

**DOKTORI (PhD) ÉRTEKEZÉS**

**Dr. Czakó-Aradi Zsófia**

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

**DEBRECENI EGYETEM**

**ORVOSTUDOMÁNYI DOKTORI ISKOLA**

**Debrecen, 2026**

# **DOKTORI (PhD) ÉRTEKEZÉS**

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

**Dr. Czakó-Aradi Zsófia**

**Témavezető: Dr. Szántó Antónia**



**DEBRECENI EGYETEM**

**ORVOSTUDOMÁNYI DOKTORI ISKOLA**

**Debrecen, 2026**

# Tartalom

1. Rövidítések jegyzéke.....	5
2. Bevezetés.....	8
3. Irodalmi áttekintés.....	10
3.1 A Sjögren-betegség patogenezise.....	10
3.2. A Sjögren-betegség klinikai tünetei.....	12
3.2.1. Glandularis tünetek.....	12
3.2.2. Extraglandularis tünetek.....	15
3.3 Diagnózis.....	19
3.4 Betegségaktivitás.....	22
3.5. A Sjögren-betegség kezelése, prognózisa.....	25
4. Célkitűzések.....	27
5. Betegek és módszerek.....	28
5.1. Betegek kiválasztása, csoportosítása.....	28
5.2. Laboratóriumi módszerek.....	29
5.3. Statisztikai analízis.....	30
5.3.1. Gyulladásos ízületi manifesztációk jellemzése.....	30
5.3.2. Rheumatoid faktor izotípusok vizsgálata.....	30
6. Eredmények.....	32
6.1. Gyulladásos ízületi manifesztációk jellemzése.....	32
6.1.1. Demográfiai adatok.....	32
6.1.2. Laboratóriumi paraméterek.....	33
6.1.3. Extraglandularis manifesztációk és társuló betegségek.....	35
6.1.4. Terápia.....	35
6.1.5. Bináris multiparaméteres logisztikus regressziós modell és ROC-görbe analízis..	36
6.2 Rheumatoid faktor izotípusok vizsgálata.....	39
6.2.1. Demográfiai adatok.....	39
6.2.2. Laboratóriumi paraméterek.....	40
7. Megbeszélés.....	48
8. A vizsgálat limitációi.....	56
9. Új megállapítások.....	57
10. Összefoglalás.....	58
11. Summary.....	59
12. Irodalomjegyzék.....	60

13. Tárgyszavak .....	72
14. Köszönetnyilvánítás .....	73
15. Függelék .....	74

## 1. Rövidítések jegyzéke

ACPA: anti-citrullinated protein antibody (anti-citrullinált protein antitest)

ACR: American College of Rheumatology (Amerikai Reumatológiai Kollégium)

ANA: anti-nukleáris antitest

anti-CCP: anti-ciklikus citrullinált peptid antitest

anti-Ro/SS-A: anti-Ro/Sjögren-szindróma-A antitest

anti-La/SS-B: anti-La/Sjögren-szindróma-B antitest

AUC: area under the curve (görbe alatti terület)

AV: atrioventricular (pitvar-kamrai)

BAFF: B-sejt aktiváló faktor

BALT: Bronchus-Associated Lymphoid Tissue (bronchus-asszociált nyirokszövet)

BMP6: Bone Morphogenetic Protein 6 (csont morfogenetikus protein)

CI: konfidencia intervallum (megbízhatósági tartomány)

CIDP: chronic inflammatory demyelinating polyneuropathy (krónikus gyulladással demielinizációs polineuropátia)

ClinESSDAI: Clinical EULAR Sjögren's Syndrome Disease Activity Index (klinikai Sjögren-betegség betegségaktivitási index)

COP: Cryptogenic Organizing Pneumonia (cryptogen organizáló pneumonia)

CRESS: Composite of Relevant Endpoints for Sjögren's Syndrome

DAMP: damage-associated molecular pattern (károsodással összefüggő molekuláris mintázat)

DAS28: Disease Activity Score 28 (betegségaktivitási pontszám)

DLBCL: diffúz nagy B-sejtes limfóma

DMARD: disease-modifying antirheumatic drug (betegségmódosító reumaellenes gyógyszer)

EGM: extraglanduláris manifesztáció

ESR: erythrocyte sedimentation rate (vörösvérsejt-süllyedési sebesség)

ESSDAI: EULAR Sjögren's Syndrome Disease Activity Index (Sjögren-szindróma betegségaktivitási index)

ESSPRI: EULAR Sjögren's Syndrome Patient Reported Index (Sjögren-szindróma betegek által jelentett index)

EULAR: European Alliance of Associations for Rheumatology (Európai Reumatológiai Egyesületek Szövetsége)

HSP70: heat shock protein 70 (hősokk fehérje 70)

Ig: immunglobulin

IFN: interferon

ILD: interstitial lung disease (intersticiális tüdőbetegség)

ILT7: immunglobulin-like transcript 7 (immunglobulin-szerű transzkriptum 7)

IQR: interkvartilis tartomány

KCS: keratoconjunctivitis sicca

LAMP3: lizoszómához kapcsolódó membránfehérje 3

LIP: lymphocytás intersticiális pneumonia

MALT: mucosa-associated lymphoid tissue (nyálkahártya-asszociált nyirokszövet)

NHL: non-Hodgkin limfóma

NSIP: nem-specifikus intersticiális pneumonia

OSS: Ocular Staining Score (Szemfestődési pontszám)

PAH: pulmonális artériás hypertonia

pDC: plasmocytoid dendritikus sejt

PNP: polyneuropathia

pSS: primer Sjögren-betegség (2025-ig: Sjögren-szindróma)

RA: rheumatoid arthritis

ROC: Receiver Operating Characteristic

RF: rheumatoid faktor

RTA: renalis tubularis acidózis

Rtg: Röntgen

SD: standard deviáció

SLE: szisztémás lupus erythematosus

SS: Sjögren-betegség (2025-ig: Sjögren-szindróma)

sSS: asszociált Sjögren-betegség (2025-ig: -szindróma)

STAR: Sjögren's Tool for Assessing Response

TIA: transient ischemic attack (átmeneti agyi keringészavar)

TLR: Toll-like receptor

TNF: tumor nekrosis faktor

UIP: usual (közönséges) interstitialis pneumonia

ULN: upper limit of normal (a normál felső értéke)

## 2. 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 (1). 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%) (2,3). 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 (4). 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 (5). 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 (6). Nagyon fontos különbséget tenni a két utóbbi, gyulladással járó 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 (7).

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.

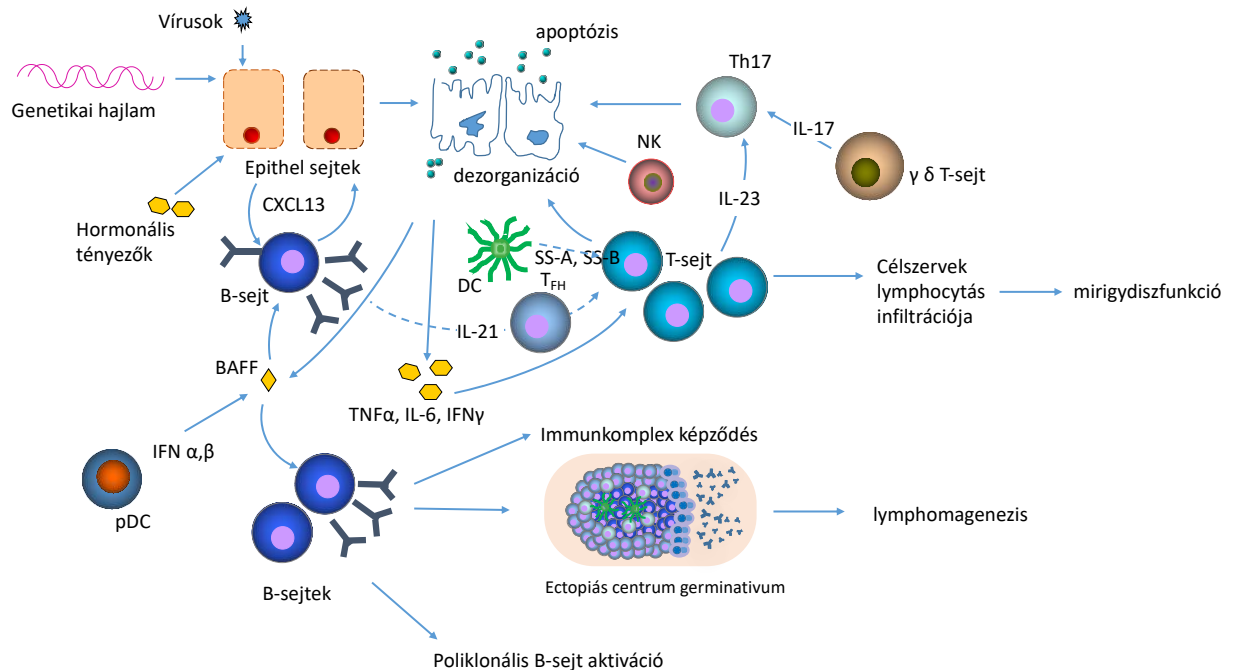
### 3. Irodalmi áttekintés

#### 3.1 A Sjögren-betegség patogenezeise

Az SS patomechanizmusában genetikai fogékonyság, környezeti tényezők, illetve hormonális faktorok játszanak szerepet, azonban a pontos patogenezis máig nem teljesen tisztázott. Az elmúlt 5 év során észlelt új ismeretek új utakat nyitottak meg a betegek szubfenotípus meghatározásában és a kezelésben. Mivel a betegeknél nem csupán véletlenszerű tünetek együttes jelenléte áll fenn, hanem egy különálló betegségben szenvednek, amely egyedi klinikai jellemzőkkel és változatos hosszú távú kimenetellel jár, ezt hangsúlyozva a Sjögren-szindróma kifejezést 2025-ben hivatalosan Sjögren-betegségre változtatták (8). Ezért, bár a téziseket megalapozó valamennyi közleményben még Sjögren-szindrómaként kerül említésre a kórkép, a disszertációban az új nomenklaturát igyekszünk használni. A rövidítések (SS, pSS, sSS) viszont az előző nevezéktan alapján váltak közismertté, így azok használatát nem módosítottuk.

Genetikailag fogékony egyéneknél környezeti tényezők (elsősorban vírusok, pl. Epstein-Barr vírus, hepatitis C, Coxsackie A) megtámadják az exocrin mirigyek epithelsejtjeit, aktiválják a Toll-like receptorokat (TLR3, TLR7, TLR9), ami a károsodással összefüggő molekuláris mintázatok (DAMP) és gyulladáskeltő citokinek felszabadulásához vezet, az immunrendszer rendellenes aktiválódását indítva el. Az aktivált epithelsejtek CD40-et és expressziós molekulákat (ICAM-1, VCAM-1), kemokineket (CXCL10,12,13) expresszálnak, melyek elősegítik a plasmocytoid dendritikus sejtek (pDC), B-sejtek és T-sejtek felhalmozódását. A T-sejtek további proinflammatorikus citokineket termelnek, melyek az epithelsejtek gyulladását, aktivációját fenntartják, azt fokozzák. Az epithelsejtek krónikus aktivációja apoptózist eredményez, tovább erősítve a gyulladással kaszkádot (9). Egyes kutatások azt is bizonyították, hogy az SS betegekben a lizoszomális exocitózis is érintett lehet, mely összefüggésbe hozható a monocita sejtvonalak által expresszált bone morphogenetic protein 6 (BMP6) túltermelésével, egy olyan fehérjével, mely kizárólag a szekréciós hipofunkcióval van összefüggésben (10). A lizoszóma-asszociált membránprotein 3 (LAMP3) túltermelődik SS-betegekben (11). Ez az I. típusú interferon (IFN) által indukált fehérje fokozza az apoptózist és a DAMP felszabadulását. A LAMP3 túltermelése a HSP70 (heat shock protein 70) lizoszomális exocitózist indukálja, ami serkenti a BMP6 expresszióját a monocitákban. Az apoptotikus folyamat útján felszabaduló anyagok aktiválják a pDC - specifikus TLR-okat és

fokozzák az IFN $\alpha$  termelését. Ezt a folyamatot az immunglobulin-szerű transzkriptum 7 (ILT7) aktiválása ellensúlyozhatja, mely a pDC-k felszínén expresszált receptor, elősegíti a TLR7 és TLR9 által közvetített IFN termelés csökkentését (12,13). A pSS patogenezisével kapcsolatos másik kulcsfontosságú molekula a B-sejt aktiváló faktor (BAFF), amely elengedhetetlen a B-sejtek túléléséhez, éréséhez és differenciálódásához. Az epithelsejtek és a pDC-k termelik az interferon szignatúra részeként, így stimulálva a B-sejtek érését, az autoreaktív B-sejtek aktiválódását, melyek lokálisan és szisztémásan antitesteket termelnek (anti-Ro/SS-A, anti-La/SSB és RF) (14,15). A monociták és a makrofágok is jelentős szerepet játszanak a patogenezisben, kölcsönhatásba lépve a B-és T- sejtekkel, fenntartva a gyulladást szöveti szinten. Számos kutatás kimutatta, hogy a BAFF receptora túltermelődik a monocitákban. A BAFF-hoz kötődve a monociták proinflammatorikus citokineket termelnek, így részt vesznek a gyulladásos válaszban. SS-ben a nyálmirigyek epithelsejtjei is képesek BAFF szekrécióra (16). A tartós BAFF hatás következtében a B-sejtek rezisztenssé válnak az apoptózissal szemben, mely a B-sejtes limfómák kialakulásának fokozott kockázatával jár (17). Fentiek alapján láthatjuk, hogy az SS immunpatológiai lépéseiben mind a veleszületett, mind a szerzett immunitás humorális és sejtes elemei is részt vesznek. Az SS vázlatos patogenezisét az 1. ábra mutatja be.



1. ábra: Sjögren-betegség patogenezise (18)

A legjellegzetesebb autoantitestek az anti-Ro/SS-A, anti-La/SS-B, rheumatoid faktor, antinukleáris antitest (ANA). A pSS-ben szenvedő betegek akár 83%-ánál is pozitív az ANA-teszt (19). Azonban alacsony titerű (<1:160) és nem specifikus ANA-mintázatok az egészséges populáció 5–20%-ánál is megtalálhatók. Pozitív ANA-titerrel rendelkező betegeknél a finom pettyes fluoreszcencia-mintázat erősen jelzi az anti-Ro/SS-A és/vagy anti-La/SS-B antitesteket. Az Ro/SS-A antigének közül a két legfontosabb a 60, illetve az 52 kDa molekulatömegű protein, melyek ribonukleoproteinekhez kötődve alkotnak komplexet és a citoplazmában helyezkednek el. Az La/SS-B antigén egy 48 kDa molekulatömegű nukleoplazmában elhelyezkedő foszfoprotein, amely az RNS-polimeráz III transzkripció leállításában játszik szerepet, valamint makromolekuláris komplexet képez az Ro/SS-A antigénnel. Ezért mutatnak jellegzetes asszociációt az anti-Ro/SS-A és anti-La/SS-B autoantitestek. Nagy szenzitivitású, de kis specificitású autoantitestek, mivel előfordulhatnak még RA-ban és szisztémás lupus erythematosusban (SLE) is. Az anti-Ro/SS-A 95%-os, az anti-La/SS-B 87%-os prevalenciával fordul elő Sjögren-betegségben. Az anti-Ro/SS-A az anti-La/SS-B antitesttől függetlenül jelen lehet, de az ellenkezője ritka (20). A rheumatoid faktor az immunglobulin G Fc része ellen irányuló antitest. Bár túlnyomórészt IgM formájában fordul elő, a rheumatoid faktor bármely immunglobulin izotípusból állhat. Az RA-s betegeknél végzett RF-teszt érzékenysége 60% és 90% közötti, specificitása pedig 85%. A RF szintje nemcsak RA-ban, hanem más autoimmun és nem autoimmun betegségekben is emelkedhet (21,22).

## 3.2. A Sjögren-betegség klinikai tünetei

### 3.2.1. Glandularis tünetek

#### 3.2.1.1. Szemtünetek

A könnytermelés nemcsak mennyiségében, hanem minőségében (a vizes fázis szekréciója csökken) is megváltozik, ez vezet a keratoconjunctivitis sicca (KCS) kialakulásához (2. ábra). Az SS-hez kapcsolódó szemszárazság egy progresszív állapot, amely jelentős negatív hatással van az érintett betegek életminőségére. Az SS-ben szenvedő betegek nap mint nap

jelentős látásingadozást tapasztalnak pislogással, homályos látással, szemfáradtsággal és olvasási nehézségekkel, a tökéletes látásélesség ellenére. A betegek általában égő szemfájdalomról, idegentest érzésről, szemviszketésről, fényérzékenységről számolnak be (23). Szemészeti vizsgálattal a bulbaris conjunctiva ereinek dilatációja, pericorneális belövelltség, fénytelen cornea, könnymirigyduzzanat, akár szaruhártyafekély, perforáció is látható.



2. ábra: *Keratoconjunctivitis sicca* (18)

### 3.2.1.2. Szájtünetek

A csökkent nyálszekréció miatt alakul ki a xerostomia. Ízérzészavar, égő szájnyalkahártya tapasztalható. A betegek a szilárd ételek fogyasztásakor nyelési nehézségről számolnak be, valamint a folyamatos beszéd is nehezkessé válik. A termelődő nyál mennyiségének csökkenése, valamint minőségének romlása miatt fokozódik a caries hajlam, orális candidiasis is gyakran előfordul (24). A nyelv élénkvörös, száraz, depapillált, berepedezett felszínű, a szájnyalkahártya erythemás, elvékonyodott (3. ábra).



3. ábra: *Száraz, berepedezett, depapillált nyelv* (18)

### 3.2.1.3. Nyálmirigyduzzanat

A parotis, a submandibularis és a sublingualis nyálmirigyek duzzanata is előfordulhat, mely általában bilaterális, de aszimmetrikus (4. ábra). Ezen mirigyek szerkezeti abnormalitásai, kalcifikációjuk is SS-re jellegzetes (25,26).



4. ábra: Aszimmetrikus parotisduzzanat (18)

### 3.2.1.4. Egyéb glanduláris tünetek

A felső respiratorikus traktus és az oropharyngealis régió nyálkahártyájának károsodott mirigyszekréciója miatt ornyálkahártya-szárazság, visszatérő tracheitis/bronchitis sicca, és pneumonitis alakulhat ki. A gasztrointesztinalis tünetek közül az atrophias gastritis, oesophagus dysmotilitás, krónikus pancreatitis jelentkezhet, melyek emésztési zavarokkal járnak. Kínzó bőrszárazságtól is szenvednek a betegek. Nőkben gyakran alakul ki vaginitis sicca, mely dyspareuniát okoz (27).

### 3.2.2. Extraglandularis tünetek

#### 3.2.2.1. Általános tünetek

Krónikus fáradtság, mely a fájdalommal és szárazsággal karöltve jelentősen rontja az életminőséget. A betegek akár kétharmadánál is jelen lehet, akik ezt betegségük legsúlyosabb, pusztító tulajdonságaként jellemzik, annak ellenére is, hogy ezen betegeknek általában nincsenek súlyos belszervi tüneteik (28). Jelentkezhetnek B-tünetek, mint a láz, éjszakai izzadás, valamint fogyás is, melyek akár a szövődményként fellépő B-sejtes non-Hodgkin limfóma (NHL) tünete is lehetnek, bár irodalmi adatok alapján az SS-s betegeknél a limfómák lassú lefolyásúak, az esetek csupán 10%-a alakulhat át a kevésbé differenciált, agresszívabb változáttá, melyek esetén gyakoriak ezen általános tünetek jelenléte (29,30).

#### 3.2.2.2. Mozgásszervi tünetek

A polyarthralgia, polyarthrititis a leggyakoribb tünetek. Rendszerint a kisízületeket érinti, a distalis interphalangealis ízületeket megkímélve. Jellemző a reggeli ízületi merevség, szimmetrikus fájdalom, illetve duzzanat, mely képalkotó vizsgálatok során nem jár erozív elváltozásokkal (31). A myositis ritka, inkább myalgia jelentkezhet.

#### 3.2.2.3. Légzőszervi érintettség

Leggyakoribb tünetek a száraz köhögés, rekedtség, légszomj. Legjellemzőbb forma az interstitialis tüdőbetegség (ILD), mely szövettanilag leggyakrabban nonspecifikus interstitialis pneumonia (NSIP), ezt követi a cryptogen organizáló pneumonia (COP) és a közönséges interstitialis pneumonia (UIP), majd a lymphocytás interstitialis pneumonia (LIP). Ezen kívül bronchus-asszociált nyirokszövet (BALT) lymphoma, thromboemboliás szövődmények, amyloidosis, pulmonalis artériás hypertonia (PAH) vagy pleuraérintettség is kialakulhat (32).

#### 3.2.2.4. Gastrointestinalis és hepatobiliáris érintettség

A betegek leggyakrabban dysphagiáról, hányingerről, epigastriális fájdalomról számolnak be. Panaszaik hátterében autonóm neuropathia okozta nyelőcső- vagy gyomor-motilitászavar állhat. A betegek körülbelül 16%-ánál fordul elő gyomor-bélrendszeri érintettség, különösen autoimmun betegségeként. A krónikus atrophias gastritis a leggyakoribb forma, ezt követi az elsődleges biliáris cholangitis és az autoimmun hepatitis. Hasnyálmirigy-érintettség a betegek 10%-ánál fordul elő, 7%-uknál pedig glutén-szenzitív enteropathia is igazolható (33).

#### 3.2.2.5. Veseérintettség

A tubulointerstitialis nephritis a veseérintettség leggyakoribb szövettani mintázata, mely interstitialis lymphocytás beszűrődés következtében jön létre. Egyéb tubuláris manifesztációk közé tartozik a renális tubuláris acidózis (RTA) hipokalémiával, a Fanconi-szindróma és a diabetes insipidus. A glomeruláris betegség ritkább, és jellemzően immunkomplex-közvetített folyamat révén alakul ki. Ritkábban cryoglobulinaemiás vasculitis által okozott membranoproliferatív glomerulonephritis fordul elő. Interstitialis cystitis is kialakulhat, mely sürgető vizeletürítéssel, alhasi fájdalommal jár (34).

#### 3.2.2.6. Bőrtünetek

Erythema annulare a fénynek kitett helyeken gyakran előfordul. Ezen kívül az SS-ben előforduló vasculitisek elsősorban a kis- és közepes nagyságú ereket érintik, legjellegzetesebb formája a hypergammaglobulinaemiás, tapintható purpura (5. ábra), ezen kívül urticaria vasculitis, cryoglobulinaemiával összefüggő nekrotizáló vasculitis fordul elő (35).



5. ábra: Tapintható purpurák (saját ábra)

### 3.2.2.7. Idegrendszeri érintettség

A perifériás idegrendszer érintettsége gyakori, melynek leggyakoribb tünete a polyneuropathia (PNP). A PNP leggyakoribb típusa a disztális axonális polyneuropathia, amely a pSS-hez kapcsolódó neuropátiában szenvedő betegek 80%-át teszi ki. Ez kezdetben szenzoros, mely járásbizonytalanságot, a finommotoros mozgások károsodását, egyes reflexek gyengülését vagy kiesését okozza, végül szenzomotorossá válhat. A második leggyakoribb típus, amely a pSS-hez kapcsolódó neuropátiában szenvedő betegek fennmaradó 20%-át teszi ki, a szenzoros ganglionopathia. A pSS-ben szenvedő betegek gyakran trigeminus neuropátiával jelentkeznek, amely legalább részben a trigeminális ganglionok érintettségének másodlagos következménye lehet. A pontos patofiziológiai mechanizmusok továbbra sem tisztázottak, bár mind vaszkuláris, mind immunközvetített mechanizmusok szerepet játszanak (36). Gyakori a vékonyrost-neuropathia, mely distális, szimmetrikus fonákérezést, allodyniát okoz.

Központi idegrendszeri érintettség ritkábban fordul elő. A leggyakoribb manifesztációk a kognitív zavarok, aszeptikus agyhártyagyulladás, epilepsziás rohamok, fejfájás, myelitis transversa, látóideg-gyulladás, disszeminált encephalopathia és a sclerosis multiplexre emlékeztető központi idegrendszeri elváltozások (37).

#### 3.2.2.8. Kardiovaszkuláris érintettség

A szív- és érrendszer érintettsége ritkábban figyelhető meg ezeknél a betegeknél. Akut pericarditis és myocarditis, cardiomyopathia, pulmonalis artériás hypertonia, ingervezetési zavarok ritkán fordulnak elő. A legismertebb szív eredetű szövődmény a pozitív anti-Ro/SSA antitestekkel összefüggő congenitális szívblokk, amely az újszülöttkori lupus egyik megnyilvánulása. Ez az állapot azonban viszonylag ritka felnőtteknél, mivel a felnőtt pitvar-kamrai (AV) csomó már viszonylag ellenálló az Ro/SS-A és La/SS-B ellenes autoantitestek káros hatásaival szemben (38,39).

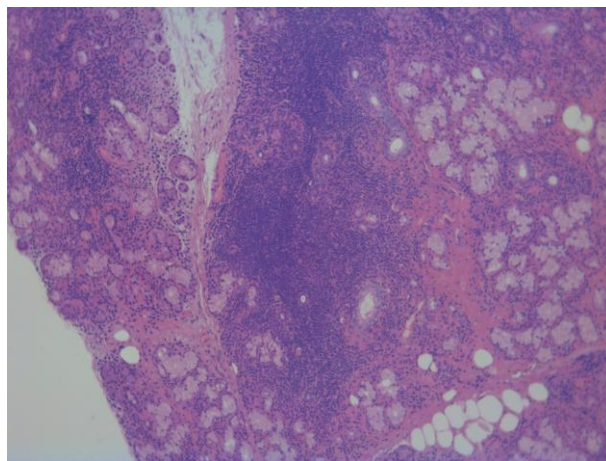
#### 3.2.2.9. Lymphoproliferatív szövődmények

Monoklonális gammopathia, lymphadenopathia alakulhat ki a betegek egy részénél. A betegeknél nagyobb a B-sejtes non-Hodgkin limfóma kialakulásának kockázata is. Az SS kialakulása esetén a NHL a legveszélyesebb szövődmény, amely a betegek 5–10%-át érinti. Leggyakrabban extranodalis marginalis zóna típusú B-sejtes nyálkahártya-asszociált nyirokszövet (MALT) limfóma alakul ki, ritkábban az agresszív diffúz nagy B-sejtes limfóma (DLBCL) (40).

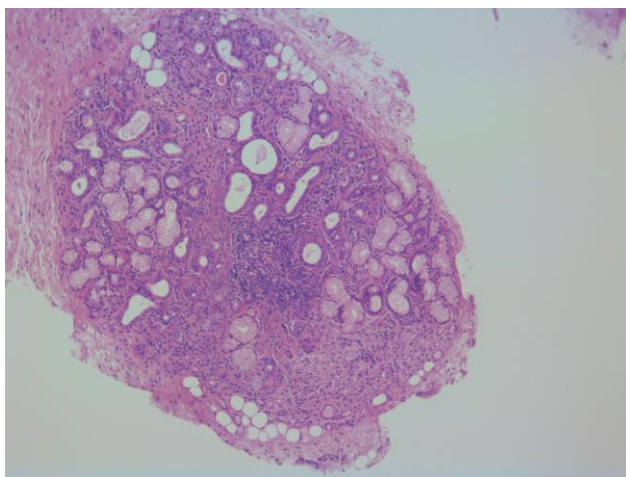
### 3.3 Diagnózis

A Sjögren-betegség a 2016-os American College of Rheumatology (ACR)/ European Alliance of Associations for Rheumatology (EULAR) kritériumrendszer alapján klasszifikálható, amit az 1. táblázat foglal össze. Ez a kritériumrendszer egyértelműbb a korábbiakhoz képest, és csak az objektív adatokat veszi figyelembe a diagnózis felállításához. Kiemelendő, hogy a kritériumok csak azokra a betegekre alkalmazhatók, akiknek legalább egy szem- vagy szájszárazságra utaló tünete van, vagy a később említendő betegségaktivitási doménok közül legalább egynél kimutatható valamilyen aktivitás (41).

A kisnyálmirigy-biopszia egy fontos technika, amelyet több mint 50 éve alkalmaznak a fokális limfocitás sialoadenitis felmérésére SS gyanúja esetén. Ennek során az alsó ajak belső felszínének laterális részéről helyi érzéstelenítést követően 5-10 kisnyálmirigyvet távolítanak el. A minták mirigyfelületének legalább 4 mm<sup>2</sup>-nek kell lennie (lehetőleg 10–20 mm<sup>2</sup>, mivel a kisebb minták túlbecsülhetik a fókuszpontszámokat), és  $\geq 50$  sejtszámú limfocitás góccal kell rendelkezniük (6. és 7. ábra) (42,43).

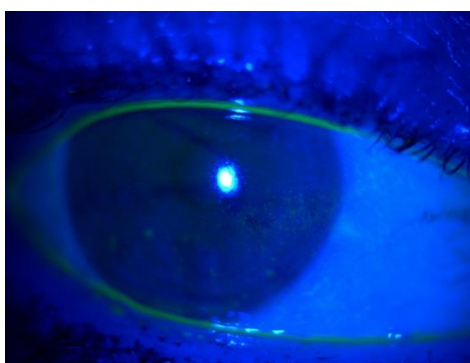


6. ábra: Gócos, intenzív lympho-plasmocytás infiltráció kisnyálmirigy biopsziás mintában (HE, 10x) (18)



7. ábra: Kisnyálmirigy biopsziás minta: a ductusok és az acinusok körül lymphocytás infiltráció, enyhe interstitialis fibrosissal és ductustágulattal (HE, 10x) (18)

A KCS szemfestéssel történő objektív értékelése is több osztályozási rendszeren ment keresztül, amelyek alapjául a van Bijsterveld Rose Bengal alapú szemikvantitatív pontszáma szolgált (44). A szemfelszín károsodásának kimutatására szolgál az Ocular Staining Score (OSS) pontrendszer, melynek során fluoreszcein festéket használnak a szaruhártya sérülésének kimutatására, valamint lisszamin-zöld festéket a conjunctiva sejt-károsodásának és gyulladt területeinek kimutatására, ezt követően szemfestődési pontszámot adnak meg (8. ábra) (45).



8. ábra: Károsodott cornea felszín fluorescein festéssel (18)

A szem könnytermelésének mennyiségi mérése a Schirmer-tesztel történik. Az alsó szemhéj külső harmadánál a szemhéjszélbe helyezük a speciális papírcsíkot, majd a beteg 5

percre lecsukja a szemét. Ezt követően megmérjük, hogy a papírcsík hány milliméternyit nedvesedett át. Kóros mértékű szemszárazságról 5mm/5perc alatti értéknél beszélhetünk (9. ábra)(46).



9. ábra: Schirmer-teszt kivitelezése (18)

A nyáltermelés mérése (sialometria) széles körben alkalmazott módszer a xerostomia diagnosztizálására. Többféle nyálgyűjtési módszer ismert, melyek két típusba sorolhatók: a szájból jelen lévő nyál gyűjtése, amelyet teljes nyál technikának neveznek (az összes nyálmirigy váladékának kombinált vizsgálata), és közvetlenül egy adott nyálmirigyből történő mintavétel (47). Megkülönböztetünk nem stimulált és stimulált nyáltermelés mérést. A diagnózis felállításához az előbbi szükséges, melynek során a beteg a mérés előtti másfél órában nem eszik, nem iszik, nem dohányzik, nem mos fogat, nem rágózik, majd 15 percen át egy edénybe üríti nyálát, melyet ezt követően lemérnek. Ezt az időtartamot azonban hosszúnak ítélték, emiatt ma már szinte minden klinikai alkalmazásban a 10 perces időtartamot részesítik előnyben. A legújabb, 2016-os ACR/EULAR kritériumok már nem korlátozzák a gyűjtési időt; a 0,1 ml/perc alatti érték tekinthető kórosnak. A stimulált nyáleválasztás mérése elsősorban a nyálmirigyek szekréciós funkcióján alapuló terápiás megközelítés miatt fontos. Ezt minden esetben a nem stimulált nyáltermelés mérés után végzik el. Általában cukormentes rágógumival

végzik a stimulálást, melyet a betegek 60-70 rágás/perc gyorsasággal rágnak, összesen 5 percig, és a nyálat kis kvantumokban mérőedénybe gyűjtik. Ennek megfelelően a nyálmirigyek szekréción hipofunkcióját enyhe ( $> 0,7$  ml/perc), közepes ( $0,1 \sim 0,7$  ml/perc) és súlyos ( $<0,1$  ml/perc) fokozatra osztották. Ennek a fokozat szerinti beosztásnak terápiás konzekvenciája is van (48,49).

Kritérium	Pont
Kisnyálmirigy-biopszia során fokális limfocitás sialoadenitis, $\geq 1$ focus /4 mm <sup>2</sup>	3
Anti-Ro/SS-A pozitivitás	3
Szemfestődési pontszám $\geq 5$ legalább az egyik szemén	1
Schirmer-teszt $\leq 5$ mm/5perc legalább az egyik szemén	1
Nem-stimulált nyálelválasztás $\leq 0.1$ ml/perc	1
Kizárási kritériumok: fej-nyak régió sugárkezelése a kórtörténetben, aktív hepatitis C fertőzés (pozitív PCR), sarcoidosis, amyloidosis, graft versus host betegség, IgG4-hez kötött betegség	

Ha a pontok összege  $\geq 4$ , és nincs jelen kizárási kritérium, a Sjögren-betegség megállapítható.

1. Táblázat: A Sjögren-betegség ACR/EULAR klasszifikációs rendszere

### 3.4 Betegségaktivitás

A beteggondozás, a terápiára adott válasz, illetve az esetleges terápiamódosítás szükségességének minél objektívebb megítélése érdekében elengedhetetlen a betegségaktivitás követése, melyben az EULAR Sjögren-szindróma betegségaktivitási index (ESSDAI) nyújt segítséget (50) (2. táblázat). Ez 12 domént tartalmaz, melyek közül 2 laboratóriumi, 10 pedig a különböző szervi érintettségeket jelentőségük alapján súlyozza, majd további 3-4 alcsoportba sorolja aktivitási szintek alapján. 5 alatti pontszám esetén beszélhetünk alacsony, 5-13 között mérsékelt, 14 fölött magas betegségaktivitásról.

Domén (súly)	Aktivitási szint	Leírás
Általános (3) (infekció, illetve akaratlagos fogyás kizárva)	nincs = 0 alacsony = 1 mérsékelt = 2	az alábbiak hiánya enyhe vagy intermittáló láz/éjszakai izzadás/5-10% fogyás magas láz (>38.5 °C) / >10% fogyás
Lymphadenopathia (4) infekció kizárva	nincs = 0 alacsony = 1 mérsékelt = 2 magas = 3	az alábbiak hiánya ≥ 1 cm nyirokcsomó bárhol vagy ≥ 2 cm inguinalisan ≥ 2 cm bárhol/ vagy ≥ 3 cm inguinalisan / splenomegalia aktuális malignus B-sejt proliferációs kórkép
Glandularis (2) kő/infekció kizárva	nincs = 0 alacsony = 1 mérsékelt = 2	mirigyduzzanat hiánya ≤ 3 cm parotisduzzanat/≤ 2 cm submandibularis/ ≤ 1 cm könnymirigy-duzzanat fentieknél jelentősebb mirigyduzzanat
Ízület (2) osteoarthritis kizárva	nincs = 0 alacsony = 1 mérsékelt = 2 magas = 3	aktív ízületi érintettség hiánya arthralgia, reggeli ízületi merevség >30 perc 1-5 ízületben synovitis ≥ 6 ízületben synovitis
Bőrtünet (3) rég, stabil bőrtünet = 0	nincs = 0 alacsony = 1 mérsékelt = 2 magas = 3	aktív bőrtünet hiánya erythema multiforme limitált vasculitis, bokától distalisan purpura, urticaria vasculitis, subacut cutan lupus kiterjedt vasculitis vagy fekélyek
Tüdő (5) hosszú távú károsodás, dohányzás következményei = 0	nincs = 0 alacsony = 1 mérsékelt = 2 magas = 3	aktív tüdőérintettség hiánya bronchialis érintettség miatti köhögés képző eltérés nélkül vagyILD tünet nélkül effort dyspnoe, (NYHA II), DLCO 40-70%, FVC 60- 80% nyugalmi dyspnoe (NYHA III), DLCO < 40%, FVC < 60%
Vese (5) stabil, hosszú távú károsodás vagy más ok = 0	nincs = 0 alacsony = 1 mérsékelt = 2 magas = 3	nincs aktív tünet RTA, proteinuria 0.5-1 g/nap, GFR ≥ 60ml/min RTA, GFR <60 ml/min, proteinuria 1-1.5 g/nap, extramembranosus glomerulonephritis ≥ 1.5 g/nap proteinuria, hematuria, GFR <60 ml/min, proliferatív glomerulonephritis vagy cryoglobulin- asszociált veseérintettség
Izom (6) szteroid-myopathia kizárva	nincs = 0 alacsony = 1	az alábbiak hiánya enyhe aktív myositis (EMG, MRI vagy biopszia), CK normál határ 2x-esét nem haladja meg

	mérsékelt = 2 magas = 3	mérsékelt aktivitás izomgyengeséggel CK 2-4x aktív myositis gyengeséggel, CK >4x
Perifériás idegrendszer (5) stabil, hosszú távú károsodás vagy más ok = 0	nincs = 0 alacsony = 1  mérsékelt = 2  magas = 3	aktív perifériás idegrendszeri érintettség hiánya enyhe szenzoros axonalis polyneuropathia, n.v. neuralgia enyhe CIDP, enyhe ataxia, további polyneuropathiák, cryoglobulinaemiás vasculitis súlyos CIDP, súlyos ataxia, mononeuritis multiplex, súlyos motoros deficit
Központi idegrendszer (5) stabil, hosszú távú károsodás vagy más ok = 0	nincs = 0 mérsékelt = 2  magas = 3	aktív tünet hiánya kognitív deficit, neuritis optica, sclerosis multiplex- szerű szenzoros tünetek, centralis eredetű agyideg- tünetek agyú vasculitis, TIA, stroke, görcsroham, myelitis transversa, limfocitás meningitis, sclerosis multiplexszerű tünetek motoros deficittel
Hematológia (2) csak autoimmun eredetű, vitamin- vagy vashiány, gyógyszer okozta cytopenia kizárva	nincs = 0 alacsony = 1  mérsékelt = 2  magas = 3	autoimmun cytopenia hiánya neutropenia 1-1.5 G/l, anaemia 100-120 g/l, Thr 100- 150 G/l, lymphopenia 0.5-1 G/l neutropenia 0.5-1 G/l, anaemia 80-100 g/l, Thr 50- 100 G/l, lymphopenia <0.5 G/l neutropenia <0.5 G/l, anaemia <80 g/l, Thr < 50 G/l
Biológiai (1)	nincs = 0 alacsony = 1  mérsékelt = 2	nincs eltérés klonális komponens, hypocomplementaemia, IgG 16- 20 g/l cryoglobulinaemia, IgG >20 g/l, akut kezdetű hypogammaglobulinaemia (IgG < 5g/l)

2. táblázat: EULAR Sjögren-szindróma betegségaktivitási index (ESSDAI)(50)

A klinikai ESSDAI (ClinESSDAI) ugyanazokat a doméneket foglalja magában, mint az ESSDAI, a biológiai kivételével és a további domének súlyozásának megváltoztatásával (51).

A betegek életminőségét egy másik index, az EULAR Sjögren's Syndrome Patient Reported Index (ESSPRI) segítségével lehet felmérni. Ez egy betegek által kitöltött kérdőív, mely a szárazság, fájdalom és fáradtság mértékét egy-egy vizuális analóg skála segítségével méri fel. Az összpontszám a három skála átlagpontszáma, melynek 5 alatti értéke esetén elfogadható tünetállapotról beszélhetünk (52).

Az elmúlt években főként klinikai vizsgálatokban alkalmaznak egyéb összetett mutatókat, melyek a klinikai válaszok meghatározását segítik. Legjelentősebbek a Sjögren's Tool for Assessing Response (STAR) (53) és a Composite of Relevant Endpoints for Sjögren's Syndrome (CRESS) (54), melyek lehetővé teszik a válaszok jobb értékelését alacsony szisztémás betegségaktivitású betegeknél is. Ezek az indexek 5 területet foglalnak magukban: a szisztémás aktivitást (ClinESSDAI), a beteg tüneteit (ESSPRI mérése szerint), a mirigyek érintettségének javulását Schirmer-teszttel, a szemfestődési pontszámmal, a nem stimulált nyáleválasztással, nyálmirigy ultrahanggal és biológiai biomarkerekkel (szérum IgG és RF titerek).

### 3.5. A Sjögren-betegség kezelése, prognózisa

A glanduláris tünetek jelenleg szubsztitúciós terápiával kezelhetőek. A könnypótlás műkönyvekkel, szemkenőccsel kivitelezhető. Lokális immunszuppresszió ciklosporin-A tartalmú szemcseppel lehetséges (55). Terápiarefrakter esetekben könnykonzerválás jöhet szóba, mely történhet reverzibilis vagy irreverzibilis könnypont elzárás útján. Szájtünetek esetén kiemelkedően fontos a gondos szájhigiéné. Az EULAR 2019-es SS kezelésére vonatkozó ajánlásai a nyálmirigyek enyhe szekréción hipofunkciója esetén nem gyógyszeres stimulációt, közepes súlyosságnál gyógyszeres stimulációt, súlyos hipofunkció esetén pedig nyálpótlást ajánl (49). Amennyiben van még stimulálható nyála a betegnek, a nyáltermelés fokozására kell törekednünk, mely történhet cukormentes rágógumival, az alkohol és a koffein kerülésével, gyógyszeresen pedig pilocarpinnal. Egyes vizsgálatokban az almasav fluoriddal és xilittel való alkalmazása, mind spray, mind tabletta formájában, sikeresnek bizonyult a szubjektív tünetek és az objektív sialometriás mérések szempontjából egyaránt (56). Amennyiben nincs stimulálható nyáltermelés, nyálpótlókat, műnyálkészítményeket lehet alkalmazni (57).

Extraglandularis tünetek esetén szisztémás kezelés szükséges, amennyiben legalább mérsékelt aktivitású az egyik ESSDAI domén, vagy az ESSDAI  $\geq 5$ . Nincs evidencia az egyes szervi manifesztációk esetén ajánlott terápiára (49). A glükokortikoidokat a szisztémás betegség kontrollálásához szükséges minimális dózisban és a lehető legrövidebb ideig kell alkalmazni. Az immunszuppresszív szerek, mint például a leflunomid, metotrexát, azatioprin,

mikofenolát vagy ciklofoszfamid, valamint a biológiai terápiák, mint például a rituximab másod-/harmadvonalbeli lehetőségek azoknak a betegeknek, akik intoleránsak vagy rezisztensek a glükokortikoidokra, súlyos betegségben szenvednek, vagy akiknél hosszú távú glükokortikoid-használat várható (58). Súlyos, terápiarefrakter esetekben plazmaferézis, intravénás immunglobulin, rituximab adása jön szóba.

Az elmúlt időszakban jobban megismert patomechanizmusnak köszönhetően számos új, célzott terápiás lehetőséget próbálnak klinikai vizsgálatok kereti között. Ezek a potenciális kezelések egyrészt célozhatják az interferon útvonalat több módon is. Ez megvalósulhat a TLR-ok aktiválódásának megakadályozásával, a pDC-k aktivációjának gátlásával, az I. típusú IFN receptor gátlásával (anifrolumab, melyet SLE-ben már törzskönyveztek), valamint JAK/STAT útvonal gátlásával (9).

Az új lehetőségek irányulhatnak célzottan a B-sejtek ellen is, mely megvalósulhat B-sejt deplécióval, B-sejt felszíni markerek célzásával, a B-sejtes jelátvitel gátlásával vagy antitest deplécióval. Nem utolsósorban klinikai vizsgálatok vannak folyamatban, melyek a B-és T-sejtek kostimulációjának gátlását célozzák meg. CAR-T sejtes terápia még gyerekcipőben jár az SS területén, de ígéretesnek tűnik (9).

A Sjögren-betegség általában jóindulatú lefolyású, de a betegek prognózisát jelentősen ronthatják a szisztémás tünetek. A vasculitis, az ILD, a hypocomplementaemia és a cryoglobulinémia szignifikánsan megnövekedett mortalitási kockázattal jár, akárcsak az anti-La/SS-B pozitivitás, az idősebb életkor és a férfi nem (59).

## 4. Célkitűzések

A Sjögren-betegségben érintett betegek jelentős része szenved ízületi panaszoktól, melyek lehetnek gyulladással vagy nem gyulladással járó 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 gyulladással járó ízületi megnyilvánulásokkal 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.

## 5. Betegek és módszerek

### 5.1. 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: gyulladásoz 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 gyulladásoz ízületi panaszra utaló említés, ők alkották a kontroll csoportot (SS-C), 227 (63.9%) főnél azonosítottunk gyulladásoz ízületi érintettséget. Őket további két csoportra osztottuk aszerint, hogy extraglandularis manifesztációként nem erozív polyarthritiben szenvedtek (SS-pa; n=159; 47.4%) vagy a Sjögren-betegségükhöz rheumatoid arthritis társult (SS-RA; n=68; 19.15%). A betegeket az ACR és EULAR SS (41) és RA (7) 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 erozív 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 erozív elváltozásokat az összehasonlító Rtg vizsgálatokkal, de a klinikai tünetek alapján az gyanítható volt, MR-vizsgálatot végeztünk ennek bizonyítására. Mivel a gyulladásoz ízületi manifesztációk jellemzésére törekedtünk, az osteoarthrosisban szenvedő betegeket a kontroll csoportba soroltuk, ahol a betegek a gyulladásoz 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 (50).

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 gyulladásos ízületi érintettség, melyek közül 73 (44.5%) főnél polyarthrititis 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, rheumatoid faktor izotípus szintjeik, további laboratóriumi paraméterek, betegségfennállás időtartama, betegségaktivitás mértéke, extraglandularis manifesztációi és társuló betegségek alapján hasonlítottuk össze. Az immunglobulin szintek és a rheumatoid 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.

## 5.2. 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.

## 5.3. Statisztikai analízis

### 5.3.1. 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 tesztek 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.

### 5.3.2. 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 (60). A kategorikus változókat Pearson chi-négyzet próbával vagy Fisher-féle egzakt tesztel 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.

## 6. Eredmények

### 6.1. Gyulladásos ízületi manifesztációk jellemzése

#### 6.1.1. 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 (3. táblázat).

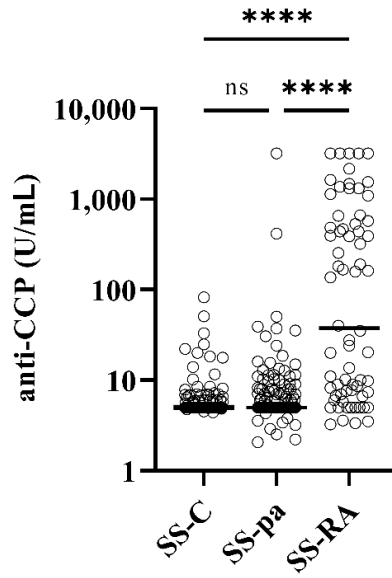
Paraméterek	SS-C	SS-pa	SS-RA	SS-C vs. SS-pa	SS-C vs. SS-RA	SS-pa vs. SS-RA
Férfi nem	13 (10.2%)	8 (5%)	3 (4.4%)	0.1133	0.2719	1.0000
Életkor (medián év)	68	63	65.5	<b>0.0140</b>	1.0000	0.2273
Anti-CCP (U/mL)	5	5	37.5	1.0000	<b>&lt;0.0001</b>	<b>&lt;0.0001</b>
Anti-CCP pozitívitas	3 (2.3%)	7 (4.4%)	36 (52.9%)	0.5223	<b>&lt;0.0001</b>	<b>&lt;0.0001</b>
RF (IU/mL)	10	10	30.5	1.0000	<b>&lt;0.0001</b>	<b>&lt;0.0001</b>
RF pozitívitas	45 (35.4%)	54 (34.2%)	48 (70.6%)	0.8248	<b>&lt;0.0001</b>	<b>&lt;0.0001</b>
ANA pozitívitas	70 (54.7%)	94 (59.1%)	40 (58.8%)	0.4507	0.5786	0.9669
Anti-Ro/SS-A (U/mL)	10	10	10	1.0000	1.0000	1.0000
Anti-Ro/SS-A pozitívitas	49 (38.3%)	65 (40.9%)	26 (38.2%)	0.6546	0.9950	0.7095
Anti-La/SS-B (U/mL)	10	10	10	1.0000	0.3889	0.4855
Anti-La/SS-B pozitívitas	34 (26.6%)	44 (27.7%)	12 (17.6%)	0.8335	0.1610	0.1085
CRP (mg/L)	2.6	2.2	2.6	1.0000	1.0000	1.0000
CRP > 5 mg/L	30 (23.4%)	43 (27%)	23 (33.8%)	0.4990	0.1308	0.3395
ESR (mm/h)	20	18	22	1.0000	0.8268	0.3462
ESR > 20 mm/h	70 (54.7%)	79 (49.7%)	41 (60.3%)	0.4083	0.5450	0.1499
WBC (G/L)	6.15	6.25	6.15	1.0000	1.0000	1.0000

WBC abnormális	25 (19.5%)	34 (21.4%)	16 (23.5%)	0.6656	0.5677	0.9297
IgG (g/L)	10.7	10.7	10.3	1.0000	0.2748	0.7956
IgG abnormális	32 (25%)	31 (19.5%)	12 (17.6%)	0.4397	0.1305	0.3840
Raynaud-jelenség	27 (21.1%)	52 (33.3%)	19 (27.9%)	<b>0.0245</b>	0.2929	0.4417
Tüdőérintettség	10 (7.8%)	25 (16.4%)	15 (22.1%)	<b>0.0323</b>	<b>0.0065</b>	0.3473
Hashimoto-thyreoiditis	28 (21.9%)	22 (13.8%)	11 (16.2%)	0.0857	0.4524	0.6828
Veseérintettség	7 (5.5%)	16 (10.1%)	10 (14.9%)	0.1914	<b>0.0335</b>	0.3611
Lymphadenopathia	4 (3.1%)	9 (5.7%)	4 (5.9%)	0.3978	0.4531	1.0000
Bőrérintettség	33 (25,8%)	52 (32,7%)	25 (36,8%)	0,2419	0,1388	0,6464
Társuló autoimmun betegségek	39 (30.5%)	52 (33.3%)	19 (27.9%)	0.6137	0.7451	0.4417
Társuló nem autoimmun betegségek	45 (35.2%)	60 (38.4%)	21 (30.9%)	0.6233	0.6344	0.2959

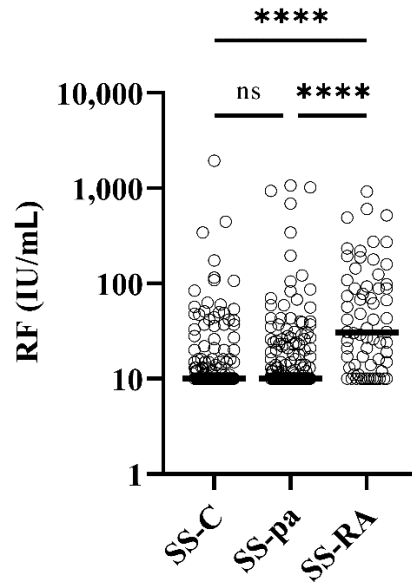
3. Táblázat: A betegcsoportok jellemzői

### 6.1.2. 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 (3. táblázat). Mind az anti-CCP (10. ábra), mind a rheumatoid faktor (11. ábra) 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.



10. ábra: A betegcsoportok anti-CCP szintjei



11. ábra: A betegcsoportok RF szintjei

### 6.1.3. 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 polyarthritisen 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 (3. táblázat). 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 (3. táblázat). 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 (3. táblázat).

### 6.1.4. Terápia

A betegeknél alkalmazott gyógyszereket a 4. táblázat foglalja össze. Az alkalmazott terápiaik 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 gyulladással járó ízületi manifesztációval rendelkező csoportban, míg

ez a terápia gyakoribb volt az SS-RA betegeknél, mint az SS-pa csoportban. Leflunomid kizárólag a reumatoid arthritisben szenvedő betegek terápiájában fordult elő.

Terápiák	SS-C n=129	SS-pa n=159	SS-RA n=68	SS-pa vs. SS-C	SS-RA vs. SS-C	SS-RA vs. SS-pa
Glükokortikoidok	35 (27.3%)	51 (32.1%)	50 (73.5%)	0.4373	< <b>0.0001</b>	< <b>0.0001</b>
Metotrexát	4 (3.1%)	20 (12.6%)	25 (36.8%)	<b>0.0045</b>	< <b>0.0001</b>	< <b>0.0001</b>
Leflunomid	0 (0%)	0 (0%)	25 (36.8%)	-	-	-
Szulfaszalazin	3 (2.3%)	14 (8.8%)	3 (4.4%)	<b>0.0236</b>	0.4198	0.4085
Azatioprin	8 (6.3%)	17 (10.7%)	2 (2.9%)	0.2113	0.4986	0.0666
Antimaláriás szerek	24 (18.8%)	49 (30.8%)	17 (25%)	<b>0.0209</b>	0.3571	0.4272

4.Táblázat: A betegek kezelésénél alkalmazott gyógyszerek

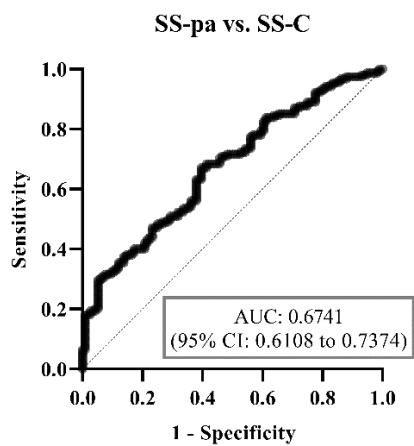
#### 6.1.5. Bináris multiparaméteres logisztikus regressziós modell és ROC-görbe analízis

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 (5. táblázat).

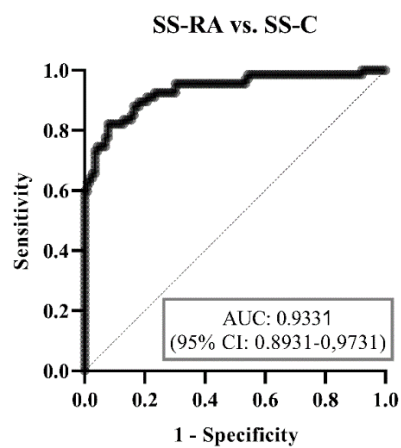
Paraméterek	SS-RA versus SS-C			SS-pa versus SS-C			SS-RA versus SS-pa		
	Esélyhányados	P érték	Szign.	Esélyhányados	P érték	Szign.	Esélyhányados	P érték	Szign.
Életkor	<b>0.96 (0.94 - 0.98)</b>	<b>&lt;0.0001</b>	****	1 (0.99 - 1.01)	0.5414	ns	<b>0.97 (0.95 - 0.98)</b>	<b>&lt;0.0001</b>	****
Anti-CCP alacsony pozitív	9.49 (0.64 - 245.1)	0.115	ns	2.04 (0.36 - 15.93)	0.4387	ns	4.49 (0.63 - 30.02)	0.1181	ns
Anti-CCP magas pozitív	<b>419.3 (42.67 - 14068)</b>	<b>&lt;0.0001</b>	****	1.73 (0.11 - 48.51)	0.7043	ns	<b>164.6 (31.68 - 1461)</b>	<b>&lt;0.0001</b>	****
RF alacsony pozitív	2.49 (0.59 - 10.69)	0.211	ns	0.93 (0.43 - 2.03)	0.8525	ns	2.06 (0.65 - 6.25)	0.2057	ns
RF magas pozitív	<b>18.73 (3.91 - 111.5)</b>	<b>0.0005</b>	***	1.27 (0.48 - 3.39)	0.6283	ns	<b>13.5 (3.87 - 51.97)</b>	<b>&lt;0.0001</b>	****
Anti-SS-A/Ro60 pozitív	<b>5.92 (1.27 - 30.72)</b>	<b>0.0267</b>	*	1.74 (0.73 - 4.3)	0.2176	ns	<b>6.04 (1.74 - 22.73)</b>	<b>0.0057</b>	**
Anti-SS-B/La pozitív	<b>0.06 (0.01 - 0.36)</b>	<b>0.0035</b>	**	0.73 (0.28 - 1.87)	0.509	ns	<b>0.05 (0.01 - 0.2)</b>	<b>&lt;0.0001</b>	****
Raynaud-jelenség	<b>3.42 (1.13 - 11.06)</b>	<b>0.0328</b>	*	<b>2.01 (1.12 - 3.68)</b>	<b>0.0206</b>	*	1.63 (0.65 - 4.19)	0.2997	ns
Tüdőérintettség	<b>11.55 (2.14 - 71.76)</b>	<b>0.0057</b>	**	<b>3.02 (1.2 - 8.44)</b>	<b>0.0246</b>	*	1.36 (0.4 - 4.34)	0.611	ns
Hashimoto-thyreoiditis	0.77 (0.2 - 2.68)	0.686	ns	0.61 (0.3 - 1.21)	0.1574	ns	1.9 (0.59 - 5.75)	0.2644	ns
Veseérintettség	3.42 (0.63 - 18.89)	0.1491	ns	1.65 (0.59 - 4.93)	0.3477	ns	<b>4.67 (1.07 - 20.06)</b>	<b>0.037</b>	*
Lymphadenopathia	0.18 (0 - 14.55)	0.4396	ns	1.86 (0.43 - 9.95)	0.4251	ns	0.14 (0.01 - 1.06)	0.0697	ns
Bőrérintettség	1.46 (0.44 - 4.59)	0.5198	ns	1.28 (0.7 - 2.35)	0.4291	ns	0.72 (0.28 - 1.76)	0.4753	ns
Társuló autoimmun betegségek	0.73 (0.19 - 2.63)	0.6361	ns	1.05 (0.58 - 1.9)	0.8693	ns	0.68 (0.25 - 1.78)	0.4446	ns
Társuló nem autoimmun betegségek	1.56 (0.47 - 5.23)	0.4647	ns	1.03 (0.59 - 1.82)	0.9096	ns	1.14 (0.45 - 2.86)	0.7746	ns
Férfi nem	0.07 (0 - 1.01)	0.1148	ns	0.53 (0.18 - 1.49)	0.2351	ns	0.28 (0.02 - 2.33)	0.2953	ns
ANA nem nukleáris homogén	1 (0.19 - 5)	0.9971	ns	1.47 (0.67 - 3.27)	0.3419	ns	0.43 (0.11 - 1.59)	0.2137	ns
ANA nukleáris homogén	3.65 (0.7 - 19.27)	0.1205	ns	1.66 (0.73 - 3.88)	0.232	ns	1.15 (0.35 - 3.66)	0.8184	ns
CRP pozitív	1.03 (0.31 - 3.32)	0.9647	ns	0.84 (0.43 - 1.65)	0.6141	ns	1.12 (0.4 - 3.05)	0.8207	ns
ESR pozitív	1.21 (0.31 - 4.86)	0.7792	ns	0.79 (0.43 - 1.45)	0.4556	ns	1.03 (0.4 - 2.62)	0.9594	ns
WBC alacsony	0.3 (0.05 - 1.34)	0.1355	ns	0.79 (0.36 - 1.72)	0.5451	ns	1.17 (0.32 - 4.07)	0.8108	ns
WBC magas	1.21 (0.03 - 20.06)	0.9015	ns	2.41 (0.68 - 10.07)	0.1903	ns	0.31 (0.02 - 2.78)	0.3548	ns
IgG alacsony	0.67 (0.08 - 4.09)	0.6825	ns	0.42 (0.16 - 1.08)	0.0734	ns	0.43 (0.06 - 2.23)	0.3391	ns
IgG magas	<b>0.03 (0 - 0.25)</b>	<b>0.0028</b>	**	0.83 (0.3 - 2.26)	0.7093	ns	0.23 (0.03 - 1.27)	0.1091	ns

5. Táblázat: A betegcsoportok esélyhányadosai a bináris logisztikus regressziós modellben

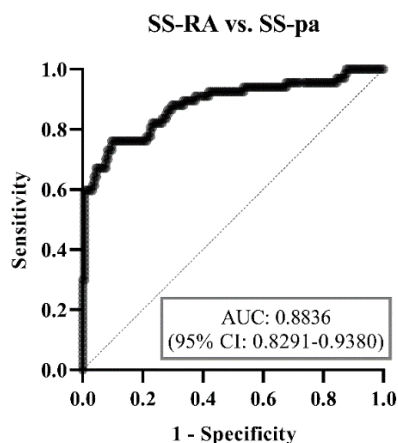
A ROC-analízis segítségével láthatjuk, hogy a bináris multiparametrikus logisztikus regressziós modell diagnosztikai pontossága az SS-C vs. SS-pa betegeknél volt a leggyengébb, (AUC = 0.6741, 12. ábra), a legjobb pedig az SS-C és az SS-RA csoportok megkülönböztetésében (AUC = 0.9331, 13. ábra). A gyakorló orvosok számára legfontosabb kérdésben, azaz az SS-pa betegek és az SS-RA betegek megkülönböztetése tekintetében a diagnosztikai pontosság jó volt (AUC = 0.8836, 14. ábra), és ami még fontosabb, jobb, mint az anti-CCP teszt önmagában (AUC = 0.8083, a ROC-görbe nem látható).



12. ábra Bináris logisztikus regressziós modell ROC görbe elemzése SS-pa vs. SS-C csoportokra vonatkozóan



13. ábra: Bináris logisztikus regressziós modell ROC görbe elemzése SS-RA vs. SS-C csoportokra vonatkozóan



14. ábra: Bináris logisztikus regressziós modell ROC görbe elemzése SS-pa vs. SS-RA csoportokra vonatkozóan

## 6.2 Rheumatoid faktor izotípusok vizsgálata

### 6.2.1. 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 (6. táblázat).

	SS	SS+pa	SS+RA	<i>p</i> -érték	Hatásnagyság
Betegek ( <i>n</i> = 164)	45 (27.4%) [20.8–34.9%]	73 (44.5%) [36.8–52.5%]	46 (28%) [21.3–35.6%]		
Női nem	42 (93.3%)	71 (97.3%)	45 (97.8%)	0.445	$V = 0.099$
Életkor (évek)	58.9 ± 14.1	60 ± 10.1	63.3 ± 10.8	0.156	$\eta^2 = 0.023$
Betegségfennállási idő (évek)	11 (9–15)	11 (8–19)	13 (10–20)	0.094	$\eta^2 = 0.017$
IgA (g/L)	2.1 (1.6–3)	2.4 (1.7–3.2)	2.2 (1.7–3.2)	0.874	$\eta^2 = 0.011$
IgG (g/L)	13.3 (10.3–19.2) <sup>3</sup>	11.9 (9.4–17.3) <sup>3</sup>	10.5 (8.5–11.6) <sup>1,2</sup>	<b>0.004</b>	$\eta^2 = 0.055$
IgM (g/L)	0.9 (0.7–1.6)	1.1 (0.8–1.9)	1 (0.7–1.3)	0.156	$\eta^2 = 0.011$
CRP (mg/L)	2 (0.9–5.3)	2 (1.1–3.9)	2.4 (1.2–5.6)	0.430	$\eta^2 = 0.002$

RF (IU/mL)	26 (14–47)	23 (13–40)	28 (12–89)	0.437	$\eta^2 = 0.002$
------------	------------	------------	------------	-------	------------------

A demográfiai adatokat gyakoriságként (%), átlag  $\pm$  SD vagy mediánként (IQR) adtuk meg. A laboratóriumi paramétereket mediánként (IQR) adtuk meg. A 0.05-nél kisebb P-értékeket félkövérrel jelöltük.

1. Szignifikánsan eltér az SS csoporttól.
2. Szignifikánsan eltér az SS+pa csoporttól.
3. Szignifikánsan eltér az SS+RA csoporttól.

6. táblázat: A betegcsoportok demográfiai adatai és laboratóriumi paraméterei.

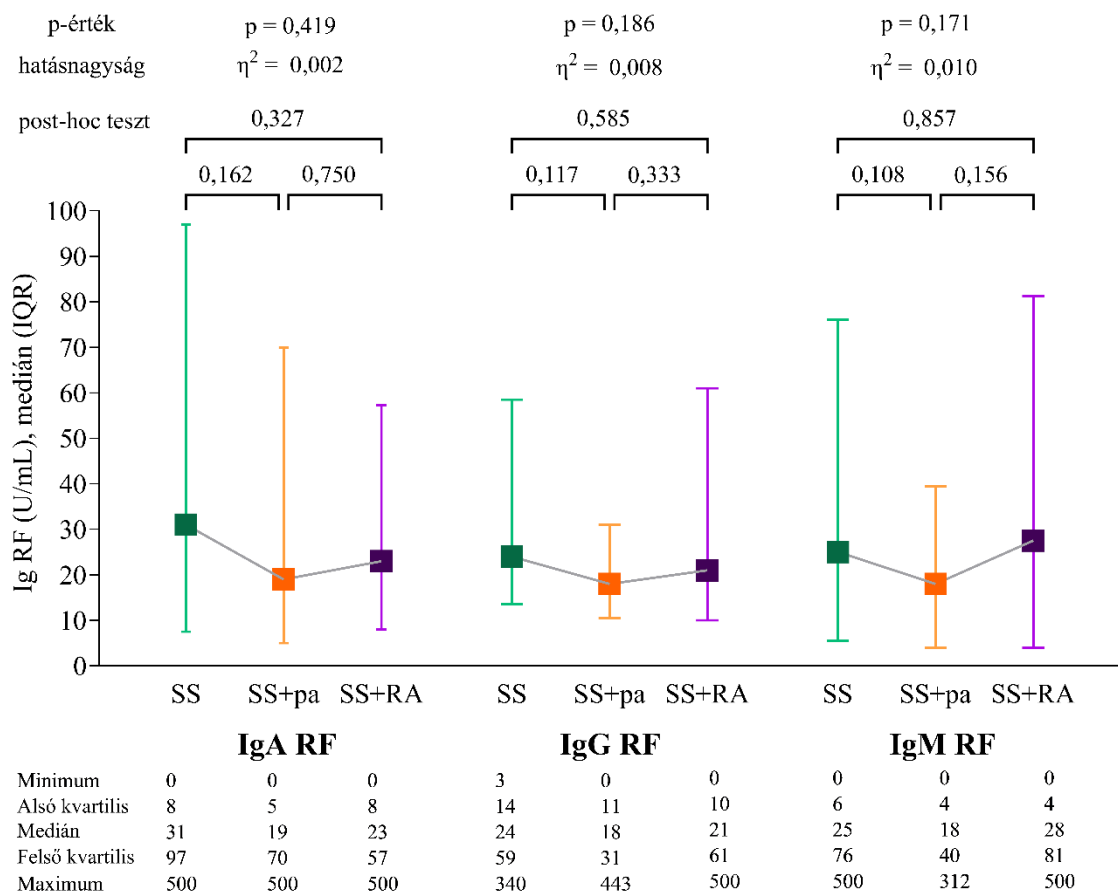
### 6.2.2. Laboratóriumi paraméterek

#### 6.2.2.1. 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. Az IgG-szintnél erősebb hatás látható ( $\eta^2=0.055$ ), ami azt jelzi, hogy az SS csoporttagság részben magyarázza az eltérést. Minden más változónál a hatásnagyság nagyon alacsony vagy elhanyagolható, ami azt jelzi, hogy ezek a paraméterek nem segítenek jelentősen elkülöníteni a három betegcsoportot (6. táblázat).

#### 6.2.2.2. 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. A hatásnagyság minden RF izotípus esetén kicsi volt, mely azt támasztja alá, hogy az izotípusok szintje önmagában nem segít a betegcsoportok elkülönítésében (15. ábra).

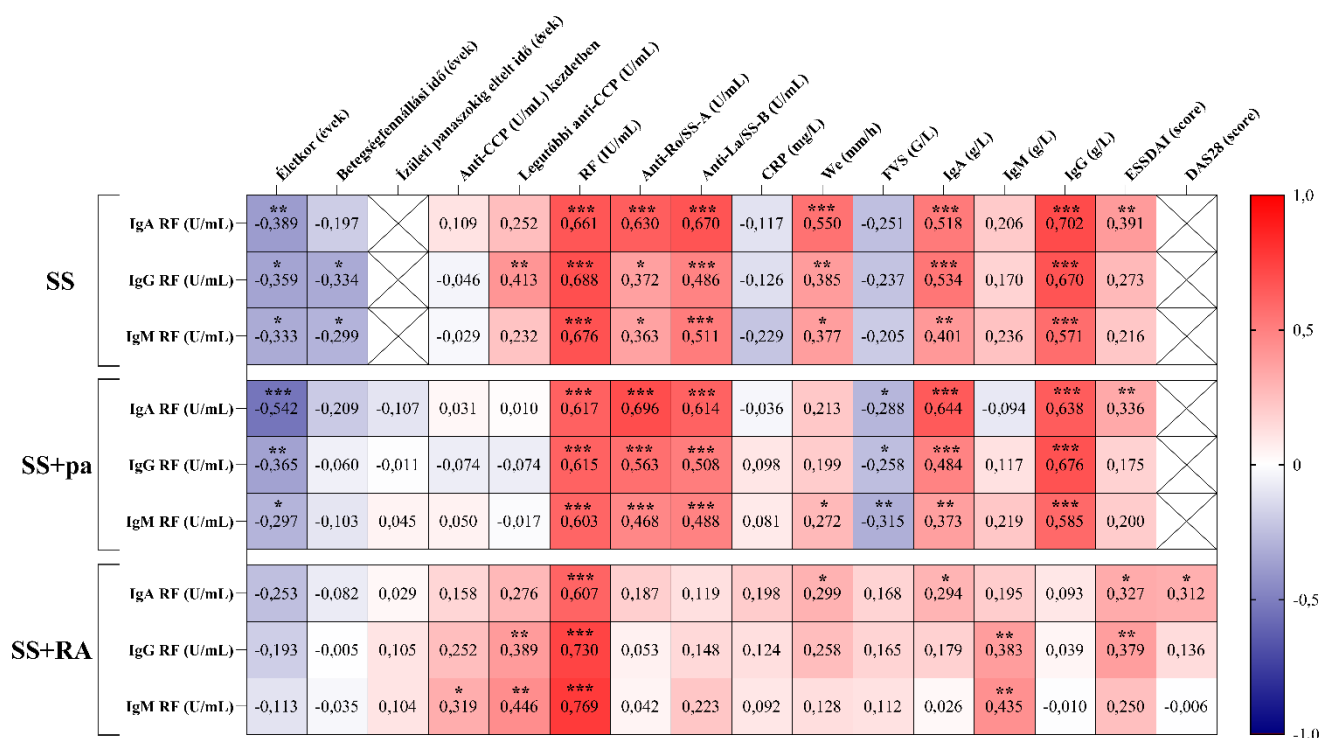


15. ábra: A betegcsoportok IgA RF, IgG RF és IgM RF szintjei

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

A korrelációs mátrix a 16. ábrán látható. 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

betegeknél. Ahogy az várható volt, minden RF izotípus szignifikáns pozitív korrelációt mutatott a reumatoid 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 betegeknél. 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-betegeknél is korreláltak az ESSDAI-értékekkel.



16. ábra: Az RF-ek Ig-osztályai és a betegség-specifikus paraméterek közötti kapcsolat korrelációs mátrixa az egyes betegcsoportokban.

#### 6.2.2.4. 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 (7. táblázat).

	IgA RF			IgG RF			IgM RF		
	Pozitív (n=89)	Negatív (n=75)	p	Pozitív (n=83)	Negatív (n=81)	p	Pozitív (n=83)	Negatív (n=81)	p
<b>Betegcsoportok, n(%)</b>									
SS	29 (32.6)	16 (21.3)	0.108	25 (30.1)	20 (24.7)	0.436	25 (30.1)	20 (24.7)	0.436
SS+pa	35 (39.3)	38 (50.7)	0.145	33 (39.8)	40 (49.4)	0.215	33 (39.8)	40 (49.4)	0.215
SS+RA	25 (28.1)	21 (28)	0.990	25 (30.1)	21 (25.9)	0.550	25 (30.1)	21 (25.9)	0.550
<b>Demográfiai adatok</b>									
Életkor (évek), átlag±SD	56.8±11.9	65.2±9.3	<b>&lt;0.001</b>	57.4±12.7	63.9±9.3	<b>&lt;0.001</b>	58±12.4	63.2±10.1	<b>0.004</b>
Betegségfennállási idő (évek), median (IQR)	11 (8-15)	13 (10-21)	<b>0.013</b>	13 (9-20)	13 (9-20)	0.217	11 (8-18)	12 (9-19)	0.349
<b>Betegség-specifikus adatok, median (IQR)</b>									
Ízületi panaszok megjelenéséig eltelt idő (évek)	0 (-1 - 2)	0 (0-2)	0.465	0 (-0.5 - 2)	0 (-0.5 - 2)	0.738	0 (-1 - 2)	0 (-1 - 2)	0.952
DAS28 (pontszám)	3 (2-3)	2 (2-3)	0.051	2 (2-3)	3 (2-3)	0.843	2 (2-3)	3 (2-3)	0.869
ESSDAI (pontszám)	2 (1-4)	1 (0-2)	<b>&lt;0.001</b>	2 (1-4)	1 (0-2)	<b>0.005</b>	2 (1-4)	1 (0-2)	<b>0.028</b>

<i>Laboratóriumi paraméterek, n(%)</i>									
Kezdeti anti-CCP (+)	23 (26.1)	8 (10.7)	<b>0.012</b>	21 (25.6)	10 (12.3)	<b>0.031</b>	22 (26.8)	9 (11.1)	<b>0.011</b>
Legutóbbi anti-CCP (+)	21 (23.6)	11 (14.7)	0.151	22 (26.5)	10 (12.3)	<b>0.022</b>	22 (26.5)	10 (12.3)	<b>0.022</b>
RF (+)	82 (92.1)	38 (50.7)	<b>&lt;0.001</b>	75 (90.4)	45 (55.6)	<b>&lt;0.001</b>	78 (94)	42 (51.9)	<b>&lt;0.001</b>
anti-Ro/SS-A (+)	70 (78.7)	22 (29.3)	<b>&lt;0.001</b>	54 (65.1)	38 (46.9)	<b>0.019</b>	55 (66.3)	37 (45.7)	<b>0.008</b>
anti-La/SS-B (+)	55 (61.8)	11 (14.7)	<b>&lt;0.001</b>	45 (54.2)	21 (25.9)	<b>&lt;0.001</b>	49 (59)	17 (21)	<b>&lt;0.001</b>
ANF (+)	80 (89.9)	37 (49.3)	<b>&lt;0.001</b>	66 (79.5)	51 (63)	<b>0.019</b>	69 (83.1)	48 (59.3)	<b>0.001</b>
CRP (magas)	26 (29.2)	16 (21.3)	0.249	23 (27.7)	19 (23.5)	0.533	23 (27.7)	19 (23.5)	0.533
ESR (magas)	44 (49.4)	20 (26.7)	<b>0.003</b>	45 (54.2)	19 (23.5)	<b>&lt;0.001</b>	44 (53)	20 (24.7)	<b>&lt;0.001</b>
WBC (normal)	54 (60.7)	54 (72)	0.128	50 (60.2)	58 (71.6)	0.125	51 (61.4)	57 (70.4)	0.228

7. Táblázat: Az IgA RF, IgG RF és IgM RF pozitív és negatív csoportjainak összehasonlítása.

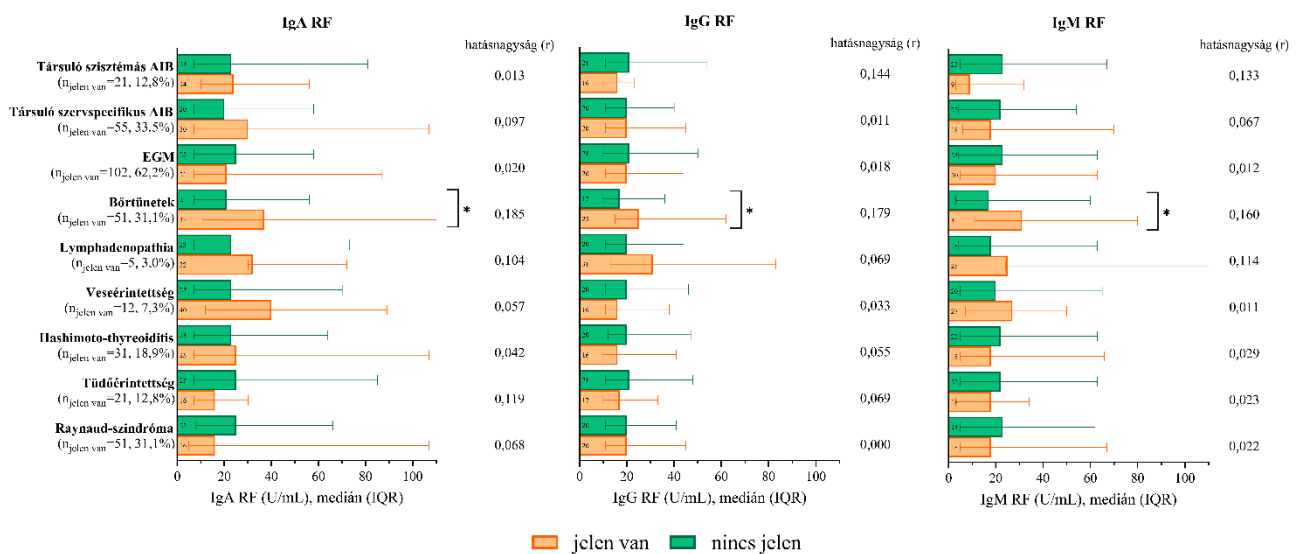
A folyamatban lévő immunmoduláns vagy immunszuppresszív gyógyszerek rheumatoid faktor izotípus szintjére gyakorolt hatását tekintve nem találtunk szignifikáns különbséget a felhasznált gyógyszerek gyakorisága és az RF izotípusok előfordulása között, az egyetlen kivétel a szulfaszalazin volt, amely szignifikánsan ritkábban fordult elő az IgG RF pozitív betegek terápiájában a negatívakhoz képest (8. táblázat).

	IgA RF			IgG RF			IgM RF		
	Pozitív (n=89)	Negatív (n=75)	P	Pozitív (n=83)	Negatív (n=81)	P	Pozitív (n=83)	Negatív (n=81)	P
<b>Gyógyszerek, n (%)</b>									
Glükokortikoidok	48 (53.9)	31 (41.3)	0.108	42 (50.6)	37 (45.7)	0.528	42 (50.6)	37 (45.7)	0.528
Metotrexát	24 (27)	15 (20)	0.297	21 (25.3)	18 (22.2)	0.643	20 (24.1)	19 (23.5)	0.923
Leflunomid	11 (12.4)	7 (9.3)	0.537	11 (13.3)	7 (8.6)	0.345	10 (12)	8 (9.9)	0.656
Szulfaszalazin	2 (2.2)	7 (9.3)	0.081	1 (1.2)	8 (9.9)	<b>0.017</b>	2 (2.4)	7 (8.6)	0.097
Azatioprin	4 (4.5)	4 (5.3)	1.000	5 (6)	3 (3.7)	0.720	5 (6)	3 (3.7)	0.720
Chloroquin	30 (33.7)	22 (29.3)	0.549	25 (30.1)	27 (33.3)	0.658	27 (32.5)	25 (30.9)	0.819
Certolizumab	3 (3.4)	3 (4)	1.000	5 (6)	1 (1.2)	0.210	5 (6)	1 (1.2)	0.210
Tocilizumab	2 (2.2)	1 (1.3)	1.000	2 (2.4)	1 (1.2)	1.000	3 (3.6)	0 (0)	0.246

8. Táblázat: Alkalmazott gyógyszerek az IgA RF, IgG RF és IgM RF pozitív és negatív betegcsoportokban.

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

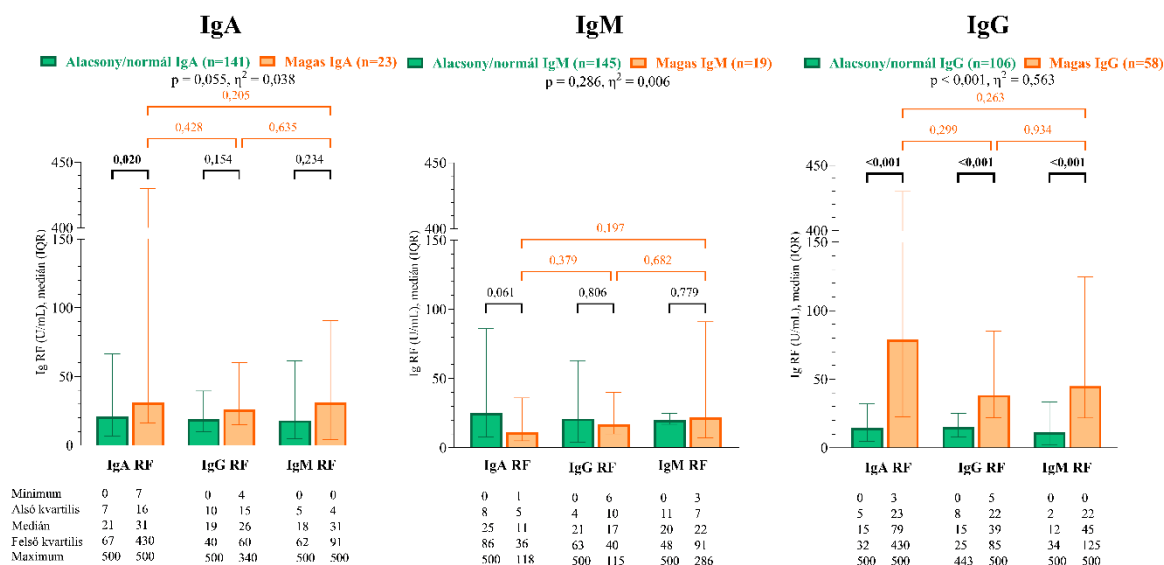
Amennyiben Sjögren-betegséghez társuló bőrtünetek (purpura és vasculitis) voltak jelen, szignifikánsan magasabb RF-szinteket figyeltünk meg az egyes izotípusok esetében, bár a hatásmagnaság alapján mérsékelt hatásra utalt. További extraglanduláris manifesztációk vagy társuló szervspecifikus (Hashimoto-thyreoiditis, 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 (17. ábra).



17. ábra: IgA RF, IgG RF és IgM RF szintek extraglanduláris manifesztációk és társuló autoimmun betegségek esetén

### 6.2.2.6. 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 extrém magas  $\eta^2$  is azt jelzi, hogy a csoporthovatartozás szoros összefüggést mutat az RF izotípus szintekkel. Ez az eredmény statisztikailag és klinikailag is erős kapcsolatot sugall. Az IgA RF szintje szignifikánsan magasabb volt a magas össz-IgA szinttel rendelkező betegeknél. Ilyen jelenséget az össz-IgM szintek esetében nem figyeltünk meg (18. ábra).



18. ábra: Az össz-IgA, IgM és IgG csoportok IgA RF, IgG RF és IgM RF szintjei

### 6.2.2.7. 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. Hatásnagyság alapján a két szignifikáns eredmény klinikailag kiegészítő értékű, de önmagában nem meghatározó diagnosztikai tényező (9. táblázat).

	SS ( <i>n</i> = 45)	SS+pa ( <i>n</i> = 73)	SS+RA ( <i>n</i> = 46)	<i>p</i> -érték	Hatásnagyság ( <i>V</i> )
Magas össz- IgG + magas IgA RF	18 (40%) <sup>2,3</sup>	19 (26%) <sup>1</sup>	8 (17.4%) <sup>1</sup>	<b>0.050</b>	0.191
Specificitás (95% MT)	77.3 (69–83.9)	71.4 (61.4–79.7)	68.6 (59.8–76.3)		
Szenzitivitás (95% MT)	40 (27–54.6)	26 (17.3–37.1)	17.4 (9.1–30.7)		
Normal össz IgG + magas IgM RF	7 (15.6%) <sup>3</sup>	15 (20.5%) <sup>3</sup>	17 (37%) <sup>1,2</sup>	<b>0.039</b>	0.199
Specificitás (95% MT)	73.1 (64.5–80.3)	73.6 (63.8–81.6)	81.4 (73.4–87.4)		
Szenzitivitás (95% MT)	15.6 (7.7–28.8)	20.6 (12.9–31.2)	37 (24.5–51.4)		
Magas total IgG + normal IgM RF	4 (8.9%)	9 (12.3%)	1 (2.2%)	0.128	0.162
Specificitás (95% MT)	91.6 (85.2–95.4)	94.5 (87.8–97.6)	89 (82.1–93.5)		
Szenzitivitás (95% MT)	8.9 (3.5–20.7)	12.3 (6.6–21.8)	2.2 (0.1–11.3)		

1. Szignifikánsan eltér az SS csoporttól.
2. Szignifikánsan eltér az SS+pa csoporttól.
3. Szignifikánsan eltér az SS+RA csoporttól.

9. Táblázat: Bizonyos IgG és IgA RF/IgM RF jellemzők együttes előfordulása a betegcsoportokban.

## 7. 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 arthritisztől (61–63). A korai, pre-erozív RA stádiumban a diagnosztikus markerek és a klinikai kép még nem teljesen kiforrott, s mivel a két betegség patogenetikailag és klinikailag is jelentős átfedést mutatnak, így kifejezetten nehéz megkülönböztetni őket egymástól. Hasonló lehet a szerológiai profiljuk, valamint a korai, nem erozív RA-ban az ízületi panaszok nagyon hasonlíthatnak a Sjögren-betegségben előforduló ízületi manifesztációkhoz. A Rheumatoid Arthritis Kockázati Tényezőivel Foglalkozó Tanulmánycsoport megalkotta az RA kialakulásáig tartó specifikus fázisok meghatározásához használandó terminológiát, melyek a következők: genetikai kockázati tényezők az RA kialakulásához; környezeti kockázati tényezők az RA kialakulásához; szisztémás autoimmunitás, mely RA-hoz társul; arthritis nélküli tünetek; besorolatlan arthritis; RA. Ezen esetekben az arthritis kifejezés klinikailag látható lágyrész duzzanatot vagy folyadékot jelöl. Ezek egy személynél csak olyan fázisok retrospektív leírására használhatóak, akiknél ismertté vált, hogy később kialakult az RA (64). 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 (65). 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 (66).

Munkánk első részében retrospektíven elemeztük összesen 355 SS beteg adatait, akik közül 227-nek volt gyulladásoz ízületi érintettsége. Életkorukat vizsgálva láthattuk, hogy az ízületi panasz nélküli SS betegek szignifikánsan idősebbek voltak, mint a nem erozív polyarthritisszel bíró betegek, kiemelendő, hogy fiatal SS beteg polyarthritise esetén szorosán 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 (67). Eredményeink arra utalnak, hogy a gyulladásoz 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 (67).

Eredményeink alapján bizonyos szervi manifesztációk előfordulása eltér a három betegcsoportban. A tüdőérintettség szignifikánsan gyakrabban fordult elő a gyulladásoz ízületi manifesztációkkal rendelkező csoportokban, mint az SS-C betegeknél. Egy másik vizsgálatban, ahol az ACPA- negatív és az ACPA-pozitív SS betegeket hasonlították össze, a tüdőérintettség szintén szignifikánsan gyakrabban fordult elő az ACPA-pozitív, mint az ACPA-negatív SS betegeknél (4/16 vs. 22/278) (6). Hasonló megfigyeléseket tettek egy másik tanulmányban, ahol az SS-RA betegeket az SS betegekkal hasonlították össze, függetlenül attól, hogy volt-e polyarthritiszük vagy sem (68). 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 betegeknél súlyosabb ízületi gyulladás alakult ki, mint az RA betegeknél; továbbá a bőrtünetek, a láz és a hematológiai rendellenességek is gyakoribbak voltak (69). 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 polyarthritiszben 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-betegekben (70). Egy másik tanulmány eredményei alapján a Raynaud-jelenség kimutatása lehetővé teszi egy olyan alcsoport létrehozását az SS betegeknek, ahol a pSS fiatalabb életkorban és súlyosabb klinikai tünetekkel jelentkezik, beleértve az olyan manifesztációkat, mint a tüdőkárosodás (ILD, PAH) (71).

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 betegeknek, mint az átlagpopulációban (72,73).

A veseérintettség szignifikánsan gyakrabban fordult elő az SS-RA csoportban, mint az SS-C betegeknek. 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 (74,75), míg az RA vesemanifesztációi fokozatosan alakultak ki a betegség kezelésének javulásával párhuzamosan (76).

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 (77).

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 mirigyes tünetek (SS-C csoport) általában nem igényelnek szisztémás kezelést, míg a nem erozív polyarthritiben a fájdalom és a gyulladás általában enyhébb, mint rheumatoid arthritiben. 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 polyarthrititis enyhe formáit kezeltük, az ajánlásoknak megfelelően (49). 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 arthritisbe 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 arthritis, az RF és az anti-CCP jelenléte független kockázati tényezők az SS és az RA közötti átfedésben (78). 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 arthritis pontos eredetét (68) 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 (79,80). 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 (81). Továbbá az ízületi károsodás súlyosabb SS-RA-s betegeknél, mint RA-s betegeknél SS-sel való társulás nélkül (82,83). Számos szerző kiemeli az erozív ízületi gyulladás felismerésének fontosságát az SS betegség lefolyása során (69,82,84), amely a legelőnyösebb a visszafordíthatatlan radiológiai tünetek megjelenése előtt (84). 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 arthritis 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 ( $\geq 3 \times \text{ULN}$ ) javítják tovább a diagnosztikai pontosságot. Mindazonáltal a polyarthritisz szövődésével járó Sjögren-betegségben szenvedő betegeknél a tudatosság indokolttá teszi a rendszeres anti-CCP szűrést, amíg egy megfelelőbb biomarker meg nem jelenik a láthatáron.

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 (3). 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 (85). 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 (86).

Tanulmányunk második felében összesen 164 SS beteg adatait vizsgáltuk, akik közül 119-nek volt gyulladásszerű ízületi érintettség. 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 polyarthritiszben 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 (87). 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 (87). 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 (88). 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 száraz tünetekkel (89).

Eredményeink alapján az RF-szintek erős pozitív korrelációt mutatnak minden RF izotípussal, akár csak 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 (90).

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 (3), 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 (91). 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 (92). 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 (93). 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 (94). Kutatásunk kimutatta, hogy minél magasabb az IgA izotípusú RF értéke, annál aktívabb a betegség az ESSDAI (50) és a DAS28 (95) 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 betegeknél 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 (96); 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 köthető markerek jelenléte gyakoribb ezekben a szeropozitív esetekben, ami súlyosabb betegségfolyásra utal. Eredményeinket megerősítik egy nemrégiben készült, szeropozitív és szeronegatív SS betegeket összehasonlító tanulmány hasonló eredményei (97). 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 betegeknél, ez pedig inkább a rheumatoid arthritisre jellemző, nem pedig a Sjögren-betegségre. Köztudott, hogy az RA-ban az IgM izotípusú RF a legdominánsabb (98), 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 betegeknél. 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 (99). 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 utalt,

hogy a jelenlegi terápiákkal módosítható az autoantitest szint, de ez önmagában korlátozott klinikai relevanciával bír, bár ez a vizsgálat RA-s betegpopulációban történt (100).

## **8. A vizsgálat limitációi**

Vizsgálatunknak legfőbb korlátja a retrospektív jellege, mely csökkentheti a kauzalitás bizonyíthatóságát. Továbbá, a tanulmány első felében az SS és az RA átfedő jellemzői miatt nem számítottunk betegségaktivitási pontszámokat. Egy többközpontú, még több beteget bevonó vizsgálat jelentősebb statisztikai erőt mutathatott volna. 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. A betegségaktivitás és követés hiánya miatt nehéz megmondani, hogy az IgA RF valóban korai jelző, vagy csupán az aktuális betegség súlyosságával korrelál.

## 9. Új megállapítások

1. A Sjögren-betegség és rheumatoid arthritis társulása esetén az ízületi fájdalom megelőzheti az SS diagnózist.
2. Amennyiben egy SS beteg gyulladásoos ízületi fájdalommal bír, a magas anti-CCP-szint a rheumatoid arthritis felé történő progressziót jelzi.
3. Bináris multiparametrikus logisztikus regressziós modellünkben, magas pozitívítású ( $\geq 3 \times \text{ULN}$ ) RF és anti-CCP szinteket használva elfogadható differenciáldiagnosztikai pontosságot értünk el, ahol a jelen lévő veseérintettség és az anti-Ro/SS-A pozitívítás tovább növelte az SS-RA kialakulásának esélyét, míg az anti-La/SS-B pozitívítás csökkentette azt.
4. A magasabb IgG-szint leginkább a Sjögren-betegség velejáráója, és nem a rheumatoid arthritis okozza.
5. Bármely RF izotípus jelenlétében a betegek általában fiatalabbak, súlyosabb a betegséglefolyás, 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 rheumatoid arthritisszel való társulásra utal.

## 10. Összefoglalás

A Sjögren-betegségben szenvedő betegek követése során a társuló rheumatoid arthritis megfelelő időben történő felismerése segít a megfelelő kezelés biztosításában, és ezáltal a csonteróziók 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 pozitívítású ( $\geq 3 \times \text{ULN}$ ) RF és anti-CCP szinteket használva elfogadható differenciáldiagnosztikai pontosságot értünk el, ahol a veseérintettség és az anti-Ro/SS-A pozitívítás tovább növelte az SS-RA kialakulásának esélyét, ezzel szemben az anti-La/SS-B pozitívítás 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.

## 11. Summary

During the follow-up of patients with Sjögren's disease, the recognition of associated rheumatoid arthritis at the right time helps to provide an appropriate treatment and thereby slow down or prevent the progression of bone erosions. However, in everyday practice, it is not always simple to recognize the exact background of recent-onset polyarthritis in a patient with long-standing SS. In our binary multiparametric logistic regression model, using high-positive ( $\geq 3 \times \text{ULN}$ ) RF and anti-CCP levels, an acceptable level of differential diagnostic accuracy was achieved, where kidney involvement and anti-Ro/SS-A positivity further increased the chance of having SS-RA, while, on the contrary, anti-La/SS-B positivity decreased it. However, this model still does not perfectly predict the co-existence of RA in the background of inflammatory arthritis in an SS patient. Therefore, further biomarkers should be found for an easier distinction between the different origins of inflammatory joint manifestations during the disease course of individuals with SS.

In our opinion, rheumatoid factor isotypes could serve as such biomarkers. IgA and IgM RF isotypes have an additive diagnostic value when the goal is to distinguish between SS+pa and SS+RA; however, they must be combined with total IgG levels. High total IgG levels together with high IgA RF suggest SS, and normal total IgG levels combined with high IgM RF are suggestive of SS+RA. In SS+pa, the most sensitive combination is a high total IgG and normal IgM RF. Notably, the presence of RF of any isotype predicts a more severe disease course. Finally, the positive correlation between IgA RF and ESSDAI, the several markers of serological activity of SS, and its negative correlation with age make IgA RF a potential biomarker for early, poor prognosis of SS. Based on our results, we recommend using IgA RF levels as a complementary marker, especially upon diagnosis or upon the development of joint complaints during the disease course of SS patients.

## 12. Irodalomjegyzék

1. Tarn, J.R.; Howard-Tripp, N.; Lendrem, D.W.; Mariette, X.; Saraux, A.; Devauchelle-Pensec, V.; Seror, R.; Skelton, A.J.; James, K.; McMeekin, P.; et al. Symptom-based stratification of patients with primary Sjögren's syndrome: Multi-dimensional characterisation of international observational cohorts and reanalyses of randomised clinical trials. *Lancet Rheumatol.* 2019, 1, e85–e94.
2. Ramos-Casals, M.; Tzioufas, A.G.; Font, J. Primary Sjögren's syndrome: New clinical and therapeutic concepts. *Ann. Rheum. Dis.* 2005, 64, 347–354.
3. Nocturne, G.; Mariette, X. B cells in the pathogenesis of primary Sjögren syndrome. *Nat. Rev. Rheumatol.* 2018, 14, 133–145.
4. Qin, B.; Wang, J.; Yang, Z.; Yang, M.; Ma, N.; Huang, F.; Zhong, R. Epidemiology of primary Sjögren's syndrome: A systematic review and meta-analysis. *Ann. Rheum. Dis.* 2015, 74, 1983–1989.
5. Fauchais, A.L.; Ouattara, B.; Gondran, G.; Lalloué, F.; Petit, D.; Ly, K.; Lambert, M.; Launay, D.; Loustaud-Ratti, V.; Bezanahari, H.; et al. Articular manifestations in primary Sjögren's syndrome: Clinical significance and prognosis of 188 patients. *Rheumatology* 2010, 49, 1164–1172.
6. Payet, J.; Belkhir, R.; Gottenberg, J.E.; Bergé, E.; Desmoulins, F.; Meyer, O.; Mariette, X.; Seror, R. ACPA-positive primary Sjögren's syndrome: True primary or rheumatoid arthritis-associated Sjögren's syndrome? *RMD Open* 2015, 1, e000066.
7. Aletaha D, Neogi T, Silman AJ, Funovits J, Felson DT, Bingham CO 3rd, Birnbaum NS, Burmester GR, Bykerk VP, Cohen MD, Combe B, Costenbader KH, Dougados M, Emery P, Ferraccioli G, Hazes JM, Hobbs K, Huizinga TW, Kavanaugh A, Kay J, Kvien TK, Laing T, Mease P, Ménard HA, Moreland LW, Naden RL, Pincus T, Smolen JS, Stanislawski-Biernat E, Symmons D, Tak PP, Upchurch KS, Vencovský J, Wolfe F, Hawker G. 2010 Rheumatoid arthritis classification criteria: an American College of Rheumatology/European League Against Rheumatism collaborative initiative. *Arthritis Rheum.* 2010 Sep;62(9):2569-81. doi: 10.1002/art.27584. PMID: 20872595.
8. Baldini, C., Bartoloni, E. & Bombardieri, M. Highlights of the 15th International Symposium on Sjögren's Syndrome. *Clin. Exp. Rheumatol.* 40, 2201–2210 (2022).

9. Baldini C, Fulvio G, La Rocca G, Ferro F. Update on the pathophysiology and treatment of primary Sjögren syndrome. *Nat Rev Rheumatol.* 2024 Aug;20(8):473-491. doi: 10.1038/s41584-024-01135-3. Epub 2024 Jul 9. PMID: 38982205.
10. Mo YQ, Nakamura H, Tanaka T, Odani T, Perez P, Ji Y, French BN, Pranzatelli TJ, Michael DG, Yin H, Chow SS, Khalaj M, Afione SA, Zheng C, Oliveira FR, Motta ACF, Ribeiro-Silva A, Rocha EM, Nguyen CQ, Noguchi M, Atsumi T, Warner BM, Chiorini JA. Lysosomal exocytosis of HSP70 stimulates monocytic BMP6 expression in Sjögren's syndrome. *J Clin Invest.* 2022 Mar 15;132(6):e152780. doi: 10.1172/JCI152780. PMID: 35113815; PMCID: PMC8920330.
11. Nakamura H, Tanaka T, Pranzatelli T, Ji Y, Yin H, Perez P, Afione SA, Jang SI, Goldsmith C, Zheng CY, Swaim WD, Warner BM, Hirata N, Noguchi M, Atsumi T, Chiorini JA. Lysosome-associated membrane protein 3 misexpression in salivary glands induces a Sjögren's syndrome-like phenotype in mice. *Ann Rheum Dis.* 2021 Aug;80(8):1031-1039. doi: 10.1136/annrheumdis-2020-219649. Epub 2021 Mar 3. PMID: 33658234; PMCID: PMC8292598.
12. Tavano, B.; Boasso, A. Effect of immunoglobulin-like transcript 7 cross-linking on plasmacytoid dendritic cells differentiation into antigen-presenting cells. *PLoS ONE* 2014, 9, 1–9.
13. Del Papa, N.; Minniti, A.; Lorini, M.; Carbonelli, V.; Maglione, W.; Pignataro, F.; Montano, N.; Caporali, R.; Vitali, C. The Role of Interferons in the Pathogenesis of Sjögren's Syndrome and Future Therapeutic Perspectives. *Biomolecules* **2021**, *11*, 251. <https://doi.org/10.3390/biom11020251>
14. Carrillo-Ballesteros FJ, Palafox-Sánchez CA, Franco-Topete RA, Muñoz-Valle JF, Orozco-Barocio G, Martínez-Bonilla GE, Gómez-López CE, Marín-Rosales M, López-Villalobos EF, Luquin S, Castañeda-Chávez A, Oregon-Romero E. Expression of BAFF and BAFF receptors in primary Sjögren's syndrome patients with ectopic germinal center-like structures. *Clin Exp Med.* 2020 Nov;20(4):615-626. doi: 10.1007/s10238-020-00637-0. Epub 2020 Jun 6. PMID: 32506205.
15. Mariette X, Roux S, Zhang J, Bengoufa D, Lavie F, Zhou T, Kimberly R. The level of BLyS (BAFF) correlates with the titre of autoantibodies in human Sjögren's syndrome. *Ann Rheum Dis.* 2003 Feb;62(2):168-71. doi: 10.1136/ard.62.2.168. PMID: 12525388; PMCID: PMC1754442.

16. Lavie F, Miceli-Richard C, Quillard J, Roux S, Leclerc P, Mariette X. Expression of BAFF (BLyS) in T cells infiltrating labial salivary glands from patients with Sjögren's syndrome. *J Pathol.* 2004 Apr;202(4):496-502. doi: 10.1002/path.1533. PMID: 15095277.
17. Fasano S, Mauro D, Macaluso F, Xiao F, Zhao Y, Lu L, Guggino G, Ciccia F. Pathogenesis of primary Sjögren's syndrome beyond B lymphocytes. *Clin Exp Rheumatol.* 2020 Jul-Aug;38 Suppl 126(4):315-323. Epub 2020 Oct 23. PMID: 33095148.
18. Szántó A: Sjögren-szindróma. in: Szekanecz Z, Nagy Gy, Szűcs G (2025). *Klinikai immunológia.* 462-470.o. Medicina, Budapest
19. Nardi N, Brito-Zerón P, Ramos-Casals M, Aguiló S, Cervera R, Ingelmo M, Font J. Circulating auto-antibodies against nuclear and non-nuclear antigens in primary Sjögren's syndrome: prevalence and clinical significance in 335 patients. *Clin Rheumatol.* 2006 May;25(3):341-6. doi: 10.1007/s10067-005-0059-3. Epub 2005 Oct 25. PMID: 16249826.
20. Fayyaz A, Kurien BT, Scofield RH. Autoantibodies in Sjögren's Syndrome. *Rheum Dis Clin North Am.* 2016 Aug;42(3):419-34. doi: 10.1016/j.rdc.2016.03.002. Epub 2016 Jun 21. PMID: 27431345; PMCID: PMC4955792.
21. Tiwari V, Jandu JS, Bergman MJ. Rheumatoid Factor. [Updated 2023 Jul 24]. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2025 Jan-. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK532898/>
22. Ingegnoli F, Castelli R, Gualtierotti R. Rheumatoid factors: clinical applications. *Dis Markers.* 2013;35(6):727-34. doi: 10.1155/2013/726598. Epub 2013 Nov 13. PMID: 24324289; PMCID: PMC3845430.
23. Akpek EK, Bunya VY, Saldanha IJ. Sjögren's Syndrome: More Than Just Dry Eye. *Cornea.* 2019 May;38(5):658-661. doi: 10.1097/ICO.0000000000001865. PMID: 30681523; PMCID: PMC6482458.
24. López-Pintor RM, Fernández Castro M, Hernández G. Oral involvement in patients with primary Sjögren's syndrome. Multidisciplinary care by dentists and rheumatologists. *Reumatol Clin.* 2015 Nov-Dec;11(6):387-94. English, Spanish. doi: 10.1016/j.reuma.2015.03.010. Epub 2015 May 26. PMID: 26022574.
25. Lee KA, Lee SH, Kim HR. Ultrasonographic Changes of Major Salivary Glands in Primary Sjögren's Syndrome. *J Clin Med.* 2020 Mar 16;9(3):803. doi: 10.3390/jcm9030803. PMID: 32188034; PMCID: PMC7141294.

26. Kondo K, Kaneko T, Horie N. Primary Sjögren's syndrome with multiple calcifications in parotid glands. *Clin Case Rep.* 2019 Oct 13;7(11):2239-2241. doi: 10.1002/ccr3.2161. PMID: 31788287; PMCID: PMC6878060.
27. Brito-Zerón P, Baldini C, Bootsma H, Bowman SJ, Jonsson R, Mariette X, Sivils K, Theander E, Tzioufas A, Ramos-Casals M. Sjögren syndrome. *Nat Rev Dis Primers.* 2016 Jul 7;2:16047. doi: 10.1038/nrdp.2016.47. PMID: 27383445.
28. Kim L, Kedor C, Buttgereit F, Heidecke H, Schaumburg D, Scheibenbogen C. Characterizing Sjögren-Associated Fatigue: A Distinct Phenotype from ME/CFS. *J Clin Med.* 2023 Jul 29;12(15):4994. doi: 10.3390/jcm12154994. PMID: 37568396; PMCID: PMC10419548.
29. Negrini S, Emmi G, Greco M, Borro M, Sardanelli F, Murdaca G, Indiveri F, Puppo F. Sjögren's syndrome: a systemic autoimmune disease. *Clin Exp Med.* 2022 Feb;22(1):9-25. doi: 10.1007/s10238-021-00728-6. Epub 2021 Jun 7. PMID: 34100160; PMCID: PMC8863725.
30. Voulgarelis M, Moutsopoulos HM. Malignant lymphoma in primary Sjogren's syndrome. *Isr Med Assoc J.* 2001 Oct;3(10):761-6. PMID: 11692552.
31. Ramos-Casals M, Brito-Zerón P, Seror R, Bootsma H, Bowman SJ, Dörner T, Gottenberg JE, Mariette X, Theander E, Bombardieri S, De Vita S, Mandl T, Ng WF, Kruize A, Tzioufas A, Vitali C; EULAR Sjögren Syndrome Task Force. Characterization of systemic disease in primary Sjögren's syndrome: EULAR-SS Task Force recommendations for articular, cutaneous, pulmonary and renal involvements. *Rheumatology (Oxford).* 2015 Dec;54(12):2230-8. doi: 10.1093/rheumatology/kev200. Epub 2015 Jul 31. Erratum in: *Rheumatology (Oxford).* 2017 Jul 1;56(7):1245. doi: 10.1093/rheumatology/kex157. PMID: 26231345; PMCID: PMC6281074.
32. Luppi F, Sebastiani M, Sverzellati N, Cavazza A, Salvarani C, Manfredi A. Lung complications of Sjogren syndrome. *Eur Respir Rev* 2020; 29: 200021
33. Mieliauskaitė D, Kontenis V. Sjögren's Disease and Gastroesophageal Reflux Disease: What Is Their Evidence-Based Link? *Medicina (Kaunas).* 2024 Nov 18;60(11):1894. doi: 10.3390/medicina60111894. PMID: 39597079; PMCID: PMC11596513.
34. Aiyegbusi O, McGregor L, McGeoch L, Kipgen D, Geddes CC, Stevens KI. Renal Disease in Primary Sjögren's Syndrome. *Rheumatol Ther.* 2021 Mar;8(1):63-80. doi: 10.1007/s40744-020-00264-x. Epub 2020 Dec 24. PMID: 33367966; PMCID: PMC7991017.

35. Ramos-Casals, Manuel MD, PhD; Anaya, Juan-Manuel MD; García-Carrasco, Mario MD, PhD; Rosas, José MD, PhD; Bové, Albert MD, PhD; Claver, Gisela MD; Diaz, Luis-Aurelio MD; Herrero, Carmen MD, PhD; Font, Josep MD, PhD. Cutaneous Vasculitis in Primary Sjögren Syndrome: Classification and Clinical Significance of 52 Patients. *Medicine* 83(2):p 96-106, March 2004. | DOI: 10.1097/01.md.0000119465.24818.98
36. Liampas A, Parperis K, Erotocritou MF, Nteveros A, Papadopoulou M, Moschovos C, Akil M, Coaccioli S, Hadjigeorgiou GM, Hadjivassiliou M, Zis P. Primary Sjögren syndrome-related peripheral neuropathy: A systematic review and meta-analysis. *Eur J Neurol.* 2023 Jan;30(1):255-265. doi: 10.1111/ene.15555. Epub 2022 Sep 23. PMID: 36086910; PMCID: PMC10087501.
37. Perzyńska-Mazan J, Maślińska M, Gasik R. Neurological manifestations of primary Sjögren's syndrome. *Reumatologia.* 2018;56(2):99-105. doi: 10.5114/reum.2018.75521. Epub 2018 May 9. PMID: 29853725; PMCID: PMC5974632.
38. Atzeni F, Gozza F, Cafaro G, Perricone C, Bartoloni E. Cardiovascular Involvement in Sjögren's Syndrome. *Front Immunol.* 2022 May 6;13:879516. doi: 10.3389/fimmu.2022.879516. PMID: 35634284; PMCID: PMC9134348.
39. Sung MJ, Park SH, Kim SK, Lee YS, Park CY, Choe JY. Complete atrioventricular block in adult Sjögren's syndrome with anti-Ro autoantibody. *Korean J Intern Med.* 2011 Jun;26(2):213-5. doi: 10.3904/kjim.2011.26.2.213. Epub 2011 Jun 1. PMID: 21716914; PMCID: PMC3110856.
40. Papageorgiou A, Ziogas DC, Mavragani CP, Zintzaras E, Tzioufas AG, Moutsopoulos HM, Voulgarelis M. Predicting the outcome of Sjogren's syndrome-associated non-hodgkin's lymphoma patients. *PLoS One.* 2015 Feb 27;10(2):e0116189. doi: 10.1371/journal.pone.0116189. PMID: 25723713; PMCID: PMC4344229.
41. Shiboski, C.H.; Shiboski, S.C.; Seror, R.; Criswell, L.A.; Labetoulle, M.; Lietman, T.M.; Rasmussen, A.; Scofield, H.; Vitali, C.; Bowman, S.J.; et al. 2016 American College of Rheumatology/European League Against Rheumatism Classification Criteria for Primary Sjögren's Syndrome: A Consensus and Data-driven Methodology Involving Three International Patient Cohorts. *Arthritis Rheum.* 2017, 69, 35–45.
42. Gordon AJ, Patel A, Zhou F, Liu C, Saxena A, Rackoff P, Givi B. Minor Salivary Gland Biopsy in Diagnosis of Sjögren's Syndrome. *OTO Open.* 2022 Jul

- 25;6(3):2473974X221116107. doi: 10.1177/2473974X221116107. PMID: 35909442; PMCID: PMC9326841.
43. Daniels TE, Cox D, Shiboski CH, Schiødt M, Wu A, Lanfranchi H, Umehara H, Zhao Y, Challacombe S, Lam MY, De Souza Y, Schiødt J, Holm H, Bisio PA, Gandolfo MS, Sawaki T, Li M, Zhang W, Varghese-Jacob B, Ibsen P, Keszler A, Kurose N, Nojima T, Odell E, Criswell LA, Jordan R, Greenspan JS; Sjögren's International Collaborative Clinical Alliance Research Groups. Associations between salivary gland histopathologic diagnoses and phenotypic features of Sjögren's syndrome among 1,726 registry participants. *Arthritis Rheum.* 2011 Jul;63(7):2021-30. doi: 10.1002/art.30381. PMID: 21480190; PMCID: PMC3128201.
44. Wahyu T: Examination for Dry Eyes. IntechOpen, 2021. 10.5772/intechopen.98800
45. Rasmussen A, Stone DU, Kaufman CE, Hefner KS, Fram NR, Siatkowski RL, Huang AJW, Chodosh J, Rasmussen PT, Fife DA, Pezant N, Grundahl K, Radfar L, Lewis DM, Weisman MH, Venuturupalli S, Wallace DJ, Rhodus NL, Brennan MT, Montgomery CG, Lessard CJ, Scofield RH, Sivils KL. Reproducibility of Ocular Surface Staining in the Assessment of Sjögren Syndrome-Related Keratoconjunctivitis Sicca: Implications on Disease Classification. *ACR Open Rheumatol.* 2019 Jul;1(5):292-302. doi: 10.1002/acr2.1033. Epub 2019 Jun 7. PMID: 31453437; PMCID: PMC6710016.
46. Li, S., Kim, Y., Li, W., Lin, M., & Radke, C. (2018). Human Lacrimal Production Rates from Modified Schirmer-Tear Test. *Optometry and Vision Science*, 95(4), 343-348. Pubmed ID: 29561502. <http://dx.doi.org/10.1097/opx.0000000000001196> Retrieved from <https://escholarship.org/uc/item/9cd2k7j7>
47. Aoun G, Nasseh I, Berberi A. Evaluation of the oral component of Sjögren's syndrome: An overview. *J Int Soc Prev Community Dent.* 2016 Jul-Aug;6(4):278-84. doi: 10.4103/2231-0762.186802. PMID: 27583213; PMCID: PMC4981927.
48. Peng LQ, Chen XH, Yang WJ, Huang WK, Ouyang ZM, Cai LY, Dai L, Mo YQ. Can unstimulated whole salivary flow objectively classify salivary gland secretory function in Sjögren's syndrome? *Clin Rheumatol.* 2024 Dec;43(12):3771-3780. doi: 10.1007/s10067-024-07132-x. Epub 2024 Oct 7. PMID: 39373809; PMCID: PMC11582221.
49. Ramos-Casals, M.; Brito-Zerón, P.; Bombardieri, S.; Bootsma, H.; De Vita, S.; Dörner, T.; Fisher, B.A.; Gottenberg, J.E.; HernandezMolina, G.; Kocher, A.; et al. EULAR recommendations for the management of Sjögren's syndrome with topical and systemic therapies. *Ann. Rheum. Dis.* 2020, 79, 3–18.

50. Seror R, Bowman SJ, Brito-Zeron P, Theander E, Bootsma H, Tzioufas A, Gottenberg JE, Ramos-Casals M, Dörner T, Ravaud P, Vitali C, Mariette X, Asmussen K, Jacobsen S, Bartoloni E, Gerli R, Bijlsma JW, Kruize AA, Bombardieri S, Bookman A, Kallenberg C, Meiners P, Brun JG, Jonsson R, Caporali R, Carsons S, De Vita S, Del Papa N, Devauchelle V, Saraux A, Fauchais AL, Sibia J, Hachulla E, Illei G, Isenberg D, Jones A, Manoussakis M, Mandl T, Jacobsson L, Demoulins F, Montecucco C, Ng WF, Nishiyama S, Omdal R, Parke A, Praprotnik S, Tomsic M, Price E, Scofield H, L Sivils K, Smolen J, Laqué RS, Steinfeld S, Sutcliffe N, Sumida T, Valesini G, Valim V, Vivino FB, Vollenweider C. EULAR Sjögren's syndrome disease activity index (ESSDAI): a user guide. *RMD Open*. 2015 Feb 20;1(1):e000022. doi: 10.1136/rmdopen-2014-000022. PMID: 26509054; PMCID: PMC4613159.
51. Dumusc A, Ng WF, James K, Griffiths B, Price E, Pease C, Emery P, Lanyon P, Jones A, Bombardieri M, Sutcliffe N, Pitzalis C, Gupta M, McLaren J, Cooper A, Giles I, Isenberg D, Saravanan V, Coady D, Dasgupta B, McHugh N, Young-Min S, Moots R, Gendi N, Akil M, Barone F, Fisher B, Rauz S, Richards A, Bowman S. Comparison of ESSDAI and ClinESSDAI in potential optimisation of trial outcomes in primary Sjögren's syndrome: examination of data from the UK Primary Sjögren's Syndrome Registry. *Swiss Med Wkly*. 2018 Feb 7;148:w14588. doi: 10.4414/smw.2018.14588. PMID: 29442344.
52. Hirut Yadeta Ture, Na Ri Kim and Eon Jeong Nam. EULAR Sjogren's Syndrome Patient Reported Index (ESSPRI) and Other Patient-Reported Outcomes in the Assessment of Glandular Dysfunction in Primary Sjögren's Syndrome. *Life* 2023, 13, 1991.
53. Seror R, Baron G, Camus M, Cornec D, Perrodeau E, Bowman SJ, Bombardieri M, Bootsma H, Gottenberg JE, Fisher B, Hueber W, van Roon JA, Devauchelle-Pensec V, Gergely P, Mariette X, Porcher R; NECESSITY WP5 - STAR development working group; NECESSITY WP5- STAR development working group. Development and preliminary validation of the Sjögren's Tool for Assessing Response (STAR): a consensual composite score for assessing treatment effect in primary Sjögren's syndrome. *Ann Rheum Dis*. 2022 Jul;81(7):979-989. doi: 10.1136/annrheumdis-2021-222054. Epub 2022 Apr 7. PMID: 35393271; PMCID: PMC9209686.
54. Arends S, de Wolff L, van Nimwegen JF, Verstappen GMPJ, Vehof J, Bombardieri M, Bowman SJ, Pontarini E, Baer AN, Nys M, Gottenberg JE, Felten R, Ray N, Vissink A, Kroese FGM, Bootsma H. Composite of Relevant Endpoints for Sjögren's Syndrome

- (CRESS): development and validation of a novel outcome measure. *Lancet Rheumatol.* 2021 Aug;3(8):e553-e562. doi: 10.1016/S2665-9913(21)00122-3. Epub 2021 May 26. PMID: 38287621.
55. de Paiva CS, Pflugfelder SC, Ng SM, Akpek EK. Topical cyclosporine A therapy for dry eye syndrome. *Cochrane Database Syst Rev.* 2019 Sep 13;9(9):CD010051. doi: 10.1002/14651858.CD010051.pub2. PMID: 31517988; PMCID: PMC6743670.
56. da Silva Marques DN, da Mata AD, Patto JM, Barcelos FA, de Almeida Rato Amaral JP, de Oliveira MC, Ferreira CG. Effects of gustatory stimulants of salivary secretion on salivary pH and flow in patients with Sjögren's syndrome: a randomized controlled trial. *J Oral Pathol Med.* 2011 Nov;40(10):785-92. doi: 10.1111/j.1600-0714.2011.01038.x. Epub 2011 Apr 11. PMID: 21481003.
57. Gil-Montoya JA, Silvestre FJ, Barrios R, Silvestre-Rangil J. Treatment of xerostomia and hyposalivation in the elderly: A systematic review. *Med Oral Patol Oral Cir Bucal.* 2016 May 1;21(3):e355-66. doi: 10.4317/medoral.20969. PMID: 27031061; PMCID: PMC4867210.
58. Maleki-Fischbach M, Kastsianok L, Koslow M, Chan ED. Manifestations and management of Sjögren's disease. *Arthritis Res Ther.* 2024 Feb 8;26(1):43. doi: 10.1186/s13075-024-03262-4. PMID: 38331820; PMCID: PMC10851604.
59. Huang H, Xie W, Geng Y, Fan Y, Zhang Z. Mortality in patients with primary Sjögren's syndrome: a systematic review and meta-analysis. *Rheumatology (Oxford).* 2021 Sep 1;60(9):4029-4038. doi: 10.1093/rheumatology/keab364. PMID: 33878179.
60. Cohen, J. A power primer. *Psychol. Bull.* 1992, 112, 155–159.
61. Amezcua-Guerra, L.; Hofmann, F.; Vargas, A.; Rodriguez-Henriquez, P.; Solano, C.; Hernández-Díaz, C.; Castillo-Martinez, D.; Ventura Ríos, L.; Gutiérrez, M.; Pineda, C. Joint Involvement in Primary Sjögren's Syndrome: An Ultrasound "Target Area Approach to Arthritis". *Biomed. Res. Int.* 2013, 2013, 640265.
62. Tsampoulas, C.G.; Skopouli, F.N.; Sartoris, D.J. Hand radiographic changes in patients with primary and secondary Sjögren's syndrome. *Scan. J. Rheumatol.* 1986, 15, 333–339.
63. Castro-Poltronieri, A.; Alarcon-Segovia, D. Articular manifestations of primary Sjögren's syndrome. *J. Rheumatol.* 1983, 10, 485–488.
64. Gerlag DM, Raza K, van Baarsen LG, Brouwer E, Buckley CD, Burmester GR, Gabay C, Catrina AI, Cope AP, Cornelis F, Dahlqvist SR, Emery P, Eyre S, Finckh A, Gay S, Hazes JM, van der Helm-van Mil A, Huizinga TW, Klareskog L, Kvien TK, Lewis C,

- Machold KP, Rönnelid J, van Schaardenburg D, Schett G, Smolen JS, Thomas S, Worthington J, Tak PP. EULAR recommendations for terminology and research in individuals at risk of rheumatoid arthritis: report from the Study Group for Risk Factors for Rheumatoid Arthritis. *Ann Rheum Dis.* 2012 May;71(5):638-41. doi: 10.1136/annrheumdis-2011-200990. Epub 2012 Mar 2. PMID: 22387728; PMCID: PMC3329228.
65. Gao, R.; Pu, J.; Wu, Z.; Tang, J.; Wang, X. Osteoarthritis or arthritis? Toward understanding of primary Sjögren's syndrome patients with arthralgia. *J. Orthop. Surg. Res.* 2023, 18, 41.
  66. Barcelos, F.; Abreu, I.; Patto, J.V.; Trindade, H.; Teixeira, A. Anti-cyclic citrullinated peptide antibodies and rheumatoid factor in Sjögren's syndrome. *Acta Reumatol. Port.* 2009, 34, 608–612.
  67. Ryu, Y.S.; Park, S.H.; Lee, J.; Kwok, S.K.; Ju, J.H.; Kim, H.Y.; Jeon, C.H. Follow-up of primary Sjogren's syndrome patients presenting positive anti-cyclic citrullinated peptides antibody. *Rheumatol. Int.* 2013, 33, 1443–1446.
  68. Hassold, N.; Seror, R.; Mariette, X.; Nocturne, G. Characteristics of Sjögren's syndrome associated with rheumatoid arthritis. *Letter. RMD Open* 2022, 8, e002234.
  69. He, J.; Ding, Y.; Feng, M.; Guo, J.; Sun, X.; Zhao, J.; Yu, D.; Li, Z. Characteristics of Sjögren's syndrome in rheumatoid arthritis. *Rheumatology* 2013, 52, 1084–1089.
  70. García-Carrasco M, Sisó A, Ramos-Casals M, Rosas J, de la Red G, Gil V, Lasterra S, Cervera R, Font J, Ingelmo M. Raynaud's phenomenon in primary Sjögren's syndrome. Prevalence and clinical characteristics in a series of 320 patients. *J Rheumatol.* 2002 Apr;29(4):726-30. PMID: 11950013.
  71. Lin W, Xin Z, Ning X, Li Y, Ren X, Su Y, Liu M, Guo S, Yang L, Liu Y, Zhang F, Zhang W. Clinical features and risk factors of Raynaud's phenomenon in primary Sjögren's syndrome. *Clin Rheumatol.* 2021 Oct;40(10):4081-4087. doi: 10.1007/s10067-021-05749-w. Epub 2021 Apr 29. PMID: 33914202; PMCID: PMC8463379.
  72. Koszarny, A.; Majdan, M.; Dryglewska, M.; Tabarkiewicz, J. Prevalence of selected organ-specific autoantibodies in rheumatoid arthritis and primary Sjögren's syndrome patients. *Reumatologia* 2015, 53, 61–68.
  73. Biro, E.; Szekanecz, Z.; Czirják, L.; Dankó, K.; Kiss, E.; Szabó, N.A.; Szűcs, G.; Zeher, M.; Bodolay, E.; Szegedi, G.; et al. Association of systemic and thyroid autoimmune diseases. *Clin. Rheumatol.* 2006, 25, 240–245.

74. Francois, H.; Mariette, X. Renal involvement in primary Sjögren syndrome. *Nat. Rev. Nephrol.* 2016, 12, 82–93.
75. Kronbichler, A.; Mayer, G. Renal involvement in autoimmune connective tissue diseases. *BMC Med.* 2013, 11, 95.
76. Kapoor, T.; Bathon, J. Renal Manifestations of Rheumatoid arthritis. *Rheum. Dis. Clin. N. Am.* 2018, 44, 571–584.
77. Soy, M.; Piskin, S. Cutaneous findings in patients with primary Sjogren’s syndrome. *Clin. Rheumatol.* 2007, 26, 1350–1352.
78. Yang, H.; Bian, S.; Chen, H.; Wang, L.; Zhao, L.; Zhang, X.; Zhao, Y.; Zeng, X.; Zhang, F. Clinical characteristics and risk factors for overlapping rheumatoid arthritis and Sjögren’s syndrome. *Sci. Rep.* 2018, 8, 6180.
79. Kim, H.; Cho, S.K.; Kim, H.W.; Han, J.; Kim, Y.; Hwang, K.G.; Sung, Y.K. The Prevalence of Sjögren’s Syndrome in Rheumatoid Arthritis Patients and Their Clinical Features. *J. Korean Med. Sci.* 2020, 35, e369.
80. Conforti, A.; Di Cola, I.; Pavlych, V.; Ruscitti, P.; Berardicurti, O.; Ursini, F.; Giacomelli, R.; Cipriani, P. Beyond the joints, the extra-articular manifestations in rheumatoid arthritis. *Autoimmun. Rev.* 2021, 20, 102735.
81. Laroche, M.; Degboe, Y.; Constantin, A. Sjögren’s syndrome associated with erosive rheumatoid arthritis alters its prognosis and long-term therapeutic response: A case-control study. *Rheumatol. Int.* 2023, 43, 363–366.
82. Brown, L.E.; Frits, M.L.; Iannaccone, C.K.; Weinblatt, M.E.; Shadick, N.A.; Liao, K.P. Clinical characteristics of RA patients with secondary SS and association with joint damage. *Rheumatology* 2015, 54, 816–820.
83. Kollert, F.; Fisher, B.A. Equal rights in autoimmunity: Is Sjögren’s syndrome ever “secondary”? *Rheumatology* 2020, 59, 121825.
84. Taylor, P.C. Update on the diagnosis and management of early rheumatoid arthritis. *Clin. Med.* 2020, 20, 561–564.
85. van Delft MAM, Huizinga TWJ. An overview of autoantibodies in rheumatoid arthritis. *J Autoimmun.* 2020 Jun;110:102392. doi: 10.1016/j.jaut.2019.102392. Epub 2020 Jan 3. PMID: 31911013.
86. Motta F, Bizzaro N, Giavarina D, Franceschini F, Infantino M, Palterer B, Sebastiani GD, Selmi C. Rheumatoid factor isotypes in rheumatoid arthritis diagnosis and prognosis: a systematic review and meta-analysis. *RMD Open.* 2023 Aug;9(3):e002817. doi: 10.1136/rmdopen-2022-002817. PMID: 37541740; PMCID: PMC10407415.

87. Meek, B.; Kelder, J.C.; Claessen, A.M.E.; Jan van Houste, A.; Borg, E.J.T. Rheumatoid factor isotype and Ro epitope distribution in primary Sjögren syndrome and rheumatoid arthritis with keratoconjunctivitis sicca. *Rheum. Int.* 2018, 38, 1487–1493.
88. Lee, K.A.; Kim, K.W.; Kim, B.M.; Won, J.Y.; Kim, H.A.; Moon, H.W.; Kim, H.R.; Lee, S.H. Clinical and diagnostic significance of serum immunoglobulin A rheumatoid factor in primary Sjogren's syndrome. *Clin. Oral. Investig.* 2019, 23, 1415–1423.
89. Jónsson T, Thorsteinsson H, Arinbjarnarson S, Thorsteinsson J, Valdimarsson H. Clinical implications of IgA rheumatoid factor subclasses. *Ann Rheum Dis.* 1995 Jul;54(7):578-81. doi: 10.1136/ard.54.7.578. PMID: 7668901; PMCID: PMC1009938.
90. Maślińska M, Mańczak M, Kwiatkowska B, Ramsperger V, Shen L, Suresh L. IgA immunoglobulin isotype of rheumatoid factor in primary Sjögren's syndrome. *Rheumatol Int.* 2021 Mar;41(3):643-649. doi: 10.1007/s00296-020-04782-3. Epub 2021 Jan 26. PMID: 33496802; PMCID: PMC7867539.
91. Hermosillo-Villafranca, J.A.; Guillén-Lozoya, A.H.; Vega-Morales, D.; Pérez-Onofrea, I.; Gracia-Aréchiga, T.S.; Garza-Elizondo, M.A.; Garza-Alpirez, A.; Rodriguez-Rodriguez, D.R. Role of rheumatoid factor isotypes and anti-citrullinated peptide antibodies in the differential diagnosis of non-selected patients with inflammatory arthralgia. *Reumatol. Clin.* 2021, 17, 12–15.
92. Jónsson, T.; Steinsson, K.; Jónsson, H.; Geirsson, Á.J.; Thorsteinsson, J.; Valdimarsson, H. Combined elevation of IgM and IgA rheumatoid factor has high diagnostic specificity for rheumatoid arthritis. *Rheum. Int.* 1998, 18, 119–122.
93. Van Hoovels L, Vander Cruyssen B, Sieghart D, Bonroy C, Nagy E, Pullerits R, Čučnik S, Dahle C, Heijnen I, Bernasconi L, Benkhadra F, Bogaert L, Van Den Breemt S, Van Liedekerke A, Vanheule G, Robbrecht J, Studholme L, Wirth C, Müller R, Kyburz D, Sjöwall C, Kastbom A, Ješe R, Jovancevic B, Kiss E, Jacques P, Aletaha D, Steiner G, Verschueren P, Bossuyt X. IgA rheumatoid factor in rheumatoid arthritis. *Clin Chem Lab Med.* 2022 Jul 6;60(10):1617-1626. doi: 10.1515/cclm-2022-0244. PMID: 35790193.
94. Steiner, G.; Toes, R.E.M. Autoantibodies in rheumatoid arthritis—Rheumatoid factor, anticitrullinated protein antibodies and beyond. *Curr. Opin. Rheumatol.* 2024, 36, 217–224.
95. van Riel, P.M.; Renskers, L. The Disease Activity Score (DAS) and the Disease Activity Score using 28 joint counts (DAS28) in the management of rheumatoid arthritis. *Clin. Exp. Rheumatol.* 2016, 34 (Suppl. 101), S40–S44.

96. Alghamdi, M.A.; Bahlas, S.M.; Alamry, S.A.; Mattar, E.H.; Redwan, E.M. Exploring Anticitrullinated Antibodies (ACPAs) and Serum-Derived Exosomes Cargoes. *Antibodies* 2025, 14, 10.
97. Bodakci, E. Clinical Characteristics of Distinct Subgroups of Patients with Primary Sjögren's Syndrome Classified by Serological Profiles: A Comparison Study. *J. Pers. Med.* 2024, 14, 967.
98. Togashi, T.; Ishihara, R.; Watanabe, R.; Shiomi, M.; Yano, Y.; Fujisawa, Y.; Katsushima, M.; Fukumoto, K.; Yamada, S.; Hashimoto, M. Rheumatoid Factor: Diagnostic and Prognostic Performance and Therapeutic Implications in Rheumatoid Arthritis. *J. Clin. Med.* **2025**, *14*, 1529. <https://doi.org/10.3390/jcm14051529>
99. Kanerud L, Engström GN, Tarkowski A. Evidence for differential effects of sulphasalazine on systemic and mucosal immunity in rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis.* 1995 Apr;54(4):256-62. doi: 10.1136/ard.54.4.256. PMID: 7763101; PMCID: PMC1005570.
100. de Moel, E.C., Derksen, V.F.A.M., Trouw, L.A. *et al.* In rheumatoid arthritis, changes in autoantibody levels reflect intensity of immunosuppression, not subsequent treatment response. *Arthritis Res Ther* **21**, 28 (2019). <https://doi.org/10.1186/s13075-019-1815-0>

### **13. Tárgyszavak**

Sjögren-betegség, reumatoid arthritis, polyarthritis, extraglanduláris manifesztáció, reumatoid faktor, reumatoid faktor izotípus, biomarker

### **Key words**

Sjögren's disease, reumatoid arthritis, polyarthritis, extraglandular manifestation, reumatoid factor, reumatoid factor isotypes, biomarker

## 14. 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.

## 15. 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/fpsyt.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.

