

Egyetemi doktori (Ph.D.) tézisek

**A SJÖGREN-SYNDROMA DIFFERENCIÁLDIAGNOSZTIKÁJA:
LABORATÓRIUMI ÉS KLINIKAI MEGFONTOLÁSOK**

Írta

Dr. Gál István

Témavezető

Prof. Dr. Zeher Margit

Debreceni Egyetem Orvos- és Egészségtudományi Centrum

III. sz. Belgyógyászati Klinika

2004

Tartalomjegyzék

Bevezetés és célkitűzések.....	5. oldal
Metodikák.....	7. oldal
Eredmények.....	10. oldal
Megbeszélés.....	17. oldal
Irodalomjegyzék.....	22. oldal
Köszönetnyilvánítás.....	25. oldal
Publikációs listák.....	26. oldal
Curriculum vitae.....	30. oldal

Rövidítések jegyzéke

MHC: major histocompatibility complex

HLA: human leukocyte antigen

HHV: human herpes virus

HIV: human immunodeficiency virus

CD: cluster designation

LFA-1: lymphocyte function-associated antigen 1

Ig: immunglobulin

RNS: ribonukleinsav

DNS: deoxyribonukleinsav

kD: kilodalton

MALT: mucosa associated lymphoid tissue

HTLV: human T-cell leukemia virus

EBV: Epstein-Barr virus

HCV: hepatitis C virus

Bcl-2: B-cell lymphoma-2

ANA: antinuclearis antitest

AIDS: acquired immunodeficiency syndrome

ELISA: enzyme-linked immunosorbent assay

ARA: American Rheumatism Association

CT: computer tomograph

ANCA: anti-neutrophil cytoplazma antitest

NYHA: New York Heart Association

EMG: electromyographia

ENG: electroneurographia

PCR: polymerase chain reaction

Hgb: haemoglobin

IU: international unit

HbsAg: hepatitis B surface antigen

SLE: systemás lupus erythematosus

EGS: extraglandularis symptomák

MGUS: monoclonal gammopathy of undetermined significance

GM-CSF: granulocyta-monocyta colonia stimuláló faktor

1. Bevezetés és célkitűzések

A Sjögren-syndroma lényege az autoimmun epithelitis, ami az exocrin mirigyek, illetve epithelialis szöveti struktúrák T- és B-sejtes lymphocytás infiltrációjával jár, aminek következménye a kórkép legmarkánsabb klinikai tünetegyüttese: a keratoconjunctivitis sicca és a stomatitis sicca. A betegség világszerte előfordul, minden korosztályt érint, leggyakrabban 40-50 éves kor körül kezdődik. Az előfordulása erős női predominanciát mutat, kb. 9:1 nő:férfi megoszlással. A Sjögren-syndroma összpopulációra számított prevalenciája kb. 0,6% (1).

A Sjögren-syndroma diagnosztikájában legalább 5 kritériumrendszer létezik (2, 3, 4, 5, 6). A közelmúltig legelterjedtebben használt az európai rendszer (6) volt, ami 2002-ben a specificitás és a szenzitivitás növelésének reményében bizonyos revíziókon ment keresztül (7). Klinikai tevékenységünk során ugyanakkor több esetben is találkoztunk olyan kórképekkel, amelyek a kísérő tünetek vagy az okozott laboratóriumi eltérések miatt a Sjögren-syndroma klinikai képében jelentkezhettek, sőt, a klasszifikációs kritériumokat is kimeríthetik. *Célunk volt, hogy egyes, kiemelt kórképeket alapul véve rávilágítsunk a Sjögren-syndroma jelenleg használatban levő kritériumrendszereinek a hiányosságaira. Ajánlatot teszünk a Sjögren-syndroma legelterjedtebben használt klasszifikációs kritériumrendszerének a korrekciójára. Ez a jövőben diagnosztikus tévedések elkerülésére, s a kritériumrendszer pontosságának növelésére adhat módot.*

A Sjögren-syndromára jellegzetes, exocrin mirigyeket érintő immunsejtes infiltratio végeredményben a nyál- és könnymirigyek (illetve egyéb exocrin mirigyek) szöveti struktúrájának kiterjedt destrukciójához vezethet, aminek talaján a betegség klasszifikációs kritériumai között is szereplő sicca tünetcsoport (keratoconjunctivitis sicca és stomatitis sicca) fejlődik ki (8). Ugyanakkor a betegség más szerveket-szervrendszereket is érinthet: tüdők, gyomor, vesék, vascularis rendszer, lymphoid rendszer, központi és peripheriás idegrendszer,

vérképző rendszer, musculoskeletalis rendszer. Ezeknek megfelelően definiáljuk a Sjögren-syndroma ún. extraglandularis érintettségeit, amelyek leggyakoribb klinikai prezentációi arthritis, myositis, vasculitis, Raynaud-syndroma lehetnek. A vasculitis a Sjögren-syndroma extraglandularis manifesztációinak egyik leggyakoribb reprezentánsa. Kialakulása az alapbetegség komoly kísérőtünete lehet. A kiserek súlyos – pathológiailag gyakran leukocytoclasticus – gyulladása extrém esetben az ellátási terület súlyos hypoxiájához, esetleg necrosisához is vezethet, az érlumen elzáródásán keresztül. *Jelen munka céljai között szerepel a Sjögren-syndroma egyik leggyakoribb - gyakorta subclinicus formában jelenlevő – extraglandularis manifesztációjának, a kiserek vasculitisének pathologiai és klinikai szempontok szerinti, nagyobb beteganyagon végzett tanulmányra alapozott karakterizációja.*

Sjögren-syndromában a B-sejtek kóros aktivációja a betegség egyik legkonzisztensebb, de potenciálisan legveszélyesebb szövődményéhez vezető kísérőjelensége. A célszerveket infiltráló B-sejtek chronikus, bizonyos autoantigének vagy exogén antigének általi stimulációja ezen sejtek magas proliferációs aktivitásához, s végső soron transzformációjához vezet, ami malignus folyamatok (pl. lymphomák) kiindulópontja lehet. Ezt klinikai megfigyelések is alátámasztják: az összpopulációhoz hasonlítva Sjögren-syndromás betegekben a malignus lymphomák előfordulása sokkal gyakoribb (9), bár a malignus lymphomák magasabb előfordulási gyakoriságának ellenére a Sjögren-syndromás betegek várható élettartama nem különbözik szignifikánsan az átlagpopulációra számított értéktől (10). *Jelen munka egyik célja volt, hogy a Sjögren-syndroma, mint immunpathologiai kórkép, részben relatív gyakoriságánál fogva legsúlyosabbnak tekinthető szövődményét, a haematologiai malignitások kifejlődését tárgyalja, nagy betegpopuláción végzett retrospectiv analízis eredményei alapján.*

A célszervekben az infiltráló B-sejtek az összes sejt mintegy 1/4-ét teszik ki, s felelősek a Sjögren-syndromára karakterisztikus autoantitestek termeléséért, amelyeknek Sjögren-

syndromában diagnosztikus jelentősége van. Az egyes ribonucleoproteinek elleni autoimmunitás vezet a Sjögren-syndromára jellegzetes anti-Ro/SSA és anti-La/SSB autoantitestek megjelenéséhez a betegek serumában és nyálmirigyeiben. Ezen antitestek jelenléte a Sjögren-syndroma szenzitív és specifikus markere, illetve a betegség diagnosztikus kritériumainak egyike (8). *Jelen tanulmányunkban a Sjögren-syndroma serologiai és klinikai alapon definiált alcsoportjaiban vizsgáljuk az anti-Ro és anti-La autoantitestek előfordulását. Célunk, hogy ezen antitestek megoszlásának, jelenlétének analízisén keresztül a betegség pontosabb karakterizálásának lehetőségéhez, s ezáltal bizonyos prognosztikai faktorok definiálásához hozzájáruljunk.*

2. Metodikák

Esettanulmányainkban a Sjögren-syndroma diagnózist az 1993-as európai kritériumrendszer (6), illetve annak 1996-ban módosított verziója (8) alapján állítottuk fel. A serologiai kritériumok vizsgálatához a serum anti-Ro/SSA és anti-La/SSB autoantitestek titerét DIALAB ELISA kit segítségével (DIALAB GmbH, Austria) – amit a gyártó előírásai alapján kalibráltunk - quantitative mértük.

Az extraglandularis tünetként értékelendő vasculitisek vizsgálata során vizsgáltuk a Sjögren-syndromához társuló peripheriás vasculitis epidemiológiai és klinikai sajátosságait, tekintettel az immunserologiai vonatkozásokra is. Meghatároztuk ezen vasculitisek előfordulási gyakoriságát Sjögren-syndromában, illetve azt, hogy milyen életkori sajátosságok jellemzik. Elemeztük, hogy milyenek a legjellemzőbb klinikai manifesztációi, milyen extraglandularis tünetekkel társul, milyen szövettani jellegzetességei vannak. Vizsgáltuk, hogy immunserologiai vizsgálatokkal különbség tehető-e a vasculitises és a csak glandularis tüneteket mutató csoport között.

A histológiai vizsgálatok során a cytotoxicus T-sejtek kimutatására CD8 elleni antitestet (Novocastra), pan-T-sejt markerként CD3 elleni antitestet (DAKO), a B sejtek kimutatására CD20 elleni antitestet (DAKO) használtunk.

A Sjögren-syndroma és sarcoidosis együttes előfordulásával járó esetekben a sarcoidosis diagnózisát a Kyoto kritériumrendszer alapján definiáltuk (11)

Az amyloidosis diagnózisa szövettani: a lerakódott amyloid depositumok polarizációs mikroszkóppal vizsgálva Kongó vörös festéssel típusos zöld-sárga kettős törést mutatnak. Esetünkben a fenti módszerrel vese-, rectum-, bőr-, illetve kisnyálmirigy bioptatumokban egyértelmű diagnózishoz jutottunk, a fénymikroszkópos analízisen kívül a diagnózis további megerősítése elektronmikroszkópiával nem volt szükséges.

A myeloma multiplex és a Sjögren-syndroma együttes előfordulása esetében a myeloma diagnózisához a rutin laboratóriumi vizsgálatok mellett a csontvelő aspiratum analízisen keresztül jutottunk el.

Sjögren-syndroma serológiai markereinek (anti-Ro/SSA, anti-La/SSB antitestek) analízise

A tanulmány idején klinikánkon gondozott 464 Sjögren-syndromás beteg közül 60 személyt választottunk ki. A kiválasztott betegek esetében a betegségük fennállási ideje meghaladta az 5 évet. Valamennyiüknek száraz tünetei voltak, objektív xerophthalmiával és xerostomiával, illetve emelkedett serum anti-Ro/SSA titerrel. Valamennyi betegnél Sjögren-syndromára jellegzetes eltéréseket találtunk a kisnyálmirigy bioptatumok szövettani elemzése során. A 60 betegből 20 esetében non-erosiv polyarthrititis volt jelen (egyéb extraglandularis tüneteket – pl. vasculitis, myositis, stb. – nem észleltünk). Egyik betegnek sem volt súlyos kísérőbetegsége.

A Sjögren-syndroma diagnosztikájában az 1996-ban módosított európai kritériumrendszert használtuk (8). A systemás lupus erythematosus diagnosztikájában az 1982-ben deklarált ARA kritériumokat alkalmaztuk (12).

A 60 betegből 10 esetében találtunk primaer Sjögren-szindrómát, extraglandularis symptomák és anti-La/SSB autoantitest pozitivitás nélkül, 10 esetben primaer Sjögren-szindrómát találtunk extraglandularis symptomák nélkül, de serum anti-La/SSB autoantitest pozitivitással, 10 betegnél diagnosztizáltunk primaer Sjögren-szindrómát extraglandularis tünetekkel (non-erosiv polyarthrititis) anti-La/SSB autoantitest pozitivitás nélkül, 10 betegnek volt primaer Sjögren-szindrómája extraglandularis symptomákkal (non-erosiv polyarthrititis) és anti-La/SSB autoantitest pozitivitással, 10 betegnél találtunk systemás lupus erythematosushoz társuló Sjögren-szindrómát anti-La/SSB pozitivitás nélkül, illetve 10 betegnél systemás lupus erythematosushoz társuló Sjögren-szindrómát anti-La/SSB pozitivitással. Röviddel a diagnózist követően, az immunsuppressiv kezelés elkezdése előtt a betegektől serummintát vettünk, amelyeket -70°C -on tároltunk < 6 hónapig.

DIALAB ELISA kittel (DIALAB GmbH, Wien, Austria) – amelyet a gyártó instrukciói szerint kalibráltunk - mértük az anti-Ro52-kD/SSA és az anti-Ro60-kD/SSA autoantitestek serumtiterét minimum 2 különböző alkalommal, humán recombináns antigéneket alkalmazva. Az anti-La/SSB antitesteket szintén DIALAB ELISA segítségével határoztuk meg, magas tisztaságú antigének használatával. Az ELISA kitek validálása végett 20 beteg esetében ImmuBlot Anti Nuclear Antibody – Western Blot Test Kit (IMMCO Diagnostics, Buffalo, NY, USA) használata mellett döntöttünk, amely antinuclearis antitestek (anti-SSA és anti-SSB is) kimutatására alkalmas emberi serumból.

Végeredményben az anti-Ro52-kD/SSA és az anti-Ro60-kD/SSA autoantitestek jelenlétét és megoszlását hasonlítottuk össze a betegek fentebb definiált 6 alcsoportjában. Az anti-Ro52-kD/SSA és anti-Ro60-kD/SSA autoantitestek előfordulási gyakoriságát Fisher-féle teszt és χ^2 teszt segítségével analizáltuk. A szignifikancia szintet $p < 0.05$ -nél határoztuk meg. A statisztikai számításokat SPSS 8.0 software-rel végeztük.

3. Eredmények

- Sjögren-syndroma és sarcoidosis

A klinikánkon gondozott 464 Sjögren-syndromás beteg adatainak retrospectív analízise során összesen 8 beteget találtunk, akiknél a betegség klinikai képe a *primaer Sjögren-syndroma és a sarcoidosis* kritériumait is kimerítette.

Ezen 8 beteg közül 3 esetben a betegek hosszú távú követése és további vizsgálatok során tiszta sarcoidosis volt igazolható. Betegségük kezdeti tünete a parotisok duzzanata volt, száraz tünetekkel. A 3 beteg közül 2-nek a serumában anti-SS-A és anti-SS-B autoantitesteket is találtunk, emelkedett titerben. Egyik betegnek sem volt Sjögren-syndromára jellegzetes extraglandularis tünete. A kisnyálmirigyek biopsiája során a sarcoidosisra jellemző szövettani eltéréseket találtunk. A Sjögren-syndromára karakterisztikus masszív focalis lymphoid infiltratumok hiányoztak, illetve a mérsékelt sejtes beszűrődés főleg CD8+ lymphocytákból állt, ami inkább a sarcoidosisra utal. Mellkas CT vizsgálattal pathológiás mediastinalis nyirokcsomók kerültek leírásra valamennyi esetben. A 3-ból 2 beteg nem egyezett bele a hilusi nyirokcsomó biopsiás mintavételébe, de a 3. beteg ezirányú szövettani vizsgálata megerősítette a sarcoidosis diagnózisát. Alacsony dózisú per os steroid kezelés kapcsán a hilaris lymphadenopathia visszafejlődött, s a sarcoidosis meggyógyult. A kezdetben észlelt száraz tünetcsoport és a serologiai eltérések (anti-SS-A, anti-SS-B pozitivitás) megszűntek.

Betegeink hosszú távú követése során végül is 5 esetben diagnosztizáltuk a Sjögren-syndroma és a sarcoidosis együttes előfordulását. Az előző csoporttal szemben itt valamennyi betegnek voltak a Sjögren-syndromára jellegzetes extraglandularis manifesztációi (4 non-erosiv polyarthrititis és 1 vasculitis). A betegség kezdeti tünetei ugyanazok voltak, mint az előző betegcsoportban. A kisnyálmirigyek szövettani vizsgálata során focalis lymphoid infiltratumok jelenléte volt igazolható (kevert CD4+ és CD8+ lymphocytá populációk), el nem sajtosodó granulomákkal, Langhans és epitheloid sejtekkel). Valamennyi betegnél hilaris

lymphadenopathia igazolódott mellkas CT-vel. Kisdózisú per os steroidkezelés mellett a sarcoidosis regrediált, azonban a sicca tünetcsoport továbbra is fennállt, csakúgy, mint az autoantitest pozitivitás. A sarcoidosis gyógyulása után vett kisnyálmirigy biopsiás mintákban érdekes módon már csak a focalis, CD4+ predominanciájú lymphoid infiltratumok látszottak, ugyanakkor a Sjögren-syndroma extraglandularis tünetei is perzisztáltak.

A fenti eredmények alapján, a 464 gondozott Sjögren-syndromás beteget alapul véve, a sarcoidosis előfordulása Sjögren-syndromában 1.07 % (5/464). Mivel a sarcoidosis előfordulása az átlagpopulációban mintegy 10-80/100.000, Sjögren-syndroma esetén a gyakorisága jelentősen megnőni látszik.

- Sjögren-syndromát utánzó amyloidosis

Az alábbi esetünkkel a Sjögren-syndroma klinikumát potenciálisan utánzó betegségekre, s az ezáltal okozott differenciáldiagnosztikai problémákra szeretnénk felhívni a figyelmet.

D. S. nőbeteg, akinél 43 évesen a nyomásnak kitett helyeken bevérzések, livid foltok, hegesedések alakultak ki, és a bőrbopsia szövettani vizsgálata alapján allergiás vasculitist véleményeztek. Később egyre súlyosbodó, nem szelektív proteinuria alakult ki, a vesebiopsiás minta mesangialis glomerulonephritist igazolt, illetve a szérummintában c-ANCA pozitivitást mutattak ki. Újabb tünetként 45 évesen szem- és szájszárazság jelent meg. A kisnyálmirigy biopsia értékelésekor Sjögren-syndromára utaló focalis gyulladással eltérés nem látszott, az immunserológiai vizsgálatok negatívak voltak. A megismételt bőrbopsia igazolta az amyloidosist: haematoxylin-eosin festéssel amorf eosinophil massa volt látható a dermisben, míg polarizációs mikroszkóppal vizsgálva amyloid depositumok látszottak az erek körül. A kisnyálmirigy biopsiás mintában az amyloid depositumok szintén kimutathatók voltak. Ezek ismeretében a korábbi vesebiopsiás minta revíziója igazolta gyanúunkat.

Sjögren-syndroma és vasculitis

A tanulmányunkba bevont összesen 447 Sjögren-syndromás beteg közül 52 esetben (11.6%) alakult ki klinikailag is manifeszt vasculitis. A betegek átlagéletkora a vasculitis diagnózisakor 49.6 év volt (20-78 év), nembeli megoszlásuk: 49 nő és 3 férfi.

A vasculitisek többsége cutan formában jelentkezett (29 eset, a betegek 58%-a), bár az EMG-vel és histologiaiailag igazolt myositis (20 eset, a betegek 40%-a) és az ENG-vel, valamint histologiaiailag is igazolt motoros neuropathiás tünetcsoport (13 eset, a betegek 26%-a) is gyakori volt. Több esetben átfedő formákkal találkoztunk. A vasculitis az esetek többségében a Sjögren-syndroma diagnózisának felállítása után 4-5 évvel jelentkezett.

A dermatologiai manifesztációk közül a leggyakoribb a purpura volt (26 esetben), ritkábban maculopapulosus (6 esetben), urticariform (6 esetben), illetve nodosus laesiokat (2 esetben) is találtunk. A cutan vasculitises esetek kb. 2/3-ában (18/29 eset) a szövettani feldolgozás során mononuclearis infiltrációval járó vasculitis formát sikerült igazolni. A többi esetben (10/29 eset) neutrophil infiltrációt találtunk, ami gyakorlatilag leukocytoclasticus vasculitisnek felelt meg.

A szövettanilag is igazolt (nervus suralis biopsia, illetve izombiopsia szövettani képe alapján) systemás jellegű manifesztációk közül kevert típusú polyneuropathiát 26%-ban (13/50 eset) észleltünk, illetve a betegek 40%-ában (20/50 eset) találtunk myositist. Az előbbi kórkép paraesthesiák-polyneuropathiás jellegű érzészavarok miatt, s ezt követően elvégzett ENG kóros leletére alapozva, az utóbbi kórkép myalgias panaszok, illetve magasabb szérum kreatin kináz enzimszint miatt merült fel.

A vasculitises betegek 100%-ában (50/50 eset) megtalálhatóak voltak a Sjögren-syndromára jellegzetes anti-SSA és/vagy anti-SSB autoantitestek. Gyakori serologiai lelet volt még a cryoglobulinaemia (18/50 eset), illetve az immuncomplexaemia (19/50 eset) is.

A vasculitises tünetcsoport aktiválódása az esetek jelentős részében (44/50 beteg) a követési idő alatt ≤ 1 alkalommal következett be. A többi betegnél a recidívák száma 2-3 volt a többéves követés ideje során.

Sjögren-syndroma és malignus haematologiai kórképek, különös tekintettel a myeloma multiplexre és a non-Hodgkin lymphomákra

- Sjögren-syndroma és myeloma multiplex

P.I. 75 éves nőbeteget 1984-ben sicca panaszok, polyarthralgia, gyorsult Westergreen érték, anaemia sideropenica miatt vizsgáltuk a klinikán. A primaer Sjögren-syndroma diagnózisát a jellegzetes klinikai tünetek, továbbá serologiai és histologiai eltérések alapján igazoltuk, de néhány évvel később a betegnél myeloma multiplex-et is diagnosztizáltunk. Mivel a betegség ekkor aktív stádiumban volt (magas We érték, magas szérum paraprotein szint, kifejezett anaemia, emelkedett β -2 microglobulin szint), agresszív cytostaticus kezelést alkalmaztunk, majd fenntartó kezelésként α -interferon adását kezdtük meg. Betegsége sokáig remissióban volt; majd 2 alkalommal ismételt állapotromlások miatt újabb cytostaticus kezeléseket indítottunk, amelyek ismét remissiohoz vezettek (2000 nyaráig), a beteg anaemiája, csontfájdalmai megszűntek, paraprotein szintje nem változott. Mindezek mellett a Sjögren-syndroma továbbra sem szűnt meg, annak jellegzetes tünetei (szubjektív és objektív xerophthalmia, xerostomia) és serologiai leletei (anti-SSA és anti-SSB autoantitestek) még kimutathatóak voltak.

P. J. nőbetegnél a vizsgálatok során myeloma multiplex és Sjögren-syndroma egyidőben igazolódott. Szövettanilag – bőrbiopsiás anyagból - vasculitis is kimutatható volt. Indukciós kezelést követően 3 lumbalis csigolya myelomás érintettsége, valamint a kifejezett fejfájás háttérében koponya MRI-vel az agyhártyák érintettsége igazolódott. Emiatt a beteg az addigi kezelés mellett az érintett gerincszakasz irradiációs kezelésében is részesült, azonban

secundaer leukopenia alakult ki, ami miatt rekombináns granulocyta-monocyta colonia stimuláló faktor adására is kényszerültünk. Ezek után fenntartó kezelésként α -interferon kezelés indult, ami mellett állapota objektíve és szubjektíve javult. Később kifejezett leukopeniát észleltünk, ami miatt az interferon kezelés abbahagyása mellett döntöttünk. Majd a betegség aktiválódása miatt újabb cytostaticus kúra, valamint célzottan a gerincre irradiációs kezelés indult. Rövidesen súlyos állapotromlás következett be, ekkor a medence kifejezett myelomás involvációja igazolódott. A tervezett irradiációt pneumonia miatt halasztani kellett. A progressio miatt módosított kemotherapiás protokoll indult, amely mellett átmenetileg javulást észleltünk, azonban a beteg állapota ismét kifejezetten romlott, súlyos leukocytopenia lépett fel, amelyet követően pneumonia tünetei között bekövetkezett az exitus lethalis. Betegsége folyamán a Sjögren-syndroma tünetei (objektív xerostomia és xerophthalmia) végig perzisztáltak, a serológiai eltérések közül anti-SSA és anti-SSB autoantitestek kezdetben magas titere az utolsó 2 évben nem volt emelkedett.

A klinika immunpathologiai szakrendelésén a fenti vizsgálatok idején összesen 464 Sjögren-syndromás beteget gondozunk. Mindezek alapján – saját megfigyeléseinket alapul véve - a myeloma multiplex előfordulása Sjögren-syndromában 0.43%. A myeloma előfordulási gyakorisága az egészséges lakosságban 4-10/100.000 (13). A Sjögren-syndromában a myeloma multiplex gyakorisága kb. 50-100-szorosnak adódik az összpopulációhoz hasonlítva.

- Sjögren-syndroma és non-Hodgkin lymphomák

Ezen tanulmányba 494 primaer Sjögren-syndromás beteg került bevonásra, s 19 éves követés során összesen 14 páciens (13 nő és 1 férfi) esetében találtunk az alapbetegséghez társuló non-Hodgkin lymphomát. A malignus lymphomák kialakulása átlagosan 7,6 évvel követte a Sjögren-syndroma diagnózisát. A lymphoma által érintett betegcsoportban (14 beteg)

extraglandularis tünetként a parotisok perzisztáló duzzanata (7/14 beteg) és lymphadenopathia (5/14 beteg) fordult elő, ugyanakkor non-erosiv polyarthritist 6/14 esetben találtunk, cutan vasculitist pedig 2/14 esetben.

A lymphoid malignomák közül 9 esetben találtunk alacsony malignitású B-sejtes lymphomát, 3 esetben magas malignitású lymphomát, illetve a myeloma multiplex 2, fentebb részletezett esetét is a lymphoid malignitások között tárgyaljuk.

A tanulmány idejére 3 beteget elvesztettünk a cytostaticus therapia szövődményeképp kialakult sepsis miatt, de 11 betegünk betegsége remissióban volt.

Eredményeink alapján a malignus haematologiai kórképek gyakorisága a primaer Sjögren-syndromás betegek körében sokkal magasabbnak tűnik (14/494; 2.8%), mint az összpapulációban (~7/100,000; 0.007%).

A Sjögren-syndroma + non-Hodgkin lymphomás betegek között az extraglandularis tünetek 100%-ban fordultak elő. Fontos megemlíteni, hogy az összes Sjögren-syndroma + non-Hodgkin lymphomás beteg esetében több, mint 1 extraglandularis symptomát találtunk (nyálmirigy duzzanat és lymphadenopathia voltak a leggyakoribbak). A jelentős parotisduzzanattal járó Sjögren-syndromás betegek valamennyien hosszú távú, alacsony dózisú per os steroidtherapiában is részesültek.

Sjögren-syndroma serologiai markerei: anti-Ro és anti-La jelentősége a betegség típusának és aktivitásának meghatározásában

Azon betegek csoportjában, akiknek primaer Sjögren-syndromájuk volt extraglandularis tünetek és anti-La/SSB pozitivitás nélkül, 10/10 esetben találtunk anti-Ro52-kD/SSA, és 5/10 esetben anti-Ro60-kD/SSA autoantitest pozitivitást. Azon 10 beteg közül, akinél primaer Sjögren-syndromát állapítottunk meg extraglandularis tünetek nélkül, de anti-La/SSB pozitivitással, 9/10 esetben mértünk emelkedett anti-Ro52-kD/SSA és 5/10 esetben

emelkedett anti-Ro60-kD/SSA serumtitereket. Azon primaer Sjögren-syndromások, akiknél extraglandularis tünetek jelen voltak anti-La/SSB nélkül, 10/10 esetben mértünk anti-Ro52-kD/SSA és 4/10 esetben anti-Ro60-kD/SSA pozitivitást. Az extraglandularis tünetekkel és anti-La/SSB pozitivitással rendelkező primaer Sjögren-syndromások között az anti-Ro52-kD/SSA pozitívítás gyakorisága 10/10, az anti-Ro60-kD/SSA pozitívítás gyakorisága 4/10 volt. Összességében tehát a primaer Sjögren-syndromás betegek 97.5%-a bizonyult pozitívnak az anti-Ro52-kD/SSA antitest és 45%-a az anti-Ro60-kD/SSA antitest vonatkozásában.

Azon secundaer, systemás lupus erythematosushoz társuló Sjögren-syndromásokban, akik serum anti-La/SSB antitestre nézve negatívnak adódtak, 10/10 bizonyult pozitívnak az anti-Ro52-kD/SSA antitestre és 8/10 az anti-Ro60-kD/SSA antitestre nézve. A systemás lupus erythematosushoz társuló Sjögren-syndromások, akik serum anti-La/SSB antitestre nézve pozitívak voltak, 10/10 bizonyult pozitívnak a serum anti-Ro52-kD/SSA-ra és 9/10 az anti-Ro60-kD/SSA-ra nézve. Ezek szerint a systemás lupus erythematosus-Sjögren-syndromás betegek 100%-a pozitív anti-Ro52-kD/SSA-ra és 85%-a anti-Ro60-kD/SSA-ra.

A anti-La/SSB antitest jelenlétére vagy hiányára való tekintet nélkül, az anti-Ro60-kD/SSA pozitívítás szignifikánsan gyakoribbnak tűnik, ha a Sjögren-syndroma systemás lupus erythematosussal jár együtt, mint a primaer Sjögren esetekben ($p=0.0048$, Fisher-féle teszt). Az anti-Ro52-kD/SSA pozitívítás gyakoribb, mint az anti-Ro60-kD jelenléte primaer Sjögren-syndromában ($p=2,3 \times 10^{-7}$, χ^2 teszt). Az extraglandularis tünetek jelenléte primaer Sjögren-syndromában látszólag nincsen kapcsolatban az anti-Ro52-kD és az anti-Ro60-kD/SSA autoantitestek előfordulásával és megoszlásával.

4. Megbeszélés

A Sjögren-syndroma diagnosztikája és differenciáldiagnosztikája a használatos kritériumrendszerek vonatkozásában

A klinikánkon gondozott 464 Sjögren-syndromás beteg adatainak retrospectív analízise során 5 esetben találtunk társuló sarcoidosist, tehát az általunk kezelt Sjögren-syndromás betegpopulációban a sarcoidosis előfordulási gyakorisága 1.07 %, ami mások által közölt értékekhez igen hasonló (14). Mivel a sarcoidosis előfordulása az összpulációban 10-80/100.000, az előfordulási gyakoriság jelentősen megnőni látszik, ha a Sjögren-syndroma az alap- vagy társbetegség.

Az európai Sjögren-syndroma kritériumrendszerben a sarcoidosis kizárási kritérium. Emiatt Sjögren-syndromás betegek diagnosztikája során, ha a betegség klinikai képe az európai kritériumokat kimeríti, sarcoidosis lehetőségét *ki kell zárni* (6, 7). Mivel a sarcoidosis esetismertetéseink alapján valójában is együtt járhat, a Sjögren-syndroma diagnózisa ezen esetekben problematikus lehet. Ugyanakkor, az európai kritériumrendszer alapján, még tiszta sarcoidosist is lehet Sjögren-syndromaként diagnosztizálni. Az esetlegesen sarcoidosis irányában fals negatív histologia, sicca symptomák, esetlegesen emelkedett autoimmun antitest titerek együttesen kimeríthetik a Sjögren-syndroma említett kritériumait. Hogy kizárható legyen a Sjögren-syndroma mellett társuló vagy *akár önállóan jelen levő* sarcoidosis jelenléte, sicca symptomák miatt jelentkező beteg esetében indokolt lehet többszörös histológiai mintavétel és a beteg hosszabb távú követése is a végső kórisme felállítása előtt. Mindamellet ezek alapján az európai kritériumrendszer egyes pontjainak felülvizsgálata is javasolható. A sarcoidosis felvétele a kizárási kritériumok közé a két betegség együttes előfordulásával, mint entitással nem számol, holott ez – az eddigiek alapján egyértelműen - valós lehetőség.

A Sjögren-syndroma és az amyloidosis okozta differenciáldiagnosztikai probléma abból fakadhat, hogy az amyloidosis - systemás betegség lévén - bármelyik szervrendszert érintheti, így a nyál- és könnymirigyeket is, s Sjögren-syndroma képében is jelentkezhet. A Sjögren-syndroma, mint systemás autoimmun gyulladásos megbetegedés, - több éves fennállás után - direkt módon amyloidosis kialakulásához vezethet, így ebben az esetben a két kórkép együttes jelenléte is igazolható lehet.

A Sjögren-betegség diagnózisának kimondásánál az amyloidosis jelenléte kizáró tényező. Megfelelő mintavételi technika esetén Sjögren-syndromában a kisnyálmirigy biopsiás minták szövettani értékelése magas szenzitivitású módszer. Amyloidosisos betegek kisnyálmirigy biopsiás leleteinek közel 2/3-ában fellelhetők az amyloid depositumok. Mindezek alapján sicca syndroma esetén a - csak minimalisan invazív - kisnyálmirigy biopsia elvégzése ajánlható. Ezen esetekben az amyloidosis lehetőségével mindenképp számolni kell, legfőképpen akkor, ha a sicca syndroma nem jár a Sjögren-syndromára jellegzetes immunserologiai eltérésekkel. Mivel amyloidosisban a szövettani mintavétel 100%-os szenzitivitása egyik szervből történő biopsia esetén sem biztosítható, gyanú esetén a szövettani vizsgálat megismétlendő, illetve a több szervből történő mintavétel növeli a diagnózis biztonságát. Fenti esetünk kapcsán a Sjögren-syndroma klinikai képét utánzó amyloidosisra, illetve ennek kapcsán a felmerülő differenciáldiagnosztikai problémákra hívtuk fel a figyelmet. Betegünk esetében a jellegzetes szubjektív panaszok ellenére a Sjögren-syndroma diagnózisa nem volt kimondható. Az exocrin mirigyek (könnny- és nyálmirigyek) pusztulását esetében nem autoimmun gyulladás, hanem a lerakódó amyloid depositumok okozták.

Sjögren-syndroma és vasculitis

Nagyobb Sjögren-syndromás beteganyagon végzett tanulmányok szerint a leggyakoribb bőrérzettség klinikai manifesztációi közül purpura kb. 50%-ban, az urticaria kb. 30%-ban, erythematosis laesio kb 15%-ban, subcutan nodularis elváltozás pedig kb. 10%-ban fordul elő (15). Saját beteganyagunkon nyert eredményeink az urticariform laesiok kissé alacsonyabb előfordulási gyakoriságán kívül lényegében hasonlóak a nemzetközi irodalmi hivatkozások adataihoz. Az izmok és az idegrendszer érintettsége igen jelentős – a nemzetközi irodalmi referenciákhoz hasonlítható - arányban fordul elő. Az adott szervrendszer involvációjára gyakran csak enyhe tünetek hívták fel figyelmünket. Az eredmények interpretációjakor meg kell említeni, hogy a kevert neuropathiák esetén a motoros idegek érintettsége a vasculitissal, míg a sensoros idegek involvációja gyakran az alapbetegség következtében kialakuló direkt, cytotoxicus T-sejtes infiltrációval és következményes laesioval magyarázható. A serologiai vizsgálatokkal a leggyakoribb eltéréseknek a következők adódtak: feltűnően magas anti-SSA és anti-SSB autoantitest titerek, cryoglobulinaemia, immuncomplexaemia. Összességében nagy Sjögren-syndromás beteganyagon kb. 11%-os vasculitis előfordulási gyakoriságot észleltünk, ami a nemzetközi hivatkozásokhoz hasonlítva némileg alacsonyabb értéket képvisel. A vasculitis jelenlétére jellegzetes klinikai tünetek utaltak, a diagnózist histológiailag támasztottuk alá valamennyi esetben. Tekintettel arra, hogy a szövettani értelemben vett vasculitises esetek jelentős része asymptomaticus, subclinicus formában lehet jelen, az általunk Sjögren-syndromában talált vasculitis gyakoriság lényegesen magasabb is lehet.

Sjögren-syndroma és non-Hodgkin lymphomák, valamint a myeloma multiplex

A malignus lymphomák Sjögren-syndromában tapasztalható magasabb előfordulási gyakoriságát majd' 3 évtizede ismerjük (16). Az eredeti megfigyelést azóta több eredeti

közlemény is alátámasztotta (17, 18, 19, 20, 21). Saját eredményeinket és más szerzők adatait is figyelembe véve a malignus haematologiai kórképeknek az átlagpopulációban tapasztaltnál gyakoribb előfordulása egyértelmű. Sjögren-syndromához társuló lymphoma eseteiben az extraglandularis manifesztációk magas arányban fordultak elő. A lymphomás Sjögren-syndromások esetében az extraglandularis tünetek évekig fennálltak a malignus folyamat kialakulása előtt, ezek jelenléte primaer Sjögren-syndromában a lymphoma vonatkozásában rizikófaktorként kezelendő. Összefoglalva eredményeinket, 494 betegünk adatait feldolgozva kijelenthetjük, hogy a Sjögren-syndromás betegek relatív rizikója a malignus lymphomák kialakulásának vonatkozásában az átlagpopulációhoz hasonlítva igen jelentős. A MALT-típusú non-Hodgkin lymphomák általunk tapasztalt, irodalmi adatokhoz hasonlítva relatíve alacsonyabb előfordulása talán annak a következménye, hogy a nyálmirigyduzzanattal jelentkező betegeink rutinszerűen alacsony dózisu per os corticosteroid terapiában részesülnek.

Sjögren-syndromás betegek között az ún. benignus monoclonalis gammopathia (MGUS; monoclonal gammopathy of undetermined significance) előfordulása néhány százalék körüli (22). Saját beteganyagunk esetében ennek előfordulása kb. 4% (17 beteg a 464-ből). A MGUS myeloma multiplexbe való transzformációjának valószínűsége kb. 15%-ra tehető (23, 24, 25, 26). Ez az arány a monoclonalis gammopathiás betegek szoros megfigyelésére hívja fel a figyelmet. Első myeloma-Sjögren esetünkben betegünk myelomája a súlyos tünetek és laborparaméterek miatt nem sorolható a jobb indulatú, lassabb lefolyású formák közé. Kezelése során igen gyorsan agresszív cytostaticus protokollok használatára is kényszerültünk. Betegeinknél során α -interferon és GM-CSF kezelést is alkalmaztunk. Utóbbi ágens egyik várható mellékhatása lehet az autoimmun alapbetegség fellobbanása, illetve súlyosbodása, azonban két betegünk kezelése során ilyen jellegű mellékhatást nem tapasztaltunk.

Sjögren-syndroma serológiai markerei: anti-Ro és anti-La jelentősége a betegség típusának meghatározásában

Bizonyos irodalmi adatok azt sugallják, hogy az anti-Ro/SSA antitestek bizonyos típusainak jelenléte utalhat az immunológiai alapbetegség természetére, illetve prognózisára. Az anti-Ro52-kD és az anti-Ro60-kD/SSA antitest profilok különbözőnek bizonyultak primaer Sjögren-syndromás és systemás lupus erythematosushoz társuló secundaer Sjögren-syndromás betegekben (27). Saját eredményeink szerint az anti-Ro/SSA autoantitestek altípusai közül az anti-Ro52-kD/SSA pozitivitás előfordulása Sjögren-syndromában gyakoribb lelet, mint az anti-Ro60-kD pozitivitás. Ebből következik, hogy azon anti-Ro/SSA ELISA kitek, amelyek csak az anti-Ro60-kD/SSA forma jelenlétének kimutatására alkalmasak, s az esetlegesen jelenlevő anti-Ro52kD/SSA kimutatására nem alkalmasak, bizonyos Sjögren-syndromás betegek esetében a korrekt diagnózis elmaradásához vezethetnek. Az anti-La/SSB pozitivitás hiányára vagy meglétére való tekintet nélkül, az anti-Ro60-kD/SSA pozitivitás gyakorisága magasabbnak tűnik akkor, ha a Sjögren-syndroma systemás lupus erythematosussal szövődik, mint akkor, ha primaer Sjögren-syndromáról van szó. Másrészt, az anti-Ro-52-kD/SSA és az anti-Ro60-kD/SSA jelenléte látszólag nem függ az extraglandularis symptomák jelenlététől vagy az anti-La/SSB pozitivitástól, primaer Sjögren-syndromában. Saját eredményeink és mások adatai alapján lehetségesnek tűnik az összefüggés a serum anti-Ro/SSA autoantitestek altípusa (52kD-os vagy 60kD-os a ligand) és az immunológiai alapbetegség karaktere (primaer vagy secundaer Sjögren-syndroma) között, bár egyes adatok ellentmondásosak. Mégis, a korlátozott számú irodalmi hivatkozás alapján úgy tűnik, hogy ezen autoantitestek finomspecificitása, s nem annyira alaptípusai vagy serumtitere mutat korrelációt a Sjögren-syndroma típusával, s aktivitásával (28, 29, 30).

5. Irodalomjegyzék

1. Jonsson R, Moen K, Vestrheim D, Szodoray P. Current issues in Sjögren's syndrome. *Oral Diseases* 2002; 8: 130-40
2. Manthorpe R, Oxholm P, Prause JU, Shiødt M. The Copenhagen criteria for Sjögren's syndrome. *Scand J Rheumatol* 1986; Suppl 61: 19-21
3. Fox RI, Robinson CA, Curd JG, Kozin F, Howell F. Sjögren's syndrome proposed criteria for classification. *Arthritis Rheum* 1986; 29: 577-85
4. Skopouli FN, Drosos AA, Papaioannou T, Moutsopoulos HM. Preliminary diagnostic criteria for Sjögren's syndrome. *Scand J Rheumatol* 1986; 61: 22-5
5. Homma M, Tojo T, Akizuki M, Yamagata H. Criteria for Sjögren's syndrome in Japan. *Scand J Rheumatol* 1986; 61: 26-7
6. Vitali C, Bombardieri S, Moutsopoulos HM, Balestrieri G, Bencivelli W, Bernstein RM, et al. Preliminary criteria for the classification of Sjögren's syndrome. Results of a prospective concerted action supported by the European Community. *Arthritis Rheum* 1993; 36: 340-7
7. Vitali C, Bombardieri R, Jonsson R, Moutsopoulos HM, Alexander EL, Carsons SE, Daniels TE, Fox PC, Fox RI, Kassan SS, Pillemer SR, Talal N, Weisman MH, and the European Study Group on Classification Criteria for Sjögren's Syndrome. Classification criteria for Sjögren's syndrome: a revised version of the European criteria proposed by the American-European Consensus Group. *Ann Rheum Dis* 2002; 61: 554-8
8. Vitali C, Bombardieri S, Moutsopoulos HM, Coll J, Gerli R, and the European Community Study Group on Diagnostic Criteria for Sjögren's Syndrome. Assessment of the European classification criteria for Sjögren's syndrome in a series of clinically defined cases: results of a prospective multicentre study. *Ann Rheum Dis* 1996; 55: 116-21
9. Talal N, Bunim JJ. The development of malignant lymphoma in the course of Sjögren's syndrome. *Am J Med* 1964; 36: 529-40

10. Martens PB, Pillemer SR, Jacobsson LTH, O'Fallon WM, Matteson EL. Survivorship in a population based cohort of patients with Sjögren's syndrome, 1976-1992. *J Rheumatol* 1999; 26: 1296-300
11. Proceedings of the 1991 XIIth World Congress on Sarcoidosis. Kyoto, Japan, September 8-13., 1991. *Sarcoidosis* 1992; 9 Suppl 1
12. Tan EM, Cohen AS, Fries JF, Masi AT, McShane DJ, Rothfield NF, Schaller JG, Talal N, Winchester RJ. The 1982 revised criteria for the classification of systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheum* 1982; 25: 1271-7
13. Oxford Textbook of Medicine. Eds.: Weatherhall DJ, Ledingham JGG, Warrell DA. 3rd ed. Oxford University Press. 1996; 3597-604
14. Ramos-Casals M, Brito-Zerón P, García-Carrasco M, Font J. Sarcoidosis or Sjögren syndrome?: clues to defining mimicry or coexistence in 59 cases. *Medicine (Baltimore)* 2004; 83: 85-95
15. Molina R, Provost TT, Alexander EL. Two histopathologic prototypes of inflammatory vascular disease in Sjögren's syndrome: differential association with seroactivity to rheumatoid factor and antibodies to Ro (SS-A) and with hypocomplementemia. *Arthritis Rheum* 1985; 28: 1251-8
16. Kassan SS, Thomas TL, Moutsopoulos HM. Increased risk of lymphoma in sicca syndrome. *Ann Intern Med* 1978; 89: 888-92
17. Kelly CA, Foster H, Pal B. Primary Sjögren's syndrome in north east England: A longitudinal study. *Br J Rheumatol* 1991; 9: 685-90
18. Markusse HM, Oudkerk M, Vroom ThM. Primary Sjögren's syndrome: Clinical spectrum and mode of presentation based on an analysis of 50 patients selected from a department of rheumatology. *Neth J Med* 1992; 40: 125-34

19. Moutsopoulos HM, Tzioufas AG, Bai M. Primary Sjögren's syndrome: Serum monoclonality is associated with a monoclonal B subset infiltrating the minor salivary glands. *Ann Rheum Dis* 1990; 49: 929-31
20. Tishler M, Aharon A, Ehrenfeld M. Sjögren's syndrome in Israel: Primary versus secondary disease. *Clin Rheumatol* 1994; 13: 438-41
21. Vidal E, Delaire L, Berdah JF, Ranger S, Collineau M, Jauberteau-Marchan MO, Gaches F, Mitrea L, Liozon F. Systemic signs of primary Gougerot-Sjogren syndrome. 48 cases. *Ann Med Interne (Paris)* 1994; 145: 168-74
22. Brogгинi, M., Cavallo, A., Baratelli, E. és mtsai. Monoclonal gammopathy of uncertain significance in rheumatic disease. *Recenti Prog Med* 1990; 81: 306-9
23. Isaksson, E., Bjorkholm, M., Holm, G. és mtsai. Blood clonal B-cell excess in patients with monoclonal gammopathy of undetermined significance (MGUS): association with malignant transformation. *Br J Haematol* 1996; 92: 71-6
24. Kyle, RA. Monoclonal gammopathy of undetermined significance. *Blood Rev* 1994; 8: 135-41
25. Pasqualetti, P., Festuccia, V., Collacciani, A. és mtsai. The natural history of monoclonal gammopathy of undetermined significance. A 5- to 20-year follow-up of 263 cases. *Acta Haematol* 1997; 97: 174-9
26. Vuckovic, J., Ilic, A., Knezevic, N. és mtsai. Prognosis in monoclonal gammopathy of undetermined significance. *Br J Haematol* 1997; 97: 649-51
27. Takaya M, Ichikawa Y. Isotypes and subtypes of anti-SS-A and/or SS-B antibodies in different subgroups of Sjögren's syndrome. *Nippon Rinsho* 1995; 53: 2429-33
28. Bozic B, Pruijn GJ, Rozman B, van-Venrooij WJ. Sera from patients with rheumatic diseases recognise different epitope regions on the 52-kD Ro/SS-A protein. *Clin Exp Immunol* 1993; 94: 227-35

29. Wahren M, Solomin L, Pettersson I, Isenberg D. Autoantibody repertoire to Ro/SSA and La/SSB antigens in patients with primary and secondary Sjögren's syndrome. J Autoimmun 1996; 9: 537-44
30. Dorner T, Feist E, Held C, Conrad K, Burmester GR, Hiepe F. Differential recognition of the 52-kd Ro(SS-A) antigen by sera from patients with primary biliary cirrhosis and primary Sjögren's syndrome. Hepatology 1996; 24: 1404-7

6. Köszönetnyilvánítás

Jelen értekezés létrejöttében kiemelekedő szerepet vállalt témavezetőm, Prof. Dr. Zeher Margit, akinek folyamatos támogatása, segítségnyújtása, illetve az egyes projektek alapjául szolgáló ötletei nélkül jelen dolgozat, s az annak alapját képező munkák, publikációk nem lettek volna megvalósíthatók. Mindezekért külön, kiemelkedő köszönet illeti.

Köszönettel tartozom ugyanakkor Prof. Dr. Szegedi Gyulának, akinek szakmai tanácsai, erkölcsi támogatása, inspirációja, illetve az önállóság lehetőségének biztosítása nélkülözhetetlen segítséget jelentettek a folyamatos munkához.

A publikációk és az azokhoz szükséges kutatási anyag összeállításában nyújtott nélkülözhetetlen segítségért társszerzőimet illeti külön köszönet.

Hálás vagyok a DEOEC III. Belklinikán dolgozó munkatársaimnak, akik a munkám sikeréhez folyamatos, pozitív, baráti légkör megteremtésével járultak hozzá.

Családtagjaimnak, szeretteimnek a “nehezebb” időszakok során nyújtott folyamatos támogatásért, illetve végtelen toleranciájukért vagyok nagyon hálás.

7. A doktori értekezéséhez felhasznált publikációk listája

Gál I, Vegh J, Kovacs J, Zeher M. Sicca szindrómát okozó amyloidosis. Magyar Rheumatologia 1999; 40: 244-6

Gál I, Kovacs J, Zeher M. Case series: coexistence of Sjogren's syndrome and sarcoidosis. J Rheumatol 2000; 27: 2507-10, **IF: 2,59**

Gál I, Lakos G, Zeher M. Comparison of the anti-Ro/SSA autoantibody profile between patients with primary and secondary Sjogren's syndrome. Autoimmunity 2000; 32: 89-92, **IF: 1,17**

Gál I, Zeher M. Sjögren syndroma és myeloma multiplex. Orv Hetil 2000; 141: 2087-9

Gál I, Kovacs J, Zeher M. Coexistence of Sjogren's syndrome and sarcoidosis. Review. Rheumatology 2002; 1: 22-4

Zeher M, **Gál I**, Veres K, Szegedi G. Sjögren-szindróma és vasculitis. Magyar Reumatológia 2000; 41: 207-10

KUMULATIV IMPAKT FAKTOR: 3,76

8. Konferencia prezentációk, publikált absztraktok

Gal I, Lakos G, Zeher M. Comparison of the anti-Ro/SSA autoantibody profile between patients with primary and secondary Sjogren's syndrome. Allerg Clin Immunol 2000; 3: 37. [Hungarian]

Gál I, Szodoray P, Kovacs J, Nemes Z, Zeher M. Sjögren-syndroma és sarcoidosis. Magyar Allergologiai és Klinikai Immunologiai Társaság 27. találkozója, Szeged, 1999 május 26-28. (poszter)

Gál I, Kovacs J, Zeher M. Coexistence of Sjogren's syndrome and sarcoidosis. Anniversary Congress for Henrik Sjogren, Jonkoping, Sweden, 1999 september 02-06. (poszter)

***Gál I**, Kovacs J, Zeher M. Sjögren-syndroma és sarcoidosis együttes előfordulása. Magyar Rheumatológus Társaság találkozója, Debrecen, 1999 október

Gál I, Kovacs J, Zeher M. Coexistence of Sjogren's syndrome and sarcoidosis. World Congress for Sjogren's syndrome, Venice, Italy, 1999 november 25 – december 02. (poszter)

Gál I, Lakos G, Zeher M. Az anti-Ro/SSA autoantitest profil összehasonlítása primaer és secundaer Sjögren-syndromás betegek között. Magyar Allergologiai és Klinikai Immunologiai Társaság 28. találkozója, Balatonfüred, 2000 május 15-19 (poszter)

Szodoray P, Csepregi A, **Gál I**, Hejjas M, Horanyi M, Zeher M. Hepatitis C vírus fertőzés Sjögren-syndromában. Magyar Allergologiai és Klinikai Immunologiai Társaság 27. találkozója, Szeged, 1999 május 26-28. (poszter)

Zeher M, Veress K, **Gál I**, Szodoray P, Szegedi G. Neuromuscularis rendellenességek Sjögren-syndromában. Magyar Allergologiai és Klinikai Immunologiai Társaság 27. találkozója, Szeged, 1999 május 26-28. (poszter)

9. Teljes publikációs lista

1. **Gál I**, Kiss E, Zeher M, Szodoray P, Szegedi G. Felnőttkori Still betegség; észrevételek két eset kapcsán. Orv Hetil 1999; 140: 2763-5
2. **Gál I**, Kovacs J, Zeher M. Case series: coexistence of Sjogren's syndrome and sarcoidosis. J Rheumatol 2000; 27: 2507-10, **IF: 2,59**
3. **Gál I**, Lakos G, Zeher M. Comparison of the anti-Ro/SSA autoantibody profile between patients with primary and secondary Sjogren's syndrome. Autoimmunity 2000; 32: 89-92, **IF: 1,17**
4. **Gál I**, Zeher M. Sjögren syndroma és myeloma multiplex. Orv Hetil 2000; 141: 2087-9

5. **Gál I**, Varga T, Szilagyi I, Balazs M, Schlammadinger J, Szabo G Jr. Protease-elicited TUNEL positivity of non-apoptotic fixed cells. J Histochem Cytochem 2000; 48: 963-70, **IF: 2,72**
6. **Gál I**, Vegh J, Kovacs J, Zeher M. Sicca szindrómát okozó amyloidosis. Magyar Rheumatologia 1999; 40: 244-6
7. **Gál I**, Kovacs J, Zeher M. Coexistence of Sjogren's syndrome and sarcoidosis. Review. Rheumatology 2002; 1: 22-4
8. **Gál I**, Glant TT, Mikecz K. Az anti-CD44 antitest kezelés sejtbíológiai vonatkozásai. Magyar Immunologia 2002; 1: 32-36
9. **Gál I**, Lesley J, Ko W, Gonda A, Stoop R, Hyman R, Mikecz K. Role of the extracellular and cytoplasmic domains of CD44 in the rolling interaction of lymphoid cells with hyaluronan under physiologic flow. J Biol Chem 2003; 278: 11150-8, **IF: 7,26**
10. **Gál I**, Szántó S, Gonda A, Glant TT, Mikecz K. Expression of L-selectin, but not CD44, is required for early neutrophil extravasation in antigen-induced arthritis. J Immunol 2004; 172: 6723-34, **IF: 7,07**
11. Csiki Z, **Gál I**, Szucs G, Andras C, Szegedi G. Észrevételek Raynaud szindrómáról lézer Doppler-mérésekkel szerzett tapasztalatok alapján. Orv Hetil 1999; 140: 2285-8
12. Csiki Z, **Gál I**, Andras Cs, Szomjak E, Bedo Z. Intermittáló transzdermális nitrátkezelés mellett alkalmazott szublingvális nitrát perifériás érhatásának monitorozása. Érbetegségek 1999; 6: 81-5
13. Csiki Z, **Gál I**, Garai I, Szomjak E, Andras Cs, Galuska L, Szegedi Gy. Infrahang kezelés hatása az alsó végtagok szöveti mikrocirkulációra obliteratív érbetegségben szenvedő betegekben. Érbetegségek. Közlésre elfogadva.
14. Kiss E, **Gál I**, Simkovics E, Kiss A, Banyai A, Szakall S, Szegedi G. Myelofibrosis in systemic lupus erythematosus. Leukemia Lymphoma 2000; 39: 661-5, **IF: 1,26**

15. Csiki Z, **Gál I**, Sebesi J, Szegedi G. Raynaud-szindróma és Helicobacter pylori-eradikáció. Orv Hetil 2000; 141: 2827-9
16. Zeher M, **Gál I**, Veres K, Szegedi G. Sjögren-szindróma és vasculitis. Magyar Reumatológia 2000; 41: 207-10
17. Stoop R, **Gál I**, Glant TT, McNeish JD, Mikecz K. Trafficking of CD44-deficient murine lymphocytes under normal and inflammatory conditions. Eur J Immunol 2002; 32: 2532-42, **IF: 4,99**
18. Lesley J, **Gál I**, Mahoney DJ, Cordell MR, Rugg MS, Hyman R, Day AJ, Mikecz K. TSG-6 modulates the interaction between hyaluronan and cell surface CD44. J Biol Chem 2004 (közlésre elfogadva), **IF: 7,26**
19. Andras C, Csiki Z, **Gál I**, Takacs I, Antal L, Szegedi G. Retrospective evaluation of 5-fluorouracil-interferon-a treatment of advanced colorectal cancer patients. Pathol Oncol Res 2000; 6: 175-8
20. Lesley J, English NM, **Gál I**, Mikecz K, Day AJ, Hyman R. Hyaluronan binding properties of a CD44 chimera containing the link module of TSG-6. J Biol Chem 2002; 277: 26600-8, **IF: 7,26**
21. Andras C, Szucs Farkas Z, Csiki Z, **Gál I**, Takacs I, Sapy P, Peter M. Primer és szekunder májdaganatos betegek lipiodolos kemoembolizációval végzett helyi kezelésének klinikai értékelése. Orv Hetil 2000; 141: 1773-7
22. Glant TT, Kamath RV, Bardos T, **Gál I**, Szanto S, Murad YM, Sandy JD, Mort JS, Roughley PJ, Mikecz K. Cartilage-specific constitutive expression of TSG-6 protein (product of tumor necrosis factor alpha-stimulated gene 6) provides a chondroprotective, but not antiinflammatory, effect in antigen-induced arthritis. Arthritis Rheum 2002; 46: 2207-18, **IF: 7,39**

23. Zhang J, Bardos T, Li D, **Gál I**, Vermes C, Xu J, Mikecz K, Finnegan A, Lipkowitz S, Glant TT. Cutting edge: regulation of T cell activation threshold by CD28 costimulation through targeting Cbl-b for ubiquitination. J Immunol 2002; 169: 2236-40, **IF: 7,07**

KUMULATIV IMPAKT FAKTOR: 56,04

10. Curriculum Vitae

Név: **GÁL ISTVÁN**

Nemzetiség: magyar

Születési hely, idő: Debrecen, Magyarország, 1974 január 8.

Jelenlegi lakcím: Derék u. 213. 4/13.

Debrecen, H-4031

Jelenlegi munkakör: osztályos orvos

2. sz. Belgyógyászati Osztály

Kenézy Gyula Kórház és Rendelőintézet

Bartók B. u. 2-23.

Debrecen, H-4028

Tel.: 06-52-511-777

Fax: 06-52-511-755

tanársegéd

Department of Orthopedic Surgery

Section of Biochemistry and Molecular Biology

Rush-Presbyterian-St. Luke's Medical Center

1653 W.Congress Parkway

Chicago, IL 60612, USA

Phone: 312-942-9691

Fax: 312-942-8828

e-mail: gistvan@hotmail.com

Képzettség: általános orvos, 1998 Debrecen Orvostudományi Egyetem Általános
Orvosi kar

Pecsétszám: 57454

Tudományos gyakorlat:

1998. szeptember-1999 március:

PhD hallgató, DOTE 3. sz. Belklinika, témavezető: Dr. Zeher Margit

2000. szeptember-2002 március:

tudományos munkatárs, Department of Orthopedic Surgery, Rush
University, Chicago

2002 március-jelenleg:

tanársegéd (assistant professor), Department of Orthopedic Surgery,
Rush University, Chicago

Klinikai gyakorlat:

1996 július: orvostanhallgató, Sebészeti Osztály, Göteborgs Universiteit, Göteborg, Svédország (szakmai gyakorlat).

1997 augusztus: orvostanhallgató, Sebészeti, Gyermekgyógyászati, Nephrologiai Osztályok, Vrije Universiteit, Akademisch Ziekenhuis, Amsterdam, Hollandia (szakmai gyakorlat).

1998 szeptember-2000 szeptember:
gyakornok, Debreceni Egyetem, 3. Sz. Belgyógyászati Klinika

2003 szeptember-jelenleg:
gyakornok, Kenézy Gyula Kórház, II. Belgyógyászati Osztály, Debrecen

Oktató tevékenység:

1993 szeptember-1998 június:
oktató (magyar és angol nyelven), Biofizikai Tanszék, Debreceni Orvostudományi Egyetem.

1998 szeptember-2000 szeptember:
oktató (magyar és angol nyelven), 3. Sz. Belgyógyászati Klinika, Debreceni Orvostudományi Egyetem.

Díjak, kitüntések:

1998: Wessprémy-díj (a Debreceni Orvostudományi Egyetem legmagasabb tudományos kitüntetése hallgatóknak)

1998: TEVA-Biogal Gyógyszergyár kitüntetés kutatási tevékenységért

Tagságok:

- 1998-jelenleg: Magyar Orvosi Kamara (MOK)
- 1998-jelenleg: Magyar Immunológiai Társaság (MIT)
- 1998-jelenleg: Magyar Kardiológiai Társaság (MKT)
- 2004 márciustól: Magyar Gasztroenterológiai Társaság (MGT)