

Aleksandrowicz, Jakub, Zielińska, Martyna, Zarankiewicz, Natalia, Kuchnicka, Julia, Kosz, Katarzyna, Kuchnicka, Aleksandra, Sapuła, Klaudia, Remjasz, Klaudia, Siedlecki, Wojciech, Fabiś, Mateusz. Ranula as an early symptom of Sjögren's syndrome. *Journal of Education, Health and Sport*. 2022;12(9):11-19. eISSN 2391-8306. DOI <http://dx.doi.org/10.12775/JEHS.2022.12.09.001>
<https://apcz.umk.pl/JEHS/article/view/JEHS.2022.12.09.001>
<https://zenodo.org/record/7025229>

The journal has had 40 points in Ministry of Education and Science of Poland parametric evaluation. Annex to the announcement of the Minister of Education and Science of December 21, 2021. No. 32343. Has a Journal's Unique Identifier: 201159. Scientific disciplines assigned: Physical Culture Sciences (Field of Medical sciences and health sciences); Health Sciences (Field of Medical Sciences and Health Sciences).

Punkty Ministerialne z 2019 - aktualny rok 40 punktów. Załącznik do komunikatu Ministra Edukacji i Nauki z dnia 21 grudnia 2021 r. Lp. 32343. Posiada Unikatowy Identyfikator Czasopisma: 201159. Przypisane dyscypliny naukowe: Nauki o kulturze fizycznej (Dziedzina nauk medycznych i nauk o zdrowiu); Nauki o zdrowiu (Dziedzina nauk medycznych i nauk o zdrowiu).

© The Authors 2022;

This article is published with open access at Licensee Open Journal Systems of Nicolaus Copernicus University in Torun, Poland
Open Access. This article is distributed under the terms of the Creative Commons Attribution Noncommercial License which permits any noncommercial use, distribution, and reproduction in any medium, provided the original author (s) and source are credited. This is an open access article licensed under the terms of the Creative Commons Attribution Non commercial license Share alike. (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-sa/4.0/>) which permits unrestricted, non commercial use, distribution and reproduction in any medium, provided the work is properly cited.
The authors declare that there is no conflict of interests regarding the publication of this paper.

Received: 02.08.2022. Revised: 07.08.2022. Accepted: 26.08.2022.

Ranula as an early symptom of Sjögren's syndrome

1. Jakub Aleksandrowicz: 0000-0002-4534-9682; jakub.aleksandrowicz01@gmail.com
Samodzielny Publiczny Szpital Kliniczny Nr 4 w Lublinie
2. Martyna Zielińska: 0000-0001-8886-8274; martynazielinska52268@gmail.com
Samodzielny Publiczny Szpital Kliniczny Nr 4 w Lublinie
3. Natalia Zarankiewicz: 0000-0001-9203-3376; natalia.zarankiewicz@gmail.com
Samodzielny Publiczny Szpital Kliniczny Nr 4 w Lublinie
4. Julia Kuchnicka: 0000-0003-0409-5695; julia.kuchnicka@me.com
Szpital Specjalistyczny w Brzezinach
5. Katarzyna Kosz: 0000-0001-6848-0598; kasiakosz19@icloud.com
Samodzielny Publiczny Szpital Kliniczny Nr 4 w Lublinie
6. Aleksandra Kuchnicka: 0000-0001-8481-7592; kuchnickaola@gmail.com
Absolwent Uniwersytetu Medycznego w Lublinie
7. Klaudia Sapuła: 0000-0003-2436-0150; klaudiaa.em@gmail.com
Samodzielny Publiczny Szpital Kliniczny Nr 4 w Lublinie
8. Klaudia Remjasz: 0000-0002-0879-7515; remjaszklaudia@gmail.com
Absolwent Warszawskiego Uniwersytetu Medycznego
9. Wojciech Siedlecki: 0000-0002-9917-5411; wojciechsied@gmail.com
1 Wojskowy Szpital Kliniczny w Lublinie
10. Mateusz Fabiś: 0000-0002-7150-1852; mateusz.fabis@stud.umed.lodz.pl
Wojewódzki Szpital Specjalistyczny im. M. Kopernika w Łodzi

Abstract

Introduction and purpose:

Sjögren's syndrome is an autoimmune disease affecting exocrine glands, mainly salivary glands. A ranula is a type of retention cyst associated with salivary extravasation that develops within the large salivary glands. The most common reason of developing ranula is trauma of bottom of the oral cavity. Damaging the sublingual gland, due to changes in Sjögren's syndrome, may lead to the development of ranula. The aim of this review is to analyze the possible impact of ranulas on early diagnosis of Sjögren's syndrome.

Material and method:

This review was based on articles collected in PubMed and published in the years 2003-2021 and books from 2009 and 2018. Articles were chosen using keywords such as "Sjögren's syndrome", "ranula", "mucocele" and "early diagnosis".

Results:

Ranulas are considered to be early clinical signs of Sjögren's syndrome. Undergoing diagnostic imaging in patients with ranulas allows to diagnose Sjögren's syndrome in early stage and implement appropriate therapy.

Conclusion:

Identification of ranula should suggest implementation of diagnostics of Sjögren's syndrome using imaging methods such as magnetic resonance imaging or ultrasonography. Early diagnosis of Sjögren's syndrome is crucial to start the adequate treatment and get better results. It is recommended to include imaging tests in the diagnostic criteria of adolescent and adult SS in order to facilitate the diagnosis at an earlier stage of the disease.

Keywords:

Sjögren's syndrome; ranula; mucocele; early diagnosis.

Wprowadzenie

Zespół Sjögrena (SS) jest autoimmunologiczną przewlekłą chorobą zapalną, w wyniku której dochodzi do zaburzenia zdolności wydzielniczej gruczołów wydzielania zewnętrznego. Zmiany dotyczą głównie ślinianek, gruczołów łzowych i trzustki, jednak występują też w

innych narządach. Zespół Sjögrena stwierdza się u 0,1-4% dorosłych, z czego szacuje się, że 5-6% z tej grupy osób zachorowało w wieku dziecięcym, ale nie otrzymało poprawnej diagnozy. Szczyt zachorowań przypada po 40.r.ż. Częstość występowania u dzieci nie została określona. Kobiety chorują dziewięciokrotnie częściej niż mężczyźni. Etiologia pozostaje nieznana [1].

Początek choroby jest najczęściej skryty, powolny. U dorosłych pierwsze objawy to przewlekłe zmęczenie z zaburzeniami snu, bóle mięśniowo-stawowe i okresowe stany podgorączkowe. U dzieci zwykle obserwuje się nawracający obrzęk ślinianek, głównie przyusznych oraz nawracające zapalenia spojówek. Objawy zespołu Sjögrena można podzielić na te, związane z zaburzoną czynnością gruczołów zewnątrzwydzielniczych, tj. zespół suchego oka, objawy suchości jamy ustnej (powodujące trudności w połykaniu, fonacji, a także postępującą próchnicę), nawracające powiększenie ślinianek, suchość skóry, zaburzenia motoryki przewodu pokarmowego, suchość błon śluzowych narządów płciowych oraz te wynikające z zajęcia innych układów i narządów wewnętrznych [1].

Zespół Sjögrena może być pierwotny lub wtórny do innych chorób o podłożu autoimmunizacyjnym. Leczenie postaci pierwotnej jest najczęściej zachowawcze. U dziecka z rozpoznaniem pierwotnej postaci zespołu wskazana jest stała kontrola pediatryczna, reumatologiczna, okulistyczna i stomatologiczna ze względu na ryzyko rozwoju chłoniaków (ok. 5% chorych) [1].

Ranula

Ranula (żabka) jest to rodzaj torbieli retencyjnej, związanej z wynaczynieniem śliny, rozwijającej się w obrębie dużych gruczołów ślinowych. Chociaż większość ranul (90%) pochodzi z gruczołów podjęzykowych, mogą one w rzadkich przypadkach rozwijać się z gruczołu podżuchwowego. Najczęstszą przyczyną powstawania ranul jest uraz, po którym śluz wynaczynia i gromadzi się w otaczającej tkance. Inną drogą prowadzącą do rozwoju tych zmian jest niedrożność przewodu wydalniczego gruczołów ślinowych wtórna do sialolitu, bliznowacenia okołoprzewodowego, zwłóknienia czy guza. Zmiany te występują z częstością 0,2 przypadków na 1000 osób, głównie u nastolatków i młodych dorosłych [2,3,4].

Wyróżniamy dwa typy ranul: ranule jamy ustnej i ranule szyjne/nurkujące. Podczas gdy ranule w jamie ustnej tworzą się z powodu przecieku i nagromadzenia wydzieliny większego gruczołu ślinowego powyżej mięśni żuchwowo-gnykowych, ranule nurkujące są wynikiem gromadzenia się śluzu wzdłuż płaszczyzn powięziowych szyi. Do ich powstania zwykle dochodzi w wyniku urazu dna jamy ustnej, zabiegu chirurgicznego lub dentystycznego. U pacjenta z ranulą w jamie ustnej najczęściej występuje bezbolesny obrzęk dna jamy ustnej. Obrzęk może zakłócać mowę, połykanie, żucie, a nawet oddychanie, ponieważ przemieszcza język w górę i przyśrodkowo. Czasami język może wywierać nacisk na zmianę, utrudniając odpływ śliny, co prowadzi do objawów obturacyjnych ślinianek (ból podczas jedzenia lub żucia). Ranula jamy ustnej wygląda jak duży, torbielowaty, prześwitujący do niebieskiego obrzęk w dnie jamy ustnej, przypominający brzuch żaby. Ma miękką konsystencję i nie blednie pod wpływem kompresji. Ranula nurkująca przedstawia się jako bezobjawowy guz na szyi, występuje w postaci bezobjawowej, ruchliwej, płynnej i powiększającej się masy o miękkiej konsystencji. Obydwa typy ranul występują głównie jednostronnie, jednak mogą przecinać linię pośrodkową [3,5].

Rozpoznanie opiera się głównie na podstawie obrazu klinicznego. Leczenie polega na chirurgicznym usunięciu lub zdrenowaniu przez marsupializację. W ostatnich badaniach pediatrycznych częstość nawrotów po operacji waha się od 6% do 8% [3,6,7].

Ranula a zespół Sjögrena

Istnieje kilka doniesień na temat związku między SS a ranulą. Naciek limfocytarny w zespole Sjögrena może uszkadzać przewody wyprowadzające gruczołów ślinowych, powodując wynaczynienie i gromadzenie śliny. W związku z powyższym, uszkodzenie gruczołu podjęzykowego, wynikające ze zmian zachodzących w zespole Sjögrena, może prowadzić do rozwoju ranuli [8,9,10,11].

Stawiając hipotezę, że zespół Sjögrena może powodować rozwój ranuli, Yukinori Takagi wraz ze swoim zespołem przeanalizowali przypadki ranuli u pacjentów poddanych rezonansowi magnetycznemu (MRI) w ich szpitalu między czerwcem 2008 a czerwcem 2020 roku [8].

Stwierdzili, że 11 z 51 pacjentów (>20%) miało objawy sugerujące SS. U 7 z 11 pacjentów reumatolodzy ostatecznie zdiagnozowali zespół Sjögrena. U 5 z tych 7 pacjentów badanie MRI

pod kątem ranuli doprowadziło do wykrycia SS. Pozostałych 4 z 11 pacjentów nie zostało ostatecznie zdiagnozowanych, ponieważ odmówili niezbędnych badań. Jednakże u tych pacjentów wyniki MRI również silnie sugerowały zespół Sjögrena [8].

Ranule mogą występować w SS w każdym wieku. Autorzy pracy sugerują występowanie ranuli głównie we wczesnych stadiach SS. Zaobserwowano bowiem, iż ranule pojawiały się u stosunkowo młodych pacjentów z podejrzeniem SS, a wyniki badań MRI wykazywały niewielki stopień zaawansowania choroby [8,10].

Obecnie diagnoza młodzieńczego pierwotnego SS (pSS) jest trudniejsza niż młodzieńczego wtórnego SS (sSS) lub dorosłego SS. Wykorzystanie badań obrazowych, takich jak MRI i/lub USG, w diagnostyce młodzieńczego pSS może ułatwić przyspieszenie rozpoznania. Należy zaznaczyć, iż ranula może być jedyną wczesną manifestacją, umożliwiającą wczesne wykrycie SS. W związku z powyższym, obecność ranuli u pacjentów w każdym wieku powinna skłaniać do poszerzenia diagnostyki i dokładnej oceny ślinianek podjęzykowych, przyusznych i podżuchwowych za pomocą MRI i/lub USG. Procedury te mogą ułatwić postawienie wcześniejszej diagnozy, co z kolei przyczyni się do wcześniejszego rozpoczęcia leczenia SS oraz może zapobiec progresji zmian w gruczołach zewnątrzwydzielniczych i powikłaniom w innych narządach [8].

Na Chen w swojej pracy przytacza 17 pacjentów z pierwotnym SS i ranulą, z czego aż 15 stanowiły kobiety. Frekwencja ta jest zgodna z wcześniejszymi doniesieniami, że pSS jest chorobą dominującą u kobiet. Ranule wykryto przed rozpoznaniem pSS u 9 pacjentów, a jednocześnie z rozpoznaniem pSS u 6. Tylko u 3 pacjentów ranule wykryto po rozpoznaniu pSS. Wyniki te sugerują, że ranule mogą być wczesnymi objawami klinicznymi pSS [12,13].

Przedział czasu od wykrycia ranuli do rozpoznania pSS wynosi od 0 do 7 lat, co wskazuje na podstępny rozwój pSS.

Poza jednostronnymi lub obustronnymi ranulami, u sześciu (6/17) pacjentów wystąpiły objawy suchości, w tym nawracające zapalenie ślinianki przyusznej, suchość oczu, suchość w ustach i próchnica zębów, a tylko w jednym (1/17) zgłoszono zajęcie układu pozagruczołowego (ból stawów). U sześciu pacjentów w chirurgicznych wycinkach, poddanych badaniu patomorfologicznemu, wykazano nacieki limfocytarne. U wszystkich pacjentów wykryto przeciwciała anty-ANA i anty-SSA [13].

U 4 z 5 pacjentów, u których równocześnie postawiono diagnozę ranuli i SS, w wykonanych badaniach MRI uwidoczniono przewlekłe zapalenie ślinianek przyusznych. Dodatkowo u 1 pacjenta wynik badania histopatologicznego wykazał obecność nacieku limfocytarnego. Powyższe znaleziska skłoniły badaczy do poszerzenia diagnostyki w kierunku SS u pozostałych pacjentów, mimo braku występowania u nich objawów klinicznych typowych dla SS [13].

Kryteria diagnostyczne zespołu SS skupiają się na potwierdzeniu rozpoznania przy obecności typowych objawów, nie ułatwiają natomiast identyfikacji wczesnych zmian chorobowych. Wśród dostępnych kryteriów należy wymienić: Kryteria Japońskiego Ministerstwa Zdrowia, dotyczące diagnozy SS (JPN) z 1999 roku, Kryteria Klasyfikacyjne American-European Consensus Group z 2002 roku, Kryteria Klasyfikacyjne ACR z 2012 roku i Kryteria Klasyfikacyjne ACR-EULAR z 2016 roku. Ostatnio zidentyfikowano kilka cennych biomarkerów do wczesnej, pomocniczej diagnozy SS. Wśród nich warto wymienić autoprzeciwciała specyficzne tkankowo, takie jak białko wydzielnicze ślinianki przyusznej (parotid secretory protein), białko śliny-1 (salivary protein-1) czy anhidrazę węglanową 6, które można wykryć wcześniej niż klasyczne autoprzeciwciała. Badania te nie są jednak rutynowo wykonywane. Różnorodność objawów utrudnia również wczesną diagnostykę i interwencję w SS. W związku z tym, ważne jest, aby wykryć wczesne objawy oraz jak najszybciej rozpocząć terapię SS, co pozwoli osiągnąć lepsze wyniki kliniczne [13,14,15,16,17].

Wnioski

Pacjenci z ranulami zazwyczaj zgłaszają się do lekarzy stomatologów lub otolaryngologów. Przy braku współwystępowania innych objawów, sugerujących chorobę autoimmunologiczną, dalsza diagnostyka u takich pacjentów bywa często zaniedbywana. Niezwykle istotne jest podkreślenie wyników przytoczonych prac, sugerujących, że ranule mogą być wczesnymi objawami klinicznymi zespołu Sjögrena. Wczesna diagnoza i szybka interwencja w SS są bardzo ważne dla uzyskania lepszych wyników leczenia. Konieczne jest prowadzenie dalszych badań w tym zakresie, jednak już na tym etapie poszerzenie diagnostyki o pooperacyjne badanie histopatologiczne oraz badania obrazowe gruczołów zewnątrzwydzielniczych wydaje się uzasadnione, by umożliwić wczesne wykrywanie SS.

Ponadto zespół Yukinoriego Takagiego zaleca włączenie badań obrazowych do kryteriów diagnostycznych młodzieńczego i dorosłego SS, w celu ułatwienia diagnozy na wcześniejszym etapie choroby.

Bibliografia

1.Kawalec W, Grenda R, Kulus M, *Pediatrics II*, Wydanie II, Warszawa, Anna Plewa, 2018, ISBN 978-83-200-5582-5

2.Behrbohm H, Kaschke O, Nawka T, Swift A. *Ear, Nose, and Throat Diseases With Head and Neck Surgery*, 3rd English edition, Stuttgart, Georg Thieme Verlag KG, 2009, ISBN 978-3-13-671203-0

3.Huzaifa M, Soni A. *Mucocele And Ranula*. 2021 Feb 13. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2021

4.Baurmash HD. *Mucoceles and ranulas*. *J Oral Maxillofac Surg*. 2003; 61(3):369-78. DOI: 10.1053/joms.2003.50074

5.Carlini V, Calcaterra V, Pasqua N, Guazzotti M, Fusillo M, Pelizzo G. *Plunging Ranula in Children: Case Report and Literature Review*. *Pediatr Rep* . 2016;8:6576. DOI: 10.4081/pr.2016.6576

6.Mínguez-Martinez I, Bonet-Coloma C, Ata-Ali-Mahmud J, Carrillo-García C, Peñarrocha-Diago M, Peñarrocha-Diago M. *Clinical characteristics, treatment, and evolution of 89 mucoceles in children*. *J Oral Maxillofac Surg*. 2010; 68(10):2468-71. DOI: 10.1016/j.joms.2009.12.038

7.Wu CW, Kao YH, Chen CM, Hsu HJ, Chen CM, Huang IY. *Mucoceles of the oral cavity in pediatric patients*. *Kaohsiung J Med Sci*. 2011; 27(7):276-9. DOI: 10.1016/j.kjms.2010.09.006

8. Takagi Y, Hashimoto K, Katayama I, Eida S, Sumi M. Juvenile primary Sjögren's syndrome with ranula: is ranula a clinical sign that leads to early detection of Sjögren's syndrome? *Oral Radiol.* 2021; 37:328–335. DOI: 10.1007/s11282-020-00473-8
9. Means C, Mark A, Aldape MA, King E. Pediatric primary Sjögren syndrome presenting with bilateral ranulas: a case report and systematic review of the literature. *Int J Pediatric Otorhinolaryngol.* 2017; 101:11–19. DOI: 10.1016/j.ijporl.2017.07.019
10. Sato K, Yoshida Y, Sakai K, Shibui T, Hashimoto K, Baba A, et al. Sjögren's syndrome and ranula development. *Oral Dis.* 2019; 25:1664–1667. DOI: 10.1111/odi.13130
11. Lieberman SM, Lu A, McGill MM. Oral lesions as presenting feature of childhood Sjögren syndrome. *Int J Pediatr Otorhinolaryngol.* 2018; 113:303–304. DOI: 10.1016/j.ijporl.2018.05.007
12. Pinheiro JB, Tirapelli C, Silva CHLD, Komesu MC, Petean FC, Louzada Junior P, León JE, Motta ACF. Oral Nodular Lesions in Patients with Sjögren's Syndrome: Unusual Oral Implications of a Systemic Disorder. *Braz Dent J.* 2017; 28:405–412. DOI: 10.1590/0103-6440201601013
13. Chen N, Zeng D, Su Y. Role of ranulas in early diagnosis of Sjögren's syndrome: A case report. *World J Clin Cases.* 2021; 9(20):5701–5708. DOI: 10.12998/wjcc.v9.i20.5701
14. Tsuboi H, Hagiwara S, Asashima H, Takahashi H, Hirota T, Noma H, Umehara H, Kawakami A, Nakamura H, Sano H, Tsubota K, Ogawa Y, Takamura E, Saito I, Inoue H, Nakamura S, Moriyama M, Takeuchi T, Tanaka Y, Hirata S, Mimori T, Matsumoto I, Sumida T. Comparison of performance of the 2016 ACR-EULAR classification criteria for primary Sjögren's syndrome with other sets of criteria in Japanese patients. *Ann Rheum Dis.* 2017; 76:1980–1985. DOI: 10.1136/annrheumdis-2016-210758
15. Baldini C, Ferro F, Elefante E, Bombardieri S. Biomarkers for Sjögren's syndrome. *Biomark Med.* 2018; 12:275–286. DOI: 10.2217/bmm-2017-0297

16. Beckman KA, Luchs J, Milner MS, Ambrus JL Jr. The Potential Role for Early Biomarker Testing as Part of a Modern, Multidisciplinary Approach to Sjögren's Syndrome Diagnosis. *Adv Ther.* 2017; 34:799–812. DOI: 10.1007/s12325-017-0501-3

17. Shen L, Suresh L, Lindemann M, Xuan J, Kowal P, Malyavantham K, Ambrus JL Jr. Novel autoantibodies in Sjögren's syndrome. *Clin Immunol.* 2012; 145:251–255. DOI: 10.1016/j.clim.2012.09.013