

EGYETEMI DOKTORI (PhD) ÉRTEKEZÉS TÉZISEI

**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

DEBRECEN

2008

I. Bevezetés

A Sjögren-szindróma

A Sjögren-szindróma (SS) a szisztémás autoimmun betegségek közé tartozó krónikus autoimmun exocrinopathia, melynek jelenleg primer (glandularis és extraglandularis tünetek együttese-pSS) és szekunder (egyéb szisztémás autoimmun kórképpel történő társulás-sSS) formáját különböztetjük meg.

Glandularis tünetek közül leggyakoribb a keratoconjunctivitis sicca, xerostomia és kétoldali, aszimmetrikus parotidduzzanat jelenléte, emellett gyakorlatilag minden exokrin mirigy funkciócsökkenéséből adódó tünetek előfordulhatnak. Az extraglandularis tünetek közül a non-erosiv polyarthrititis, myositis, Raynaud-szindróma, tubulointerstitialis nephritis, polyneuropathia és cutan vasculitis érdemel említést. Legnagyobb jelentőségű szövödménye a malignus lymphoma kialakulása.

A Sjögren-szindróma diagnózisa napjainkban a 2002-ben alkotott Amerikai-Európai konszenzus klasszifikációs rendszer alapján történik, ennek alapján vagy a betegségre jellegzetes kismirigy biopsziás eltérések, vagy a Ro/SS-A és/vagy La/SS-B elleni autoantitestek kimutatására szükség van a kórkép igazolásához.

A patogenezis teljes egészében ma sem ismert, az azonban bizonyos, hogy a betegség multifaktoriális eredetű: többlépcsős folyamat vezet az exokrin mirigyek szelektív károsodásához. A genetikai predispozíció (elsősorban HLA-DR és DQ allélek) mellett a thymusban szelekciós folyamatainak, az autoreaktív T-sejtek kiszűrésének károsodása is fontos szerepet kap, ezt vírusinfekciók triggerelhetik. Ennek eredményeképpen a glandularis epithelsejtek megváltozott autoantigénjei ellen autoimmun válasz indulhat. A következményes szövetkárosodás krónikus gyulladáshoz, fibrózishoz és a fiziológiás funkció elvesztéséhez vezet. Sejtadhéziós molekulák fokozott expressziója biztosítja az érintett mirigyek lymphocytás infiltrációját és az autoantitestek fokozott termelését okozó poliklonális B-sejt aktivációt.

A pSS-ra legjellegzetesebb autoantitestek a Ro/SS-A és a La/SS-B antigének elleni autoantitestek. Jelenlétük a hosszabb betegségfennállás mellett az extraglandularis tünetek gyakoribb jelenlétét is feltételezi. Az anti-Ro/SS-A prevalenciája primer Sjögren-szindrómás betegek között mintegy 95%, az anti-La/SS-B pedig 87%-ukban fordul elő.

Szenzitivitásuk mellett specificitásuk jóval alacsonyabb: mindkét autoantitest előfordul szisztémás lupus erythematosusban (SLE), rheumatoid arthritiszben (RA), ritkábban egyéb autoimmun kórképekben is.

A fodrin ubikviter fehérje, mely a krómaffin sejtek széli részén helyezkedik el, és a szekréciónban tölt be fontos szerepet. α és β alegységekből álló aktinotróp fehérje, mely a citoskeleton része, és Fas-mediált apoptózis során calcium-által aktivált proteinek (ún. calpainok) és a caspase családba tartozó cisztein-proteázok hasíthatják. A hasítás eredményeként keletkezik az α -fodrin 120 kDa molekulatömegű fragmentje, amely ellen autoantitestek képződhetnek. Az α -fodrin elleni autoantitestek (aAF) 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. 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, illetve, hogy szignifikánsan gyakrabban fordulnak elő pSS-ban, mint SLE-hez vagy RA-hoz asszociált sSS-ban. A legutóbbi adatok szerint az α -fodrin elleni autoantitesteknek nincs különösebb diagnosztikus értékük a Sjögren-szindróma igazolásában, alacsony szenzitivitásuk miatt. Abban azonban egységesek a vizsgálatok eredményei, hogy a fodrin és az apoptotikus folyamatok között szoros összefüggés van.

Sjögren-szindróma társulása SLE-vel

Az SLE olyan szisztémás autoimmun betegség, amely a bőr és valamennyi belső szerv autoimmun patomechanizmusú gyulladásával járhat. Jellemzője a remissziókkal és exacerbációkkal tarkított kórlefolyás, a klinikai tünetek sokszínűsége, valamint számos autoantitest jelenléte, melyek közül legjellemzőbb a duplaszálú DNS-sel szembeni autoantitest. SLE-ben gyakran fordulnak elő siccás tünetek, ez azonban a 2002-es Amerikai-Európai konszenzus kritériumrendszer alapján nem azonos a két betegség „igazi” társulásával: 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, addig utóbbi esetben a két betegség diagnosztikus kritériumai külön-külön is jelen

vannak. SLE-s betegek között a Sjögren-szindróma prevalenciája 8-30% a különböző tanulmányok eredményei szerint.

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.

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 pozitívitás az általunk vizsgált Sjögren-szindrómához társult illetve anélküli Hashimoto-thyreoiditises betegekben?
7. Van valamilyen kapcsolat a Sjögren-szindróma és a Hashimoto-thyreoiditis szekréciós rendellenességeinek patogenezise és az α -fodrin elleni autoantitestek jelenléte között?

II. Metodika

Betegek és módszerek

II/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 (SS-SLE) esetek felkutatására. A diagnózis előbbi esetben az Amerikai Reumatológus Társaság (ACR), utóbbi esetben az Európai-Amerikai konszenzus kritériumrendszer alapján történt. 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), haematológiai (anaemia, leukopenia, lymphopenia, thrombocytopenia) eltérések jelenlétét.

Genetikai vizsgálat

EDTA-val alvadásgátolt vér buffy coat-jából végeztünk DNS izolálást, majd polimeráz láncreakció alapú HLA-DRB tipizálás történt. A HLA-DQ altípusok meghatározása DQB1*02, DQB1-03, DQB1*04, DQB1*05 és DQB1*06 kitek használatával történt. A HLA genotípusokat 2%-os agaróz gél elektroforézis során nyert polimeráz láncreakciós minta alapján határoztuk meg. A különböző DNS-sávokat Alpha Imager MultiImage fénykabin segítségével detektáltuk.

II/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 ACR megfelelő klasszifikációs kritériumrendszere szerint történt. Mivel ezek a mérések 2002 előtt történtek, a Sjögren-szindróma diagnózisához az akkor érvényben lévő European Community Study Group (ECSG) klasszifikációs kritériumrendszerét használtuk.

II/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.

Autoantitestek szerológiai vizsgálata

Az α -fodrin elleni IgA és IgG izotípusú antitestek kimutatása kereskedelmi forgalomban lévő ELISA kitékkel történt, csakúgy, mint az anti-Ro/SS-A és az anti-La/SS-B antitesteké. 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 kitekkel igazoltuk. Cut-off érték aTG esetében 225 IU/ml, aTPO esetében pedig 35 IU/ml volt.

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 Fisher-féle exact teszttel és chi-négyzet próbával elemeztük. A 0,05 alatti p értékeket fogadtuk el statisztikailag szignifikánsnak. A korreláció-analízist Spearman-teszttel végeztük.

III. Eredmények

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 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
Bőrérintettség (%)	50	12	52	<0,01	0,837	<0,01
APS (%)	17,85	2	20	<0,01	0,778	<0,01

Rövidítések: PIR= perifériás idegrendszer, KIR = központi idegrendszer,

APS= antifosfolipid szindróma

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: Vércéltérések 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 ±15,2 év) betegekhez képest. A két utóbbi csoport átlagéletkora között is statisztikailag jelentős volt az eltérés - az SLE-s betegek voltak a legfiatalabbak.

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. 8 esetben (15,0%) a Sjögren-szindróma indult előbb az SLE-nél, 1-18 évvel. 22 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, izomérintettség 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.

Antifoszfolipid-szindróma, vese-, tüdő- központi idegrendszeri- és bőrérzettség 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. Mindkétféle 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 mennyiségben volt jelen a primer Sjögren-szindrómásoknál, mint bármely másik csoportban. Legkisebb titer az SLE-s betegekénél tapasztaltunk. Antinukleáris faktor legkisebb gyakorisággal a Sjögren-szindrómások esetében fordult elő, ettől szignifikánsan nagyobb arányban találtunk pozitivitást 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, 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 vérképeltérések azonban szignifikáns mértékben ritkábbak voltak a Sjögren-szindrómások esetében. A négy vizsgált antifoszfolipid autoantitest közül három (anti-kardiolipin IgG és IgM, anti- β_2 GPI IgG) esetén az antifoszfolipid-szindróma előfordulásához 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.

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).

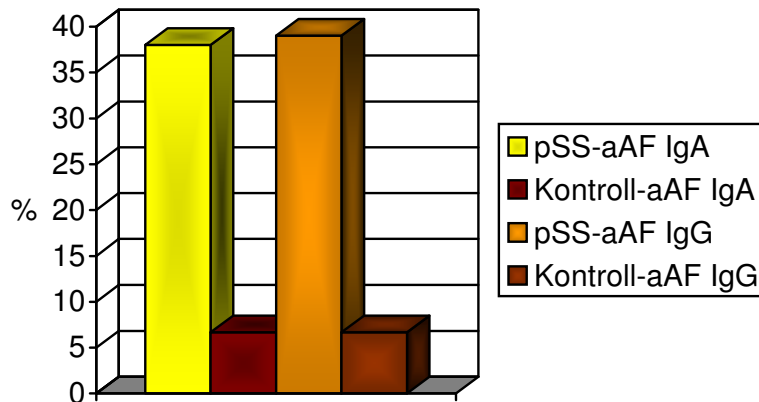
HLA allél	<u>SS-SLE</u>	<u>SS</u>	<u>SLE</u>	P érték		
	(n=33)	(n=41)	(n=28)	<u>SS-SLE</u> <u>SS</u> vs	<u>SS-SLE</u> <u>SLE</u> vs	<u>SS</u> vs <u>SLE</u>
DRB1*1501	1	1	0	1,000	-	-
DQB1*0602	5	4	7	0,501	0,335	0,106
DRB1*0301	1	1	1	1,000	1,000	1,000
DQB1*0502	5	5	6	0,744	0,525	0,334
DQB1*0201	15	18	12	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 ($r=0,464$, $p=0,01$), 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 $r=0,342$, $p=0,001$).

III/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 (1. ábra).



1. 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.

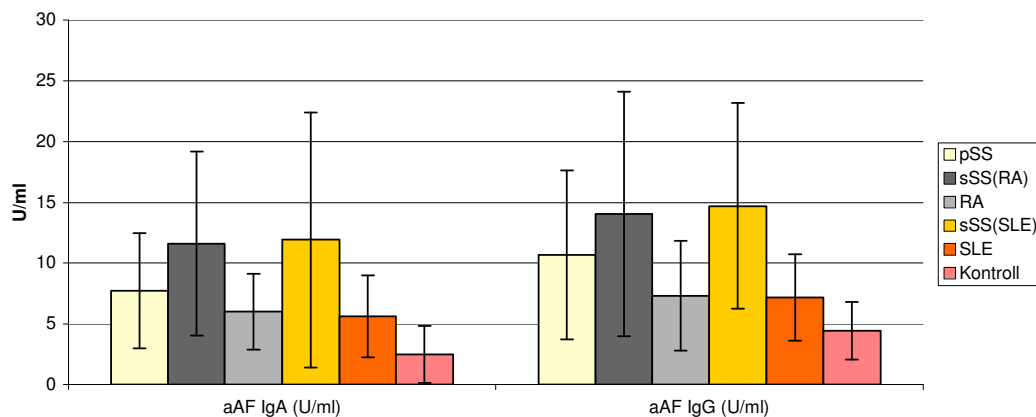
Az eredmények áttekintő összefoglalása az 5. táblázatban látható:

	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 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.

Az α -fodrin elleni autoantitestek szérumszintje az egyes csoportokban a következőképpen alakult (2. ábra):



2. 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.

III/c. Sjögren-szindróma és Hashimoto-thyreoiditis

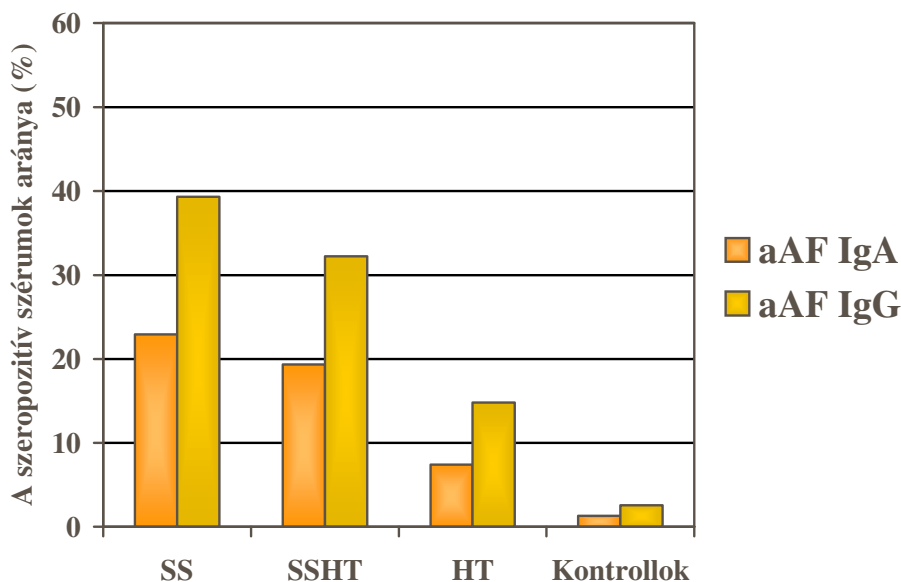
A betegek átlagéletkora $57,75 \pm 12,65$ év volt a primer Sjögren-szindrómás csoportban, $47,78 \pm 13,70$ év a Hashimoto-thyreoiditises betegcsoportban, $59,87 \pm 10,73$ év

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 pozitívnek (3. ábra).

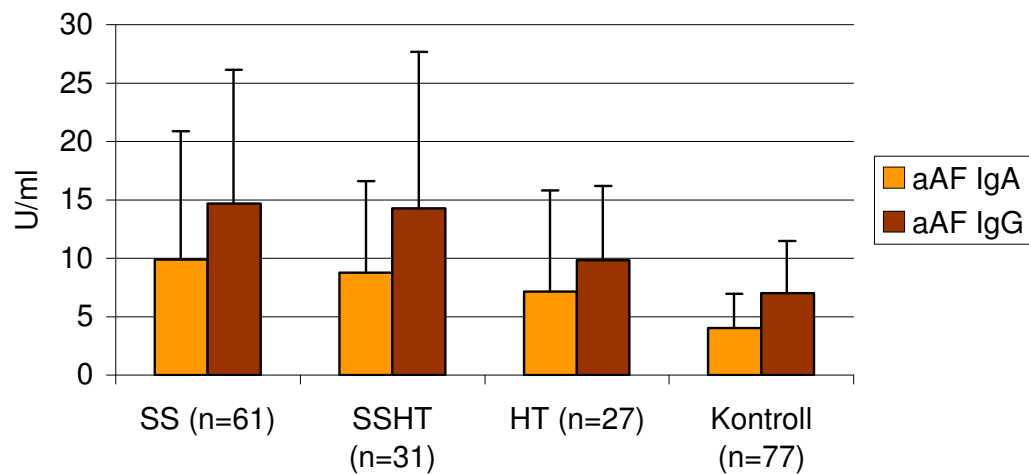


3. ábra: aAF IgA és aAF IgG előfordulása az egyes csoportokban

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.

Az aAF pozitívítást vizsgálva a következőkre derült fény: 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 kontrollszérumokban, 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 (4. ábra).



4. 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.

IV. Megbeszélés

IV/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.

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.

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. 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 betegeknél.

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.

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.

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 tekintve szisztémás autoimmun betegség, mivel általános sejtmagalkotók (Ro illetve La antigén) ellen indul autoantitest termelődés, klinikumát tekintve azonban organspecifikus jegeket hordoz, elsősorban az exokrin mirigyek károsodását okozva. Mind a primer Sjögren-szindrómára, mind a Sjögren-szindróma és az SLE társulására egy bizonyítottan organpecifikus 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.

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

A fent említett görög munkacsoport immungenetikai 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. 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.

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 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 főlöszleges) 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 diagnózist. 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 kritériumnak a revideálása és specifikusabbá tétele.

IV/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. A 120 kDa α -fodrin elleni autoantitest fiatalabb életkorban jelentkezik, mint az anti-Ro/SS-A és anti-La/SS-B autoantitestek, ezért értékes segítséget nyújthat a korai diagnózishoz.

Watanabe és szerzőtársai 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. 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.

Több munkacsoporttal hasonló eredményre jutottunk az α -fodrin elleni antitestek viszonylag magas specificitását és alacsony szenzitivitását illetően. 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.

IV/c. Sjögren-szindróma és Hashimoto-thyreoiditis

Vizsgálatunk eredménye szerint az aAF antitestek szérum szintje 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 szérum szintjük között (kivéve a Sjögren-szindrómás és a Hashimoto-thyreoiditises betegcsoport aAF IgG izotípusa közötti különbséget), arra enged következtetni, hogy a fodrinnak szerepe lehet a szekréciónban nemcsak exokrin (Sjögren-szindróma), hanem endokrin (Hashimoto-

thyreoiditis) glanduláris folyamatokban is, valamint, hogy az aAF jelenléte a szekretoros rendellenességek markereként szolgálhat. Természetesen nem minden szekréción zavar jelez, hanem a szekréción 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. Később elsősorban szenzitivitását, egyesek azonban specificitását sem tartották ehhez megfelelőnek 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. 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. Miyazaki és munkacsoportja igazolta, hogy az α -fodrin N-terminális fragmentuma mediálja az autoimmun reakciók in vivo immunregulációját Sjögren-szindrómában.

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 háttérében. Ezen eredmény alapján az aAF-eknek nem csak az autoimmun exokrinopathiához vezető szekréción zavarokhoz, hanem az egyéb tényezők (pl. gyógyszermellékhatások, 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 hormonszekréción kulcslépésében 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. 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.

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 készítheti a klinikust, hogy a megfelelő szubsztitúciós kezelést mihamarabb elkezdje.

V. Összefoglalás

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

1. A DE OEC III. Belklinikájának Klinikai Immunológia Tanszékén gondozott 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 szubsztitúciós terápia elkezdésének szükségességét vonja maga után.

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**

Előadások, poszterek:

Szántó A, Zeher M. Vasculitisek Sjögren-szindrómában. MAKIT Kongresszus, Sopron, 2002

Szántó A, Horváth I, Szodoray P, Zeher M. Sjögren-szindróma és cryopathiás vasculitis. Magyar Belgyógyász Társaság Észak-Kelet-Magyarországi Szakcsoport Nagygyűlése, Eger, 2002.

Szántó A, Csípő I, Zeher M. Alfa-fodrin elleni antitestek Sjögren-szindrómás betegeinkben. MAKIT Eger, 2003.

Szántó A, Csípő I, Zeher M. Az alfa-fodrin elleni autoantitestek jelentősége Sjögren-szindrómában. TAIM Alapítvány Tudományos Kongresszusa, Debrecen, 2003.

Szántó A, Csípő I, Zeher M. Alfa-fodrin elleni autoantitestek Sjögren-szindrómás betegeinkben. Magyar Belgyógyász Társaság Észak-Kelet-Magyarországi Szakcsoport Nagygyűlése, Debrecen, 2003.

Szántó A, Csípő I, Zeher M. Alfa-fodrin elleni autoantitestek jelentősége Sjögren-szindrómában. Magyar Reumatológusok Egyesületének 75. Vándorgyűlése, Szeged, 2003. Poszter.

Szántó A, Csípő I, Zeher M. Alfa-fodrin izotípusok összefüggése a Sjögren-szindróma tüneteivel. MAKIT Kongresszus, Keszthely, 2004.

Szántó A, Csípő I, Zeher M. Alfa-fodrin izotípusok meghatározásának jelentősége: összefüggésük a Sjögren-szindróma tüneteivel. MRE Vándorgyűlés, Budapest, 2004.

Szántó A, Kiss E, Szegedi Gy, Zeher M. Szisztémás lupus erythematosus és Sjögren-szindróma társulása. MAKIT Kongresszus, Debrecen, 2005.

M Zeher, I Csípő, G Bacskó, **A Szántó**. Autoantibodies against alpha-fodrin in patients with sjögren's syndrome. III. World Congress on Immunopathology, Thailand, Pattaya, 2005. Poster.

Szántó A, Szodoray P, Kapitany A, Kiss E, Szegedi Gy, Zeher M. Association of Sjögren's syndrome and systemic lupus erythematosus. International Symposium on Sjögren's syndrome, Washington, 2006 (poster)

Szántó A, Veisz R, Krenacs L, Csiki Z, Griger Z, Zeher M. Korai fázisban felismert Takayasu-arteritis. MAKIT Kongresszus, Gyula, 2006.

Szántó A, Zeher M. A Takayasu arteritisről, egy esetismertetés kapcsán. III. Debreceni Belgyógyászati Napok, 2006.

Szántó A, Veisz R, Krenacs L, Csiki Z, Griger Z, Zeher M. Korai fázisban felismert Takayasu arteritis. MRE Vándorgyűlés, Debrecen, 2006. Poszter

Szántó A, Horváth I, Csípő I, Szodoray P, Zeher M. Alfa-fodrin elleni antitestek Sjögren-szindrómában és Hashimoto-thyreoiditisben. MAKIT Kongresszus, Balatonalmádi, 2007.

Szántó A, Csípő I, Szodoray P, Zeher M. Alfa-fodrin elleni antitestek: közös marker a szekréciós rendellenességekre? MRE Vándorgyűlés, Szeged, 2007.

M Zeher, IFanny Horvath, **A Szanto**, P Szodoray. Autoimmune thyroid diseases in 479 Hungarian patients with primary Sjögren's syndrome. International Congress of Immunology, Rio De Janeiro, 2007.