

Xerostomie, hyposialie, sicca syndrom – kvantitativní poruchy salivace

R. Slezák¹, I. Berglová^{1,2}, J. Krejsek²

¹ Stomatologická klinika Lékařské fakulty UK a FN Hradec Králové, přednosta doc. MUDr. Radovan Slezák, CSc.

² Ústav klinické imunologie a alergologie Lékařské fakulty UK a FN Hradec Králové, přednosta prof. RNDr. Jan Krejsek, CSc.

Souhrn: Nemoci slinných žláz mohou být provázeny kvantitativními poruchami salivace. Produkci sliny hodnotí sialometrická vyšetření. Důraz je kladen na poruchy slinné sekrece při Sjögrenově syndromu, léky indukované a postiradiační sialopatii a diabetes mellitus. Diskutovány jsou možnosti stimulační a substituční terapie.

Klíčová slova: slinné žlázy – salivace – hyposialie – xerostomie – sialometrie – Sjögrenův syndrom – diabetes mellitus – sialogoga

Xerostomia, hyposialia, sicca syndrome – quantitative disturbances of the salivary flow rate

Summary: Diseases of salivary glands may be associated with salivary flow rate disturbances. Production of the saliva is evaluated by sialometric tests. The stress is put on salivary flow rate disturbances in Sjögren's syndrome, drug-induced and postirradiative sialopathy, and diabetes mellitus. The possibility of the stimulation and substitution of the saliva is discussed.

Key words: salivary glands – salivary flow rate – hyposialia – xerostomia – sialometry – Sjögren's syndrome – diabetes mellitus – sialogogues

Úvod

Nemoci slinných žláz neboli sialopatie představují heterogenní, dosti početnou skupinu různě závažných chorob s velmi odlišným původem a velmi různou prognózou. Najdeme mezi nimi postižení původu traumatického, infekčního, autoimunitního, ale i původu nádorového a iatrogenního, neboť relativně často se objevují i jako komplikace léčby jiných nemocí [1–4]. Přestože se vyskytují ve všech věkových kategoriích, se vzrůstajícím věkem frekvence jejich výskytu v populaci stoupá. Diagnostika není vždy snadná, zvláště jedná-li se o izolované (mnohdy jen zdánlivě) tumoriformní afekce velkých slinných žláz a přidružené lymfatické tkáně či xerostomické subjektivní potíže neprovázené jinou zjevnou klinickou symptomatologií či asociované se zbytněním slinných žláz. Protože však mohou být i iniciálními projevy některých celkových chorob, je vhodné znát alespoň základní klinické a laboratorní rysy těchto nemocí, včetně zásad jejich terapie a prevence.

Velmi zjednodušeně, pro klinickou praxi však výhodně, lze nemoci slinných žláz rozdělit do 2 následujících skupin:

- sialopatie neprovázené kvantitativními poruchami salivace a většinou primárně vyžadující chirurgické řešení,
- sialopatie spojené s kvantitativními a kvalitativními poruchami tvorby sliny.

Stručný přehled obou skupin vyjmenovaných afekcí je podán v tab. 1. V tomto článku se budeme dále zabývat častějšími chorobami slinných žláz, které jsou provázeny sníženou produkcí sliny a které mají dosti často intimní vztah k celkovému zdravotnímu stavu postiženého jedince.

Sialometrie

Tvorba sliny je řízena vegetativním nervovým systémem reagujícím na nejrůznější podněty vnitřního a zevního prostředí [1,5–7]. Podléhá cirkadiánnímu rytmu s maximem spontánní produkce sliny v odpoledních hodinách a minimem v době spánku, kdy klesá na 1/3–1/4 denní bazální sekrece. Základní

produkce sliny činí 0,3–0,4 ml/min, při stimulaci stoupá toto množství na 2–5 ml/min. V otázce celkové denní produkce sliny nepanuje jednotná, je udávána v rozmezí 500–1 500 ml/den [8–10]. Diskutabilní zůstává i samotný vliv věku na salivaci, zřejmě však není klinicky významný [6,10].

K reflexní stimulaci salivace dochází vždy při příjmu potravy. Relativně velký objem sliny potřebný k jejímu zpracování do žádoucí konzistence a k následnému polknutí sousta je převážně produktem 3 párů velkých slinných žláz (žláz podčelistních, příušních a podjazykových). V klidu, bez reflexní stimulace, je slina vylučována převážně malými slinnými žlázkami, nacházejícími se ve velkém počtu v submukóze v dutině ústní. Tato nízká slinná sekrece je trvalá a postačuje pro žádoucí zvlhčení ústní sliznice a polykání. Ztráta jedné nebo více velkých slinných žláz a příslušného objemu sliny je funkčně plně kompenzována zbylými slinnými žlázkami, a to v každém věku. Dyskomfort plynoucí z nedostatku sliny je vnímán různými jednotlivci velmi odlišně a bez výraznějšího vztahu k množ-

Tab. 1. Stručný přehled nemocí slinných žláz rozdělených dle jejich vlivu na produkci sliny.

Sialopatie bez vlivu na slinnou sekreci	Sialopatie provázené kvantitativními poruchami slinné sekrece
sialolitiáza a sialodocholitiáza nádory slinných žláz (primární i sekundární)	léky indukovaná hyposalie Sjögrenův syndrom
Payenova recidivující parotitida dětského věku	pseudo-Sjögrenův syndrom HIV pozitivních jedinců
sialoadenitidy a sialodochitidy dospělých*	postiradiační hyposalie
epidemická parotitida	ektodermální dysplázie
cysty, sialokély a pneumokély slinných žláz	aplázie velkých slinných žláz
limpatózní pseudohypertrofie příušních žláz (Redonova choroba)	sarkoidóza slinných žláz**
Mikuliczova choroba (nadprodukce IgG4)	syndrom Prader-Willi
radiační sialadenitida při terapii radiojódem***	bulimie
polycystické onemocnění slinných žláz	chronická forma GVHD diabetes mellitus chronický alkoholismus hemochromatóza amyloidóza hepatitida typu C cystická fibróza

*Purulentní bakteriální parotitida v dospělosti může být projevem Sjögrenova syndromu.

**Provázena hyposalií jen u části pacientů.

***Při trvalém poškození slinných žláz může být provázena hyposalií.

ství sliny. Informace o tomto aspektu snížené tvorby slin mohou podat cílená dotazníková vyšetření [10–13].

V rámci sialometrické problematiky [5,10,14] a diagnostiky sialopatií je zapotřebí rozeznávat několik základních pojmů, jež bývají v klinické praxi vykládány mnohdy nepřesně:

- **hyposalie** – objektivně prokazatelný nedostatek sliny při sialometrickém vyšetření. Téměř vždy je provázena xerostomií a horní dysfagií.
- **asalie** – objektivně prokazatelná absence sliny v dutině ústní. Je velmi vzácným klinickým nálezem.
- **hypersalie** – objektivně prokazatelný nadbytek sliny při sialometrickém vyšetření. Je méně obvyklým klinickým nálezem, navíc horní hranice normy jednotlivých sialometrických testů nebývají stanoveny.
- **normosalie** – objektivně prokazatelný dostatek sliny při sialometrickém vyšetření. Může však být spojena

s pocitem nedostatku či nadbytku sliny v dutině ústní, tyto stavy však nejsou spojeny s relevantním patologickým nálezem na slinných žlázách.

- **xerostomie objektivní** – dlouhodobý, mnohdy trvalý pocit sucha v dutině ústní, který s příjmem tekutin natrvalo nemizí. Při jídle se tento pocit může zmírnit i zesílit. Její příčinou je hyposalie či asalie.
- **xerostomie subjektivní** – pocit sucha v ústech u jedinců, u nichž nebyla potvrzena porucha salivace ve smyslu hyposalie.
- **sicca syndrom** – pojem používaný méně často některými autory jako synonymum pro primární Sjögrenův syndrom. Nesprávně se používá i jako ekvivalent pojmů xerostomie a hyposalie, nemá však nic společného se sialometrickými definicemi. Z těchto důvodů nepovažujeme v současnosti jeho používání za vhodné.

Podle způsobu odběru sliny z dutiny ústní rozeznáváme **slinu smíšenou**, jež je produktem všech funkčních slinných žláz, a **slinu separovanou** (izolovanou), tvořenou jedinou velkou slinnou žlázou (příušní nebo podčelistní). Podle podmínek, za jakých odběr sliny provádíme, rozeznáváme **slinu klidovou**, spontánně se tvořící, a **slinu stimulovanou**, tvořící se při záměrné stimulaci salivace. Na kombinaci metod a podmínek odběru sliny jsou založeny veškeré sialometrické testy hodnotící produkci sliny (hmotnost, objem) v určitém časovém intervalu. V České republice je při kvantitativním hodnocení salivace z dlouhodobého pohledu nejčastěji prováděn **salivační test podle Škacha** (1956), spočívající ve shromažďování smíšené sliny klidové po dobu 15 min, poté ve shromažďování smíšené sliny stimulované žvýkáním žvýkačky po dobu dalších 15 min. Součet obou dílčích hodnot je hodnotou celkovou, jejíž fyziologické rozmezí leží v rozmezí 8–50 ml/2krát 15 min. Nižší hodnoty svědčí velmi signifikantně pro nedostatečnou salivaci. Horní hranice normy není pro klinickou praxi příliš významná. Test je zcela neinvazivní, relativně jednoduchý, časově nenáročný, reprodukovatelný, má však i určitá úskalí plynoucí zejména z nezbytnosti porozumění a aktivní spolupráce vyšetřovaného jedince.

Méně často jsou prováděna jiná sialometrická vyšetření, z nichž stojí za zmínku sledování množství separované sliny (klidové či stimulované) z určité velké slinné žlázy. Používáme je obvykle při vyšetření funkčního stavu příušní slinné žlázy při jejích opakovaných zánětech, zamýšlíme-li provedení podvazu jejího vývodu. Diskutovat rozmezí fyziologických hodnot takových testů je obtížné až nemožné, protože modifikací těchto zkoušek je mnoho. Avšak k podvazu Stenonova vývodu lze přistoupit bez obav z výraznějších pooperačních potíží plynoucích z retence zbytkové sliny ve vývodovém systému žlázy až tehdy, neshledáme-li žádnou sekreci sliny z dané slinné žlázy.

Sjögrenova choroba

Příčiny vzniku Sjögrenova syndromu (SS) nejsou dosud objasněny. Jeho etiologie bude, podobně jako u dalších autoagresivních chorob, multifaktoriální. Předpokládáme, že i na vzniku této choroby se podílí kombinace faktorů vnitřních (genetických, hormonálních) a vnějších (infekce, UV záření, chemikálie). Nejspíše se uplatňuje i imuno-genetické pozadí, neboť byl popsán vztah mezi antigenem HLA B8 a antigenem II. třídy DR3 u primární formy SS a asociace s antigenem DR4 u sekundární formy SS. Jeho výskyt v současné evropské populaci činí 0,3–4,8% [15].

Z klinických zkušeností je známo, že všemi více než 70 známými autoimunitními nemocemi trpí ve zvýšené míře ženy. SS se tomuto konstatování nijak nevymyká, neboť ženy postihuje v 90% případů. Sexuální dimorfismus je podmíněn pohlavními hormony – přítomnost estrogenů zvyšuje tvorbu prozánětlivých cytokinů, např. IL-1 a INF, které se ve vysoké míře účastní patogeneze řady autoimunitních onemocnění, androgeny naopak tlumí aktivitu těchto cytokinů. Pohlavní hormony také zasahují do procesů prezentace antigenu a aktivace lymfocytu, a přímo tak ovlivňují imunitní systém. Estrogeny lze považovat za základní mediátory vlivu pohlavních hormonů na imunitní odpověď [16].

Ani důkazy o podílu virových infekcí při vzniku SS nejsou dosud jed-

noznačné. U nemocných s primárním SS jsou prokazovány významně vyšší titry protilátek proti viru Epsteina-Barrové (EBV). Metodou PCR byl EBV prokázán u jedinců se SS i v epitelových buňkách slinných a slzných žláz. Četnost buněk obsahujících jeho genetickou informaci však byla relativně nízká [17]. Identifikovány byly i jiné viry (retroviry, flaviviry), jiné práce však tyto nálezy nepotvrdily [18]. V experimentu bylo potvrzeno, že chronická HCV (hepatitis C virus) infekce vyvolává sialoadenitidu, histologicky se podobající změnám při SS. U některých nemocných s chronickou HCV infekcí může být považována za extrahepatální projev chronické hepatitidy C. Z některých studií vyplývá, že až u 46% pacientů s HCV infekcí byly následně zjištěny anti-ENA protilátky, a naopak, u nemocných se SS byl prokázán vyšší výskyt protilátek proti HCV. Někteří autoři se přiklání k názoru, že chronická infekce HCV by měla být jedním z vylučovacích kritérií pro diagnózu primárního SS [19].

Podle současných představ dochází při SS u geneticky disponovaných jedinců k narušení integrity epitelových buněk exokrinních žláz, a tím k uvolnění autoantigenů. Epitelové buňky se stávají zdrojem prozánětlivých cytokinů IL-1 β , TNF- α a C-C chemokinů, jejichž vlivem dochází k zesílení migrace lymfocytů z krve do postižené tkáně, v případě SS zvláště do slinné a slzné žlázy. Na epitelových buňkách

se po aktivaci zvýšeně exprimují kostimulační molekuly B7-1 a B7-2, které jsou nezbytné pro aktivaci a klonální expanzi T-lymfocytů. Z poškozených epitelových buněk jsou uvolněny autoantigeny, např. cytoskeletární protein α -fodrin, dále laminin, muskarinní receptor pro acetylcholin a ribonukleoproteiny SS-A/Ro, SS-B/La. Autoantigeny jsou nejprve vychytávány antigen-prezentujícími buňkami (dendritické buňky, monocyty, makrofágy), po zpracování jsou předkládány T-lymfocytům. Autoreaktivní T-lymfocyty se podílejí i na destrukci epitelových buněk. Jedním z mechanismů likvidace epitelů je indukce apoptózy prostřednictvím cytotoxické aktivity T-lymfocytů, a sice účinkem perforinů a granzymů. Proces apoptózy může být také spuštěn cestou pro-apoptotické molekuly Apo/Fas přítomné na epitelových buňkách, která se váže s ligandem Apo/FasL exprimovaným ve zvýšené míře na T-lymfocytech infiltrujících slinnou žlázu. Vlivem cytokinů a chemokinů uvolňovaných z autoreaktivních T-lymfocytů dochází po antigenní stimulaci k aktivaci autoreaktivních B-lymfocytů a k jejich klonální expanzi. Akumulované plazmatické buňky tvoří autoprotilátky cílené proti nitrobuněčným molekulám, v případě SS zejména proti nukleárním antigenům SS-A/Ro, SS-B/La. Přetrvávající zánětová reakce ve slinné žláze může být příčinou akumulace genetických poruch s koneč-

Tab. 2. Přehled klinických projevů Sjögrenova syndromu.

Orgán/tkáň	Postižení
oko, oční adnexa	suchá konjunktivitida, keratitida, keratokonjunktivitida, dakryoadenitida, blefaritida
trávicí trakt	sialoadenitida, suchá ezofagitida, atrofická gastritida, pankreatitida, peritonitida, chronická hepatitida, primární biliární cirhóza, cholangitida
respirační trakt	suchá rinitida, laryngotracheobronchitida, faryngitida, bronchiolitida, plicní fibróza, pleuritida
sluchové ústrojí	nedoslýchavost
kardiovaskulární systém	Raynaudův fenomén, vaskulitidy, perikarditida
endokrinní systém	tyreoiditida
kůže	suchá dermatitida, pruritus
urogenitální trakt	intersticiální nefritida, glomerulonefritida, cystitida, suchá kolpitida, dyspareunie
hematopoetický systém	maligní lymfomy, anémie, lymfopenie, trombocytopenie
pohybový systém	synovitida, myositida, artritida, fibromyalgie
nervový systém	mono-/polyneuritidy, encefalitida

Tab. 3. Příčiny a charakter zbytnění průušních slinných žláz (parotideomegalie) při Sjögrenově syndromu.

Diagnóza	Charakter zbytnění
Zánětlivé příčiny	
parotitida akutní	jednostranné, bolestivé
parotitida chronická	jedno-/oboustranné, bolestivé/nebolestivé
lymfadenitida (intra/extraglandulární) akutní	jednostranné, bolestivé
lymfadenitida (intra/extraglandulární) chronická	jedno-/oboustranné, nebolestivé/mírně bolestivé
postsialografické komplikace	jednostranné, bolestivé
Nezánětlivé příčiny	
benigní lymfoepiteliální léze	oboustranné, nebolestivé, pomalý růst
benigní lymfoepiteliální cysty	oboustranné, vzácně jednostranné, nebolestivé, pomalý růst
maligní lymfomy	jednostranné, vzácně oboustranné, nebolestivé, rychlý růst
lymfoepiteliom (maligní lymfoepiteliální léze)	jednostranné, nebolestivé, rychlý růst

ným důsledkem maligní transformace B-lymfocytů a vznikem maligního lymfomu nehodgkinova typu v lymfatické tkáni sdružené s průušní slinnou žlázou [20–22].

Rozeznáváme SS primární a sekundární, vznikající u jedinců s již dříve zjištěnými autoimunitními chorobami, jimiž jsou nejčastěji revmatoidní artritida a systémový lupus erythematodes [23]. Rozdíly v salivaci u obou forem SS nejsou prokazovány [24]. Primární SS lze dále členit do několika skupin podle toho, které orgány a tkáně jsou u daného jedince postiženy. Rozdělení SS na primární a sekundární formu však nereflektuje skutečnost, že značná část postižených žen již má v „předchorobí“ zjištěnou a léčenou autoimunitní tyreoiditidu a že na podkladě primárního SS se někdy vyvíjí další, závažnější autoagresivní choroba, zejména systémový lupus erythematodes. Nejasný je i vztah primárního SS k diabetes mellitus 1. typu, který vzniku SS může rovněž předcházet. Přehled postižení jednotlivých orgánů a tělesných systémů při SS je uveden v tab. 2.

Přibližně u třetiny postižených jedinců je SS rozpoznán na základě existence potíží plynoucích z postižení slinných žláz. Mezi nimi dominuje ascendentní purulentní bakteriální parotitida, někdy již recidivující či abscedující. Je však skutečností, že tumoriformních afekcí v oblasti průušní žlázy a s ní asociované lymfatické tkáně v parotideomasecterické oblasti (mízní

uzliny periglandulární a intraglandulární) s akutním či chronickým průběhem a různým původem vzniká při SS větší množství (tab. 3) [1,2]. Xerostomie zůstává po delší dobu nejvýraznější při příjmu potravy, zejména suší a tužší sousta činí značné polykací potíže, zapíjení je nezbytné. V období mezi jídly může být salivace dostačující. Pokusy o její stimulaci jsou většinou jen málo efektivní nebo neúčinné. V terminálních stádiích, kdy je funkční žlázo parenchym nahrazen vazivovou a tukovou tkání, jsou již xerostomické problémy trvalé. Tyto skutečnosti odpovídají změnám postihujícím podčelistní žlázy, které jsou hlavním producentem sliny, zejména stimulované (tvoří 65–70% objemu sliny), a které při SS postupně atrofují.

Dlouhodobý nedostatek sliny vede k sekundárním změnám v dutině ústní, jimiž jsou zejména atypicky lokalizované, mnohočetné zubní kazy (incizní hrany a cervikální části zubů), traumatické eroze a ulcerace ústní sliznice, recidivující orální kandidóza, tzv. atrofická glositida s postupnou depapilací hřbetu jazyka nebo recidivující či chronická angulární cheilitida. Žádný z těchto klinických projevů asociovaných s déle trvajícím hyposaliím však není pro SS projevem specifickým.

V diagnostice SS se v současnosti používá řada klasifikací lišících se uplatňovanými kritérii. Nejpožívanějšími jsou v současnosti tzv. evropská kritéria podle Vitaliho et al (tab. 4), zohled-

ňující jak klinické a laboratorní projevy choroby, tak i subjektivní potíže s ní spojené [23]. Aplikovat se nedá na velmi vzácné případy onemocnění v dětském věku [25].

Klinicky velmi podobnou až identickou symptomatologii mají další choroby provázené difúzní infiltrací a cystickou přeměnou slinných žláz, někdy i hyposaliím [2,26]. Jsou jimi sarkoidóza, Mikuliczova choroba, v dnešním pojetí představovaná zánětlivou infiltrací slinných a slzných žláz plasmatickými buňkami produkujícími v nadbytku IgG₄ (tzv. IgG₄-related disease), a postižení průušních žláz HIV pozitivních jedinců. Odlišení těchto stavů je možné na základě histologického, virologického a imunorevmatologického vyšetření.

Sarkoidóza slinných žláz

Sarkoidóza je pokládána za systémovou granulomatózní chorobu s akutním či chronickým průběhem postihující různé tkáně [1]. Je relativně vzácnou příčinou zbytnění jedné či více velkých slinných žláz. Xerostomické potíže a hyposaliím prokazujeme jen u části postižených jedinců. Identický patologický proces postihuje velké i malé slinné žlázy, což je poznatek využitelný v diagnostice choroby, v rámci které provádíme – podobně jako při podezření na SS diagnostickou – excizi labiálních slinných žlázek, byť dávají někteří autoři i v současnosti přednost výrazně obtížnějšímu odběru vzorku

Tab. 4. Tzv. evropská kritéria užívaná v diagnostice Sjögrenova syndromu a jejich hodnocení (Vitali et al 1993, 1997).

Subjektivní příznaky

Kritérium 1 Oční symptomy*

- a) denní pocit sucha v očích trvající déle než 3 měsíce
- b) opakovaný pocit písku či cizího tělíska v očích trvající déle než 3 měsíce
- c) užívání umělé náhrady slzy déle než 3 měsíce

Kritérium 2 Orální symptomy*

- a) denní pocit sucha v ústech trvající déle než 3 měsíce
- b) opakující se či přetrvávající zbytnění slinných žláz v dospělosti
- c) nutnost zapíjení suchých soust trvající déle než 3 měsíce

Objektivní nálezy

Kritérium 3 Oční postižení**

- a) Schirmerův test I
- b) barvení bengálskou červení (s hodnocením defektů podle Holma nebo van Bijstervelda)

Kritérium 4 Histopatologický nálezy***

Kritérium 5 Postižení slinných žláz*

- a) gamagrafie
- b) sialografie
- c) sialometrie

Kritérium 6 Přítomnost autoprotilátek*

- a) anti-Ro/SS-A, anti-La/SS-B
- b) antinukleární faktor
- c) revmatoidní faktor

Hodnocení

primární SS = pozitivní alespoň 4 kritéria, vždy musí být pozitivní alespoň 1 z kritérií 4 a 6

suspektní primární SS = pozitivní celkem 3 kritéria

sekundární SS = pozitivní kritérium 1 nebo 2 a alespoň 2 z kritérií 3–5

suspektní sekundární SS = pozitivní kritérium 1 nebo 2 a 1 z kritérií 3–5

*Požadována pozitivita alespoň jednoho příznaku či vyšetření.

**Existuje řada alternativních, stejně validních vyšetření.

***Pozitivita = fokus-skóre vyšší než 1, fokus = nakupení nejméně 50 mononukleárů/4 mm².

tkáně žlázy průšný [1]. Postižení slinných žláz se obvykle nijak nevyvíjí a nekomplikuje, terapie není nutná. Diferenčně diagnosticky pomyslíme na SS, lipomatózní pseudohypertrofii průšných žláz, sialopatie HIV pozitivních jedinců nebo Mikuliczovu chorobu [2,26,27].

Léky indukovaná hyposialie

Léky indukovaná hyposialie je nejčastější příčinou xerostomických potíží v současné populaci, přičemž počet postižených jedinců trvale narůstá [18]. Jedná se o útlum salivace vznikající při užívání tzv. xerogenních léků patřících do různých lékových skupin a negativně ovlivňujících salivaci, nejčastěji účinkem na vegetativní či centrální část nervového systému [6,9]. Velmi

stručný výčet lékových skupin s těmito nežádoucími účinky je uveden v tab. 5 a podrobně popsán v souhrnné práci Scullyho [9].

Léky indukovaná hyposialie se neprojevuje u všech jedinců, kteří tyto léky užívají. Častěji a výrazněji postihuje pacienty léčené kombinací různých léčiv. Xerostomie je zejména klidová, mizející při příjmu potravy. Není proto provázána dysfagickými potížemi. Její diagnostika je založena na pečlivém rozboru anamnestických údajů, posouzení stávající medikace a na sialometrickém vyšetření. Při použití Škachovy zkoušky nacházíme výrazný rozdíl mezi minimálním objemem sliny klidové (nestimulované) a dostatečným objemem sliny stimulované, celková hodnota daná jejich součtem ne-

Tab. 5. Přehled nejčastěji užívaných xerogenních léčiv.

parasymptolytika
 psychofarmaka
 antiparkinsonika*
 hypnotika a sedativa
 antihistaminika
 antihypertenziva
 diuretika
 vazodilatancia
 retinoidy
 H2 blokátory a inhibitory protonové pumpy
 antiretrovirová léčiva
 opioidy
 cytostatika
 cytokiny

*Mohou působit rovněž hypersalivaci.

bývá snižena. Terapie těchto stavů je velmi problematická, protože optimálním způsobem jejich řešení je eliminace či alespoň záměna nebo snížení dávky xerogenních léků. Medikamentózní stimulace slinné sekrece nebývá možná, a to kvůli existenci různých kontraindikací pro podávání parasymptomimetik. Prevencí rozvoje léky indukované hyposialie je pouze uvážlivá a koordinovaná preskripce xerogenních léků, ústup od lékové polypragmatie, dobré znalosti častějších lékových interakcí a nežádoucích účinků předepisovaných medikamentů, v neposlední řadě i znalost výše uvedených sialometrických nálezů.

Postiradiační hyposialie a mukositida

Radioterapie v oblasti hlavy a krku vede k reverzibilní nebo ireverzibilní destrukci žláзовého parenchymu velkých a malých slinných žláz v ozářené oblasti. Za hraniční dávku ozáření vedoucí k nevratným změnám žláзовého parenchymu je považováno 35 Gy. Velmi rychle vzniká výrazná hyposialie a z ní plynoucí xerostomické potíže, přidružuje se dysfagie. Dalším objektivním projevem ozáření je různé rozsáhlé radiační poškození slizničního epitelu v oblasti dutiny ústní a orofaryngu ve formě postiradiační mukosi-

tidy. Ta je sama o sobě příčinou subjektivních potíží v podobě palčivosti až bolestivosti ústní sliznice. Postižena je při ní někdy i percepce chuti. Příčinou dalších problémů mohou být i akutní slizniční afekce infekčního původu, mezi nimiž dominují stomatitidy vyvolané herpes simplex virem a kvasinkami rodu *Candida*, tj. herpetická stomatitida a orální či orofaryngeální kandidóza. Někdy se přidružuje i extrémně zvýšená kazivost zubů a komplikace plynoucí z extrakcí těchto zubů v podobě nehojících se extrakčních ran, osteoradionekróz a radioosteomyelitid čelistních kostí. Sdružením všech těchto faktorů spolu se změnami anatomickými poměry po předchozích radikálních resekčních a rekonstrukčních onkochirurgických operačních zákrocích v orofaciální krajině vznikají terapeuticky těžko řešitelné potíže. V rámci terapie je nutné provádět i substituci a stimulaci chybějící sliny [9,28]. Prevencí postiradiačních sialopatií a mukositud jsou jedině moderní způsoby radioterapie v oblasti hlavy a krku (brachyterapie, aplikace cytoprotektiv), prevencí problémů plynoucích z kariézní destrukce chrupu je pak jen radikální sanace chrupu již v době před zahájením onkologické terapie [9,10,29].

Slinné žlázy, salivace a diabetes mellitus

Porucha salivace při diabetes mellitus je spíše kvalitativního rázu. Slina diabetiků obsahuje větší množství glukózy, slinných proteinů včetně imunoglobulinů a laktoferinu. U části pacientů stěžujících si na xerostomii však lze při sialometrickém vyšetření stanovit hyposialii, častěji u jedinců s diabetickou neuropatií [12]. Při Škachově zkoušce je možné naměřit nižší hodnoty jedné nebo obou složek testu. Znamená to, že příčinou hyposialie mohou být, alespoň u části pacientů, aktuálně užívané léky (snížení převážně klidové hodnoty). Při snížené hodnotě salivace převážně v oblasti stimulované sekrece přichází v úvahu zejména negativní

vliv diabetické neuropatie na salivaci, neboť dosud jedinými známými změnami žláзовého parenchymu ve spojitosti s diabetes mellitus jsou změny ve smyslu jeho acinární hypertrofie. Ta je zřejmě příčinou nezářlivého, asymptomatického zbytnění průdušných slinných žláz u některých diabetiků, někdy snad v kombinaci s jejich lipomatózní pseudohypertrofií. Celý tento komplex změn slinných žláz u diabetiků, tj. zbytnění průdušných žláz, průkaz acinární hypertrofie a kvalitativní a kvantitativní změny salivace, se označuje i v současnosti jako tzv. sialóza či sialadenóza [2,12].

Terapeutické možnosti při hyposialii

Při úsilí eliminovat či alespoň zmírnit xerostomické potíže daného pacienta je nutné postupovat individuálně a snažit se posoudit, co je nejpravděpodobnější příčinou jeho obtíží.

Je-li zachována sekreční kapacita slinných žláz, to znamená, že jejich žlásový parenchym není (zcela nebo z velké části) nevratně zničen, můžeme se pokusit o stimulaci salivace. Jsou-li slinné žlázy nefunkční, je nutná substituce sliny. Vyčerpávající výčet terapeutických možností při hyposialii podává souhrnná práce Portera, Scullyho a Hegartyho [9].

Stimulace sliny může probíhat reflexně. Tvorbu slin podporujeme nejlépe žvýkáním žvýkaček či žvýkacích tablet bez cukru, cucáním pastilek. Umělá sladidla jsou přípustná. Tento způsob stimulace salivace je nezatěžující, vyžaduje však aktivní spolupráci pacienta. Nelze jej využít u mnoha starších jedinců neschopných z nejrůznějších důvodů tohoto způsobu spolupráce [9,10,29].

K medikamentózní stimulaci salivace používáme tzv. sialogoga, jimiž jsou nejčastěji některá parasymptomimetika [5,9]. Klasickým lékem k podpoře salivace je rostlinný alkaloid pilokarpin. Ke stimulaci salivace jej podáváme buď v tabletách obsahujících 7,5 mg pilokarpinu (např. Salagen®), nebo

v kapkách připravených magistraliter (2% roztok, nejčastěji 3krát 4 kapky denně) [5,14]. Doporučená denní dávka pilokarpinu činí 2,5–15 mg. Podává se hodinu před jídlem, jeho stimulační účinek nastupuje po 30 min a trvá 2–3 hod. Jeho použití je limitováno řadou kontraindikací a rozvojem nežádoucích účinků.

Dalšími perorálními neselektivně působícími parasymptomimetiky použitelnými ke stimulaci salivace zůstávají bethanechol a anethol-trithion, primárně využívané v jiných medicínských oborech. Nejistý je účinek karbacholinu, pyridostigminu a bromhexinu [5,9].

Mezi selektivně působící cholinergní agonisty patří cemiveline (EvinoxTM), jehož účinek je téměř omezen na M₃ receptory prokazované ve slinných žlázách, k nimž má 40krát vyšší afinitu ve srovnání s pilokarpinem [5,9]. Denní dávka léku užívaného per os činí 3krát 30 mg. Kontraindikován je při astma bronchiale, akutní iritidě a některých formách glaukomu. Vykazuje řadu interakcí s léky metabolizovanými jaterním cytochromem P450. Preparát není dosud v evropských zemích včetně ČR dostupný.

Prodrug amifostin (Ethyol®) je cytoprotektivní látka pro parenterální podání, která u onkologických pacientů zmírňuje mimo jiné i nežádoucí vliv radioterapie na slinné žlázy.

Příznivý účinek na salivaci mohou mít při chorobách spojených s difúzní zánětlivou infiltrací slinných žláz i léky s protizánětlivým účinkem a rekombinantní α -interferon [5,9,29].

K substituci sliny lze používat vodu, neslazené nápoje, zejména čaje, též mléko (složením se nejvíce přibližuje slině) [29]. Obsolentní se jeví v dnešní době předepisování magistraliter připravovaných, avšak dlouhodobě nestabilních mixtur označovaných jako umělá slina, pro většinu pacientů nepřijatelných kvůli nedobré chuti a nevhodné konzistenci. K substituci sliny lze nejlépe využít komerční preparáty připravené většinou na bázi karboxy-

metylcelulózy, jež se aplikují podle potřeby v podobě spreje, gelu či ústní vody [9,29]. Tyto preparáty jsou netoxické a pro pacienty volně dostupné. Relativní nevýhodou je jejich vyšší cena. Velmi omezený efekt má při xerostomických potížích magistraliter připravený roztok 5% tetraboritanu dvojsodného s mírnými antimykotickými účinky, jímž lze ústní sliznici dle potřeby potírat, nikoli však bez nebezpečí intoxikace bórem.

Dalšími prostředky, které příznivě působí při xerostomii, jsou slizniční protektiva a lubrikanty, primárně indikované pro terapii rozsáhlejších slizničních afekcí typu akutních a chronických stomatitid, mezi něž patří i postiradiační mukositis. Lze sem zařadit koncentrovaný bioadhezivní gelový preparát připravený na bázi polyvinylpyrolidonu a kyseliny hyaluronové, dostupný pod obchodním označením Gelclair®. Ústní sliznici chrání, hydratuje a lubrikuje tím, že na ní relativně snadno ulpívá v podobě tenkého filmu [28]. Jeho použití je značně omezeno vysokou cenou.

Součástí péče o slinné žlázy a dutinu ústní xerostomických pacientů však je i terapie sialopatií, je-li reálná, již rozumíme i včasná rozhodnutí o podvazu Stenonova vývodu nefunkční příušní slinné žlázy nebo o exstirpaci žlázy podčelistní. K těmto zákrokům se uchylujeme jen v krajních případech, mnohdy až při vzniku závažnějších komplikací postihujících takto změněné a nefunkční slinné žlázy [1]. Neméně důležité je i vysoce profesionálně prováděné ošetřování zubů a parodontu, které sice nevyžaduje používání speciálních materiálů a postupů, je však náročné na kvalitu provedení [10]. Stomatologická péče o dutinu ústní u jedinců s prokázanou hyposalií musí být po všech stránkách intenzivnější, než je tomu v ostatní populaci. Optimálním řešením je preventivní přístup, založený na intenzivní lokální aplikaci fluoridových preparátů, který jako jediný zabrání vzniku velmi obtížně řešitelných problémů

typu mnohočetných, rychle destruuujících zubních kazů. Určitým problémem, limitujícím do jisté míry zubní péči u xerostomických pacientů, je přístup zdravotních pojišťoven, které existenci této stále se rozšiřující kohorty pacientů, disponovaných pro vznik nejrůznějších chorobných stavů v dutině ústní a asociovaných s hyposalií, neberou v úvahu.

Závěr

Sialopatie provázené poruchami salivace představují velice pestrout medicínskou problematiku, která zůstává oborově nevyhraněna. Nesporné je, že medicínský význam sliny pro orální i celkové zdraví ve světle novějších poznatků o vztazích slinných žláz a imunitního systému narůstá [7,30]. Nemocní přicházejí s těmito potížemi k lékařům nejrůznějších odborností, kteří se podobnými stavy obvykle primárně nezabývají. Exaktní diagnostika a také léčba značné části nemocí slinných žláz a poruch salivace zůstane zřejmě i nadále vyhrazena specializovaným pracovištím. Je i naším názorem, že mezioborový přístup a dobrá spolupráce ošetřujících lékařů různých odborností však dovolí tyto stavy adekvátně léčit [3,4,10].

Tato práce vznikla v rámci projektu Specifický vysokoškolský výzkum 2010, č. projektu 260906 Regulační subtypy Treg, TH17 a exprese receptorů TLR jako potenciální biomarkery imunopatologických onemocnění Sjögrenova syndromu a psoriázy.

Literatura

1. Carlson ER, Ord RA (eds). Textbook and color atlas of salivary gland pathology. Diagnosis and management. Ames, Iowa: Wiley-Blackwell Publishing 2008.
2. Mandel L, Surattanont F. Bilateral parotid swelling: A review. Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod 2002; 93: 221–237.
3. Slezák R, Kudiyirickal MG, Nováková V et al. Stručný přehled nemocí slinných žláz a poruch salivace. Folia Parodontol Bohem 2008; 4: 16–25.
4. Young W, Khan F, Brandt R et al. Syndromes with salivary dysfunction predispose to tooth wear: Case reports of congenital

dysfunction of major salivary glands, Prader-Willi, congenital rubella, and Sjögren's syndromes. Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod 2001; 92: 38–48.

5. Grisius MM. Salivary gland dysfunction: A review of systemic therapies. Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod 2001; 92: 156–162.

6. Scully C. Drug effects on salivary glands: dry mouth. Oral Dis 2003; 9: 165–176.

7. Turner JR, Sugiyama H. Understanding salivary fluid and protein secretion. Oral Dis 2002; 8: 3–11.

8. Ferguson DB. The physiology and biology of saliva. In: deBurgh Norman JE, McGurk M (eds). Color Atlas and Text of the Salivary Glands Diseases, Disorders and Surgery. London: Mosby-Wolfe 1995, 40–48.

9. Porter SR, Scully C, Hegarty AM. An update of the etiology and management of xerostomia. Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod 2004; 97: 28–46.

10. Ship JA. Diagnosing, managing, and preventing salivary gland disorders. Oral Dis 2002; 8: 77–89.

11. Field AE, Roston JL, Longman LP et al. The developmental and initial validation of the Liverpool sicca index to assess symptoms and dysfunction in patients with primary Sjögren's syndrome. J Oral Pathol Med 2003; 32: 154–162.

12. Moore PA, Guggenheimer J, Etzel KR et al. Type 1 diabetes mellitus, xerostomia, and salivary flow rates. Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod 2001; 92: 281–291.

13. Pajukoski H, Meurman JH, Halonen P et al. Prevalence of subjective dry mouth and burning mouth in hospitalized elderly patients and outpatients in relation to saliva, medication, and systemic diseases. Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod 2001; 92: 641–649.

14. Ferguson DB, Carter P. Salivary gland dysfunction. In: deBurgh Norman JE, McGurk M (eds). Color Atlas and Text of the Salivary Glands Diseases, Disorders and Surgery. London: Mosby-Wolfe 1995: 49–57.

15. Ciferská H, Horák P, Heřmanová Z et al. Sjögrenův syndrom. Intern Med Pro Prax 2006; 10: 423–426.

16. Nikolov NP, Illei GG. Pathogenesis of Sjögren's syndrome. Curr Opin Rheumatol 2009; 21: 465–470.

17. Merne ME, Syrjänen SM. Detection of Epstein-Barr virus in salivary gland specimens from Sjögren's syndrome patients. Laryngoscope 1996; 106: 1534–1539.

18. Terada K, Katamine S, Eguchi K et al. Prevalence of serum and salivary antibodies to HTLV-1 in Sjögren's syndrome. Lancet 1994; 344: 1116–1119.

19. Ramos-Casals M, Muñoz S, Zerón PB. Hepatitis C virus and Sjögren's syndrome: trigger or mimic? *Rheum Dis Clin North Am* 2008; 34: 869–884.

20. Amft N, Bowman SJ. Chemokines and cell trafficking in Sjögren's syndrome. *Scand J Immunol* 2001; 54: 62–69.

21. Azuma M, Motegi K, Aota K et al. Role of cytokines in the destruction of acinar structure in Sjögren's syndrome salivary glands. *Lab Invest* 1997; 77: 269–280.

22. Krejsek J, Kopecný O. Ústní dutina a imunitní systém. In: Krejsek J, Kopecný O. *Klinická imunologie*. 1. vyd. Hradec Králové: Nucleus HK 2004: 317–323.

23. Vitali C, Bombardieri S, Jonsson R et al. Weisman MH; European Study Group on Classification Criteria for Sjögren's Syndrome. Classification criteria for Sjögren's syndrome: a revised version of the Euro-

pean criteria proposed by the American-European Consensus Group. *Ann Rheum Dis* 2002; 61: 554–558.

24. Dawson LJ, Holt DJ, Highma SM et al. A comparison of salivary gland hypofunction in primary and secondary Sjögren's syndrome. *Oral Dis* 2001; 7: 28–30.

25. Skalova S, Minxova L, Slezak R. Hypokalemic paralysis revealing Sjögren's syndrome in a 16-year-old girl. *Ghana Med J* 2008; 42: 124–128.

26. Martinoli C, Pretolesi F, Del Bono V et al. Benign lymphoepithelial parotid lesions in HIV-positive patients: Spectrum of findings at gray-scale and Doppler sonography. *Am J Roentgenol* 1995; 165: 975–979.

27. Maynard JD, Challacombe SJ, Schidt M. Sialectasis, Sjögren's, Mikulicz and HIV-associated salivary gland diseases (HIV-SGD).

In: deBurgh Norman JE, Mc Gurk M (eds). *Color Atlas and Text of the Salivary Glands Diseases, Disorders and Surgery*. London: Mosby-Wolfe 1995: 267–283.

28. Vokurka S. Mukositida dutiny ústní u pacientů po chemoterapii. *Kompendum ambulantní medicíny*. *Med Tribune* 2008, 7: 8.

29. Samarawickrama DY. Saliva substitutes: how effective and safe are they? *Oral Dis* 2002; 8: 177–179.

30. Amerongen AV, Veerman EC. Saliva – the defender of the oral cavity. *Oral Dis* 2002; 8: 12–22.

doc. MUDr. Radovan Slezák, CSc.

www.lfhk.cuni.cz

e-mail: slezak@lfhk.cuni.cz

Doručeno do redakce: 8. 10. 2010

www.vnitrnilekarstvi.cz