

A Debreceni Orvostudományi Egyetem III. sz. Belgyógyászati Klinika (igazgató: Szegedi Gyula dr.) közleménye

Primer Sjögren-szindróma extraglanduláris tünetekkel

Ajánlott kritériumrendszer a klinikai aktivitás meghatározásához

ZEHER MARGIT DR. és SZEGEDI GYULA DR.

ÖSSZEFOGLALÁS: A szerzők autoimmun szakrendelésükön gondozott 175 primer Sjögren-szindrómás (pSS) betegüket az extraglanduláris tünetek jelenléte, illetve hiánya alapján két alcsoportba sorolják. Állást foglalnak abban a kérdésben, hogy mely tüneteket tekintik a pSS extraglanduláris tünetének. Objektív kritériumrendszert alakítottak ki, melynek alapján meghatározható a klinikai aktivitás. Ezen szempontok figyelembevétele mellett a kialakított alcsoportokat összehasonlítják az átlagéletkor, a betegség aktivitási rátája és az immunserológiai jellegzetességek alapján. Elemzik a kialakuló extraglanduláris tüneteket, azok jelentkezési gyakoriságát és a társulásokra jellemző vonásokat. Külön foglalkoznak a terápiás szempontokkal, melyek szerint az egyes alcsoportba tartozó betegek kezelése történik, és összegzik kedvező tapasztalataikat. A pSS extraglanduláris tünetek nélküli alcsoportját a betegség enyhébb megnyilvánulási formájának tekintik, s ennek alapján felhívják a figyelmet a gondozás különbözőségére.

Маргит Зехер, Дьюла Сегеди: Первичный синдром Сьегрена, сопровождающийся экстраглангулярными симптомами

Авторы на основании наличия или же отсутствия экстраглангулярных симптомов, разделили на две подгруппы 175 больных первичным синдромом Сьегрена, (пСС), находящихся на учёте аутоиммунного диспансера. Описывают свою позицию по вопросу-какой именно симптом считают экстраглангулярным симптомом пСС. Составили объективную систему критериев, на основании чего можно определить клиническую активность. Наряду с учётом этих характеристик полученные подгруппы сравнивают на основании среднего возраста, степени активности заболевания, а также иммуносерологических особенностей. Анализируют возникающие экстраглангулярные симптомы, частоту их возникновения и черты, характеризующие их взаимность. Отдельно занимаются с точками зрения на лечение, на основании которых считают необходимым лечение обеих подгрупп, и подтверждают это благоприятными наблюдениями. Подгруппу пСС без экстраглангулярных симптомов рассматривают как умеренную форму проявления заболевания, на основании этого обращают внимание в различии ведения диспансеризации.

Zeher, M., Szegedi, Gy.: Primary Sjögren's Syndrome With Extraglandular Symptoms Recommended Criteria for Assessing Clinical Activity

The authors divide their 175 primary Sjögren's syndrome (pSS) patients into two groups according to the presence or absence of extraglandular symptoms. They've developed their definition for extraglandular symptoms of pSS. An objective system of criteria was formed, by which clinical activity can be assessed. The subgroups are compared with each other considering average age, rate of disease's activity and immunoserologic features. Extraglandular symptoms and their prevalence and characteristic associations are analysed. They deal with the therapeutical aspects, which are considered in treating patients of the two subgroups, and summarize the favourable results achieved. They consider patients having no extraglandular symptoms to have less serious form of pSS.

Dr. Margit Zeher, Dr. Gyula Szegedi: Primäres Sjögren-Syndrom mit extraglandulären Symptomen Empfohlenes Kriteriensystem für die Bestimmung der klinischen Aktivität

Die Verfasser teilen ihre 175 in der autoimmunen Fachambulanz betreuten Patienten mit primärem Sjögren Syndrom (pSS) nach dem Vorkommen von extraglandulären Symptomen, bzw. Nichtvorkommen dieser, in zwei Untergruppen ein. Sie nehmen zur Frage Stellung, welches Symptom man als extraglanduläres Symptom der pSS bezeichnet. Sie arbeiten ein objektives Kriteriensystem aus, auf Grund dessen die klinische Aktivität zu bestimmen ist. Ausser diese Gesichtspunkte in Betracht nehmend, vergleichen sie ihre aufgestellten Untergruppen bezüglich des Durchschnittsalters, Aktivitätsrate der Erkrankung und immunserologischen Kennzeichen. Sie analysieren die sich ausbildenden extraglandulären Symptome, die Häufigkeit ihres Vorkommens und die Eigenschaften ihrer Assoziation. Besonders beschäftigen sie sich mit den therapeutischen Gesichtspunkten, auf Grund dieser die Behandlung der einzelnen Untergruppen vorgenommen wird und sie vergleichen hierbei ihre günstigen Erfahrungen. Sie sehen die Untergruppe der pSS ohne extraglanduläre Symptome, als eine gelinderte Manifestationsform der Erkrankung und machen aus diesem Grund auf den Unterschied bei der Betreuung der Patienten aufmerksam.

A Sjögren-szindróma (SS) jól körülhatárolt autoimmun betegség, jellemző klinikai tünetei, a keratoconjunctivitis sicca és xerostomia alapján [6, 19, 28, 32, 34]. Primer formájára a felsorolt sicca komplex jelenléte jellemző, a szekunder formában ehhez más, jól definiált autoimmun betegség (pl. rheumatoid arthritis, szisztémás lupus erythematosus stb.) is társul [15, 18, 27].

Ismert, hogy a primer Sjögren-betegségben (pSS) az obligát exokrin tünetnek tekinthető sziccaszindrómán kívül jelentkezhetnek egyéb, úgynevezett glanduláris vagy exokrin, valamint extraglanduláris vagy non-exokrin tünetek is [3, 4, 33]. A glanduláris tünetek kialakulásának oka valamely exokrin mirigy destrukciójából származó hipofunkció, illetve más olyan mechanizmusok, melyeket napjainkban még nem ismerünk pontosan, de közrejátszanak a klinikai tünetek előidézésében. Ilyen okokból alakulnak ki a klasszikus glanduláris tünetek, így xeroderma, pharyngitis sicca, bronchitis chronica, hisztamin refrakter anaciditás, vulvovaginitis sicca és a pancreas exokrin funkciójának csökkenése [8, 10, 16, 17, 20, 22]. Ezekben az esetekben az autoimmun gyulladásos folyamat károsítja valamely exokrin mirigyet, s ennek eredményeként alakulnak ki a felsorolt tünetek. Az irodalom egyértelműen különválasztja, és egységes csoportnak tekinti a glanduláris tüneteket [26].

Az ún. extraglanduláris vagy non-exokrin tünetek heterogén csoportot alkotnak. Az ide sorolt szimptomák kialakulásának szoros oki kapcsolata a pSS-el viszonylag nehezen magyarázható, de gyakori társulásuk mégiscsak jellemző a betegségre, és így összefüggést kell feltételezni ezen tünetek létrejötté és az autoimmun alapterbetegség között.

Egyes esetekben önálló autoimmun betegségek (pl. krónikus agresszív hepatitis) extraglanduláris tünetként való besorolása is előfordul [30, 39]. Mivel az irodalom ellentmondásos a pSS extraglanduláris tüneteinek megítélésével kapcsolatban, indokoltnak látszik annak meghatározása, hogy mi is tartozik a pSS ezen tünetei közé, és mit lehet egyéb, társuló-önálló autoimmun betegséggként felfogni.

Véleményünk szerint a pSS extraglanduláris tünetének csak azt tekinthetjük, mely olyan mechanizmus útján alakul ki, mint maga az alapterbetegség, vagy pedig azokat a tüneteket, szervi elváltozásokat sorolhatjuk ide, amelyeket az alapterbetegségre jellegzetes immunológiai tényezők idéznek elő.

A pSS kialakulásáért több immunológiai effektor mechanizmust tesznek felelőssé, így a citotoxikus T-sejteket, az autoantitesteket, valamint az immunkomplexeiket, melyek létrehozzák a nyál- és könnymirigyekben, és az egyéb mirigyekben a jellegzetes (és itt nem részletezett) szövetdestrukciót előidéző, autoimmun gyulladásos állapotot. A pSS-s betegekben többek között a 60 kD és 48 kD típusú citoplazmatikus és nukleáris antigének elleni autoantitestek —

az úgynevezett anti-SS-A és anti-SS-B fordulnak elő [1, 2, 5, 31, 38]. Ezen autoantitestek pontos patológiai szerepköre nem tisztázott, de feltehető, hogy részt vesznek az autoimmun szöveti gyulladás kialakításában. Az említett autoantigének (60 kD) bizonyos körülmények között például a keratinociták membránjában (tehát az autoantigén az anti-SS-A számára közvetlenül hozzáférhető helyen) is megjelennek, és így lehetséges, hogy ezeknek az autoantitesteknek direkt sejtkárosító hatásuk is van, de mindenképpen számításba kell venni, hogy ezek az autoantitestek kötődhetnek az autoantigénnel, s ez immunkomplex képződéshez vezet a szervezetben belül. Az így képződött immunkomplexek szerepet játszhatnak a lokális, mirigyeket károsító immungyulladásban, de távolabbi hatásukkal a különböző szövetekben való lerakódásuk révén (pl. immunkomplex depozíció az endotel sejtekben, a bazálmembránban) kiválthatói lehetnek az immunkomplex természetű, az immunkomplexek által mediált, szervi patológias elváltozásoknak. Így elsősorban azok a viszonylag gyakrabban előforduló szervi elváltozások, melyek szoros kapcsolatot mutatnak a pSS-el, és amelyek a pSS immunológiai patomechanizmusai következtében alakulnak ki, a pSS extraglanduláris tüneteként fogadhatók el. Ezek alapján úgy gondoljuk, hogy a polyarthritist, vasculitisek különböző formáit (leukocitoklasztikus és mononukleáris típus), myositist, pneumonitiseket, központi idegrendszeri tüneteket (melyek oka gyakran vasculitis), lymphadenopathiát, thrombocyto- és leukopeniát, glomeruláris és intersticiális vesebetegségeket sorolhatjuk az extraglanduláris tünetek közé.

Irodalmi ismeretek és saját tanulmányaink alapján a pSS-en belül két, egymástól különböző betegség alcsoport választható szét [26], így a már említett, csak az exokrin mirigyekre lokalizálódó kórkép, és a glanduláris és extraglanduláris tünetekkel jellemezhető alcsoport. A két alcsoport egymáshoz való viszonyát illetően meglehetősen szegényesek az irodalmi ismeretek, így kérdés, hogy arányukban hogyan viszonyulnak egymáshoz, és további kérdés az, hogy a csak glanduláris tünetekkel járó formák milyen gyakorisággal mennek át extraglanduláris tüneteket is hordozó alcsoportba, és az extraglanduláris tünetek milyen megoszlást mutatnak?

További megválaszolandó kérdésként vetődött fel számunkra, hogy a csak glandularis tünetekben megjelenő pSS-betegek laboratóriumi, immunológiai vizsgálati eredményei különböznek-e az extraglanduláris érintettséggel is jellemezhető pSS-től, továbbá arra is válaszolni szeretnénk, hogy a két alcsoport egyéb klinikai szempontból (a betegség kezdete, aktivitási ráta stb.) elkülönül-e egymástól.

Jelen munkánkban ezekre a kérdésekre kerestük a választ, és részletesen tanulmányoztuk az extraglanduláris tünetek jelentkezését, az alapbetegségekre kifejtett hatásukat és a terápiás konzekvenciákat is.

Betegek és módszerek

Vizsgálatunkban az autoimmun szakrendelésünkön gondozott 205 beteg közül 174 szerepelt, mivel az általunk használt, Fox és mtsai által ajánlott diagnosztikus kritériumok alapján [11] 31 beteg pSS-e jelenleg még nem definitív. Az extraglanduláris tünetek jelenléte vagy hiánya alapján a pSS-n belül két alcsoportot alakítottunk ki, így 135 beteg az extraglanduláris tünetek nélküli, míg 39 beteg az extraglanduláris tünetekkel bíró pSS-csoportot jelentette.

Meghatároztuk a betegek átlagéletkorát a pSS indulásakor, a betegség átlagos fennállási idejét és a betegség aktivitási rátáját.

Mivel az irodalmi adatok nem adnak egyértelmű útmutatást arra vonatkozóan, hogy a pSS-ben milyen tüneteket tekintsünk aktivitási jelnek, saját tapasztalataink alapján a betegség aktivitására utaló kritériumrendszert határoztunk meg.

A klinikai aktivitás megítélésénél elsősorban klinikai tüneteket vettünk figyelembe, melyeket két csoportba (major és minor tünetek) soroltunk. Major aktivitási jelnek tekintettük a pSS-s betegeknek a nyálmirigy duzzanatot. Minor aktivitási jelet jelentett a bronchitis sicca, pharyngitis sicca, pancreatitis acuta fellépte. A pharyngitis és bronchitis kialakulásában kizártuk fertőző ágens (vírus vagy bakteriális infekció) szerepét adekvát vizsgálatokkal, és a pancreatitisnél is hasonlóan jártunk el (cholelithiasis, étilizmus, hiperlipidémiák kizárása). A klinikai tünetek mellett minor aktivitási jelként használtuk a gyorsult vörösvértest-süllyedést (We), ha azt nem más természetű betegség (pl. bakteriális infekció) idézte elő. A betegséget klinikailag akkor tekintettük aktív stádiumban lévőnek, amikor legalább egy major vagy két minor tünet jelen volt. A klinikai aktivitás megítéléséhez ajánlott kritériumrendszerünket részletesen az *I. táblázatban* tüntettük fel. Az extraglanduláris tünetekkel járó pSS esetén mindezek mellett major aktivitási tünetnek tekintettük — az említetteken kívül — bármely extraglanduláris tünet megjelenségét.

I. táblázat

Primer Sjögren-szindrómás betegek klinikai aktivitásának megállapításához ajánlott kritériumok

Kritériumok

I. Major	1. Nyálmirigy duzzanat 2. Extraglanduláris tünetek
II. Minor	1. Pharyngitis sicca 2. Bronchitis sicca 3. Pancreatitis recidivans 4. Gyorsult vörösvértest-süllyedés

Megjegyzés: A pSS aktivitását jelzi 1 major vagy 2 minor tünet jelentkezése.

Egyéb laboratóriumi, immunológiai vizsgálatok közül meghatároztuk a szérum immunoglobulin szintet (Ig), a szérum immunkomplex szintet (IC), az anti-SS-A és anti-SS-B autoantitesteket, de ezeket nem értékeltük aktivitási jelként.

Korábbi vizsgálataink szerint a pSS-s betegek perifériás limfocitái (T és B sejtek) között fokozottabban fordulnak elő az aktivált állapotban lévő sejtek [35]. Ezek azonban nem mutattak szoros összefüggést a klinikai aktivitással, így ezt nem vettük figyelembe.

Hasonlóan eltekintettünk a vizelet neopterin értékek szerepeltetésétől, mert bár ez jól jelzi a pSS aktiválódását, szintén nem tartozik a széles körben alkalmazott ún. rutin laboratóriumi tesztek közé [36].

Mindezek alapján betegenként megállapítottuk az évenkénti aktív periódusok számát és az adott beteg aktivitási rátáját, melyet az egy évre eső aktív periódusok hányadosával fejeztünk ki.

A We és Ig meghatározása a szokásos standard tesztek alapján történt [25]. A szérumok szintjét PEG-precipitációval mértük [13]. Az anti-SS-A/Ro és anti-SS-B/La autoantitest pozitivitást ELISA (enzyme-linked-immunosorbent-assay) technikával, *Ele-nitsas* és mtsai módszere szerint végeztük el [9]. Valamennyi laboratóriumi vizsgálat klinikánk Regionális Immunológiai Laboratóriumában történt. A laboratóriumi jellemzők előfordulásának gyakoriságát χ^2 próbával értékeltük. Az eredmények feldolgozását 1989. június 30-án zártuk le.

Eredmények

Primer Sjögren-szindróma extraglanduláris tünetek nélkül

Az elfogadott diagnosztikus kritériumok alapján 135 beteget soroltunk ebbe a csoportba. A betegek átlagéletkora a pSS kezdetén 51,6 év (18–77), a betegség átlagos fennállási ideje 4,9 év (4–28) (részletesen a *II. táblázatban*). A klinikai képet a xerostomia, keratoconjunctivitis sicca, bronchitis és pharyngitis sicca, időszakos nyálmirigy duzzanat, illetve egyes esetekben a chronicus

recidiváló pancreatitis jellemezte. Ezen csoportba sorolt betegeknek is gyakran jelentkezik arthralgia a betegség ízületi manifesztációjaként. Az ízületi fájdalom megjelenése nem mutat párhuzamot az SS klinikai aktiválódásával.

A vizsgált betegcsoportban a pSS két és fél évente átlagosan egy alkalommal aktiválódott, az aktivációs index 2,47 volt (II. táblázat).

II. táblázat

Klinikai jellegzetességek primer Sjögren-szindrómás betegeinken

	Primer Sjögren-szindróma (n=135)	Primer Sjögren-szindróma extraglanduláris tünetek- kel (n=39)
Átlagéletkor a betegség kezdetén (év)	51,6 (18—77)	44,8 (19—76)
A Sjögren-betegség átlagos fennállási ideje (év)	4,9 (4—28)	6,86 (1—26)
Aktivitási ráta	2,47	1—5 évig=0,55 5 év után=2,22 (n=10)

Megjegyzés: Az aktivitási ráta az egy év alatt jelentkező aktív periódusok hányadosát jelenti.

III. táblázat

Laboratóriumi jellegzetességek primer Sjögren-szindrómás és extraglanduláris tüneteket is mutató betegeinken

Laboratóriumi paraméterek	Primer Sjögren-szind- róma (n=135)	Primer Sjögren-szindróma extraglanduláris tünetek- kel (n=39)	
Gyorsult We*	25 %	58 %	p<0,001
IgG-szaporulat**	40 %	56 %	N. S.
IC-szaporulat***	31 %	64 %	p<0,001
Anti-SS-A/Ro autoantitest pozitivitás*	40 %	62 %	p<0,001
Anti-SS-B/La autoantitest pozitivitás*	43 %	47 %	N. S.
Anti-SS-A/Ro és anti-SS-B/La pozitivitás	23 %	26 %	N. S.

Megjegyzések:

* (gyorsult vörösvértest-süllyedés) > mint 20 mm/h

** IgG-szaporulat > 1500 mg %

*** IC (szérum immunkomplex) szaporulat > 300 (PEG-precipitációval meghatározva)

* Az anti-SS-A/Ro és anti-SS-B/La autoantitest meghatározása ELISA technikával történt. 36 ng/ml fölötti értéket tekintünk pozitívnak.

A laboratóriumi paraméterek meghatározásánál gyorsult We-t (> 20 mm/h) a betegek 25%-ában észleltünk. A klinikailag remisszióban lévő betegek 8%-ában (12 beteg) a We normalizálódása nem következett be. Emelkedett szérumszintet, mely 90%-ban IgG-szaporulatot jelent, a vizsgált betegek 40%-ában figyeltük meg. A szérumszintet PEG-precipitációval meghatározva a betegek közel harmadában (30%) volt emelkedett szinten, 40%-ban észleltünk anti-SS-A autoantitest pozitívását a betegek szérumában, az anti-SS-B autoantitest 43%-ban volt pozitív. A két autoantitest együttes pozitivitása ritkábban, csak 23%-ban fordult elő. Valamennyi paraméter részletesen a *III. táblázatban* látható.

Primer Sjögren-szindróma extraglanduláris tünetekkel

A vizsgált 39 pSS-s, extraglanduláris tüneteket mutató beteg átlagéletkora a betegség kezdetén 44,8 év (19–76) volt, a pSS átlagos fennállási ideje 6,86 év (1–26). A betegség első öt évében gyakoribb a klinikai aktivitások száma, az átlagos aktivitási ráta 0,55, vagyis évente közel kétszer is aktiválódott a betegség. A pSS felismerésétől számítva 3 hónapon belül 4 betegünkön jelentkezett extraglanduláris tünet, egy betegnél purpura, a második esetben leukocitoklasztikus vasculitis, míg két betegnél non-erosív arthritis formájában. Az extraglanduláris tünetek megjelenésének „csúcsa” a 2–3. évre tehető, ami azt jelenti, hogy a betegeknek ebben a periódusban átlagosan 1–3 extraglanduláris tünet már jelen van. Jellemző, hogy egy betegen ugyanaz, általunk „domináns” extraglanduláris tünetnek nevezett, vezető tünet több alkalommal is recidivál. Például, ha betegünkön az arthritis volt az első extraglanduláris tünet, akkor ismételtén számíthatunk ennek recidivájára. Bár betegenként változó, átlagosan 1–3 az extraglanduláris tünetek száma, jellegzetes társulások kialakulásáról nem beszélhetünk. Ez azt jelenti, hogy beteganyagunkban ezidáig nem fordult elő olyan, hogy pl. arthritis csak vasculitishoz társult volna stb.

Megfigyeléseink szerint a pSS betegségben, amennyiben jelentkezik extraglanduláris tünet, az általában a betegség első 3 évében következik be, de az első öt évben az esetek döntő többségében sor kerül erre. Új extraglanduláris tünet a már meglévők mellé még az említett öt éven túl is társulhat.

Az extraglanduláris tünetekkel is jellemezhető pSS-alcsoport sajátossága az is, hogy 5 év után a betegség mintegy nyugodtabb fázisba kerül, lecsökken az aktív stádiumok száma, tehát nő az átlagos aktivitási ráta, ami arra utal, hogy mintegy 2 évre jut egy aktív periódus.

Az extraglanduláris tünetek közül az arthritis jelentkezett leggyakrabban a betegek 64%-ában (*IV. táblázat*). Ahogy már említettük, az arthritis non-erosív jellegű volt, több alkalommal recidivált és a súlyosabb esetekben steroid kezelést igényelt. A második leggyakoribb extraglanduláris tünet a perifériás vasculitis volt, mely 41%-os gyakorisággal lépett fel. Ezen csoporton belül a purpura a leggyakoribb, de természetesen a cután vasculitisek egyéb formái is előfordulnak. A vasculitisek recidivája is gyakori.

A betegek közel negyed részében észleltünk pneumonitist (28%) és myositist (21%). Egy esetünktől eltekintve a pneumonitis steroid adására jó regressziós hajlamot mutatott. Minden esetben a myositis enyhe, annak perivascularis infiltrációjával járó, fokális formáját észleltük. A diagnózis felállítása EMG vizsgálat, illetve izombiopszia elvégzésével volt lehetséges.

A neurológiai tünetek közül, melyek 18%-os gyakoriságúak voltak, első sorban perifériás neuritis, vertigo, trigeminus neuralgia fordult elő.

A pSS-betegségben, ahogy ezt az irodalmi adatokból is ismerjük [23, 29]. viszonylag ritka a vese megbetegedése. A jellegzetes klinikai tünetek miatt elvégzett vesebiopsziás vizsgálatokkal mezangioproliferatív glomerulonephritis (2 beteg), intersticiális nephritis (2 beteg), és IgA nephropathia (1 beteg) volt igazolható.

Malignus limfómát ez idáig nem észleltünk, bár az irodalmi utalások felhívják figyelmünket a fokozott limfómaképződési hajlamra [7, 14, 24, 40]. Egy betegünkönél poikiloderma atrophicans vasculare jelentkezett, mely prelimfómás állapotnak tekinthető [37]. A lymphadenopathia gyakorisága 10%-os volt.

Thrombocytopenia (<100 G/l) 15%-ban, leukopenia (< mint 4 G/l) 13%-ban fordult elő. Eredményeink részletesen a IV. táblázatban láthatók.

IV. táblázat

Primer Sjögren-szindrómás betegeinken előforduló extraglanduláris tünetek és ezek gyakorisága (n=39)

Extraglanduláris tünetek	Százalékos gyakorisága
Arthritis	64 %
Vasculitisek	41 %
— purpura	26 %
— leukocitoklasztikus vasculitis	13 %
— mononukleáris vasculi- tis	2 %
Intersticiális pneumonia	28 %
Myositis	21 %
Neurológiai tünetek*	18 %
Vesebetegségek**	13 %
Lymphadenopathia	10 %
Thrombocytopenia*	15 %
Leukopenia**	13 %

Megjegyzések:

*= trigeminus neuralgia, egyéb mononeuritis, vertigo, cephalalgia

**= mezangioproliferatív glomerulonephritis (n=2); intersticiális nephritis (n=2); IgA nephropathia (n=1)

*= 100 G/l alatti thrombocytaszám

**= 4 G/l alatti fehérvérsejtszám

Gyorsult We a pSS aktív szakában 58%-ban jelentkezett, és szimultán követte a klinikai remissziót.

A betegek 56%-ában hipergammaglobulinaemiát és 64%-ban szérums IC emelkedést tapasztaltunk.

Az anti-SS-A/Ro autoantitest 62%-ban, az anti-SS-B/La 47%-ban, a két autoantitest együttesen 26%-ban volt pozitív.

A laboratóriumi jellegzetességeket a *III. táblázatban* tüntettük fel. Gyorsult We, IC szaporulat és anti-SS-A/Ro autoantitest pozitivitás az extraglanduláris tünetekkel járó csoportban szignifikánsan gyakrabban fordult elő ($p < 0,001$).

Ajánlott terápiás séma a pSS és az extraglanduláris tünetekkel járó pSS kezelésére

Mivel a pSS-kezelést napjainkban is a terápiás óvatosság jellemzi, szükségesnek látjuk eddigi tapasztalataink alapján röviden összefoglalni azokat a szempontokat, melyek jól hasznosíthatóknak bizonyultak a terápia vonatkozásában.

Az extraglanduláris tünetekkel nem bíró pSS-csoportban klinikai aktivitás esetén első gyógyszerként nem-steroid gyulladásgátlókat (NSGYG) alkalmaztunk, amelyekre a betegek jól reagáltak, így az esetek többségében ez elegendő is volt. A gyógyszerek tartós-folyamatos alkalmazására sok esetben nem volt szükség, elvonásuk nem vezetett a tünetek recidívájához. Az arthralgiás panaszok csökkentésére is jó hatású az átmenetileg alkalmazott NSGYG, általában fizioterápiával kiegészítve.

Steroid kezelést csak egy-egy esetben alkalmaztunk, általában a NSGYG-hatástalansága esetén, főleg a tartós, nagy fájdalommal járó nyálmirigy duzzanatok fennállásakor. A steroid készítményt 3—5 héten át adva elérhető volt a klinikai remisszió. A steroid kezelés felfüggesztése nem vezetett a klinikai állapot romlásához.

A keratoconjunctivitis sicca és xerostomia csökkentésére mindkét csoportban alkalmazható N-acetyl-cystein tartalmú készítmény, mely csökkenti a xerotomiás panaszokat, fokozza a nyáltermelést, és csökkenti a pharyngitis sicca és bronchitis sicca miatt kialakult köhögést és rekedtséget.

Lényegesen különbözik ettől az extraglanduláris tünetekkel jelentkező pSS-s betegek kezelése, ahogy erre korábban az egyes extraglanduláris tünetek

V. táblázat

A primer Sjögren-szindróma és az extraglanduláris tünetekkel is járó alcsoport klinikai és laboratóriumi jellemzői

	Primer Sjögren-szindróma	Primer Sjögren-szindróma extraglanduláris tünetekkel
<i>Klinikai jellemzők</i>		
A betegség kezdete	idősebb életkorban	fiatalabb életkorban
Klinikai aktiválódás	ritkább (átlagosan 2,5 évente egy alkalommal)	gyakoribb (évente egy alkalommal)
Terápia	szubsztitúció (műkönny + műnyál) + nem-steroid gyulladásgátló	szubsztitúció (műkönny + műnyál) + steroid, esetleg immunoszuppresszív kezelés
<i>Laboratóriumi jellemzők</i>		
Gyorsult vörösvértest-süllyedés	ritkábban	szignifikánsan gyakrabban
Immunkomplex szaporulat	ritkábban	szignifikánsan gyakrabban
Anti-SS-A/Ro autoantitest pozitivitás	ritkábban	szignifikánsan gyakrabban

terápiás kezelésre is alkalmas. Ezenkívül, bizonyos vonások megállapítható, hogy az extraglanduláris tünetek kezelése steroid, sőt néhány esetben citosztatikus szer alkalmazását teszi szükségessé. Elsősorban a súlyos gyulladásos tünetekkel járó vasculitisek és a myositis, pneumonitis kialakításakor szükséges ezen szerek alkalmazása változó dózisban. A súlyosabb esetekben 1–2 mg/tskg/nap prednisolon (vagy más steroid tartalmú készítményt) és 1–2 mg/tskg/nap azatioprin bizonyult hatásosnak. Jó terápiás effektus után tartós fenntartó kezelés szükséges napi, illetve másnaponta adagolt 0,1–0,2 mg/tskg/nap dózisú prednisolonnal és/vagy 1 mg/tskg/nap dózisú azatioprinnel.

Megemlítjük, hogy az aktivitási tüneteknél szemészeti tünetként figyelembe nem vett keratitis punctata és/vagy ulcus corneae kezelése általában lokális steroid készítményekkel történik, de egyes súlyos esetekben a tünetek javulásáig szisztémás steroid kezelést is alkalmaznak.

A pSS és az extraglanduláris tünetekkel is járó alcsoport klinikai és laboratóriumi jellemzőit az V. táblázatban foglaltuk össze.

Megbeszélés

A pSS sajátos helyet foglal el az autoimmun betegségek között. Bizonyos hasonlóságot mutat a szervspecifikus autoimmun betegségekkel (pl. Hashimoto thyreoiditis), de főbb jellemvonásait tekintve a szisztémás autoimmun betegségekre jellemző jegyeket viseli. A betegek gondozása során kórtörténetük figyelemmel kísérése arra hívta fel figyelmünket, hogy az ismert és az irodalomban is elfogadott és használt klinikai jegyek alapján csoportosított betegek jelentős eltérést mutatnak. Így a pSS-s betegeinket két alcsoportra osztottuk, különválasztva az extraglanduláris tüneteket is mutatókat. A pSS extraglanduláris tünetekkel járó alcsoportjának kialakításánál szükséges volt annak pontos meghatározása, hogy milyen tünetet tekintünk a pSS extraglanduláris tünetének. Véleményünk szerint extraglanduláris tünetnek csak azok a tünetek tekinthetők, melyek kialakulásában olyan immunpatológiai történések szerepe valószínű, mely magát az alapbetegséget is okozhatja, vagy a pSS-ra jellemző immunológiai eltérésekkel magyarázhatók, például a fennálló immunkomplexaemiával. Így extraglanduláris tünetként a non-erosiv arthritis, vasculitis, myositis, intersticiális pneumonia, intersticiális és mezangio-proliferatív nephritis, lymphadenopathia, thrombocyto- és leukopenia megjelenését értékeltük, így különválasztva azokat az „önálló” betegségeket (pl. CAH, valamint a primer biliaris cirrhosist), melyeket többen is extraglanduláris tünetként említenek [12, 21].

A pSS két alcsoportja klinikai jellegzetességeinek vizsgálatához szükségesnek tartottuk a pSS aktivitását objektíven jelző kritériumrendszer kialakítását, melyet korábban részleteztünk. Fontos, hogy csak a kritériumrendszer körültekintő használatával kerülhetjük el, hogy a klinikai aktivitást ne szubjektív módon ítéljük meg. Ennek alapján megállapítható volt, hogy az extraglanduláris tünetekkel járó pSS alcsoportba tartozó betegek kórképe fiatalabb életkorban kezdődik, és a betegség aktivációs rátája az extraglanduláris tünetekkel járó csoporténak ötszöröse. Az extraglanduláris tünetek a betegség első 5 évében jelentkeznek frekventáltan, betegenként változó számban és különböző társulásokban. Az extraglanduláris tünetek társulásában nincs kizárólagosság, ami annyit jelent, hogy pl. arthritis nemcsak vasculitis-szel vagy myositis-szel együtt jelentkezhet, de viszonylagos stabilitás figyelhető meg. Ez a stabilitás arra vonatkozik, hogy jellemző a kialakuló extraglanduláris tünet ismételt recidívája, és ehhez kapcsolódik egyéb más tünet megjelenése. A laboratóriumi paraméterek vizsgálatánál nyert eredményeink azt tükrözik, hogy az extra-

glanduláris tünetekkel rendelkező betegeknek gyakrabban fordul elő gyorsan We, emelkedett szérum Ig-és IC-szint, és az anti-SS-A autoantitest pozitívítás is magasabb százalékban jelenik meg.

A kialakított két alcsoportban alkalmazott terápiás elvet jellemezte, hogy az extraglanduláris tüneteket nem mutató betegeknél aktív periódusban NSGYG elegendő volt a hatásos kezeléshez. Ezzel szemben az extraglanduláris tünetek többségében steroid és olykor immunszuppresszív szereket alkalmaztunk, és a kezelést az esetek egy részében fenntartó kis dózisú steroiddal folyamatossá tettük.

A pSS alcsoportjainál alkalmazott terápia intenzitásának különbözősége magában hordozza annak szükségességét is, hogy a betegek gondozása is eltérő módon történjen.

Úgy véljük, hogy az extraglanduláris tünetekkel bíró pSS-alcsoportba sorolt betegek intenzívebb ellenőrzést igényelnek, beleértve ebbe a gyakoribb laboratóriumi ellenőrzést is. A több, mint 5 éve pSS-s betegnél, akinek még nem jelentkezett extraglanduláris tünete, csak igen ritkán — beteganyagunkban 135 betegből 2 esetben — alakult ki mezangioproliferatív glomerulonephritis, illetve leukocitoklasztikus vasculitis, mégis szükséges az időnkénti rendszeres ellenőrzés. Az extraglanduláris tüneteket nem mutató betegek csoportjában évente egy alkalommal tartjuk szükségesnek az ellenőrző vizsgálatot.

Jelen vizsgálataink is arra utalnak, hogy a pSS-n belül — a kórkép szervi kiterjedését alapul véve — legalább két csoportot szükséges alkotni, az egyik a csak glanduláris tünetekkel járó csoportot, míg a másik ennek extraglanduláris tünetekkel bővített formáját jelenti. A glanduláris pSS és az extraglanduláris tünetekkel is rendelkező pSS-betegek kórlefolysa, az egyes laboratóriumi és immunológiai paraméterei is eltérést mutatnak, és főleg a terápiás aktivitás jelentkezik másként a két pSS-s betegcsoportban.

Miután az extraglanduláris tünetek jelentkezése esetén a tapasztalataink alapján súlyosabb a pSS várható lefolysa, ezért ezen betegek a gondozás során gyakoribb ellenőrzést, a kezelésben fokozott aktivitást igényelnek.

IRODALOM: 1. Alexander, E. L., Arnett, F. C., Provost, T. T. és Stevens, M. B.: Ann. Intern. Med. 98, 155 (1983). — 2. Alexander E. L., Hirsch, T. J., Arnett, F. C., Provost, T. T. és Stevens, M. B.: J. Rheumatol. 9, 239 (1982). — 3. Alexander, E. L., Josifek, L., Provost, T. T. és Alexander, G. E.: Arthritis Rheum. 25, 515 (1982). — 4. Alexander, G. E., Provost, T. T., Stevens, M. B. és Alexander, E. L.: Neurology 31, 1391 (1981). — 5. Alexander, E. L. és Provost, T. T.: J. Invest. Dermatol. 70, 386 (1983). — 6. Bloch, K. J., Bachana, W. W. és Woche, M.: Medicine 44, 187 (1965). — 7. Bunim, J. J. és Talal, N.: Trans. Am. Phys. 76, 45 (1963). — 8. Daniels, T. E.: Sjögren's syndrome. Clinical and immunological aspects. Eds. Talal, N., Moutsopoulos, N. M., Kassan, S. S., Springer-Verlag, p. 15 (1987). — 9. Elenitsas, L., Bair, W. és Medsger, T.: J. Invest. Dermatol. 87, 504 (1986). — 10. Fairfax, A. J., Haslam, P. L. és Pavia, D.: Quart. J. Med. 50, 279 (1981). — 11. Fox, R. J., Robinson, C. A., Curd, J. G., Kozin, F. és Howell, F.: Arthritis Rheum. 29, 577 (1986). — 12. Golding, P. L., Bown, P., Mason, A. M. S. és Taylor, E.: Brit. Med. J. 4, 340 (1970). — 13. Jarmilo, S., Safir, M. és Bekesi, G.: Immunol. Invest. 16, 383 (1987). — 14. Kassan, S., Thomas, T., Moutsopoulos, H. M., Hoover, R., Kimberly, R. P., Budman, D. R., Costa, J., Decker, J. L. és Chused, T. M.: Ann. Int. Med. 89, 888 (1978). — 15. Kellgren, H. J.: Rheumatic Disease. Eds. Duthie, J. J. R., Alexander, W. R. M., Williams and Wilkins, Baltimore, p. 7 (1968). — 16. Kilpi, A. és Bergroth, V.: Arthritis Rheum. 26, 1196 (1983). — 17. Kickaid, M. C.: Sjögren's syndrome. Clinical and immunological aspects. Eds. Talal, N., Moutsopoulos, H. M., Kassan, S. S., Springer-Verlag, p. 26 (1987). — 18. Manthorpe, R., Fros-Larsen, K. és Isager, H.: Allergy 36, 139 (1981). — 19. Maran, A. G. D.: J. Laryngol. Otol. 100, 1299 (1986). — 20. Mauri, C. P. J., Törnroth, T. és Teppo, A. M.: Arthritis Rheum. 28, 388 (1985). — 21. Miyasaka, N., Yamaoka, S., Sato, K., Kubota, T., Okuda, M., Nishio, K., Okya, Y. és Yamamoto, K.: Scand. J. Rheumatol. (Suppl.) 61, 123 (1986). — 22. Pokorny, Gy., Kiss, Zs. és Szabó, É.: Orv. Hetil. 129, 2133 (1988). — 23. Pokorny, Gy.,

Székely, S., Császár, S., Irányi, B., Monacsi, G., Iványi, I. és Ormos, J.: Magyar Reumatol. 30, 85 (1989). — 24. Schmid, U., Helbron, D. és Lennert, K.: Pathol. Anat. 395, 11 (1982). — 25. Sós, J.: Laboratóriumi diagnosztika. Medicina, Budapest, 142 (1974). — 26. Strand, V. és Talal, N.: Bull. Rheum. Dis. 30, 1046 (1980). — 27. Szűts, I., Weisz, M., Bély, M., Fedor, J., Merétey, K., Pirooska, E. és Voght, F.: Magyar Reumatol. 29, 83 (1988). — 28. Talal, N.: Bull. Rheum. Dis. 16, 404 (1966). — 29. Talal, N., Zisman, E. és Schur, P. H.: Arthritis Rheum. 11, 774 (1968). — 30. Voigel, C., Wittenborg, A. és Reichart, P.: J. Oral Surg. 50, 26 (1980). — 31. Wermuth, D. J., Geoghegan, W. D. és Jordon, R. E.: Arch. Dermatol. 121, 335 (1986). — 32. Whaley, K., Williamson, J. és Chisholm, D. M.: Quart. J. Med. 42, 279 (1973). — 33. Whaley, K.: Sjögren's syndrome — chairman's summary. In: Rheumatology-85. Eds. Brooks, J., York, R., Elsevier Science Publishers, p. 381 (1985). — 34. Zeher, M. és Szegedi, Gy.: Orvosképzés 63, 55 (1988). — 35. Zeher, M., Gyimesi, E., Surányi, P., Sipos, A. és Szegedi, Gy.: Tissue Antigens 33, 335 (1989). — 36. Zeher, M., Szabolcsi, M., Kelényi, G. és Szegedi, Gy.: Int. J. Dermatol. (in press). — 37. Zeher, M., Szeráfin, L., Schuman, B. és Szegedi, Gy.: Magyar Reumatol. 30, 205 (1989). — 38. Zeher, M. és Szegedi, Gy.: Orvosképzés (közlésre elfogadva). — 39. Zhang, N. Z. és Dong, Y.: Primary Sjögren's syndrome in the Peoples Republic of China. In: Sjögren's syndrome. Eds. Talal, N., Moutsopoulos, H. M., Kasan, S. S., Springer-Verlag, p. 55 (1987). — 40. Zulman, J., Jaffe, R. és Talal, N.: N. Engl. J. Med. 299, 1215 (1978).

BESZÁMOLÓ

AZ MRE VÁNDORGYŰLÉSE NEMZETKÖZI RÉSZVÉTELLEL

Budapest, 1989. június 22—25.

Egyesületünk ezévi vándorgyűlését ez évben három országgal rendezett bilaterális szimpóziummal összekötve rendeztük meg a Budapest Sportcsarnokban. Ausztria, NDK és NSZK reumatológusai mellett török és svájci reumatológus kollégák is részt vettek, sőt ez alkalommaladtuk át a tiszteleti tagságról a diplomát H. Isomäki finn professzornak. A vándorgyűlés témája a gerinc betegségei voltak: 60 előadás hangzott el magyar ill. német nyelven szinkrontolmácsolással. A főbb előadáscsoportok: a gerinc radiológiai vizsgálata, fertőzések, egyes gerincbetegségek klinikuma, diagnosztikája, kezelése (DISH, scoliosis, Scheuermann-kór, osteoporosis), a spondylitis ankylopoetica és a seronegatív spondarthritisek, a gerinc betegségeinek sebészeti kezelése.

Isomäki professzor tiszteleti tagsági előadásában a rheumatoid arthritisben szenvedőkön előforduló daganatos betegségek gyakoriságáról és megoszlásáról beszélt 46 000 beteg adatainak feldolgozása alapján.

A két napig kiállított 46 poszterről félnapos poszttervitát tartottunk. E poszterek szép kiállításúak és igen tartalmasak voltak, így igen élénk vita alakulhatott ki a szokatlan időben (vasárnap délelőtt) tartott vitaülés ellenére.

A vándorgyűlés előadásainak és poszttereinek összefoglalóit nemcsak a mintegy 200 magyar és 90 külföldi résztvevő kapta meg, hanem 1—1 példány a ORFI könyvtárban, a Széchényi Könyvtárban is az érdeklődők rendelkezésére áll.

A vándorgyűlés szervezői túlnyomórészt azokból álltak, akik majd a XII. Európai Reumatológiai Kongresszust is szervezik, így ez alkalom jó lehetőséget biztosított a főpróbára: helyszín, szinkrontolmácsolás, lebonyolítás. A szervezők nemegyszer kerültek váratlan probléma elé (áramszünet, repülőgépjárat-kimaradás stb.), amelyek megoldása biztosan segít abban, hogy az európai kongresszus zökkenőmentesen bonyolódjon le.

Noha mintegy 12 kiállító és számos hirdető is segítette a kongresszus megvalósulását, a borsos részvételi díj ellenére is csak minimalizálni lehetett a veszteséget, amit a költséges terembér mellett a mintegy 60 külföldi meghívott ellátása okozott. A tudományos érték mellett azonban a 3 bilaterális szimpózium „visszavágója” 20—20 magyar kollégánk részvételével minden bizonnyal pozitívvá teszi a rendezvény mérlegét is.

A vándorgyűlés keretében gyógyszerügyi szimpóziumot szervezett a Luitpold cég a lágyrészreumatizmus témakörében.

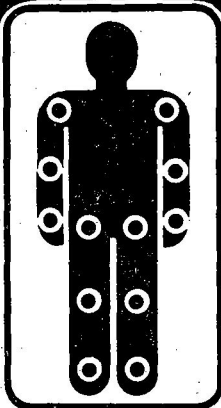
Géher Pál dr.

VOLTAREN®

antireumaticum

bélben oldódó draszté

25 mg és 50 mg



Gyulladáscsökkentő, fájdalom- és lázcillapító hatású, nem szteroid anti-reumatikum. Jól alkalmazható gyulladásos és degeneratív reumatikus megbetegedések kezelésére, valamint nem reumatikus gyulladásos fájdalmak enyhítésére.

Poszttraumás és posztoperatív gyulladásos állapotokban gyorsan enyhíti a mozgás keltette fájdalmat, és csökkenti a gyulladással járó duzzadást és ödémát.

Jelentősen gátolja a prosztaglandin-szintetáz, valamint a vérlemezkék aggregációját is.

Primer dysmenorrhoeában csökkenti a fájdalmat.

Infekció következtében fellépő gyulladás esetén lázcillapító hatást fejt ki, lázas fertőzésekben kiegészíti a kemo-terápiás oki kezelést.

A gyomorsavnak ellenálló drasztébevonat biztosítja, hogy a hatóanyag csak a gyomron való áthaladás után szabadul fel, ezáltal a gyomornyálkahártyát kíméli.

HATÓANYAG

25 mg, illetve 50 mg² diclofenacum natrium drasztéknént.

JAVALLATOK

Reumás megbetegedések gyulladásos és degeneratív formái: polyarthrit, chronica progressiva, juvenilis krónikus polyarthrit, spondylarthrit, ankylopoetica (M. Bechterew), arthrosis, spondylarthrosis.

Extraarticularis reuma. Fájdalmas posztoperatív és poszttraumás gyulladás és duzzanat, szájszészeti beavatkozást követő fájdalom és nőgyógyászati fájdalom, gyulladt állapotok. Primer dysmenorrhoea tüneti kezelése.

Lázás állapotok (elsősorban a kemo-terápia kiegészítése infekció esetén).

ELLENJAVALLATOK

Gyomor- és nyombélfekély. A gyógyszer iránti túlérzékenység. Nem adható olyan asztmás betegeknek, akikben az acetilszalicilsav vagy más prosztaglandin-szintetázgátló asztma-rohamot, urticariát vagy akut rhinitist váltott ki.

ADAGOLÁS

Felnőttek kezdő napi adagja általában 150 mg, enyhébb esetben, illetve fenn-tartó kezelés céljára többnyire ele-gendő naponta 75–100 mg, 2-3 rész-re elosztva.

Primer dysmenorrhoea esetén a napi adag általában 50–100 mg, amely szükség esetén emelhető. A kezelést az első tünetek jelentkezésekor kell elkezdeni, majd azok intenzitásától függően néhány napig folytatni.

A drasztét étkezés előtt, szétrágás nél-kül kell lenyelni. Gyermekeknek egy éves kortól 1-3 mg/testsúlykg na-ponta. Lázcillapításra a kisebb adag ajánlott.

MELLÉKHATÁSOK

Gyomortáji fájdalom, hányinger, bö-fögés, hasmenés, fejfájás, enyhe szédü-lés előfordulhat, elsősorban a kezelés kezdetén, többnyire átmeneti jel-leggel.

Néhány esetben leírtak anafilaktoid reakciót, enyhe bőrkütsést, perifé-riás ödémát, valamint a transzamináz értékek mérsékelt emelkedését.

GYÓGYSZER-KÖLCSÖNHATÁSOK

Óvatosan adható lítiummal (a nem szteroid anti-reumatikumok lítiummal együtt adva emelik annak plazmakoa-centrációját). Egyidőben történő be-vétel esetén az acetilszalicilsav csök-kenti a VOLTAREN koncentrációját a plazmában.

FIGYELMEZTETÉS

Terheseknek csak igen indokolt eset-ben rendelhető.

Ha a betegnek gyomor-, bélpanaszai vannak, illetve az anamnézisben gyo-mor- vagy nyombélfekély szerepel, to-vábbá vese- és májkárosodás esetén csak gondos orvosi ellenőrzés mellett adható.

Ha a VOLTAREN-kezelés során eset-leg gyomorfekély vagy gasztrointesztinális vérzés lép fel, a gyógyszer sze-dését abba kell hagyni.

Tartós alkalmazása során ajánlatos a vérképet időnként ellenőrizni.

MEGJEGYZÉS

* Csak vényre adható ki.

CSOMAGOLÁS

30 db draszté 25 mg,
30 db draszté 50 mg.



BIOGAL Gyógyszergyár, Debrecen
Ciba-Geigy licencia alapján