fra Hellas (17) benyttet man seg av de nye Europeiske klassifikasjonskriteriene for Sjögrens syndrom (18) til å undersøke 837 kvinner over 18 år et lite isolert samfunn. Man fant da at 13,9% av kvinnene svarte positivt på spørsmål om enten tørrhet i munn eller øyne, og totalt fant man en prevalens for pSS på 0,60%, mens prevalensen for sannsynlig pSS var 2,99% - totalt 3,59% med pSS og sannsynlig pSS. De fem kvinnene med PSS var alle over 60 år, og ingen hadde søkt lege for sine plager.

Blant 70 personer uten kjent autoimmun sykdom har autopsi-studier vist at 7% hadde fokale infiltrater av lymfocytter i spyttkjertlene forenlig med pSS (20). I et annet autopsimateriale som omfattet 190 autopsier fant man lymfocytinfiltrasjon hos 22,4% av mennene og 35,7% av kvinnene, og de fleste var over 40 år (21). Ett focus ble påvist hos 17,9% av mennene og 25% av kvinnene, mens mer enn ett fokus ble funnet hos 4,5% av mennene og 10,7% av kvinnene.

Disse prevalensstudiene tyder på at pSS affiserer en stor del av befolkningen, men at mange har så lette symptomer at de ikke søker lege for dette. De få populasjonsundersøkelsene som er gjort hittil tyder også på en annen kjønnsfordeling enn det som observeres for pSS i klinisk sammenheng. Vi vet lite om hvordan «stum» pSS utvikler seg med tanke på organmanifestasjoner og lymfomutvikling som man ser ved klinisk manifest PSS.

Målsetting med prosjektet:

1. Undersøke prevalensen av tørre øyne og tørr munn i 2 befolkningsgrupper 40-49 år og 71-74 år.
2. Undersøke prevalens av primært Sjögrens syndrom (pSS) og sannsynlig pSS i de samme aldersgruppene ved å benytte Europeiske klassifikasjonskriterier for diagnostikk (18, 19).
3. Følge opp prospektivt en gruppe pasienter med sannsynlig pSS for å se om de utvikler manifest pSS eller organmanifestasjoner forenlig med PSS.

Metode:

1. Basis for dette prosjektet er HUSK - HordalandsUnderSøkelsen som starter 1. november 1997. HUSK skal kalle inn over 29.000 kvinner og menn i aldersgruppen 40-44 år for å identifisere mulige sammenhenger mellom arbeid, sykemelding og trygd, og mellom kosthold og hjertekarsykdom og kreftsykdom. Det vil også bli innkalt 4500 personer mellom 45 og 49 år, og 4500 personer mellom 71 og 74 år. Disse to gruppene har tidligere deltatt i den forrige Helseundersøkelsen (Homocysteinkohorten). Kunnskapen fra HUSK skal bidra til forebygging av helseproblemer i Hordaland og Norge forøvrig. Målet er å redusere antall syketilfeller. Undersøkelsen gjennomføres både ved spørreskjema og fysiske undersøkelser: blodtrykk, blodprøver, bentetthetsmåling etc. I forbindelse med denne undersøkelsen vil det bli opprettet et dataregister som vil kunne kobles til andre registre som dødsårsaksregisteret og kreftregisteret etter tillatelse fra Datatilsynet.

Til HUSK vil det bli knyttet delprosjekter slik som beskrevet i denne protokollen.

2. Pasienter med tørrhet i munn og øyne vil bli identifisert i spørreskjema med fire spørsmål som tidligere har vært funnet å være sensitive for screening av pasienter med pSS (17, 18, 22). Spørsmålene er:

1. Plagsomt tørre øyne - har du hatt denne følelsen daglig i mer enn 3 måneder?

2. Har du ofte følelsen av sand på øynene?

3. Tørrhet i munnen - har du hatt denne følelsen daglig i mer enn 3 måneder?

4. Må du ofte drikke for å kunne svelge tørr mat?

I Europeiske klassifikasjonskriterier har man også inkludert spørsmål om hovne spyttkjertler og bruk av kunstige øyedråper (18), men egne (22) og andre studier (17) viser at disse spørsmålene er svært lite sensitive for pSS, og er derfor utelukket.

I et gresk studie (17) fant man at rundt 4% av kvinner mellom 40-44 år svarte positivt på spørsmål om enten tørre øyne eller tørr munn, mens ca 10% kvinner svarte positivt i aldersgruppen 71-80 år. I et svensk studie (15) fant man at i aldersgruppen 52-56 år svarte 17% menn og 38% kvinner at de hadde enten tørr munn eller tørre øyne eller begge deler. I aldersgruppen 67-72 år var dette steget til henholdsvis 41% og 47%.

3. Av de som svarer positivt på minst ett av spørsmålene vil 200 bli innkalt til nærmere undersøkelse for diagnostikk av pSS. (brev til deltagere i HUSK - vedlegg 1). Utvalget vil være 100 fra aldersgruppen 40-49 år og 100 fra aldersgruppen 71-74 år, og utvalget skal være tilfeldig. De vil ved innkalling bli undersøkt av lege med tanke på tester som er sensitive for pSS:

- a. øyeundersøkelse (Schirmer I \leq 5 mm/5 minutter)
- b. autoantistoffer (ANA, anti-SSA og anti-SSB, Waaler).
- c. spyttkjertelundersøkelser (ustimulert sialometri $<$ 1,5 ml/15 minutter).
- d. vanlig klinisk undersøkelse bl.a med kartlegging av medikamentforbruk.
- e. anamnesticke opplysninger om hovne spyttkjertler.

Pasienter over 60 år kan ha fysiologisk nedsatt Schirmer I og ustimulert spyttsekresjon. Patologisk lave prøver kan derfor ikke benyttes alene i diagnostikken (19), og må suppleres med spyttkjertelscintigrafi og/eller spyttkjertelsialografi samt Rose Bengal (hos alle eldre).

4. De som etter denne undersøkelsen tilfredsstillter 3 av 6 Europeiske klassifikasjonskriterier (sannsynlig pSS) vil bli tilbudt ytterligere utredning for å kunne stille diagnosen pSS:

- a. henvisning til øyelege for Rose-Bengal farging (ved normal Schirmer I ved tørre øyne, og hos alle over 60 år)
- b. henvisning til ØNH-lege for spyttkjertelbiopsi
- c. eventuelt henvisning til spyttkjertelscintigrafi/sialografi.

5. Pasienter med pSS vil gå inn i vanlig behandlings- og oppfølgingsregime på reumatologisk poliklinikk. De som har sannsynlig pSS (3 av 6 Europeiske kriterier) vil bli fulgt opp hvert annet år med tanke på utvikling av pSS.

Økonomi:

Lions Røde Fjær aksjon 95 har bevilget 100.000 kroner til prosjektet, hvorav 70.000 kroner allerede er utført til Universitetet i Bergen for deltagelse i HUSK 97.

Ressurser:

To reumatologer vil delta i undersøkelsen med den praktiske gjennomførelsen (Hans-Jacob Haga og Johan Gorgas Brun). Øyeavdelingen og ØNH-avdelingen ved henholdsvis dr. Øystein Mjanger og dr. Beata Hulten er blitt forespurt om å være prosjektmedarbeidere.

Prosjektet er forelagt Regional Etisk Komite som i brev av 25/6-97 har godkjent prosjektet med få justeringer.

Litteratur:

1. Haga H-J, Rygh T, Jacobsen H, Johannessen AC, Mjanger Ø, Jonsson R: Sjögrens syndrom. Nye synspunkter på diagnostikk. Journal of The Norwegian Medical Association 1997; 117: 2197-200.
2. Talal N: Recent developments in the immunology of Sjögren's syndrome (autoimmune exocrinopathy). Scand J Rheumatol 1986; 61:76-82.
3. Manthorpe R, Kirtava Z, Axell T, Henricsson V, Tabery H, Jacobsson L: Clinical and demographic data at the time of diagnosis for primary Sjögren's syndrome. Sjögren's syndrome - state of the art. Proceedings of the Fourth International Symposium Tokyo Japan 1993. pp 367-69. Eds.: Homma M, Sugai S, Tojo T, Miyasaka N, Akizuki M; Kugler Publications 1994, Amsterdam.
4. Haga H-J, Cervera R: Tidlig diagnostikk av systemisk lupus erythematosus. Journal of The Norwegian Medical association 1994; 114:1409-11.
5. Jacobsson LTH, Axell T, Hansen B, Manthorpe R, Tabery H: 2.8 year follow-up of a keratoconjunctivitis sicca cohort derived from a general population sample: No significant deterioration of exocrine gland function. Abstract at the 14th International symposium on Sjögren's syndrome 1994; A-01:51.

6. Kriegbaum NJ, Lindstow M, Oxholm P, Prause JU: Keratoconjunctivitis sicca in patients with primary Sjögren's syndrome. A longitudinal study of ocular parameters.
Acta Ophthalmologica 1988; 66:481-84.
7. Kruize AA, Hene RJ, van der Heide A et.al.: Medical history and physical examination do not contribute to differential diagnosis of keratoconjunctivitis sicca and primary Sjögren's syndrome.
In *Proceedings of the Fourth International Symposium on Sjögren's syndrome*. Ed.: Homma M, Sugai S, Miyasaka N, Akizuki M. Kugler Publications Amsterdam, 1994; 85-86.
8. Drosos AA, Andonopoulos AP, Costopoulos N, Papadimitriou CS, Moutsopoulos HM: Prevalence of primary Sjögren's syndrome in an elderly population.
Br J Rheumatol 1988; 27:123-27.
9. Strickland RW, Tesar JT, Berne BH, Hobbs BR, Lewis DM, Welton RC: The frequency of sicca syndrome in an elderly female population.
J Rheumatol 1985; 14:766-71.
10. Whaley K, Williamson J, Wilson T et.al.: Sjögren's syndrome and autoimmunity in a geriatric population.
Age Ageing 1972; 1:197-206.
11. Fox RI, Robinson C, Curd J, Michelson P, Bone R, Howell FV: First International Symposium on Sjögren's syndrome.
Scand J Rheumatol 1986; 61:28-30.
12. Fritzler MJ, Pauls JD, Kinsella TD et.al: Antinuclear, anticytoplasmic, and anti-Sjögren's syndrome antigen (SS-A/Ro) antibodies in female blood donors.
Clin Immunol Immunopathol 1985; 36: 120-5.
13. Pillemer SR, Matteson EL, Jacobsson LHT, Martens PB, Fox PC: Incidence of Sjögren's syndrome in Olmsted county, Minnesota.
Arthrit Rheum 1995; 38(suppl). S376.
14. Manthorpe R, Oxholm P, Prause JU, Schiødt M: The Copenhagen criteria for Sjögren's syndrome.
Scand J Rheumatol 1986; 61: 19-21.

15. Jacobsson LTH, Axell TE, Hansen BU, Henricsson VJ, Larsson Å, Lieberkind K, Lilja B, Manthorpe R: Dry eyes or mouth- an epidemiological study in swedish adults, with special reference to primary Sjögren's syndrome.
J Autoimmun 1989; 2: 521-7.
16. Zhang NZ: Primary Sjögren's syndrome, a highly misrecognized disease in China. In: Nasution AR, Darmawan J, Isbagio H (eds). APLAR Rheumatology 1992. Edinburgh: Churchill Livingstone, 1992: 199-202.
17. Tzioufas AG, Dafni UG, Staikos P, Skopouli FN, Moutsopoulos HM: The prevalence of primary Sjögren's syndrome in a close rural community.
Arthrit Rheum 1996; 39(suppl): S65.
18. Vitalli C, Bombardieri S, Moutsopoulos HM, Balestrieri G, Bencivelli W, Bernstein RM et.al: Preliminary criteria for ther classification of Sjögren's syndrome.
Arthrit Rheum 1993; 36: 340-7.
19. Vitali C, Bombardieri S, Moutsopoulos HM, and The European Study Group on Diagnostic Criteria for Sjögren's syndrome.
Annals of the Rheum Dis 1996; 55: 116-121.
20. Scott J: Qualitative and quantitative observations on the histology of human labial salivary glands obtained post-mortem.
J Biol Buccale 1980; 8: 187-200.
21. Takeda Y, Komori A: Focal lymphocytic infiltration in the human labial salivary glands: a postmortem study.
J Oral Pathol 1986; 15: 83-6.
22. Brun JG, Jacobsen H, Kloster R, Cuida M, Johannessen AC, Høyeraal HM, Jonsson R: Use of sicca symptoms questionnaire for the identification of patients with Sjögren's syndrome in a heterogenous hospital population with various rheumatic diseases.
Clin Experiment Rheumatol 1994; 12: 649-52.