

**A SJÖGREN-SZINDRÓMA TÁRSULT ESETEI – KLINIKAI ÉS
IMMUNOLÓGIAI SAJÁTOSSÁGOK**

EGYETEMI DOKTORI (PhD) ÉRTEKEZÉS

DR. SZÁNTÓ ANTÓNIA



Témavezető: Prof. Dr. Zeher Margit

Programvezető: Prof. Dr. Zeher Margit

DE OEC Belgyógyászati Intézet, III. Belklinika
Klinikai Immunológia Tanszék

2008

Tartalomjegyzék

Rövidítések jegyzéke	2
I. Bevezetés	4
Célkitűzések	4
II. Irodalmi áttekintés	5
A Sjögren-szindróma.....	5
Patogenezis.....	5
Autoantigének, autoantitestek Sjögren-szindrómában.....	10
A Sjögren-szindróma klinikuma	14
A Sjögren-szindróma diagnosztikája	20
A Sjögren-szindróma kezelése.....	23
III. Metodika	25
IV. Eredmények	29
IV/a. Sjögren-szindróma és szisztémás lupus erythematosus társulása	29
IV/b. α -fodrin elleni autoantitestek primer- és szekunder Sjögren-szindrómában	35
IV/c. Sjögren-szindróma és Hashimoto-thyreoiditis	39
V. Megbeszélés	42
V/a. Sjögren-szindróma és szisztémás lupus erythematosus társulása	42
V/b. α -fodrin elleni autoantitestek primer- és szekunder Sjögren-szindrómában	46
V/c. Sjögren-szindróma és Hashimoto-thyreoiditis	47
VI. Összefoglalás	49
VII. Irodalomjegyzék	51
VIII. Tárgyszavak	66
IX. Köszönetnyilvánítás	67
Publikáció	68

Rövidítések jegyzéke

aAF:	α -fodrin elleni autoantitest
ACR:	American College of Rheumatology
AIDS:	acquired immunodeficiency syndrome
ANF:	antinukleáris faktor
ARA:	American Rheumatism Association
aTG:	thyreoglobulin elleni antitest
aTPO:	thyreoidea peroxidáz elleni antitest
BAFF:	B-sejt aktiváló faktor
BlyS:	B-lymphocyta stimulátor
CCP:	ciklikus citrullinált peptid
CD:	cluster of differentiation
DE OEC:	Debreceni Egyetem Orvos- és Egészségtudományi Centrum
DILS:	diffúz infiltratív lymphocyta szindróma
DL _{CO} :	szénmonoxid-diffúziós kapacitás
DLE:	discoid lupus erythematosus
DNS:	dezoxiribonukleinsav
ds-DNS:	duplaszálú dezoxiribonukleinsav
EBV:	Epstein-Barr vírus
ECSG:	European Community Study Group
EDTA:	etilén diamin-tetraacetát
ELISA:	enzym-linked immunosorbent assay
ENG:	elektroneurográfia
GPI:	glikoprotein I
HCV:	hepatitis C vírus
HE:	hematoxilin-eozin
Hep-2:	humán epithelialis sejtvonal-2
HIV:	humán immundeficiencia vírus
HLA:	humán leukocyta antigén
HRCT:	high resolution computer tomography (nagyfelbontású CT)
HT:	Hashimoto-thyreoiditis
IFN:	interferon

Ig:	immunglobulin
IL:	interleukin
KCS:	keratoconjunctivitis sicca
kDa:	kilodalton
KIR:	központi idegrendszer
LKM:	liver-kidney (máj-vese) mikroszóma
M3R:	3-as típusú muszkarin receptor
MALT:	mucosa-associated lymphatic tissue
NK sejt:	natural killer (természetes ölősejt)
NS:	nem szignifikáns
PCR:	polymerase chain reaction (polimeráz láncreakció)
PIR:	perifériás idegrendszer
pSS:	primer Sjögren-szindróma
RA:	rheumatoid arthritis
RF:	rheumatoid faktor
RNS:	ribonukleinsav
SCLE:	subacut cutan lupus erythematosus
SLE:	szisztémás lupus erythematosus
SS:	Sjögren-szindróma
SSHT:	Sjögren-szindróma és Hashimoto-thyreoiditis társulása
sSS(RA):	RA-hoz asszociált szekunder Sjögren-szindróma
sSS:	szekunder Sjögren-szindróma
SS-SLE:	Sjögren-szindróma és szisztémás lupus erythematosus társulása
sSS(SLE):	szekunder Sjögren-szindróma SLE-hez asszociálva
Th:	helper T-sejt
TNF:	tumornekrózis faktor
TSH:	thyreoidea stimuláló hormon
VIP:	vasoactiv intestinalis peptid
vs:	versus

I. Bevezetés

A Debreceni Egyetem Orvos- és Egészségtudományi Centrum III. Belklinikáján évtizedek óta folyik a Sjögren-szindrómás betegek mind klinikai, mind kutatási szempontból kiemelkedő igényességű gondozása Zeher Margit professzornő irányításával. Aktuálisan mintegy 700 főre tehető a gondozott betegek száma. Magam VI. éves orvostanhallgatóként kapcsolódtam be tudományos diákköri pályamunkám során először a kutatásba, később (2001-től) rezidensként a klinikai munkába is. Az autoimmun betegségek, ezen belül különösen a Sjögren-szindróma – mentoromnak köszönhetően – a kezdetektől fogva egyaránt meghatározta klinikai és tudományos érdeklődésemet.

Célkitűzések

A Sjögren-szindróma klinikuma és patogenezise kapcsán vizsgálataim a következő kérdésekre kerestek választ:

1. Milyen gyakori az általunk gondozott betegek között a Sjögren-szindróma és a szisztémás lupus erythematosus társulása?
2. Hordoz-e valamilyen jól körülírható klinikai, laboratóriumi vagy szerológiai jellegzetességet a Sjögren-szindróma és a szisztémás lupus erythematosus társulása, amely esetleg a betegek kezelését, gondozását is befolyásolhatja?
3. Van-e valamilyen immunogenetikai jellegzetesség, amely megkülönbözteti a Sjögren-szindróma és a szisztémás lupus erythematosus társulását a két betegség különálló formájától?
4. Milyen gyakorisággal fordulnak elő az α -fodrin elleni autoantitestek különböző izotípusai primer- és szekunder Sjögren-szindrómás betegeink között?
5. Milyen az α -fodrin elleni autoantitestek szenzitivitása és specificitása primer Sjögren-szindrómára vonatkoztatva?
6. Milyen gyakori az α -fodrin elleni autoantitest pozitivitás az általunk vizsgált Sjögren-szindrómához társult illetve anélküli Hashimoto-thyreoiditises betegeknél?
7. Van valamilyen kapcsolat a Sjögren-szindróma és a Hashimoto-thyreoiditis szekréciónak rendellenességeinek patogenezise és az α -fodrin elleni autoantitestek jelenléte között?

II. Irodalmi áttekintés

A Sjögren-szindróma

Henrik Sjögren 1930-ban, harmadéves szemész szakorvosjelöltként figyelte meg elsőként, hogy a szemszáradással jelentkező nőbetegek egy részénél ízületi fájdalom, nyelési nehézség és szájszárazság is észlelhető. Kezdeti megfigyelései a 40-es években váltak nemzetközileg ismertté, az 50-es évek óta pedig folyamatosan intenzív kutatás tárgyát képezik (1).

A Sjögren-szindróma (SS) a szisztémás autoimmun betegségek közé tartozó krónikus autoimmun exokrinopathia, melynek jelenleg primer (glandularis és extraglandularis tünetek együttese-pSS) és szekunder (egyéb szisztémás autoimmun kórképpel történő társulás-sSS) formáját különböztetjük meg. Prevalenciája 0,5-1%, és 9:1 arányú női dominancia jellemzi (1-4). A pSS életkori megoszlása bimodális: az első, kisebb csúcs menarche után, a 20-30 évesekben jelentkezik, míg a második, nagyobb menopauza után, az 50-es életévekben (5).

Patogenezis

A patogenezis teljes egészében ma sem ismert, az azonban bizonyos, hogy a betegség multifaktoriális eredetű: többlépcsős folyamat vezet az exokrin mirigyek szelektív károsodásához (6).

A patogenezis néhány kulcslépését, melyekhez az értekezés alapjául szolgáló megfigyeléseink is szorosan kapcsolódnak, részletesebben kifejtem.

1. Genetikai prediszpozíció

Elsősorban HLA-DR és DQ allélekkel mutattak ki asszociációt a pSS kialakulásával kapcsolatban, azonban az asszociáció erősebb az anti-Ro/SS-A-val, mint magával a betegséggel (7). A HLA-B8 és Dw3 haplotípusok szintén gyakoribbak pSS-ben (a relatív kockázat 3,6 a kontroll populációhoz képest), de ezeket az allélokat ún. linkage disequilibrium jellemzi, és a HLA-B8 gyakoribb előfordulása feltehetően a HLA

Dw3 magasabb prevalenciájának köszönhető (8,9). A HLA-DQA1*0501 szintén hajlamosító tényező (3).

A különböző génpolimorfizmusok is kapcsolatba hozhatók a pSS-val. Három fehér populációban (norvégok, magyarok és németek) vizsgálva, a HA-1 minor hisztokompatibilitási antigén 168His variánsára nézve homozigóta emberek relatív védettséget élveznek pSS-val szemben (10). Vizsgálták a TNF- α , mannózkötő lektin, komplement-komponensek, Fc- γ -receptorok, Fas, FasL (11) polimorfizmusát és az interleukin (IL-) 10 promotor polimorfizmust is pSS-ban (7).

2. Vírusok szerepe a Sjögren-szindróma patogenezisében

Az autoreaktív T-sejtek kiszűrése károsodik a thymusban történő szelekció során. Ezt a folyamatot intrinsic (genetikai fogékonyság) és extrinsic tényezők (exogén faktorok, például vírusinfekció) speciális kombinációja indíthatja el, abnormális autoimmun választ indukálva az exokrin mirigyek epithelsejtjeinek megváltozott szerkezetű, vagy megváltozott formában expresszált autoantigénjei ellen (6). A következményes szövetkárosodás (apoptózis) krónikus gyulladáshoz, fibrózishoz és a fiziológias funkció elvesztéséhez vezet. Az infekció által a folyamatot potenciálisan triggerelő vírusok között több lehetséges kórokozó is említést érdemel. Leginkább az Epstein-Barr vírust (EBV) vizsgálták, azonban egyértelmű patogenetikai hozzájárulását máig nem sikerült bizonyítani (12). Mások (13) inkább az EBV reaktivációjának szerepét vetik fel a krónikus sialoadenitis keletkezésében.

A primer Sjögren-szindróma indukációjában és fenntartásában újabban a coxsackie-(különösen az A13 és B4) vírusoknak is jelentőséget tulajdonítanak (14).

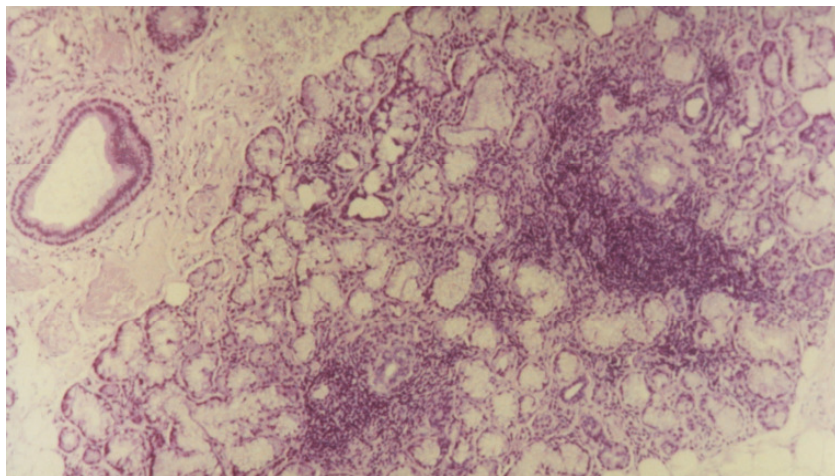
Kiemelkedő patogenetikai tényezőnek bizonyult a hepatitis C vírus (HCV) is. A HCV sialotropismusa olyannyira egyértelmű, hogy – mivel a HCV-asszociált Sjögren-szindróma mind klinikailag, mind hisztológiailag, mind szerológiailag megkülönböztethetetlen a klasszikus „primer“ (azaz idiopathiás) Sjögren-szindrómától (15-17)- a jelenleg használatos Amerikai-Európai konszenzus kritériumrendszer a primer Sjögren-szindróma kizárási kritériumai között tünteti fel a HCV infekciót (18).

Humán immundeficiencia vírussal (HIV) fertőzött betegek siccás panaszainak hátterében a nyálmirigyek szövettani vizsgálata a Sjögren-szindrómás betegek nyálmirigyekben látottakhoz hasonló képet mutat, azzal a különbséggel, hogy itt az

infiltráló sejtek dominánsan CD8+, nem pedig CD4+ T sejtek. Emiatt ezt a tünetegyüttest diffúz infiltratív lymphocytosis szindrómának (DILS) nevezik (19,20).

3. Sejtadhéziós molekulák aberráns és fokozott expressziója a glandularis epithelsejteken, az adott mirigyek autoreaktív lymphocytákkal történő infiltrációjához vezetve

A pSS-s betegek kisnyálmirigy biopsziájában (1. ábra) az infiltráló sejtek dominálónan T-sejtek, azon belül is CD4+ T-sejtek (a CD4/CD8 arány 3:1-5:1). Ezek mellett mintegy 20%-ban B-sejtek és kb. 5%-ban antigénprezentáló sejtek (makrofágok, dendritikus sejtek, follikuláris dendritikus sejtek) illetve természetes ölősejtek (natural killer, NK) alkotják az infiltráló sejtpopulációt (21). A T-sejtek nyálmirigybeli akkumulációjában a CXCL9 és a CXCL10 kemokinek szerepe bizonyított (22). A B-sejtek kemoattraktánsai közül a CXCL13 ectopiás expresszióját sikerült igazolni az endothelsejteken és a centrum germinativum-szerű struktúrákon, míg a ductalis epithelsejteken a CXCL12 túlzott expressziója volt megfigyelhető (23). Mások (24) a CXCL13 receptorát, a CXCR5-öt mutatták ki az infiltráló mononuclearis sejteken. Összességében, a fent említett B-sejt-kemokinek olyan mikrokörnyezetet teremtenek, mely a fokális B-sejt aktiváció és differenciáció révén ectopiás centrum germinativumokat hoznak létre (6).



1. ábra: Lymphocytás infiltráció kisnyálmirigy biopsziában (HE festés, 50x)

4. Poliklonális B-sejt aktiváció

A B-sejtek kulcsszerepe ma már egyértelmű a Sjögren-szindróma patogenezisében (25). A B-sejt aktiváló faktor (BAFF), más néven B-lymphocytá stimulátor (BlyS) a tumor-nekrózis faktor (TNF-) szupercsalád tagja, és a B-sejtek proliferációját, érését és túlélését szabályozza (26), de a lokális és szisztémás autoimmun folyamatokban is fontos tényező (27-30). A BAFF/BlyS emelkedett szintjét primer Sjögren-szindrómában, szisztémás lupus erythematosusban (SLE) és rheumatoid arthritisben (RA) is kimutatták, és összefüggés mutatkozott a BAFF/BlyS jelenléte és a B-sejt diszfunkció illetve az autoantitest-termelés között. A BAFF/BlyS szérum szintje primer Sjögren-szindrómásokban volt a legmagasabb (27-31). A nyálmirigyeket infiltráló T-sejtek és makrofágok lokális BAFF/BlyS expressziója központi szerepet játszik az autoimmun folyamatokban azáltal, hogy triggereli a B-sejt hyperaktivációt és az autoantitest termelést (29,32). A BAFF/BlyS antiapoptotikus hatásával magyarázható a perifériás B sejtek hosszabb túlélése, mely több egyéb tényező mellett hozzájárulhat a malignus lymphoproliferatív szövődmények kialakulásához Sjögren-szindrómás betegekben (31, 33).

A nyálmirigyek folytonos lymphoid proliferációjának egyik oka lehet a humán herpesvírus-6 illetve az Epstein-Barr vírusfertőzés (34).

5. A lymphocyták és epithelsejtek proinflammatorikus citokin-expressziója

A pSS patogenezisében elsősorban a Th-1 típusú immunválasz citokinjei játszanak szerepet. Az interleukin (IL-) 18 emelkedett plazmaszintje korrelál az IgG1 és a pSS-re legjellemzőbb anti-Ro/SS-A és anti-La/SS-B autoantitestek szintjével is (35-37), ezentúl a lokális gyulladáshoz kiváltásában is szerepe van (36). Mind a keringő, mind a lokális (nyálban mért) IL-10 szint korrelál a pSS súlyosságával (37). Az interferon- α (IFN- α) abnormis lokális termelődése a nyálmirigyekben található plasmocytoid dendritikus sejtekben annak ellenére kulcstényező az autoimmun folyamatok kiváltásában és felerősítésében, hogy a pSS-s betegek IFN- α szérum szintjét alacsonyabbnak mérték (38).

6. A reziduális acinusok progresszíven csökkenő szekréciós képessége

A glandularis acinus- és ductalis sejtek vizet, fehérjéket és mukopoliszacharidokat szekretálnak M3 típusú muszkarin- és vasoaktiv intestinalis peptid (VIP) receptorokon történő stimuláció útján. Ez a „keverék“ alkotja azt a gél, amely nedvesíti a szemfelületet és a szájnyálkahártyát (könnny, nyál). Sjögren-szindrómában ezek a mirigyek képtelenek megfelelő válaszra a különböző neuralis jelekkel szemben, melyet a lokális sejtinfiltráció és az infiltráló sejtek általi citokintermelés okoz (39,40).

A sejtmembránon keresztül történő gyors víztranszportért az aquaporin nevű csatornafehérje a felelős. A glandularis acinussejtek apicalis felszínének csökkent aquaporin-5 koncentrációja igazoltan csökkenti a könnny- és nyáleválasztást a Sjögren-szindrómás betegekben. Az aquaporin-5 a muszkarin-receptorok stimulációjának a hatására kerül a cytoplasmából az apicalis membránba (41).

7. Az apoptózis szerepe Sjögren-szindrómában

Az apoptózisnak kétféle módon is nagy szerepe van a Sjögren-szindróma patogenezisében: egyrészt, a folyamat kezdetén, még a lymphocytás infiltráció előtt a glandularis epithelsejtek apoptózisát triggerelik a különböző exogén ágensek, pl. a fent említett vírusinfekciók. A kezdeti szöveti destrukcióban az így megnövekedett apoptotikus proteáz aktivitás által indukált proteolízis is szerepet játszik (42-44). Másrészt, az infiltráló mononuclearis sejtek rezisztenssé válnak az apoptózissal szemben, a hosszabb túlélés pedig tartós Th1-citokin- és autoantitesttermelést eredményez (6). A perifériás CD4+ T-sejtek Fas-mediált apoptózisát részlegesen gátolhatja a T-sejtek túlzott Bcl-2 expressziója (45). A Bcl-2 fehérjecsald fontos szerepet játszik az apoptosis megelőzésében. A humán Bcl-2 volt az első azonosított protoonkogén, amelyről igazolták, hogy képes megvédeni a sejteket a programozott sejthaláltól, a proapoptotikus Bcl-2-asszociált protein-x (Bax) pedig a legrégebben identifikált sejthalál-promoter. Az epithelialis acinus- és ductalis sejtek apoptózisa a pro- (Fas és Bax) és antiapoptotikus (Bcl-2) szignálok egymáshoz viszonyított arányától függ (6).

Autoantigének, autoantitestek Sjögren-szindrómában

1. Ro/SS-A, La/SS-B

A pSS-ra legjellegzetesebb autoantitestek, melyek emiatt a jelenleg használatos klasszifikációs kritériumrendszerben is szerepelnek, a Ro/SS-A és a La/SS-B antigének elleni autoantitestek. Jelenlétük hosszabb betegségfennállás (azaz korai betegségkezdet) mellett az extraglandularis tünetek gyakoribb jelenlétét feltételezi, valamint a kisnyálmirigyek lymphocytás infiltrációjának nagyobb intenzitásával is összefüggést mutat (46-48). A Ro/La ribonukleoprotein komplex 52 és 60 kDa molekulatömegű Ro- és 48 kDa molekulatömegű La fehérjekomponensből és egy kis cytoplasmaticus RNS-ből (Y-RNS) áll. Az Ro/SS-A antigén a hY-RNS mellett a fent említett két fehérjekomponensből áll, így képezve ribonucleoprotein komplexet. A La/SS-B antigén RNS-polimerázok termékeivel asszociált ribonukleoprotein (49-51). Nem teljesen tisztázott, hogy hogyan szűnik meg a tolerancia, és ezáltal hogyan képződnek autoantitestek a Ro/SS-A illetve a La/SS-B ellen. A ribonukleoproteinek ugyanis fiziológiásan endogén fehérjék, melyek az immunrendszer elől rejtetten helyezkednek el. Különböző stresszhelyzetek, úgymint ultraviola sugárzás, vírusfertőzések, aránytalan mértékű apoptózis vagy az apoptotikus sejtirtómelék csökkent clearance-ének hatására azonban hosszabb időre megjelenhetnek a sejtfelszínen, támadási felületet biztosítva az immunrendszer számára (42). Az autoantitest-termelés másik lehetséges mozzanata a molekuláris mimikri, mivel mind a Ro/SS-A, mind a La/SS-B szekvencia-homológiát mutat egyéb molekulákkal, a La/SS-B fő antigén-determinánsa például a retroviralis gag-proteinnel (52).

Az anti-Ro/SS-A prevalenciája primer Sjögren-szindrómás betegek között mintegy 95%, az anti-La/SS-B pedig 87%-ukban fordul elő (53). Szenzitivitásuk mellett specificitásuk jóval alacsonyabb: mindkét autoantitest előfordul SLE-ben, RA-ban, ritkábban egyéb autoimmun kórképekben is.

Közvetlen patogenetikai szerepükre kevés bizonyíték van, egyik ilyen az anyai antitestek által a magzatban kialakuló congenitalis atrioventricularis blokk: az L-típusú calciumcsatornák áramának redukcióját okozzák az antitest-pozitív szérumok (54). A mirigydestrukció kialakulásában betöltött szerepükre utal az az eredmény, hogy

nyálmirigyben ezen autoantitestek TNF- α képződését serkentik, melynek apoptózist indukáló tulajdonsága régen ismert (55). A TNF- α viszont a Ro/SS-A és a La/SS-B sejtfelszíni expresszióját közvetítve, indirekt módon az autoantitest-termelést is befolyásolja (56).

2. α -fodrin

A fodrin ubikviter (a legtöbb eukarióta sejtben megtalálható) fehérje, mely a krómaffin sejtek széli részén helyezkedik el, és a szekrécióban tölt be fontos szerepet (57-60). Heterodimer szerkezetű, α és β alegységekből álló aktinkötő fehérje, mely a citoszkeleton része, és Fas-mediált apoptózis során calcium-által aktivált proteinek (ún. calpainok) és a caspase családba tartozó cisztein-proteázok hasíthatják (61-63). A hasítás eredményeként keletkezik az α -fodrin 120 kDa molekulatömegű fragmentje, amely ellen autoantitestek képződhetnek. Az α -fodrin elleni autoantitestek szerepét különböző szisztémás és szervspecifikus autoimmun betegségek (pSS, SLE, RA, autoimmun pancreatitis) patogenezisében és diagnosztikájában a 90-es évek vége óta intenzíven vizsgálják, ellentmondásos eredményekkel. IgA és IgG izotípusa különböztethető meg, prevalenciája izotípustól függően 55-64% pSS-ban és 40-86% sSS-ban (64). Kimutatták, hogy ezek az antitestek fiatalabb korban jelennek meg a betegek szérumában, mint az anti-Ro/SS-A és az anti-La/SS-B antitestek (65). Azt is több munkacsoport igazolta, hogy az α -fodrin elleni autoantitestek szignifikánsan gyakrabban fordulnak elő pSS-ban, mint SLE-hez vagy RA-hoz asszociált sSS-ban (66,67). A legutóbbi adatok szerint az α -fodrin elleni autoantitesteknek nincs különösebb diagnosztikus értékük a Sjögren-szindróma igazolásában, alacsony szenzitivitásuk (32 illetve 21% az IgA illetve IgG izotípus esetén) miatt (68-70).

Abban azonban egységesek a vizsgálatok eredményei, hogy a fodrin és az apoptotikus folyamatok között szoros összefüggés van. Egyesek abnormis lokalizációjú α -fodrin jelenlétét figyelték meg apoptotikus sejtek felszínén (71), mások az α -fodrin granzim-B általi hasítását írták le citotoxikus T-lymphocyták által indukált sejthalál közben (72), illetve az EBV reaktivációja során megnövekedett apoptotikus proteáz aktivitás következményeként, az α -fodrin-proteolízis progresszióját igazolták (73).

Az eddig említettek mellett számos olyan autoantitest szerepét vizsgálták pSS-ban, amelyek vizsgálatát megnehezíti, hogy lokális glandularis jelenlétük mellett a szérumban ritkán mutathatóak ki.

3. M3 típusú muszkarin-acetilcolinreceptor

A M3 típusú muszkarin-acetilcolinreceptor (M3R) egy membránban kötött fehérje, mely az exokrin sejtek paraszimpatikus idegi stimulációjának receptora. Az ellene képződött autoantitesteknek szerepük lehet a pSS-s betegek progresszíven csökkenő exokrin mirigyszekréciós képességében (74,75). Transzfektált sejtvonalból képzett esszé segítségével kis esetszámú vizsgálatban igazolták M3R elleni autoantitestek jelenlétét primer- és szekunder Sjögren-szindrómás betegekben (76). Magyar munkacsoportnak sikerült kimutatni M3R antitesteket mind a szérumban, mind pedig a Sjögren-szindrómás betegek nyálmirigyében lekötvődve (77,78).

4. Könny-lipocalin

A könny lipocalin a könny fő lipidkötő proteinkomponense, a könnyben lévő fehérjék 15-33%-át alkotja. Fontos feladata a szem nedvesítése, sima felszíni réteg és megfelelő antimikrobiális közeg létrehozása a szem felszínén (79). A lipocalin azonban nem könny-specifikus: kimutatták a szájüregben (a nyelv von Ebner-mirigyének proteinjével azonos), az orrüregben, a tracheában és a prosztatában is (80). A lipocalin elleni autoantitestek azonban kötődnek az α -fodrinhoz is, így önálló létezésük egyelőre nem igazolt (81).

5. Sjögren-szindrómában előforduló, de a fentieknél kevésbé specifikus autoantitestek

A Sjögren-szindrómás betegek 70%-ában találtak különböző nem-szervspecifikus autoantitesteket, így rheumatoid faktort, antinukleáris faktort, anti-hisztont, anti-centromer, anti-mitochondriális, anti-citokeratin és anti-DNS antitesteket (82,83).

Antikardiolipin antitestek közül elsősorban IgA izotípus figyelhető meg (83).

A ciklikus citrullinált peptid elleni antitestek (aCCP) szerepe vitathatatlan a RA diagnosztikájában, specificitása 95% (84). Primer Sjögren-szindrómában 7.5%-nak

találták az aCCP előfordulását, és a szeropozitív betegek szoros obszervációját javasolják RA irányában (85).

A Sjögren-szindróma klinikuma

I. Glanduláris tünetek

1. Szemészeti tünetek

A szemszárazság a leggyakoribb panasz, mely viszketés, idegentest-érzés, fényérzékenység, szemkörnyéki erythema képében jelentkezhet, melyet a könny mennyiség csökkenésén kívül a könny minőségének változása is magyaráz. Szemészeti vizsgálat során a bulbaris conjunctiva ereinek dilatációja, pericornealis belövelltség, fénytelen cornea, ritkán könnymirigyduzzanat látható, valamint kis felszínes eróziók (2. ábra) láthatóak a corneán réslámpás vizsgálattal (összefoglalóan keratoconjunctivitis sicca –KCS). Szövődmények közül kiemelendők a különböző bacterialis conjunctivitisek, keratitis filamentosa, illetve előrehaladott esetben szaruhártyafekélyek, hypervascularisatio és akár corneaperforáció is jelentkezhet (3,86,87).



2. ábra: Rose-Bengal teszt: a szupravitális festéssel láthatóak a szaruhártya felszínes eróziói

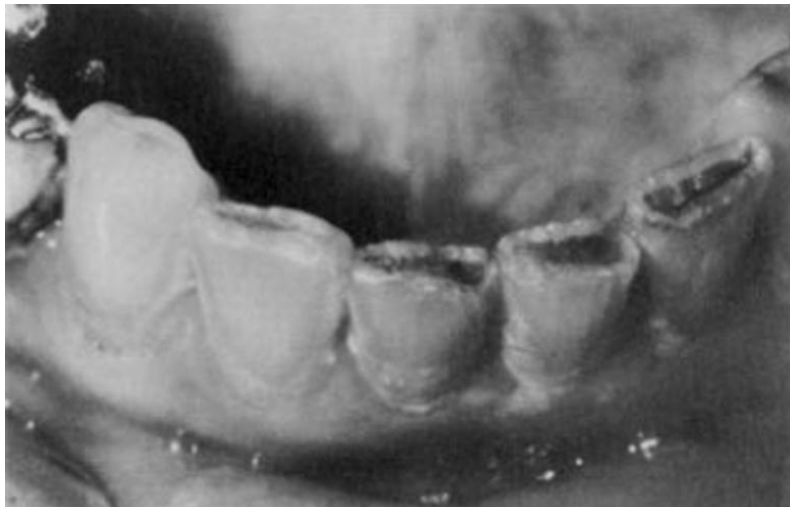
2. Szájtünetek

A szájszárazság (xerostomia) mellett ízérzészavar, szilárd ételek fogyasztásakor jelentkező nyelési nehézség lehetnek a kezdeti panaszok. Extrém szájszárazság a betegek beszédképességét is ronthatja. A nyelv élénkvrös, berepedezett felszínű, depapillált (3. ábra).



3. ábra: Száraz, berepedezett, depapillált nyelv Sjögren-szindrómában

A nyál mennyiségének csökkenésével és minőségének romlásával antibakteriális és „öblítő“ funkciója is kiesik, így marginalis caries (4. ábra), gombás fertőzések (cheilitis angularis, a nyelv gombás fertőzése) és fogágybetegségek is kialakulnak (3,86).



4. ábra: Sjögren-szindrómás beteg cariese

3. Nyálmirigyduzzanat

Mind a parotis, mind a submandibularis és a sublingualis nyálmirigyek duzzanata előfordulhat. A duzzanat jellemzően kétoldali, de aszimmetrikus (5. ábra) (3).



5. ábra: Sjögren-szindrómás beteg kétoldali, aszimmetrikus fültőmirigyduzzanata

4. Egyéb glandularis tünetek

A légzőrendszer nyálkahártyájának károsodott mirigyszekréciója miatt orrszárazság, garatszárzóság (pharyngitis sicca), tracheitis/tracheobronchitis sicca miatti száraz köhögés jelentkezhet. A bőr exokrin mirigyeinek funkcióvesztése bőrszárazsághoz vezet. Nőkben gyakori a vaginitis sicca miatti dyspareunia és pruritus (3).

II. Extraglanduláris tünetek

Az extraglandularis tünetek két csoportra oszthatóak. A *periepithelialis* tünetek az adott szervek epithelsejtjeinek lymphocytás infiltrációjával magyarázhatóak, míg az *extraepithelialis* tünetek inkább a poliklonális B-sejt aktiváció következményei (3).

1. Periepithelialis tünetek:

a. Tüdőérintettség

Interstitialis tüdőbetegség tünetszegény formában a betegek akár 30%-ában is előfordulhat (88). Szövettanilag leggyakrabban nonspecifikus interstitialis pneumonia, közönséges interstitialis pneumonia, illetve lymphocytás interstitialis pneumonia igazolható (3,88).

b. Gastrointestinalis érintettség

Az egész traktus lymphocytás beszűrtsége miatt malabszorpció, nyelőcső dysmotilitas igen gyakori tünetek. Előbbit a pancreas exokrin funkciójának a csökkenése is súlyosbítja. Krónikus gastritis szintén előfordul (3,86).

Enyhe hepatomegalia, mérsékelt transzamináz- vagy kolesztatikus enzimemelkedés valamint jellegzetes autoantitest pozitivitások (antimitokondriális antitest, liver-kidney microsome – LKM elleni antitest, símaizom elleni antitest) hívhatják fel a figyelmet a Sjögren-szindrómában gyakori autoimmun májbetegségek (leginkább autoimmun hepatitis és primer biliaris cirrhosis) társulására (3).

c. Veseérintettség

A tubulointerstitialis nephritis lényegesen gyakoribb, mint a glomerularis vesebetegségek. Distalis típusú renalis tubularis acidosis jelenlétére utal a hypostenuria, hypokalaemia, kóros vizeletsavanyítási próba. Szövettani vizsgálat során az interstitium lymphocytás infiltrációja mellett a glomerulusok jellegzetesen megkíméltek (3,89).

2. Extraepithelialis tünetek

a. Polyarthralgia, polyarthritus

Típusosan kisízületi, a distalis interphalangealis ízületeket megkímélő, ritkábban a nagyízületeket is érintő szimmetrikus fájdalom illetve duzzanat, mely a RA-hoz hasonlóan reggeli ízületi merevséget okoz, eróziókat azonban azzal ellentétben nem (3).

b. Vasculitis

Cutan vasculitis gyakori tünet Sjögren-szindrómában, legjellegzetesebb a hypergammaglobulinaemiás, tapintható purpura. Cryopathiás, nekrotizáló vasculitis is előfordul (6. ábra). A vasculitis ezen kívül recurrens urticaria, ulcus formáját is öltheti, extracutan manifestációja pedig polyneuropathiát, mononeuritis multiplexet, ritkán, szisztémás formájában belszervi érintettséget (vese, tüdő, gastrointestinalis tractus) okozhat, a kis- illetve középnyagyságú ereket károsítva. Szövettanilag az erek lymphocytás és neutrophil granulocytás infiltrációját láthatjuk, utóbbi esetben leukocytoclastic vasculitisről van szó (3,90).

6. ábra:

Nekrotizáló vasculitis Sjögren-szindrómás betegünk alsó végtagján



3. A két nagy csoportba nem sorolható egyéb extraglandularis tünetek

a. Neuromuscularis tünetek

A perifériás idegrendszer gyakran érintett, a központi idegrendszer nagyon ritkán. A perifériás neuropathia szenzoros formáját direkt lymphocytás infiltráció, a motoros formát a vasa nervorum vasculitise okozza. (3,91)

Izomfájdalom és –gyengeség szintén gyakori tünetnek számít, melyet azonban nem kísérik a jellegzetes enzimeltérések, és az EMG lelet sem patognomikus. Izombiopszia során viszont fokális lymphocytás infiltráció észlelhető (3).

b. Laboratóriumi jellegzetességek

Jellemző az enyhe normocytar, normochrom anaemia, enyhe leukopenia, thrombocytopenia. A B-sejt hyperreaktivitás okaként hypergammaglobulinaemia és következményes hypersedimentatio jellegzetesen normál C-reaktív protein értékkel, kevert (II.) típusú cryoglobulinaemia, keringő immunkomplexek szintjének emelkedése szintén a karakterisztikus eltérések közé tartoznak (1).

4. Malignus lymphoproliferatív szövődmények Sjögren-szindrómában

Korban, nemben és rasszban illesztett kontrollcsoporthoz viszonyítva a Sjögren-szindrómások rizikója malignus lymphomák kialakulására nézve 44-szeres. A lymphomák prevalenciája Sjögren-szindrómában 4.3% (92,93). A legtöbb lymphoma B-sejt eredetű, és alacsony vagy közepes malignitású, extranodalis lokalizációjú, gyakran a mucosa-asszociált nyirokszövetből (mucose-associated lymphatic tissue: MALT) ered. A legfontosabb rizikótényezők a lymphoma kialakulására a következők (94):

- perzisztáló parotidduzzanat
- splenomegalia
- perifériás lymphadenopathia
- tapintható purpura
- alsó végtagi kifeléyesedő vasculitis
- hypocomplementaemia (különösen az alacsony C4-szint)
- kevert típusú cryoglobulinaemia.

A Sjögren-szindróma diagnosztikája

A Sjögren-szindróma diagnózisa aktuálisan a 2002-ben alkotott Amerikai-Európai konszenzus klasszifikációs rendszer alapján történik (18):

I. Szubjektív szemtünetek: legalább egy „igen“ válasz az alábbi kérdésekre:

1. Volt-e naponta jelentkező, perzisztáló, zavaró szemszárazságérzése az utóbbi három hónapban vagy régebben?
2. Van-e visszatérő idegentestérzése (mintha homok lenne a szemében)?
3. Kell-e műkönnyet használnia naponta több mint három alkalommal?

II. Szubjektív szájtünetek: legalább egy „igen“ válasz az alábbi kérdésekre:

1. Volt-e naponta szájszárazságérzése az utóbbi három hónapban vagy régebben?
2. Volt-e folytonos vagy visszatérő nyálmirigyduzzanata felnőttkorában?
3. Gyakran kell-e folyadékot fogyasztania szilárd ételek lenyeléséhez?

III. Objektív szemtünetek: legalább egy teszt pozitivitása az alábbiak közül:

1. Schirmer-teszt, érzéstelenítés nélkül végezve: ≤ 5 mm/5 perc
2. Rose-bengal score (vagy egyéb festéssel végzett score): ≥ 4

IV. Szövettan:

Kisnyálmirigybiopszia (amelyet makroszkóposan normálisnak tűnő területről vesznek) során focalis lymphocytás sialoadenitis, ≥ 1 focus score, amely 4mm^2 -enként több mint 50 lymphocytát és normál acinusokat tartalmaz.

V. Nyálmirigy érintettség objektív igazolása: legalább egy teszt pozitivitása az alábbiak közül:

1. Csökkent nem-stimulált nyáleválasztás ($\leq 1,5$ ml/15 perc)
2. Parotis sialographia során diffúz sialectasia, a nagy kivezetőcsövekben lévő obstrukció kizárásával
3. Nyálmirigy szcintigráfia során az izotóp késői felvétele, csökkent koncentrációja és/vagy elhúzódozó kiválasztása

VI. Autoantitestek: a következők jelenléte a szérumban:

1. Anti-Ro/SS-A vagy anti-La/SS-B, vagy mindkettő.

Klasszifikációs szabályok:

Primer Sjögren-szindróma:

- a. A fenti 6 kritériumtünet közül 4 jelenléte úgy, hogy IV (szövettan) vagy VI (autoantitestek) pozitív
- b. A 4 objektív kritérium (III, IV, V, VI) közül 3 jelenléte
- c. Az ún. klasszifikációs folyamatára használata (18), mely azonban inkább klinikai-epidemiológiai tanulmányokban hasznos

Szekunder Sjögren-szindróma:

Egyéb, jól definiált autoimmun betegség jelenléte mellett az egyik szubjektív tünet (I vagy II) jelenléte, valamint az autoantitesteken kívül a többi (III, IV, V) kritérium közül 2 jelenléte.

Kizárási kritériumok:

- Korábbi fej-nyaki régióban végzett radioterápia
- Hepatitis C infekció
- Szerzett immunhiányos tünetegyüttes (AIDS)
- Korábban diagnosztizált lymphoma
- Sarcoidosis
- Graft versus host betegség
- Antikolinerg gyógyszerek használata (a gyógyszer abbahagyásának 4-szeres féléletidején belül).

Differenciáldiagnózis

A Sjögren-szindróma differenciáldiagnózisa során azok a betegségek, illetve állapotok jönnek szóba, amelyek a Sjögren-szindróma legjellegzetesebb tüneteit utánozhatják.

Keratoconjunctivitis sicca: gyulladás, amyloidosis, neurológiai okból károsodott könnymirigyfunktció, sarcoidosis, szaruhártya érzéstelenítés, pislogási rendellenesség, A-vitaminhiány, szemhéjhegesedés, trauma, gyógyszer mellékhatások

Xerostomia: antihypertensív gyógyszerek mellékhatása, diabetes, amyloidosis, sarcoidosis, vírusfertőzések, trauma, irradiáció, pszichés okok

Parotidduzzanat: diabetes mellitus, chronicus pancreatitis, májcirrhosis, hyperlipoproteinaemia, acromegalia, vírusinfekciók-mumpsz, HIV, HCV (86)

A Sjögren-szindróma gyakran nem önálló formában van jelen, hanem egyéb szisztémás vagy organspecifikus autoimmun betegségekkel társulhat. Ezek közül az alábbi két kórképpel foglalkozom munkám során részletesen:

A Sjögren-szindróma társulása szisztémás lupus erythematosusszal

A szisztémás lupus erythematosus olyan szisztémás autoimmun betegség, amely a bőr és valamennyi belső szerv autoimmun patomechanizmusú gyulladásával járhat. Jellemzője a remissziókkal és exacerbációkkal tarkított kórlefoiyás, a klinikai tünetek sokszínűsége, valamint számos autoantitest jelenléte, melyek közül legjellemzőbb a duplaszálú DNS-sel szembeni autoantitest (95-98).

Szisztémás lupus erythematosusban gyakoriak a siccás tünetek, ez azonban nem feltétlenül jelenti a két betegség „igazi” társulását. Míg előbbi esetben nincs szükség a Sjögren-szindróma szerológiai jellegzetességeinek jelenlétére, valamelyik szubjektív panasz mellett azonban a két objektív siccás tünet és a pozitív kisnyálmirigy biopszia közül kettőnek teljesülnie kell (18), addig utóbbi esetben a két betegség diagnosztikus kritériumai külön-külön is jelen vannak. A két autoimmun betegség társulását mintegy ötven évvel ezelőtt írták le első ízben (99). SLE-s betegek között a Sjögren-szindróma prevalenciája 8-30% a különböző tanulmányok eredményei szerint. Több szerzőben

felmerült, hogy a két betegség társulása meghatározott jellegzetességeket hordoz (100,101).

A Sjögren-szindróma társulása Hashimoto-thyreoiditisszel

A Hashimoto-thyreoiditis (HT) szervspecifikus autoimmun betegség, fő jellemzője a pajzsmirigy kétoldali megnagyobbodása, lymphoplasmocytás infiltrációja, thyreoidea peroxidáz (aTPO) és a thyreoglobulin (aTG) elleni autoantitestek jelenléte, az esetek jelentős részében hypothyreosist eredményezve. Primer Sjögren-szindrómás betegek között a Hashimoto-thyreoiditis 14,6%-ban fordul elő egy hosszú távú követéses vizsgálat eredménye alapján (102).

A Sjögren-szindróma kezelése

A glandularis tünetek kezelése elsősorban a szövődmények megelőzése végett fontos, leginkább szubsztitúciós kezelést igényelnek (műköny- és műnyálkésztmények). A bőr, vagina, ornyálkahártya szárazságára különböző krémek, lubrikánsok léteznek.

A szemtünetek kezelésére emellett terápiás lágy kontaktlencse, átmeneti vagy végleges könnypontelzárás jelenthet megoldást. Észszerű lehetőség szekretagógok használata a reziduális könnytermeléssel rendelkező betegeknél: Magyarországon a pilocarpin hydrochlorid van forgalomban, azonban elterjedésének költségessége szab határt. A szintén hatásos szekretagóg cevimeline hazánkban nem elérhető. Corneaperforáció esetén szaruhártya-átültetésre van szükség (3,86).

A szájtünetek kezelése kapcsán kulcskérdés a fokozott szájhigiéné, a kialakult gombás és bakteriális fertőzések lokális vagy szisztémás kezelése, megfelelő mennyiségű folyadékfogyasztás. A fent említett szekretagógok ezen tüneteknél is hatásosak. A pharyngitis sicca tüneteinek enyhítésére kúraszerűen, kis dózisban N-acetil-cisztein alkalmazható (3,86,103).

Immunmoduláns kezelés általában extraglandularis tünetek jelentkezésekor szükséges. Polyarthrit/polyarthralgia esetén elsőként nem-szteroid gyulladásgátló gyógyszerek jönnek szóba, ezek ineffektivitása esetén a RA kezelésében használt ún. bázisterápiás szereket (chloroquin, azathioprin, sulfasalazin, methotrexate) alkalmazunk. A kortikoszteroid kezelést a bázisterápia bevezetésére, valamint súlyos szervi

szövődmények (extracutan vasculitisek, tüdőérintettség) kezelésére alkalmazzuk, utóbbi esetben gyakran cyclophosphamiddal kombinálva. Plazmaferezis cryoglobulinaemia esetén indokolt (3,86).

Az újabb terápiás lehetőségek közül a mikofenolsav nem hozott áttörést (104), az anti-TNF- α infliximab (105) és etanercept (106,107) ineffektívnek bizonyultak. Történtek próbálkozások IFN- α orális adagolásával (108,109), de eddig csupán a nem-stimulált nyáleválasztás mértékének javulását tudták igazolni. A B-sejteket célzó monoklonális antitest-kezelések közül az anti-CD20 rituximab mind a szubjektív, mind az objektív tüneteket javította, ezek mellett a szisztémás tünetekre is hatásos volt (110,111). Az anti-CD22 epratuzumab szintén hatékonynak bizonyult (112). Az eddig nem próbált anti-BAFF kezelést elsősorban emelkedett BAFF-szinttel rendelkező, hypergammaglobulinaemiás, magas autoantitest koncentrációt mutató Sjögren-szindrómás betegekben és a Sjögren-szindrómához asszociált malignus lymphoproliferatív kórképekben tartják kipróbálásra érdemesnek (113).

III. Metodika

Betegek és módszerek

III/a. Sjögren-szindróma és szisztémás lupus erythematosus társulása

A DE OEC III. Belklinikájának Klinikai Immunológia Tanszékén gondozott 362 SLE-s és 670 Sjögren-szindrómás beteg adatait tekintettük át az SLE-vel társuló Sjögren-szindrómás esetek felkutatására (a csoport rövidítése a továbbiakban: SS-SLE). A diagnózis előbbi esetben az Amerikai Reumatológus Társaság (American Rheuma Association, ARA) (ma American College of Rheumatology, ACR), utóbbi esetben az Európai-Amerikai konszenzus kritériumrendszer alapján történt (18,114). Kontroll csoportként 50 SLE-s (a csoport rövidítése: SLE) és 50 primer Sjögren-szindrómás (a csoport rövidítése: SS) beteg adatait használtuk fel. Ezen betegeket konszekutív módon választottuk ki az autoimmun szakrendelések névsorából, azonban SLE-s betegeknél kizáró tényező volt a siccás panaszok jelenléte. Rögzítettük a betegek életkorát, diagnózisuk időpontját, különböző klinikai (Raynaud-szindróma, bőrtünetek, autoimmun thyreoiditis, vese-, tüdőérintettség, myositis, perifériás- és központi idegrendszeri érintettség, antifoszfolipid-szindróma, serositis), szerológiai (anti-Ro/SS-A, anti-La/SS-B, rheumatoid faktor, anti ds-DNA, β_2 glikoprotein-I és kardiolipin elleni autoantitestek, antinukleáris faktor, cryoglobulinaemia) és haematológiai {anaemia (haemoglobin <120 g/l nők, <135 g/l férfiak esetén), leukopenia (fehérvérsejtszám<4,0 G/l), lymphopenia (abszolút lymphocytaszám <1 G/l), thrombocytopenia (<100 G/l)} eltérések jelenlétét.

A veseérintettséget akkor tekintettük igazoltnak, ha az alábbi eltérések közül legalább egy jelen volt:

1. emelkedett szérum creatinin koncentráció (>116 $\mu\text{mol/l}$),
2. csökkent creatinin clearance (nőknél <1,58 ml/s, férfiaknál < 1,63 ml/s)
3. tartósan magas (>6) vizelet pH,
4. proteinuria (>300 mg/nap),
5. szövettannal igazolt lupus nephritis és/vagy interstitialis nephritis.

Tüdőérintettséget az alábbiak közül legalább egy jelenléte esetén mondtuk ki:

1. szövettannal vagy HRCT-vel igazolt interstitialis pneumonia,
2. kóros DL_{CO} (<80%),

3. spirometria során restriktív vagy obstruktív ventilációs zavar,
4. pulmonalis hypertensio.

A központi idegrendszeri érintettséget és a bőrtüneteket az ARA kritériumok szerint határoztuk meg (114). A perifériás idegrendszeri érintettséget nervus suralis biopsiával, vagy ENG-vel igazolt polyneuropathia (melynek hátterében egyéb etiológiai tényező kizárható) illetve mononeuritis multiplex jelenlétével definiáltuk. A serositis diagnózisát fizikális vagy képalkotó vizsgálatokkal igazolt pericarditis, pleuritis vagy peritonitis jelenlétére alapoztuk. Bőrérntettséget a következők közül egynek az előfordulásával definiáltuk: discoid lupus erythematosus (DLE), subcutan lupus erythematosus (SCLE), vesperilio, cutan vasculitis, livedo reticularis, fotoszenzitivitás.

Genetikai vizsgálat

EDTA-val alvadásgátolt vér buffy coat-jából végeztünk DNS izolálást, QIAmp Blood Mini Kitet használva (QIAGEN Inc., Valencia, CA, USA), a gyártó instrukcióinak megfelelően. Polimeráz láncreakció alapú HLA-DRB (DRB1*01-DRB1-16) tipizálás történt (Olerup-SSPI), alacsony felbontású HLA-DR kit (HLA-DR Low bulk, GenoVision Inc., West Chester, PA, USA) felhasználásával. A HLA-DQ altípusok meghatározása DQB1*02, DQB1-03, DQB1*04, DQB1*05 és DQB1*06 kitek használatával történt. A tipizálás minden lépése a forgalmazó utasításainak betartásával ment végbe. A DNS amplifikációt Hybaid PCR express thermal cycler és rekombináns Taq DNS polimeráz (Invitrogen Corp., Carlsbad, CA, USA) felhasználásával végeztük. A HLA genotípusokat 2%-os agaróz gél elektroforézis során nyert polimeráz láncreakciós minta alapján határoztuk meg. A különböző DNS-sávokat Alpha Imager MultiImage fénykabin (Alpha Innotech Corporation, San Leandro, CA, USA) segítségével detektáltuk (115).

III/b. α -fodrin elleni autoantitestek előfordulása primer- és szekunder Sjögren-szindrómában

67 primer-, 20 RA-val és 17 SLE-vel szövődött szekunder Sjögren-szindrómás beteg szérumában vizsgáltuk az IgA és IgG izotípusú anti- α -fodrin autoantitestek jelenlétét. Tanulmányoztuk továbbá 20 önálló (szekunder Sjögren-szindróma nélküli) RA-s és 21 SLE-s beteg, valamint 30 egészséges kontroll szérumát is. A RA és az SLE diagnózisa is az Amerikai Reuma Kollégium (ACR) megfelelő klasszifikációs kritériumrendszere szerint történt (114,116). Mivel ezek a mérések 2002 előtt történtek, a Sjögren-szindróma diagnózisához az akkor érvényben lévő European Community Study Group (ECSG) klasszifikációs kritériumrendszerét használtuk (117).

III/c. Sjögren-szindróma és Hashimoto thyreoiditis

A DE OEC III. Belklinikán gondozott betegek közül 61 primer Sjögren-szindrómás (férfi/nő arány 3/58), 27 (3/24) Hashimoto thyreoiditises (HT), 31 (2/31) Sjögren-szindróma és Hashimoto-thyreoiditis társulásával jellemzett beteg (SSHT) és 77 (7/70) egészséges önkéntes mintáit elemeztük. A betegeket konszekutív módon választottuk be a vizsgálatba.

A HT-t igazoltnak tekintettük, ha magas koncentrációjú aTG és/vagy aTPO antitestek voltak jelen a szérumban, ezt pajzsmirigy biopsziával is igazoltuk a 27 HT-s beteg közül 18-nál és a 31 SSHT-s beteg közül 4 esetében. Minden thyreoiditises beteg euthyreoid stádiumban volt, pajzsmirigy hormonszubsztitúcióval vagy anélkül. Természetesen itt is minden Sjögren-szindrómás beteget a revideált Amerikai-Európai klasszifikációs kritériumrendszer alapján diagnosztizáltunk (18).

Autoantitestek szerológiai vizsgálata

Az α -fodrin elleni IgA és IgG izotípusú antitestek kimutatása kereskedelmi forgalomban lévő ELISA kitékkel történt (Aesku. lab Diagnostika, Wendelsheim, Németország), csakúgy, mint az anti-Ro/SS-A és az anti-La/SS-B antitesteké (Hycor, Penicuik, UK), az előállító ajánlásainak megfelelően. A cut-off értékek a következők

voltak: 15 U/ml az α -fodrin elleni antitestek, és 10 U/ml az anti-Ro/SS-A és anti-La/SS-B antitestek esetén.

Az aTG és aTPO autoantitestek jelenlétét szintén kereskedelmi forgalomban kapható ELISA kitékkel igazoltuk, a gyártó utasításait követve (AUTOSTAT II. series, anti-TG and anti-TPO ELISA kits, Hycor Biomedical Inc. Garden Grove, CA, USA) leolvasásuk ETI-MAX 3000 analyser (DiaSorin, Stillwater, MN, USA) segítségével történt. Cut-off érték aTG esetében 225 IU/ml, aTPO esetében pedig 35 IU/ml volt.

Az antinukleáris faktort Hep-2 módszerrel határoztuk meg.

Statisztikai analízis

Az adatokat Microsoft Excel táblázatkezelő program segítségével dolgoztuk fel. A statisztikai próbákat SPSS szoftverrel végeztük (15.0 verzió). A normál eloszlás vizsgálatára Kolgomorov-Smirnov tesztet használtunk. A nem normál eloszlást mutató folytonos paraméterekhez Mann-Whitney próbát, a normál eloszlású függvényekhez kétmintás T-próbát használtunk. A diszkrét paramétereket chi-négyzet próbával illetve Fisher-féle exact teszttel elemeztük. A 0,05 alatti p értékeket fogadtuk el statisztikailag szignifikánsnak. A korreláció-analízist Spearman féle teszttel végeztük.

IV. Eredmények

IV/a. Sjögren-szindróma és szisztémás lupus erythematosus társulása

A Debreceni Egyetem Orvos- és Egészségtudományi Centrum III. Belklinikájának Klinikai Immunológia Tanszékén gondozott 362 SLE-s és 670 Sjögren-szindrómás beteg közül 56 esetében igazolódott a szisztémás lupus erythematosus és a Sjögren-szindróma társulása, ez a lupusos betegek 15,46%-át, a Sjögren-szindrómás betegek 8,35%-át jelenti.

A három betegcsoportnál észlelt klinikai, laboratóriumi és szerológiai jellegzetességeket az 1., 2. és 3. táblázat foglalja össze.

1. táblázat: Klinikai paraméterek különbségei a vizsgált betegcsoportok között

Vizsgált paraméter	Érték			P-érték		
	<u>SS-SLE</u>	<u>SS</u>	<u>SLE</u>	<u>SS-SLE vs SS</u>	<u>SS-SLE vs SLE</u>	<u>SS vs SLE</u>
Életkor (év)	50,8	59,7	43,6	<0,01	0,01	<0,01
Raynaud-jelenség (%)	35,71	30	28	0,532	0,396	0,826
Veseérintettség (%)	57,14	2	66	<0,01	0,312	<0,01
Tüdőérintettség (%)	28,57	8	24	<0,01	0,594	0,029
Myositis (%)	1,78	8	4	0,186	0,601	0,400
PIR érintettség (%)	17,85	16	12	0,799	0,400	0,564
KIR érintettség (%)	25	4	36	<0,01	0,218	<0,01
Thyreoiditis (%)	21,42	10	6	0,109	0,023	0,461
Serositis (%)	37,5	4	42	<0,01	0,636	<0,01
Bőr érintettség (%)	50	12	52	<0,01	0,837	<0,01
Antifoszfolipid szindróma (%)	17,85	2	20	<0,01	0,778	<0,01

Rövidítések: PIR=perifériás idegrendszer, KIR= központi idegrendszer

2. táblázat: Immunszerológiai eltérések az egyes betegcsoportokban

Vizsgált paraméter	Érték			P-érték		
	<u>SS-SLE</u>	<u>SS</u>	<u>SLE</u>	<u>SS-SLE vs SS</u>	<u>SS-SLE vs SLE</u>	<u>SS vs SLE</u>
Rheumatoid faktor (U/ml)	120,39	133,24	31,65	<0,01	0,126	<0,01
Cryoglobulinaemia (%)	3,57	8	2	0,418	1,0	0,169
Anti-Ro/SS-A (%)	94,64	70	74	<0,01	<0,01	0,656
Anti-La/SS-B (%)	73,21	40	44	<0,01	<0,01	0,685
Anti-Ro/SS-A (U/ml)	125,71	86,71	77,7	<0,01	<0,01	0,848
Anti-La/SS-B (U/ml)	55,12	31,9	24,47	0,013	<0,01	0,435
Anti-ds-DNA (U/ml)	132,51	25,39	223,35	<0,01	<0,01	0,025
Antinuklearis faktor (%)	94,64	70	94	<0,01	1,0	<0,01
Anti CI IgG (U/ml)	60,71	10	44	<0,01	0,085	<0,01
Anti CI IgM (U/ml)	64,28	20	56	<0,01	0,146	<0,01
Anti β_2 GPI IgG (U/ml)	41,07	8	46	<0,01	0,609	<0,01
Anti β_2 GPI IgM (U/ml)	30,35	16	30	0,082	0,968	0,096

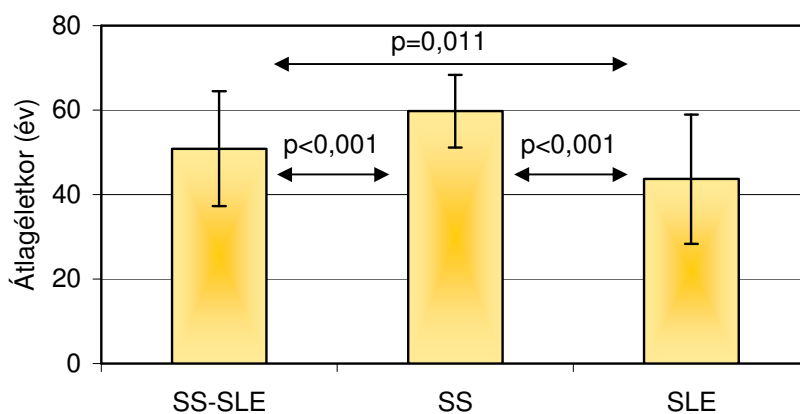
3. táblázat: Vérképtérések közötti különbség a csoportok között

Vizsgált paraméter	Érték			P-érték		
	<u>SS-SLE</u>	<u>SS</u>	<u>SLE</u>	<u>SS-SLE vs SS</u>	<u>SS-SLE vs SLE</u>	<u>SS vs SLE</u>
Anaemia (%)	53,57	18	72	<0,01	0,051	<0,01
Leukopenia (%)	66,07	44	76	0,022	0,262	<0,01
Lymphopenia (%)	42,85	18	58	<0,01	0,120	<0,01
Thrombocytopenia (%)	25	16	36	0,254	0,218	0,023

A Sjögren-SLE-s betegcsoportban 4 férfi és 52 nő volt, míg a primer Sjögren-szindrómás csoportban ez az arány 2/48, az SLE-s betegcsoportban pedig 5/45 volt.

Életkor tekintetében a Sjögren-szindrómás betegcsoport bizonyult a legidősebbnek (59,7 \pm 8,6 év): a különbség szignifikáns volt mind a Sjögren-SLE-s (50,8 \pm 13,5 év), mind

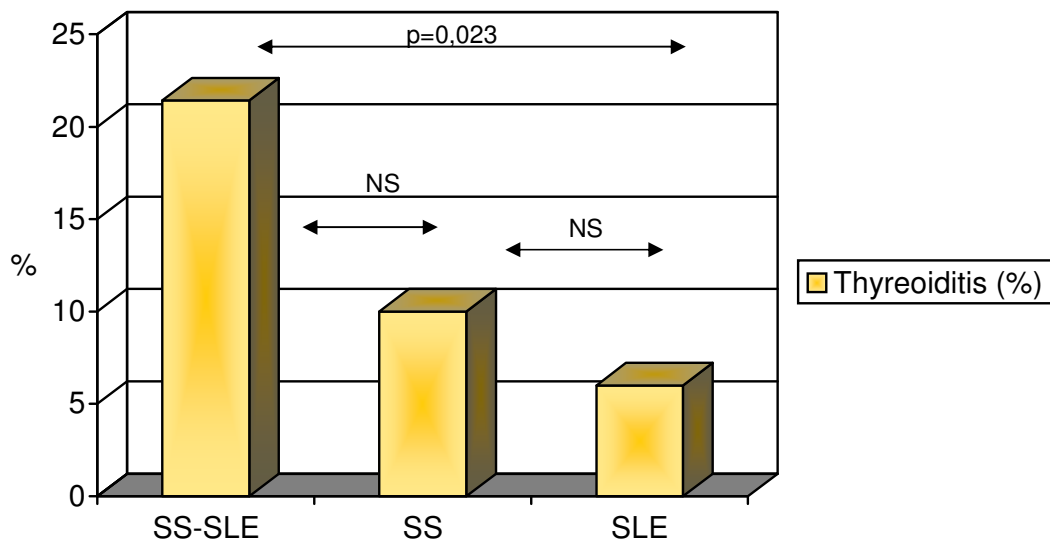
az SLE-s ($43,6 \pm 15,2$ év) betegekhez képest. A két utóbbi csoport átlagéletkora között is statisztikailag jelentős volt az eltérés - az SLE-s betegek voltak a legfiatalabbak (7. ábra).



7. ábra: Életkor megoszlása a csoportok között

A Sjögren-szindróma és az SLE társulásával jellemzett betegcsoportnál azt is vizsgáltuk, hogy a két betegség közül melyik kezdődött korábban. Az 56 beteg közül 53-nál találtunk erre vonatkozóan érdemi információt (94,6%). Huszonhárom betegnél (43,39%) a dokumentáció szerint együtt indult a két betegség, 1972 és 2003 között, a betegség fennállásának átlagos ideje 8,1 év volt. Nyolc esetben (15,0%) a Sjögren-szindróma indult előbb az SLE-nél, 1-18 évvel. Huszonkét beteg esetén (41,5%) azonban a szisztémás lupus erythematosus megelőzte a Sjögren-szindróma indulását, 1-19 évvel, átlagosan 6,7 évvel.

Raynaud-jelenség, myositis és perifériás idegrendszeri érintettség esetében nem találtunk szignifikáns különbséget a három csoport között, izomérntettség azonban tendenciaszerűen gyakoribb volt a Sjögren-szindrómás betegcsoportban. Itt a kis előfordulási gyakoriság korlátozta a statisztikai értékelhetőséget. Thyreoiditis szignifikánsan gyakrabban fordult elő a két betegség társulása esetén, mint szisztémás lupus erythematosusban. Sjögren-szindrómához viszonyítva azonban nem volt statisztikailag jelentős az eltérés (8. ábra).



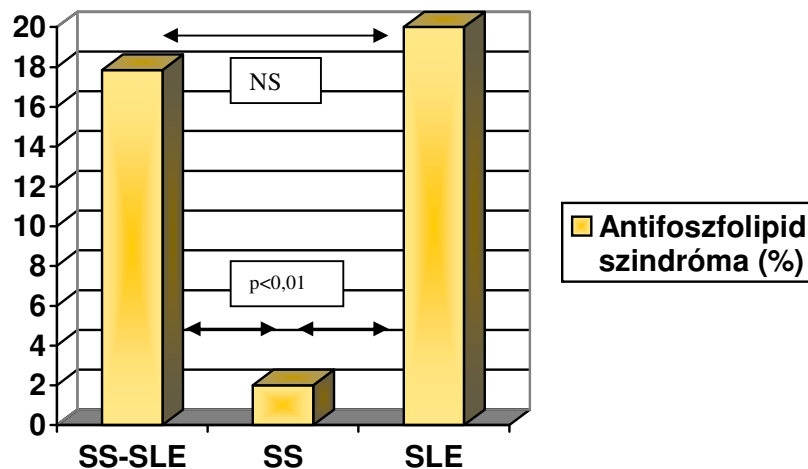
8. ábra Autoimmun thyreoiditis előfordulása a betegcsoportokban

Antifoszfolipid-szindróma, vese-, tüdő- központi idegrendszeri- és bőrérzékenység a Sjögren-szindrómás betegek szignifikánsan kisebb hányadában fordult elő, mint a két másik betegcsoportban, utóbbiak között azonban nem volt jelentős a különbség.

Mind a Ro/SS-A és az La/SS-B elleni autoantitestek jelenlétét vagy hiányát elemezve, mind pedig a két autoantitest szérumkoncentrációját vizsgálva hasonló eredményt kaptunk: a leggyakoribb előfordulást a Sjögren-szindróma és az SLE társulása esetén észleltük. Mindkét fajta antitest jelenléte tekintetében szignifikáns volt a különbség mind a Sjögren-szindrómás, mind az SLE-s csoporthoz képest, utóbbi két betegpopuláció között ebben a tekintetben azonban nem volt eltérés. Rheumatoid faktor szignifikánsan nagyobb koncentrációban volt jelen a primer Sjögren-szindrómások szérumban, mint bármely másik csoportban. Legkisebb szérumszintet az SLE-s betegeknél tapasztaltunk. Antinukleáris faktor legkisebb gyakorisággal a Sjögren-szindrómások esetében fordult elő, ettől szignifikánsan nagyobb arányban találtunk pozitívítást mind a Sjögren-SLE-s, mind az SLE-s csoportban. Utóbbi két populáció között nem volt jelentős különbség.

Duplaszálú DNS elleni autoantitestek legalacsonyabb titerben a Sjögren-szindrómásoknál fordultak elő (itt az átlagérték nem érte el a normál tartomány felső határát), ettől jelentősen különbözött a Sjögren-SLE-sek és a legmagasabb anti-DNS titerrel jellemzett SLE-s betegek átlagértéke is, utóbbi két csoport között is szignifikáns volt a különbség. Cryoglobulinaemia vizsgálatok a három csoport egyike sem

különbözött a másiktól jelentős mértékben. Haematologiai eltérések tekintetében a Sjögren-SLE-s populáció nem különbözött markánsan az SLE-s betegektől, a vérképzési eltérések azonban szignifikáns mértékben ritkábbak voltak a Sjögren-szindrómások esetében. Említést érdemel, hogy a Sjögren-szindrómában köztudottan gyakori thrombocytopenia tekintetében a Sjögren-SLE-s csoport egyik egyéb betegpopulációhoz képest sem mutatott szignifikáns különbséget. A négy vizsgált antifoszfolipid autoantitest közül három (anti-kardiolipin IgG és IgM, anti- β_2 GPI IgG) esetén az antifoszfolipid-szindróma előfordulásához (9. ábra) hasonló eredményt kaptunk: A Sjögren-szindrómával társult és az anélküli SLE-s betegek között nem volt jelentős különbség, azonban a Sjögren-szindrómához mérten mindhárom autoantitest mindkét másik csoportban szignifikánsan magasabb titerben volt jelen. Az IgM izotípusú anti- β_2 GPI előfordulásának illetve titerének tekintetében egyik csoport sem különbözött jelentős mértékben a többitől.



9. ábra Antifoszfolipid szindróma előfordulása a három csoportban

Az immunogenetikai elemzés nem mutatott szignifikáns különbséget a három betegcsoport között a HLA-DRB1*1501, DRB1*0301, DQB1*0602, DQB1*0502, DQB1*0201, DQB1*0303, DQB1*0304, DQB1*0402, DQB1*0301 és DQB1*0501 allélek tekintetében (4. táblázat).

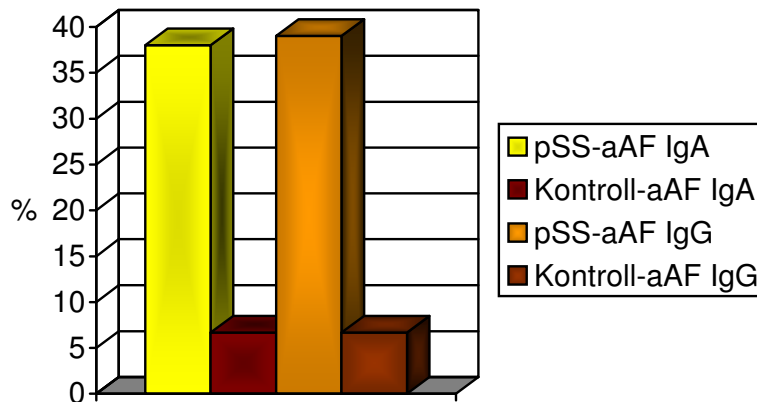
HLA allél	<u>SS-SLE</u>	<u>SS</u>	<u>SLE</u>	P érték		
	(n=33)	(n=41)	(n=28)	<u>SS-SLE</u>	vs	<u>SS-SLE</u>
				<u>SS</u>		<u>SLE</u>
DRB1*1501	1	1	0	1,000	-	-
DQB1*0602	5	4	7	0,501	0,335	0,106
DRB1*0301	1	1	1	1,000	1,000	1,000
DQB1*0502	5	5	6	0,744	0,525	0,334
DQB1*0201	15	18	12	0,894	0,839	0,931
DQB1*0303	2	2	1	1,000	1,000	1,000
DQB1*0304	1	0	0	-	-	-
DQB1*0402	2	3	1	1,000	1,000	0,641
DQB1*0301	12	17	7	0,655	0,340	0,159
DQB1*0501	4	8	3	0,391	1,000	0,505

4. táblázat: Immungenetikai analízis eredménye a különböző betegcsoportokban

Ugyanakkor, korrelációt észleltünk az anti-Ro/SS-A szérumszintje és a HLA-DQB1*0201 allél előfordulása között ($r=0,464$, $p=0,010$), valamint az anti-La/SS-B antitest szérumszintje és a HLA-DQB1*0301 allélek előfordulása között ($r=0,408$, $p=0,038$). A Sjögren-szindrómával társult és az önálló SLE-s betegcsoportban az anti-La/SS-B autoantitestszint a HLA- DQB1*0201 allél jelenlétével is korrelált ($r=0,574$, $p<0,001$ illetve $r=0,342$, $p=0,001$).

IV/b. α -fodrin elleni autoantitestek primer- és szekunder Sjögren-szindrómában

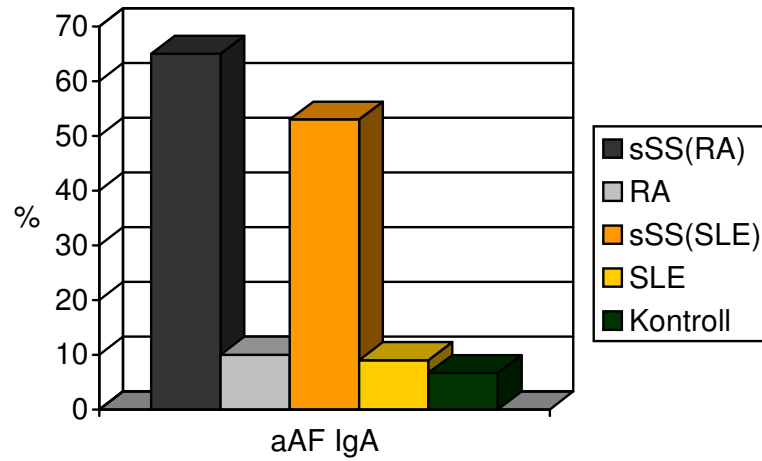
A 67 primer Sjögren- szindrómás beteg között 25-ben (38%) volt jelen az anti- α -fodrin IgA, 26-ban (39%) az anti- α -fodrin IgG. A kontroll csoportban 2-2 esetben találtunk IgA- illetve IgG típusú autoantitest pozitivitást (10. ábra).



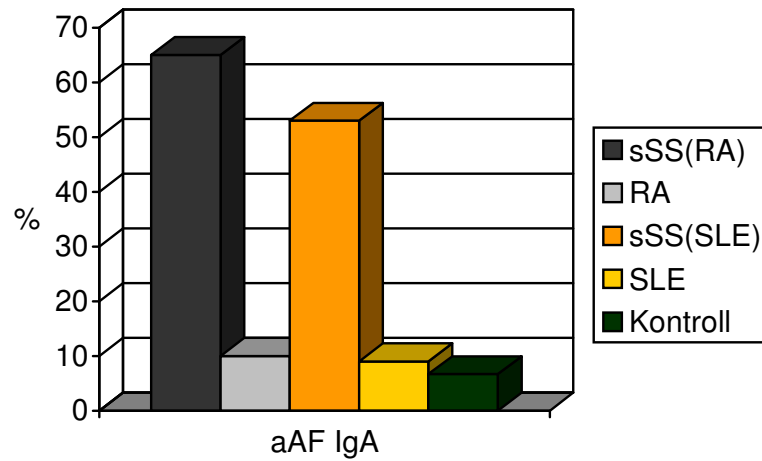
10. ábra: α -fodrin elleni autoantitestek %-os előfordulása primer Sjögren-szindrómában és a kontroll-csoportban

RA-hoz társuló szekunder Sjögren szindrómás betegeink közül 13 (65%) volt pozitív az IgA-, 11 (55%) az IgG típusú α -fodrin elleni autoantitestre nézve. SLE-vel asszociált szekunder Sjögren-szindrómában az IgA és az IgG autoantitestek egyaránt 9-9 esetben (53-53%) fordultak elő.

Az önálló (szekunder Sjögren-szindróma nélküli) RA-ban a 20 vizsgált sérumból 2 (10%) volt pozitív az IgA, 3 (15%) pedig az IgG típusú α -fodrin elleni autoantitestre nézve. Az SLE-ben szenvedő betegeknél az anti- α -fodrin IgA 2 esetben (9%), az anti- α -fodrin IgG antitest pedig 3 betegnél (14%) volt jelen (11. és 12. ábra).



11. ábra: α -fodrin elleni IgA típusú autoantitestek %-os előfordulása szekunder Sjögren-szindrómában, RA-ban és SLE-ben



12. ábra: α -fodrin elleni IgG típusú autoantitestek %-os előfordulása szekunder Sjögren-szindrómában, RA-ban és SLE-ben

Az eredmények áttekintő összefoglalása az 5. táblázatban látható:

	Esetszám (db)	Anti α-fodrin IgA pozitív esetek %-ban (esetszám)	Anti α-fodrin IgG pozitív esetek %-ban (esetszám)
SS	67	38 (25)	39 (26)
sSS(RA)	20	65 (13)	55 (11)
RA	20	10 (2)	15 (3)
sSS(SLE)	17	53 (9)	53 (9)
SLE	21	9 (2)	14 (3)
Kontroll	30	6 (2)	6 (2)

5. táblázat: Anti- α -fodrin IgA és IgG pozitivitás primer és szekunder Sjögren-szindrómában, valamint az autoimmun betegségek önálló formáiban

A 67 primer Sjögren-szindrómás beteg közül 11-ben (16%) csak az IgA-, 12-ben (18%) csak az IgG típusú autoantitest volt jelen, 14-ben (21%) pedig mindkettő.

RA-hoz társuló szekunder Sjögren-szindrómában 4 betegben (20%) volt kimutatható csak az IgA, 2-ben (10%) csak az IgG, 9-ben (45%) mindkét izotípusú autoantitest.

SLE-vel asszociált szekunder Sjögren-szindrómában 2-2 esetben (12%) csak az egyik, 7 esetben (41%) mindkét autoantitest jelen volt.

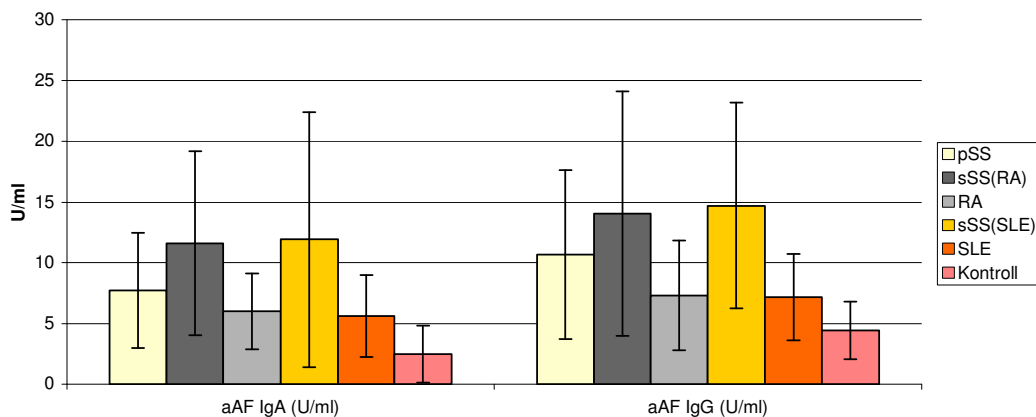
Szekunder Sjögren-szindróma nélküli RA-ban és SLE-ben nem találtunk olyan beteget, akinek szérumában mindkét izotípusú autoantitest előfordult volna.

A statisztikai próbákat elvégezve a következő eredményeket kaptuk: primer- és szekunder Sjögren-szindrómában szignifikánsan gyakoribb volt az α -fodrin elleni autoantitestek előfordulása, mint a kontroll csoportban. Szintén szignifikánsan gyakrabban volt jelen mindkét izotípusú autoantitest szekunder Sjögren-szindrómában, mint az asszociált betegségek önálló formájában (6. táblázat).

	p (anti α -fodrin IgA)	p (anti α -fodrin IgG)
sSS (RA) / Kontroll	<0.001	<0.001
sSS (RA) / RA	0.038	0.005
RA / Kontroll	0.001	0.018
sSS (SLE) / Kontroll	0.002	<0.001
sSS (SLE) / SLE	0.013	0.001
SLE / Kontroll	0.005	0.009

6. táblázat: Anti- α -fodrin IgA és IgG előfordulásának különbsége szekunder Sjögren-szindrómában

Az α -fodrin elleni autoantitestek szérumszintje az egyes csoportokban a következőképpen alakult (13. ábra):



13. ábra: α -fodrin elleni autoantitestek szérumszintje a különböző csoportokban

A statisztikai próbák eredménye szintén azt mutatta, hogy a kontroll csoporthoz képest minden betegcsoportban szignifikánsan magasabb az α -fodrin elleni autoantitestek mindkét izotípusának szérumszintje, és szekunder Sjögren-szindrómában is szignifikánsan magasabb koncentrációban vannak jelen az egyes antitestek, mint a Sjögren-szindróma nélküli, önálló formában.

Az α -fodrin elleni autoantitestek szenzitivitása primer-Sjögren-szindrómára 37,3% volt az IgA, 38,8% az IgG izotípus esetén, a specificitás mindkétféle antitestnél 93,3%-nak adódott. A számításokat később úgy is megismételtük, hogy a betegek körét leszűkítettük azokra, akiknél az új, 2002-es kritériumrendszer szerint is egyértelmű volt a primer Sjögren-szindróma fennállása (a 67 közül 46 beteg), így a szenzitivitás 17,3%-nak bizonyult az IgA, 28,2%-nak az IgG izotípus esetén. A specificitás 93,3 illetve 100% volt az IgA illetve IgG antitestre nézve.

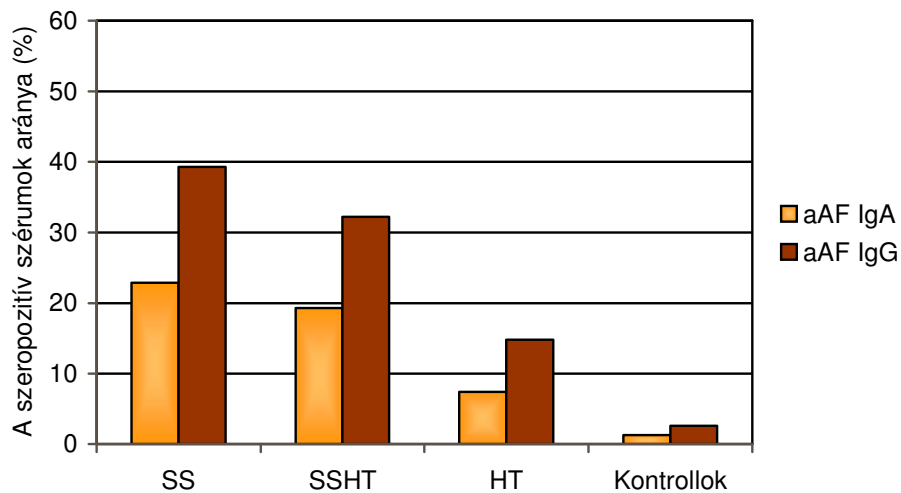
IV/c. Sjögren-szindróma és Hashimoto-thyreoiditis

A betegek átlagéletkora $57,75 \pm 12,65$ év volt a primer Sjögren-szindrómás csoportban, $47,78 \pm 13,70$ év a Hashimoto-thyreoiditises betegcsoportban, $59,87 \pm 10,73$ év a Sjögren-szindróma és Hashimoto-thyreoiditis együttes fennállásával jellemezhető csoportban, és $43,79 \pm 11,05$ év a kontrollcsoportban.

A Sjögren-szindrómás csoportban 14 betegnél észleltünk IgA izotípusú α -fodrin elleni autoantitest (aAF IgA) pozitivitást (22,9%), 24 beteg (39,3%) volt pozitív IgG izotípusú α -fodrin elleni autoantitestre nézve (aAF IgG), és 29 olyan beteg volt, akinek a szérumában legalább az egyik izotípusú autoantitest jelen volt (49,5%).

A Hashimoto-thyreoiditises betegek között ketten (7,4%) voltak pozitívak aAF IgA-ra, négyen (14,8%) aAF IgG-re, és hatan (22,2%) legalább az egyik izotípusra nézve.

Azoknál a betegeknél, akiknél a Sjögren-szindrómához Hashimoto-thyreoiditis is társult, az aAF IgA pozitívak száma 6 (19,3%), az aAF IgG pozitívak száma 10 (32,2%), legalább az egyik izotípusra nézve pozitívak száma 12 (38,7%) volt. A 77 egészséges kontrollszemély közül egyben (1,29%) észleltük aAF IgA, és két másikban (2,59%) aAF IgG jelenlétét, tehát összesen 3,89%-uk tekinthető aAF pozitívnak (14. ábra).



14. ábra: aAF IgA és aAF IgG előfordulása az egyes csoportokban

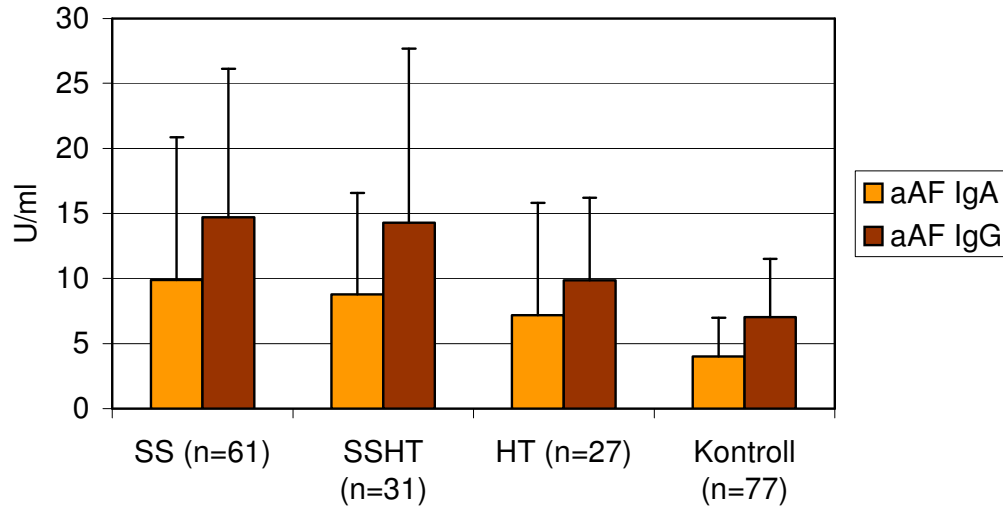
A statisztikai elemzés alapján minden betegcsoportban az aAF mindkét izotípusának szérumszintje szignifikánsan magasabb volt, mint a kontrollcsoportban. Nem volt azonban jelentős különbség az aAF szérumszintjét illetően sem a Sjögren-szindrómával társult és az anélüli Hashimoto-thyreoiditises csoport (SSHT vs HT), sem (itt az aAF IgA-ra vonatkozóan) a Sjögren-szindrómás és a Hashimoto-thyreoiditises csoport között (7. táblázat).

	Kontrollok	SS	SSHT	HT
Kontrollok	-	<0,001	<0,001	0,001
SS	<0,001	-	NS	NS
SSHT	0,002	NS	-	NS
HT	0,041	0,006	NS	-

7. táblázat: Különbségek az aAF antitest szérumszinteket illetően az egyes csoportok között (felül az aAF IgA-ra, alul vastag karakterekkel az aAF IgG-re vonatkozóan)

Az aAF pozitívítást vizsgálva a következő eredményt kaptuk: az aAF mindkét izotípusa szignifikánsan gyakrabban volt jelen a Hashimoto-thyreoiditissel társult és az

anélküli Sjögren-szindrómás csoportban, mint a kontrollcsoportban. Az aAF IgG gyakrabban fordult elő a Hashimoto-thyreoiditises betegekben, mint a kontroll szérumokban, azonban itt a különbség nem volt szignifikáns, csakúgy, mint az SSHT és HT csoport között, illetve az SS és a HT csoportok között az aAF IgA-t illetően (15. ábra).



15. ábra: aAF antitest izotípusok átlagértékei a vizsgált csoportokban

Korreláció volt észlelhető az aAF IgG és az aTG autoantitestek szérumszintje között ($r=0,43$, $p=0,028$). A többi autoantitest közül egyik sem mutatott korrelációt egymással.

V. Megbeszélés

V/a. Sjögren-szindróma és szisztémás lupus erythematosus társulása

Érdekesnek találtuk, hogy eredményeink szerint amennyiben a már diagnosztizált SLE-hez a Sjögren-szindróma társul később, az megközelítőleg annyi év múlva jelentkezik, mint amennyi a különbség az SLE-s és a Sjögren-SLE-s betegcsoport átlagéletkora között (6,7 év vs 7,2 év). A primer Sjögren-szindrómások átlagéletkora ettől jóval magasabb (közel 9 év a különbség a SS-SLE-s csoporthoz viszonyítva). Bár ez nem a betegség kezdetekor számított átlagéletkor, hanem egy-egy konszekutív módon választott betegcsoport átlagéletkora (kivéve a Sjögren-SLE-s betegcsoportot, ahol azonban szintén az aktuális életkort vettük figyelembe), úgy tűnik, hogy az SLE jelenléte akcelerálja a Sjögren-szindróma kialakulását, vagyis ezek a betegek nem akkor lesznek Sjögren-szindrómások, amikor elérik az arra jellemző életkort, hanem lényegesen hamarabb. Francia szerzők számoltak be 55 Sjögren-szindróma miatt gondozott beteg vizsgálatáról, ahol négy esetben fordult elő, hogy Sjögren-szindrómás betegnél alakult ki SLE. Konklúziójuk szerint a Sjögren-szindróma SLE-be történő „progresszióját” leginkább pleuropericarditis, glomerulonephritis és központi idegrendszeri tünetek jelentkezése jelzi (118). Manoussakis és munkatársai szekunder Sjögren-szindrómás betegeket vizsgáltak, és a 26 vizsgált SLE-szekunder Sjögren-szindrómás beteg 69,2%-ában 1-15 évvel megelőzték a siccás panaszok az SLE megjelenését. Ez a szerzőcsoport azonban nem a Sjögren-szindróma kifejezést használja ebben az esetben, hanem sicca-manifesztációról beszél az SLE kezdetét megelőző tünetek kapcsán (100).

A bőrérzékenységgel rendelkező betegek 86,66 %-a volt anti-Ro/SS-A pozitív. Primer Sjögren-szindrómások között cutan vasculitis (5/50) és fotoszenzitivitás (1/50) fordult elő, a Sjögren-SLE-s csoportban 9 betegnél volt jelen SCLE, 5-5 esetben DLE és bőrvasculitis, 8 esetben fotoszenzitivitás. Az SLE-s betegek leggyakoribb bőrtünete (12/50) a DLE volt, 4 betegnél volt jelen vesperilio, 2 esetben bőrvasculitis, két betegnél livedo reticularis, egy esetben pedig SCLE. A Sjögren-szindróma és SLE társulásával jellemzett betegek eredményeink szerint a bőrérzékenység tekintetében is eltérnek a másik két betegpopulációtól, bár itt a kis esetszám korlátozza a statisztikai értékelhetőséget. Magro és szerzőtársa 23 anti-Ro/SS-A pozitív beteg bőrbioopsziáját végezték el: közülük 15 volt SLE-s, két beteg Sjögren-szindrómás, a többiek egyéb betegségben szenvedtek

(RA, primer antifoszfolipid-szindróma). Ezeknek a betegeknek nagyobb volt a kockázatuk érrendszeri betegségre, myositisre és tüdőérintettségre, mint az anti-Ro/SS-A negatív csoportnak. A szerzők azt feltételezik, hogy ezeknek a szövődményeknek a kialakulásában antitestek által közvetített endothelsejt-károsodás játszhat kóroki szerepet (119).

Egy 21 Sjögren-SLE-s beteget 37 Sjögren-szindrómás és 120 SLE-s beteghez hasonlító vizsgálat az életminőségre és a célszervkárosodásokra fókuszálva nem talált különbséget a három betegcsoport között a neuropszichiátriai, szív- és érrendszeri, gastrointestinalis, gonadalis, tüdő- és bőrszövődmények vonatkozásában (101). Saját eredményeink szerint Raynaud-szindróma, myositis és perifériás idegrendszeri érintettség azok a klinikai jellegzetességek, amelyek egyik betegcsoportban sem voltak statisztikailag gyakoribbak a többi csoporthoz képest. Ugyanez mondható el thrombopenia és cryoglobulinaemia vonatkozásában is. Jelentős azonban a különbség központi idegrendszeri érintettség tekintetében: ezek a primer Sjögren-szindrómás csoportban szignifikánsan kisebb arányban fordulnak elő, mint az SLE-s és az SS-SLE-s betegeknel – egyes szerzők nem találtak eltérést a Sjögren-szindrómás és az SLE-s betegcsoport között (120), mások azonban velünk azonos következtetésre jutottak (100).

Autoimmun thyreoiditis leggyakrabban (21,42%) a Sjögren-SLE-s betegcsoportban fordult elő. A különbség csak az SLE-s csoporthoz viszonyítva volt szignifikáns. Erre az az ismert tény szolgálhat magyarázatul, hogy primer Sjögren-szindrómához extraglandularis tünetként egyébként is gyakran társul thyreoiditis (102,121-123).

Antifoszfolipid antitestek közül az IgG és IgM izotípusú antikardiolipin és anti- β_2 GPI antitestek jelenlétét elemeztük. A szerológiai leletek a klinikummal is egyezést mutattak: mindkét IgG és az antikardiolipin IgM antitest esetében, csakúgy, mint szekunder antifoszfolipid-szindróma vonatkozásában szignifikánsan kisebb előfordulást észleltünk a Sjögren-szindrómás csoportnál a további két csoporthoz képest; az SLE-s és a Sjögren-SLE-s betegek azonban ebből a szempontból nem különböztek egymástól. Anti- β_2 GPI IgM típusú ellenanyag tekintetében azonban nem volt különbség a csoportok között. Összesen 101 olyan beteg volt, akinek a szérumában kimutatható volt valamelyik autoantitest. Közülük 21-nél igazoltunk szekunder antifoszfolipid-szindrómát (20,79%) – szemben egy kisebb beteglétszámú vizsgálattal, ahol magasabb arányúnak találták a társuló antifoszfolipid-szindróma előfordulását (124).

Eredményeinket összefoglalva, jól elkülönülnek azok a klinikai, laboratóriumi és szerológiai jellegzetességek, amelyek megkülönböztetik a Sjögren-szindróma és az SLE társulásával jellemzett kórképet a Sjögren-szindrómától, illetve az SLE-től. Ritkábban van jelen a szérumban rheumatoid faktor, gyakrabban és magasabb titerben észlelhető anti-Ro/SS-A, anti-La/SS-B és anti-DNA szeropozitivitás, gyakoribb az ANF pozitivitás, az antifoszfolipid autoantitestek és az antifoszfolipid szindróma jelenléte, gyakoribb az anaemia, leukopenia és lymphopenia és alacsonyabb az átlagéletkor, mint Sjögren-szindrómában. Gyakoribb a tüdő-, vese-, bőr-, és a központi idegrendszeri érintettség és a savós hártályak gyulladása is. A sicca-szindróma nélküli SLE-től az különbözteti meg ezt a betegcsoportot, hogy a betegek átlagéletkora magasabb, valamint gyakoribb a thyreoiditis, gyakrabban és magasabb titerben észlelhető anti-Ro/SS-A, anti-La/SS-B és anti ds-DNA szeropozitivitás. A Sjögren-szindróma patogenezisét (125) tekintve szisztémás autoimmun betegség, mivel általános sejtmagalkotók (Ro illetve La antigén) ellen indul autoantitest termelődés, klinikumát tekintve azonban organspecifikus jegyeket hordoz, elsősorban az exokrin mirigyek károsodását okozva. Mind a primer Sjögren-szindrómára, mind a Sjögren-szindróma és az SLE társulására egy bizonyítottan organspecifikus autoimmun betegség, a thyreoiditis társulása jellemző. Az antifoszfolipid szindróma pedig elsősorban a SLE-ben jellegzetes (vizsgálatunk szerint 20% a prevalenciája), valószínűleg a két betegség társulásakor kialakuló antifoszfolipid-szindróma is az SLE-ben jellemző autoimmun coagulopathia patomechanizmusával jön létre (126-129).

Munkacsoportunk korábbi vizsgálatában, amikor a szekunder Sjögren-szindróma klinikai sajátosságait tekintették át, az SLE-hez társult szekunder Sjögren-szindrómás csoportban bizonyos klinikai tünetek (pl. myositis, arthritis) gyakoribbá válását figyelték meg az SLE-s csoporthoz képest. A jelenséget a patogenezisben szerepet játszó tényezők egymásra hatásának tulajdonították (130).

Amennyiben tehát egy betegnél igazolódik a két betegség társulása, fokozottan kell figyelni a fenti szövődmények kialakulására, a kezelés mihamarabbi elkezdése érdekében.

A fent említett görög munkacsoport immunogenetikai vizsgálatokkal igazolta, hogy az SLE-hez asszociált szekunder Sjögren-szindrómás betegcsoport nem az SLE-re jellemző HLA-DRB1*1501 és DQB1*0602, hanem a Sjögren-szindrómára jellegzetes DRB1*0301 allélt hordozza nagyobb arányban (131-133). Saját eredményeink nem mutattak szignifikáns különbséget a vizsgált allélok jelenlétében a három betegcsoport

között. Pozitív korrelációt észleltünk azonban az anti-Ro/SS-A és az anti-La/SS-B autoantitestek valamint a HLA-DQB1*0201 allél jelenléte között, amit mások is kimutattak egy korábbi vizsgálat során (134).

Véleményünk szerint fontos elkülöníteni az SLE-hez társuló szekunder Sjögren-szindrómát a két betegség társulásától. Vizsgálatunkban az SS-SLE betegek mindegyikében jelen volt anti-Ro/SS-A és/vagy anti-La/SS-B autoantitest, az 56 betegből 55-nél volt észlelhető keratoconjunctivitis sicca, és 22-nél objektív xerostomia szubjektív „siccás“ panaszai mellett. Kisnyálmirigy biopszia azonban csak három betegnél történt, mivel azoknál a betegeknél, akiknél a Sjögren-szindróma a lupus előtt igazolódott, ez nem volt szükséges a diagnózishoz. A szekunder Sjögren-szindróma jelenlegi klasszifikációja (18) alapján azonban ezeknél a betegeknél, ha az SLE (is) igazolódik, 1-18 évnyi betegségfennállás ellenére, megkérdőjeleződik a Sjögren-szindróma diagnózisa, és a korrekt diagnózis érdekében kisnyálmirigy biopsziának kellene őket alávetni a SS (ismételt és főleges) újraigazolásához. Az általunk vizsgált betegek közül, bár mind az 56-an megfeleltek a pSS kritériumainak, az SLE diagnosztizálása után már csak 22-nél lehet kimondani a szekunder Sjögren-szindróma diagnózisát. Azonban, a SS aktuális kritériumrendszere alapján, egy olyan SLE-s beteg, akinek a krónikus corticosteroid szedés miatt hypertóniája alakul ki és emiatt antihypertensív gyógyszereket kap, szekunder Sjögren-szindrómásnak diagnosztizálható akár olyan klinikai tünetek alapján is, amelyet jól ismert gyógyszermellékhatások is okozhatnak (csak az antikolinerg gyógyszerek használata szerepel kizárási kritériumként a gyógyszermellékhatásokat illetően). Nincs ugyanis feltétlenül szükség a szekunder Sjögren-szindróma diagnózisához sem hisztológiai, sem a jellegzetes immunszerológiai vizsgálatokra: szubjektív és objektív „siccás“ tünetek igazolása elegendő ahhoz, hogy egy SLE-s beteget szekunder Sjögren-szindrómásnak tartsunk, az autoimmun exocrinopathia patogenetikai hátterének igazolása nélkül is. Emiatt is, időszerű lenne a szekunder Sjögren-szindróma klasszifikációs kritériumainak a revideálása és specifikusabbá tétele.

V/b. α -fodrin elleni autoantitestek primer- és szekunder Sjögren-szindrómában

Több tanulmány vizsgálta Sjögren-szindrómában és egyéb autoimmun betegségekben az α -fodrin elleni autoantitestek jelenlétét.

Gyermekkori Sjögren-szindrómában ritkán fordulnak elő siccás tünetek, azonban a betegség szövettani jellegzetességei a felnőttkori Sjögren-szindrómáénak megfelelnek (135). A 120 kDa α -fodrin elleni autoantitest fiatalabb életkorban jelentkezik, mint az anti-Ro/SS-A és a anti-La/SS-B autoantitestek, ezért értékes segítséget nyújthat a korai diagnózishoz (65). Érdekes módon, gyermekkorban a α -fodrin elleni autoantitestet nemcsak primer és szekunder Sjögren-szindrómában, hanem olyan juvenilis RA-s és SLE-s betegekben is gyakran ki tudták mutatni, akiknél a szekunder Sjögren-szindróma jelenlétére semmilyen tünet, laboratóriumi vagy szövettani eltérés nem utalt (136).

Watanabe és szerzőtársai felnőttkori SS-ban szignifikánsan gyakoribbnak találták az α -fodrin elleni antitestek előfordulását, mint SLE-ben. Az α -fodrin szenzitivitása 67%-nak, specificitása 93%-nak adódott. Az anti- α -fodrin antitest jelenléte korrelált a hypergammaglobulinaemiával, az RF pozitivitással és az anti-La/SS-B autoantitestek jelenlétével (66).

A mi eredményeinkhez hasonló megfigyelésre jutott egy német munkacsoport is, akik az α -fodrin elleni IgA autoantitesteket primer Sjögren-szindrómás betegek 64%-ában, SLE-vel szövődött szekunder Sjögren-szindrómások 47%-ában, míg RA-val asszociált szekunder Sjögren-szindrómában 86%-ban tudták kimutatni. Ugyanezek az arányszámok az IgG típusú autoantitestek esetében 55-, 40- ill. 43%-nak mutatkoztak. Sicca-szindróma nélküli SLE és RA esetében viszont nagyon ritkán fordult elő az anti- α -fodrin IgA (1/50 ill. 2/12 SLE-s ill. RA-s betegekben), és IgG (1/50 és 5/12) típusú autoantitest is (64).

Több munkacsoporttal hasonló eredményre jutottunk az α -fodrin elleni antitestek viszonylag magas specificitását és alacsony szenzitivitását illetően (68-70). Így az α -fodrin elleni autoantitestek kimutatása elsősorban az anti-Ro/SS-A és a anti-La/SS-B autoantitestek hiánya esetén bír jelentőséggel a primer- és szekunder Sjögren-szindróma diagnózisában. Mivel a szisztémás autoimmun betegségek szekunder Sjögren-szindróma nélküli formájában szignifikánsan alacsonyabb az α -fodrin elleni autoantitestek előfordulása, érdekes lehet annak követése, hogy vajon azon szisztémás autoimmun

betegségben szenvedőkben, akik α -fodrin elleni IgA vagy IgG típusú autoantitestet termelnek, de nincsenek siccás tüneteik, várható-e a későbbiekben Sjögren-szindróma kifejlődése a meglévő autoimmun betegség mellett.

V/c. Sjögren-szindróma és Hashimoto-thyreoiditis

Vizsgálatunk eredménye szerint az aAF antitestek szérumszintje szignifikánsan magasabb volt a kontroll csoportnál nemcsak a Hashimoto-thyreoiditisszel társult és az anélküli Sjögren-szindrómás csoportokban, hanem a Hashimoto-thyreoiditises betegekben is. Az az észlelés, hogy nincs szignifikáns különbség az egyes betegcsoportok között sem az aAF autoantitestek előfordulása, sem szérumszintjük között (kivéve a Sjögren-szindrómás és a Hashimoto-thyreoiditises betegcsoport aAF IgG izotípusa közötti különbséget), arra enged következtetni, hogy a fodrinnak szerepe lehet a szekrécióban nemcsak exokrin (Sjögren-szindróma), hanem endokrin (Hashimoto-thyreoiditis) glanduláris folyamatokban is, valamint hogy az aAF jelenléte a szekretoros rendellenességek markereként szolgálhat. Természetesen nem minden szekréciós zavart jelez, hanem a szekréciós rendellenességek kialakulásának számos lehetséges módja közül az egyiket.

Az aAF antitesteket széles körben tanulmányozták az utóbbi években, és eleinte a Sjögren-szindróma ígéretes új markerének látszottak (65). Később elsősorban szenzitivitását, egyesek azonban specificitását sem tartották ehhez megfelelőnek (68,69) a mindennapi klinikai gyakorlatban.

Mind a Sjögren-szindrómának, mind pedig a Hashimoto-thyreoiditisnek az érintett szerv (szervek) lymphocytás infiltrációja a fő patogenetikai jellegzetessége, a T sejtek dominanciájával (125,137). Újabb eredmények azt támasztják alá, hogy a B-sejtek is kiemelkedően fontos szerepet játszanak a Sjögren-szindróma patogenezisében egyrészt az autoantitest termelés révén, másrészt pedig azáltal, hogy antigénprezentáló sejtekként viselkednek, így hozzájárulnak az autoimmunitás folyamatához (138). Miyazaki és munkacsoportja igazolta, hogy az α -fodrin N-terminális fragmentuma mediálja az autoimmun reakciók in vivo immunregulációját Sjögren-szindrómában (57,61).

Az átlag populációban, 168 önkéntes felnőttön végzett felmérés igazolta, hogy az aAF jelenléte és az objektív szem- és szájszáradásos panaszok között szignifikáns kapcsolat van akkor is, ha Sjögren-szindróma nem igazolható a keratoconjunctivitis sicca

és a xerostomia hátterében (139). Ezen eredmény alapján az aAF-eknek nem csak az autoimmun exokrinopathiához vezető szekréciós zavarokhoz, hanem az egyéb tényezők (pl. gyógyszer mellékhatások, időskori mirigydiszfunkció) által okozott szem- és a szájszáradás kialakulásához is köze lehet.

A pajzsmirigyhormonok képződése során a jódozott thyreoglobulin a folliculusok lumenébe szecernálódik, és ott mint thyreoideakolloid raktározódik. A kolloidból a sejtek képesek reabszorbeálni a thyreoglobulint, így szabályozva a pajzsmirigy hormonháztartást. A thyreoglobulinról proteolízissel hasad le a tiroxin és a trijód-tironin, innen szekretálódnak a keringésbe a felszabadult hormonok. Egy régebbi állatkísérletes vizsgálat eredménye szerint patkányokban a fodrin a kolloid szekretoros aktivitásában, tehát a pajzsmirigy hormonszekréció kulcs lépésében játszik szerepet (emellett a kolloid follicularis epithelsejtekbe történő reabszorpciójában is). A thyreoidea stimuláló hormon (TSH) stimuláció hatására a pajzsmirigysejtekben bekövetkező exocytosisban is funkciót tulajdonítanak a fodrinnak (140,141). Ezek az adatok felvetik azt a lehetőséget, hogy összefüggés van a fodrin és a szekréciónak az endokrin folyamatokhoz szükséges formája között is. Az a tény, hogy nem találtunk szignifikáns különbséget sem az aAF antitestek jelenléte, sem szérumkoncentrációja tekintetében a betegcsoportok között (a már említett egyetlen kivétellel), egy másik olyan tényező lehet, amely alátámasztja ezt a hipotézist. A pozitív korreláció az aTG – mely a kolloid fő proteinje elleni antitest – és az aAF IgG között szintén azt a feltevést látszik támogatni, hogy ezeknek az antitesteknek is szerepük lehet az autoimmun pajzsmirigybetegség patogenezisében a „végső közös útvonalat“, a szekréciót érintve. Graves-ophthalmopathiás betegekben az aAF-ek az aTPO antitestekkel mutattak korrelációt. Ugyanebben a vizsgálatban felvetették az aAF-ek szerepét a Graves-ophthalmopathia patogenezisében (142).

Eredményeink összességében azt jelzik, hogy az aAF antitestek hasznos markerei lehetnek a szekréciós rendellenességeknek exokrin és endokrin folyamatokban is. Ezen autoantitestek szerológiai vizsgálata a csökkent szekrécióval járó betegségekben szenvedő betegek diagnózisában és követésében is segítséget nyújthat. Bár ezek az autoantitestek az ismételt vizsgálatok során nem bizonyultak alkalmasnak arra, hogy diagnosztikus kritériumként szolgáljanak, mégis nagy lehet a jelentőségük: jelenlétük ugyanis – irreverzibilis szekréciózavart feltételezve – arra ösztönözheti a klinikust, hogy a megfelelő szubsztitúciós kezelést mihamarabb elkezdje.

VI. Összefoglalás

A Sjögren-szindróma klinikumának és immunszerológiai sajátosságainak vizsgálata során a következő új eredményeket kaptam:

1. A DE OEC III. Belklinikájának Klinikai Immunológia Tanszékén 362 SLE- illetve 670 SS miatt gondozott beteg közül 56 esetében igazolódott a fenti két betegség társulása (az SLE-s betegek 15,46%-a, a SS-s betegek 8,35%-a).

2. Nagy beteganyagban elsőként állapítottam meg, hogy az SS-SLE eltérő karakterisztikájú a SS-től, illetve az SLE-től, mind az immunszerológiai eltéréseket, mind a klinikai tüneteket tekintve.

3. A vizsgált beteganyagban nem volt az SS-SLE-re jellegzetes immungenetikai variáció. Pozitív korrelációt sikerült igazolni azonban az anti-Ro/SS-A és az anti-La/SS-B autoantitestek valamint a HLA-DQB1*0201 allél jelenléte között.

4. Elsőként mutattam ki α -fodrin elleni autoantitesteket Hashimoto-thyreoiditises betegek szérumában, és igazoltam, hogy az IgA izotípusú antitestek előfordulását illetően nincs szignifikáns különbség a Sjögren-szindrómás, a Hashimoto-thyreoiditises és a két betegség társulásával jellemezhető betegcsoport között.

5. Közepes szintű korrelációt mutattam ki az IgG izotípusú α -fodrin elleni autoantitestek és a thyreoglobulin elleni autoantitestek szérumszintje között. Ezáltal az aAF-ek szerepe a Hashimoto-thyreoiditis patogenezisében is felvethető azáltal, hogy a koloid hormonszekréciónak aktivitását befolyásolják.

6. Eredményeim alapján a fodrin nemcsak az exokrin, hanem az endokrin szekréciónak folyamatokkal is összefüggésbe hozható. Az aAF-ek a szekréciónak rendellenességei markereként szolgálhatnak. Ezen antitestek jelenlétének klinikai jelentősége a szekréciónak zavar irreverzibilitásának megítélésében áll, amely a megfelelő szubsztitúciónak terápia elkezdésének szükségességét vonja maga után.

Summary

New results obtained in my work are the followings:

1. Out of the 362 SLE and 670 SS patients followed-up in our Center, an association of SS and SLE was shown in 56 cases (15.46% of lupus and 8.35% of SS patients).

2. Based on the assessment of a large cohort of patients, we were the first to conclude that SS-SLE had characteristic differences compared to SS or SLE alone. These features include both laboratory alterations and clinical symptoms.

3. There was no characteristic immunogenetic feature of SS-SLE in the examined population. However, positive correlation was detected between antibodies to Ro/SS-A, La/SS-B and HLA-DQB1*0201.

4. Antibodies to α -fodrin in the sera of patients suffering from Hashimoto's thyroiditis were detected by us. Moreover, we proved that there was no significant difference between patients with Sjögren's syndrome and Hashimoto's thyroiditis and patients having both diseases simultaneously, regarding the occurrence of IgA isotype antibody to α -fodrin.

5. There was a middle-grade correlation between the serum level of IgG isotype antibody to α -fodrin and antibodies to thyroglobulin. This suggests a relationship between the presence of antibodies to α -fodrin and the pathogenesis of Hashimoto's thyroiditis, since they influence the hormone-secreting activity of the colloid.

6. According to my results, fodrin is likely to play a role not only in the exocrine, but also in the endocrine secretory processes. Antibodies to α -fodrin might serve as markers of secretory disorders. The clinical significance of these antibodies is in the assessment of the irreversibility of secretion-disorders and aids in the initiation of a proper substitution therapy.

VII. Irodalomjegyzék

1. Rehman H. Sjögern's syndrome. *Yonsei Med J* 2003; 44 (6) 947-54.
2. Fox RI. Sjögren's syndrome. *Lancet* 2005; 366:321-31.
3. Zeher M: Sjögren-szindróma. In: Czirják L (szerk.): *Klinikai Immunológia*. 215-224. o. Medicina, Budapest, 2006.
4. Zeher M, Szegedi Gy. A Sjögren-szindrómáról. *Orvosképzés* 1988; 55:63.
5. Cimaz R, Casadei A, Rose C, Bartunkova J, Sediva A, Falcini F, Picco P, Taglietti M, Zulian F, Ten Cate R, Sztajn bok FR, Voulgari PV, Drosos AA. Primary Sjögren syndrome in the paediatric age: a multicentre survey. *Eur J Pediatr* 2003; 162:661-5.
6. Ramos-Casals M, Font J. Primary Sjögren's syndrome: current and emergent aetiopathogenic concepts. *Rheumatology* 2005; 44:1354-67.
7. Hulkkonen J, Pertovaara M, Anttonen J, Lahdenpohja N, Pasternack A, Hurme M. Genetic association between interleukin-10 promoter region polymorphisms and primary Sjögren's syndrome. *Arthritis Rheum* 2001; 44:176-9.
8. Manthorpe R, Morling N, Platz P, Ryder LP, Svejgaard A, Thomsen M. HLA-D antigen frequencies in Sjögren's syndrome. *Scand J Rheumatology* 1981; 10:124-8.
9. Thorsby E, Piazza A. Joint report from the Sixth International Histocompatibility Workshop Conference. II. Typing for HLA-D (LD-1 or MLC) determinants. In *Histocompatibility Testing* (ed. F. Kissmeyer-Nielsen), pp.414-58. Munksgaard, Copenhagen, 1975.
10. Harangi M, Kaminski WE, Fleck M, Orso E, Zeher M, Kiss E, Szekanecz Z, Zilahi E, Marienhagen J, Aslanidis C, Paragh G, Bolstad AI, Jonsson R, Schmitz G. Homozygosity for the 168His variant of the minor histocompatibility HA-1 is associated with reduced risk of primary Sjögren's syndrome. *Eur J Immunol* 2005; 35:305-17.
11. Kumagai S, Kanagawa S, Morinobu A, Takada M, Nakamura K, Sugai S, Maruya E, Saji H. Association of a new allele of the TAP2 gene, TAP*Bky2(Val577), with susceptibility to Sjögren's syndrome. *Arthritis Rheum* 1997; 40:1685-92.
12. Perrot S, Calvez V, Escande JP, Dupin N, Marcelin AG. Prevalences of herpesviruses DNA sequences in salivary gland biopsies from primary and

- secondary Sjögren's syndrome using degenerated consensus PCR primers. *J Clin Virol* 2003; 28:165-8.
13. Nagata Y, Inoue H, Yamada K, Higashiyama K, Kizu Y, Takeda I, Mizuno F, Hayashi H, Saito I. Activation of Epstein-Barr virus by saliva from Sjögren's syndrome patients. *Immunology* 2004; 111:223-9.
 14. Triantafyllopoulou A, Tapinos N, Moutsopoulos HM. Evidence for Coxsackievirus infection in primary Sjögren's syndrome. *Arthritis Rheum* 2004; 50:2897-2902.
 15. Ramos-Casals M, Garcia-Carrasco M, Cervera R, Rosas J, Trejo O, de la Red G, Sanchez-Tapias JM, Font J, Ingelmo M. Hepatitis C virus infection mimicking primary Sjögren's syndrome. A clinical and immunologic description of 35 cases. *Medicine* 2001; 80:1-8.
 16. Szodoray P, Csepregi A, Héjjas M, Horányi M, Zeher M. Study of hepatitis C virus infection in 213 Hungarian patients with Sjögren's syndrome. *Rheumatol Int* 2001; 21(1):6-9.
 17. Ramos-Casals M, Loustaud-Ratti V, De Vita S, Zeher M, Bosch JA, Toussirot E, Medina F, Rosas J, Anaya JM, Font J; SS-HCV Study Group. Sjögren syndrome associated with hepatitis C virus: a multicenter analysis of 137 cases. *Medicine (Baltimore)* 2005; 84(2):81-9.
 18. Vitali C, Bombardieri S, Jonsson R, Moutsopoulos HM, Alexander EL, Carsons SE, Daniels TE, Fox PC, Fox RI, Kassan SS, Pillemer SR, Talal N, Weisman MH, 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.
 19. Kordossis T, Paikos S, Aroni K, Kitsanta P, Dimitrakopoulos A, Kavouklis E, Alevizou V, Kyriaki P, Skopouli FN, Moutsopoulos HM. Prevalence of Sjögren's like syndrome in a cohort of HIV-1-positive patients: descriptive pathology and immunopathology. *Br J Rheumatol* 1998; 37:691-5.
 20. Williams FM, Cohen PR, Jumshyd J, Reveille JD. Prevalence of the diffuse infiltrative lymphocytosis syndrome among human immunodeficiency virus type 1-positive outpatients. *Arthritis Rheum* 1998; 41:863-8.

21. Daniels TE, Fox PC. Salivary and oral components of Sjögren's syndrome. *Rheum Dis Clin North Am* 1992; 18:571-89.
22. Ogawa N, Ping L, Zhenjun L, Takada Y, Sugai S. Involvement of the interferon-gamma-induced T-cell-attracting chemokines, interferon-gamma-inducible 10-kd protein (CXCL10) and monokine induced by interferon-gamma (CXCL-9), in the salivary gland lesions of patients with Sjögren's syndrome. *Arthritis Rheum* 2002; 46:2730-41.
23. Amft N, Curnow SJ, Scheel-Toellner D, Devadas A, Oates J, Crocker J, Hamburger J, Ainsworth J, Mathews J, Salmon M, Bowman SJ, Buckley CD. Ectopic expression of the B-cell-attracting chemokine BCA-1 (CXCL-13) on endothelial cells and within lymphoid follicles contributes to the establishment of germinal center-like structures in Sjögren's syndrome. *Arthritis Rheum* 2001; 44:2633-41.
24. Salomonsson S, Larsson P, Tengner P, Mellquist E, Hjelmstrom P, Wahren-Herlenius M. Expression of the B-cell-attracting chemokine CXCL-13 in the target organ and autoantibody production in ectopic lymphoid tissue in the chronic inflammatory disease Sjögren's syndrome. *Scand J Immunol* 2002; 55:336-42.
25. Zeher M, Surányi P, Nagy G, Szegedi Gy. B cells expressing CD5 in minor labial salivary glands of patients with primary Sjögren's syndrome. *Arthritis Rheum* 1990; 33(3):453. Comment.
26. Mackay F, Browning JL. BAFF: a fundamental survival factor for B cells. *Nat Rev Immunol* 2002; 2:465-75.
27. Stohl W. Targeting B lymphocyte stimulator in systemic lupus erythematosus and other autoimmune rheumatic disorders. *Expert Opin Ther Targets* 2004; 8:177-89.
28. Groom J, Kalled SL, Cutler AH, Olson C, Woodcock SA, Schneider P, Tschopp J, Cacher TG, Batten M, Wheway J, Mauri D, Cavill D, Gordon TP, Mackay CR, Mackay F. Association of BAFF/BlyS overexpression and altered B cell differentiation with Sjögren's syndrome. *J Clin Invest* 2002; 109:59-68.
29. Mariette X, Roux S, Zhang J, Bengoufa D, Lavie F, Zhou T, Kimberly R. The level of BlyS (BAFF) correlates with the titre of autoantibodies in human Sjögren's syndrome. *Ann Reum Dis* 2003; 62: 168-71.

30. Szodoray P, Jellestad S, Teague MO, Jonsson R. Attenuated apoptosis of B cell activating factor-expressing cells in primary Sjögren's syndrome. *Lab Invest* 2003; 83:357-65.
31. Szodoray P, Jellestad S, Alex P, Zhou T, Wilson PC, Centola M, Brun JG, Jonsson R. Programmed cell death of peripheral blood B cells determined by laser scanning cytometry in Sjögren's syndrome with special emphasis on BAFF. *J Clin Immunol* 2004; 24:600-611.
32. Lavie F, Miceli-Richard C, Quillard J, Roux S, Leclerc P, Mariette X. Expression of BAFF (BlyS) in T cell infiltrating labial salivary glands from patients with Sjögren's syndrome. *J Pathol* 2004; 202:496-502.
33. Hansen A, Lipsky PE, Dörner T. Immunopathogenesis of primary Sjögren's syndrome: implications for disease management and therapy. *Curr Opin Rheumatol* 2005; 17:558-65.
34. DeClerk LS, Bougeois N, Krueger GRF, Stevens WJ. Human herpes virus 6 in Sjögren's syndrome. In: Ablashi DV, Krueger GRF, Salahuddin SZ, eds. *Human Herpes Virus 6*. Amsterdam: Elsevier Science Publishers BV, 1992; 303-15.
35. Erikkson P, Andersson C, Ekerfelt C. Relationship between serum level of IL-18 and IgG1 in patients with primary Sjögren's syndrome, rheumatoid arthritis and healthy controls. *Clin Exp Immunol* 2004; 137:617-20.
36. Bombardieri M, Barone F, Pittoni V, Alessandri C, Conigliaro P, Blades MC, Priori R, McInnes IB, Valesini G, Pitzalis C. Increased circulating levels and salivary gland expression of interleukin-18 in patients with Sjögren's syndrome: relationship with autoantibody production and lymphoid organization of the periductal inflammatory infiltrate. *Arthritis Res Ther* 2004; 6:R447-56.
37. Bertorello R, Cordone MP, Contini P, Rossi P, Indiveri F, Puppo F, Cordone G. Increased levels of interleukin-10 in saliva of Sjögren's syndrome patients: correlation with disease activity. *Clin Exp Med* 2004; 4:148-51.
38. Bave U, Nordmark G, Lövgren T, Rönnelid J, Cajander S, Eloranta ML, Alm GV, Rönnblom L. Activation of the type-I interferon system in primary Sjögren's syndrome: a possible ethiopathogenic mechanism. *Arthritis Rheum* 2005; 52:1185-95.
39. Ekstrom J. Autonomic control of salivary secretion. *Proc Finn Dent Soc* 1989; 19:30-7.

40. Holly FJ. Physical chemistry of the normal and disordered tear film. *Trans Ophthalmol Soc UK* 1985; 104:374-80.
41. Ishikawa Y, Skowronski MT, Ishida H. Persistent increase in the amount of aquaporin-5 in the apical plasma membrane of rat parotid acinar cells induced by a muscarinic agonist SNI-2011. *FEBS Lett* 2000; 477:253-7.
42. Ohlsson M, Jonsson R, Brokstad KA. Subcellular redistribution and surface exposure of the Ro52, Ro60, and La48 autoantigens during apoptosis in human ductal epithelial cells: a possible mechanism in the pathogenesis of Sjögren's syndrome. *Scand J Immunol* 2002; 56:456-69.
43. Zeher M, Gyimesi E, Szodoray P, Szondy Zs. Expression of apoptosis-related Fas antigen and in vitro apoptosis of lymphocyte subsets from patients with primary Sjögren's syndrome: comment on the article by Lorenz et al. *Arthritis Rheum* 1997; 40(10):1912.
44. Zeher M, Szodoray P, Gyimesi E, Szondy Zs. Correlation of increased susceptibility to apoptosis of CD4+ T cells with lymphocyte activation and activity of disease in patients with primary Sjögren's syndrome. *Arthritis Rheum* 1999; 42(8):1673-81.
45. Tsunoda S, Kawano M, Koni I, Kasahara Y, Yachie A, Miyawaki T, Seki H. Diminished expression of CD59 on activated CD8- T cells undergoing apoptosis in systemic lupus erythematosus and Sjögren's syndrome. *Scand J Immunol* 2000; 51:293-9.
46. Garcia-Carrasco M, Ramos-Casals M, Rosas J, Pallares L, Calvo-Alen J, Cervera R, Font J, Ingelmo N. Primary Sjögren syndrome: clinical and immunologic disease patterns in a cohort of 400 patients. *Medicine* 2002; 81:270-80.
47. Skopouli FN, Dafni U, Ioannidis JP, Moutsopoulos HM. Clinical evolution, and morbidity and mortality of primary Sjögren's syndrome. *Semin Arthritis Rheum* 2000; 29:296-304.
48. Zeher M, Gyimesi E, Csípő I, Sipka S, Szegedi Gy: Anti-Ro/SS-A és anti-La/SS-B autoantitestek és klinikai jelentőségük. *Orvosképzés* 1991; 66(2):112-23.
49. Horsfall AC, Rose LM, Maini RN. Autoantibody synthesis in salivary glands of Sjögren's syndrome patients. *J Autoimmun* 1989; 2:559-68.

50. Tengner P, Halse AK, Haga HJ, Jonsson R, Wahren-Herlenius M. Detection of anti-Ro/SSA and anti-La/SSB autoantibody producing cells in salivary glands from patients with Sjögren's syndrome. *Arthritis Rheum* 1998; 41:2238-48.
51. Tzioufas AG, Hantoumi I, Polihronis M, Xanthou G, Moutsopoulos HM. Autoantibodies to La/SSB in patients with primary Sjögren's syndrome (pSS) are associated with upregulation of La/SSB mRNA in minor salivary gland biopsies (MSGs). *J Autoimmun* 1999; 13:429-34.
52. Koshaka H, Yamamoto K, Fujii H, Miura H, Miyasaka N, Nishioka K, Miyamoto T. Fine epitope mapping of the human SS-B/La protein: identification of a distinct autoepitope homologous to a viral gag polyprotein. *J Clin Invest* 1990; 85:1566-74.
53. Manoussakis MN, Moutsopoulos HM. Sjögren's syndrome. *Otolaryngol Clin North Am* 1999; 32:843-60.
54. Buyon JP. The effects of pregnancy on autoimmune diseases. *J Leukocyte Biol* 1998; 63:281-7.
55. Sisto M, Lisi S, D'Amore M, Mitolo V, Scagliusi P. Anti-Ro and anti-La autoantibodies induce TNF- α production by human salivary gland cells: an in vitro study. *Reumatismo* 2007; 59(3):221-6.
56. Dorner T, Hucko M, mayer WJ, Trefzer U, Burmester GR, Hiepe F. Enhanced membrane expression on the 52 kDa Ro (SS-A) and La (SS-B) antigens by human keratinocytes induced by TNF alpha. *Ann Rheum Dis* 1995; 54:904-9.
57. Haneji N, Nakamura T, Takio K, Yanagi K, Higashiyama H, Saito I, Noji S, Sugino H, Hayashi Y. Identification of α -fodrin as a candidate autoantigen in primary Sjögren's syndrome. *Science* 1997; 276:604-7.
58. Perrin D, Aunis D. Reorganization of α -fodrin induced by stimulation in secretory cells. *Nature* 1985; 315:589-92.
59. Nakano M, Nogami S, Sato S, Terano A, Shirataki H. Interaction of syntaxin with α -fodrin, a major component of the submembranous cytoskeleton. *Biochem Biophys Res Commun* 2001; 288:468-75.
60. van Blokland SCA, Versnel MA. Pathogenesis of Sjögren's syndrome: characteristics of different mouse models for autoimmune exocrinopathy. *Clin Immunol* 2002; 103:111-24.

61. Miyazaki K, Takeda N, Ishimaru N, Omotehara F, Arakaki R, Hayashi Y. Analysis of in vivo role of α -fodrin autoantigen in primary Sjögren's syndrome. *AJP* 2005;167:1051-9.
62. Martin SD, O'Brien GA, Nishioka WK, McGahon AJ, Mahboubi A, Saido TV, Green DR. Proteolysis of fodrin (non-erythroid spectrin) during apoptosis. *J Biol Chem* 1995; 270:6425-8.
63. Vanags DM, Pörn-Ares I, Coppola S, Burgess DH, Orrenius S. Protease involvement in fodrin cleavage and phosphatidylserine exposure in apoptosis. *J Biol Chem* 1996; 271:31075-85.
64. Witte T, Matthias T, Arnett FC, Peter HH, Hartung K, Sachse C, Wigand R, Braner A, Kalden JR, Lakomek HJ, Schmidt RE. IgA and IgG autoantibodies against alpha-fodrin as markers for Sjögren's syndrome. *J Rheumatol* 2000; 27:2617-20.
65. Kobayashi I, Kawamura N, Okano M, Shikano T, Mizumoto M, Hayashi Y, Kobayashi K. Anti- α -fodrin autoantibody is an early diagnostic marker for childhood primary Sjögren's syndrome. *J Rheumatol* 2001; 28:363-5.
66. Watanabe T, Tsuchida T, Kanda N, Mori K, Hayashi Y, Tamaki K. Anti- α -fodrin antibodies in Sjögren syndrome and lupus erythematosus. *Arch Dermatol* 1999;135:535-9.
67. Lawind MF, Alyasky A, Elwan NM, Mourad H, Al-Bendary A. Alpha-fodrin antibodies are reliable diagnostic markers for juvenile and adult Sjogren's syndrome. *Egypt J Immunol* 2004; 11:75-81.
68. Sordet C, Gottenberg JE, Goetz J, Bengoufa D, Humbel R-L, Mariette X, Sibilia J. Anti- α -fodrin autoantibodies are not useful diagnostic markers of primary Sjögren's syndrome. *Ann Rheum Dis* 2005; 64:1244-1245. Letter.
69. Zandbelt MM, Vogelzanks J, van de Putte LBA, van Venrooij WJ, van den Hoogen FHJ. Anti- α -fodrin antibodies do not add much to the diagnosis of Sjögren's syndrome. *Arthritis Res Ther* 2004; 6:R33-38.
70. Ruffatti A, Ostuni P, Grypiotis P, Botsios C, Tonello M, Grava C, Favaro M, Todesco S. Sensitivity and specificity for primary Sjögren's syndrome of IgA and IgG anti-alpha-fodrin antibodies detected by ELISA. *J Rheumatol* 2004; 31:504-7.
71. McArthur C, Wang Y, Veno P, Zhang J, Fiorella R. Intracellular trafficking and surface expression of SS-A (Ro), SS-B (La), poly(ADP-ribose) polymerase and

- alpha-fodrin autoantigens during apoptosis in human salivary gland cells induced by tumour necrosis factor-alpha. *Arch Oral Biol* 2002; 47:443-8.
72. Nagaraju K, Cox A, Casciola-Rosen L, Rosen A. Novel fragments of the Sjögren's syndrome autoantigens alpha-fodrin and type 3 muscarinic acetylcholine receptor generated during cytotoxic lymphocyte granule-induced cell death. *Arthritis Rheum* 2001; 44:2376-86.
 73. Inoue H, Tsubota K, Ono M, Kizu Y, Mizuno F, Takada K, Yamada K, Yanagi K, Hayashi Y, Saito I. Possible involvement of EBV-mediated alpha-fodrin cleavage for organ-specific autoantigen in Sjögren's syndrome. *J Immunol* 2001; 166:5801-9.
 74. Brayer JB, Cha S, Nagashima H, Yasunari U, Lindberg A, Diggs S, Martinez J, Goa J, Humphreys-Beher MG. IL-4 dependent effector phase in autoimmune exocrinopathy as defined by the NOD. IL-4 gene knockout mouse model of Sjögren's syndrome. *Scand J Immunol* 2001; 54:133-40.
 75. Nguyen KH, Brayer J, Cha S, Diggs S, Yasunari U, Hilal G, Peck AB, Humphreys-Beher MG. Evidence for antimuscarinic acetylcholine receptor antibody-mediated secretory dysfunction in NOD mice. *Arthritis Rheum* 2000; 43:2297-306.
 76. Gao J, Cha S, Jonsson R, Opalko J, Peck A. Detection of anti-type 3 muscarinic acetylcholine receptor autoantibodies in the sera of Sjögren's syndrome patients by use of a transfected cell line assay. *Arthritis Rheum* 2004; 50(8):2615-21.
 77. Kovács L, Fehér E, Bodnár I, Marczinovits I, Nagy GM, Somos J, Boda V. Demonstration of autoantibody binding to muscarinic acetylcholine receptors in the salivary gland in primary Sjögren's syndrome. *Clin Immunol* 2008; 128(2):269-76.
 78. Kovács L, Marczinovits I, György A, Tóth GK, Dorgai L, Pál J, Molnár J, Pokorny G. Clinical associations of autoantibodies to human muscarinic acetylcholine receptor 3(213-228) in primary Sjögren's syndrome. *Rheumatology (Oxford)* 2005; 44(8):1021-5.
 79. Gachon AM, Lacazette E. Tear lipocalin and the eye's front line of defence. *Br J Ophthalmol* 1998; 82:453-5.
 80. Redl B. Human tear lipocalin. *Biochim Biophys Acta* 2000; 1482:241-8.

81. Navone R, Lunardi C, Gerli R, Tinazzi E, Peterlana D, Bason C, Corrocher R, Pucetti A. Identification of tear lipocalin as a novel autoantigen target in Sjögren's syndrome. *J Autoimmunity* 2005; 25:229-34.
82. Harley JB. Autoantibodies in Sjögren's syndrome. In: Talal N, Moutsopoulos HM, Kassan SS, editors. *Sjögren's syndrome: Clinical and Immunological Aspects*. Berlin: Springer-Verlag; 1987.
83. Asherson RA, Fei HM, Staub HL, Khamashta MA, Hughes GR, Fox RI. Antiphospholipid antibodies and HLA associations in primary Sjögren's syndrome. *Ann Rheum Dis* 1992; 51:495-8.
84. Bizzaro N, Mazzanti G, Tonutti E, Villalta D, Tozzoli R. Diagnostic accuracy of the anti-citrulline antibody assay for rheumatoid arthritis. *Clin Chem* 2001; 47:1089-93.
85. Gottenberg JE, Mignot S, Nicaise-Rolland P, Cohen-Solal J, Aucouturier F, Goetz J, Labarre C, Meyer O, Sibilia J, Mariette X. Prevalence of anti-cyclic citrullinated peptide and anti-keratin antibodies in patients with primary Sjögren's syndrome. *Ann Rheum Dis* 2005; 64:114-7.
86. Kassan SS, Moutsopoulos HM. Clinical manifestations and early diagnosis of Sjögren syndrome. *Arch Intern Med* 2004; 164:1275-84.
87. Tsokos M, Lazarou SA, Moutsopoulos HM. Vasculitis in primary Sjögren's syndrome: histologic classification and clinical presentation. *Am J Clin Pathol* 1987; 88:26-31.
88. Franquet T, Diaz C, Domingo P, Gimenez A, Geli C. Air trapping in primary Sjögren's syndrome: correlation of expiratory CT with pulmonary function tests. *J Comput Assist Tomogr* 1999; 23:169-73.
89. Bailey RR, Swainson CP. Renal involvement in Sjögren's. *N Z Med J* 1986; 99:579-80.
90. Ramos-Casals M, Anaya JM, Garcia-Carrasco M, Rosas J, Bové A, Claver G, Diaz LA, Herrero C, Font J. Cutaneous vasculitis in primary Sjögren syndrome: classification and clinical significance of 52 patients. *Medicine (Baltimore)* 2004; 83:96-106.
91. Goransson LG, Herigstad A, Tjensvoll AB, Harboe E, Mellgren SI, Omdal R. Peripheral neuropathy in primary Sjögren syndrome. *Arch Neurol* 2006; 63:1612-5.

92. Isaacson PG, Spencer J. Malignant lymphoma of mucosa-associated lymphoid tissue. *Histopathology* 1987; 11:445-62.
93. Witte T, Matthias T, Oppermann M, Helmke K, Peter HH, Schmidt RE, Tishler M. Prevalence of antibodies against alpha-fodrin in Sjögren's syndrome: comparison of 2 sets of classification criteria. *J Rheumatol* 2003; 30:2157-9.
94. Theander E, Henriksson G, Ljungberg O, Mandle T, Manthorpe R, Jacobsson LT. Lymphoma and other malignancies in primary Sjögren's syndrome: a cohort study on cancer incidence and lymphoma predictors. *Ann Rheum Dis* 2006; 65(6):795-803.
95. Jimenez S, Cervera R, Font J, Ingelmo M. The epidemiology of systemic lupus erythematosus. *Clin Rev Allergy Immunol* 2003; 25:3-12.
96. Zeher M: Sjögren-szindróma. In: Petrányi Gy. (szerk.): *Klinikai Immunológia*. 479-486.o. Medicina Kiadó, Budapest, 2000.
97. Ruiz-Irastorza G, Khamashta MA, Castellino G, Hughes GR. Systemic lupus erythematosus. *Lancet* 2001; 357:1027-32.
98. Zeher M: Sjögren-szindróma. In: Szegedi Gy, Zeher M, Bakó Gy (szerk.): *Klinikai Immunológia*. 168-182. o. Springer Kiadó, Budapest, 1999.
99. Heaton JM. Sjögren's syndrome and systemic lupus erythematosus. *Br Med J* 1959; 1:466-9.
100. Manoussakis MN, Georgopoulou C, Zintzaras E, Spyropoulou M, Sravropoulou A, Skopouli FN, Moutsopoulos HM. Sjögren's syndrome associated with systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheum* 2004; 50:882-91.
101. Sutcliffe N, Stoll T, Pyke S, Isenberg DA. Functional disability and end organ damage in patients with systemic lupus erythematosus (SLE), SLE and Sjögren's syndrome (SS), and primary SS. *J Rheumatol* 1998; 25:63-8.
102. D'Arbonneau F, Ansart S, Le Berre R, Dueymes M, Youinou P, Pennec YL. Thyroid dysfunction in primary Sjögren's syndrome: a long-term follow-up study. *Arthritis Rheum* 2003; 49:804-9.
103. Nagy G, Ölveti É, Zeher M, Marton S, Keszthelyi G. Hidroxi-metil-cellulóz (methocel) és carboxi-metil-cellulóz (CMC) alapú műnyálak alkalmazása a xerostomia kezelésében. *Fogorvosi Szemle* 1995; 88(9):299-304.

104. Willeke P, Schlüter B, Becker H, Schotte H, Domschke W, Gaubitz M. Mycophenolate sodium treatment in patients with primary Sjögren syndrome: a pilot trial. *Arthritis Res Ther* 2007; 9:R115-21.
105. Mariette X, Ravaud P, Steinfeld S, Baron G, Goetz J, Hachulla E, Combe B, Puéchal X, Pennec Y, Sauvezie B, Perdriger A, Hayem G, Janin A, Sibilia J. Inefficacy of infliximab in primary Sjögren's syndrome. *Arthritis Rheum* 2004; 50:1270-6.
106. Zandbelt MM, De Wilde P, van Damme P, Hoyng CB, Van de Putte L, Van den Hoogen F. Etanercept in the treatment of patients with primary Sjogren's syndrome: a pilot study. *J Rheumatol* 2004; 31:96-101.
107. Sankar V, Brennan MT, Kok MR, Leakan RA, Smith JA, Manny J, Baum BJ, Pillemer SR. Etanercept in Sjogren's syndrome: a twelve-week randomized, double-blind, placebo-controlled pilot clinical trial. *Arthritis Rheum* 2004; 50:2240-5.
108. Cummins MJ, Papas A, Kammer GM, Fox PC. Treatment of primary Sjögren's syndrome with low-dose human interferon alfa administered by the oromucosal route: combined phase III results. *Arthritis Rheum* 2003; 49:585-93.
109. Ship JA, Fox PC, Michalek JE, Cummins MJ, Richards AB. Treatment of primary Sjögren's syndrome patients with low-dose natural human interferon-alpha administered by the oral mucosal route: a phase II clinical trial. IFN Protocol Study Group. *J Interferon Cytokine Res* 1999; 19:943-51.
110. Pijpe J, van Imhoff GW, Spijkervet FKL, Roodenburg JL, Wolbink GJ, Mansour K, Vissink A, Kallenberg CG, Bootsma H. Rituximab treatment in patients with primary Sjögren's syndrome: An open-label phase II study. *Arthritis Rheum* 2005; 52:2740-50.
111. Devauchelle-Pensec V, Pennec Y, Morvan J, Pers JO, Daridon C, Jousse-Joulin S, Roudaut A, Jamin C, Renaudineau Y, Quintin RI, Cochener B, Youinou P, Saraux A. Improvement of Sjogren's syndrome after two infusions of rituximab (anti-CD20). *Arthritis Care Res* 2007; 57(2):310-7.
112. Steinfeld SD, Tant L, Burmeister GR, Teoh NKW, Wegener WA, Goldenberg DM, Pradier O. Epratuzumab (humanized anti-CD22 antibody) in primary Sjogren's syndrome: An open-label Phase I/II study. *Arthritis Res Ther* 2006; 8:R129.

113. Szodoray P, Jonsson R. The BAFF/APRIL system in systemic autoimmune diseases with a special emphasis on Sjogren's syndrome. *Scand J Immunol* 2005; 62:421-8.
114. Hochberg MC: Updating the American College of Rheumatology revised criteria for the classification of systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheum* 1997; 40:1725.
115. Olerup O, Zetterquist H. HLA-DR typing by PCR amplification with sequence specific primers (PCR-SSP) in 2 hours: an alternative to serologic DR typing i clinical practitce including donor-recipient matching in cadaveric transplantations. *Tissue Antigens* 1992;39(5):225-35.
116. Arnett F, Edworthy S, Bloch D, McShane D, Fries J, Cooper N, Healey L, Kaplan S, Liang M, Luthra H. The American Rheumatism Association 1987 revised criteria for the classification of rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum* 1988; 31(3):315-24.
117. Vitali C, Bombardieri S, Moutsopoulos HM, Coll J, Gerli R, Hatron PY, Kater L, Konttinen YT, Manthorpe R, Meyer O, Mosca M, Ostuni P, Pellerito RA, Pennec Y, Porter SR, Richards A, Sauvezie B, Schiodt M, Sciuto M, Schoenfeld Y, Skopouli FN, Smolen JS, Soromenho F, Tishler M, Wattiaux MJ. Assessment of the European classification criteria for Sjögren's syndrome in a series of clinically defined cases: results of a prospective multicentre study. The European Study Group on Diagnostic Criteria for Sjögren's syndrome. *Ann Rheum Dis* 1996; 55(2):116-21.
118. Zufferey P, Meyer OC, Bourgeois P, Vayssairat M, Kahn MF. Primary systemic Sjögren syndrome (SS) preceding systemic lupus erythematosus: a retrospective study of 4 cases in a cohort of 55 SS patients. *Lupus* 1995; 4(1):23-7.
119. Magro CM, Crowson AN. The cutaneous pathology associated with seropositivity for antibodies to SSA (Ro): a clinicopathologic study of 23 adult patients without subacute cutan erythematosus. *Am J Dermatopathol* 1999; 21:129-37.
120. Hietaharju A, Jantti V, Korpela M, Frey H. Nervous system involvement in systemic lupus erythematosus, Sjögren syndrome and scleroderma. *Acta Neurol Scand* 1993; 88(4):299-308.

121. Tunc R, Gonen MS, Acbay O, Hamuryudan V, Yazici H. Autoimmune thyroiditis and anti-thyroid antibodies in primary Sjogren's syndrome: a case-control study. *Ann Rheum Dis* 2004; 63(5):575-7.
122. Bakó Gy, Bíró E, Czirják L, Bodolay E, Dankó K, Kiss E, Sipka S, Szekanez Z, Szűcs G, Zeher M, Szegedi Gy. Autoimmun pajzsmirigy betegségek társulása egyéb autoimmun betegségekkel. *MBA* 1988; 51:273-5.
123. Cooper GS, Berrit C. The epidemiology of autoimmune diseases. *Autoimmun Rev* 2003; 2:119-25.
124. Mitrovic D, Popovic M, Stefanovic D, Cirkovic M, Glisic B, Pavlica L, Popovic R, Pejnovic N. Antiphospholipid syndrome in systemic connective tissue diseases. *Vojnosanit Pregl.* 1998; 55(2 Suppl):29-33.
125. Yamamoto K. Pathogenesis of Sjögren's syndrome. *Autoimmunity Rev* 2003; 13-8.
126. Lakos G, Kiss E, Regéczy N, Tarján P, Soltész P, Zeher M, Bodolay E, Szakony S, Sipka S, Szegedi Gy. Isotype distribution and clinical relevance of anti- β 2-glycoprotein-I antibodies: importance of IgA isotype. *Clin Exp Immunol* 1999; 117:574-9.
127. Manson JJ, Isenberg DA. The pathogenesis of systemic lupus erythematosus. *Neth J Med* 2003; 61:343-6.
128. Setty YN, Komatireddy GR. Antiphospholipid antibodies in systemic lupus erythematosus and the antiphospholipid syndrome. *Front Biosci* 2001; 1:207-12.
129. Veres K, Lakos G, Kappelmayer J, Zeher M. Antifoszfolipid antitestek primer Sjögren-szindrómában. *Magyar Reumatológia* 1998; 39:207-11.
130. Zeher M, Bodolay E, Czirják L, Szegedi Gy, Dankó K, Szekanez Z, Sonkoly I, Surányi P. A poliszisztémás autoimmun betegségekhez társult Sjögren-szindrómáról. A szekunder Sjögren-szindróma klinikai sajátosságai. *Magyar Reumatológia* 1990; 31:219-29.
131. Galeazzi M, Sebastiani GD, Morozzi G, Carcassi C, Ferrara GB, Scorza R, Cervera R, de Ramon Garrido E, Fernandez-Nebro A, Houssiau F, Jedryka-Goral A, Passiu G, Papasteriades C, Piette JC, Smolen J, Porciello G, Marcolongo R, European Concertee Action on the immunogenetics of SLE. HLA class II DNA typing in a large series of European patients with systemic

- lupus erythematosus: correlations with clinical and autoantibody subsets. *Medicine (Baltimore)* 2002; 81(3): 169-78.
132. 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(2):124-8.
 133. Sawalha AH, Potts R, Schmid WR, Scofield RH, Harley JB. The genetics of primary Sjögren's syndrome. *Curr Rheumatol Rep* 2003; 5(4):324-32.
 134. Loiseau P, Lepage V, Djelal F, Busson M, Tamouza R, Raffoux R, Menkes CJ, Meyer O, Charron D, Goldberg D. HLA class I and class II are both associated with the genetic predisposition to primary Sjögren syndrome. *Hum Immunol* 2005; 62(7):725-31.
 135. Maeno N, Takei S, Imanaka H, Oda H, Yanagi K, Hayashi Y, Miyata K. Anti- α -Fodrin Antibodies in Sjögren's Syndrome in Children. *J Rheumatol* 2001; 28:860-4.
 136. Takahashi K., Tatsuzawa O., Yanagi K., Hayashi Y., Takahashi H. Alpha-fodrin auto-antibody in Sjögren syndrome and other auto-immune diseases in childhood. *Eur J Pediatr* 2000; 160:520-1.
 137. Aichinger G, Fill H, Wick G. In situ immune complexes, lymphocyte subpopulations, and HLA-DR-positive epithelial cells in Hashimoto thyroiditis. *Lab Invest* 1985; 52:132-40.
 138. Youinou P, Devauchelle V, Hutin P, LeBerre R, Saraux A, Pers JO. A conspicuous role for B cells in Sjögren's syndrome. *Clin Rev Allergy Immunol* 2007;32(3):231-7.
 139. Witte T, Bierwirth J, Schmidt RE, Matthias T. Antibodies against α -fodrin are associated with dry eyes and mouth in the general population. *J Rheum* 2006; 33(8):1713.
 140. Ishimura K, Senda T, Kitajima K, Fujita H, Fujio Y, Sobue K. Immunocytochemical localization of caldesmon (a non-erythroid spectrin-like protein) in thyroid glands of normal and TSH-treated rats. *Histochemistry* 1987; 86:537-9.
 141. Gabrion JB, Barriere H, Nguyen Than Dao B, Chambard M, Mauchamp J, Regnouf F, Pradel LA. Absence of fodrin (spectrin-like protein) under the

pseudopod membran in stimulated thyroid cells. *Eur J Cell Biol* 1990;52:282-90.

142. Kahaly GJ, Bang H, Berg W, Dittmar M. Alpha-fodrin as a putative autoantigen in Graves' ophthalmopathy. *Clin Exp Imm* 2005; 140:166-72.

VIII. Tárgyszavak

Tárgyszavak: Sjögren-szindróma, szisztémás lupus erythematosus, α -fodrin elleni autoantitestek, Hashimoto-thyreoiditis, szekréciózavar, autoantitestek

Keywords: Sjögren's syndrome, systemic lupus erythematosus, autoantibodies to α -fodrin, Hashimoto-thyroiditis, secretion disorder, autoantibodies

IX. Köszönetnyilvánítás

Mindenekelőtt Zeher Margit professzornőnek tartozom köszönettel, aki hallgatókoromban gyakorlatvezetőként keltette fel érdeklődésemet az immunológia iránt, ezután tanszékvezetőmként, osztályvezetőmként majd klinikaigazgatóként is folyamatosan motivált abban, hogy mind általános belgyógyászati, mind immunológiai tudásomat napról napra mélyítsem, ugyanakkor arra is megtanított, hogy a tudományos munka mellett a klinikai munka precíz, igényes végzése is legalább ilyen fontos.

Szegedi Gyula akadémikus professzor Úrnak egyrészt azt köszönöm, hogy felvett a Klinikára, másrészt azt, hogy folyamatosan csiszolja elméleti immunológiai tudásomat, valamint azt is, hogy „olvasnivalóról“ gondoskodva igyekszik irányítani figyelmemet az érdeklődési körömbé tartozó témák újdonságai felé.

Csípő Istvánnak és Kapitány Anikónak a tudományos munkám laboratóriumi részében nyújtott segítséget köszönöm.

Emellett köszönetet mondok Bakó Gyula professzor Úrnak mint korábbi klinikaigazgatómnak, társszerzőimnek, kollegáimnak, barátaimnak.

Hálásan köszönöm azoknak a betegeknek és kontroll személyeknek a segítségét, akik akár „csak“ egy-két kémcső vérmintával, akár egy soron kívüli beutazással, kérdőív kitöltésével járultak hozzá munkám sikeréhez.

Hodosi Katalinnak a technikai segítségért tartozom köszönettel.

Családomnak pedig támogató és állhatatos szeretetüket, folytonos biztatásukat, mellettem való kitartásukat köszönöm.

Publikáció:

Az értekezést megalapozó közlemények jegyzéke:

1. **Szanto A**, Szodoray P, Kiss E, Kapitany A, Szegedi Gy, Zeher M: Clinical, serological and genetic profiles of patients with associated Sjögren's syndrome and systemic lupus erythematosus Hum Immunol 2006 Nov;67(11): 924-30.
IF: 2,605
2. **Szanto A**, Csipo I, Horvath IF, Biro E, Szodoray P, Zeher M: Autoantibodies to alfa-fodrin in patients with Hashimoto thyroiditis and Sjögren's syndrome: possible markers for a common secretory disorder. Rheumatol Int. 2008; 28(11):1169-72.
IF: 1,27
3. **Szántó A.**, Csípő I., Zeher M.: Alfa-fodrin elleni autoantitestek előfordulása Sjögren-szindrómás betegeinknél. Magyar Immunológia 2003;2(2):40-44.
4. **Szántó A**, Kiss E, Sas A, Szegedi Gy és Zeher M: Szisztémás lupus erythematosus és Sjögren-szindróma társult eseteinek elemzése (Orv Hetil 2005;146 (50): 2533-8.
5. Zeher M, Csípő I, Bacskó Gy, **Szántó A**. Autoantibodies against Alpha-fodrin in patients with Sjögren's syndrome. Advances in immunopathology & respiratory allergy 2005;113-115. ISBN 88-7587-166-3
6. **Szántó A.**, Csípő I. és Zeher M: Sensitivity and specificity of anti-alfa-fodrin antibodies in primary Sjögren's Syndrome. J Rheumatol. 2005 Jan;32(1):197; author reply 197-8.
IF: 3,010

Impakt faktor: **3,875 (+3,010)**

A PhD témájához szorosan nem kapcsolódó közlemények időrendi jegyzéke:

1. **Szántó A.**, Szegedi A., Zeher M.: Az autoimmun urticariáról – esetismertetések tükrében. *Allergológia és Klinikai Immunológia* 2003; 6:172-176.
2. **Szántó A.**: Biológiai terápia vasculitisekben – cikkreferátum. *Magyar Immunológia* 2003; 2(4):46-7.
3. **Szántó A.**, Veisz R, Krenács L, Csiki Z, Griger Z, Zeher M: Korai fázisban felismert Takayasu-arteritis. *LAM* 2006;16(8-9):762-767.
4. Centola M, Frank MB, Bolstad AI, Alex P, **Szanto A**, Zeher M, Hjelmervik TO, Jonsson R, Nakken B, Szegedi G, Szodoray P. Genome-scale assessment of molecular pathology in systemic autoimmune diseases using microarray technology: a potential breakthrough diagnostic and individualized therapy-design tool. *Scand J Immunol.* 2006 Sep;64(3):236-42. Review.
IF: 2,090
5. Szodoray P, Koczok K, **Szanto A**, Horvath IF, Nakken B, Molnar I, Zeher M: Autoantibodies to novel membrane and cytosolic antigens of the lacrimal gland in primary Sjögren's syndrome. *Clin Rheumatol* 2008 Feb;27(2):195-9.
IF: 1,644
6. Szabo N, Csiki Z, **Szanto A**, Danko K, Szodoray P, Zeher M: Functional and morphological evaluation of hand microcirculation with nailfold capillaroscopy and laser Doppler imaging in Raynaud's and Sjögren's syndrome and poly/dermatomyositis. *Scand J Rheumatol* 2008 Jan-Feb 37(1):23-9.
IF: 2,640
7. Horvath IF, **Szanto A**, Csiki Z, Szodoray P, Zeher M: Intrapulmonary rheumatoid nodules in a patient with long-standing rheumatoid arthritis treated with leflunomide. *Pathol Oncol Res* 2008; 14(1):101-4.
IF: 1,272

Összesített impakt faktor: **11,521**