

**Doktori (PhD) értekezés tézisei**

**Klinikai és laboratóriumi vizsgálatok a Sjögren-szindróma különböző eredetű polyarthritiseiben, különös tekintettel a reumatoid faktor izotípusokra**

Dr. Czakó-Aradi Zsófia

Témavezető: Dr. Szántó Antónia



DEBRECENI EGYETEM

ORVOSTUDOMÁNYI DOKTORI ISKOLA

Debrecen, 2026

Értekezés a doktori (PhD) fokozat megszerzése érdekében a klinikai orvostudományok  
tudományágban

Klinikai és laboratóriumi vizsgálatok a Sjögren-szindróma különböző eredetű  
polyarthritiseiben, különös tekintettel a rheumatoid faktor izotípusokra

Írta: Dr. Czakó-Aradi Zsófia, okleveles orvos

Készült a Debreceni Egyetem Orvostudományi Doktori Iskolája (Klinikai immunológia  
és allergológia programja) keretében

Témavezető: Dr. Szántó Antónia PhD

Az értekezés bírálói:

Dr. Bazsó Anna, PhD

Dr. Pethő Zsófia, PhD

A bírálóbizottság:

elnök: Prof. Dr. Szántó Sándor, MTA doktora

tagok: Dr. Bazsó Anna, PhD

Dr. Pethő Zsófia, PhD

Dr. Kardos Zsófia, PhD

Dr. Hamar Attila, PhD

Az értekezés védésének időpontja:

Debreceni Egyetem ÁOK, Belgyógyászati Intézet „A” épület tanterme,  
2026. március 17. 13 óra

## 1. Bevezetés

A Sjögren-betegség (SS), korábbi nevén Sjögren-szindróma, az egyik leggyakoribb szisztémás autoimmun betegség, amely elsősorban az exocrin mirigyeket, de számos más szervet is érinthet. Incidenciája 6.92/100.000, prevalenciája 60.82/100.000 körüli. Primer (glanduláris és/vagy extraglanduláris tünetek együttese, pSS) és asszociált – korábban: szekunder (egyéb szisztémás autoimmun kórképpel történő társulás esetén, sSS) formáját különböztetjük meg. A betegek túlnyomó többségénél a legkiemelkedőbb tünetek a szem-és szájszárazság, fáradtság és ízületi fájdalom. A tünetek klinikai megjelenése és súlyossága egyénenként nagymértékben változhat, a kevés vagy enyhe tünettől az elviselhetetlen szárazságig, fájdalomig vagy rokkantságot okozó fáradtságig. A Sjögren-betegségben szenvedők körülbelül 30–40%-ánál a betegséget szisztémás tünetek kísérik, és különböző szervek, például a tüdő, máj, vesék, gyomor-bél traktus, ízületek, izmok, valamint a perifériás- vagy központi idegrendszer működési zavarát okozhatják. A betegeknél nagyobb a B-sejtes non-Hodgkin limfóma kialakulásának kockázata is, 15-20-szor magasabb az SS-ben szenvedő felnőtt betegeknél az átlagpopulációhoz képest (életre szóló gyakoriság 5–10%). A betegség főként nőket érint, a nő:férfi arány 9:1, és a betegség bármilyen életkorban kialakulhat, de jellemzően a perimenopauzális korú nőkben diagnosztizálják a leggyakrabban. A betegségre jellegzetes autoantitestek az anti-Ro/Sjögren-szindróma-A (anti-Ro/SS-A) és az anti-La/Sjögren-szindróma-B (anti-La/SS-B). Az ízületi érintettség a leggyakoribb extraglanduláris manifesztáció (EGM). Egyes adatok alapján a pSS betegek körülbelül 30–60%-a szenved ízületi manifesztációktól, amelyek több egyéb szervrendszer érintettségével járhatnak együtt. Az SS betegeknél jelentkező ízületi manifesztációk etiológiájuk alapján három részre oszthatóak: arthrosis (az angolszász irodalomban osteoarthritis-ként említve), amely túlnyomórészt életkorral összefüggő, és ezért nem igényel immunmoduláns gyógyszeres kezelést a közös jellemzőként jelentkező fájdalom ellenére; nem erozív polyarthritis mint az SS extraglanduláris manifesztációja; illetve rheumatoid arthritis (RA) mint egy másik, az SS-hez társuló szisztémás autoimmun betegség. Az ízületi károsodás és a csonteróziók hiánya különbözteti meg az SS-polyarthritist az RA-tól, ahol az ízületi károsodás gyakrabban fordul elő, és a betegség egyik meghatározó jellemzője. Nagyon fontos különbséget tenni a két utóbbi, gyulladásos ízületi manifesztáció között az egyes betegeknél, mivel az RA-val való kapcsolat korábbi és agresszívabb betegségmódosító reumaellenes gyógyszer (DMARD) alkalmazását, vagy akár fokozottabb, célzott kezelést igényel az irreverzibilis eróziók kialakulásának megelőzése érdekében.

Mindezek miatt tanulmányunkban a különböző etiológiájú gyulladós ízületi manifesztációkkal rendelkező SS betegek jellemző demográfiai, klinikai és laboratóriumi paramétereinek összehasonlítását tűztük ki célul, hogy olyan lehetséges tényezőket keressünk, amelyek segítenek megkülönböztetni őket. Kutatásunk második felében az SS betegek között a rheumatoid faktor (RF) izotípusokat vizsgálva arra kerestünk választ, hogy van-e olyan különbség a csoportok RF izotípus mintázata között, mely akár a mindennapi gyakorlatban is jelentőséggel bír.

## **2. Célkitűzések**

A Sjögren-betegségben érintett betegek jelentős része szenved ízületi panaszoktól, melyek lehetnek gyulladós vagy nem gyulladós eredetűek. Az egyik leggyakoribb extraglandularis tünet a nem erozív polyarthritisz, melyet nagyon fontos megkülönböztetni az RA társulásától az optimális terápia kiválasztása céljából.

Munkánk első felében a különböző eredetű gyulladós ízületi manifesztációkkal rendelkező SS betegek jellemző demográfiai, klinikai és laboratóriumi paramétereinek összehasonlítását tűztük ki célul, hogy olyan lehetséges tényezőket keressünk, amelyek segítenek megkülönböztetni őket.

Kutatásunk második felében az SS betegek között az ízületi panasz nélküli, a polyarthritisz és a rheumatoid arthritisszel társult esetek között a rheumatoid faktor izotípusokat vizsgálva arra kerestünk választ, hogy van-e olyan különbség a csoportok RF izotípus mintázata között, mely akár a mindennapi gyakorlatban is jelentőséggel bír. Azt is vizsgáltuk, hogy van-e összefüggés az immunglobulin (Ig) izotípusok és az RF izotípusok között.

## **3. Betegek és módszerek**

### **3.1. Betegek kiválasztása, csoportosítása**

Kutatásunk során a Debreceni Egyetem Klinikai Immunológia Tanszékén gondozott Sjögren-betegségben szenvedő betegek adatait szisztematikusan dolgoztuk fel. A vizsgálatunk első felébe (a továbbiakban: gyulladós ízületi manifesztációk jellemzése) olyan betegeket vontunk be, akik legalább egyszer jelentkeztek szakrendelésen a 2019-es évben, ennek során

355 Sjögren-betegséggel gondozott beteget találtunk. Ezen betegek adatait retrospektív módon, számítógépes adatbázisaink, az e-Medsolution és UDMed rendszer segítségével dolgoztuk fel. Közülük 128 (36.0%) főnél nem volt gyulladáshoz vezető ízületi panaszra utaló említés, ők alkották a kontroll csoportot (SS-C), 227 (63.9%) főnél azonosítottunk gyulladáshoz vezető ízületi érintettséget. Őket további két csoportra osztottuk aszerint, hogy extraglandularis manifesztációként nem eróziós polyarthritist szenvedtek (SS-pa; n=159; 47.4%) vagy a Sjögren-betegségükhöz reumatoid arthritis társult (SS-RA; n=68; 19.15%). A betegeket az ACR és EULAR SS és RA klasszifikációs kritériumrendszere alapján diagnosztizáltuk, szem előtt tartva, hogy ez utóbbi kritériumrendszert a korai RA felismerésére dolgozták ki. Részben emiatt, részben pedig, mivel a két szisztémás autoimmun betegség átfedő jellemzői differenciáldiagnosztikai problémákat okozhatnak, az ízületi érintettség eróziós jellegét képalkotó vizsgálatokkal támasztottuk alá. Minden esetben elvégeztük a kezek összehasonlító Röntgen (Rtg) vizsgálatát, míg néhány esetben a lábfej kisízületeinek Rtg vizsgálatát is. Azokban az esetekben, amikor nem találtunk eróziós elváltozásokat az összehasonlító Rtg vizsgálatokkal, de a klinikai tünetek alapján az gyanítható volt, MR-vizsgálatot végeztettünk ennek bizonyítására. Mivel a gyulladáshoz vezető ízületi manifesztációk jellemzésére törekedtünk, az osteoarthrosisban szenvedő betegeket a kontroll csoportba soroltuk, ahol a betegek a gyulladáshoz vezető ízületi manifesztációk kivételével bármilyen más glandularis vagy extraglandularis tünettől rendelkezhetnek. Az egyes betegcsoportokat demográfiai adataik, laboratóriumi paramétereik, társuló betegségeik és terápiájuk alapján hasonlítottuk össze. A szervi manifesztációkat (pl. tüdő-, vese-, bőrérzettség, nyirokcsomó megnagyobbodás) az ESSDAI doménjei alapján definiáltuk.

Vizsgálatunk második felében (a továbbiakban: RF izotípusok vizsgálata) összesen 164 SS beteg adatait dolgoztuk fel. A fentiekben ismertetett módon szintén három betegcsoportot hoztunk létre az ízületi érintettség megléte és típusa alapján. Összesen 119 (72.5%) beteg esetében volt azonosítható gyulladáshoz vezető ízületi érintettség, melyek közül 73 (44.5%) főnél polyarthritist volt jelen extraglandularis manifesztációként (SS+pa), míg 46 (28%) esetben RA-val való társulás volt észlelhető (SS+RA). A kontroll csoportot 45 (27.4%) beteg alkotta (SS). A betegcsoportokat demográfiai adataik, reumatoid faktor izotípus szintjeik, további laboratóriumi paraméterek, betegségfennállás időtartama, betegségaktivitás mértéke, extraglandularis manifesztációi és társuló betegségek alapján hasonlítottuk össze. Az immunglobulin szintek és a reumatoid faktor közötti kapcsolat további jellemzése érdekében a betegeket újracsoportosítottuk aszerint is, hogy normális vagy magas IgG, A és M szintet mutattak-e, függetlenül a fent említett alcsoportoktól.

### **3.2. Laboratóriumi módszerek**

A laboratóriumi paraméterek értékelése a betegek rutinvizsgálata és gondozása részeként történt a Laboratóriumi Medicina Intézetben. A C-reaktív protein, IgM izotípusú rheumatoid faktor és össz-IgG koncentrációkat turbidimetriával (Cobas c503 klinikai kémiai analizátor, Roche Diagnostics, Basel, Svájc) mérték. Az ANA jelenlétét HEp-2 sejtvonalon végzett indirekt immunfluoreszcens eljárással mutatták ki (FC 1522–1010 ANA HEp20–10 EUROPattern, Euroimmun, Lübeck, Németország), míg az Enzyme-linked Immunosorbent Assay (ELISA)-t alkalmazták az anti-ciklikus citrullinált peptid (anti-CCP) (RA96Plus Immunoscan RA anti-CCP IgG, Svar Life Science, Malmö, Svédország), anti-Ro/SS-A és anti-La/SS-B (EA 1595–9601G SS-A(Ro) IgG és EA 1597–9601G SSB(La) IgG, Euroimmun, Lübeck, Németország) mérésére. Az IgG, A és M izotípusú rheumatoid faktor szintjét az Orgentec Diagnostika GmbH (Mainz, Németország; cat. No.: ORG522G, ORG522M, ORG522A) ELISA reagenseivel határozták meg.

### **3.3. Statisztikai analízis**

#### 3.3.1. Gyulladásos ízületi manifesztációk jellemzése

A statisztikai analízishez SPSS szoftvert (verzió 24.0) használtunk. A normalitás értékeléséhez Kolmogorov-Smirnov tesztet alkalmaztunk. A nem normális eloszlást mutató folytonos paraméterek esetében Kruskal-Wallis és Mann-Whitney tesztekkel végeztünk, míg a normális eloszlásúak esetében varianciaanalízist (ANOVA) és kétmintás T-próbákat alkalmaztunk. Diszkrét paraméterek esetében Fisher-féle egzakt tesztet alkalmaztunk, amikor a várható érték  $<5$  volt, míg chi-négyzet próbát, amikor a várható érték  $>5$  volt. A 0.05-nél kisebb p-értékeket tekintettük statisztikailag szignifikánsnak. Részletesebb elemzés céljából bináris logisztikus regressziós modellt készítettünk annak bemutatására, hogy mely paraméterek független prediktorok. Szükség esetén a folytonos paramétereket dichotóm csoportokba alakítottuk át a normál laboratóriumi értékeket tiszteletben tartó határértékek segítségével. A három betegcsoport közötti különbségtétel differenciáldiagnosztikai pontosságának kimutatására Receiver Operating Characteristic (ROC) analízist végeztünk. A görbe alatti területet (AUC) és annak konfidencia intervallumát bemutatjuk, ahol a magasabb AUC jobb megkülönböztetést jelent, az átlós vonal (AUC = 0.5) pedig a differenciálódás hiányát.

### 3.3.2. Rheumatoid faktor izotípusok vizsgálata

Az értékeket a folytonos változók esetében átlagként és szórásként (SD) vagy mediánnal és interkvartilis tartománnyal (IQR) fejeztük ki, a kategorikus változók esetében pedig százalékban. A folytonos változókat paraméteres kétmintás T-próbával vagy nem-paraméteres Mann-Whitney U-próbával, három mintás Kruskal-Wallis-próbával és korrigálatlan Dunn-próbával hasonlítottuk össze. A hatásereőséget Cohen  $d$ ( $d$ ),  $r$  és  $\eta^2$  értékeivel számítottuk ki. A kategorikus változókat Pearson chi-négyzet próbával vagy Fisher-féle egzakt teszttel hasonlítottuk össze, és a hatásereőséget Cramer  $V(V)$ -ként adtuk meg, a változók közötti korrelációkat pedig Spearman korrelációs együtthatóval ( $r_s$ ). Minden statisztikai próba kétoldalas volt; a különbségeket  $<0.05$  értéken tekintettük statisztikailag szignifikánsnak, és  $p$ -értékekkel és/vagy 95%-os konfidencia intervallummal (95%-os CI) kerültek feltüntetésre. A statisztikai elemzést SPSS Statistics for Windows, 28.0 verzió (IBM Corp.; Armonk, NY, USA) és GraphPad Prism for Windows, 10.3.1 verzió (GraphPad Software, Boston, MA, USA) szoftverekkel végeztük.

## **4. Eredmények**

### **4.1. Gyulladásos ízületi manifesztációk jellemzése**

#### 4.1.1. Demográfiai adatok

A férfi/nő arány 13/116 volt az SS-C csoportban, 8/151 az SS-pa csoportban és 3/65 az SS-RA alcsoportban. A betegek medián életkora az SS-C csoportban volt a legmagasabb (68 év), és a különbség szignifikáns volt az SS-pa csoporthoz képest, ahol a betegek a legfiatalabbak (63 év) voltak. Az SS-RA csoportban a medián életkor 65,5 év volt, a különbség nem volt szignifikáns a többi csoporthoz képest.

#### 4.1.2. Laboratóriumi paraméterek

Nem találtunk szignifikáns különbséget a három betegcsoport között a C-reaktív protein, a fehérvérsejtszám vagy a vörösvérsejt-süllyedési sebesség (ESR) tekintetében. Az immunológiai paramétereket tekintve nem volt szignifikáns különbség az IgG-szintek, ANA előfordulása, az anti-Ro/SS-A vagy anti-La/SS-B szintek vagy gyakoriságuk tekintetében. Mind az anti-CCP, mind a rheumatoid faktor szintje szignifikánsan magasabb volt az SS-RA

csoportban, mint az SS-pa vagy SS-C betegeknél, míg az utóbbi csoportok közötti különbségek nem voltak szignifikánsak.

#### 4.1.3. Extraglandularis manifesztációk és társuló betegségek

Az SS diagnózisától az ízületi panaszok megjelenéséig eltelt időt áttekintve azt találtuk, hogy az ízületi panaszok szignifikánsan korábban alakultak ki az SS-RA csoportban ( $-1.18 \pm 6.11$  év, ahol a negatív érték az SS diagnózisa előtti kezdetet jelenti), mint az SS-pa csoportban ( $1.3 \pm 5.8$  év) ( $p = 0.004$ ). A lymphadenopathia előfordulása nem mutatott szignifikáns különbséget a három betegcsoport között. A Raynaud-jelenség szignifikánsan gyakoribb volt a polyarthritiben szenvedő betegeknél a kontroll csoporthoz képest. A tüdőérintettség az SS-RA betegeknél volt a leggyakoribb, és a különbség szignifikáns volt az SS-C csoporthoz képest. Ezenkívül az SS-pa betegeknél is szignifikánsan gyakrabban fordultak elő tüdőmanifesztációk, mint az SS-C csoportban, azonban nem volt szignifikáns különbség az SS-RA és az SS-pa betegek között. A veseérintettség szignifikánsan kisebb arányban fordult elő az SS-C csoportban, mint az SS-RA csoportban. A tapintható purpuraként, visszatérő csalánkiütésként és fényérzékenységgént definiált bőrmanifesztációk előfordulása, valamint a Hashimoto-thyreoiditis gyakorisága nem különbözött a három betegcsoport között. A további szisztémás és szervspecifikus autoimmun betegségek (SLE, antifoszfolipid szindróma, cöliákia és primer biliáris cholangitis) és a nem immunológiai jellegű betegségek (magas vérnyomás, 2-es típusú cukorbetegség és krónikus obstruktív tüdőbetegség) előfordulását tekintve a betegcsoportok nem különböztek.

#### 4.1.4. Terápia

Az alkalmazott terápiák közül a szulfaszalazin és az antimaláriás szerek alkalmazása szignifikánsan gyakoribb volt az SS-pa betegeknél az SS-C csoporthoz képest, de nem észleltünk szignifikáns különbséget az SS-pa és az SS-RA csoportok, illetve az SS-RA és az SS-C csoportok között. Az SS-RA betegek szignifikánsan gyakrabban igényeltek glükokortikoidokat a betegségük során, mint bármely más betegcsoport. A metotrexát alkalmazása szignifikánsan ritkább volt a kontrollcsoportban, mint a két gyulladássos ízületi manifesztációval rendelkező csoportban, míg ez a terápia gyakoribb volt az SS-RA betegeknél, mint az SS-pa csoportban. Leflunomid kizárólag a rheumatoid arthritisben szenvedő betegek terápiájában fordult elő.

#### 4.1.5. Bináris multiparaméteres logisztikus regressziós modell és ROC-görbe analízis

Miután további részhalmazokba soroltuk a betegeket az anti-CCP és RF alacsony pozitív ( $\leq 3 \times$  a normálérték felső határa - ULN) vagy magas pozitív ( $\geq 3 \times$  ULN) szintje alapján, egy bináris multiparametrikus logisztikus regressziós modellt hoztunk létre. Ez a modell további diagnosztikai értéket biztosított a három betegcsoport megkülönböztetésében. Világossá vált, hogy csak a magas pozitív anti-CCP és RF szintek növelhetik a modell pontosságát, míg - ellentétben az anti-Ro/SS-A-val - az anti-La/SS-B pozitivitás csökkenti az SS-RA kialakulásának esélyét. A magas IgG szint egy másik laboratóriumi paraméter, amely az RA alacsonyabb esélyével jár a kontroll csoporthoz képest. A szervi manifesztációk közül a veseérintettség javította az SS-RA és az SS-pa elkülönítésének diagnosztikai pontosságát. A Raynaud-jelenség és a tüdőérintettség független tényezőknek bizonyultak az ízületi betegségekkel kapcsolatban ezzel a multiparametrikus megközelítéssel.

A ROC-analízis segítségével láthattuk, hogy a bináris multiparametrikus logisztikus regressziós modell diagnosztikai pontossága az SS-C vs. SS-pa betegeknél volt a leggyengébb, (AUC = 0.6741), a legjobb pedig az SS-C és az SS-RA csoportok megkülönböztetésében (AUC = 0.9331). A gyakorló orvosok számára legfontosabb kérdésben, azaz az SS-pa betegek és az SS-RA betegek megkülönböztetése tekintetében a diagnosztikai pontosság jó volt (AUC = 0.8836), és ami még fontosabb, jobb, mint az anti-CCP teszt önmagában (AUC = 0.8083).

## **4.2 Rheumatoid faktor izotípusok vizsgálata**

### 4.2.1. Demográfiai adatok

A férfi/nő arány 3/42 volt az SS csoportban, 2/71 az SS+pa csoportban és 1/45 az SS+RA alcsoportban. A betegek átlagéletkora az SS+RA csoportban volt a legmagasabb, és az SS csoportban a legalacsonyabb, de a különbség nem volt szignifikáns a három betegcsoport között. A betegség időtartamában sem figyeltünk meg szignifikáns különbséget.

### 4.2.2. Laboratóriumi paraméterek

#### *4.2.2.1. Rutin laboratóriumi paraméterek*

Nem találtunk szignifikáns különbséget a három betegcsoport között az IgA, IgM, CRP és RF szintek tekintetében. Figyelemre méltó, hogy a legmagasabb IgG szinteket az SS csoportban, a legalacsonyabbakat pedig az SS+RA csoportban mértük, és a különbség szignifikáns volt az SS+RA és a másik két alcsoport között.

#### *4.2.2.2. Rheumatoid faktor izotípusok*

Az RF izotípusok közül a három betegcsoport között a legjelentősebb különbség az IgA izotípusú RF esetében mutatkozott. Az SS csoportban volt a legmagasabb, a legalacsonyabb az SS+RA alcsoportban, bár a különbség statisztikailag nem volt szignifikáns. Az IgG RF és az IgM RF szintek összehasonlításakor sem találtunk szignifikáns különbséget a betegcsoportok között.

#### *4.2.2.3. Összefüggések a betegcsoportok, a rheumatoid faktor izotípusok és a betegség-specifikus paraméterek között*

A különböző betegcsoportokban az RF izotípusok és a betegség-specifikus paraméterek közötti kapcsolatot vizsgálva szignifikáns negatív korrelációt találtunk az életkor és az egyes RF izotípusok között a kontroll- és a polyarthritisszel társult betegcsoportban. A betegség időtartamát tekintve csak az IgG és az IgM izotípusú RF-k korreláltak szignifikánsan és negatívan a kontroll SS betegekénél. A kezdeti és a legutóbbi anti-ciklikus citrullinált peptid (CCP) szintek szignifikáns pozitív korrelációt mutattak az IgM izotípusú RF szintekkel, de csak az SS+RA betegekénél. A legutóbbi anti-CCP szintek és az IgG izotípusú RF szintek szignifikáns pozitív korrelációt mutattak az SS és SS+RA betegekénél. Ahogy az várható volt, minden RF izotípus szignifikáns pozitív korrelációt mutatott a rheumatoid faktor koncentrációival minden betegcsoportban. Az SS+RA betegekkel ellentétben a másik két alcsoport szignifikáns pozitív korrelációt mutatott az összes RF izotípus és az anti-Ro/SS-A, valamint az anti-La/SS-B és az össz-IgA és IgG szintek között. Az IgM szintek csak az SS+RA betegek IgG RF és IgM RF szintjeivel korreláltak. A vörösvérsejt-süllyedési sebesség értékeit tekintve szignifikáns pozitív korrelációt figyeltünk meg az SS csoportban minden RF izotípussal, míg az SS+pa betegek pozitív korrelációt mutattak az IgM RF-fel, az SS+RA betegek pedig az IgA RF szintekkel. Érdekes módon a fehérvérsejtszám negatív korrelációt mutatott az összes RF izotípussal az SS+pa betegekénél. A 28 ízület alapján kapott betegségaktivitási pontszámot (DAS28) csak az SS+RA csoportban számítottuk ki, ennek az értéke korrelált az IgA RF-szintekkel. Az ESSDAI-t mindhárom betegcsoportban vizsgáltuk, a legkifejezettebb pozitív korrelációkat az IgA RF-fel találtuk; azonban az IgG RF-értékek az SS+RA-betegekénél is korreláltak az ESSDAI-értékekkel.

#### *4.2.2.4. A betegcsoportok közötti különbségek a negatív vagy pozitív rheumatoid faktor izotípus eredmények alapján*

Amikor a csoportosítást az alapján végeztük, hogy az IgA, IgM és IgG RF-szintek a határérték alatt vagy felett voltak-e (ennek megfelelően negatívként vagy pozitívként jelölve), nem volt szignifikáns különbség egyik betegcsoportban sem (SS vs. SS+pa vs. SS+RA). Az összes izotípust tekintve a szeropozitív betegek szignifikánsan fiatalabbak voltak, mint a szeronegatívak. Ezenkívül a pozitív IgA izotípusú RF-betegek betegségének időtartama szignifikánsan rövidebb volt, mint a negatívaké. Az ESSDAI magasabb volt minden szeropozitív betegcsoportban, függetlenül az RF izotípustól. Azt is megfigyeltük, hogy a kezdeti anti-CCP, RF, anti-Ro/SS-A, anti-La/SS-B, antinukleáris antitest (ANA) pozitív tesztje és a magas ESR-értékek szignifikánsan gyakoribbak voltak mindhárom izotípus esetén a szeropozitív betegeknél. Ezenkívül az IgG és IgM izotípusú RF szeropozitív betegek esetén a legutóbbi anti-CCP érték is szignifikánsan magasabb volt, mint a szeronegatív betegeknél. A pozitív IgA RF betegek össz-IgM szintjét kivéve, az összes többi pozitív RF izotípusú csoportban minden más immunglobulin szint szignifikánsan magasabb volt, mint a szeronegatív betegeknél.

A folyamatban lévő immunmoduláns vagy immunszuppresszív gyógyszerek rheumatoid faktor izotípus szintjére gyakorolt hatását tekintve nem találtunk szignifikáns különbséget a felhasznált gyógyszerek gyakorisága és az RF izotípusok előfordulása között, az egyetlen kivétel a szulfaszalazin volt, amely szignifikánsan ritkábban fordult elő az IgG RF pozitív betegek terápiájában a negatívakhoz képest.

#### *4.2.2.5. Rheumatoid faktor izotípus szintek az extraglanduláris manifesztációk előfordulása és a társuló autoimmun betegségek szerint*

Amennyiben Sjögren-betegséghez társuló bőrtünetek (purpura és vasculitis) voltak jelen, szignifikánsan magasabb RF-szinteket figyeltünk meg az egyes izotípusok esetében. További extraglanduláris manifesztációk vagy társuló szervspecifikus (Hashimoto-thyreoiditis, primer biliáris cholangitis és autoimmun hepatitis) vagy szisztémás (szisztémás lupus erythematosus és antifoszfolipid szindróma) autoimmun betegségek esetén nem volt szignifikáns különbség az RF izotípusok között.

#### *4.2.2.6. Rheumatoid faktor izotípusok alacsony/normális vagy emelkedett immunglobulinszint esetén*

A betegeket aszerint is csoportosítottuk, hogy az össz-IgA, IgM és IgG szintjük alacsony/normális vagy magas volt-e, majd összehasonlítottuk az RF izotípusaikat. A magas össz-IgG szinttel rendelkező betegeknél minden RF izotípus szignifikánsan magasabb volt. Az IgA RF szintje szignifikánsan magasabb volt a magas össz-IgA szinttel rendelkező betegeknél. Ilyen jelenséget az össz-IgM szintek esetében nem figyeltünk meg.

#### *4.2.2.7. Immunglobulin és rheumatoid faktor izotípus kvalitatív eredményeinek kombinációja és előfordulásuk betegcsoportokban*

A fent említett eredményeket együttesen figyelembe véve az össz-IgG eredményeket és bizonyos RF izotípusokat párosítottunk, hogy megvizsgáljuk, vajon ezek a kombinációk segíthetnek-e megkülönböztetni a három betegcsoportot. A magas össz-IgG szintek a magas IgA RF szinttel együtt leggyakrabban az SS betegeknél fordultak elő ( $p = 0.05$ ), míg a normál össz-IgG és a magas IgM RF kombinációja szignifikánsan gyakoribb volt az SS+RA csoportban. A magas össz-IgG és a normál IgM RF együttes előfordulása nem különbözött szignifikánsan a betegcsoportok között; azonban ez volt a legnagyobb specificitással bíró kombináció (94.5%) az SS+pa betegeknél.

## **5. Megbeszélés**

A Sjögren-betegséget kilencszer gyakrabban diagnosztizálják nőknél, mint férfiaknál, amint azt vizsgálatunk is alátámasztja.

Az arthralgia és a kis ízületeket érintő nem erozív polyarthritis gyakori extraglanduláris tünetei a Sjögren-betegségnek. Régóta vita folyik arról, hogyan lehet megkülönböztetni ezeket a nem agresszív, nem erozív manifesztációkat a korai rheumatoid arthritistől. Gao és kollégái nemrégiben megjelent tanulmánya szerint az ízületi fájdalom leggyakoribb oka vagy az arthrosis, különösen a térdízületi arthrosis, vagy maga a betegség okozta ízületi érintettség: az SS-polyarthritis. Azt is bebizonyították, hogy az előrehaladott korú és kifejezettebb metabolikus jellemzőkkel, például emelkedett vérzsír- és húgysavszinttel rendelkező primer SS-betegek ki vannak téve az arthrosis kockázatának. Ezenkívül az SS-polyarthritisben szenvedő betegeknél magasabb volt a betegség aktivitása és több szerv is érintett volt. Egy

másik tanulmány kimutatta, hogy az anti-citrullinált protein antitest (ACPA)-pozitív SS-betegek közel felénél alakult ki RA a betegségük lefolyása alatt. A rheumatoid faktor sokszor nem segít megkülönböztetni a két betegséget, mivel nem elég specifikus a rheumatoid arthritisre, és gyakran megtalálható Sjögren-betegségben is. Kutatások szerint ajánlott az anti-CCP és a rheumatoid faktor párhuzamos vizsgálata, mivel a rheumatoid arthritishez társuló Sjögren-betegségben gyakrabban észleltek magasabb anti-CCP-szinteket, mint a primer Sjögren-betegségben.

Munkánk első részében retrospektíven elemeztük összesen 355 SS beteg adatait, akik közül 227-nek volt gyulladáson alapuló ízületi érintettsége. Életkorukat vizsgálva láthattuk, hogy az ízületi panasz nélküli SS betegek szignifikánsan idősebbek voltak, mint a nem erozív polyarthritisszel bíró betegek, kiemelő, hogy fiatal SS beteg polyarthritise esetén szorosabban követni kell a beteget az RA irányú progresszió fokozott rizikója miatt.

Jelentős különbséget találtunk az ízületi panaszok megjelenéséig eltelt időben az SS-pa és az SS-RA betegek között (15,6 vs. -14,16 hónap), ami azt jelenti, hogy az utóbbi csoportban az ízületi fájdalom megelőzheti az SS diagnózist. Ryu és munkatársai által végzett követéses vizsgálatban az anti-CCP-pozitív primer SS betegek RA-vá való progressziójának átlagos időtartama 60 hónap volt. Eredményeink arra utalnak, hogy a gyulladáson alapuló ízületi fájdalommal küzdő SS betegek magas anti-CCP-szintje a rheumatoid arthritis felé történő progressziót jelzi. Ez a megállapítás megfelel a fent említett vizsgálat megfigyelésének, mivel azt találták, hogy az anti-CCP antitest titer függetlenül társult az RA progressziójával.

Eredményeink alapján bizonyos szervi manifesztációk előfordulása eltér a három betegcsoportban. A tüdőérintettség szignifikánsan gyakrabban fordult elő a gyulladáson alapuló ízületi manifesztációkkal rendelkező csoportokban, mint az SS-C betegekénél. Egy másik vizsgálatban, ahol az ACPA- negatív és az ACPA-pozitív SS beteget hasonlították össze, a tüdőérintettség szintén szignifikánsan gyakrabban fordult elő az ACPA-pozitív, mint az ACPA-negatív SS betegekénél (4/16 vs. 22/278). Hasonló megfigyeléseket tettek egy másik tanulmányban, ahol az SS-RA beteget az SS betegekkel hasonlították össze, függetlenül attól, hogy volt-e polyarthritiszük vagy sem. Egy másik kutatásban a tüdőérintettség gyakoribb volt, és az RF és az anti-CCP szintek magasabbak voltak az SS-RA betegek csoportjában az SS-hez képest, azonban ez a vizsgálat az RA, SS és SS-RA megkülönböztetésére összpontosított. Azt találták, hogy az SS-RA betegekénél súlyosabb ízületi gyulladás alakult ki, mint az RA betegekénél; továbbá a bőrtünetek, a láz és a hematológiai rendellenességek is gyakoribbak voltak. Mindezek alapján amennyiben egy Sjögren-betegségben szenvedő betegnél extraglanduláris tünetként polyarthritisz áll fenn, vagy egyidejűleg rheumatoid arthritis is jelen van, javasolt az esetleges

tüdőérintettség magasabb rizikója miatt a fokozott obszerváció, célzott anamnéziszfelvétel, gyakoribb szűrés képalkotó vizsgálatokkal, légzésfunkciós tesztekkel. Ezek a szövödmények jelentősen ronthatják a betegek életminőségét, emiatt is fontos a mihamarabbi diagnózis, a megfelelő kezelés elkezdése.

A Raynaud-jelenség szignifikánsan gyakoribb volt a nem erozív polyarthritiben szenvedő betegeknél a kontroll csoporthoz képest, ez a megfigyelésünk összhangban van Garcia-Carrasco és munkatársai vizsgálatával, akik az ízületi érintettség és bőr vasculitis magasabb prevalenciájáról számoltak be Raynaud-jelenség esetén SS-betegeknél. Egy másik tanulmány eredményei alapján a Raynaud-jelenség kimutatása lehetővé teszi egy olyan alcsoport létrehozását az SS betegeknél, ahol a pSS fiatalabb életkorban és súlyosabb klinikai tünetekkel jelentkezik, beleértve az olyan manifesztációkat, mint a tüdőkárosodás (ILD, PAH).

A szervspecifikus autoimmun betegségeket tekintve a Hashimoto-thyreoiditis jelentős arányban fordult elő mindhárom csoport betegeinél, szignifikáns különbség nélkül. Eredményeink összhangban vannak másokkal, arra a következtetésre jutva, hogy a Hashimoto-thyreoiditis szignifikánsan gyakoribb mind a primer Sjögren-betegségben, mind az RA-s betegeknél, mint az átlagpopulációban.

A veseérintettség szignifikánsan gyakrabban fordult elő az SS-RA csoportban, mint az SS-C betegeknél. Az irodalmi adatok alapján a Sjögren-betegségben a vese érintettsége meglehetősen ritka, a betegek kevesebb mint 10%-át érinti, és főként tubulointerstitialis nephritisként, vagy még ritkábban membranoproliferatív glomerulonephritisként jelentkezik, míg az RA vesemanifesztációi fokozatosan alakultak ki a betegség kezelésének javulásával párhuzamosan.

A bőrtünetek előfordulásában nem volt szignifikáns különbség az egyes betegcsoportok között. Adataink összhangban vannak Soy és munkatársai megállapításaival, akik arról számoltak be, hogy a Sjögren-betegségben szenvedők közel fele különféle bőrtüneteket mutat a betegség lefolyása során.

Az SS-RA csoportba tartozó betegek szignifikánsan nagyobb hányada igényel glükokortikoid kezelést betegségük során, mint a másik két csoport bármelyike. Ez azzal magyarázható, hogy a mirigytes tünetek (SS-C csoport) általában nem igényelnek szisztémás kezelést, míg a nem erozív polyarthritiben a fájdalom és a gyulladás általában enyhébb, mint rheumatoid arthritisben. A szulfaszalazint és a maláriaellenes szereket szignifikánsan gyakrabban kapják az SS-pa csoportba tartozó betegek, mint a kontroll csoportba tartozók, míg sem az SS-RA és SS-pa betegek, sem az SS-RA és SS-C csoportok között nem találtunk szignifikáns különbséget, ami azt jelenti, hogy ezekkel az immunmoduláns szerekekkel

túlnyomórészt az SS-ben extraglanduláris manifesztációként jelen lévő polyarthritisz enyhe formáit kezeltük, az ajánlásoknak megfelelően. Nem meglepő módon a metotrexát alkalmazása fokozatosan és szignifikánsan egyre gyakoribb volt az SS-C, SS-pa és SS-RA betegeknél.

Eredményeink felhívják a figyelmet a Sjögren-betegségben szenvedők rendszeres és szisztematikus utánkövetésének fontosságára, mivel a polyarthritisz, mint tünet, utalhat a rheumatoid arthritiszbe történő progresszióra, különösen akkor, ha a gyulladásszerű ízületi panaszok megelőzik az SS diagnózist vagy akár a száraz tüneteket is. Yang és munkatársai azt találták, hogy az arthritisz, az RF és az anti-CCP jelenléte független kockázati tényezők az SS és az RA közötti átfedésben. Az SS-pa és az SS-RA betegek közötti különbségtétel a legfontosabb, mivel ez körvonalazza a terápiás következményeket. Mivel nincs szignifikáns különbség e két betegcsoport között sem az extraglanduláris manifesztációk, sem a társuló szervspecifikus autoimmun betegségek előfordulását illetően, a klinikusok számára nehéz eldönteni az arthritisz pontos eredetét ezeknél a betegeknél.

Más szempontból fontos felismerni az SS és az RA közötti összefüggést is. Az SS prevalenciáját az RA-s betegek körében különböző csoportokban 8.7–10%-nak találták. Egy friss tanulmány szerint még a célzott kezelésekre adott válasz is eltérő RA-s betegeknél, ha Sjögren-betegséggel is társulnak, az alábbiak szerint: a tumor nekrozis faktor (TNF)-alfa elleni szerek kevésbé hatékonyak, míg a rituximab hatékonyabb, mint az RA-ban önmagában. Továbbá az ízületi károsodás súlyosabb SS-RA-s betegeknél, mint RA-s betegeknél SS-sel való társulás nélkül. Számos szerző kiemeli az erozív ízületi gyulladás felismerésének fontosságát az SS betegség lefolyása során, amely a legelőnyösebb a visszafordíthatatlan radiológiai tünetek megjelenése előtt. ROC-görbe-elemzésünk elfogadható differenciáldiagnosztikai pontosságot érhet el, de az egyes esetekben nem könnyen alkalmazható a mindennapi gyakorlatban. Ezért a laboratóriumi vizsgálatoknak kell elsőbbséget élvezniük. Eredményeink is alátámasztják, hogy a rheumatoid faktor mérése nem elegendő a korai rheumatoid arthritisz és a polyarthritisszel szövődött Sjögren-betegség megkülönböztetéséhez. Ha a klinikai gyanú magas, a citrullinált fehérje elleni antitestek mérése erősen ajánlott. Mindkét esetben a magas pozitív értékek ( $\geq 3 \times$  ULN) javítják tovább a diagnosztikai pontosságot. Mindazonáltal a polyarthritisz szövődésével járó Sjögren-betegségben szenvedő betegeknél a tudatosság indokoltá teszi a rendszeres anti-CCP szűrést, amíg egy megfelelőbb biomarker meg nem jelenik a láthatáron.

Vizsgálatunknak természetesen korlátai is vannak: az adatokat retrospektíven gyűjtöttük, és az SS és az RA átfedő jellemzői miatt nem számítottunk betegségaktivitási pontszámokat.

Mint tudjuk, a B-sejtek hiperaktivációja a pSS egyik jellemzője, beleértve a poliklonális hipergammaglobulinémiát, a rheumatoid faktort, az antinukleáris autoantitesteket és egyéb autoantitesteket, amelyek alapvető szerepet játszanak a szisztémás manifesztációk kialakulásában. Az RF a rheumatoid arthritishez kapcsolódó első biomarkerek közé tartozik, azonban jelentőségét újraértékelték, mivel nem specifikus az RA-ra, más betegségekben is gyakran előfordul, mint Sjögren-betegségben, SLE-ben, krónikus fertőző betegségekben (pl. szifilisz), tuberkulózisban, bizonyos májbetegségekben, és az egészséges idősök populációjában is. Éppen ezért fontos lehet az RF izotípusok vizsgálata, melyek bizonyos tanulmányok eredményei alapján diagnosztikai információkkal szolgálhatnak, és hasznosnak bizonyulhatnak bizonyos betegpopulációkban, például szeronegatív arthritisben szenvedőknél.

Tanulmányunk második felében összesen 164 SS beteg adatait vizsgáltuk, akik közül 119-nek volt gyulladásozós ízületi érintettsége. Laborparamétereiket áttekintve nem találtunk szignifikáns különbséget a legtöbb mért érték esetén, azonban azt láthatjuk, hogy a teljes IgG-szint a legmagasabb az SS csoportban, szignifikánsan magasabb, mint a másik két betegcsoport bármelyikében, és még mindig magasabb a polyarthritisben szenvedő betegek körében, mint az RA-val társuló csoportban. Ezen eredmények alapján arra következtethetünk, hogy a magasabb IgG-szint leginkább a Sjögren-betegség velejárója, és nem a rheumatoid arthritis okozza.

Potenciális biomarker után kutatva vizsgáltuk meg ebben a betegpopulációban az RF izotípusokat. Eredményeink szerint az IgA RF a legmagasabb az SS csoportban és a legalacsonyabb az SS+RA alcsoportban, bár a különbség nem szignifikáns. Ez arra utal, hogy az IgA izotípusú RF inkább a Sjögren-betegség, mint a rheumatoid arthritis markere. Egy másik tanulmány szerint az IgA RF szérumkoncentrációja EGM nélküli SS betegeknél szignifikánsan magasabb volt, mint az RA-val társult SS betegeknél, míg az utóbbinál az IgM izotípusú RF volt dominánsabb. Ezek az eredmények összhangban vannak a mi eredményeinkkel. Abban a tanulmányban az IgG RF és az IgA RF magasabb szérumkoncentrációt mutatott EGM nélküli SS betegeknél, mint EGM-mel rendelkező SS betegeknél. Kohorszunk hasonló eredményeket, sőt, ugyanilyen tendenciát mutatott, bár a különbségek nem voltak szignifikánsak. Lee és munkatársai még összehasonlíthatóbb eredményeket publikáltak: az IgA RF jelenléte Sjögren-betegségben szignifikánsan rosszabb exokrin funkcióval és aktív szerológiai profillal járt együtt, és nem volt összefüggés az IgA RF és az EGM között. Az aktív szerológiai profil tekintetében ugyanezt az összefüggést találtuk. Ennek ellenére, bár a legtöbb extraglanduláris manifesztációban nem találtunk szignifikáns különbséget az IgA RF, IgG RF és IgM RF szintek között, minden RF izotípus szignifikánsan magasabb volt, ha bőrmanifesztációk jelentkeztek.

Egy másik kutatás szerint, mely RA-s betegeket vizsgált, az IgA RF összefüggésbe hozható a csonteróziók korai kialakulásával és az ízületen kívüli egyéb manifesztációkkal, különösen a sicca tünetekkel.

Eredményeink alapján az RF-szintek erős pozitív korrelációt mutatnak minden RF izotípussal, akárcsak az IgG, az anti-Ro/SS-A és az anti-La/SS-B szintek is, kivéve az SS+RA betegcsoportban. Adataink összhangban vannak Mašlińska és munkatársai megállapításaival, akik arról számoltak be, hogy az IgA RF mutatta a legjobb diagnosztikai pontosságot az SS esetében, és még szorosabban korrelált az anti-Ro/SS-A és anti-La/SS-B antitestekkel, mint az IgM RF. Az IgA RF az SS immunológiai aktivitásának további markereként tekinthető, mivel jelenléte korrelál az antitestek szintjével, amelyek jellemzőek az SS szerológiai profiljára.

Az összes RF izotípus számos közös jellemzője - különösen azoknál az SS-betegeknél, akiknél nincs RA – a pozitív korreláció az IgA, IgG, anti-Ro/SS-A és anti-La/SS-B szintekkel, arra enged következtetni, hogy ezek a paraméterek az SS-re jellemző poliklonális B-sejt aktiváció közös mutatói, és kevésbé hangsúlyosak, amikor RA is előfordul.

Egy tanulmányban, amelynek célja az RF izotípusok diagnosztikai pontosságának meghatározása volt gyulladós ízületi fájdalom esetén, ahol a differenciáldiagnózisok között szerepelt a lupus, az SS és az osteoarthritis, az IgM izotípusú RF és az anti-citrullinált fehérje antitestek hasznosabbak voltak az RA diagnózisának megerősítésében, mint más RF izotípusok. Mások azt találták, hogy az IgG-, IgA- és az IgM RF izotípusok kombinált jelenléte jellemző az RA-ra, míg az IgG- és IgA RF izotípusok jelenléte, az IgM izotípus hiánya mellett, más autoimmun betegségekre jellemző. Van Hoovels és munkatársai észrevették, hogy az IgM RF, IgA RF és IgG ACPA kombinált pozitivitása mutatta a legmagasabb specificitást az RA diagnózisában és klasszifikációjában. A mi kohorszunkban sem volt elegendő az IgM RF önmagában a betegcsoportok megkülönböztetéséhez. Azonban, ha a normál teljes IgG szinttel kombináltuk, a magas IgM RF jobban segített az SS+RA betegek diagnózisában.

Ahogy az egy másik közlemény kiemeli, nemcsak az RF, hanem a módosított fehérje elleni antitestek IgA izotípusának jelenléte is jelzi ezen antitestek kulcsszerepét az RA gyulladós és destruktív folyamataiban. Továbbá ez az izotípus alátámasztja a betegség nyálkahártya eredetű hipotézisét. Kutatásunk kimutatta, hogy minél magasabb az IgA izotípusú RF értéke, annál aktívabb a betegség az ESSDAI és a DAS28 alapján, mind RA, mind Sjögren-betegség esetén, polyarthritisszel vagy anélkül. Ezen eredmények alapján az emelkedett IgA RF szint aktívabb betegséget jelez előre, és kedvezőtlen prognosztikai tényezőként szolgálhat.

Eredményeink azt mutatták, hogy bármely RF izotípus jelenlétében a betegek általában fiatalabbak, és IgA izotípusú RF esetén a betegség időtartama is jelentősen rövidebb. A

korrelációs analízis szignifikáns negatív korrelációt mutatott az életkorral az SS és SS+pa betegeknel is. Ezek az eredmények legalább részben magyarázhatók az immunrendszer öregedésével, amint azt egy nemrégiben megjelent tanulmány is kiemeli, ahol az RF-szintek szignifikánsan alacsonyabbak voltak az idősebb korcsoportokban; azonban ezek a betegek RA-ban szenvedtek, míg mi az SS+RA csoportunkban nem találtunk szignifikáns negatív korrelációt az életkorral. Továbbá, amikor a betegség aktivitása magasabb, más autoantitestek és gyulladáshoz kapcsolódó markerek jelenléte gyakoribb ezekben a szeropozitív esetekben, ami súlyosabb betegségfolyásra utal. Eredményeinket megerősítik egy nemrégiben készült, szeropozitív és szeronegatív SS betegek összehasonlító tanulmány hasonló eredményei. Ezek az eredmények hangsúlyozzák az immunológiai markerek jelentőségét a kockázatbecslésben, és utat nyithatnak a személyre szabott terápia felé.

A korrelációs mátrixunkon mind a kezdeti, mind a legutóbbi anti-ciklikus citrullinált peptid szintek szignifikáns pozitív korrelációt mutattak az IgM izotípusú RF szintekkel, de csak az SS+RA betegeknel, ez pedig inkább a rheumatoid arthritisre jellemző, nem pedig a Sjögren-betegségre. Köztudott, hogy az RA-ban az IgM izotípusú RF a legdominánsabb, azonban ebben a szisztémás autoimmun betegségben is gyakori a másik két izotípus.

A betegek folyamatban lévő immunmoduláns vagy immunszuppresszív terápiájuknak az RF izotípusokra gyakorolt hatásukat vizsgálva a szulfaszalazin az IgG RF pozitív betegek esetében szignifikánsan ritkábban fordult elő, mint az izotípus negatív betegek esetén, egyéb különbséget nem találtunk az egyes gyógyszerek esetén. Ez arra utalhat, hogy a szulfaszalazin csökkenti az IgG RF koncentrációját. Egy másik vizsgálat során Kanerud és munkatársai a szulfaszalazin hatását vizsgálták a szisztémás és mukozális humorális immunrendszerre RA-ban szenvedő betegeknel. Az össz IgA és össz IgG szintje, valamint a keringő IgA RF és IgM RF szintje szignifikánsan csökkent a kezelés után, ezzel szemben a nyálban és a jejunális folyadékban az immunglobulinok szintje változatlan maradt. Ez arra enged következtetni, hogy a szulfaszalazin egy erőteljes, de szelektív gátló hatást fejt ki a szisztémás immunglobulin termelésre, míg a nyálkahártya immunglobulin termelésre nincs ilyen hatással. Más kutatásokban azt állapították meg, hogy az IgM RF és IgA RF szintek is csökkentek metotrexát használata során, azonban ezek az autoantitest szint változásai nem korreláltak a betegségaktivitással, hanem az immunszuppresszió intenzitását tükrözték, mindez arra utal, hogy a jelenlegi terápiákkal módosítható az autoantitest szint, de ez önmagában korlátozott klinikai relevanciával bír, bár ez a vizsgálat RA-s betegpopulációban történt.

A tanulmány retrospektív jellege az egyik korlátja. Egy többközpontú, még több beteget bevonó vizsgálat jelentősebb statisztikai erőt mutathatott volna. Továbbá az RF izotípusok

ismételt mérése lehetővé tette volna számunkra az RF izotípusok longitudinális változásainak nyomon követését, és a betegség-specifikus paraméterekkel, pl. az ESSDAI-val, ESSPRI-vel való kapcsolatuk további jellemzését.

## 6. Új megállapítások

1. A Sjögren-betegség és reumatoid arthritis társulása esetén az ízületi fájdalom megelőzheti az SS diagnózist.
2. Amennyiben egy SS beteg gyulladással járó ízületi fájdalommal bír, a magas anti-CCP-szint a reumatoid arthritis felé történő progressziót jelzi.
3. Bináris multiparametrikus logisztikus regressziós modellünkben, magas pozitívitású ( $\geq 3 \times \text{ULN}$ ) RF és anti-CCP szinteket használva elfogadható differenciáldiagnosztikai pontosságot értünk el, ahol a jelen lévő veseérintettség és az anti-Ro/SS-A pozitívitás tovább növelte az SS-RA kialakulásának esélyét, míg az anti-La/SS-B pozitívitás csökkentette azt.
4. A magasabb IgG-szint leginkább a Sjögren-betegség velejárója, és nem a reumatoid arthritis okozza.
5. Bármely RF izotípus jelenlétében a betegek általában fiatalabbak, súlyosabb a betegségfolyás, és az IgA izotípusú RF esetén a betegség időtartama is jelentősen rövidebb.
6. Az IgA RF potenciális korai biomarker az SS kedvezőtlen prognózisára.
7. A magas össz-IgG-szint a magas IgA RF-fel együtt Sjögren-betegségre, míg a normális össz-IgG-szint a magas IgM RF-fel együtt a reumatoid arthritisszel való társulásra utal.

## 7. Összefoglalás

A Sjögren-betegségben szenvedő betegek követése során a társuló reumatoid arthritis megfelelő időben történő felismerése segít a megfelelő kezelés biztosításában, és ezáltal a csontteroziók progressziójának lassításában vagy megelőzésében. A mindennapi gyakorlatban azonban nem mindig egyszerű felismerni a nemrég kialakult polyarthritist pontos etiológiai háttérét egy hosszú ideje fennálló SS-ben szenvedő betegnél. Bináris multiparametrikus logisztikus regressziós modellünkben, magas pozitívitású ( $\geq 3 \times \text{ULN}$ ) RF és anti-CCP szinteket

használva elfogadható differenciáldiagnosztikai pontosságot értünk el, ahol a veseérintettség és az anti-Ro/SS-A pozitivitás tovább növelte az SS-RA kialakulásának esélyét, ezzel szemben az anti-La/SS-B pozitivitás csökkentette azt. Ez a modell azonban még mindig nem jósolja meg tökéletesen az RA együttes jelenlétét a gyulladós ízületi manifesztáció háttérében egy SS-betegnél. Ezért további biomarkerekre van szükség a gyulladós ízületi manifesztációk különböző eredeteinek könnyebb megkülönböztetése érdekében az SS-ben szenvedő egyének betegségfolyása során.

Ezen biomarkereket keresve vizsgáltuk meg a rheumatoid faktor izotípusokat, melyek közül eredményeink alapján az IgA- és az IgM RF additív diagnosztikai értékkel bír, amikor a cél az SS+pa és az SS+RA megkülönböztetése; azonban ezeket kombinálni kell a teljes IgG-szintekkel. A magas teljes IgG-szint a magas IgA RF-fel együtt SS-re utal, míg a normális teljes IgG-szint a magas IgM RF-fel együtt SS+RA-ra utal. SS+pa esetén a legérzékenyebb kombináció a magas teljes IgG és a normális IgM RF. Figyelemre méltó, hogy bármely izotípusú RF jelenléte súlyosabb betegségfolyást jelez előre. Az IgA RF és az ESSDAI, az SS szerológiai aktivitásának számos markere közötti pozitív korreláció, valamint az életkorral való negatív korrelációja az IgA RF-et potenciális biomarkerré teszi az SS korai, rossz prognózisára. Eredményeink alapján az IgA RF-szintek kiegészítő markerként való alkalmazását javasoljuk, különösen a diagnózis felállításakor vagy az SS-betegek betegségfolyása során kialakuló ízületi panaszok esetén.

## 8. Köszönetnyilvánítás

Köszönetemet szeretném kifejezni témavezetőmnek, **Dr. Szántó Antónia** Tanárnőnek, aki már az egyetemi évek óta támogatta és irányította a tudományos munkámat, segítséget nyújtott a PhD munka megtervezésében, az eredmények kiértékelésében, a disszertáció elkészítésében. Mind szakmai, mind magánéleti tanácsai segítséget nyújtanak a mindennapokban is, melyért kifejezetten hálás vagyok.

Köszönetemet szeretném kifejezni **Dr. Tarr Tünde** Tanárnőnek és † **Prof. Dr. Zeher Margit** Professzor Asszonynak, a Klinikai Immunológiai Tanszék jelenlegi és korábbi vezetőinek, hogy lehetővé tették a tudományos munkában való részvételemet.

Köszönettel tartozom **Dr. Nagy Gábornak** a laboratóriumi vizsgálatokban és az eredmények kiértékelésében, valamint a statisztikai elemzésben nyújtott segítségéért.

Köszönettel tartozom **Bói Bernadettnek** a statisztikai vizsgálatokban nyújtott segítségéért.

Köszönetemet szeretném kifejezni a tudományos közleményeim **társszerzőinek** és **kollégáimnak**, akik segítettek és támogatták tudományos munkámat.

Végül, de nem utolsó sorban köszönöm a **Családomnak** a sok-sok türelmet és támogatást, amit a klinikai munkám során tanúsítottak.

## 9. Függelék



**DEBRECENI  
EGYETEM**

**DEBRECENI EGYETEM  
EGYETEMI ÉS NEMZETI KÖNYVTÁR**

H-4002 Debrecen, Egyetem tér 1, Pf.: 400  
Tel.: 52/410-443, e-mail: publikaciok@lib.unideb.hu

Nyilvántartási szám: DEENK/524/2025.PL  
Tárgy: PhD Publikációs Lista

Jelölt: Aradi Zsófia

Doktori Iskola: Petrányi Gyula Klinikai Immunológiai és Allergológiai Doktori Iskola

MTMT azonosító: 10094569

### A PhD értekezés alapjául szolgáló közlemények

1. **Aradi, Z.**, Bói, B., Nagy, G., Antal-Szalmás, P., Mezei, K., Horváth, I. F., Szántó, A.: Additive Value of Rheumatoid Factor Isotypes in Sjögren's Syndrome Patients with Joint Complaints of Different Etiologies: Can Rheumatoid Factor IgA Serve as an Early, Poor Prognostic Biomarker Candidate?  
*Int. J. Mol. Sci.* 26 (10), 1-13, 2025.  
DOI: <http://dx.doi.org/10.3390/ijms26104797>  
IF: 4.9 (2024)
2. **Aradi, Z.**, Nagy, G., Horváth, I. F., Antal-Szalmás, P., Szántó, A.: Polyarthrititis in Sjögren's Syndrome: Difficulties in Distinguishing Extraglandular Manifestation and Associated Rheumatoid Arthritis.  
*Diagnostics.* 14 (14), 1-12, 2024.  
DOI: <http://dx.doi.org/10.3390/diagnostics14141494>  
IF: 3.3

### További közlemények

3. Módis, L., Matuz, A., **Aradi, Z.**, Horváth, I. F., Szántó, A., Bugán, A.: Unveiling psychobiological correlates in primary Sjögren's syndrome: a machine learning approach to determinants of disease burden.  
*Front. Psychiatry.* 16, 1-11, 2025.  
DOI: <http://dx.doi.org/10.3389/fpsy.2025.1549756>  
IF: 3.2 (2024)
4. Mezei, K., Nagy, L., Orosz, V., **Aradi, Z.**, Bói, B., Szántó, A.: Obesity: Friend or Foe in Sjögren's Syndrome Patients?  
*Diagnostics.* 14 (23), 1-11, 2024.  
DOI: <http://dx.doi.org/10.3390/diagnostics14232725>  
IF: 3.3





5. Módis, L., **Aradi, Z.**, Horváth, I. F., Pikó, P., Papp, G., Osváth, M., Szántó, A., Bugán, A.:  
Spirituality is associated with immune parameters and disease activity in primary Sjögren's  
syndrome: a cross-sectional study.  
*Sci. Rep.* 14 (1), 1-9, 2024.  
DOI: <http://dx.doi.org/10.1038/s41598-024-62801-w>  
IF: 3.9
6. Módis, L., **Aradi, Z.**, Horváth, I. F., Bencze, J., Papp, T., Emri, M., Berényi, E., Bugán, A., Szántó,  
A.: Central Nervous System Involvement in Primary Sjögren's Syndrome: Narrative Review of  
MRI Findings.  
*Diagnostics.* 13 (1), 1-18, 2023.  
DOI: <http://dx.doi.org/10.3390/diagnostics13010014>  
IF: 3

**A közlő folyóiratok összesített impakt faktora: 21,6**

**A közlő folyóiratok összesített impakt faktora (az értekezés alapjául szolgáló közleményekre):  
8,2**

A DEENK a Jelölt által a Tudóstérbe feltöltött adatok bibliográfiai és tudományometriai ellenőrzését a tudományos adatbázisok és a Journal Citation Reports Impact Factor lista alapján elvégezte.

Debrecen, 2025.09.12.

