

Egyetemi doktori (Ph.D.) értekezés

**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. Belklinika

2004

Tartalomjegyzék

Bevezetés.....	5. oldal
Irodalmi áttekintés.....	12. oldal
Metodikák.....	32. oldal
Eredmények.....	35. oldal
Megbeszélés.....	62. oldal
Összefoglalás.....	74. oldal
Irodalomjegyzék.....	76. oldal
Köszönetnyilvánítás.....	89. oldal
Függelék.....	90. oldal

Rövidítések jegyzéke

MHC: major histocompatibility complex

HLA: human leukocyte antigen

HHV: human herpesvirus

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

ROC: receiver operating characteristic

AIDS: acquired immunodeficiency syndrome

ELISA: enzyme-linked immunosorbent assay

ARA: American Rheumatism Association

Lgl: lymphoglandula

Sarc.: sarcoidosis

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

NYD: nyálmirigy duzzanat

Vasc.: vasculitis

PNP: polyneuropathia

LYP: lymphadenopathia

LP: leukopenia

AR: arthritis

CC-CB: centrocytás-centroblastos non-Hodgkin lymphoma

MM: myeloma multiplex

IB: immunoblastos

SLE: systemás lupus erythematosus

EGS: extraglandularis symptomák

MGUS: monoclonal gammopathy of undetermined significance

GM-CSF: granulocyta-monocyta colonia stimuláló faktor

1. Bevezetés

A Sjögren-syndroma nevét leírója, Henrik Sjögren svéd szemész után kapta, aki először határozta meg külön entitásként a betegséget 1933-ban (1). A kórkép lényege az autoimmun epithelitis, ami az exocrin mirigyek, illetve epithelialis szöveti struktúrák – döntően T sejtes – lymphocytás infiltratiojával jár. A nyál-, illetve könnymirigyek sejtes infiltratiojának következménye a kórkép legmarkánsabb klinikai tünetegyüttese: a keratoconjunctivitis sicca és a stomatitis sicca.

Amennyiben a Sjögren-syndroma önállóan, más systemás autoimmun betegséghez nem társulva jelentkezik, primaer Sjögren-syndromáról beszélünk. Ha a betegség autoimmun rendszerbetegséggel (pl. rheumatoid arthritis, systemás lupus erythematosus) együtt van jelen, secundaer Sjögren-syndromát diagnosztizálunk.

Epidemiologia

A betegség világszerte előfordul, minden korosztályt érint, bár leggyakrabban 40-50 éves kor körül kezdődik. Előfordulása erős női predomanciát mutat, kb. 9:1 nő:férfi megoszlással. A Sjögren-syndroma előfordulási gyakorisága a vizsgált populáció életkorbeli sajátosságaitól is függ, azonban az összpopulációra számított prevalenciája kb. 0,6% (2).

Etiologia

A betegség kialakulásának hátterében genetikai tényezők csakúgy, mint szerzett és környezeti faktorok játszanak szerepet. A genetikai praedispositio mellett szól a betegség családi halmozódásának lehetősége (3). Ugyanakkor Sjögren-syndromás betegek közeli rokonaiban egyéb autoimmun betegségek előfordulása igen magas (30-35%) lehet. A betegség pathogenesisében szerepet játszó genetikai faktorok legjobban dokumentált reprezentánsai az MHC II gének közül a HLA-DR és DQ allélek (4). A vizsgált populációtól függően a

betegség asszociációja a DRw52, B8, DR2, DR3 és DR5 haplotípusokkal is megfigyelhető (5, 6)

A betegség pathogenesisében bizonyos szerzett tényezőknek is szerepet tulajdonítanak. Különböző virális infectiók (pl. Epstein-Barr vírus, ld. 7. sz. referencia) pathogenetikai lehetősége is felmerül, mivel a nyálmirigyek latens vírusinfectiók helyei lehetnek. Ugyanakkor Sjögren-syndromás betegek körében a hepatitis C vírus előfordulása szignifikánsan magasabb az átlagpopulációban tapasztalt értéknél (8, 9), illetve hepatitis C vírusfertőzött betegek körében a sicca tünetcsoport előfordulása feltűnően gyakori (10). A Sjögren-syndroma immunológiai sajátosságai miatt, molekuláris mimikri mechanizmusa alapján, bizonyos lymphotrop vírusok, a HHV-6, illetve a HIV-1 pathogenetikai szerepe is felmerül (11).

Immunopathologia

A Sjögren-syndroma alapvető histológiai vonása az exocrin mirigyek (így a nyálmirigyek) gócos lymphocytás beszűrődése, amely az eredeti mirigyes szerkezet, s így a funkció progresszív felbomlásához vezet. A sejt infiltratum túlnyomó többségéért a megváltozott apoptosiskészségű (12, 13) CD4+ helper phenotípusú (ugyanakkor memóriasejt markerekkel rendelkező, CD45RO+) T sejtek felelősek. A CD8+ T sejtek száma a helper sejtek számának mintegy fele. A pathogen lymphocytapopuláció kóros, exocrin mirigyekbe történő homing-jáért kiemelt fontosságú sejt felszíni adhesiós molekulákat (LFA-1, integrin $\alpha_E\beta_7$, E cadherin) tartanak felelősnek.

Az infiltráló B sejtek az összes sejt mintegy $\frac{1}{4}$ -ét teszik ki. Ezen sejtek jelenlétének köszönhetően Sjögren-syndromában a nyálmirigyeken belüli, normális esetben magas IgA termelést IgG termelés váltja fel vagy egészíti ki. A gyakorta (mono)clonalis expansio jeleit mutató, hyperreactív, az immuntolerancia kontrollja alól kicsúszó B sejttömeg sok esetben

felelőssé tehető a Sjögren-szindrómára jellemző autoantitestek termeléséért (anti-Ro, anti-La, rheumafaktor, anti-thyreoidea microsoma, gyomor parietalis sejt elleni antitest, szénsavanhidráz-elleni antitest, anti- α -fodrin, muszkarinerg M3 receptor elleni antitest). Az autoantitestek jelenlétének Sjögren-szindrómában diagnosztikus jelentősége van. Az egyes ribonucleoproteinek elleni autoimmunitás vezet a Sjögren-szindrómára jellegzetes anti-Ro/SSA és anti-La/SSB autoantitestek megjelenéséhez a betegek serumában és nyálmirigyeiben. Ezen antitestek jelenléte a Sjögren-szindróma szenzitív és specifikus markere, illetve a betegség diagnosztikus kritériumainak egyike (14). Egyes irodalmi adatok szerint az anti-La és anti-Ro autoantitestek pontosabb tipizálása önmagában segítséget jelenthet a Sjögren-szindróma alcsoportjainak (primaer, secundaer) elkülönítésében, illetve a betegség aktivitásának meghatározásában (15, 16, 17, 18). *Ezen megfigyelést szem előtt tartva, jelen tanulmányunkban a Sjögren-szindróma 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.*

A B sejtek clonalis expansiójának előfordulása Sjögren-szindrómás betegek körében a vizsgálómódszer szenzitivitásától függően akár a 100%-ot is elérheti (19). Ezen B sejtek kóros aktivációja a fentiek alapján a Sjögren-szindróma egyik legkonzisztensebb, de potenciálisan legveszélyesebb szövődményéhez vezető kísérőjelensége. A Sjögren-szindrómára jellegzetes szövettani elváltozás, az ún. myoepithelialis sialadenitis jellemzője, hogy 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 (20). A lymphoid infiltratumok egy jelentős része alacsony malignitású lymphomák morfológiai-histológiai jegyeit viseli magán (21). A Sjögren-syndromások haematológiai malignitások kifejlődésére nézve igazoltan fokozott rizikójú betegeknek tekintendők (22, 23), bár a malignus lymphomák magasabb előfordulási gyakoriságának ellenére a Sjögren-syndromás betegek várható élettartama nem különbözik szignifikánsan az átlagpopulációra számított értéktől (24). *Jelen értekezés egyik célja volt, hogy a Sjögren-syndroma, mint immunpathológiai kórkép, részben relatív gyakoriságánál fogva legsúlyosabbnak tekinthető szövődményét, a haematológiai malignitások kifejlődését tárgyalja, nagy betegpopuláción végzett retrospectív analízis eredményei alapján. A saját Sjögren-syndromás beteganyagunkban (a vizsgálat idején n=464 fő), részben közölt adatok tükrében elemezzük a malignus non-Hodgkin lymphomák és a myeloma multiplex előfordulási sajátosságait.*

A Sjögren-syndromára jellegzetes, exocrin mirigyeket érintő immunsejtes infiltratio végeredményben a nyál- és könnymirigyek (illetve egyéb exocrin mirigyek) szöveti struktúrájának kiterjedt destrukciójához vezethet. Erre részben az teremt lehetőséget, hogy az immunválasz célpontját képező mirigyepithelium HLA expressziója, s ezen keresztül antigénprezentációs képessége megnő, ezáltal az autoimmun reakció célpontjává válik. A szövetkárosodáshoz vezető sejtes immunválasz effektor sejtjei ez esetben az infiltrátum CD8+ cytotoxicus T sejtjei.

Tünettan

A Sjögren-syndromára specifikus autoimmun panepithelitis, illetve egyéb szerveknek (ld. alább) a betegség systemás jellegéből fakadó, bár nem minden esetben ismert eredetű involvációja határozza meg a kórkép klinikai prezentációs spektrumát.

A betegség legmarkánsabb tünetegyüttese a nyál- és könnymirigyek destrukciójából fakadó sicca tünetcsoport (keratoconjunctivitis sicca és stomatitis sicca), ami a betegség klasszifikációs kritériumai között is szerepel (14). A localis gyulladós reakció kísérőjelenségeként gyakran a parotisok aszimmetrikus, bilateralis duzzanata is megfigyelhető. Az exocrin mirigystruktúrák gyulladása egyéb szervek érintettségének képében is jelentkezhethet (pl. pancreatitis, vaginitis). Ugyanakkor a betegség más szerveket-szervrendszereket is érinthet: tüdő, gyomor, vesék, vascularis rendszer, lymphoid rendszer, központi és peripheriás idegrendszer, vérképző rendszer, musculoskeletalis rendszer. Ezeknek megfelelően definiáljuk a Sjögren-syndroma ún. extraglandularis – mirigystruktúrákon kívüli – 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 szövődményét is jelentheti. A kiserek súlyos – pathologiailag gyakran leukocytoclasticus – gyulladása extrém esetben az ellátási terület súlyos hypoxiájához, esetleg necrosisához is vezethet, az érlumen elzáródásán keresztül. A Sjögren-syndromában létrejövő vasculitisek leggyakrabban a bőrt (purpura), izmokat (myalgia, myositis), illetve a peripheriás idegrendszert (neuritis, polyneuropathia) érintik, bár esetenként életet veszélyeztető szövődmények forrása is lehet (25). *Jelen értekezés 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 jellemzése.*

Diagnosztika

Több systemás autoimmun kórkép vonatkozásában nem állnak rendelkezésre jól körülírt definitív diagnosztikai faktorok (14). Ezen kórképeket bizonyos klinikai és laboratóriumi

jegyek kombinációjának megléte alapján ismerjük fel. A diagnózis alapjául szolgáló markereket ilyen esetekben ún. klasszifikációs kritériumrendszerek foglalják össze, amelyek szenzitivitása és specificitása <100%. Bizonyos systemás autoimmun kórképek diagnosztikájára többféle kritériumrendszer is létezik. Egy adott betegség esetében a legkedvezőbb szenzitivitási és specificitási mutatókkal rendelkező kritériumrendszerek használata a legelterjedtebb.

A Sjögren-syndroma diagnosztikájában legalább 5 kritériumrendszer ismert (26, 27, 28, 29, 30). A közelmúltig legelterjedtebben használt az európai rendszer (30) volt. Jelen értekezéshez használt munkáink alanyait képező Sjögren-syndromás betegeinket is ezen kritériumok alapján diagnosztizáltuk. Ugyanakkor az európai kritériumrendszer 2002-ben a specificitás és a szenzitivitás növelésének reményében bizonyos revíziókon ment keresztül (31). Ennek eredménye lett, hogy az új (immár európai-amerikai konszenzus kapcsán létrejött) kritériumok szenzitivitása 96.1%, specificitása pedig 94.2%, a Sjögren-syndroma diagnosztikájában (31).

Klinikai tevékenységünk során több esetben is találkoztunk olyan kórképekkel, amelyek a kísérő tünetek vagy az okozott laboratóriumi eltérések miatt a Sjögren-syndroma klinikai képében jelentkezhetnek, sőt, a diagnózis kritériumait is kimeríthetik. Ezen, differenciáldiagnosztikai problémát jelentő kórképek érinthetik a nyál-, illetve könnymirigyeket, azok – nem immun-mechanizmusú - destrukcióját okozva. Bizonyos immunológiai kórképek, rájuk nem specifikusan jellemző autoantitestek (anti-La, anti-Ro, rheumafaktor) termelődésén keresztül a Sjögren-syndroma serológiai jellegzetességeit utánozhatják. *Célunk volt, hogy egyes, kiemelt kórképeket alapul véve rávilágítsunk a Sjögren-syndroma jelenleg használatban levő diagnosztikai kritériumrendszerének a hiányosságaira. Megmutatjuk, hogy bizonyos betegségek a Sjögren-syndroma klinikai képében jelentkezhetnek, s inkorrekt döntéshozatalhoz vezethetnek a klasszifikációs*

kritériumok <100%-os specificitása miatt. Ajánlatot teszünk a Sjögren-syndroma legelterjedtebben használt klasszifikációs kritériumrendszerének a korrekciójára. Ez a jövőben diagnosztikus tévedések elkerülésére, s a kritériumrendszer pontosságának növelésére adhat módot.

2. Irodalmi áttekintés

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

Az autoimmun betegségek egy jelentős részének sajátossága a sejtmag alkotórészei (RNS, DNS, nucleoproteinek, hisztonok, stb.) ellen termelődő autoantitestek jelenléte, bár ezen autoantitestek pathogenetikai szerepe a betegségek kialakulásában tisztázatlan. A primer Sjögren-syndromás betegek döntő többségének és a systemás lupus erythematosusos betegek kb. 70%-ának serumában a Ro/SSA ribonucleoprotein komplex ellen termelődő autoantitestek magas titerben vannak jelen. Bizonyos megfigyelések Sjögren-syndromában és systemás lupus erythematosusban alátámasztani látszanak azt, hogy az anti-Ro/SSA autoantitestek típusa és előfordulása kapcsolatban lehet a betegség klinikai képével és aktivitásával (15, 16, 17, 18). Legalább 3 Ro/SSA ribonucleoprotein komplex izoforma ismert: 52 kD-os, 60 kD-os (32, 33), illetve egy harmadik, később felfedezett forma (calreticulin), aminek a molekulásúlya 46 kD (34). A „klasszikus” 52 kD-os és 60 kD-os izoformák között nincsen aminosav szekvencia homológia (35, 36, 37).

A fentiek értelmében az anti-Ro/SSA autoantitestek tovább osztályozhatók az általuk felismert antigén természete (ribonucleoprotein izoformák, ld. fent) szerint. Egyes szerzők eredményei arra utalnak, hogy az anti-Ro/SSA autoantitestek (52 kD-os vagy 60 kD-os izoforma elleni) altípusainak jelenléte jellemző lehet az alapszindróma karakterére. Sjögren-syndromában (és systemás lupus erythematosusban) az anti-Ro/SSA autoantitestek eltérő altípusai vannak jelen attól függően, hogy a betegség aktív-e, illetve, hogy társul-e más immunológiai kórképpel. Nagyszámú beteganyagban végzett vizsgálatok szerint az anti-Ro52-kD/SSA antitestek a primer Sjögren-syndromások 67%-ának a serumában, systemás lupus erythematosushoz társuló szekunder Sjögren-syndromások 46%-ának serumában, illetve tiszta systemás lupus erythematosusos betegek 10-25%-ának serumában vannak jelen (38).

Ugyanakkor az anti-Ro52kD – anti-Ro60kD/SSA antitest profil különbözőségét primaer Sjögren-syndromás és systemás lupus erythematosushoz társuló Sjögren-syndromás betegek között más tanulmányok is alátámasztják (15). Az anti-Ro52kD/SSA szignifikánsan gyakrabban fordul elő anti-Ro60-kD/SSA nélkül Sjögren-syndromában, mint systemás lupus erythematosusban (39, 40).

A hozzáférhető irodalmi források adatai - relatíve alacsony számuk ellenére – azt látszanak alátámasztani, hogy Sjögren-syndroma egyik alapvető immunserologiai markere, az anti-Ro/SSA antitest kimutatásának a betegség diagnózisának megalapozásán kívül egyéb, prognosztikai jelentősége is lehet, az immunológiai alapbetegség további differenciálásának (primaer vagy secundaer, illetve inaktív vagy aktív forma) a lehetőségén keresztül.

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

A Sjögren-syndromás betegek malignus haematológiai kórképek kialakulására vonatkozó, jelentősen emelkedett rizikója 4 évtizede ismert (20). Azóta több munkacsoport is megerősítette ezt a megfigyelést. Sjögren-syndromás betegpopulációban az évente előforduló non-Hodgkin lymphoma esetek száma kb. 6-7/1000 beteg (41, 42, 43, 44), ugyanakkor az átlagpopulációban ugyanez az érték 7-11/100.000 (45), a relatív rizikó tehát mintegy 50-100-szoros (!).

A Sjögren-syndromához társuló non-Hodgkin lymphomák fő jellegzetességei a következők:

1. a lymphoma általában több évvel a Sjögren-syndroma diagnózisát követően jelenik meg;
2. általában alacsony malignitású (mint a MALT, mucosa associated lymphoid tissue) B sejtes lymphomák alakulnak ki, amelyek 5 éves túlélése akár 50% körüli is lehet (19, 46);
3. a kialakuló lymphomák gyakran extranodalisak (a nyálmirigyeket, az emésztőtraktust, stb. érintik);
4. a malignus transzformációt általában hosszú ideig tartó parotisduzzanat előzi meg,

s lymphadenopathiával, splenomegaliával, monoclonalis gammopathiával jár; 5. rheumatoid faktor pozitivitás, ami a B sejteken kimutatható még a Sjögren-syndromás betegek parotisbiopsiás mintáiban is (47, 48).

A malignus lymphomák kialakulásának pathogenetikai hátterében a – főleg a myoepithelialis sialoadenitis kialakulása során bekövetkező – B sejtés hyperreactivitás, kóros stimuláció és végső soron malignus transzformáció áll. A malignoma kialakulása klinikai, immunologiai és szövettani értelemben is definiálható többlépcsős folyamat eredménye (49), ami magába foglalja a B sejtek monoclonalis proliferációját, jellegzetes módon megváltozott cytokin milieu-t, illetve bizonyos onkogén és infectív ágenseket, mint etiologiai tényezőket is. Az autoimmun alapbetegség benignus lymphoepithelialis laesioi és a malignus lymphoma közötti átmeneti fázist pseudolymphomának nevezzük. Ennek jellegzetességei a centrocyta-szerű B sejtek jelenléte az érintett szervekben, oligoclonalis B sejt expansio, illetve monoclonalis immunglobulinok megjelenése a betegek serumában (50, 51, 52). A malignizálódás hátterében jelen tudásunk szerint bizonyos vírusok etiologiai szerepe (HTLV-1, HSV-6, EBV, HCV), pontmutáció a 06-methylguanin-DNS-ben, a B1 sejtek hyperstimulációja, valamint az apoptosis bcl-2 oncoprotein általi inhibíciója is felmerül (49, 53, 54). A Sjögren-syndromához társuló non-Hodgkin lymphomákkal kapcsolatos fontosabb kazuisztikák listáját ld. az 1. táblázatban.

1. táblázat. Malignus lymphomák előfordulása Sjögren-syndromában (irodalmi áttekintés)

Szerző	Sjögren betegek száma	malignus lymphoma gyakorisága (%)
Kelly és mtsai (ref. 55.)	100	3
Markusse és mtsai (ref. 56.)	50	4
Pariente és mtsai (ref. 57.)	62	6
Vidal és mtsai (ref. 58.)	48	2

Egyéb malignus lymphoproliferatív kórképek, mint a myeloma multiplex (59, 60, 61, 62, 63, 64, 65, 66), Waldenström macroglobulinaemia (67) vagy Hodgkin-kór (68) előfordulását is leírták Sjögren-syndromában, bár az ezekre vonatkozó relatív rizikó a Sjögren-syndromás populációban nem ismert.

Sjögren-syndroma és vasculitis

Az autoimmun betegségeket nemritkán kísérő vasculitisek kialakulási mechanizmusának első lépéseként cytotoxicus T sejtek infiltrálják az érfalat, a következményes endothel károsodás másodlagosan mononuclearis sejtes infiltrációhoz, localis B sejt proliferációhoz, immunglobulin és autoantitest termeléshez, immuncomplex depositióhoz, végül neutrophil sejtes infiltrációhoz vezet, az érfal következményes károsodását okozva. A klasszikus nézet szerint a Sjögren-syndromában fellépő vasculitisek leukocytoclasticus formája a betegség aktív fázisát reprezentálja, míg a mononuclearis infiltratio a chronikus, illetve a “gyógyuló” forma histologiai megfelelője lenne. Bizonyos adatok azonban e nézet ellen szólnak, mitöbb, leírták a mononuclearis infiltrációval járó forma leukocytoclasticus transzformációját is (69). Tekintettel arra, hogy a Sjögren-syndroma aktivitási tüneteit illetően konszenzus mindezidáig nem létezik, ennek elbírálása nem lehetséges.

A Sjögren-syndromához társuló vasculitis főleg a kisereket érinti, de nagyobb arteriák involvációja is előfordul, esetleg polyarteritis nodosa vagy Takayasu arteritis képét utánozva. A Sjögren-syndroma extraglandularis tünetei közül a korábbi tanulmányok szerint a perifériás vasculitis előfordulási gyakorisága Sjögren-syndromában kb. 15-20%-ra tehető (70, 71, 72, 73, 74, 75). Ezen fontos – gyakran benignusnak gondolt - szövödményről összefoglaló jelleggel mégis viszonylag kisszámú irodalmi adat áll rendelkezésre Sjögren-syndromás betegek körében. A vasculitises esetek többsége valószínűleg alacsony aktivitással zajlik, így látens, subclinicus formában lehet jelen, emiatt a vasculitis valódi gyakorisága Sjögren-

syndromában alábecsülhető. A manifeszt formák progressiója gyakran gyors lehet, akár életet veszélyeztető következményekkel is járhatnak (pl. központi idegrendszeri érintettség), emiatt komoly therapiás konzekvenciájuk van: haladéktalanul elkezdett immunsuppressiv kezelést igényelnek (elsősorban a systemás formák).

A Sjögren-syndromához társuló vasculitis leggyakoribb célszerve a bőr (69, 75), de egyéb szervi manifesztációk is előfordulhatnak. A leggyakrabban észlelhető bőrtünetek közé a – főleg alsó végtagi – purpurák, petechiák, illetve urticaria-szerű laesiók tartoznak. Nagyobb beteganyagon végzett tanulmányok szerint a leggyakoribb bőrérítettség klinikai manifesztációi közül purpura kb. 50%-ban, az urticaria kb. 30%-ban, erythematosus laesio kb. 15%-ban, subcutan nodularis elváltozás pedig kb. 10%-ban fordul elő (75).

Az idegrendszer vasculitises involvációjának lehetősége régóta ismert Sjögren-syndromában (76). A perifériás és a központi idegrendszer érintettsége egyaránt előfordulhat. Az idegrendszeri tünetek az idegeket ellátó epineurális kiserek vasculitisének következményei, amely az ellátott ideg ischaemiájához, s ezáltal axonalis degenerációhoz vezet. A központi idegrendszeri vasculitisek agytörzsi keringészavart okozhatnak és tünetileg vertigo, nystagmus, görcsök, illetve asepticus meningitis is kialakulhatnak.

Az izmok vasculitise (72) Sjögren-syndromában az izmokat érintő erek gyulladását, illetve ennek myositissal való társulását jelenti – az endo-, illetve epimysialis kiserek mononuclearis infiltrációja formájában. Komoly diagnosztikus jelentőséggel bír, hogy az esetek nagy részében az izmok vasculitise a betegség systemás jellegére utal. A sytemás vasculitis fogalma az említett szerveken kívül egyéb szervek- szervrendszerek involvációját takarja, a betegség igen széles klinikai spektrumát eredményezve.

Diagnosztikai vonatkozások: klasszifikációs kritériumrendszerek

A systemás rheumatológiai kórképek többségének diagnosztikájában nem állnak rendelkezésünkre az egzakt, definitív diagnózishoz vezető, specifikus diagnosztikai módszerek vagy tesztek. A legtöbb ilyen kórkép diagnózisát egy gyakorlott, tapasztalt klinikus állapítja meg bizonyos klinikai és laboratóriumi eltérések, manifesztációk együttes előfordulása alapján. A fentiek miatt a systemás rheumatológiai betegségek esetében nem diagnosztikus, hanem ún. klasszifikációs kritériumok kerülnek megállapításra, hiszen a diagnosztikus kritériumok definíció szerint 100%-os szenzitivitást és specificitást biztosítanak. A klasszifikációs kritériumok meghatározásának célja, hogy a nyers klinikai adatokat a klinikum, a kezelés és a beteg követésének szempontjából hasznos információrendszerre alakíthassuk, illetve, hogy egy egységes, standardizált kommunikáció lehetőségét teremtsük meg a tudományos célok számára is. A klasszifikációs kritériumok felállításának egyetlen objektív módja, hogy nagyszámú beteg és egészséges kontroll értékelése során a hozzáférhető diagnosztikus eszközök kombinációi közül a legnagyobb szenzitivitást és specificitást biztosítót választjuk ki. A szenzitivitás és specificitás ilyen célú megállapításánál olyan, ún. „aranystandard” módszerre van szükség, amelynek e két paraméterét 100-100%-ban definiáljuk. Mivel rheumatológiai betegségek esetén diagnosztikus kritériumok sem, s következésképpen effajta „aranystandardok” sem állnak rendelkezésre, utóbbiak megállapításánál a tapasztalt klinikusok szakértői csoportjai által megállapított klinikai diagnózisokat fogadjuk el.

A fentebb tárgyalt systemás rheumatológiai kórképek egyik legprevalensebb reprezentánsának a Sjögren-syndroma tekinthető, am a gyakoriságát tekintve a rheumatoid arthritishez hasonló. Konszenzus hiányában a Sjögren-syndroma diagnosztikájában mintegy 7 klasszifikációs kritériumrendszer volt/van használatban az elmúlt 25 évben (77).

A Sjögren-syndroma diagnosztikájában használatos kritériumrendszerek alapját a betegséghez társuló szubjektív panaszok, objektív szervi eltérések és tünetek, valamint bizonyos, a betegségre nézve relatíve magas specificitással rendelkező laboratóriumi és histológiai eltérések képezik. Ezek a következők:

- Szemtünetek (kiemelten a *szubjektív* xerophthalmia)
- Szájtünetek (kiemelten a *szubjektív* xerostomia)
- A szem és a könnytermelés *objektív*, mérhető elváltozásai (csökkent könnytermelés, cornealaesiók)
- A szájnyálkahártya és a nyáltermelés *objektív* eltérései (csökkent nyáltermelés, nyálmirigyek macrostructuralis- és/vagy secretiós-eltérései)
- Szöveti elváltozások (nyálmirigyek gócos lymphocytás infiltrációja)
- Serológiai eltérések (bizonyos autoantitestek, mint pl. anti-Ro vagy anti-La, rheuma faktor, antinuclearis antitest jelenléte)

A használt/használatban levő Sjögren-syndroma kritériumrendszerek közül a közelmúltig az 1993-1996 között megalapozott Európai Kritériumrendszer használata terjedt el a legszélesebb körben (14, 30), ld. 2. táblázat.

2. táblázat A Sjögren-szindróma 1993-as európai klasszifikációs kritériumai (30)

I. Szemtünetek: igenlő válasz legalább az egyik alábbi kérdésre

- tapasztalt-e napi rendszerességgel előforduló, kellemetlen szemszárazságot több, mint 3 hónapig egyhuzamban?
- Van-e visszatérően olyan érzése, mintha homok vagy por került volna a szemébe?
- Használ-e műkönnykészítményt több, mint napi 3 alkalommal?

II. Szájtünetek: igenlő válasz legalább az egyik alábbi kérdésre

- Érzett-e szájszárazságot több, mint 3 hónapja
- Volt-e perzisztáló vagy visszatérő nyálmirigyduzzanata felnőttkorban?
- Iszik-e gyakran folyadékot, hogy megkönnyítse a száraz étel lenyelését?

III. Objektív szemtünetek: legalább 1 pozitív eredmény az alábbiak közül

- Anaesthesia nélkül végzett Schirmer I teszt (a szemhéjak belső oldalára helyezett itatóspapír csíkon a könny kóros esetben <5 mm-t nedvesít be 5 perc alatt)
- Rose-bengal teszt (a cornea festése során minimum 4 cornea laesio látható)

IV. Histopathologia: kisnyálmirigy-bioptatumokban (amelyeket normális küllemű mucosa fedett), az ún. focus score (több, mint 50 lymphocytát tartalmazó sejtfókuszok száma 4 mm²-nyi mirigyszövetben) értéke ≥ 1 .

V. Nyálmirigy érintettség objektív jelei: legalább 1 pozitív eredmény az alábbiak közül

- A nem-stimulált nyáltermelés mértéke kóros esetben < 1.5 ml 15 perc alatt

- Parotis sialographián diffúz sialectasia (pontoszerű, üreges vagy destructiv mintázattal), a fő nyálvezetékek elzáródására utaló jelek nélkül
- Nyálmirigy-scintigraphián késleltetett izotópfelvétel, csökkent izotópkoncentráció, és/vagy késleltetett izotóp-kiválasztás

VI. Autoantitestek a serumban

- Antinuclearis antitest (ANA)
- Rheumatoid faktor
- Anti-Ro/SSA vagy anti-La/SSB vagy mindkettő

A fenti kritériumrendszer alapján Sjögren-syndroma diagnózisa kimondható, ha:

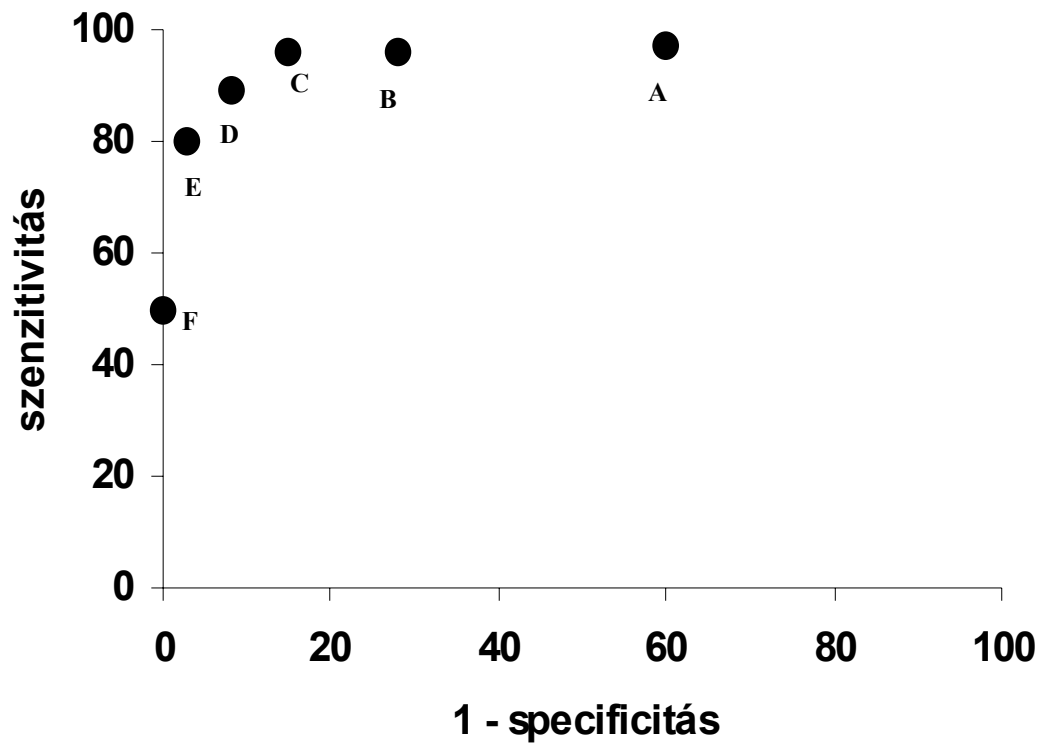
- bármely 4 kritérium (ezek közül 1 az objektív xerostomia vagy a pozitív immunserologia kell, hogy legyen) teljesül
- bármely 3 objektív kritérium (objektív xerostomia, objektív xerophtalmia, pozitív histologia, pozitív immunserologia) teljesül

Kizárási kritériumok:

- bármely, korábbi vagy jelenleg is meglévő egyéb szembetegség
- kontaktlencse használat
- Sjögren-syndromához nem kapcsolódó systemás betegségek
- Helyi vagy systemás - a könnytermelést potenciálisan befolyásoló - kezelések (tranquillánsok, antidepresszánsok, monoamine oxidáz inhibitorok, dopaminerg szerek, neurolepticumok, benzodiazepinek, antiserotonergicumok, antiemeticumok, altatók, β -blockolók, hormonkészítmények)

Amerikai és európai szakértők bevonásával 2002-ben újabb, a klasszikusnak tekintett Európai Kritériumrendszer alapján nyugvó klasszifikációs kritériumokat publikáltak (31). Ennek okai részben a korábbi rendszerrel kapcsolatosan felmerülő hiányosságok voltak (a szubjektív tünetek bevonása a kritériumrendszerbe indokolatlanul megnövelte a diagnosztizált betegek számát). Másrészt a tudományos kollaboráció keretében a Sjögren-syndroma diagnosztikai módszereinek és faktorainak alapján ún. ROC (receiver operating characteristic) görbét sikerült kidolgozni (1. ábra, 31. sz. referencia), ami a bevezetésre váró kritériumrendszer szenzitivitásának és specificitásának további finomítására adott módot.

1. ábra. ROC (receiver operating characteristic) görbe a Sjögren-syndroma klasszifikációs kritériumaihoz, az értékek %-ban megadva (31. sz. referencia alapján)



Jelmagyarázat az 1. ábrához:

- A. Bármelyik 2 kritérium teljesül a 6-ból (szenzitivitás: 100%, specificitás: 39.4%)
- B. A Sjögren-syndroma 6 klasszifikációs kritériumából bármelyik 3 teljesül (szenzitivitás: 97.4%, specificitás: 74.0%)
- C. A 6 kritériumból bármelyik 4 teljesül (szenzitivitás: 97.4%, specificitás: 89,4%)
- D. A 6 kritériumból bármelyik 4 teljesül, azonban a serológiára és histológiára is negatív esetek kizárásával (szenzitivitás: 89.5%, specificitás: 95.2%)!
- E. A 6 kritériumból bármelyik 5 teljesül (szenzitivitás: 80.3%, specificitás: 98.1%)
- F. Mind a 6 kritérium teljesül (szenzitivitás: 50.0%, specificitás: 100%)

Ezen új, amerikai-európai rendszer a korábbi kritériumrendszerekénél némileg kedvezőbb pontossági mutatókkal rendelkezik: 96.1%-os szenzitivitás és 94.2%-os specificitás. Ez annak a konszenzusnak az eredménye, amiben a Sjögren-syndroma diagnózisát a következőkhöz kötötték:

A fentebb részletezett 6 kritériumból bármelyik 4 teljesül (a serológiára és histológiára is negatív esetek kizárásával) vagy a 4 objektív kritériumból legalább 3 teljesül.

A megnövekedett diagnosztikus pontosságnak köszönhetően az újabb, módosított, amerikai-európai konszenzus alapján kialakított kritériumrendszer (3. és 4. táblázat) átvenni látszik a korábbi európai rendszer helyét, s domináns szerepet kap a Sjögren-syndroma diagnosztikájában világszerte.

3. táblázat. A Sjögren-syndroma újabb klasszifikációs kritériumai (amerikai-európai konszenzus alapján, 31. sz. referencia)

I. Szemtünetek: igenlő válasz legalább az egyik alábbi kérdésre

- tapasztalt-e napi rendszerességgel előforduló, kellemetlen szemszárazságot több, mint 3 hónapig egyhuzamban?
- Van-e visszatérően olyan érzése, mintha homok vagy por került a szemébe?
- Használ-e műkönnykészítményt több, mint napi 3 alkalommal?

II. Szájtünetek: igenlő válasz legalább az egyik alábbi kérdésre

- Érzett-e szájszárazságot több, mint 3 hónapja
- Volt-e perzisztáló vagy visszatérő nyálmirigyduzzanata felnőttkorban?
- Iszik-e gyakran folyadékot, hogy megkönnyítse a száraz étel lenyelését?

III. Objektív szemtünetek: legalább 1 pozitív eredmény az alábbiak közül

- Anaesthesia nélkül végzett Schirmer I teszt (a szemhéjak belső oldalára helyezett itatóspapír csíkon a könny kóros esetben <5 mm-t nedvesít be 5 perc alatt)
- Rose-bengal teszt (a cornea festése során minimum 4 cornea laesio látható)

IV. Histopathologia: kisnyálmirigy-bioptatumokban (amelyeket normális küllemű mucosa fedett), az ún. focus score (több, mint 50 lymphocytát tartalmazó sejtfókuszok száma 4 mm²-nyi mirigyszövetben) értéke ≥ 1 .

V. Nyálmirigy érintettség objektív jelei: legalább 1 pozitív eredmény az alábbiak közül

- A nem-stimulált nyáltermelés mértéke kóros esetben < 1.5 ml 15 perc alatt

- Parotis sialographián diffúz sialectasia (pontszerű, üreges vagy destructiv mintázattal), a fő nyálvezetékek elzáródására utaló jelek nélkül
- Nyálmirigy-scintigraphián késleltetett izotópfelvétel, csökkent izotópkoncentráció, és/vagy késleltetett izotóp-kiválasztás

VI. Autoantitestek a serumban

Anti-Ro/SSA vagy anti-La/SSB vagy mindkettő.

4. táblázat. Revideált szabályok a Sjögren-syndroma klasszifikációs kritériumainak használatához

Primaer Sjögren-syndroma

Azon betegekben, akikben egyéb, potenciálisan társuló betegség fennállása nem állapítható meg, a primaer Sjögren-syndroma diagnózisa kimondható a következő esetekben:

- a 6 klasszifikációs kritériumból bármelyik 4 fennáll, amennyiben vagy a histologiai vagy a serologiai kritériumok teljesülnek
- a 4 objektív kritériumból bármelyik 3 teljesül

Secundaer Sjögren-syndroma

Amennyiben rheumatologiai, illetve kötőszöveti betegség diagnózisa megállapítható, a társuló Sjögren-syndroma diagnózisa kimondható, ha a szubjektív szem- vagy szájtünetek közül legalább 1, *valamint* az objektív szemtünetek, szájtünetek és serologiai leletek közül legalább 2 teljesül.

Az újabb, amerikai-európai rendszer egyes kizárási kritériumokat is megfogalmaz (5. táblázat). Ezek között szerepel olyan betegségek megléte is, amelyek a szervi érintettségük alapján a Sjögren-syndroma klinikai képét prezentálhatják (pl. hepatitis C, sarcoidosis). Lévének ezek a betegségek kizárási kritériumok, Sjögren-syndromával való együttes előfordulásukkal a kritériumrendszer nem számol, holott pl. Sjögren-syndroma-sarcoidosis (összefoglaló közleményként ld. a 78. sz. referenciát), illetve Sjögren-syndroma-hepatitis C vírusinfectio (79) együttes előfordulásáról is rendelkezésre állnak irodalmi hivatkozások.

5. táblázat. A Sjögren-syndroma kizárási kritériumai az amerikai-európai rendszer (31) szerint

- korábbi feji- vagy nyaki irradiációs kezelés
- hepatitis C fertőzés
- AIDS
- meglevő lymphoma
- sarcoidosis
- graft versus host betegség
- anticholinerg gyógyszerek használata (a készítmény 4-szeres felezési idején belül)

Mindazonáltal a kizárási kritériumok javasolható listája korántsem teljes, hiszen a felsoroltakon kívül számos egyéb kórkép is járhat a nyál- és könnymirigyek érintettségével, illetve funkciócsökkenésével, ezáltal a Sjögren-syndroma klinikai képét utánozva. Ilyen pl. az amyloidosis, ami alkalmasint – systemás betegség lévén – localis fehérjedepozitumok lerakódásán keresztül vezethet xerostomia-xerophtalmia tünetsoportoz, kimerítve a Sjögren-syndroma szubjektív panaszokra alapozott kritériumait. Sjögren-syndromát utánzó amyloidosisra a világirodalomban mintegy tucat referencia hozzáférhető (80, 81, 82, 83, 84, 85, 86, 87, 88, 89, 90, 91).

3. Metodikák

Tanulmányok a Sjögren-syndroma és egyéb betegségek együttes előfordulásáról (sarcoidosis, myeloma multiplex, vasculitis), illetve a Sjögren-syndromát utánzó amyloidosisról

Esettanulmányainkban a Sjögren-syndroma diagnózisát az 1993-as európai kritériumrendszer (30), illetve annak 1996-ban módosított verziója (14) 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 ELISA kitek validálása végett, 20 beteg esetében a serummintákban ImmuBlot Anti Nuclear Antibody – Western Blot Test Kit (IMMCO Diagnostics, Buffalo, NY, USA), segítségével immunoblot vizsgálatot végeztünk, az antinuclearis antitestek (anti-SSA és anti-SSB) kimutatására.

Az extraglandularis tünetként értékelendő vasculitisek vizsgálata során az alábbi metodikai megközelítést alkalmaztuk. Vizsgáltuk a Sjögren-syndromához társuló peripheriás vasculitis epidemiológiai és klinikai sajátosságait, tekintettel az immunserologiai vonatkozásokra. 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 vagy a differenciáldiagnosztikai problémát okozó esetekben a sarcoidosis diagnózisát a Kyoto kritériumrendszer alapján definiáltuk (92)

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 serologiai 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 sicca 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 (14). A systemás lupus erythematosus diagnosztikájában az 1982-ben deklarált ARA kritériumokat alkalmaztuk (93).

A 60 betegből 10 esetében találtunk primaer Sjögren-syndromát, extraglandularis symptomák és anti-La/SSB autoantitest pozitivitás nélkül, 10 esetben primaer Sjögren-syndromát találtunk extraglandularis symptomák nélkül, de serum anti-La/SSB autoantitest pozitivitással, 10 betegnél diagnosztizáltunk primaer Sjögren-syndromát extraglandularis tünetekkel (non-erosiv polyarthrititis) anti-La/SSB autoantitest pozitivitás nélkül, 10 betegnek

volt primaer Sjögren-syndromája extraglandularis symptomákkal (non-erosiv polyarthrititis) és anti-La/SSB autoantitest pozitivitással, 10 betegnél találtunk systemás lupus erythematosushoz társuló Sjögren-syndromát anti-La/SSB pozitivitás nélkül, illetve 10 betegnél systemás lupus erythematosushoz társuló Sjögren-syndromát anti-La/SSB pozitivitással. Röviddel a diagnózist követően, az immunsuppressiv kezelés elkezdése előtt a betegektől serummintát vettünk, amelyeket -70°C -on tároltunk < 6 hónapig.

A gyártó instrukciói szerint kalibrált DIALAB ELISA kittel (DIALAB GmbH, Wien, Austria) 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.

4. Eredmények

A Sjögren-syndroma diagnosztikája és differenciáldiagnosztikája a használatos kritériumrendszerek vonatkozásában

- Sjögren-syndroma és sarcoidosis

Az ezirányú eredményeink ismertetése előtt fontos megjegyezni, hogy a sarcoidosis és a Sjögren-syndroma együttes előfordulása esetén mindkét betegség histológiai ismertetőjegyeinek egyidejű jelenlétére lehet számítani, bár a kisnyálmirigy szövettan szenzitivitása - különösen sarcoidosis esetén – nem éri el a 100%-ot (94, 95). Ez a <100%-os szenzitivitás Sjögren-syndroma fennállása esetén az esetlegesen társuló sarcoidosis előfordulási gyakoriságának alábecsléséhez vezethet.

A klinikánkon gondozott 464 Sjögren-syndromás beteg adatainak retrospectív analízise során összesen 8 beteget találtunk, akiknél a betegség klinikai képe a primær Sjögren-syndroma és a sarcoidosis kritériumait is kimerítette. Ezen betegek legfontosabb klinikai adatait ld. a 6. és 7. táblázatban.

6. táblázat. Sjögren-syndroma társulása sarcoidosisal. 5 betegünk adatai.

	1. beteg	2. beteg	3. beteg	4. beteg	5. beteg
Kor (évek)	44	69	64	32	46
Első felvétel	1994	1986	1997	1985	1997
Első tünet	Parotis duzzanat	Parotis duzzanat	Xerophthalmia	Parotis duzzanat	Xerostomia xerophthalmia
Szubjektív xerostomia	+	+	-	+	+
Szubjektív xerophthalmia	+	+	+	+	+
Schirmer 1 teszt	Pathológiás mindkét szemén	Pathológiás mindkét szemén	Pathológiás mindkét szemén	Pathológiás mindkét szemén	Pathológiás mindkét szemén
Könnyfelszakadási idő	Pathológiás mindkét szemén	Pathológiás mindkét szemén	Pathológiás mindkét szemén	Pathológiás mindkét szemén	Pathológiás mindkét szemén
Rose-Bengal festés	Pathológiás mindkét szemén	Pathológiás mindkét szemén	Nem kóros	Pathológiás mindkét szemén	Nem kóros
Sialometria	Pathológiás	Pathológiás	Pathológiás	Pathológiás	Pathológiás
Mellkas rtg	Nagyobb mediastinalis lgl	Normális mediastinalis lgl	Nagyobb mediastinalis lgl	Normális mediastinalis lgl	Normális mediastinalis lgl
Mellkas CT	Nagyobb mediastinalis lgl	Nagyobb mediastinalis lgl	Nagyobb mediastinalis lgl	Nagyobb mediastinalis lgl	Nagyobb mediastinalis lgl
Nyálmirigy biopsia	Sjögren+sarc.	Sjögren+sarc.	Sjögren+sarc.	Sjögren+sarc.	Sjögren+sarc.
Serum anti-SS-A antitest	Magas titer	Magas titer	Magas titer	Magas titer	Magas titer
Serum anti-SS-B antitest	Magas titer	-	-	Magas titer	-

Sarc.: sarcoidosis, lgl: lymphoglandula

Ezen 8 beteg közül 3 esetben a betegek hosszú távú követése és további vizsgálatok során tiszta sarcoidosis volt igazolható (7. táblázat). Betegségük kezdeti tünete a parotisok duzzanata volt, sicca 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 (2. ábra). A Sjögren-syndromára karakterisztikus masszív focalis lymphoid infiltratumok hiányoztak, illetve a mérsékelt sejtes beszűrődés főleg CD8+ T 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. Mindhárom betegnek mérsékelt hypercalcaemiája is volt. Az egyébként specifikus tesztként ismert serum angiotenzin-konvertáz mérése hazánkban a vizsgálatok idején nem volt elérhető. A betegeket alacsony dózisu per os methylprednisolonnal kezeltük, s követtük őket 1-5 évig. A kezelés kapcsán a hilaris lymphadenopathia visszafejlődött, s a sarcoidosis meggyógyult. A kezdetben észlelt sicca tünetcsoport és a serologiai eltérések (anti-SS-A, anti-SS-B pozitivitás) megszűntek.

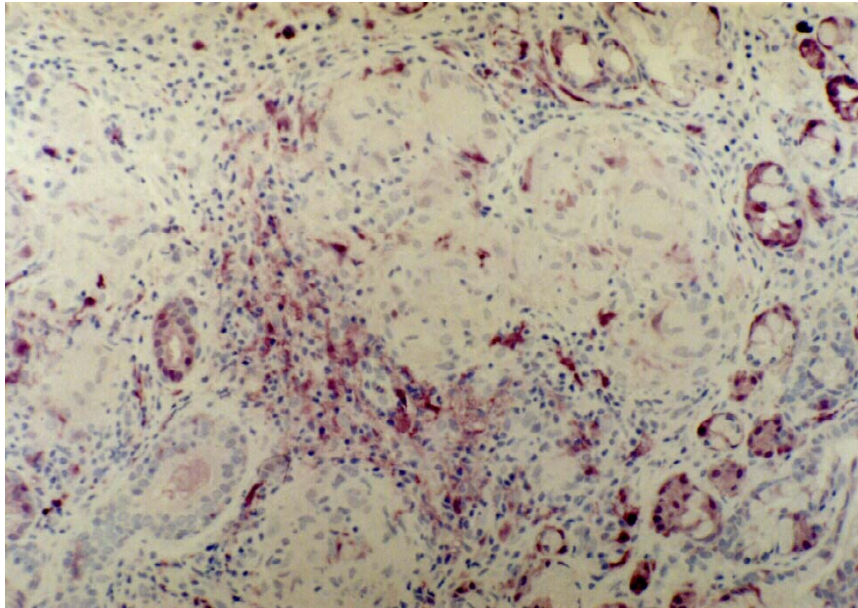
7. táblázat. Sjögren-syndromát utánzó sarcoidosis. 3 betegünk adatai.

	1. beteg	2. beteg	3. beteg
Kor (évek)	22	38	23
Első felvétel	1999	1997	1995
Első tünet	Parotis duzzanat	Parotis duzzanat	Parotis Duzzanat
Szubjektív xerostomia	+	+	-
Szubjektív xerophthalmia	+	+	+
Schirmer 1 teszt	Pathológiás mindkét szemem	Pathológiás mindkét szemem	Pathológiás mindkét szemem
Könnyszakadási idő	Pathológiás mindkét szemem	Pathológiás mindkét szemem	Nem kóros
Rose-Bengal festés	Pathológiás mindkét szemem	Nem kóros	Pathológiás mindkét szemem
Sialometria	Pathológiás	Pathológiás	Pathológiás
Mellkas rtg	Normális mediastinalis lgl	Normális mediastinalis lgl	nagyobb mediastinalis lgl.
Mellkas CT	nagyobb mediastinalis lgl	nagyobb mediastinalis lgl	nagyobb mediastinalis lgl
Nyálmirigy biopsia	Sarcoidosis	Sarcoidosis	Sarcoidosis
Serum anti-SS-A antitest	-	Magas titer	Magas titer
Serum anti-SS-B antitest	-	Magas titer	Magas titer

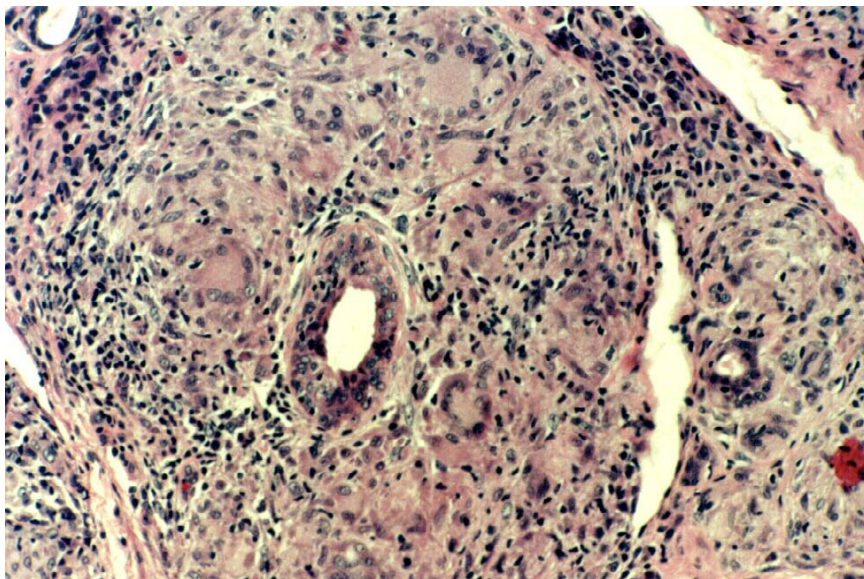
Sarc.: sarcoidosis, lgl: lymphoglandula

Betegeink hosszú távú követése során végül is 5 esetben diagnosztizáltuk a Sjögren-syndroma és a sarcoidosis együttes előfordulását (6. táblázat). 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+ T lymphocytá populációk), el nem sajtosodó granulomákkal, Langhans és epitheloid sejtekkel (3. ábra). Valamennyi betegnél hilaris lymphadenopathia igazolódott mellkas CT-vel. Kis dózisu 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+ predomanciájú T sejtés lymphoid infiltratumok látszottak (4. ábra), ugyanakkor a Sjögren-syndroma extraglandularis tünetei is perzisztáltak.

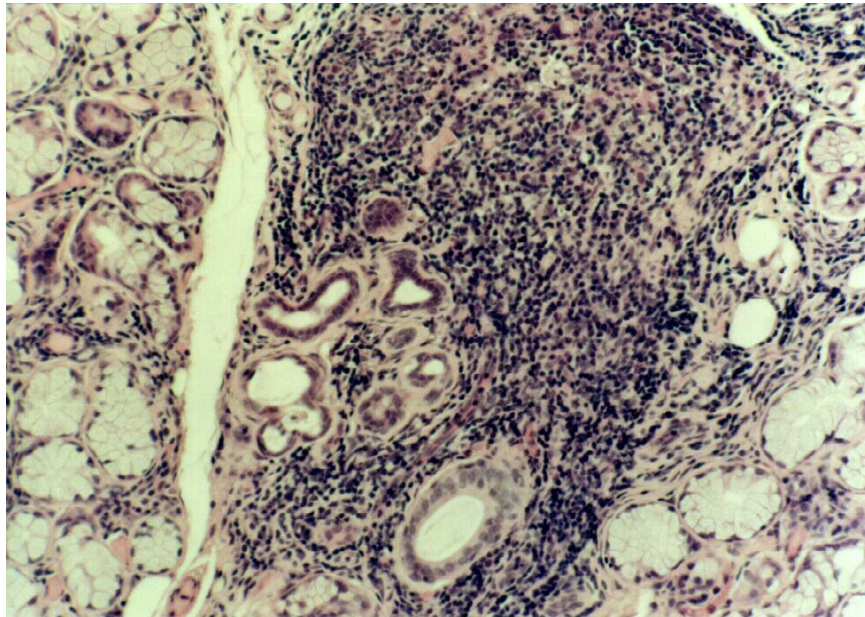
2. ábra. Sarcoidosis. El nem sajtosodó granulomák, Langhans és epitheloid sejtek. Kisnyálmirigy biopsia, haematoxylin-eosin festés, 150x



3. ábra. Sjögren-syndroma és sarcoidosis. Lymphoid infiltratumok, el nem sajtosodó granulomák, Langhans és epitheloid sejtek. Kisnyálmirigy biopsia, haematoxylin-eosin festés, 150x



4. ábra. Sjögren-syndroma a társuló sarcoidosis gyógyulása után. Gócos lymphoid infiltratumok, a sarcoidosisra jellemző elváltozások nélkül. Kisnyálmirigy biopsia, haematoxylin-eosin festés, 150x



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-syndromával társulva látszólag gyakoribb.

- Sjögren-syndromát utánzó amyloidosis

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

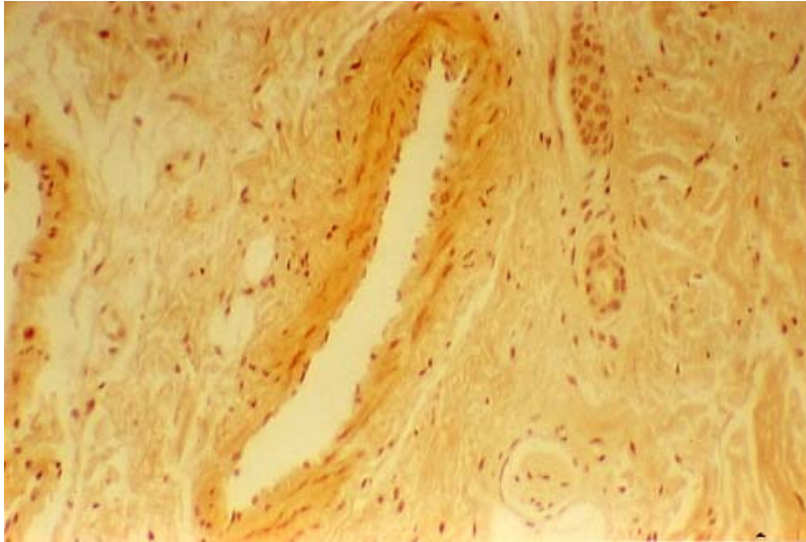
D. S. 45 éves nőbeteg, akinek távolabbi anamnesiséből kiemelhetők a 19 éves kora óta gyakori palpitióérzéssel, dyspnoeával járó rosszulletei, melyeket mitralis prolapsus magyarázott. 20 éves kora óta időszakosan nagyízületi (váll, csípő, térd) fájdalmai jelentkeztek majd 40 évesen kétoldali carpal tunnel syndroma miatti operáció történt. Később, 41 évesen coronariasclerosis igazolódott és ennek talaján kamrai extrasystolia, angina pectoris syndroma alakult ki. A betegnél 43 évesen a nyomásnak kitett helyeken bevérzések, livid foltok, hegesedések (előbb a felső végtagokon, majd a szem és a száj körül) alakultak ki, és a bőrbioptia szövettani vizsgálata alapján allergiás vasculitist vélelményeztek (amyloidosis irányú vizsgálatok nem történtek). Egy év múlva a későbbiekben egyre súlyosbodó, nem szelektív proteinuria alakult ki, a vesebiopsiás minta mesangialis glomerulonephritist igazolt, illetve a szérummintában c-ANCA pozitívítást mutattak ki (amyloidosis irányú vizsgálatok ekkor sem történtek). Részben a felmerülő allergiás vasculitis miatt nagy dózisú steroid és cyclophosphamid kezelés indult, de ennek ellenére a proteinuria és a beteg bőrtünetei kifejezetten súlyosbodtak. Újabb tünetként 45 évesen szem- és szájszárazság (keratoconjunctivitis sicca és stomatitis sicca) jelent meg. A beteg Sjögren-syndroma gyanúja miatt ekkor került a Debreceni Egyetem III. sz. Belklinikájának gondozásába. A kisnyálmirigy biopsia értékelésekor Sjögren-syndromára utaló focalis gyulladáshoz tartozó eltérés nem

látszott, az immunserologiai vizsgálatok (antinuclearis faktor, anti-SSA- és anti-SSB autoantitestek, rheuma faktor) negatívak voltak. A bőrtünetek (5. ábra) alapján felmerülő amyloidosis gyanúja miatt rectum nyálkahártya biopsia történt, mely negatív eredményt adott. A 2 hónappal később megismételt bőrbíopsia igazolta az amyloidosist: haematoxylin-eosin festéssel amorf eosinophil massa volt látható a dermisben (6. ábra), míg polarizációs mikroszkóppal vizsgálva amyloid depositumok látszottak az erek körül. A kisnyálmirigy biopsiás mintában az amyloid depositumok szintén kimutathatók voltak (7. ábra).

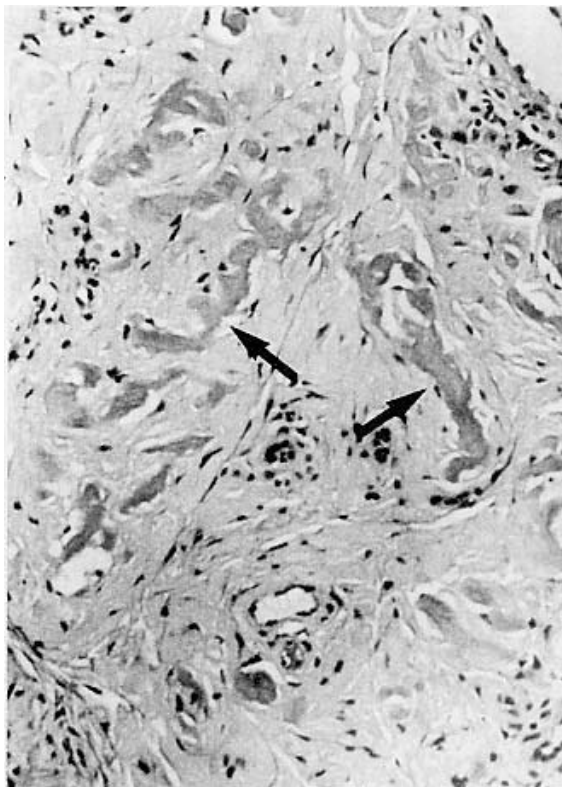
5. ábra. Sjögren-szindrómát utánozó amyloidosis. Bőrtünetek.



6. ábra. Sjögren-syndromát utánzó amyloidosis. Bőrbiopsia. Haematoxylin-eosin festés, amorf eosinophil massa az erek körül 150x.



7. ábra. Sjögren-syndromát utánzó amyloidosis. Kisnyálmirigy biopsia. Haematoxylin-eosin festés, amorf eosinophil massa, amyloid depositumok (nyilak), 150x.



Ezek ismeretében valószínűsíthető volt, hogy a súlyos proteinuria (több, mint napi 10 gramm fehérje ürítés) háttérében a vese amyloidosisa áll, így a korábbi vesebiopsiás minta revízióját kértük, mely igazolta gyanúunkat. Három hónappal később a beteg NYHA IV. stádiumú cardialis decompensatioval és uraemiával került felvételre. A kezelés ellenére állapota sajnos romlott, cardiogen shock, illetve malignus kamrai ritmuszavar alakult ki, mely exitushoz vezetett.

Sjögren-syndroma és vasculitis

Az alábbi eredményekkel a Sjögren-syndroma egyik leggyakoribb, potenciálisan veszélyes szövődményét, a vasculitis kialakulását, illetve annak gyakoriságát szeretnénk szemléltetni.

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. Az átlagos követési idő 9 évnek (3-13 év) adódott.

Ezen, Sjögren-syndromához társuló secundaer vasculitisek többsége histologiaiailag igazolt 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. A számadatokból látható ugyanakkor, hogy több esetben átfedő formákkal találkoztunk (8. táblázat). (A vasculitis azon formáinak előfordulását, amelyek csak izom-ideg, illetve izom-ideg-bőr közös érintettséggel járnak, nem tapasztaltuk, ezeket a táblázatban nem is tüntettük fel.)

8. táblázat. Sjögren-syndromához társuló vasculitis szervi érintettségeinek gyakorisága (a vasculitises betegek körében tapasztalt relatív gyakoriságok), saját gyakorlatunkban (n=52). Zárójelben az egész Sjögren-syndromás populációra számolt értékek.

VASCULITISES SZERVI LOKALIZÁCIÓ	A VASCULITISES ÉRINTETTSÉG GYAKORISÁGA
Bőr	<i>58% (6.25%)</i>
Izom	<i>40% (4.3%)</i>
Ideg	<i>26% (2.8%)</i>
Bőr-Izom	<i>14 % (1.5%)</i>
Bőr-Ideg	<i>10% (1.1%)</i>

A vasculitis az esetek többségében a Sjögren-syndroma diagnózisának felállítása után 4-5 évvel jelentkezett (4 ± 3 év), azonban 12 (24%) betegnél már a diagnózis felállításakor megfigyelhető volt vasculitises tünet (10 esetben cutan, 1 esetben myositis, 1 esetben pedig neuropathia), 5 betegünkön pedig első tünetként észleltük a vasculitist (3 cutan, 2 myositis) és csak ezt követően fejlődött ki a Sjögren-syndroma klasszikus tünetegyüttese.

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. Egy esetben kevert jellegű volt az infiltratio.

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. Valamennyi biopsiás leletben fellelhetőek voltak a vasculitis típusos histologiai jegyei.

A vasculitises betegek 100%-ában (50/50 eset) megtalálhatóak voltak a Sjögren-syndromára jellegzetes anti-SSA és/vagy anti-SSB autoantitestek, kifejezetten emelkedett serumtiterben. Gyakori serologiai lelet volt még a cryoglobulinaemia (18/50 eset), illetve az immuncomplexaemia (19/50 eset) is. Hypergamma-globulinaemia 12%-ban (6/50 eset) volt jelen. Csökkent serum komplement szinteket (C3) a tünetek jelentkezésekor 34 betegnél mértünk (68%) (9. táblázat). További leletként c-ANCA pozitivitást 2, vírusserologiai

vizsgálatok tekintetében anti-HCV pozitivitást 4 (HCV-PCR alapján), HBsAg pozitivitást 1 esetben találtunk.

9. táblázat. Sjögren-szindrómához társuló vasculitis laboratóriumi jellegzetességei, saját gyakorlatunkban (n=52).

Immunszerológiai eltérés	Gyakoriság a vasculitises Sjögren-szindrómás betegekben
Anti-SSA/SSB pozitívitas	100 %
Hypocomplementaemia	68%
Immunkomplexaemia	38%
Cryoglobulinaemia	36%
Hypergammaglobulinaemia	12%
c-ANCA pozitívitas	4%

Összehasonlításként: az egész primaer Sjögren-syndromás betegcsoportban a serum anti-SSA antitestek előfordulása 91.9 %, az anti-SSB-é 68.9 % - irodalmi adatok is hasonló arányra hivatkoznak (96) - , a cryoglobulinaemiáé 15 %, az immuncomplexaemiáé 21 %, a hypergammaglobulinaemiáé 14.1 %, az ANCA pozitivitásé 0,9 %, a hypocomplementaemiáé pedig 6.9 % volt.

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. A recidiváló esetekben nem találtunk jellegzetes, a többi esettől tendenciózusan eltérő immunserologiai leleteket.

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

- Sjögren-syndroma és myeloma multiplex

Jelen tanulmányunkban 2 eset kapcsán a Sjögren-syndroma és a myeloma multiplex együttes előfordulásának klinikai vonatkozásait vázoljuk fel.

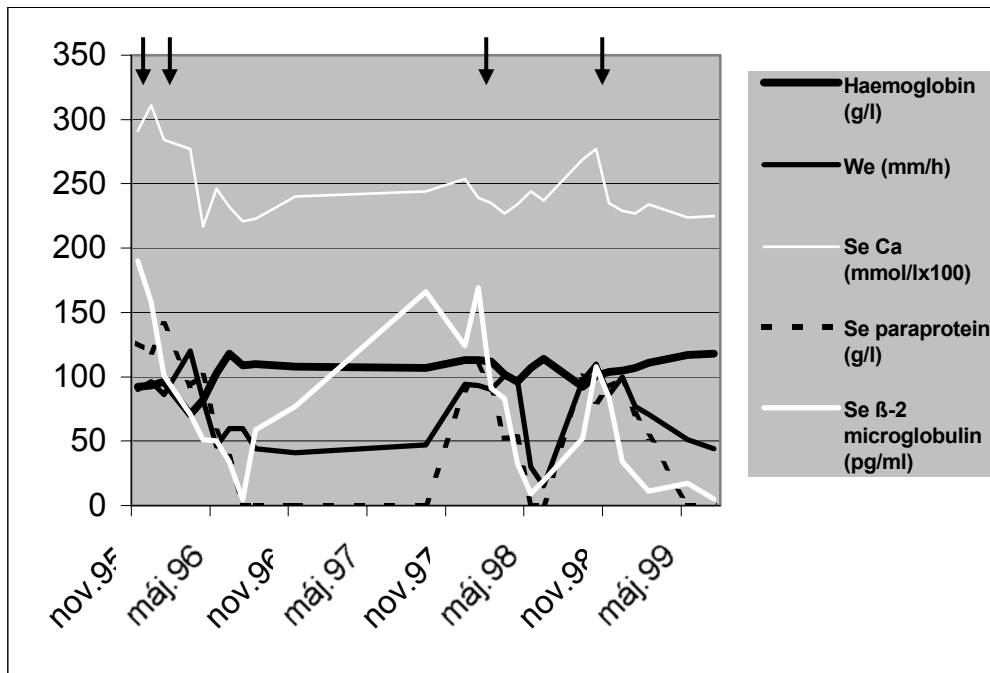
P.I. 75 éves nőbeteget 1984-ben sicca panaszok, polyarthralgia, gyorsult Westergreen érték, anaemia sideropenica miatt vizsgáltuk a klinikán. Kezdetben a Sjögren-syndroma klasszifikációs kritériumai nem teljesültek, a beteg a klinika autoimmun szakrendelésének gondozásába került. A primaer Sjögren-syndroma diagnózisát végül is 1990-ben a jellegzetes klinikai tünetek, továbbá serologiai és histologiai eltérések alapján igazoltuk. 1995 novemberében a beteg ismét kórházi felvételre került, magas Westergreen érték (90 mm/h) és anaemia (Hgb: 92 g/l) miatt. Mindezek háttérében laboratóriumi és histologiai (csontvelő aspiráció) vizsgálatokkal myeloma multiplex-et diagnosztizáltunk (a nyálmirigyek myelomás érintettségét ismételt szövettani vizsgálatokkal sem sikerült igazolni). Mivel a betegség ekkor aktív stádiumban volt (magas We érték, magas szérum paraprotein szint, kifejezett anaemia,

emelkedett β -2 microglobulin szint), kezelésként kezdetben 4 hetes különbséggel 3 ciklus melphalan ($8 \text{ mg/m}^2/\text{nap}$ 4 napig) - steroid (128 mg methylprednisolon per os 4 napig) kombinációt alkalmaztunk, ami mellett a beteg állapota nem javult, paraprotein szintjei nem változtak és anaemiája tovább súlyosbodott (Hgb: 71 g/l). Emiatt VAD (0.4 mg vincristin az 1-4. napon, 15 mg doxorubicin az 1-4. napon és dexamethason 40 mg/nap az 1-4., 9-12. és 17-20. napon az 1. ciklusban, majd csak az 1-4. napig) szerinti kombinációs kezelés indult, aminek a beteg összesen 6 ciklusát kapta meg. Fenntartó kezelésként heti 3×3 millió IU α -interferon adását kezdtük meg. Betegsége a kontroll vizsgálatok alapján 1997 decemberéig remissióban volt; ekkori ellenőrzésekor ismét magas Westergreen értéket (94 mm/h), magas paraprotein szinteket észleltünk, ami betegsége aktiválódása mellett szólt. Csontvelő biopsiás leletében az infiltráló plazmasejtek aránya 38% volt. 1998. januárban VCAP (1 mg vincristin, 50 mg doxorubicin, 200 mg cyclophosphamid és 80 mg methylprednisolon, a VAD terapiához hasonló adagolás szerint) séma alapján cytostaticus kezelést indítottunk, amiből a beteg 6 ciklust kapott meg; fenntartó kezelésként heti 3×3 millió IU dózisban α -interferont alkalmaztunk. Betegsége ismét remissióba került, egészen 1998 szeptemberéig, amikor is újabb relapsust tapasztaltunk (magas We). Mindezek miatt VCMP (1.5 mg vincristin, 200 mg cyclophosphamid, 9 mg melphalan és 80 mg methylprednisolon) szerinti újabb cytostaticus kezelés indult, amelyből a beteg 1999. februárig a 6 ciklust kapott. Betegsége azóta (a tanulmány megírásának idejéig, 2000 nyaráig) remissióban volt; anaemiája, csontfájdalmi 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) 2000 nyarán még kimutathatóak voltak. A betegség lefolyását jellemző főbb prognosztikai paraméterek (vvt-süllyedés, haemoglobin, serum calcium, serum paraprotein, serum β -2 microglobulin) időbeli változását a 8. ábra mutatja. Az ábrán látható, hogy a kezeléseknél megfelelően a mért

paraméterek a klinikailag is nyilvánvaló javulást tükrözik: pl. az alkalmazott cytostaticus therapia mellett a haemostatus javult, a serum β -2 microglobulin szint csökkent, a szérum kalciumszint csökkent, a vvt-süllyedés értéke a szérum parapotein koncentrációval együtt csökkent.

8. ábra

P.I. Sjögren-syndromás beteg myeloma multiplex betegségének lefolyását jellemző főbb laborparaméterek, illetve azok időbeli változásai. A nyilak a cytostaticus kezelések időpontját jelzik.



P. J. 65 éves nőbeteget 1994-ben jelentkező nagyízületi panaszok miatt egy másik intézményben vizsgálták; a panaszok pontos oka ekkor nem tisztázódott. 1995 májusában került a klinikánkra, ekkor észleltük a sicca tünetek mellett a napi 2 g-ot is meghaladó proteinuriát. A vizsgálatok során myeloma multiplex és Sjögren-syndroma egyidőben igazolódott. Szövettanilag – bőrbiopsiás anyagból - vasculitis is kimutatható volt, amely feltételezhetően mindkét betegség következménye lehetett. Indukciós kezelésként steroid (40 mg methylprednisolon)-melphalan (10 mg) kombináció (havonta 1 alkalommal 4 napig) indult, amit a beteg jól tűrt. A 3 hónappal később jelentkező gerincpanaszok háttérében 3 lumbalis csigolya (L IV-V.) 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 miatt ettől kezdve heti 1x48 millió IU rekombináns granulocita-monocita colonia stimuláló faktor adására is kényszerültünk. Ezek után fenntartó kezelésként heti 3x3 millió IU dózisban α -interferon kezelés indult, ami mellett állapota objektíve és szubjektíve javult. 1996 októberében ismét kifejezett leukopeniát észleltünk, ami miatt (részben a kifejezett mellékhatások figyelembevételével) az interferon kezelés abbahagyása mellett döntöttünk. Ekkori csontvelő biopsiás lelete szerint az alapbetegség remissióban volt (az infiltráló sejtek aránya 5% alatti). Fenntartó melphalan (heti 3x4 mg) therapiát kezdtünk. 1997. februárban a lumbalis gerincfájdalmak háttérében a L IV-V. csigolyák pathológiás fracturáját a myeloma okozta és ugyanakkor a betegség intraspinalis betörése is igazolódott. Ekkor az ismételt csontvelő biopsiás mintában a malignus sejtek aránya 20% volt. A betegség aktiválódása miatt VCAP (150 mg cyclophosphamid, 40 mg doxorubicin, 1.5 mg vincristin és 40 mg methylprednisolon) kúra, valamint célzottan a gerincre irradiációs kezelés indult. 1997 szeptemberében súlyos állapotromlás következett be, ekkor a medence kifejezett myelomás involvációja igazolódott. A tervezett irradiációt pneumonia miatt halasztani kellett. A

progressio miatt újabb cytostaticus protokoll (4 hetente adott 40 mg methylprednisolon, 2 mg vincristin és 45 mg doxorubicin 4 napig, valamint 150 mg carmustin 2 napig) indult, amely mellett átmenetileg javulást észleltünk, azonban 1997 decemberében a beteg állapota ismét kifejezetten romlott, súlyos leukocytopenia lépett fel, amelyet követően pneumonia tünetei között – 68 évesen – bekövetkezett az exitus lethalis. Betegsége folyamán a Sjögren-syndroma tünetei (objektív xerostomia és xerophthalmia) végig perzisztáltak, a serologiai eltérések közül anti-SSA és anti-SSB autoantitestek kezdetben magas titere 1995 szeptemberétől 2 évig nem volt emelkedett. 1997. októberben ismét magas anti-SSA titert mértünk, az anti-SSB serumszintje ekkor sem volt kóros.

A klinika immunpathologiai szakrendelésén a fenti vizsgálatok idején összesen 464 Sjögren-syndromás beteget gondoztunk. 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 (97); hazai vonatkozású hasonló adatok Berkessy és mtsai révén állnak rendelkezésre (98). Mindebből látható, hogy Sjögren-syndromában a myeloma multiplex gyakorisága kb. 50-100-szoros a normál populációhoz hasonlítva.

- Sjögren-syndroma és non-Hodgkin lymphomák

Jelen tanulmányunkba 494 primaer Sjögren-syndromás beteg (445 nő és 49 férfi) került bevonásra. Átlagéletkoruk 52.4 (36-68) év volt a diagnózis felállításakor. 1980 és 1999 között eltelt 19 éves követés során (átlagos követési idő 7 évnél adódott), összesen 14 páciens (13 nő és 1 férfi) esetében találtunk az alapbetegséghez társuló non-Hodgkin lymphomát. Nem találtunk különbséget a primaer Sjögren-syndromás és a Sjögren-syndroma + non-Hodgkin lymphoma betegcsoportok között, ami a betegek életkorát illeti a Sjögren-syndroma diagnózisakor; 52.6 és 54.9 év a primaer Sjögren-syndromás és a Sjögren-syndroma + non-

Hodgkin lymphomás csoportban, sorrendben. A malignus lymphomák kialakulása átlagosan 7,6 (1-18 év) évvel követte a Sjögren-syndroma diagnózisát. A lymphoma által érintett betegcsoportban (14 beteg) extraglandularis tünetként a parotisos perzisztáló duzzanata (7/14 beteg) és lymphadenopathia (5/14 beteg) fordult elő, ugyanakkor non-erosiv polyarthritist 6/14 esetben találtunk, cutan vasculitist 2/14 esetben, leukopeniát 3/14 esetben, thrombocytopeniát (nem a csontvelői infiltratio következménye!) 1/14 esetben, sensomotoros polyneuropathiát pedig 1/14 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 idején (2000 júniusa) 3 beteget sajnálatos módon elvesztettünk a cytostaticus therapia szövődményeképp kialakult sepsis miatt, de 11 betegünk betegsége remissióban volt (10. táblázat).

10. táblázat. Sjögren-syndroma és szövődményes non-Hodgkin lymphoma. Betegeink adatai.

beteg	nem	életkor a SS diagnózisa idején	Eltelt idő az SS diagnózisa és a lymphoma között (évek)	SS tünetei	Lymphoma histológiai típusa	túlélés (évek)
1.	F	50	7	NYD, VASC	CC-CB	1.5+
2.	N	57	11	NYD, LYP	CC-CB	7
3.	N	46	16	NYD, LP, LYP	CC-CB	6
4.	N	45	9	NYD, LYP, LP	IB	2+
5.	N	38	18	NYD, LYP, AR	Burkitt	2
6.	N	59	8	NYD, LP	Lennert	5
7.	N	54	8	LYP	CC-CB	7
8.	N	50	5	AR	B-CLL	2
9.	N	58	5	AR, NYD	MALT	8
10.	N	65	1	PNP	Extranod. B sejtes	13
11.	N	66	2	AR	B-CLL	6
12.	N	61	2	AR	bőr, B sejtes	11
13.	N	60	4	VASC	MM	2.5+
14.	N	60	11	AR	MM	4

NYD: nyálmirigy duzzanat, VASC: vasculitis, PNP: polyneuropathia, LYP: lymphadenopathia, LP: leukopenia, AR: arthritis, CC-CB: centrocytás-centroblastos non-Hodgkin lymphoma, MM: myeloma multiplex, IB: immunoblastos, +: elhunyt, F: férfi, N: nő

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%).

Az egész Sjögren-syndromás populációt tekintve az extraglandularis manifesztációk előfordulási gyakorisága 291/494 (58.9%) volt. A lymphoid malignitással diagnosztizált eseteket nem számítva az extraglandularis tünetek előfordulása 277/480 (57,7%) volt, azonban 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

A gyártó ajánlásának megfelelően, az általunk használt ELISA kitek esetében a mérési küszöbértéket 10 U/ml-nél határoztuk meg az anti-Ro60-kD/SSA és az anti-Ro52-kD/SSB esetében, valamint 25 U/ml-ben az anti-La/SSB esetében. 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 pozitívítást. Az extraglandularis tünetekkel és anti-La/SSB pozitívítással 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 pozitívnek 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 negatívnek adódtak, 10/10 bizonyult pozitívnek az anti-Ro52-kD/SSA antitestre és 8/10 az anti-Ro60-kD/SSA antitestre nézve. A systemás lupus erythematosushoz társuló Sjögren-syndromások közül, akik serum anti-La/SSB antitestre nézve pozitívak voltak, 10/10 bizonyult pozitívnek a serum anti-Ro52-kD/SSA-ra és 9/10 az anti-Ro60-kD/SSA-ra nézve. Ezek szerint a systemás lupus erythematosus-Sjögren-syndroma által érintett betegek 100%-a pozitív anti-Ro52-kD/SSA-ra és 85%-a anti-Ro60-kD/SSA-ra. Az eredményeket a 11. táblázatban foglaltuk össze.

11. táblázat. Az anti-Ro52-kD/SSA és anti-Ro60-kD/SSA autoantitest pozitivitás előfordulási gyakorisága primaer és secundaer Sjögren-syndromásokban.

			Anti-Ro52-kD/SSA pozitivitás	Anti-Ro60-kD/SSA pozitivitás
Primaer SS	EGS	Anti-La/SSB -	10/10	5/10
		Anti-La/SSB +	9/10	5/10
	EGS nélkül	Anti-La/SSB -	10/10	4/10
		Anti-La/SSB +	10/10	4/10
			39/40 (97.5%)	18/40 (45%)
SS+SLE	Anti-La/SSB -		10/10	8/10
	Anti-La/SSB +		10/10	9/10
			20/20 (100%)	17/20 (85%)

SS: Sjögren-syndroma, SLE: systemás lupus erythematosus, EGS: extraglandularis symptomák

Szembetűnő, hogy az anti-La/SSB antitest jelenlétére vagy hiányára való tekintet nélkül, az anti-Ro60-kD/SSA pozitivitás 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 pozitivitás 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.

5. Megbeszélés

A Sjögren-syndroma diagnosztikája és differenciáldiagnosztikája a használatos kritériumrendszerek vonatkozásában

- Sjögren-syndroma és sarcoidosis

A sarcoidosis és a Sjögren-syndroma társulása differenciáldiagnosztikai problémát jelent, de amint a fentiekben részletesen leírásra került, ilyen esetben a két betegségre jellemző szövettani jellegzetességek egyidőben fellelhetők. Sajnos, a kisnyálmirigy biopsiás mintavételre alapozott szövettani vizsgálat szenzitivitása nem éri el a 100%-ot, különösen a sarcoidosisra nézve (94, 95). A némileg csökkent szenzitivitás fennálló Sjögren-syndroma esetén az esetlegesen társuló sarcoidosis előfordulási gyakoriságának alábecsüléséhez vezethet.

A klinikánkon gondozott 464 Sjögren-syndromás beteg adatainak retrospectív analízise során 5 esetben találtunk társuló sarcoidosist. Ebből következik, hogy az általunk kezelt Sjögren-syndromás betegpopulációban a sarcoidosis előfordulási gyakorisága 1.07 %. Igen hasonló értéket – 1,25 % - közöltek Ramos-Casals és mtsai. 400 Sjögren-syndromás beteg vizsgálata alapján (78). Mivel a sarcoidosis előfordulása az összpulációban 10-80/100.000, az előfordulási gyakoriság jelentősen megnőni látszik, ha a Sjögren-syndroma az alap- vagy társbetegség. A sarcoidosis egyéb autoimmun betegségekben is előfordul (pl. systemás lupus erythematosus). Érdekes, hogy Enzenauer és mtsai. az általunk Sjögren-syndromában észlelt sarcoidosis előfordulási gyakorisághoz hasonló értékeket találtak más autoimmun betegségekben is (99).

Az európai Sjögren-syndroma kritériumrendszerben a sarcoidosis kizárási diagnózis, tehát Sjögren-syndromás betegek diagnosztikája során, ha a betegség klinikai képe az európai kritériumokat kimeríti, sarcoidosis lehetőségét *ki kell zárni* (30, 31). Mivel a sarcoidosis a

fenti esetismertetések és más irodalmi adatok alapján valószínűleg 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 (el nem sajtosodó granulomák hiányoznak, Langhans- és epitheloid sejtek sem láthatók), sicca symptomák, esetlegesen (ld. saját eseteink) emelkedett autoimmun antitest titerek (a feltételezett immun-pathomechanizmus miatt sarcoidosisban nem ritka az autoantitestek jelenléte, ld. 100. sz. referenciát) együttesen kimeríthetik a Sjögren-syndroma említett kritériumait.

Hogy kizárható legyen a Sjögren-syndroma mellett társuló vagy *akár önállóan jelen levő* sarcoidosis jelenléte, sicca symptomák és valószínű Sjögren-syndroma miatt jelentkező beteg esetében indokolt lehet többszörös histologiai mintavétel és a beteg hosszabb távú követése is, a végső, therapiás szempontokat és további diagnosztikus teendőket is megszabó 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. Ezen kívül, a klasszifikációs kritériumok túlzottan „liberális” volta (ti. kevés szövettani evidencia is elegendő a diagnózis megállapításához) lehetővé teszi egyes betegségek (pl. a sarcoidosis) diagnózisának elmulasztását, s emiatt inadekvát kezelési protokollok definiálását.

- Sjögren-syndromát utánzó amyloidosis

A Sjögren-syndroma és az amyloidosis lehetséges klinikai kapcsolatával, differenciáldiagnosztikai jelentőségével, illetve a két betegség együttes előfordulásának

pathogenetikai magyarázatával kevés közlemény foglalkozik. A két betegség okozta differenciáldiagnosztikai probléma abból fakadhat, hogy az amyloidosis - systemás betegség lévén - bármelyik szervrendszert érintheti, így a nyál- és könnymirigyeket is. Ennek megfelelően a betegség Sjögren-syndroma képében is jelentkezhet. Amyloidosis esetén a diagnosztikus tevékenység részét képező histológiai mintavételek szenzitivitása eltérő, a rectum nyálkahártyából vett mintánál 80-90% körüli (97), míg bőrbiopsiából 50% körüli, így a diagnózis megállapítása sokszor nehézségbe ütközik. Éppen ezért, amyloidosis gyanúja esetén, kiegészítő vizsgálatként az omentum maius aspirációs mintáinak vizsgálatát is javasolják, valamint a korábban általánosan elfogadott gingiva biopsia helyett a kisnyálmirigyek célzott szövettani elemzését.

A Sjögren-syndroma, mint systemás autoimmun gyulladáson alapuló megbetegedés, - több éves fennállás után - direkt módon amyloidosis kialakulásához vezethet, így ebben az esetben a két kórkép együttes jelenléte is igazolható lehet. Ritkán előfordulhat, hogy a Sjögren-syndroma secundaer formáját látjuk, pl. egyéb autoimmun kórképhez (főképp rheumatoid arthritishez) társulva, s ez utóbbi talaján kialakuló amyloidosis vezet végső soron a Sjögren-syndroma és az amyloidosis társulásához.

Az irodalmi adatok is a fenti szempontok valamelyike szerint referálják a két betegség kapcsolatát. Az első közlemények még a '70-es évekből származnak (101, 102, 103). Azóta az amyloidosis okozta sicca syndroma differenciáldiagnosztikai vonatkozásaival foglalkozó közlemények száma mindössze 12 (ld. fentebb), de ki kell hangsúlyozni, hogy 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. Kiszámú amyloidosisos beteg bevonásával végzett tanulmányban Chomette és mtsai. azt találták, hogy a betegek kisnyálmirigy biopsiás leleteinek közel 2/3-ában fellelhetők voltak az amyloid depositumok (104). 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 (antinuclearis faktor, anti-SSA-, illetve anti-SSB antitest és rheuma faktor pozitivitás). 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 is 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 vizsgálati eredményeink alapján – az 1993-as európai kritériumrendszer (30) alapul véve – a Sjögren-syndroma diagnózisa nem volt kimondható. Az exocrin mirigyek (könny- és nyálmirigyek) pusztulását esetünkben nem autoimmun gyulladás, hanem a lerakódó amyloid depositumok okozták, s ez vezetett a xerostomiás, xerophthalmiás tünetek klinikai képének kialakulásához. Az eddigiekből fakadó konklúzióink, hogy sicca syndroma esetén – főleg serologiai eltérések hiányában – az amyloidosis lehetősége is fel kell, hogy merüljön.

Sjögren-syndroma és vasculitis

Az autoimmun betegségeket nemritkán kísérő vasculitisek kialakulási mechanizmusának első lépéseként cytotoxicus T sejtek infiltrálják az érfalat, a következményes endothel károsodás másodlagosan mononuclearis sejtes infiltrációhoz, localis B sejt proliferációhoz, immunglobulin és autoantitest termeléshez, immuncomplex depositióhoz, végül neutrophil sejtes infiltrációhoz vezet, az érfal következményes károsodását okozva. A Sjögren-

syndromához társuló vasculitis főleg a kisereket érinti, de nagyobb arteriák involvációja is előfordul, esetleg polyarteritis nodosa vagy Takayasu arteritis képét utánozva.

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 (75). Saját beteganyagunkon nyert eredményeink az urticariform laesiók 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 vasculitissel, míg a sensoros idegek involvációja gyakran az alapbetegség következtében kialakuló direkt, cytotoxicus T sejt infiltrációval és következményes laesióval magyarázható.

A serologiai vizsgálatokkal a leggyakoribb eltéréseknek a következők adódtak: feltűnően magas anti-SSA és anti-SSB autoantitest titerek, cryoglobulinaemia, immuncomplexaemia, hypergammaglobulinaemia, hypocomplementaemia.

A klasszikus nézet szerint a Sjögren-syndromában fellépő vasculitisek leukocytoclasticus formája a betegség aktív fázisát reprezentálja, míg a mononuclearis infiltratio a chronicus, illetve a “gyógyuló” forma histológiai megfelelője lenne. Újabb adatok azonban e nézet ellen szólnak, mitöbb, néhány esetben leírták a mononuclearis infiltrációval járó forma leukocytoclasticus transzformációját is. (69). Tekintettel arra, hogy a Sjögren-syndroma aktivitási tüneteit illetően konszenzus mindezidáig nem létezik, ennek elbírálása nem lehetséges. Sjögren-syndroma és vasculitis társulása esetén az anti-SSA, -SSB autoantitestek magas titerben való jelenléte irodalmi adatok szerint feltűnően szoros összefüggést mutat a

polymorphonuclearis infiltrációval járó histologiai altípussal, ami gyakorlatilag leukocytoclasticus vasculitisnek felel meg (fibrinoid necrosissal, erythrocyta extravasatióval, lumen oclusióval kísérve). A fenti autoantitestek hiánya esetén a mononuclearis infiltratio sokkal gyakoribb (69). Ilyen jellegű korrelációt a saját beteganyagunkon nem tudunk megállapítani, valamennyi vasculitises betegünkben konzekvensen magas anti-SSA és anti-SSB autoantitest titereket találtunk, a vasculitis szövettani altípusától függetlenül.

Összességében nagy Sjögren-szindrómás beteganyagban 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 histologiailag támasztottuk alá valamennyi esetben. A betegcsoport jellegzetesnek mondható serologiai eltérései az irodalmi adatoknak megfeleltethetőek.

Tekintettel arra, hogy a szövettani értelemben vett vasculitises esetek egy része asymptomaticus, subclinicus formában lehet jelen, az általunk – és mások által – Sjögren-szindrómában talált vasculitis gyakoriság lényegesen magasabb is lehet.

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

Számos irodalmi hivatkozás tárgyalja az autoimmun betegségekhez társuló, illetve azok talaján létrejövő malignus lymphomás kérdését (42, 57). Az autoimmun betegségek közül a primær Sjögren-szindrómához messze a legtöbb lymphoid malignitás társul (41, 46, 55, 56, 58, 105, 106, 107). Bár a malignus haematologiai kórképek kialakulásának pontos mechanizmusa autoimmun betegségekben nem ismert pontosan, bizonyos infectív ágensek (HTLV-1, HSV-6, EBV, HCV) szerepe, a B sejtek (CD5+ B1 sejtek) hyperstimulációja és az apoptosísának inhibíciója (a bcl-2 oncoproteinen keresztül) potenciális etiologiai faktorok mind az autoimmun folyamat fenntartásában, mind a malignus folyamat elindításában (108, 109). Amint fentebb már részleteztük, az autoimmun betegség benignusnak tekinthető

lymphoepithelialis laesioi és a malignus lymphoma közötti átmeneti fázist pseudolymphomának nevezzük, aminek jellegzetességei a centrocyta-szerű B sejtek jelenléte, az oligoclonalis B sejt expansio, illetve monoclonalis immunglobulinok megjelenése a betegek serumában (50, 51, 52), és vizeletében. Mindezek mellett monoclonalis rheumatoid faktor bizonyos idiotípusai (17-109, G6, SF-18/2) is kimutathatóvá válnak (45). A megjelenő monoclonalis immunglobulinok könnyűláncainak vonatkozásában érdekes módon egyes etnikai csoportok között jellegzetes különbségeket lehetett kimutatni: az európai populációban főleg IgM kappa láncok, a japán populációban főleg IgA típusú gammopathia volt jelen (48). Az ezen laboratóriumi eltérésekkel is jellemezhető intermediaer-pseudolymphoma stádium gyakorlatilag a lymphoid tumorok vonatkozásában egyfajta “in situ carcinomának” fogható fel. Ugyanakkor egyes szerzők szerint a pseudolymphoma spontán regressiója is bekövetkezhet egyes esetekben (46, 110).

A malignus lymphomák Sjögren-syndromában tapasztalható magasabb előfordulási gyakoriságát majd' 3 évtizede ismerjük (41). Az eredeti megfigyelést azóta több eredeti közlemény is alátámasztotta (47, 55, 56, 58, 107). Saját eredményeinket és más szerzők adatait is figyelembe véve a malignus haematologiai kórképeknek az átlagpopulációban tapasztaltnál gyakoribb előfordulása egyértelmű. Mindazonáltal, az általunk a Sjögren-syndromás populációban észlelt lymphoma gyakoriság a nemzetközi irodalmi adatokénál némileg alacsonyabb; az általunk talált 2.8%-os lymphoma előfordulási arány Sjögren-syndromában a Vidal (58) és a Kelly (55) által közölt adattal mutat hasonlóságot.

Figyelemreméltó megfigyelés, hogy a Sjögren-syndromához társuló lymphoma eseteiben az extraglandularis manifesztációk magas arányban fordultak elő. A lymphoma pathogenesisé és ezen tünetek közötti korreláció oka nem ismert. Mégis, figyelembe véve, hogy 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 megállapíthatjuk, 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 betegek általában alacsony dózisu per os corticosteroid therapiában részesülnek.

A Sjögren-syndroma és a myeloma multiplex együttes előfordulását ismertető közlemények száma a világirodalomban alig néhány (ld. fentebb). Érdekességként kiemelhető a parotisokra lokalizálódó myeloma esete Sjögren-syndromában (61). Több adat is rendelkezésre áll a B sejt proliferációval járó autoimmun betegségek és egyes haematologiai kórképek kapcsolatának pathogenetikai vonatkozásáról. Ezen esetekben a szérumban paraprotein szintje a clonalis sejtproliferáció jó jelzője. Ennek szintje olyan magas is lehet, hogy malignus haematologiai folyamat vonatkozásában komoly differenciáldiagnosztikai problémát jelenthet (111). Az említett autoimmun betegségekben a monoclonalis gammopathia okozta paraproteinaemia tartós fennállása a későbbiekben lymphoproliferatív kórkép kialakulására nézve magasabb kockázatot jelent és a betegek szoros követését teszi szükségessé. Rheumatoid arthritises (112) és Sjögren-syndromás betegekben monoclonalis serum paraprotein jelenléte monoclonalis B sejt proliferációra utal, amely fokozott rizikót jelenthet a későbbiekben lymphoma, illetve egyéb malignus B sejt betegség kialakulására. Ugyanez a megfigyelés nem teljesen érvényes pl. systemás lupus erythematosusban szenvedő betegekre (113). Ebben a vonatkozásban a rheumatoid faktor jelenléte és titere is prognosztikai jelentőséggel bírhat, mivel a B sejtek benignus vagy malignus monoclonalis proliferációja Sjögren-syndromás betegekben gyakrabban érinti a rheumatoid faktort termelő clonokat

(114). Több esetben benignus és malignus monoclonalis gammopathiás betegek ANCA pozitivitást is mutattak (115), illetve monoclonalis gammopathiás betegek szérumának vizsgálata során ELISA technikával 13.5%-ban anti-Ro/SS-A, 23.2%-ban anti-La/SS-B pozitívítás igazolódott (116) egyúttal további érveket szolgáltatva a monoclonalis gammopathiák és az autoimmunitás kapcsolata mellett.

Sjögren-syndromás betegek között az ún. benignus monoclonalis gammopathia (MGUS; monoclonal gammopathy of undetermined significance) előfordulása néhány százalék körüli (117). Saját beteganyagunk esetében ennek előfordulása hasonló (kb. 4%; 17/464 beteg). A MGUS myeloma multiplexbe való transzformációjának valószínűsége kb. 15%-ra tehető (118, 119, 120, 121). Ez az arány a monoclonalis gammopathiás betegek szoros megfigyelésére hívja fel a figyelmet.

Az első esetünkben (P. I.) 4 éves túlélésről számolhatunk be, a beteg a tanulmány írása idején is teljes remissióban volt. Ezen 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. Mindezek alapján felmerül, hogy a Sjögren-syndromához társuló myeloma multiplex kezelése során tanácsos minél hamarabb elkezdni az agresszív cytostaticus kezelést, amely várhatóan jó prognózist biztosíthat. Betegeink kezelése során α -interferon és GM-CSF kezelést is alkalmaztunk. Ezen gyógyszerek egyik várható mellékhatása lehet az autoimmun alapbetegség fellobbanása, illetve súlyosbodása. A két beteg kezelése során ilyen jellegű mellékhatást nem tapasztaltunk, bár ez a kedvező megfigyelés további megerősítésre szorul.

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

A Sjögren-syndromás betegek többségére, illetve a systemás lupus erythematosusos betegek kb. 70%-ra jellemző a Ro/SSA ribonucleoprotein komplex elleni autoantitestek emelkedett serumtitere. Amint fentebb is részleteztük, a Ro/SSA ribonucleoprotein komplexnek legalább 3 izoformája ismeretes. 52kD-os, 60kD-os (32, 33) és egy később felfedezett 46kD-os (calreticulin) forma (34).

Bizonyos irodalmi adatok azt sugallják, hogy az anti-Ro/SSA antitestek bizonyos típusainak jelenléte utalhat az immunologiai 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 (15). Ugyanakkor Sjögren-syndromára jellegzetesnek tűnik az anti-Ro52-kD/SSA jelenléte anti-Ro60-kD/SSA pozitivitás nélkül (39, 40).

Azt találtuk, hogy 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. Mindazonáltal, ezen eredmények nagyobb beteganyagon megerősítésre szorulnak.

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 (16, 17, 18).

Ismereteink szerint fentebb ismertetett tanulmányunk az egyetlen, amelyben a Sjögren-syndroma serológiai markereinek tanulmányozása során a betegeket igen specifikus alcsoportokra osztva (anti-SSB jelenléte, illetve extraglandularis tünetek szerint) is vizsgálták.

A fentiek alapján jelen tanulmány által prezentált új eredmények a következők:

- A Sjögren-syndroma diagnosztikájában legszélesebb körben használt európai kritériumrendszer egyes hiányosságai lehetőséget adnak arra, hogy egyes betegeket tévesen Sjögren-syndromásnak véleményezzenek, illetve az esetlegesen valójában fennálló betegség diagnózisa ne legyen megállapítva. Jelen tanulmány – differenciáldiagnosztikai problémák felvetésén keresztül - rávilágít az említett kritériumrendszer hiányosságaira, s javaslatot tesz ezek korrekciójára.
- A Sjögren-syndroma legveszélyesebb – általában hosszú távú - *szövődménye* a malignus haematológiai kórképek kialakulása. Jelen tanulmány nagy beteganyagon végzett analízis alapján bemutatja a Sjögren-syndroma talaján létrejövő haematológiai malignitások klinikai és epidemiológiai tulajdonságait. Eredményeink szerint Sjögren-syndromában a haematológiai malignitások (myeloma multiplex, non-Hodgkin

lymphomák) előfordulása az átlagpopulációhoz képest jelentősen magasabb. A betegség jövőbeli kialakulására nézve bizonyos klinikai jellegzetességeknek jelentős pozitív prediktív értéke lehet. Betegeink relatíve jó túlélése kapcsolatban lehet a malignus haematologiai kórkép kialakulása előtt elkezdett orális corticosteroid-kezeléssel is.

- A Sjögren-syndroma klinikailag egyik legjelentősebb *kísérőtünete* a kiserek vasculitise, amely gyakorlatilag minden – akár életfontos – szervrendszert érinthet. Jelen tanulmány nagy beteganyagon végzett vizsgálatok alapján bemutatja a Sjögren-syndromához társuló vasculitisek klinikai és epidemiologiai tulajdonságait, részben a histologiai vonatkozások tekintetében. Eredményeink alapján a vasculitis a Sjögren-syndroma igen gyakori kísérőjelensége (főleg a bőr, az izmok, illetve az idegrendszer érintettségével), s bár teoretikusan komoly szövődményekhez vezethet, a klinikai gyakorlatban ezek kialakulásának esélye igen alacsony.
- A Sjögren-syndroma egyik klasszifikációs kritériuma bizonyos autoantitestek emelkedett serumtitere az érintett betegekben. Jelen tanulmányban a Sjögren-syndromára legjellegzetesebb autoantitestek (anti-SSA és anti-SSB) tulajdonságait vizsgáljuk. Eredményeink szerint valószínű az összefüggés a serum anti-Ro/SSA autoantitestek altípusa (ti. az 52kD-os vagy 60kD-os a ligand) és az immunologiai alapbetegség karaktere (primaer vagy secundaer Sjögren-syndroma) között

6. Összefoglalás

A Sjögren-syndroma az egyik leggyakoribbnak tekinthető autoimmun betegség. Fő jellegzetessége az exocrin mirigystruktúrák – főképpen a nyál- és könnymirigyek – immunmediált destrukciója és következményes funkciócsökkenése. A betegség legfőbb tünete ennek megfelelően a szem- és szájszárazság. A betegség diagnózisának alapját klasszifikációs kritériumok képezik, amelyek szubjektív és objektív klinikai markereket, illetve laboratóriumi és histologiai jellegzetességeket definiálnak. Ezen kritériumok szenzitivitása és specificitása nem ideális, de a betegség sajátosságainak egyre jobb megismerésével és figyelembevételével tovább javítható.

Jelen értekezés célja, hogy esetismertetések kapcsán – a Sjögren-syndroma és egyéb betegségek együttes előfordulása és a Sjögren-syndromát utánzó betegségek tükrében – a klasszifikációs kritériumok korrekciós lehetőségeit felvázolja, s ezzel egy pontosabb diagnosztikus eszköztár kialakításához járuljon hozzá.

Mindezek mellett, az értekezés kitér a Sjögren-syndroma legjelentősebb szövődményének, illetve kísérő tüneteinek tekinthető klinikai entitások (a malignus haematologiai kórképek és a kiserek gyulladását jelentő vasculitisek) epidemiológiájának és klinikumának saját eredményeinkre alapozott tárgyalására is.

A Sjögren-syndroma diagnosztikájában alapvető szerep jut a betegségre jellegzetes autoantitestek kimutatásának. Bizonyos autoantitestek potenciális szerephez juthatnak a betegség eddig nem pontosan körülírt aktivitási markereinek és prognosztikai faktorainak meghatározásában. Ezen koncepciót saját, az értekezésben ismertetett és részletezett eredményeink is alátámasztják.

Of all the known autoimmune disorders, Sjögren's syndrome is considered to be one of the most prevalent. Its most characteristic feature is the autoimmune destruction of the exocrine – mainly the salivary and the lachrymal – glands, which results in an impairment in the function of these structures. Consequently, the most striking symptom of the disease is the dryness of the eyes and mouth. Classification criteria are proposed and validated for the diagnosis of the disease. These are based on subjective and objective clinical markers, and laboratory and histological findings characteristic for the disease. The sensitivity and specificity of these criteria are far not ideal, but can be improved by taking in account some basic features of and our increasing knowledge about Sjögren's syndrome.

The aim of the present work was to point out certain possibilities of improving classification criteria of Sjögren's syndrome by presenting case reports of Sjögren's syndrome and overlapping diseases. Increasing the accuracy of these classification criteria will lead to the introduction of an amended diagnostic approach for the disease.

In this work we also present our studies on the epidemiology and clinical features of the most severe complication and the most erratic extraglandular symptom of Sjögren's syndrome: malignant haematologic disorders and vasculitis, respectively.

Demonstrating the presence of specific autoantibodies in the sera of the patients is a keystone in the diagnostic process of Sjögren's syndrome. Certain autoantibodies might play remarkable role in defining new activity and prognostic markers of the disease. The above presented results of our study seems to substantiate this concept.

7. Irodalomjegyzék

1. Sjögren H. Zur kenntnis der keratokonjunctivitis sicca. Acta Ophthalmol 1933; 11 (Suppl. II): 1-151
2. Jonsson R, Moen K, Vestrheim D, Szodoray P. Current issues in Sjögren's syndrome. Oral Diseases 2002; 8: 130-40
3. Reveille JD, Wilson RW, Provost TT, Bias WB, Arnett FC. Primary Sjögren's syndrome and other autoimmune diseases in families. Prevalence and immunogenetic studies in six kindreds. Ann Intern Med 1984; 101: 748-56
4. Reveille JD. The molecular genetics of systemic lupus erythematosus and Sjögren's syndrome. Curr Opin Rheumatol 1992; 4: 644-56
5. Manthorpe R, Morling N, Platz P, Ryder LP, Svejgaard A, Thomsen M. HLA-D antigen frequencies in Sjögren's syndrome. Differences between the primary and secondary form. Scand J Rheumatol 1981; 10: 124-8
6. Papasteriades CA, Skopouli FN, Drosos AA, Andonopoulos AP, Moutsopoulos HM. HLA-alloantigen associations in Greek patients with Sjögren's syndrome. J Autoimmun 1988; 1: 85-90
7. James JA, Harley JB, Scofield RH. Role of viruses in systemic lupus erythematosus and Sjögren's syndrome. Curr Opin Rheumatol 2001; 13: 370-6
8. Garsia-Carrasco M, Ramos M, Cervera R, Font J, Vidal J, Munoz FJ, Miret C, Espinosa G, Ingelmo M. Hepatitis C virus infection in primary Sjögren's syndrome: prevalence and clinical significance in a series of 90 patients. Ann Rheum Dis 1997; 56: 173-5
9. Szodoray P, Csepregi A, Hejjas M, Horanyi M, Zeher M. Study of hepatitis C virus infection in 213 Hungarian patients with Sjogren's syndrome. Rheumatol Int 2001; 21: 6-9

10. Haddad J, Deny P, Munz-Gotheil C, Ambrosini JC, Trinchet JC, Pateron D, Mal F, Callard P, Beaugrand M. Lymphocytic sialadenitis of Sjögren's syndrome associated with chronic hepatitis C virus liver disease. *Lancet* 1992; 339: 321-3
11. Haaheim LR, Halse AK, Kvakestad R, Stern B, Normann O, Jonsson R. Serum antibodies from patients with primary Sjögren's syndrome and systemic lupus erythematosus recognize multiple epitopes on the La (SS-B) autoantigen resembling viral protein sequences. *Scand J Immunol* 1996; 43: 115-21
12. Zeher M, Szodoray P, Gyimesi E, Szondy Z. Expression of apoptosis-related Fas antigen and in vitro apoptosis of lymphocyte subsets from patients with primary Sjogren's syndrome: comment on the article by Lorenz et al. *Arthritis Rheum* 1997; 40: 1912
13. Zeher M, Szodoray P, Gyimesi E, Szondy Z. Correlation of increased susceptibility to apoptosis of CD4+ T cells with lymphocyte activation and activity of disease in patients with primary Sjogren's syndrome. *Arthritis Rheum* 1999; 42: 1673-81
14. 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
15. 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
16. 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
17. 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

18. 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
19. Anaya JM, McGuff S, Banks PM, Talal N. Clinicopathological factors relating malignant lymphoma with Sjögren's syndrome. *Semin Arthritis Rheum* 1996; 25: 337-46
20. Talal N, Bunim JJ. The development of malignant lymphoma in the course of Sjögren's syndrome. *Am J Med* 1964; 36: 529-40
21. Harris NL. Lymphoid proliferations of the salivary gland. *Am J Clin Pathol* 1999; 111 (Suppl. 1): 94-103
22. Hyjek E, Smith WJ, Isaacson PG. Primary B-cell lymphoma of the salivary glands and its relationship to myoepithelial sialoadenitis. *Hum Pathol* 1988; 19: 766-76
23. Diss TC, Wotherspoon AD, Speight PM, Pan L, Isaacson PG. B-cell monoclonality, Epstein-Barr virus and t(14;18) translocations in myoepithelial sialadenitis and low grade MALT lymphoma of the parotid gland. *Am J Surg Pathol* 1995; 19: 531-6
24. 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
25. Ramos-Casals M, Anaya JM, Garcia-Carrasco M, Rosas J, Bove A, Claver G, Diaz LA, Herrero C, Font J. Cutaneous vasculitis in primary Sjogren syndrome: classification and clinical significance of 52 patients. *Medicine (Baltimore)* 2004; 83: 96-106
26. Manthorpe R, Oxholm P, Prause JU, Shjødt M. The Copenhagen criteria for Sjögren's syndrome. *Scand J Rheumatol* 1986; Suppl 61: 19-21
27. Fox RI, Robinson CA, Curd JG, Kozin F, Howell F. Sjögren's syndrome proposed criteria for classification. *Arthritis Rheum* 1986; 29: 577-85

28. Skopouli FN, Drosos AA, Papaioannou T, Moutsopoulos HM. Preliminary diagnostic criteria for Sjögren's syndrome. *Scand J Rheumatol* 1986; 61: 22-5
29. Homma M, Tojo T, Akizuki M, Yamagata H. Criteria for Sjögren's syndrome in Japan. *Scand J Rheumatol* 1986; 61: 26-7
30. 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
31. 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
32. Rader MD, O'Brien C, Liu Y, Harrley JB, Reichlin M. The heterogeneity of the Ro/SSA antigen: different molecular forms in lymphocytes and red blood cells. *J Clin Invest* 1989; 83: 1293-8
33. Itoh Y, Rader MD, Reichlin M. Heterogeneity of the Ro/SSA antigen and autoanti-Ro/SSA response: evidence for 4 antigenically distinct forms. *Clin Exp Immunol* 1990; 81: 45-51
34. Collins JH, Xi ZJ, Alderson-Lang BH, Treves S, Volpe P. Sequence homology of a canine brain calcium-binding protein with calregulin and the human Ro/SS-A antigen. *Biochem Biophys Res Commun* 1989; 164: 575-9
35. Deutscher SL, Harley JB, Keene JD. Molecular analysis of the 60 kDa human Ro ribonucleoprotein. *Proc Natl Acad Sci USA* 1988; 85: 9479-83

36. Itoh K, Itoh Y, Frank MB. Protein heterogeneity in the human Ro/SSA ribonucleoproteins. The 52- and 60-kD Ro/SSA autoantigens are encoded by separate genes. *J Clin Invest* 1991; 87: 177-86
37. Chan EKL, Hamel JC, Buyon JP, Tan EM. Molecular definition and sequence motifs of the 52-kD component of human SS-A/Ro autoantigen. *J Clin Invest* 1991; 87: 68-76
38. Ricchiuti V, Briand JP, Meyer O, Isenberg DA, Pruijn G, Muller S. Epitope mapping with synthetic peptides of 52-kD SSA/Ro protein reveals heterogeneous antibody profiles in human autoimmune sera. *Clin Exp Immunol* 1994; 95: 397-407
39. Ben-Chetrit E, Fox RI, Tan EM. Dissociation of immune responses to the SS-A (Ro) 52-kd and 60-kd polypeptides in systemic lupus erythematosus and Sjögren's syndrome. *Arthritis Rheum* 1990; 33: 349-55
40. Slobbe RL, Pruijn GJ, Damen WG, van der Kemp JW, van Venrooij WJ. Detection and occurrence of the 60- and 52-kD Ro (SS-A) antigens and of autoantibodies against these proteins. *Clin Exp Immunol* 1991; 86: 99-105
41. Kassan SS, Thomas TL, Moutsopoulos HM. Increased risk of lymphoma in sicca syndrome. *Ann Intern Med* 1978; 89: 888-92
42. Santana V, Rose NR. Neoplastic lymphoproliferation in autoimmune disease: An updated review. *Clin Immunol Immunopathol* 1992; 63: 205-13
43. Viard JP, Bach JF. Clonality in autoimmune diseases. *Semin Hematol* 1991; 28: 57-65.
44. Zufferey P, Meyer OC, Grossin M, Kahn MF. Primary Sjögren's syndrome (SS) and malignant lymphoma. A retrospective cohort study of 55 patients with SS. *Scand J Rheumatol* 1995; 24: 342-5
45. Tzioufas AG, Maussakis MN, Costello R. Cryoglobulins in autoimmune rheumatic diseases: evidence of circulating monoclonal cryoglobulins in patients with primary Sjögren's syndrome. *Arthritis Rheum* 1986; 29: 1099-104

46. Pavlidis NA, Drosos A, Papadimitriou C, Talal N, Moutsopoulos H. Lymphoma in Sjögren's syndrome. *Med Pediatric Oncol* 1992; 20: 279-83
47. 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.
48. Sugai S, Saito I, Masaki Y. Rearrangement of the rheumatoid factor-related germline gene Vg and bcl-2 expression in lymphoproliferative disorders in patients with Sjögren's syndrome. *Clin Immunol Immunopathol* 1994; 72: 181-86
49. Dauphinee M, Tovar Z, Ballester A. The expression and function of CD3 and CD5 in patients with Sjögren's syndrome. *Arthritis Rheum* 1989; 32: 420-29
50. Fox RI, Chen P, Carson DA, Fong S. Expression of cross-reactive idiotype on rheumatoid factor in patients with Sjögren's syndrome. *J Immunol* 1986; 136: 477-83.
51. Talal N, Sokoloff L, Barth WF. Extrasalivary lymphoid abnormalities in Sjögren's syndrome (reticulum cell sarcoma, "pseudolymphoma", macroglobulinemia). *Am J Med* 1967; 43: 50-65.
52. Zulman J, Jaffe R, Talal N. Evidence that the malignant lymphoma of Sjögren's syndrome is a monoclonal B-cell neoplasm. *N Engl J Med* 1978; 299: 1215-20
53. Pisa EK, Pisa P, Kang HI. High frequency of t(14:18) translocation in salivary gland lymphomas from Sjögren's syndrome patients. *J Exp Med* 1991; 174: 1245-50.
54. Zeher M, Surányi P, Nagy G, Szegedi Gy. B cells expressing CD5 on minor labial salivary gland biopsies from patients with Sjögren's syndrome. *Arthritis Rheum* 1990; 33: 453
55. Kelly CA, Foster H, Pal B. Primary Sjögren's syndrome in north east England: A longitudinal study. *Br J Rheumatol* 1991; 9: 685-90

56. 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
57. Pariente D, Anaya JM, Combe B. Non-Hodgkin lymphoma associated with primary Sjögren's syndrome. *Eur J Med* 1992; 1: 337-42
58. 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
59. Akashi, Y., Yoshizawa, N., Kubota, T. és mtsai. Primary biliary cirrhosis complicated with Sjogren syndrome and multiple myeloma. A case report. *Nephron* 1996; 73: 730-2
60. Bourbigot, B., Potel, G., Barrier, J. és mtsai. Association of partial genetic C4 deficiency, Sjogren's syndrome and myeloma. *Presse Med* 1983; 12: 3006
61. Casaril, M., Venturini, L., Pecci, R. és mtsai. A case of parotideal myeloma in Sjogren's syndrome. *Haematologica* 1987; 72: 167-70
62. Dong, Y., Zhao, Y., Zeng, X. és mtsai. Primary Sjogren's syndrome and its lymphoid malignancy: a report of four cases. *Chin Med J* 1998; 111: 218-9
63. Fadilah, SA., Cheong, SK. Multiple myeloma presenting as Sjogren's syndrome. *Am J Hematol* 1999; 61: 217-8
64. Ota, T., Wake, A., Eto, S. mtsai. Sjogren's syndrome terminating with multiple myeloma. *Scand J Rheumatol* 1995; 24: 316-8
65. Rodriguez-Cuartero, A., Salas-Galan, A. Sjogren's syndrome and multiple myeloma. *Eur J Cancer* 1997; 33: 167-8
66. Shearn, MA., Moutsopoulos, HM., Sawada, S. mtsai. Letter: Sjogren's syndrome with light chain myeloma. *West J Med* 1975; 123: 496-7

67. Ferreiro JE, Pasarin G, Quesada R, Gould E. Benign hypergammaglobulinemic purpura of Waldenstrom associated with Sjogren's syndrome. Case report and review of immunologic aspects. *Am J Med* 1986; 81: 734-40
68. Martin-Santos JM, Carretero L, Armentia A, Alonso E, Gil I. Hodgkin's disease occurring in primary Sjogren's syndrome. *Ann Rheum Dis* 1990; 49: 646-7
69. Alexander EL, Provost TT. Cutaneous manifestations of primary Sjogren's syndrome: a reflection of vasculitis and association with anti-Ro(SSA) antibodies. *Invest Dermatol* 1983; 80: 386-91
70. Alexander EL, Arnett FC, Provost TT, Stevens MB. Sjögren's syndrome: Association of anti-Ro (SS-A) antibodies with vasculitis, haematological abnormalities, and serologic hyperreactivity. *Ann Intern Med* 1983; 98: 155-9
71. Bloch KJ, Buchanan WW, Wohl MJ, Bunim JJ. Sjögren's syndrome: a clinical, pathological, and serological study of sixty-two cases. *Medicine (Baltimore)* 1965; 44: 187-231
72. Bunim JJ. A broader spectrum of Sjögren's syndrome and its pathogenetic implications. *Ann Rheum Dis* 1961; 20: 1-10
73. Mason AMS et al. Sjögren's syndrome – a clinical review. *Semin Arthritis Rheum* 1973; 2: 301-31
74. Molina R, Provost TT, Alexander EL. Peripheral inflammatory vascular disease in Sjögren's syndrome: association with nervous system complications. *Arthritis Rheum* 1985; 28: 1341-7
75. 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

76. Kaltreider HB, Talal N. The neuropathy of Sjogren's syndrome. Trigeminal nerve involvement. *Ann Intern Med* 1969; 70: 751-62
77. Manthorpe R. New criteria set for diagnosing Sjögren's syndrome: a step forward? – or... *Scand J Rheumatol Suppl* 2001; 115: 14-22
78. 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
79. Szodoray P, Csepregi A, Hejjas M, Horanyi M, Zeher M. Study of hepatitis C virus infection in 213 Hungarian patients with Sjogren's syndrome. *Rheumatol Int* 2001; 21: 6-9
80. Gogel HK, Searles RP, Volpicelli NA, Cornwell GG 3d. Primary amyloidosis presenting as Sjögren's syndrome. *Arch Int Med* 1983; 143: 2325-6
81. Yokota E, Etoh H, Araki Y, Kato E, Nagamine M, Kawachi H, Seita M. A case of sicca syndrome due to primary amyloidosis. *Jpn J Med* 1984; 23: 250-3
82. Bollerslev J, van der Mark S, Baunsgaard P. Sicca syndrome resulting from primary amyloidosis. 1985; 147: 4013
83. Masutani H, Kanoh T, Nishizaka Y, Sasada M, Uchino H. A case of primary amyloidosis associated with sicca syndrome. *Nippon Naika Gakkai Zasshi* 1986; 75: 1286-90
84. Vazquez M, Teruel JL. Sicca syndrome due to amyloidosis. *J Oral Maxillofac Surg* 1988; 46: 1013-4
85. Ramelli GP, Marone C, Gebbers JO. Sicca syndrome in amyloidosis. *Schweiz Med Wochenschr* 1990; 120: 995-8
86. Itoh T, Ohashi S, Tsujino T, Takenaka M, Kodama H, Kishikara M, Inatome T, Inoh T. Primary amyloidosis with dry eyes and dry mouth – a case report. *Jpn Med J* 1991; 30: 597-9
87. Myssiorek D, Alvi A, Bhuiya T. Primary salivary gland amyloidosis causing sicca syndrome. *Ann Otol Rhinol Laryngol* 1992; 101: 487-90

88. Schlesinger I. Multiple myeloma and AL amyloidosis mimicking Sjögren's syndrome. *South Med J* 1993; 86: 568-9
89. Schima W, Amann G, Steiner E, Steurer M, Vormittag W, Steurer L. Case report: sicca syndrome due to primary amyloidosis. 1994; 67: 1023-5
90. Richey TK, Bennion SD. Etiologies of the sicca syndrome: primary amyloidosis and others. *Int J Dermatol* 1996; 35: 553-7
91. Jardinet D, Westhovens R, Peeters J. Sicca syndrome as an initial symptom of amyloidosis. *Clin Rheumatol* 1998; 17: 546-8
92. Proceedings of the 1991 XIIth World Congress on Sarcoidosis. Kyoto, Japan, September 8-13., 1991. *Sarcoidosis* 1992; 9 Suppl 1
93. 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
94. Giotaki H, Constantopoulos SH, Papadimitrou CS, Moutsopoulos HM. Labial minor salivary gland biopsy: a highly discriminatory diagnostic method between sarcoidosis and Sjögren's syndrome. *Respiration* 1986; 50: 102-7
95. Nessim VJ, Jacoway JR. Biopsy of minor salivary glands in the diagnosis of sarcoidosis. *N Engl J Med* 1979; 301: 922-4
96. Alexander EL, Hirsch TJ, Arnett FC, Provost TT, Stevens MB. Ro(SSA) and La(SSB) antibodies in the clinical spectrum of Sjogren's syndrome. *J Rheumatol* 1982; 9: 239-46
97. Oxford Textbook of Medicine. Eds.: Weatherhall DJ, Ledingham JGG, Warrell DA. 3rd ed. Oxford University Press. 1996; 3597-604
98. Berkessy, S., Balyi, G., Molnar, I., Nagy, Z. mtsai. Experience with multiple myeloma. *Orv Hetil* 1987; 128: 1975-82

99. Enzenauer RJ, West SG. Sarcoidosis in autoimmune disease. *Semin Arthritis Rheum* 1992; 22:1-17
100. Morison WL. Wart immunity, autoantibodies and Australia antigen in sarcoidosis. *Br J Dermatol* 1975; 93: 717-8
101. Kuczynski A, Evans RJ, Mitchinson MJ. Sicca syndrome due to primary amyloidosis. *Br Med J* 1971; 29: 506
102. Oliai A, Koff RS. Primary amyloidosis presenting as „sicca complex” and severe intrahepatic cholestasis. *Am J Dig Dis* 1972; 17: 1033-6
103. Simon BG, Moutsopoulos HM. Primary amyloidosis resembling sicca syndrome. *Arthritis Rheum* 1979; 22: 932-4
104. Chomette G, Auriol M, Habib K, Biaggi A. The value of the accessory labial salivary glands for the diagnosis of amyloysis. *Rev Stomatol Chir Maxillofac* 1992; 93: 54-7
105. Cleary ML, Galili N, Levy N. Detection of lymphoma in Sjögren's syndrome by analysis of immunoglobulin-gene rearrangements. In Talal N, Moutsopoulos HM, Kassan SS (eds.) "Sjögren's syndrome" Berlin, Springer Verlag, 1987; 137-43.
106. De Vita S, Ferraccioli G, De Re V. The polymerase chain reaction detects B cell clonalities in patients with Sjögren's syndrome and suspected malignant lymphoma. *J Rheumatol* 1994; 21: 1497-501.
107. Tishler M, Aharon A, Ehrenfeld M. Sjögren's syndrome in Israel: Primary versus secondary disease. *Clin Rheumatol* 1994; 13: 438-41.
108. Harris NL, Jatile FS, Stein H, A revised European-American classification of lymphoid neoplasms: A proposal from the international lymphoma study group. *Blood* 1994; 84: 1361-92

109. Quintana PG, Kapadia SB, Bahler DW, Johnson JT, Swerdlow SH: Salivary gland lymphoid infiltrates associated with lymphoepithelial lesions: A clinicopathologic, immunophenotypic, and genotypic study. *Human Pathology* 1997; 28: 850-61
110. Tsuzaka K, Akama H, Yamada H. Pulmonary pseudolymphoma presented with a mass lesion in a patient with primary Sjögren's syndrome: Beneficial affect of intermittent intravenous cyclophosphamide. *Scand J Rheumatol* 1993; 22: 90-3
111. Tula, CJ., Berman, L., Alexanian, R. Connective tissue disease manifested as multiple myeloma. *South Med J* 1984; 77: 1580-1
112. Kelly, C., Baird, G., Foster, H. és mtsai. Prognostic significance of paraproteinaemia in rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis* 1991; 50: 290-4
113. Kelly, CA. Paraproteins in rheumatoid arthritis and related disorders. *Int J Clin Lab Res* 1992; 21: 288-91
114. Sugai, S, Shimizu, S, Tachibana, J, et al. A high incidence of rheumatoid factor idiotypes in monoclonal proteins in the serum and in lymphoma cells in patients with Sjogren's syndrome. *J Autoimmun* 1989; 2: 471-6
115. Esnault, VL., Jayne, DR., Keogan, MT. és mtsai. Anti-neutrophil cytoplasm antibodies in patients with monoclonal gammopathies. *J Clin Lab Immunol* 1990; 32:153-9
116. Buskila, D., Weigl, D., Shoenfeld, Y. The detection of anti-Ro/SS-A and anti-La/SS-B activity of human serum monoclonal immunoglobulins (monoclonal gammopathies). *Hum Antibodies Hybridomas* 1992; 3: 75-80
117. Brogгинi, M., Cavallo, A., Baratelli, E. és mtsai. Monoclonal gammopathy of uncertain significance in rheumatic disease. *Recenti Prog Med* 1990; 81: 306-9
118. 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

119. Kyle, RA. Monoclonal gammopathy of undetermined significance. *Blood Rev* 1994; 8: 135-41

120. 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

121. Vuckovic, J., Ilic, A., Knezevic, N. és mtsai. Prognosis in monoclonal gammopathy of undetermined significance. *Br J Haematol* 1997; 97: 649-51

8. 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.

9. Függelék

Az értekezéshez használt, tudományos folyóiratban megjelent publikációk:

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

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

Publikált, idézhető 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]

Konferencia prezentációk (* előadás):

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)

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 sejtbioológiai 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**

KUMULATÍV IMPAKT FAKTOR: 56,01