

EGYETEMI DOKTORI (PhD) ÉRTEKEZÉS

**A PRIMER SJÖGREN-SZINDRÓMA SZERVI
MANIFESZTÁCIÓI, KLINIKAI LEFOLYÁSA ÉS
PATOGENEZISÉNEK EGYES KÉRDÉSEI**

DR. HORVÁTH ILDIKÓ FANNY

TÉMAVEZETŐ:

PROF. DR. ZEHER MARGIT



DEBRECENI EGYETEM

**PETRÁNYI GYULA KLINIKAI IMMUNOLÓGIAI ÉS ALLERGOLÓGIAI
DOKTORI ISKOLA**

2014

TARTALOMJEGYZÉK

Rövidítések jegyzéke	..4. oldal
1. Bevezetés	..8. oldal
2. Irodalmi áttekintés	..9. oldal
2.1. Epidemiológia, definíció, alcsoportok	..9. oldal
2.2. Etiológia és pathomechanizmus	..9. oldal
2.2.1. Genetikai predispozíció	10. oldal
2.2.2. Környezeti tényezők	11. oldal
2.2.3. A „homing” folyamat szereplői, adhézis molekulák, kemokinek	12. oldal
2.2.4. Infiltráló sejtek és funkcióik, ectopiás centrum germinatívumok	13. oldal
2.2.5. Hormonális tényezők	16. oldal
2.2.6. Glandularis tényezők	17. oldal
2.3. A primer Sjögren-szindróma klinikai tünetei	17. oldal
2.3.1. Glandularis tünetek	17. oldal
2.3.2. Extraglandularis, szisztémás tünetek	19. oldal
2.3.2.1. Mozgásszervi és bőrtünetek	19. oldal
2.3.2.2. Gastrointestinalis manifesztációk	20. oldal
2.3.2.3. Máj- és pancreas érintettség	21. oldal
2.3.2.4. Húgyuti manifesztációk	21. oldal
2.3.2.5. Központi és perifériás idegrendszeri érintettség	23. oldal
2.3.2.6. Vérképzőszervi eltérések	23. oldal
2.4. A primer Sjögren-szindróma diagnózisa	24. oldal
2.5. Célkitűzések	28. oldal
3. Betegek és módszerek	29. oldal
3.1. Betegek	29. oldal
3.1.1. A primer Sjögren-szindrómában megjelenő thyreoiditisek vizsgálatába bevont betegek	29. oldal
3.1.2. A Sjögren-szindróma nemi differenciáinak vizsgálatába bevont betegek	29. oldal
3.1.3. A Sjögren-szindróma kialakulását, kórlefolyását és kimenetelét befolyásoló tényezők meghatározásának vizsgálatába bevont betegek	30. oldal
3.1.4. Az A-, D-, E- vitaminok immunmodulatorikus funkciójának vizsgálatába bevont betegek	30. oldal
3.2. Módszerek	31. oldal
3.2.1. A thyreoiditisek megjelenésének vizsgálati módszerei primer Sjögren-szindrómában	31. oldal

3.2.1.1. Laboratóriumi és immunszerológiai vizsgálatok.....	31. oldal
3.2.1.2. Pajzsmirigy UH és szövettani mintavétel	32. oldal
3.2.1.3. A vizsgálati eredmények értékelése.....	32. oldal
3.2.1.4. Statisztikai elemzés.....	33. oldal
3.2.2. A Sjögren-szindróma nemi differenciáinak vizsgálatakor	
alkalmazott módszerek	34. oldal
3.2.2.1. Glandularis tünetek vizsgálati módszerei	34. oldal
3.2.2.2. Extraglandularis tünetek vizsgálati módszerei	34. oldal
3.2.2.3. Immunszerológiai vizsgálatok	36. oldal
3.2.2.4. Statisztikai elemzés	37. oldal
3.2.3. A Sjögren-szindróma kialakulását, kórlefolyását és kimenetelét	
befolyásoló tényezők azonosításának módszerei	37. oldal
3.2.3.1. Klinikai manifesztációk vizsgálati módszerei	37. oldal
3.2.3.2. Immunszerológiai vizsgálatok	39. oldal
3.2.3.3. Statisztikai elemzés.....	39. oldal
3.2.4. A-, D-, E-vitaminok immunmodulatorikus funkciójának vizsgálati	
módszerei.....	40. oldal
3.2.4.1. A szérum A-, E- és D-vitamin szintjeinek meghatározása ...	40. oldal
3.2.4.2. Lymphocytá alcsoportok és aktivált T-sejtek meghatározása	41. oldal
3.2.4.3. CD4+ T-sejt alcsoportok meghatározása.....	42. oldal
3.2.4.4. CD4+, CD25+, bright FoxP3 Treg sejtek meghatározása	43. oldal
3.2.4.5. Szérum citokinek meghatározása	44. oldal
3.2.4.6. Anti-SS-A, anti-SS-B autoantitestek meghatározása	44. oldal
3.2.4.7. Statisztikai elemzés.....	44. oldal
4. Eredmények	45. oldal
4.1. A thyreoiditisek primer Sjögren-szindrómában való megjelenésének vizsgálati	
eredményei	45. oldal
4.1.1. Hashimoto-thyreoiditis megjelenése primer Sjögren-szindrómában ..	46. oldal
4.1.2. Graves-Basedow-kór megjelenése primer Sjögren-szindrómában	51. oldal
4.2. A Sjögren-szindróma nemi differenciáinak vizsgálati eredményei	53. oldal
4.2.1. Vezető extraglandularis manifesztációk és társult betegségek	
primer Sjögren-szindrómás nők és férfiak körében	53. oldal
4.2.2. Immunszerológiai jellegzetességek nemi differenciái primer Sjögren-	
szindrómában.....	55. oldal
4.3. A Sjögren-szindróma kialakulását, kórlefolyását és kimenetelét befolyásoló	
tényezők elemzésének eredményei	56. oldal

4.3.1. Demográfiai tényezők a vizsgált primer Sjögren-szindrómás betegpopulációban	56. oldal
4.3.2. Vezető klinikai tényezők és azok megjelenési ideje a vizsgált primer Sjögren-szindrómás populációban	57. oldal
4.3.3. A vizsgált primer Sjögren-szindrómás populáció immunszerológiai jellegzetességei	60. oldal
4.3.4. A vizsgált primer Sjögren-szindrómás betegpopuláció túlélési és mortalitási mutatói, vezető halálokai	61. oldal
4.4. Az A-, D-, E-vitaminok immunmodulatorikus funkciójának vizsgálati eredményei	67. oldal
4.4.1. A szérum A-, E- és D-vitamin szintjei	67. oldal
4.4.2. A szérum A-, D-, E-vitamin szintjeinek hatása a lymphocytá alcsoportokra és a citokin szintekre.....	68. oldal
5. Megbeszélés.....	71. oldal
5.1. A thyreoiditisek primer Sjögren-szindrómában való megjelenésének vizsgálata során levont következtetések.....	71. oldal
5.2. A Sjögren-szindróma nemi differenciáinak vizsgálata során levont következtetések	72. oldal
5.3. A Sjögren-szindróma kialakulását, kórlefolyását és kimenetelét befolyásoló tényezők meghatározása során levont következtetések.....	74. oldal
5.4. Az A-, D-, E-vitaminok immunmodulatorikus funkciójának vizsgálata során levont következtetések.....	77. oldal
6. Összefoglalás.....	79. oldal
6. Summary	80. oldal
7. Irodalomjegyzék	81. oldal
7.1. Hivatkozott közlemények jegyzéke	81. oldal
7.2. Saját közlemények jegyzéke	92. oldal
7.2.1. Az értekezés alapjául szolgáló közlemények.....	92. oldal
7.2.2. További közlemények	93. oldal
8. Tárgyszavak/keywords	96. oldal
9. Köszönetnyilvánítás	97. oldal
10. Függelék – Az értekezés alapjául szolgáló közlemények	98. oldal

RÖVIDÍTÉSEK JEGYZÉKE

AECC	Amerikai-Európai Konszenzus Kritériumok
AIDS	szerzett immunhiányos tünetegyüttes
AIH	autoimmun hepatitis
AITD	autoimmun pajzsmirigy betegségek
AMA	antimitokondriális antitest
ANA	antinukleáris antitest
ANCA	neutrophil citoplazmatikus antigének elleni antitestek
ANF HEp-2	antinukleáris faktor humán epithelioma sejtvonal
anti-β2GPI	béta 2-glycoprotein I-elleni antitest
anti-CCP	ciklikus citrullinált peptid elleni antitest
anti-dsDNA	kettősszálú DNS elleni antitest
anti-TG	anti-thyreoglobulin antitest
anti-TPO	pajzsmirigy peroxidáz elleni autoantitest
α-TTP	alpha-tocopherol-transzfer protein
AP	alkalikus foszfatáz
APA	parietalis sejt elleni antitest
APC	antigén prezentáló sejt
APRIL	proliferáció indukciós ligand
APS	antifoszfolipid-szindróma
α-TTP	alfa-tokoferol-transzfer protein
BAFF/BLys	B-sejt aktiváló faktor/B-lymphocyta stimuláló faktor
Bcl-2	B-sejtes lymphoma apoptózis regulátor gén 2
BDCA	(vér) dendritikus sejt antigén
BLK	B-lymphocyta eredetű tyrozin-kináz
BUT	könnyfilm-felszakadási próba (break-up time)
C3, C4	komplement 3 és 4
CD	sejtvonal specifikus differenciációs antigén
CH50	klasszikus komplement útvonal aktivitás
CK	kreatin-kináz
CMV	cytomegalovírus
CTLA4	citotoxikus T-lymphocyta asszociált protein 4
CXCR, CXCL	C-X-C kemokin receptor és annak ligandja

(p, m) DC	(plasmocytoid, myeloid) dendritikus sejt
DE KK	Debreceni Egyetem Klinikai Központ
DHEA(S)	dehidro-epiandroszteron (-szulfát)
EBV	Epstein-Barr vírus
EDTA	etilén-diamin-tetraecetsav
EGM	extraglandularis manifesztáció
ELISA	enzim-kapcsolt immunosorbent assay
EMG	elektromiográfia
ENA	extrahálható nukleális antigének elleni antitest
FITC	fluoreszcein izotiocianát
FNAB	vékonytű aspirációs biopszia
ft4	szabad thyroxin
ft3	szabad trijód-tyronin
GB	Graves-Basedow-thyreoiditis
GERD	gastro-oesophagealis reflux
GGT	gamma-glutamil transzferáz
GN	glomerulonephritis
GOT	glutamát-oxálacetát-transzamináz
GPT	glutamát-piruvát-transzamináz
GPIIb/IIIa, GPIb/IX	thrombocyta membrán glikoproteinek
GTF2I	általános transzkripció faktor 2
GVHD	graft-versus-host betegség
GWAS	teljes genom asszociációs vizsgálat
HCV	hepatitis C vírus
HHV-6, -8	humán herpesz vírus-6, -8
HIV	humán immundeficiencia vírus
HLA	humán leukocita antigén
HPLC	nagy hatékonyságú folyadék-kromatográfia
HT	Hashimoto-thyreoiditis
HTLV-1	humán T-lymhocytotróp vírus I.
IC	immunkomplex
IFITM1	IFN-indukált transzmembrán protein 1
IFN	interferon
IIF	indirekt immunfluoreszcencia

IL	interleukin
IRF5	interferon regulatórikus faktor 5
ISGF3G	interferon stimulált transzkripció faktor 3g
ITP	idiopathiás thrombocytopeniás purpura
LA	lupus antikoaguláns
LDH	laktát-dehidrogenáz
LPD	lymphoproliferatív betegség
MCP	metacarpophalangealis ízület
MHC	fő hisztokompatibilitási komplex
MMP	mátrix metalloproteináz
MTP	metatarsophalangealis ízület
MR	mágneses rezonancia vizsgálat
NFκB	nukleáris faktor kappa B
NHL	non-Hodgkin lymphoma
NK	natural killer (természetes ölő-) sejtek
NSAID	nem szteroid gyulladáscsökkentők
PAMP	patogén asszociált molekuláris mintázat
PBC	primer biliaris cirrhosis
PBMC	perifériás mononukleáris sejtek
PBS	foszfát puffer oldószer
pSS	primer Sjögren-szindróma
RA	reumatoid arthritis
RBBP4	retinoblastoma-asszociált protein 4.
RBP	retinolkötő fehérje
RF	reumatoid faktor
RFLP	restrikciós fragment hossz polimorfizmus
RIA	radio-immun assay
(m)RNS	(messenger) ribonukleinsav
RPE	R-fikoeritrin
RPMI	Roswell Park Memorial Institute-1640, glutamint és gentamycint tartalmazó oldószer
RTA	renalis tubularis acidosis
SS-A, SS-B	Sjögren-szindróma specifikus autoantigén-A, -B
SD	standard deviáció

SLE	szisztémás lupus erythematosus
SMA	simaizom elleni antitest
SMR	standardizált mortalitási mutató
STAT4	szignál transzducer és transzkripció faktor 4
sTSH	szuperszenzitív thyreoidea-stimuláló hormon
TGF-β	transzformáló növekedési faktor-béta
TG-IgA	szöveti transzglutamináz elleni IgA izotípusú antitest
Th	T helper sejt
TIN	tubulointerstitialis nephritis
TLR	Toll-like receptor
TNF-α	tumor nekrosis faktor-alfa
TNFAIP3	TNF-alpha indukált protein 3
TRAK	TSH receptor elleni autoantitest
(n, i) Treg	(természetes, indukálható) regulatív T-sejt
UH	ultrahang
vs.	versus

1. BEVEZETÉS

A primer Sjögren-szindróma az egyik leggyakoribb szisztémás autoimmun betegség. A Debreceni Egyetem Általános Orvostudományi Kar Belgyógyászati Intézetének Klinikai Immunológiai Tanszékén több mint 1100 Sjögren-szindrómás beteget gondozunk témavezetőm, Prof. Dr. Zeher Margit orvosszakmai igazgató vezetésével. Állapottól függően 3-6 havonkénti rendszerességgel végzett kontrollok alkalmával részletes klinikai vizsgálat történik, melyet magas színvonalú immunlaboratóriumi diagnosztika is kiegészít.

Tudományos diákköri tevékenységemet 2002-ben, III. éves orvostanhallgatóként kezdtem meg Zeher Professzornő irányítása alatt, melynek során a primer Sjögren-szindrómás betegekkel kapcsolatos klinikai teendők mellett lehetőségem volt az immunszerológiai vizsgálatok folyamatában is részt venni. 2004. októbertől klinikai orvosként, 2009. novembertől belgyógyász, 2012. novembertől klinikai immunológus szakorvosként végzem feladataimat, mely mellett 2008-ban kezdtem meg levelező PhD képzésemet.

A primer Sjögren-szindróma patomechanizmusának feltérképezése folyamatosan zajlik, a jelenlegi kutatások középpontjában az általános sejtalkotók ellen fellépő immunválasz és azok következtében kialakuló krónikus gyulladás áll. A folyamatot autoantitestek és antigénspecifikus autoreaktív T-sejtek irányítják, kialakulásában szerepet játszik a genetikai fogékonyságon kívül számos környezeti tényező, valamint a szabályozott immuntolerancia zavara.

Munkám fókuszában a pathomechanizmust potenciálisan moduláló faktoroknak (endokrin diszfunkciók, nemi hormonok, vitaminok) a betegség kialakulásának körülményeire és a kórlefolyásra gyakorolt hatásának vizsgálata állt.

A kórkép klinikai megjelenése sokszínű, a glandularis, relatíve enyhe formától, az extraglandularis manifesztációkkal, vagy társult betegségekkel járó komplikált esetekig terjed. A rendelkezésünkre álló nagy létszámú primer Sjögren-szindrómás betegcsoport hosszú távra visszanyúló retrospektív vizsgálatával lehetőségem volt meghatározni a betegség pontos klinikai és laboratóriumi karakterisztikáját, valamint a fokozott odafigyelést igénylő, kedvezőtlen prognosztikai (rosszabb túlélési és mortalitási mutatókkal) tényezőkkel jellemezhető kockázati csoportokat. Utóbbi tevékenységünk klinikai haszna a célzott diagnosztikus és terápiás intézkedések kijelölésében nyilvánul meg.

2. IRODALMI ÁTTEKINTÉS

2.1. Epidemiológia, definíció, alcsoportok

Széleskörű epidemiológiai kutatások adatai szerint a primer Sjögren-szindróma (pSS) gyakorlatilag bármely földrajzi területet nézve az első, vagy a második leggyakoribb szisztémás autoimmun megbetegedés, megközelítőleg 1-3% prevalenciával, 3-6/100000 fő/év incidenciával (1-4). Hasonlóan más jelentős, sokszervi érintettséggel járó autoimmun megbetegedésekhez, a pSS is női dominanciát mutat, a nemek arányát az irodalomban 9:1-re becsülik. A pSS kialakulása leggyakrabban a menopauza körüli időszakban, a 40-60 év közötti korosztályban jellemző (2-4).

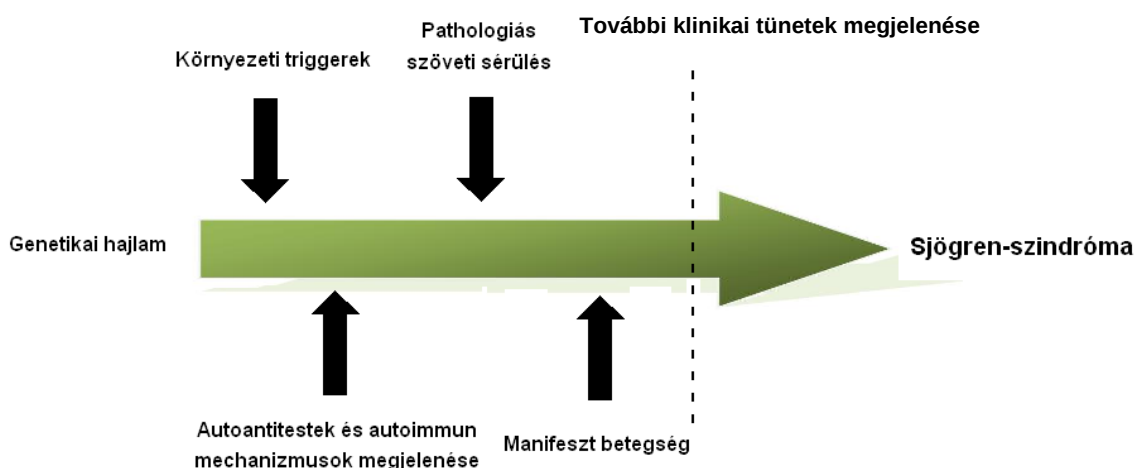
A jelenleg érvényben lévő 2002-es Amerikai-Európai Konszenzus Kritériumokban (AECC) rögzített definíció szerint a kórkép autoimmun epithelitis, mely az exocrin mirigyek és a szervezetben más lokalizációban az epithelium lymphocytás infiltrációjával jellemezhető (5). A Sjögren-szindróma primer formája tovább differenciálható kizárólag glandularis érintettséggel, valamint extraglandularis manifesztációkkal (EGM) járó alcsoportokra (6-9).

Glandularis formájában a klasszikus szem- és szájszárazság, azaz a keratoconjunctivitis sicca és a xerostomia dominál, melyet kísérhet kétoldali, aszimmetrikus parotidomegalia, bőrszárazság (xeroderma), nőknél vaginitis sicca, valamint a légúti mirigydiszfunkció következtében kialakuló tracheitis-, illetve bronchitis sicca. Mindezeket túl a gastrointestinalis tractus exocrinopathiájaként megnyilvánuló chronicus pancreatitis és atrophias gastritis is kifejlődhet. A betegek 1/3-a a klinikailag súlyosabb, szisztémás vagy extraglandularis manifesztációkkal járó alcsoportba sorolható, melyek kialakulásához szintén autoimmun folyamatok vezetnek. Amennyiben az érintett szövet, szerv epithel sejteinek lymphocytás infiltrációja dominál, akkor periepithelialis EGM-ről (tüdő, máj manifesztációk, tubulointerstitialis nephritis), míg ha a képet a poliklonális B-sejt aktiváció és immuncomplexaemia uralja, extraepithelialis EGM-ről (polyarthrititis, cutan vasculitis, glomerulonephritis) beszélünk (6-9).

2.2. Etiológia és pathomechanizmus

A pSS multifaktoriális eredetű kórkép, kialakulásában számos intrinsic (szervezeti) és extrinsic (környezeti) tényező játszik szerepet. Pathomechanizmusának tisztázása folyamatosan zajlik, a jelenlegi elképzelések szerint a folyamat főbb lépései a következők

(2-4, 6-9). Genetikailag hajlamos egyénben valamely trigger tényező (pl. hormonális változás, vagy külső környezeti tényező, vírusinfekció) hatására megváltozik az epithelialis felszín. Az epithelsejtek apoptosisa, necrosisa során normálisan nem kifejeződő SS-A autoantigének kerülnek a sejtfelszínre, és duplaszálú RNS-kel képeznek komplexet. Utóbbi megteremti a lehetőségét egy abnormalis „homing” folyamatnak, azaz a cellularis elemeknek a keringésből a szövetekbe történő megváltozott módú és mértékű kilépéséhez. A célszervet (pl. az exocrin mirigyet) infiltráló sejtek komplex folyamatban autoimmun gyulladást generálnak, mely során sejt-mediálta lízis, apoptosisa és az extracellularis mátrix proteolitikus enzimek (mátrix metalloproteináz, plazmin) általi lebontása a gyulladt szövet strukturális károsodásához, következményes funkcióvesztéséhez, ezáltal klinikai tünetek megjelenéséhez vezet (**1. Ábra**).



1. Ábra. A Sjögren-szindróma pathomechanizmusának fázisai

2.2.1. Genetikai predispozíció

1977 óta számos kutatás irányult a pSS genetikai hátterének vizsgálatára; a betegség megjelenésével összefüggő gének azonosítására restrikciós fragment hossz polimorfizmus (RFLP) és teljes genom asszociációs vizsgálat (GWAS) metodikákat alkalmaztak. Megállapították, hogy a hajlamosító gének jelenléte a korban, nemben egyeztetett normál populációhoz képest többszörösére növeli az adott egyénben a pSS kialakulásának kockázatát, illetve befolyásolhatja a kórkép klinikai megjelenését és az immunszerológiai profilt is (2, 9).

A legtöbb adat a fő hisztokompatibilitási komplexhez (MHC) tartozó fogékonysági génekről áll rendelkezésre, melyek az antigén prezentációban kulcsszerepet játszó sejtfelszíni

humán leukocytá antigéneket (HLA) kódolják. Kimutatták, hogy a HLA-B8, HLA-Dw3 és a HLA-DR3, valamint a HLA-DQA1*0501 jelenléte fokozza a pSS kialakulásának kockázatát. A GWAS vizsgálatok során további, elsősorban az interferon (IFN) és a nukleáris faktor kappa B (NFκB) útvonalban szerepet játszó cito- és kemokineket, transzkripciós faktorokat kódoló géneket azonosítottak, mint pl. a szignál transzducer és transzkripciós faktor 4 (STAT4), az interferon regulatórikus faktor 5 (IRF5), interleukin (IL)-12, a B-lymphocytá eredetű tyrozin-kináz (BLK), az általános transzkripciós faktor 2 (GTF2I), a TNF-α indukált protein 3 (TNFAIP3) és a C-X-C kemokin receptor (CXCR)5 (3, 9-11).

2.2.2. Környezeti tényezők

A környezeti faktorok között az elmúlt évtizedek fő kutatási célpontjai a mikrobiális, azon belül dominálón a vírusinfekciók voltak, melyek közül a pSS-val összefüggést mutatókat az I. Táblázatban tüntettem fel.

A fertőző ágensek autoimmun folyamatot indíthatnak molekuláris mimikri révén, azaz a konzervált molekuláris szerkezetek (PAMP = Pathogen-associated molecular patterns) és az apoptotizált glandularis epithelsejtekből felszínre kerülő, rokon kémiai szerkezetű autoantigének keresztreakciója által, a veleszületett, innate immunitás Toll-like receptorokon (TLR 1-4, 7, 9) keresztüli aktivációjával.

Másik magyarázat a mikrobák autoimmun folyamatot indukáló hatására az epithelsejtek aktivációja, mely azok felszínén megváltozott szerkezetű, mintázatú autoantigén expresszióval jár (abnormális antigén prezentáció), valamint aktiválódik az IFN-α szignáltranszdukciós útvonal és fokozódik a B-sejt aktiváló faktor (BAFF) termelés is. Utóbbi bizonyítékai az interferon stimuláló transzkripciós faktor 3γ (ISGF3G) és az IFN indukált transzmembrán protein 1 (IFITM1) kórosan fokozott expressziója a kisnyálmirigy biopsziás mintákban (8, 9, 11, 12). A humán immundeficiencia (HIV) és a hepatitis C (HCV) sialotrop vírusok által okozott krónikus sialoadenitisben az infiltráló lymphocyták dominálón CD8 pozitívak, a pSS-ben jellemző CD4+ túlsúllyal szemben. Klinikailag nem jellemző továbbá a női dominancia, illetve nem mutatható ki anti-SS-A, vagy anti-SS-B autoantitestek jelenléte sem, ezért 2002 óta e vírusok jelenléte a pSS kizárási kritériuma, ezeket a táblázatban eltérő színnel kiemeltem (5).

Fertőző ágens		Irodalom	Megjelenés (év)
Retrovírusok	HIV	Talal N	1990
		Brookes SM	1992
		Kordossis T	1998
	HTLV-1	Shattles WG	1992
		Sumida T	1994
Herpes család	EBV	Fox RI	1986
		Pflugfelder SC	1993
		Newkirk MM, Merne ME, Wen S	1996
		James JA	2001
	CMV	Shillito EJ	1982
		Venables PJ	1985
	HHV-6	Saito I	1991
	HHV-8	Couty JP	1997
Coxsackie		Triantafyllopoulou A	2004
HCV		Marriette X	1993
		Arrieta JJ	2001
		Ramos-Casals M	2002
		Kamimura T	2005
Candida albicans		Torres SR	2002
Tropheryma whipplei		Bosman C	2002
Streptococcus		Almstahl IA	2003

I. Táblázat. Sjögren-szindrómával etiopathológiai kapcsolatban álló mikrobák

2.2.3. A „homing” folyamat szereplői, adhézións molekulák, kemokinek

A „homing” folyamat (a keringő sejtek szövetközi térbe történő kilépése) komplex mechanizmusát a gyulladásos sejtek és az endothelium felszínén megjelenő adhézións molekulák irányítják. Kimutatták, hogy az endothelialis adhézións molekulák, azaz az E-cadherin mennyisége pSS-ben emelkedett, mely fokozza a lymphocyták szövetekbe történő kilépését. A sejtakkumulációban további szereppel bírnak az endothel- és a ductalis epithelsejteken a C-X-C kemokin ligand (CXCL) 9 és 10 (T-sejt kemokinek, melyek

receptorai a T-sejten a CXCR3 és a CXCR38), illetve a CXCL12 és 13 (B-sejt kemokinek, melyek receptorai a B-sejten a CXCR4 és a CXCR5). Újabb kutatási eredmények szerint a plasmacytoid dendritikus sejteken (pDC) megjelenő CXCL16 a TLR-9 ligand sejtfelszíni kifejeződését és ezáltal az IFN- α produkciót fokozza, míg a CXCL17 a pSS korai szakaszában a monocytá és a makrofág kemotaxisért felel (8-9, 11-13).

2.2.4. Infiltráló sejtek és funkcióik, ectopiás centrum germinatívumok

A pSS típusos szövettani képe a kisnyálmirigy biopsziában észlelhető, ép részekkel váltakozó, fokális mononuclearis sejtes, vagy lymphoplasmocytás infiltráció, az ectopiás centrum germinativum képződés, a lymphoepithelialis laesio, és a következményes nyálmirigy destrukció. A szövetkárosodás mértéke egyes tanulmányok szerint (bár ellenkezőjéről is létezik közlemény) korrelál a nyáltermeléssel, azaz annak előrehaladtával csökken (3, 14). Az infiltráló mononukleáris sejtek dominálón CD4+ T-sejtek, nagy számban vannak jelen B- és plazmasejtek is, de macrophagok, természetes ölő-, azaz natural killer (NK)- és dendritikus (DC) sejtek is megjelennek közöttük (3, 8, 9, 15). Számos tanulmány is arra a következtetésre jutott, hogy a kisnyálmirigy biopsziás mintákban fénymikroszkóppal látott ectopiás centrum germinativum képződés magas prediktív értékű és könnyen elérhető markere egy későbbi non-Hodgkin lymphoma (NHL) előrejelzésének, ezáltal lehetővé teszi a rizikóbecslést (3, 16).

Az egyes cellularis tényezők pathofiziológiai szerepének pontosítása számos centrumban folyamatosan zajlik, az eddig ismert tények a következők. Az immunválasz beindításában a ductalis és az acinaris epithelsejtek kulcsfontosságúak. Az E-cadherin és bizonyos adhézis molekulák, integrinek expressziójukkal lehetővé teszik a homing folyamatot, ezáltal a gyulladásban résztvevő sejtek lokális akkumulációját. A HLA-DR és a B7 [ligandjai a T-sejten a CD28 és a citotoxikus T-lymphocytá asszociált protein (CTLA)4], valamint a CD40 (ligandja a T-sejten a CD154) kostimulatorikus molekulák expressziója révén részt vesznek az antigénprezentációban és a T-sejt aktivációban (3, 16). Képesek lymphoid kemokinek, citokinek és B-sejt aktiváló faktor vagy B-lymphocytá stimuláló faktor (BAFF/BLys) termelésére is, fokozva a T-, a B- és a DC-sejt akkumulációt és aktivációt. Az epithelsejtek fokozott BAX apoptosis regulátor fehérje produkciója révén elősegítik saját pusztulásukat, és dezorganizálják a glandularis szöveteket. Apoptosisuk következtében a sejtfelszínen olyan autoantigének (Ro52, Ro60 és La48) jelennek meg, melyek normálisan citoplazmatikus elhelyezkedésűek, s ez az immuntolerancia áttöréséhez vezet (8, 9, 17, 18).

Az exocrin mirigyek károsodásának a mirigysejtek pusztulásán kívüli eleme az extracelluláris mátrix átalakulása, melyben a gyulladásos sejtek által termelt mátrix metalloproteinázok (MMP) vesznek részt (11).

A centrális tolerancia (negatív szelekció a thymusban) kialakítását kikerülő autoreaktív T-sejteket második körben, a perifériás tolerancia kialakításakor a DC sejtek szűrik ki, e funkciójuk zavara autoimmun folyamathoz vezethet. A DC sejtek az emberi perifériás vérben relatíve ritkák, 2 alcsoportjuk a myeloid (mDC, ezen belül mDC1: BDCA-1=CD1c, mDC2: BDCA-3=CD141) és plasmacytoid DC (pDC: BDCA-2=CD303 és BDCA-4=CD304) sejtek, melyek elkülönítése a zárójelben feltüntetett sejtfelszíni markereik szerint lehetséges. A pDC sejtek az IFN- α legfőbb termelői, pSS pathomechanizmusban betöltött szerepükre utal immunhisztokémiai vizsgálat során az IFN-tartalmú sejtek jelenléte a kisnyálmirigy biopsziás minták gyulladásos fókuszaiban, a génexpressziós mintázat felmérésekor az IFN reguláló gének fokozott kifejeződése, valamint a pDC recruitmentet alátámasztó csökkent pDC sejtszám a perifériás vérben. Az mDC2 sejtek professzionális antigénprezentáló (APC) sejt ként a necroticus szövetek antigénjeinek bemutatásában vesznek részt, valamint a B7-2 (CD86, ligandja a T-sejten a CD28 és a CTLA4) over-expressziója révén tovább fokozzák a T-sejt aktivációt (3, 8).

Az infiltráló CD4+T- és a DC-sejtekből aktiváció hatására proinflammatorikus citokinek szabadulnak fel (IL-1, IL-6, IL-7, IL-10, IFN- α , tumor nekrosis faktor (TNF)- α), melyek (messenger) mRNS expressziója a pSS nyálmirigyekben bizonyítottan fokozott. A pSS korai szakaszában a T-helper (Th)2, a késői szakaszában a Th1 citokinek dominálnak. (2, 3, 8, 11, 19). A regulatív T sejtszám csökkenése a periférián, vagy szuppresszor funkciójuk zavara szintén fontos szereplő lehet a pSS patogenezisében. A CD4+ regulatív T-sejtek között találunk külső aktiváció nélkül működő természetes Treg (nTreg), valamint szuppresszor funkciójukat külső aktivációt követően betöltő indukálható Treg (iTreg) sejteket. Előbbiek képviselői a CD4+CD25+ Treg sejtek, utóbbiak pedig az IL-10 termelő 1-es típusú regulatív T (Tr1) és a transzformáló növekedési faktor (TGF)-béta termelő Th3 sejtekből állnak (20-22). Újabb megfigyelések a pSS betegek kisnyálmirigy biopsziás mintáiban és a perifériás vérben az egészséges kontrollokhoz képest észlelt alacsonyabb CD4+ CD25+ Treg sejtszám (23-25), valamint a Th17 és Treg sejtek fokozott jelenléte, a perifériás vérben párhuzamosan magas IL-17 szinttel. Állatkísérletes adatok arra utalnak, hogy a Th17 sejtexpanziót a Tr1 sejtek jelenléte a betegség korai szakaszában megpróbálja visszaszorítani, ugyanakkor előrehaladott gyulladás esetén a magasabb Tr1 szám a regulatív funkció zavarát mutatja. Az IL-23, IL-17 közös p19 alegységének genetikai mutációját hordozó Ro52-/- egerek

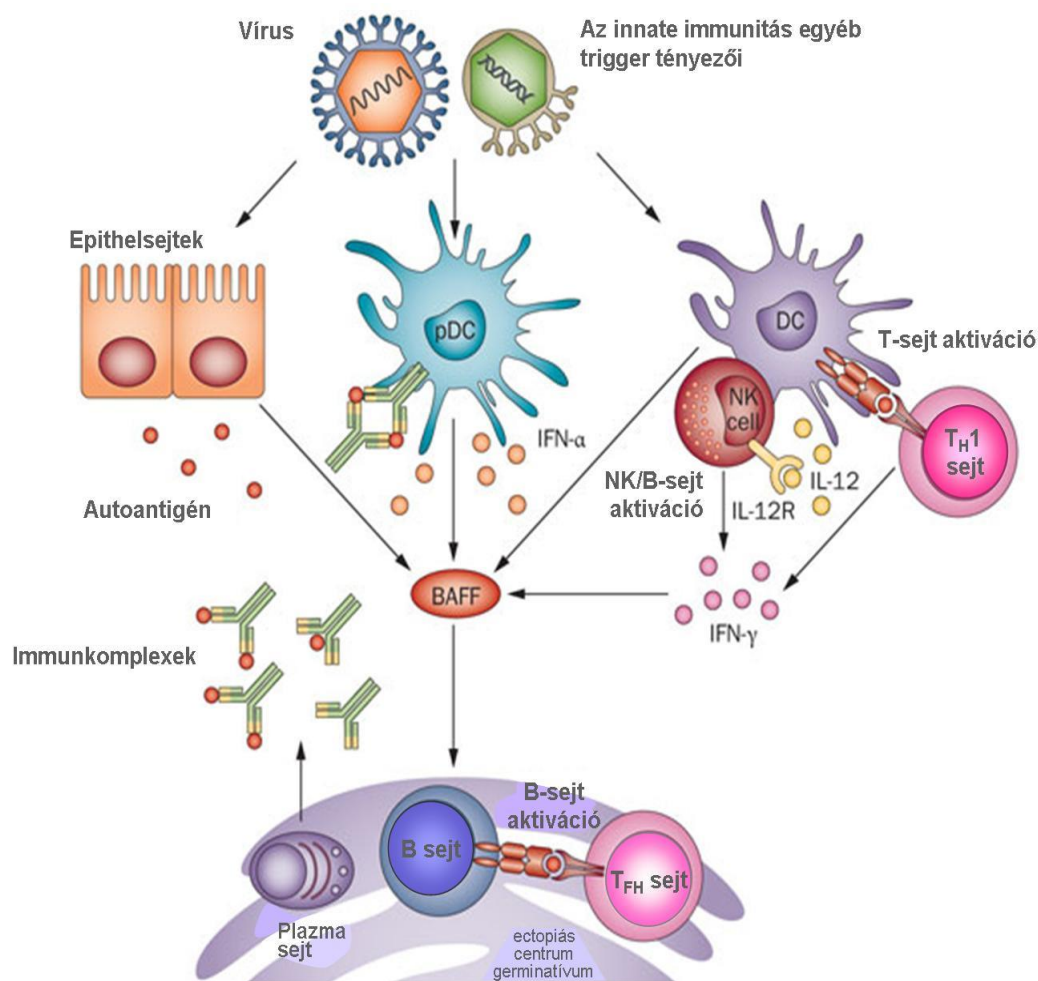
autoimmun folyamatokkal szembeni védettsége arra utal, hogy egy esetleges változás a Ro52 szerkezetében az IL-23/Th17 útvonalon keresztül autoimmun betegségek kialakulásához vezethet (3).

Az IFN- α az epithel-, a DC- és a T-sejtek BAFF produkciójának fokozásán keresztül abnormális B-sejt éréshez, autoreaktív B-sejtek, autoantitest termelő plazmasejtek megjelenéséhez vezet. A mononuclearis sejtek a B-sejtes lymphoma apoptózis regulátor gén (bcl)-2 fokozott expressziója révén rezisztenssé válnak az apoptosissra, azaz túlélésük jelentősen megnyúlik (11, 26-28). A BAFF és az APRIL (a proliferáció indukciós ligand) antiapoptotikus hatása a B-sejtek hosszabb túlélését, hypergammaglobulinaemiát, fokozott autoantitest termelést, immuncomplexaemiát okoz. Hosszú távon oligoclonalis B-sejt expansió és malignus lymphoproliferatív betegség (LPD) kialakulásával is számolni kell (8).

A pSS-re jellemző, a jelenleg érvényben lévő klasszifikációs kritériumokban is szereplő autoantitestek az anti-Ro/SS-A és az anti-La/SS-B. Ezek fiziológiásan a citoplazmában lévő, komplex ribonukleoprotein antigének ellen irányulnak, jelenlétük korrelál a lymphoplasmocytás infiltráció mértékével (29-30). Az autoantitest termelődése az antigének sejtfelszíni expressziója (mely feltételez valamilyen megelőző károsító behatást, pl. UV sugárzás, infekció), vagy molekuláris mimikri (bizonyos infekatív ágensek proteinjeinek az autoantigénekkel mutatott strukturális homológiája) révén lehetséges. Az anti-SS-A, anti-SS-B pathomechanizmusban betöltött szerepére utaló tény, hogy jelenlétük fokozza a nyálmirigyben a TNF- α képződését, mely apoptosist indukál, illetve circulus vitiosusként fokozza az autoantigének sejtfelszíni expresszióját, ezáltal potenciózza az autoantitest termelést (30-31).

Alacsony szenzitivitása miatt a gyakorlatban kevésbé alkalmazott autoantitestek az alfa-fodrin, illetve a muszkarin-M3 receptor elleni antitestek. Utóbbiak paraszimpatolitikus hatása az exokrin mirigyek funkcionális károsodásához vezet (32-37). Az autoimmun folyamat további lehetséges targetjei pSS-ben az amiláz és a karbo-anhidráz (38-40). Az amiláznak nem ismert detektálható autoantitestje, azonban pSS betegek nyálában a kontrollhoz képest csökkent szintet mutattak ki (41-42). A karbo-anhidráz elleni autoantitest jelenlétéről a chronicus pancreatitisszel járó pSS-ben számoltak be (43).

Az infiltráló sejtek típusait és főbb funkcióit a **2. Ábrán** foglaltam össze (44).



2. Ábra. A gyulladás kiváltásában résztvevő sejtek és fő funkcióik Sjögren-szindrómában (44)

2.2.5. Hormonális tényezők

A jelentős női dominancia alapján már korábban felmerült, hogy a nemi hormonoknak szerepe lehet a pSS pathogenezisében, mely feltevést több állatkísérletes eredmény támogatta. Az ösztrogén receptorok és mRNS-eik jelenlétét nyálmirigyekben egyértelműen kimutatták (45-46). Ovariectomizált egerekben sialoadenitis, aromatázhiány miatt ösztrogén deficiens egerekben vesét és lépet infiltráló B-sejtes LPD alakult ki (9, 47-49). Exokrin mirigyek retinoblastoma-asszociált protein 4 (RBBP4) over-expressziója ösztrogén deficiencia dependens apoptosist, pSS-szerű autoimmun exocrinopathiát indukál. RBBP4-transzgén egerek nyálmirigyeinek epithel sejtei APC-ként funkcionálva fokozzák az MHCII expressziójukat, IFN- γ -t és IL-18-at szekretálnak és CD4⁺ T-sejteket aktiválnak (8). Kis

dózisú ösztrogén szubsztitúció egérkísérletekben képes volt megelőzni a könnymirigyek glandularis epithelsejtjeinek apoptózisát, illetve sialoadenitis kifejlődését (49).

A kórkép férfiaknál észlelt alacsonyabb előfordulási gyakorisága felveti a férfi nemi hormonok protektív szerepét, valamint az androgének hiányának pSS-t indukáló hatását, melyet a pSS betegek alacsony keringő DHEAS szintje is alátámaszt (50, 51).

2.2.6. Glandularis tényezők

Az exokrin mirigyek szekréciós képessége az infiltráló mononuclearis sejtek és az általuk kibocsátott citokinek teremtette környezetben, a neuronális muszkarin M3-receptorokon keresztüli aktiválhatóság csökkenése miatt beszűkül (52-54). A muszkarin M3 receptorok befolyásolják az aquaporin 5 csatornáknak a felszíni kifejeződését is. A transzport folyamat redukciója következtében a mirigyváladék vizes fázisának mennyisége egyértelműen csökken (55, 56).

2.3. A primer Sjögren-szindróma klinikai tünetei

2.3.1. Glandularis tünetek

A pSS vezető tünetei a keratoconjunctivitis sicca és a xerostomia, mely a külső elválasztású mirigyek autoimmun pathomechanizmusú gyulladása által okozott mirigy diszfunkció következményei, s az egyes szekréciók mennyiségének csökkenésével, minőségének megváltozásával, természetes funkcióinak elvesztésével magyarázhatóak (2, 6, 7, 19).

A beteg által leírt panaszok az egyes funkciók kiesésének felelnek meg, melyeknek megfelelő fizikális vizsgálati eltérésekkel találkozhatunk. A könny fő feladatai a szemfelszín táplálása, kenőanyagként a szemhéjak szabad mozgásának biztosítása, fertőzés elleni védelem, a szennyeződések és az idegen anyagok eltávolítása, valamint a szemfelszín kiegyenlítésével az éleslátás elősegítése.

A nyál szerepe a szájüreg nedvesen tartása, a rágás és a nyelés megkönnyítése a falat nedvesítésével, az emésztési folyamatok megkezdése, védelem a fogszuvasodás, a fertőzések ellen, valamint a sebgyógyulás megkönnyítése. Az autoimmun exocrinopathia klinikai megjelenési formáit foglaltam össze a **II. Táblázatban**.

Glandularis manifesztációk	Tünet	Kísérő jelenségek, szövődmények
Szemtünetek (keratoconjunctivitis sicca, KCS)	• szúró, égő, viszkető érzés a szemben („mintha homok került volna a szembe”) • fényérzékenység • látászavar • szemfáradékonyság • kontaktlencse viselési panaszok	• fizikálisan: fénytelen conjunctiva, pericornealis belővelltség, dilatált conjunctivalis erek, könnymirigy duzzanat • szemhéjgyulladás • bakteriális keratitis • cornea ulceráció • cornea perforáció
Oralis manifesztációk (stomatitis sicca, xerostomia)	• szájszárazság • égő érzés a szájban • dysphagia • száraz, cserepes ajkak • megváltozott ízérzékelés • kellemetlen lehelet • műfogsor viselési nehézségek • állandó szomjúság • artikulációs nehézségek	• erythemas, elvékonyodott mucosa • caries dentalis • oralis mycosis, a plakkokban Candida, Streptococcus mutans, S. aureus, Enterococcusok • lepedékes nyelv • nyelv felszínének megváltozása (parciális, vagy teljes depapilláció, fissurák) • sűrű, habos nyál • cheilitis angularis
Aszimmetrikus nyálmirigyduzzanat	• parotidomegalia • submandibularis glandulák duzzanata	• recurráló acut bakteriális sialoadenitis • lymphoma
Egyéb	• xeroderma • vaginitis sicca • orrszárazság • bronchitis/pneumonitis • gastritis, pancreatitis	

II. Táblázat. A primer Sjögren-szindróma glandularis tünetei

2.3.2. Extraglandularis vagy szisztémás tünetek

A szisztémás tünetek pSS-ban általános tünetek, extraglandularis manifesztációk és szintén autoimmun etiológiájú asszociált kórképek formájában jelennek meg, melyeket az alábbiakban részletezek (2, 6, 7, 19). Az általános tünetek között a krónikus fáradtságérzést, a hőemelkedést, alacsony lázat, fogyást, myalgiát említhetjük.

2.3.2.1. Mozgásszervi és bőrtünetek

Irodalmi adatok szerint musculoskeletalis manifesztációk a pSS betegek valamivel több, mint felénél megjelennek a kórlefolyás során. Az ízületi érintettség dominálón a kisízületekben jelentkezik, általában szimmetrikus, a rheumatoid arthritisszel (RA) ellentétben ritkán jár erosioval, nem deformál. Differenciáldiagnosztikai szempontból javasolt immunszerológiai; reumatoid faktor (RF), ciklikus citrullinált peptid elleni antitest (anti-CCP) meghatározás, esetleg képalkotó vizsgálatok elvégzése. Myositis pSS-ben viszonylag ritka, az izom eredetű enzimek szintje nem feltétlenül emelkedik meg, az elektromiográfia (EMG) is lehet negatív, azonban az izombiopszia során vett szövettani mintában látható fokális lymphocytá szaporulat egyértelműen diagnosztikus.

A száraz bőr (xeroderma) pSS-ben gyakori jelenség, s mivel háttérben autoimmun exocrinopathia áll, a glandularis tünetek között tartjuk számon. Az ujjak intermittáló elfehéredésével, ellilulásával járó Raynaud-jelenség gyakran megelőzi a szűkítő tünetek fellépését, jelenléte gyakoribb olyan betegeknél, akiknek más EGM-ja is van, illetve anti-SS-A, vagy anti-SS-B szeropozitívak (57). Cutan vasculitis megjelenhet önállóan, vagy szisztémás, necrotizáló vasculitis részeként. Előbbi esetben dominálón a kis- és közepes nagyságú erekre lokalizálódik. Klinikailag purpura, recurrens urticaria, ulcerus, szövettanilag lymphocytá, vagy neutrophil infiltráció jellemző. Az infiltráló sejtek dominanciája alapján korábbi tanulmányok javasolták az akut (főként neutrophilek) és a krónikus (főként lymphocyták) vasculitis formák elkülönítését. A cutan vasculitis gyakran társul mononeuritis multiplexszel, polyneuropathiával, anti-SS-A, RF pozitivitással, vagy kevert cryoglobulinaemiával.

A mozgásszervi és a cutan manifesztációkat főbb jellemzőikkel és a javasolt vizsgálatokkal a **III. Táblázatban** foglaltam össze.

Szisztémás manifesztáció	Klinikai forma	Tünetek, jellemzők	Szerológia, egyéb javasolt vizsgálatok
Ízületi érintettség	• polyarthralgia , polyarthrititis	• bilaterális, szimmetrikus duzzanat • kisízület – MCP, MTP • ritkán csukló és boka • non-erosív, ritkán erosív • általában nem deformál	• RF (rheumatoid faktor) • anti-CCP (ciklikus citrullinált peptid elleni antitest) • ízületi UH • összehasonlító kéz rtg, MR
Izomérítettség	• myalgia, fibromyalgia • inflammatoriku s myopathia, myositis	• izomfájdalom • izomgyengeség	• CK, LDH • EMG • Izombiopszia: fokális lymphocytás infiltráció
Bőrtünetek	• Xeroderma • Cutan vasculitis • Raynaud- jelenség	• Glandularis tünet, pruritusszal jár • Dominálón kisereket érint • Palpálható purpura, ulcus	• Hypergammaglobulinaemia • Cryoglobulinaemia • Hypocomplementaemia • Biopszia: lymphocytás vagy neutrophil sejtes infiltrátum

III. Táblázat. A Sjögren-szindróma mozgásszervi és bőr manifesztációi

2.3.2.2. Gastrointestinalis manifesztációk

Az oesophagus motilitási zavarok és a következményes gastro-oesophagealis reflux (GERD) betegség gyakoriak pSS-ben, melyek háttérében részben a csökkent mennyiségű és megváltozott összetételű nyál csökkent gyomorsavsemlegesítő képessége áll. A tolerálható, recurrens dyspepsia és a krónikus gastritis szintén gyakori. Utóbbi esetben gyakran találunk a vérben parietalis sejt elleni antitesteket (APA), csökkent a szérumb12-vitamin, gasztrin és pepszinogén szintje, de a manifeszt anaemia pernicioza relatíve ritka. A GERD súlyosabb

formáiban egyidejűleg laryngopharyngealis reflux is megfigyelhető, a sav irritáló hatásaként krónikus köhögés, torokfájdalom, dysphonia léphet fel, s hosszabb távon e betegek kockázata larynx carcinoma kialakulására nézve fokozott. Saját megfigyelésünk szerint a coeliakia megjelenésének valószínűsége is magasabb pSS-ben, mint a normál populációban (58).

2.3.2.3. Máj és pancreas érintettség

Leggyakrabban a primer biliaris cirrhosis (PBC) szubklinikus formájával találkozhatunk pSS-ben, enyhe hepatomegaliával, a májenzimek szintjeinek diszkrét emelkedésével. A manifeszt cirrhosis kialakulása ritka. A PBC és a pSS háttérében hasonló pathomechanizmus áll, melyek közös pontjai a periductalis lymphocytás infiltráció, az autoimmun epithelitis és az autoantitestek (pSS-ban anti-SS-A, anti-SS-B, PBC-ben antimitokondriális antitest = AMA) jelenléte. Az AMA megjelenése korai markere lehet pSS-ben a PBC kialakulásának. Az akut és a krónikus pancreatitis, következményes pancreas exocrin mirigy diszfunkció ritka, de súlyos megjelenési forma. Szubklinikus formájára a szérum emelkedett amiláz szintje hívhatja fel a figyelmet.

2.3.2.4. Vese- és húgyúti manifesztációk

A veseérintettség pSS-ben legtöbbször szubklinikus formában zajlik, esetenként megelőzve a sziccas tünetek kialakulását. A leggyakoribb megjelenési forma a tubulointerstitialis nephritis, distalis tubularis acidosis (melynek laboratóriumi jelei a hyposthenuria, hypokalaemia, hyperchloraemia). Szövettani képe az interstitialis lymphocytás infiltrációtól, az interstitialis fibrózisig, tubularis atrófiáig terjed. Kezeletlen esetekben nephrolithiasis, krónikus veseelégtelenség fejlődhet ki. Ritkán előfordul nephrocalcinosis, proximalis renalis tubularis acidosis és Fanconi-szindróma. A tubulointerstitialis formával szemben a glomerulonephritis súlyos, de ritka EGM. Általában a pSS késői szakaszában jelentkezik, gyakran társul cryoglobulinaemiával, vagy hypocomplementaemiával, szövettanilag mesangioproliferatív formaként, ritkábban membranosusként jelenik meg, s a mortalitási kockázatot fokozza. Megemlítendő húgyúti manifesztáció még a gyakori vizeletúrtéssel, gáttáji, alhasi fájdalommal járó autoimmun interstitialis cystitis.

A gastrointestinalis, a hepatobiliaris és a húgyúti manifesztációkat főbb jellemzőikkel és a javasolt vizsgálatokkal a **IV. Táblázatban** foglaltam össze.

Szisztémás manifesztáció	Klinikai forma	Tünetek, jellemzők	Szerológia, egyéb javasolt vizsgálatok
Gyomor- bélrendszeri manifesztációk	• GERD • oesophagus dysmotilitás • chronicus, atrophias gastritis • coeliakia	• nausea • epigastriális fájdalom • nyelési nehezítettség • krónikus köhögés • caries dentalis	• hypopepsinogenaemia • hypogastrinaemia • alacsony B12-vitamin szint • APA (parietalis sejt elleni antitest) • TG-IgA (szöveti transzglutamináz elleni antitest) • Gastroszkopia (szövettan chronicus gastritis, lymphocytás infiltráció)
Máj- és hasnyálmirigy érintettség	• Primer biliaris cirrhosis (PBC) • Autoimmun hepatitis • Akut/krónikus pancreatitis	• hepatomegalia • fáradékonyság • pruritus	• GOT, GPT, GGT, AP, koleszterin • amiláz, lipáz • hasi UH • májbiopszia • AMA (antimitokondriális antitest)
Húgyuti manifesztációk	• Tubulointerstitialis nephritis (TIN) ± distalis renalis tubularis acidosis (RTA) • Proximalis RTA és Fanconi-szindróma • Glomerulonephritis (GN) • Interstitialis cystitis	• deréktáji, alhasi, medence, gáttájéki fájdalom • dysuria • pollakisuria • oedema • nephrolithiasis	• vizelet pH, fajsúly, fehérjeürítés • vizelet savanyítási próba • szérum Na, K, Cl, urea, kreatinin • has és kismedencei UH

IV. Táblázat. A Sjögren-szindróma gastrointestinalis, hepatobiliaris és renalis manifesztációi

2.3.2.5. Központi és perifériás idegrendszeri érintettség

A pSS központi idegrendszeri manifesztációjaként találkozhatunk asepticus meningitisszel, fokozott convulsiohajlammal, encephalopathiával, gyakran pszichiátriai megnyilvánulásokkal (anxietas, depresszió, memóriazavarok), de leírták már Alzheimer-demencia, myelitis transversa és sclerosis multiplex társult eseteit is.

A leggyakoribb neurológiai eltérésként azonban mindenképpen a perifériás szenzomotoros polyneuropathia jelölhető meg, melynek hátterében az idegeket tápláló közepes méretű erek vasculitise áll. Feltétlenül meg kell még említenünk az agyidegeket (elsősorban a trigeminust és az opticus ideget) érintő neuritist, valamint a vékonyrost neuropathiát is.

2.3.2.6. Vértképzőszervi eltérések

Gyakran találkozunk pSS-ban leukopeniával, anaemiával, mely részben az autoimmun alapbetegség részjelensége, részben az alkalmazott kezelés következménye.

Feltétlenül megemlítendő a pSS betegek fokozott (a normál populációénak több mint negyvenszerese) kockázata lymphoproliferatív betegségek (LPD), ezen belül leggyakrabban non-Hodgkin-lymphoma (NHL) kialakulására. A malignusan transzformált klónok kialakulásának hátterében részben a krónikus antigénstimuláció következtében perzisztáló fokozott B-sejt aktiváció, részben a sejtek apoptosissal szembeni rezisztenciája (pl. bcl-2 apoptosissal regulátor gén expressziója), immortalizációja áll. Megfigyelések szerint nagyobb valószínűséggel alakul ki LPD a perzisztáló parotidomegaliával, lymphadenopathiával, splenomegaliával járó esetekben, illetve prediktív tényezőként szerepelhet még a II-es típusú, kevert cryoglobulinaemia és a hypocomplementaemia is (59, 60).

2.4. A primer Sjögren-szindróma diagnóza

A pSS diagnózisának felállítása az érvényben lévő klasszifikációs kritériumrendszer egyes elemeinek pontosan meghatározott egyidejű jelenlétét igényli. Munkánk során a 2002-ben elfogadott Amerikai-Európai Konszenzus Kritériumok (AECC) szerinti diagnosztikus algoritmust használtuk (5). A kritériumokat az **V. Táblázatban** foglaltam össze. A korábban kórismézett esetek aktuális revíziója is szükséges az adatok összehasonlíthatóságához.

AECC Kritérium	
I. Szubjektív szemtünet (≥ 1 pozitív)	Zavaró szemszárazságérzés naponkénti gyakorisággal, időtartam ≥ 3 hónap
	Idegentest érzés a szemben (pl. homok)
	Műkönny használat ≥ 3 alkalom/nap
II. Szubjektív szájtünet (≥ 1 pozitív)	Zavaró szájszárazságérzés naponkénti gyakorisággal, időtartam ≥ 3 hónap
	Recidív, vagy állandósult nyálmirigyduzzanat felnőttkorban
	Szilárd ételek lenyeléséhez folyadékfogyasztás szükségessége
III. Objektív szemtünet (≥ 1 pozitív)	Schirmer-teszt (érzéstelenítés nélkül végezve): a benedvesített tesztcsík hossza ≤ 5 mm/5 min
	Rose-Bengal teszt ≥ 4 festődő pont a supravitalis festés során
IV. Szövettan (kisnyálmirigy biopszia makroszkóposan épnek tűnő területből)	Focalis lymphocytás sialoadenitis: a normál acinusokat tartalmazó mintában ≥ 1 olyan focus, melynek 4 mm^2 területe ≥ 50 lymphocytát tartalmaz
V. Objektív nyálmirigy érintettség (≥ 1 pozitív)	Nem stimulált nyálszekréció $\leq 1,5$ ml/15 min
	Parotis sialographia: diffúz sialectasia obstrukció nélkül
	Nyálmirigy scintigraphia: az izotóp késői felvétele, csökkent nyálmirigy koncentrációja és/vagy elhúzódó kiürülése
VI. Autoantitestek (≥ 1 pozitív)	Anti-Ro/SS-A
	Anti-La/SS-B

V. Táblázat. A primer Sjögren-szindróma Amerikai-Európai Konszenzus Kritériumai (AECC)

A pSS diagnózisa a kritériumok teljesülésének következő kombinációi esetén mondható ki:

- a., 4 kritérium pozitív, ezek egyike a IV. (szövettan), vagy a VI. (immunszerológia) kritérium.
- b., A III-VI. számokkal jelölt 4 objektív kritériumból 3 teljesül.

A könnytermelés objektív vizsgálati módszerei részletesen:

- Schirmer-teszt: 5 mm széles szűrőpapírcsíkot helyezünk a külső szemzug közelében az alsó szemhéj alá, a szemet 5 percig csukva tartjuk. A könny folyadéksíkjának felszívódását 5 perc után megmérve normál esetben eléri a 10 mm-t, objektív KCS esetén 5 mm alatt marad (**3. Ábra**).



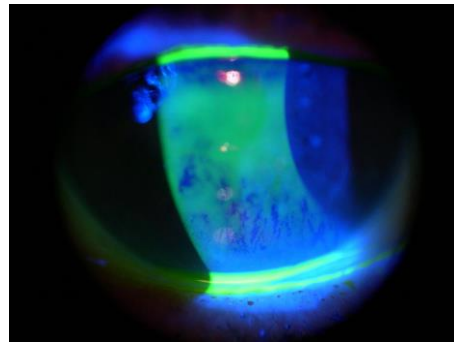
3. Ábra. Schirmer-teszt

(Prof. Dr. Zeher Margit anyagából)

- Rose-Bengal teszt: supravitalis festék (fluoreszcein) szembe cseppentését követően cornealis hámsérülést jelző foltok vizsgálata, amennyiben több mint 4 ilyen folt észlelhető, a teszt pozitív (**4. Ábra**).
- könnyfilm-stabilitási vagy -felszakadási próba (break-up time=BUT): a supravitalis festékekkel megfestett egységes könnyfilm egy idő után folyadékcseppecskékre oszlik, ezért a szemfelszín réslámpás vizsgálat során foltossá válik. 10 másodperc alatti felszakadási idő szemszárazságot jelent. E módszer a károsodott területek számáról és nagyságáról is információt nyújt (**5. Ábra**).

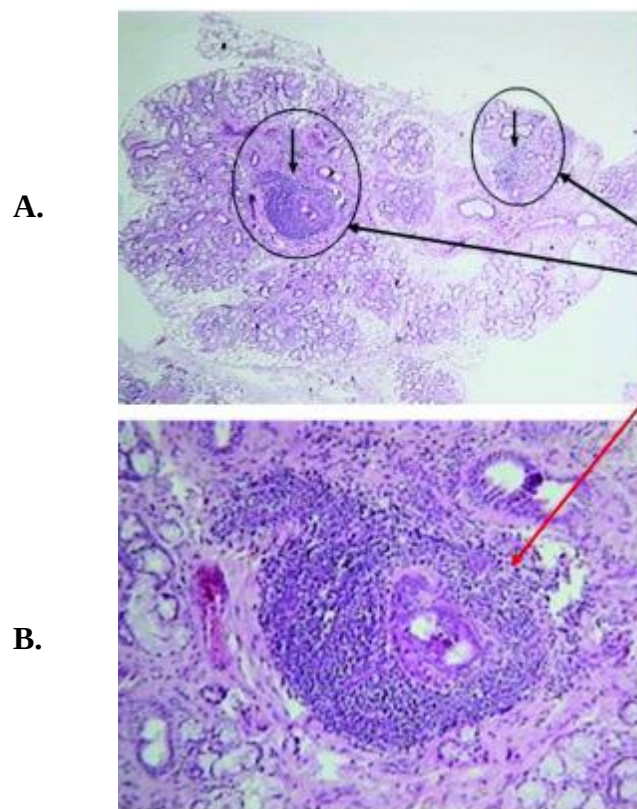


4. Ábra. Cornea laesiok (Rose-Bengal teszt)



5. Ábra. Foltos könnyfilm felszakadás réslámpás vizsgálattal BUT teszt során (Prof. Dr. Zeher Margit anyagából)

Kisnyálmirigy biopsziás mintát általában az alsó ajak belső felszínéből vesznek a Szájsebészeti Tanszéken, melynek pSS-ra típusos szövettana a **6. Ábrán** látható.



6. Ábra. A primer Sjögren-szindrómára jellegzetes focalis lymphocytás sialoadenitis (kisnyálmirigy biopszia szövettani minta H&E festés, **A.** 4x, **B.** 10x nagyítás) (Prof. Dr. Zeher Margit anyagából)

A VI. Táblázatban a pSS kizárási kritériumait tüntettem fel.

A pSS diagnózisát kizáró tényezők AECC szerint
Megelőző radioterápia a fej-nyak régióban
HCV infekció
AIDS
Lymphoma az anamnézisben
Sarcoidosis
GVHD
Anticholinerg gyógyszerek használata

VI. Táblázat. A primer Sjögren-szindróma diagnózisát kizáró tényezők AECC szerint

Amennyiben más, jól definiált autoimmun betegség mellett a szubjektív kritériumokból 1 és az objektív kritériumokból legalább 2 teljesül, secunder Sjögren-szindrómáról beszélünk.

A diagnosztikus protokollt a beteg panaszainak és fizikális vizsgálati eltéréseinek megfelelően célzott laboratóriumi, immunszerológiai és képalkotó vizsgálatokkal lehet kiegészíteni személyre szabottan, esetleges EGM, vagy asszociált kórkép irányában (2, 6, 7, 19).

2.5. Célkitűzések

A pSS etiológiai tényezői, a patogenezisében résztvevő folyamatok egyelőre csak részben tisztázottak. A kórlefolyás sokszínűsége eltérő prognosztikai csoportok lehetőségét is felveti.

Munkánk fő célja rendszeresen gondozott, szorosan követett, nagy létszámú betegcsoportban meghatározni a kórkép kialakulását, kórlefolyását és a betegség kimenetelét befolyásoló tényezőket, a következő célkitűzések szerint:

1. Közös pathomechanizmusként az autoimmun epithelitist feltételezve elemezni az autoimmun thyreoiditisek pSS-hoz társult eseteit. A thyreoiditisek különböző formáiban meghatározni:
 - kialakulásuk pSS-hez viszonyított idejét és gyakoriságát, megjelölve a társulás alapjául szolgáló betegséget
 - a jellemző funkcionális pajzsmirigy vizsgálati eredményeket és a szervspecifikus antitestek, a szövettani vizsgálat diagnosztikus jelentőségét.
2. A pSS kialakulásának körülményeiben, a klinikai lefolyásban és az immunszerológiai profilban mutató nemi differenciák meghatározásával következtetni az eltérő nemi hormonális háttér immunológiai folyamatokat módosító hatásaira.
3. Nagy létszámú betegcsoport klinikai jellemzőit nem- és korcsoportbontásban is elemezve meghatározni:
 - az extraglandularis manifesztációk és a társult betegségek vezető megjelenési formáit, előfordulási gyakoriságukat, fellépési idejüket a pSS diagnózisának időpontjához képest és korcsoport szerint
 - az immunszerológiai paraméterek gyakoriságát, jelentőségét.
4. Az egyes klinikai és laboratóriumi tényezők időbeli megjelenésének pontosításával felfedni a pSS-t előre jelző állapotokat.
5. Meghatározni a klinikai és immunszerológiai jellemzőknek a pSS túlélési és mortalitási mutatóira gyakorolt hatásait, a magas kockázatú alcsoportokat, utóbbiak szűrési lehetőségeit.
6. Halálozási kockázatbecslés a teljes beteganyagban, illetve nemenként a korban, nemben egyeztetett teljes magyar populációhoz viszonyítva.
7. Összehasonlítani a glandularis és az extraglandularis manifesztációkkal járó alcsoportok, valamint a nemek mortalitási adatait.
8. Zsírban oldódó vitaminok immunmodulatorikus hatásainak vizsgálata.

3. BETEGEK ÉS MÓDSZEREK

3.1. Betegek

Vizsgálatainkban a DE Általános Orvostudományi Kar Belgyógyászati Intézet Klinikai Immunológiai Tanszéke által gondozott, állapottól függően meghatározott időközönként (átlagosan 3-6 havonta) rendszeresen ellenőrzött primer Sjögren-szindrómás páciensek vettek részt. Minden beteg maradéktalanul teljesítette a primer Sjögren-szindróma érvényben lévő 2002-es Amerikai-Európai Konszenzus Kritériumokat (AECC), a korábban (még Fox RI kritériumok szerint) diagnosztizált eseteket is revideáltuk AECC szerint (5).

3.1.1. A primer Sjögren-szindrómában megjelenő thyreoiditisek vizsgálatába bevont betegek

A vizsgálatba 479 primer Sjögren-szindrómás beteget vontunk be, 449 nőt és 30 férfit, átlag életkoruk 57,8 (24-88) év volt. A vizsgálat ideje alatt betegeink terápiájának alapját a szubsztitúciós kezelés (könny-és nyálpótlás) és az NSAID-k képezték, kis dózisu (maximum 8 mg/nap methyl-prednisolon) steroid kivételével nem szedtek immunszuppresszív készítményt. Utóbbi betegeink kétharmadánál (322 fő) alkalmaztuk bizonyos ideig, de a kezelési mód minden alkalommal a thyreoiditis diagnózisa után került bevezetésre.

3.1.2. A Sjögren-szindróma nemi differenciáinak vizsgálatába bevont betegek

A 2000 és 2005 között zajló retrospektív vizsgálatunk során 492 primer Sjögren-szindrómás beteg, 432 nő és 60 férfi (nemek aránya 7:1) releváns adatait hasonlítottuk össze. A betegek életkorát a vizsgálat időpontjában és a pSS diagnózisának felállításakor is összevetettük, valamint rögzítettük a kórismézéskor már jelen lévő, illetve a követési periódus alatt jelentkező extraglandularis manifesztációkat és laboratóriumi eltéréseket. A kisnyálmirigy biopsziát a pSS diagnózisának felállításakor a Helsinki Nyilatkozatban foglaltaknak megfelelően, a betegek írásbeli beleegyező nyilatkozatának birtokában végeztük el, mely minden esetben igazolta a betegségre jellemző focalis lymphocytás sialoadenitist.

A **VII. Táblázatban** látható, hogy a férfiak átlagéletkora a pSS diagnózisának felállításakor átlagosan 1 évvel magasabb a nőkhöz képest. A betegek átlagos követési időtartama 8,8 év volt.

	Nők (n=432)	Férfiak (n=60)
Átlagéletkor (év):		
A vizsgálat idején	55,67±17,23	56,18±16,35
A pSS diagnózisakor	46,85±9,25	47,83±8,35

VII. Táblázat. Primer Sjögren-szindrómás betegeink átlagéletkora nemenkénti bontásban a vizsgálat idején, illetve az autoimmun kórkép diagnózisakor

3.1.3. A Sjögren-szindróma kialakulását, kórlefolását és kimenetelét befolyásoló tényezők meghatározásának vizsgálatába bevont betegek

Az 1975 és 2010 között klinikánk immunológiai szakrendelésén pSS diagnózissal gondozásba vett 1094 beteg közül ABC sorrendben minden másodikat, azaz 547 páciens (487 nőt és 60 férfit) vontunk be a vizsgálatba. A nemek aránya 8:1 volt a nők javára. Az átlagos követési idő 11,4±6,2 év volt, 2-37 év időintervallumban.

3.1.4. Az A-, D-, E- vitaminok immunmodulatorikus funkciójának vizsgálatába bevont betegek

Vizsgálatunkban 25 (22 nő és 3 férfi), ambulánsan rendszeresen ellenőrzött páciens, és egy 15 főből álló, korban, nemből egyeztetett, egészséges kontroll populáció vett részt. Átlagéletkoruk 56,4±9,4 év volt. A tanulmányban szereplő betegek, illetve kontroll személyek egyike sem részesült immunszuppresszív, vagy immunmoduláns kezelésben, nem szenvedett fertőzésben és nem szedett vitaminokat, vagy a vizsgálat tárgyát képező vitaminok közül bármelyiket tartalmazó étrend kiegészítőket a követés időtartama alatt, sem az azt megelőző 6 hónapban. Tekintettel a vizsgálat céljára azon betegeket is kizártuk, akik máj-, epeúti megbetegedés, pancreatitis, coeliakia, krónikus gyulladásos bélbetegség következtében zsírfelszívódási zavarban szenvedtek. Betegeink közül 7 a glandularis csoportba tartozott, 18-nak egy vagy több extraglandularis manifesztációja (12 polyarthritist, 9 Raynaud-jelenséget, 7 vasculitist, 4-nek polyneuropathiát, 3 myositist, 2 pulmonalis manifesztációt, 1 thyreoiditist állapítottunk meg korábban) is volt. A tanulmányba írásbeli beleegyező nyilatkozat aláírását követően kerültek be a betegek. A vizsgálatot a Helsinki Nyilatkozatban foglaltaknak megfelelően, a betegek írásbeli beleegyező nyilatkozatának birtokában indítottuk el.

3.2. Módszerek

3.2.1. A thyreoiditisek megjelenésének vizsgálati módszerei primer Sjögren-szindrómában

3.2.1.1. Laboratóriumi és immunszerológiai vizsgálatok

Minden, a vizsgálatban résztvevő betegnél (n=479) végeztünk perifériás vérből szuperszenzitív thyreoidea-stimuláló hormon (sTSH, normál tartomány: 0,4–4,2 mU/L), perifériás, transzport fehérjéhez nem kötött pajzsmirigy hormonszint, azaz szabad thyroxin (fT4 normál tartomány: 9–23,2 pmol/L) és szabad trijód-tyronin (fT3 normál tartomány: 3,5–6,2 pmol/L) meghatározást. Párhuzamosan, szűrő jelleggel a pajzsmirigy szervspecifikus autoantitestek szérumszintjeit is meghatároztuk, ezek a pajzsmirigy hormonokat a vérben szállítás céljából megkötő thyreoglobulin elleni (anti-TG, pozitív>225 U/mL), a pajzsmirigy hormonok konvertálásában résztvevő thyreoidea-peroxidáz elleni (anti-TPO pozitív >35U/mL), és a TSH sejtfelszíni receptora ellen (TRAK pozitív>5U/mL) termelődő autoantitestek (61-65).

A pajzsmirigy hormon szintek meghatározása gyárilag előkészített RIA (radio-immune assay) Liaison FT3, FT4 és TSH kitekkel (DiaSorin, Stillwater, MN) valósult meg, az eredmények kiértékelése LIAISON analyzer (Di-aSorin) rendszerrel történt (61-65).

Az aTG, aTPO autoantitest szinteket ELISA (enzyme-linked immune sorbent assay) technikával, specifikus ELISA kitekkel (Hycor Diagnostics AUTOSTAT II., Hycor Biomedical Inc. Garden Grove, CA) határoztuk meg, ETI-MAX 3000 (Di-aSorin) analizátor segítségével. Alapelvük az, hogy a szolid fázishoz gyárilag kötött, tisztított humán thyreoglobulin és thyreoidea-peroxidáz antigének reagálnak az egyes analitikai módszerek gyári leírása szerint hígított szérummintákban lévő autoantitestekkel, majd a szabvány inkubációs idő lejárta után peroxidázzal jelzett anti-humán IgG-t (immunglobulin G) és tetrametil-benzidin szubsztrátot adva a rendszerhez, amennyiben konjugátum komplex jelen van, akkor a szubsztrát színe sötétkékké, majd a reakciót leállító sav hatására sárgává változik. A szín intenzitása arányos az eredeti szérummintából megkötött anti-TG és anti-TPO antitestek mennyiségével. A mérés 450 nm szűrő felhasználásával, fotometriával történt. Az eredményeket bizonyítottan pozitív és negatív kontrollokhöz hasonlítva fejeztük ki (66-68).

A TRAK antitest szint mérése affinitás kromatográfiával tisztított rekombináns humán TSH receptor antigén, a gyári utasításoknak megfelelően hígított szérumminták

felhasználásával, SDS-PAGE (Sodium Dodecyl Sulfate-Polyacrylamide Gel Electrophoresis) gélben történt elválasztást követően torna-peroxidázzal konjugált szekunder ellenanyag alkalmazásával, Western-blot módszerrel történt. A felerősített kemiluminescencia módszer (Enhanced ChemiLuminescence, ECL) a fénykibocsátás kimutatásán alapul. Alapja az, hogy a luminol a peroxidáz enzim által katalizált oxidációs folyamat során gerjesztődik, majd az alapállapotba való visszatérés során fényt bocsát ki. Megfelelő adalékanyagok (pl. fenol) hozzáadásával a kemiluminescencia intenzitása nagyságrendekkel fokozható, az alapállapotba történő visszatérés ideje megnyújtható. A kibocsátott kék fény ($\lambda_{\max}=498$ nm) megfelelő fényérzékeny film segítségével denzitometriásan értékelhető, összehasonlítható mennyiségi mérésre is alkalmazható.

3.2.1.2. Pajzsmirigy UH és szövettani mintavétel

Azon betegeknél, ahol a laboratóriumi szűrőtesztek diszfunkciót (szubklinikus, vagy klinikus hypo-, vagy hyperthyreosist) jeleztek, immun pathomechanizmusú pajzsmirigy betegség gyanúja miatt célzott képalkotó (pajzsmirigy ultrahang, n=95) vizsgálat történt. Ha a pajzsmirigy UH-on fokális eltérést (göböt, cisztát) írtak le, ultrahang vezérelt vékonytű aspirációs mintavételnek (fine needle aspiration=FNA biopsy, n=42) is alávetettük a páciens (69-70). Ha a göb átmérője meghaladta a 3 cm-t, vagy substernalis terjedésű strumát találtunk, esetleg az FNA során vett minta citológiai vizsgálata malignitást igazolt, subtotalis, vagy teljes thyreoidectomia történt a Debreceni Egyetem Sebészeti Intézetében.

3.2.1.3. A vizsgálati eredmények értékelése

A beteg hormonális státuszát hypothyreosisnak értékeltük magas sTSH és alacsony fT4, fT3 egyidejű jelenléte esetén. Amennyiben magas sTSH érték mellett normál tartományban voltak a perifériás hormon szintek, akkor szubklinikus hypothyreosist állapítottunk meg. Hasonlóan jártunk el a hyperthyreosis esetén is. Alacsony sTSH és magas fT3, fT4 egyidejű jelenlétekor manifeszt, míg normál perifériás hormonszintek melletti alacsony sTSH esetén szubklinikus hyperthyreosist véleményeztünk.

Az autoimmun pajzsmirigy betegségek (AITD) jellemző echomintázata a foltos echoszegénység. A Hashimoto-thyreoiditis (HT) UH képére a diffúzan megnagyobbodott, esetenként fibroticus septumokkal pseudolobularis szerkezetűvé tagolt mirigyállományban, a normál echogenitású területektől elkülönülve több, csökkent echogenitású folt jelenléte

jellemző.

A Graves-Basedow-thyreoiditis (GB) diffúzan csökkent echoszerkezetű, oedemás, elmosott határu mirigyállománnyal írható le (69-70). A pajzsmirigy UH color Dopplerrel történő kiegészítése is segít az AITD formáinak differenciálásában. GB-ben ugyanis a mirigyállomány erőteljesen vascularizált, jelentősen emelkedett szisztolés csúcsnyomással az ellátó arteriákban (71).

A Hashimoto-thyreoiditis laboratóriumi kritériumaként a szubklinikus, vagy manifeszt hypothyreosist kísérő anti-TG, és/vagy anti-TPO autoantitest pozitivitást jelöltük meg. A HT UH-os képe jellemzően a mirigyállomány szimmetrikus, diffúz megnagyobbodásával jár, ritkán nodularis szerkezetű. Utóbbi esetben a HT diagnózisát pathognomicus szövettani eredmény birtokában mondtuk ki, melyeket a Debreceni Egyetem Patológiai Intézetben, metanollal történt fixálást követően, Papanicolaou, illetve Giemsa festést követően értékelték, előbbi a sejtmag, utóbbi a citoplazma és a stroma részletesebb ábrázolását szolgálta (70, 72).

A HT fénymikroszkópos képére jellemző a mirigyállomány atrophiaja, masszív lymphoplasmocytás infiltrációja, nyiroktüsző, centrum germinativum képződéssel, kis kerek thyreoid folliculusokkal, illetve a residualis parenchyma Hürtle-sejtes átalakulása, valamint multinuclearis óriássejtek megjelenése. A Hürtle-sejteknek megfelelő thyreocyták polygonálisak, legtöbbjüknek oxiphil, granuláris cytoplazmája és nagy, hyperchromaticus magja van, megjelenésükben rendkívül hasonlóak a papillaris carcinoma malignusan elfajult sejtjeihez (70, 72).

Graves-Basedow-thyreoiditist állapítottunk meg diffúz golyva mellett észlelt szubklinikus, vagy manifeszt hyperthyreosis és TRAK autoantitest pozitivitás esetén. FNA során vett biopsziás minták fénymikroszkópos elemzésekor a folliculusokat bélelő hám diffúz hypertrophiája, hyperplasiája, magas, hengerhámsejtes transzformációja mellett szabálytalan papillaris képződmények figyelhetők meg, lényegesen csökkent kolloid mennyiség, lymphocytás (dominálón T-sejtes) locusok mellett.

Az euthyreoid státusz mellett észlelt anti-TG, anti-TPO vagy TRAK szeropozitivitás esetén, akár volt a betegnek golyvája, akár nem, nem-specifikus thyreoiditist véleményeztünk.

3.2.1.4. Statisztikai elemzés

Az adatokat SPSS Statisztikai Program Mann-Whitney tesztjének felhasználásával értékeltük. Tekintettel arra, hogy a legtöbb vizsgált paraméter nem normál eloszlást mutatott,

ezért a minimum, a median és a maximum értékeket is megjelöltük. Statisztikailag szignifikáns eltérésnek a $p < 0,05$ tekintettük.

3.2.2. A Sjögren-szindróma nemi differenciáinak vizsgálatakor alkalmazott módszerek

A magyar nemzetiségű, nagy létszámú primer Sjögren-szindrómás betegcsoport nemek szerinti összetételének, a klinikai és az immunszerológiai jellemzők nemi differenciáinak meghatározásához pontosan dokumentáltuk a diagnózis felállításakor rögzített életkort, a diagnózis felállításakor jelen lévő, vagy a követési idő alatt jelentkező glandularis és extraglandularis manifesztációkat és az immunszerológiai eredményeket.

3.2.2.1. Glandularis tünetek vizsgálati módszerei

Kivétel nélkül minden betegnél megfigyelhető volt legalább egy sicca tünet a következők közül: keratoconjunctivitis sicca, xerostomia, nyálmirigyduzzanat (egyéenként változó lokalizációban: parotis, submandibularis, sublingualis nyálmirigyek). Az exocrin mirigy diszfunkció objektívizálására szemészeti és parodontológiai konzílium keretében elvégzett Schirmer-tesztet, könnyfilm felszakadási időmérést (break-up-time BUT), supravitalis cornea festést és sialometriát alkalmaztunk, a 2.4. alponban részletezettek szerint. Pozitívnak a nemzetközileg elfogadott normál tartományon kívül eső értékeket tekintettük.

A vizsgálatban részt vevő páciensek többségénél kisnyálmirigy biopszia is történt, melyek szövetmintáiban a Sjögren-szindrómára jellemző, típusos mirigyállomány destrukciót és idült lobsejtes infiltrációt kerestünk.

3.2.2.2. Extraglandularis tünetek vizsgálati módszerei

Az extraglandularis tünetek, azaz a polyarthritisek, a Raynaud-jelenség, a vasculitisek, a polyneuropathiák, a lymphadenopathia, a myositis, a serositisek (pleuritis, pericarditis) jelenlétét a klinikummal, a jellemző szerológiai markerek jelenlétével és a rendelkezésre álló biopsziás minták szövettani eredményeivel támasztottuk alá. Az ezekhez tartozó, a 2.3.2. fejezetben még nem részletezett tüneteket, fizikális vizsgálati eltéréseket és a javasolt vizsgálatokat a **VIII. Táblázatban** foglaltam össze.

EGM	Klinikai tünet, fizikális eltérés	Képalkotó vizsgálat	Immunszerológia
Raynaud-phenomen	Az ujjak intermittáló elfehéredése, ellilulása	Capillarmicroscopia: gracilis erek, ritka elrendeződésben, esetenként diffúz avascularitás	
Vasculitis	Lokalizációnak megfelelő, leggyakrabban palpálható purpura, ulcus	Biopszia az érintett területből: lymphocytás vagy neutrophil sejtes infiltrátum, immunkomplexek	Complementek Cryoglobulin ANCA (neutrophil citoplazmatikus antigének elleni antitestek)
Polyneuropathiák	Szimmetrikus (kesztyű-, zokniszerű) érzészavar, ügyetlenség	ENG n. suralis biopszia	
Lymphadenopathia	lymphadenomegalia	Célzott UH, CT, MR Nyirokcsomó biopszia Lymphadenectomy	Immunglobulinok CD-panel (sejtvonal specifikus differenciációs antigének)
Pleuritis	Mellkasi fájdalom Dyspnoe Tachypnoe Cyanosis Pleuralis dörzsölés Pleuralis folyadék	Mellkas rtg Astrup	
Pericarditis	Mellkasi fájdalom Gyengeség Dyspnoe Tachycardia Dörzszöreje Szívtompulat Telt nyaki vénák Cardialis decompensatio	Mellkas rtg Echocardiographia	

VIII. Táblázat. A tanulmányban vizsgált extraglandularis manifesztációk főbb jellemzői, javasolt diagnosztikai módszerek

3.2.2.3. Immunszerológiai vizsgálatok

Szűrőtesztként az antinukleáris faktor humán epithelioma sejtvonalon (ANF HEp-2), indirekt immunfluoreszcenciával (IIF) történő kimutatását (DiaSorin S.P.A. Dartford, UK) alkalmaztuk, melynek a patkány májon való kimutatáshoz képest nagy előnye, hogy nemcsak a mag, hanem a sejt osztódási fázisa elleni és citoplazmatikus antitesteket is jelöli. A HEp2-sejtek homogén, vagy granularis magfestődési mitázátát tekintettük pozitívnak. A quantitativ autoantitest meghatározásokat Klinikánk Immunológiai Laboratóriumában ELISA technikával végeztük. Pozitívnak a nemzetközileg elfogadott normál tartomány feletti értékeket tekintettük **(IX. Táblázat)**.

Autoantitest		Normál tartomány (U/ml)	Teszt gyártója
anti-SS-A		<10	Hycor Biomedical GmbH, Germany
anti-SS-B		<10	
ENA (extrahálható nukleális antigének elleni antitest)		< 8	Bio Systems S.A., Barcelona, Spain
ANCA	MPO (myeloperoxidáz elleni antitest)	< 5	Orgentech Diagnostica GmbH, Mainz, Germany
	PR3 (proteináz 3 elleni antitest)	<10	
anti-TG		< 225	Hycor Biomedical GmbH, Germany
anti-TPO		< 35	
anti-dsDNA (kettősszálú DNS elleni antitest)		< 20	Bio Systems S.A., Barcelona, Spain
RF		< 9	Dialab Produktion, Wiener Neudorf, Austria
anti-CCP		< 25	Immunoscan-RA CCP2 test, Euro Diagnostica, Arnhem, Netherlands

IX. Táblázat. Vizsgált autoantitestek és ezek normál tartományai, valamint a specifikus ELISA tesztek gyártói

3.2.2.4. Statisztikai elemzés

A férfiak és a nők klinikai és a laboratóriumi adatait az SPSS 13 statisztikai program Fischer-féle egzakt tesztjének és χ^2 tesztjének alkalmazásával hasonlítottuk össze, és a $p < 0,05$ értéket tekintettük statisztikailag szignifikánsnak.

3.2.3. A Sjögren-szindróma kialakulását, kórlefolyását és kimenetelét befolyásoló tényezők azonosításának módszerei

Az egyes klinikai manifesztációk (EGM-k, asszociált betegségek) és immunszerológiai paraméterek megjelenési mintázatait (korcsoport és nemi differenciák, időbeni kialakulás a pSS diagnózisához viszonyítva) a rendszeres szakrendelői kontrollok során időrendben vezetett, pontos dokumentáció alapján határoztuk meg, retrospektív elemzéssel.

3.2.3.1. Klinikai manifesztációk vizsgálati módszerei

A glandularis tünetek és az extraglandularis manifesztációk vizsgálati módszerei megegyeztek a 3.2.2.1-3.2.2.2. alpontokban tárgyaltakkal. A társult betegségek, azaz a thyreoiditisek, a mikroszkópos colitis, a lymphoproliferatív betegségek (LPD), az antifoszfolipid-szindróma (APS), az autoimmun hepatitis, a sarcoidosis és az immun-thrombocytopeniás purpura (ITP) jelenlétét a klinikummal, képalkotó vizsgálati eredményekkel, laboratóriumi és immunszerológiai markerek jelenlétével, valamint biopsziás minták szövettani eredményeivel támasztottuk alá. A thyreoiditis kivételével (melyet korábban részletesen elemeztünk) az asszociált kórképek jellemző tüneteit, fizikális eltéréseit és a javasolt vizsgálatokat a **X. Táblázatban** foglaltam össze.

Asszociált betegség	Klinikai tünet, fizikális eltérés	Javasolt vizsgálatok
Mikroszkópos colitis	Krónikus, híg, vizes hasmenés, vérzés nélkül (típusos eset) Krónikus székrekedés (atípusos eset)	- Colonoscopy: biopszia több területből (jellemző foltos megjelenés) - <u>Szövettan:</u> <u>Lymphocytás Colitis:</u> -Intraepithelialisan ≥ 20 Lymphocyta / 100 epithelsejt (CD8+ T-sejtek), -a lamina propria mononukleáris infiltrációja (CD4+ T-sejtek) <u>Kollagén colitis</u> -Subepithelialisan, pericryptalisan megvastagodott (10–100 μ m) kollagénsáv tenaszkinfestéssel
Lymphoproliferatív betegségek (LPD)	Lymphadenomegalia B-tünetek: láz, fogyás, éjszakai izzadás	- We, vérkép, szérum elektroforézis, β 2-microglobulin, flow-cytometria - Csontvelő-, nyirokcsomó biopszia - Képkotók (CT, PET-CT)
Antifoszfolipid-szindróma (APS)	<u>Klinikai kritériumok</u> Artériás thrombosis Vénás thrombosis Habitualis vetélés	<u>Laboratóriumi kritériumok</u> - IgG/IgM anti-cardiolipin antitest - Lupus antikoaguláns (LA) - IgG/IgM anti- β 2GPI antitest
Autoimmun hepatitis (AIH)	Hepatomegalia, fáradtság, fogyás, hasi diszkomfort Májelégtelenség jelei	GOT, GPT, Hypergammaglobulinaemia, simaizom elleni (SMA)-, anti-nuclearis (ANA) antitestek <u>Célzott májbiopszia, szövettan:</u> a máj szerkezetének megbomlása, széli (piecemeal), áthidaló (Bridging) necrosis, portalis/perportalis lymphocytás infiltráció, lymphoid folliculus képződés, majd cirrhosis
Sarcoidosis	Lymphadenomegalia Láz Hepatosplenomegalia Arthritis Erythema nodosum	Mellkas rtg Nyirokcsomó biopszia <u>Szövettan:</u> el nem sajtosodó, epitheloid sejtes granuloma
Immun-thrombocytopeniás purpura (ITP)	Purpurák	Thrombocytopenia, megnyúlt vérzési idő Csontvelő biopszia: megakariocytosis IgG antitestek a thrombocyta membrán glikoproteinek (GPIIb/IIIa vagy GPIb/IX komplexek) ellen

X. Táblázat. A tanulmányban vizsgált társult kórképek főbb jellemzői, javasolt diagnosztikai módszerek

3.2.3.2. Immunszerológiai vizsgálatok

A Tanszékünk Regionális Immunológiai Laboratóriumában elvégzett immunszerológiai vizsgálatok magukban foglalták az ANF, RF, extrahálható nuclearis antigén (ENA)-, SS-A, SS-B-, DNS-, thyreoglobulin (TG)-, thyreoidea-peroxidáz (TPO) elleni antitestek, valamint a szérum immunoglobulin, cryoglobulin és a komplement szintek meghatározását. A quantitativ autoantitest mérések a 4.2.2.3. alpont alatt részletezettek szerint, ELISA technikával történtek.

Az immunoglobulin szinteket turbidimetriával (a koncentrációval arányos fényintenzitás csökkenést méri) és nefelometriával (a koncentrációval arányos szórt fény intenzitását méri), a komplement aktivitást birka vörösvértest szuszpenzióban, hemolízis teszttel határoztuk meg. A normál értékeket a **XI. Táblázat** tartalmazza.

Vizsgált paraméter	Normál tartomány (g/L)
IgG	7,0-16,0
IgA	0,7-4,0
IgM	0,4-2,3
C3	0,9-1,8
C4	0,1-0,4
CH50	49,0-87,0 CH50/ml
IC (Immunkomplex)	0-170,0 Extinkció

XI. Táblázat. Immunglobulin és komplement szintek normál tartományai

3.2.3.3. Statisztikai elemzés

A klinikai és immunszerológiai jellemzők jelenlétét és időbeli változásait rendszeresen rögzítettünk minden részt vevő páciensnél. Adatainkat jól definiált alcsoportok (nő vs. férfi páciensek, glandularis vs. EGM, társult kórképek jelenléte vs. hiánya, immunszerológiai eltérések jelenléte vs. hiánya, a vizsgálat végén is élő vs. időközben elhalálozott páciensek) összehasonlításával értékeltük.

A vizsgálati paraméterek megoszlási mintázatát Kolgomorov-Smirnov teszttel határoztuk meg. Normál eloszlást mutató adatok esetén független mintás T-próbát végeztünk

a középérték $\pm$ standard deviáció (SD) meghatározásával. A nem normál eloszlást mutató adatok elemzésekor Mann-Whitney teszt felhasználásával minimum, median és maximum értékekkel kalkuláltunk. Statisztikailag szignifikáns eltérésnek a $p < 0,05$ értéket tekintettük.

A pSS diagnózisakor rögzített átlagéletkor és az átlagos követési időtartam (végpontja élő betegek esetén a megfigyelési idő lezárásának, elhunytaknál a halálnak az éve) különböző alcsoportokra jellemző differenciáinak meghatározását az IBM SPSS 20 statisztikai program független mintás T-próbájának alkalmazásával végeztük el, szignifikancia szint $p < 0,05$.

Meghatároztuk az EGM-k, asszociált betegségek incidenciáit, valamint kialakulásuk idejét a pSS diagnózisának időpontjához viszonyítva, és korcsoportbontásban is jellemeztük. A pSS diagnózisakor már jelenlévő hányaduk alapján következtettünk arra, hogy statisztikailag mely manifesztációk megjelenése előzheti meg a pSS felismerését. A klinikai képen és az immunszerológiai jellemzőkben mutatkozó nemi differenciákat Chi-négyzet teszttel és Fisher-féle exact teszttel értékeltük, szignifikancia szint $p < 0,05$.

A vizsgált tényezők túlélési mutatókra gyakorolt befolyásoló hatásait Kaplan-Meier görbékkel ábrázoltuk és Log Rank teszttel elemeztük. A mortalitási kockázatot a szignifikánsan rosszabb túlélési mutatókkal jellemzett alcsoportok Cox-regressziós analízisével határoztuk meg. Végül a teljes pSS betegpopulációban, nemenkénti bontásban, valamint a glandularis és az EGM alcsoportokban standardizált mortalitási mutató (SMR) szerint számított mortalitási adatokat összevetettük egymással és a korban, nemben egyeztetett normál populáció halálozási rátájával.

3.2.4. A-, D-, E-vitaminok immunmodulatorikus funkciójának vizsgálati módszerei

3.2.4.1. A szérum A-, E- és D-vitamin szintjeinek meghatározása

A szérum A-, E- és a 25(OH)2D3-vitamin szintek meghatározásai a DEOEC Klinikai Biokémiai és Molekuláris Pathológiai Intézetében történtek nagyhatékonyságú folyadékkromatográfiás (HPLC) módszerrel, Jasco HPLC analizátor (Jasco, Tokyo, Japan) és Bio-Rad reagens kit (Bio-Rad Laboratories, Hercules, CA, USA) felhasználásával. A minták kezelése és feldolgozása a gyári protokollok előírásai szerint történtek. Az 500 μ l etilén-diamin-tetraecetsavval (EDTA) alvadásgátolt vér fehérjéktől megtisztított felülúszójának 50 μ l-ét C18-as töltetű, 90x3,2 mm reverz fázisú Bio-Rad oszlopon választottuk szét metanol-víz alapú mobil fázis 1,1 ml/perc sebességű áramoltatásával. Az elválasztott vitaminok

kvantitatív meghatározásához megfelelő hullámhosszra (D-vitaminhoz 265 nm-re, A- és E-vitaminhoz 340, majd a 4. perctől 295 nm-re) beállított diódasoros detektort alkalmaztunk. Az eluált mennyiséget ng/ml mértékegységben határoztuk meg (73).

3.2.4.2. Lymphocyta alcsoportok és aktivált T-sejtek meghatározása

Az NK, NK-T, össz T-, CD4+-, CD8+-T- és a B-sejt alcsoportok, valamint az aktivált-T-sejtek számának meghatározása heparinnal alvadésgátolt vérből, sejtfelszíni markerek elleni monoklonális ellenanyagok (CD3, -4, -8, -19, HLA-DR, CD69 - BD Biosciences, San Diego, CA, USA CD-56 - Immunotech, Marseille, Franciaország) felhasználásával, flowcytometriával történt. A CD3+-sejteken HLA-DR, CD69 aktivációs marker meghatározást is végeztünk. A naív és a memória T-sejtek megkülönböztetéséhez anti-CD45RA-fluoreszcein izotiocianát (FITC)/CD4-RPE (R-fikoeritrin) és anti-CD45RA-FITC/CD8-RPE (AbD Serotec, Oxford, UK/DC009), anti-CD45RO-FITC/CD4-RPE és anti-CD45RO-FITC/CD8-RPE (Dako, France/FR 884) ellenanyagokat alkalmaztunk.

Coulter Q-PREP protokoll (Beckman Coulter Inc., Miami, FL, USA) szerint (67) a sejtfelszíni markerek jelöléséhez 100 µl heparinnal alvadésgátolt vérmintákat 30 percig inkubáltuk a monoklonális antitestekkel, majd a vörösvértesteket FACS Lysing Solution (Becton Dickinson, Mountain View, CA) oldattal hemolizáltuk. A sejteket borjú szérumalbumin (BSA 10 mg/l) és nátrium-azid (2 mg/l) tartalmú foszfát puffer oldószerben (PBS) mostuk, majd 1%-os paraformaldehiddel fixáltuk. A méréseket a Coulter FC500 flowcytometerrel (Beckman Coulter Inc.) végeztük. A lymphocyta kapuban 5000 sejtet gyűjtöttünk össze a minták kiértékelésekor. A vizsgált sejtek arányát a teljes lymphocyta populációban adtuk meg. A flowcytometria során meghatározott lymphocyta alcsoportokat a jelölésükhöz használt sejtfelszíni markerekkel a **XII. Táblázatban** soroltuk fel.

SEJTTÍPUS		MARKER	
T-sejt		CD3+	
B-sejt		CD19+	
T-helper sejt	naív	CD3+ és CD4+	CD45RA+
	memória		CD45RA–
Cytotoxikus T-sejt	naív	CD3+ és CD8+	CD45RA+
	memória		CD45RA–
Korai aktivált T-sejt		CD3+ és CD69+	
Késői aktivált T-sejtek		CD3+ és HLA-DR+	
NK-sejt		CD3-, CD16+, CD56+	
NK-T sejt		CD3+, CD16+, CD56+	

XII. Táblázat. Flowcytometriával meghatározott lymphocyta alcsoportok

3.2.4.3. CD4+ T-sejt alcsoportok meghatározása

A CD4+ T-sejtek intracelluláris festéséhez az alábbi monoklonális antitesteket használtuk: FITC-konjugált anti-interferon (IFN)-gamma, PE-konjugált anti-interleukin (IL)-4, PE-konjugált anti-IL-10 (BD Biosciences), és PE-konjugált anti-IL-17 (R&D Systems, Minneapolis, MN, USA).

1 ml perifériás, heparinnal alvadásgátolt vérmintát 1:2 arányban hígítottunk 80 mg/l gentamycint és 2 nM glutamint tartalmazó RPMI (Roswell Park Memorial Institute)-1640-ben (74). 25 ng/ml phorbol-myristát-acetát (Sigma Aldrich Corp, St. Louis, MO, USA), és 1 µg/ml ionomycin (Sigma Aldrich Corp) felhasználásával 4 órán keresztül stimuláltuk a sejteket, 37°C hőmérsékletű, 5% CO₂ környezetben. A de novo szintetizált citokinek transzportját a Golgi apparátusból 10 µg/ml brefeldin-A-val gátoltuk meg (Sigma Aldrich Corp). Kontrollként nem stimulált sejteket alkalmaztunk. A stimulált sejteket sejtfelszíni anti-CD4 antitesttel (BD Biosciences) jelöltük, és szobahőmérsékleten, sötétben 30 percen keresztül inkubáltuk. A vörösvértesteket FACS Lysing Solution (Becton Dickinson) felhasználásával hemolizáltuk, majd a fehérvérsejteket centrifugáltuk (500 G, 10 perc) és sejtmembránjukat permeabilizáltuk FACS Permeabilizing Solution (BD Biosciences)-nel. Végezetül PBS-ben átmostuk a mintákat, és a Golgi apparátusban lévő citokineket

fluorokrómmal konjugált monoklonális antitestekkel jelöltük meg. 30 perc sötétben, szobahőmérsékleten történt inkubációt követően a sejteket 1%-os paraformaldehidben fixáltuk. Az intracelluláris festődés alapján elkülönítettünk Th1, Th2, Tr1, Th17-sejteket, melyeket a **XIII. Táblázatban** tüntettem fel (75).

SEJTTÍPUS		MARKER
T-helper sejt	Th1	CD4+, IFN γ +, IL-4-
	Th2	CD4+, IFN γ -, IL-4+
Tr1		CD4+, IL10+
Th17		CD4+, IL17+

XIII. Táblázat. Intracitoplazmatikus festődés alapján elkülönített CD4+ T-sejt alcsoportok

3.2.4.4. CD4+ CD25+, bright FoxP3 Treg sejtek meghatározása

A CD4+ CD25+ Treg sejttypus meghatározást heparinnal alvadásgátolt vérből, Ficoll gradiens módszerrel frissen izolált, perifériás mononukleáris sejteken (PBMC) végeztük el. A jelöléshez felhasznált reagensek: Ficoll és sejt felszíni anti-CD4-FITC (Sigma Aldrich, St Louis, MO, USA), anti-CD25-PC5 (Immunotech) és intracelluláris anti-FoxP3-PE (clone: PCH101, eBioscience, San Diego, CA, USA).

A PBMC-ket az intracelluláris festéshez használt kit (eBioscience) A-oldatban felfuszpendáltuk, majd egy éjszakán át -20 °C-on inkubáltuk. Másnap a sejteket felolvasztottuk és a B-oldatban felfuszpendáltuk, majd 20 percig sötétben inkubáltuk 4 °C-on. Kétszer mostuk jelölő pufferrel, majd felfuszpendáltuk a mintákat és blokkoló pufferrel 15 percig, sötétben, szobahőmérsékleten inkubáltuk. A sejt felszíni (CD4, CD25) és az intracelluláris [forkhead box P3 (FoxP3)] markerek elleni antitestekkel a jelölés egyidejűleg történt. A CD4+CD25+ Treg sejteknek a CD4+, FoxP3+ és CD25^{high} festődésű sejteket fogadtuk el. A mintákat a Coulter FC500 flowcytometeren (Beckman Coulter Inc.), a lymphocyt kapuban 5000 CD4+ sejt begyűjtésével értékeltük. A sejtek százalékos arányát a CD4+ lymphocyt populációban adtuk meg (76).

3.2.4.5. Szérum citokinek meghatározása

A szérum IL-1, -2, -4, -6, -10, TNF- α , transzformáló növekedési faktor-béta (TGF- β), IFN- γ szinteket a megfelelő OptEIA ELISA kit-ek (BD Biosciences) felhasználásával szendvics ELISA technikával határoztuk meg, a gyártó által leírt instrukcióknak megfelelően. A mérések Labsystems Multiskan MS készüléken (MTX Lab Systems Inc.) történtek 450/570 nm-es hullámhosszon, a kiértékelést a Genesis v3.04 szoftver (Life Sciences Ltd, Nottingham, UK) segítségével végeztük.

3.2.4.6. Anti-SS-A, anti-SS-B autoantitestek meghatározása

A Regionális Immunológiai Laboratóriumban a pSS betegeken alkalmazott rutin diagnosztikus tevékenység részeként anti-SS-A és anti-SS-B-autoantitest meghatározást végeztünk, indirekt immunfluoreszcenciával.

3.2.4.7. Statisztikai elemzés

Eredményeink értékeléséhez az IBM SPSS statisztikai szoftvert alkalmaztuk. Az adatok eloszlását Kolmogorov-Smirnov teszttel vizsgáltuk. Normál eloszlás esetén meghatároztuk az átlag $\pm$ szórás (SD) értékeket, és a kísérleti adataink statisztikai kiértékeléséhez kétmintás t-próbát végeztünk. Nem-normál eloszlás esetén medián, valamint minimum és maximum értékeket kalkuláltunk, és Mann-Whitney próbát alkalmaztunk. Ismételt mérések variancia-analízis (ANOVA) tesztet végeztünk a paraméterek időbeli változásának vizsgálatához. A korrelációs számítások során normál eloszlás esetén a Pearson-féle, nem-normál eloszlás esetén a Spearman-féle korrelációs koefficienszt alkalmaztuk. A statisztikai próbák értékelésénél a $p < 0,05$ értéket tekintettük szignifikánsnak.

4. EREDMÉNYEK

4.1. A thyreoiditisek primer Sjögren-szindrómában való megjelenésének vizsgálati eredményei

Retrospektív vizsgálatunk során az anamnesztikus adatok, a fizikális vizsgálati eltérések, az endokrinológiai leletek és a pajzsmirigy UH alapján a 479 betegünk közül összesen 95-nél (21,25%) találtunk thyreoidea érintettséget. Ezek etiológia szerinti megoszlását a **XIV. Táblázatban** tüntettem fel.

Pajzsmirigy betegség fajtája		Esetszám (fő)	Előfordulási gyakoriság (%)	
			Thyreoidea érintettséggel rendelkező betegek között (n=95)	Teljes pSS beteg-populációban (n=479)
A pajzsmirigy immun pathomechanizmusú betegségei (AITD)				
Hashimoto-thyreoiditis (HT)		30	31,6	6,3
Graves-Basedow-kór (GBD)		18	18,8	3,8
Nem autoimmun eredetű pajzsmirigy betegségek				
Nem autoimmun thyreoiditis		10	10,6	2,1
Nem gyulladásos eredetű pajzsmirigy betegségek	Összesen	37	39	8,1
	cysta	21	22,1	4,4
	soliter nodulus	16	16,8	3,3

XIV. Táblázat: Pajzsmirigy betegségek megoszlása primer Sjögren-szindrómás betegeinkben

4.1.1. Hashimoto-thyreoiditis megjelenése primer Sjögren-szindrómában

A Hashimoto-thyreoiditis (HT) dominálónan hypo-, a Graves-Basedow-thyreoiditis (GB) pedig hyperthyreosisként jelent meg betegeink között. HT-ben szenvedő pácienseink többsége a vizit alkalmával néhány hete, vagy hónapja fennálló gyengeségről, fáradékonyságról, csökkent koncentráloképességről számolt be. A gyakori bőrszárazság, hámlás hátterében részben a hypothyreosis, részben maga a pSS (autoimmun exocrinopathia) állt. Az izom- és ízületi panaszok minden HT betegünkénél fellelhetőek voltak, de inkább az autoimmun alapbetegség extraglandularis manifesztációiként értelmezhetőek. Hypothyreosisra figyelmeztető hidegintoleranciát a betegek kétharmadánál, bradycardiát, hypotóniát a felénél, obstipációt, testsúlygyarapodást, pedig kevesebb, mint 15%-nál találtunk. Leggyakoribb fizikális vizsgálati eltérésként a megnagyobbodott, esetenként göbös tapintatú pajzsmirigy jelölhető meg (XV. Táblázat).

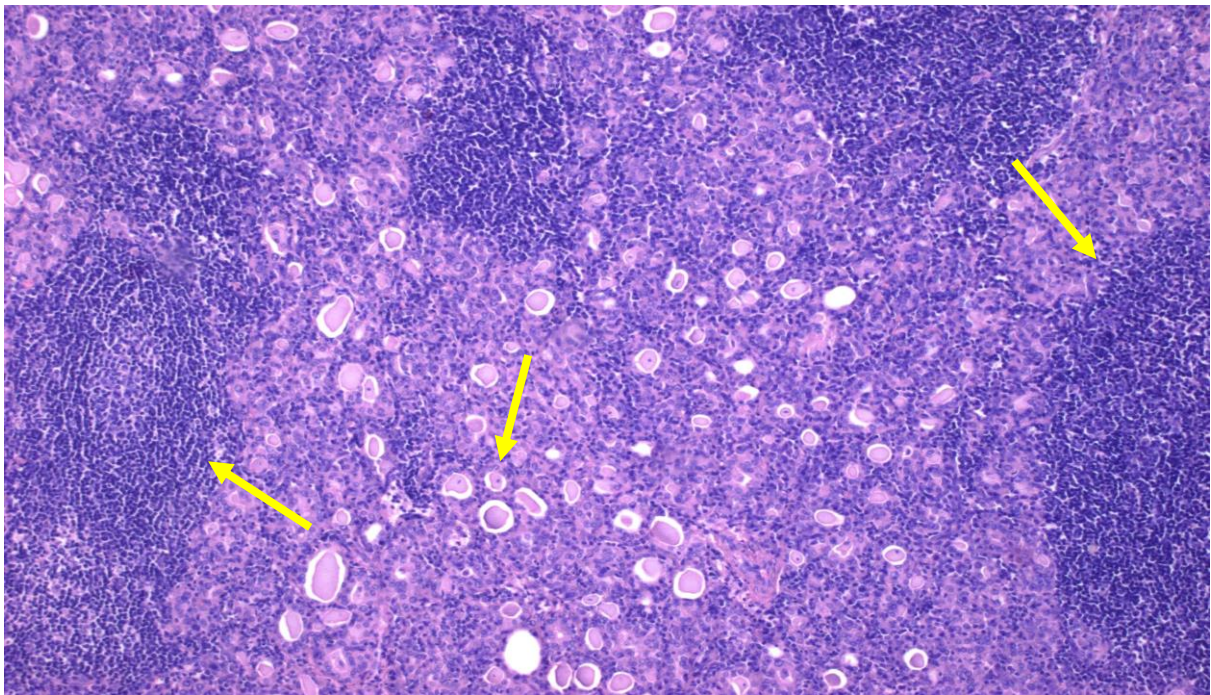
Panasz, fizikális vizsgálati eltérés	Előfordulás (fő)	Előfordulás (%)
Arthralgia, myalgia	30	100
Megnagyobbodott, esetenként göbös tapintatú pajzsmirigy	24	80
Száraz, hámló bőr	22	73,33
Gyengeség, fáradtság	21	70
Koncentrációs zavarok, meglassult pszichomotorium	21	70
Hideg intolerancia	19	63,33
Bradycardia, hypotonia	17	56,67
Hajhullás	12	40
Obstipáció	4	13,33
Súlygyarapodás	4	13,33

XV. Táblázat. Hashimoto-thyreoiditisben szenvedő primer Sjögren-szindrómás betegeink jellemző panaszai, fizikális vizsgálati eltérései

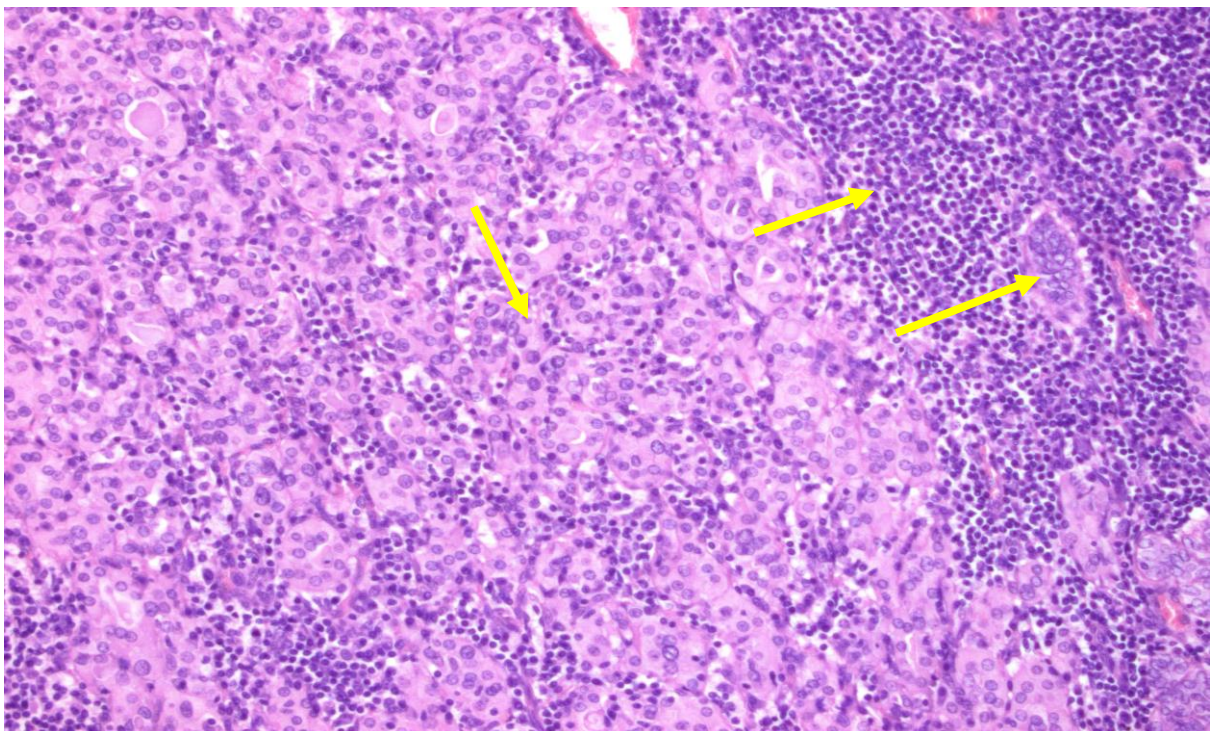
Az autoimmun pajzsmirigy érintettség legrelevánsabb bizonyítékának mindkét esetben a szervspecifikus autoantitestek emelkedett szintjét tekintettük. A 30 HT beteg közül összesen 28 volt szeropozitív, 12-nél önmagában anti-TPO, 16-nál két autoantitestre (anti-TPO és anti-TG) vonatkozóan. TRAK autoantitest pozitivitás nem fordult elő HT pácienseink között. A 2 szeronegatív beteg diagnózisát pozitív pajzsmirigy aspirációs citológiai vizsgálat alapján mondtuk ki. FNAB összesen 42 páciensünknél történt, köztük mind a 30 HT betegnek, akiknél a szövettan a típusos képet mutatta, azaz a pajzsmirigy szövetének diffúz lymphoplasmocytás infiltrációját, helyenként lymphoid folliculus képződéssel, a normál pajzsmirigy parenchyma atrófiájával, polygonális, oxiphil granularis citoplazmával és nagy hyperchromaticus maggal rendelkező thyreocyttákkal, kis kerek thyreoid folliculusokkal, multinukleáris óriássejtekkel és a bazálmembrán destrukciójával (7-9. Ábrák).



7. Ábra. Hashimoto-thyreoiditis átnézeti képe, diffúz lymphoplasmocytás infiltrációval, lymphoid folliculus képződéssel, a normál pajzsmirigy parenchyma atrófiájával (H&E festés, 4x nagyítás)



8. Ábra. Polygonális, oxiphil granularis citoplazmával és nagy hyperchromaticus maggal rendelkező thyreocyták, kis kerek thyreoid, és több nagy lymphoid folliculussal (H&E festés, 10x nagyítás)



9. Ábra. Polygonalis thyreocyták között masszív lymphocytás infiltráció, a kép jobb oldalán egy multinuclearis óriássejt (H&E festés, 10x nagyítás)

A 30, FNAB citológiai vizsgálattal igazolt HT-ben szenvedő pSS beteg endokrinológiai és immunszerológiai eredményeit a pajzsmirigy érintettség igazolásának időpontjában, valamint életkorukat a vizsgálat idején, a pSS és a HT diagnózisok felállításakor a **XVI. Táblázatban** tüntettem fel. Utóbbi alapján megállapítottuk, hogy a HT 8 esetben (26,67%) a pSS diagnózist megelőzően (átlagosan 4,1 évvel korábban), 7 esetben (23,33%) azzal egyidejűleg jelentkezik, de az esetek felében (50%) a pSS után évekkel (átlagosan 5,5 évvel később) fejlődik ki. A két kórkép gyakori együttes előfordulása (a pSS betegek 6,3%-ban jelentkezett HT, ami a korban és nemben egyeztetett európai és magyar, pSS-ben nem szenvedő populáció HT előfordulási gyakoriságának kétszerese) megerősíti a közöttük fennálló patogenetikai összefüggésre irányuló feltételezésünket (61, 77, 78). A keresztmetszeti vizsgálat időpontjában a HT betegek többsége (17 fő, 56,7%), hasonlóan a szisztémás autoimmun kórképben nem szenvedő HT páciensekhez, a 45-54 év közötti korcsoportból került ki, mindössze 2 (6,7%) volt a 35-44, 7 (23,3%) az 55-64 év közötti, 4 (13,3%) a 65 év feletti korcsoportból való. Konzekvensen emelkedett sTSH értéket 29 betegnél tapasztaltunk, melyet kiegészítve a perifériás fT3 és fT4 értékekkel 16 manifest, 13 szubklinikus hypothyreosisnak feleltek meg, 1 HT páciensnél pedig perzisztáló hyperthyreosist észleltünk alacsony sTSH és magas fT4, fT3 értékekkel.

Beteg sorszám	Életkor (év)	Életkor (év)		a-SS- A/B (>10 U/l)	sTSH (0,4–4,2 mU/L)	fT3 (3,5–6,2 pmol/L)	fT4 (9–23,2 pmol/L)	aTG (>225 U/mL)	aTPO (>35 U/mL)
		pSS dg	PM dg						
1.	75	73	73	+	4,6	3,1	7,3	322,3	1149,7
2.	69	66	67	+	6,9	2,2	5,1	-	1714,3
3.	68	66	67	-	4,4	4,5	13,4	270,5	4414
4.	67	56	61	-	16,3	2,1	3,7	-	48,4
5.	64	56	49	+	10	4,5	15,5	415	399
6.	63	53	58	+	16,3	3,6	13,2	-	611,9
7.	61	58	51	-	17,4	1,2	4,5	874	480
8.	59	45	57	-	11,1	4,7	11,4	-	1164
9.	59	58	58	+	8,4	4,2	13,4	950	1560
10.	58	53	48	-	10,3	5,6	12,8	648,7	4514
11.	56	49	49	+	8,8	3,3	4,5	-	-
12.	54	38	54	-	7,7	5,7	12,5	280,5	1376
13.	54	54	51	+	5,3	5,6	14,3	-	284
14.	54	43	53	-	9,7	3,5	7,6	270,6	1050
15.	53	48	48	+	4,4	3,9	12,4	-	290
16.	53	52	48	-	7,9	0,81	4,5	826	440,2
17.	53	47	47	+	6,7	2,3	6,3	-	1201
18.	53	50	52	+	5,7	4,2	6,1	-	657
19.	53	42	42	+	13,2	2,1	5,2	432	1890
20.	52	44	52	-	8,4	3,1	7,4	259,4	919,6
21.	52	50	49	+	0,001	25,6	41,8	230,4	825,7
22.	52	38	50	-	5,8	7	19,5	-	388
23.	51	47	51	-	7,1	3	7,7	260	292
24.	51	46	48	+	12,2	2,7	6,3	-	452
25.	49	44	42	-	12,6	3,1	7,5	284	480,5
26.	48	45	41	+	4,9	4,1	12	248	360
27.	46	43	45	+	6,7	3,4	8,2	270,6	2458,4
28.	45	39	40	+	5,2	4,3	10,2	-	414
29.	39	37	39	+	7,3	4,7	16,8	-	-
30.	35	34	34	+	8,1	2,4	8,2	-	352,2

XVI. Táblázat. Pozitív FNAB citológiai vizsgálattal igazolt Hashimoto-thyreoiditisben szenvedő primer Sjögren-szindrómás betegek endokrinológiai és immunszerológiai eredményei a pajzsmirigy érintettség igazolásakor

4.1.2. Graves-Basedow-kór megjelenése primer Sjögren-szindrómában

Graves-Basedow-thyreoiditis (GB) a 479 vizsgált pSS beteg közül 18-nál (3,76%) fordult elő. Közülük 7-nek manifeszt, 11-nek szubklinikus hyperthyreosisa volt az endokrinológiai vizsgálatok eredménye szerint. GB pácienseink vezető tünetei a hyperthyreosisnak megfelelő általános- és izomgyengeség, fáradékonyság, a jó étvágy melletti fogyás, idegesség, izzadákonyság voltak. A hajhullás és a hasmenés GB betegeink 40-50%-ban jelentkeztek. Fizikális vizsgálat során mindegyiküknél megnagyobbodott pajzsmirigyállományt tapintottunk, 70-80%-nál praetibialis myxoedemát, ritmuszavarokat, abnormális vérnyomást, exophthalmust észleltünk (XVII. Táblázat).

Panasz, fizikális vizsgálati eltérés	Előfordulás (fő)	Előfordulás (%)
Golyva (megnagyobbodott pajzsmirigy)	18	100
Gyengeség, fáradtság	18	100
Fogyás	15	83,33
Izomgyengeség	15	83,33
Idegesség, irritabilitás	15	83,33
Exophthalmus	14	77,77
Meleg intolerancia, fokozott izzadákonyság	14	77,77
Palpitációérzés, ritmuszavarok	13	72,22
Praetibialis myxoedema	12	66,66
Alacsony vagy magas vérnyomás	12	66,66
Hajhullás	9	50
Diarrhoea	8	44,44

XVII. Táblázat. Graves-Basedow-kórban szenvedő primer Sjögren-szindrómás betegeink jellemző panaszai, fizikális vizsgálati eltérései

A GB és a pSS egyidejű megjelenésére nem volt példa beteganyagunkban. Az esetek kétharmadában (12 fő, 66,66%) a GB a pSS diagnózisát követően (≥ 2 évvel később), egyharmadában (6 fő, 33,33%) pedig azt megelőzően jelentkezett. A GB megjelenésének csúcsa az 55-64 közötti korosztályra jellemző (9 fő, 50%), 2 beteg (11,1%) volt a 35-44, 6

(33,33%) a 45-54 év közötti, 1 (5,55%) a 65 év feletti korcsoportból való. TRAK autoantitest pozitivitást 12 (66,66%) GB páciensüknel detektáltunk (XVIII. Táblázat).

Beteg sorszám	Kor (év)	Kor (év)		a-SS-A/B (>10 U/l)	sTSH (0,4–4,2 mU/L)	fT3 (3,5–6,2 pmol/L)	fT4 (9–23,2 pmol/L)	aTG (>225 U/mL)	aTPO (>35 U/mL)	TRAK (>5 U/mL)
		pSS dg	PM dg							
1.	76	56	55	+	0,42	3,9	16,1	254,3	938,6	84,2
2.	69	46	67	+	0,685	6,9	29,2	10,2	3,3	< 5
3.	67	48	64	+	18	4,9	19,2	906,7	839,5	17,2
4.	66	42	64	+	0,011	21,8	80,4	2016,3	78,1	76,1
5.	64	48	46	-	0,34	5,3	13,7	192,9	115,4	< 5
6.	62	43	61	+	0,15	5,8	13,2	1220,3	5203,6	< 5
7.	62	53	59	+	0,007	9,1	23,9	1023,2	1165,7	114,3
8.	61	54	51	+	0,01	23,6	74,3	56,9	43,2	26,4
9.	60	47	58	-	1,1	5,2	13,9	46,3	52,5	< 5
10.	59	43	57	+	9,79	3,7	11,1	66,7	3,5	< 5
11.	59	50	48	+	4,39	4,2	14,9	39,8	48,6	11,2
12.	58	37	55	+	0,001	15,6	35,2	3726,5	5000	88,6
13.	57	41	38	-	0,008	7,2	17,9	2326,1	8697,1	101,3
14.	56	34	56	+	0,01	6,9	17	3408,4	2138,4	14,5
15.	55	41	53	+	0,04	5,4	11,7	5191,8	1103	< 5
16.	54	38	35	+	0,006	5,5	10,3	2413,2	1090,8	16,4
17.	54	35	54	+	0,011	30,8	91,2	4500	263,7	29,5
18.	53	36	49	+	0,004	9,8	28,2	15174,2	8758	100,4

XVIII. Táblázat Graves-Basedow-thyreoiditisben szenvedő primer Sjögren-szindrómás betegek endokrinológiai és immunszerológiai eredményei a pajzsmirigy érintettség igazolásakor

4.2. A Sjögren-szindróma nemi differenciáinak vizsgálati eredményei

4.2.1. Vezető extraglandularis manifesztációk és társult betegségek primer Sjögren szindrómás nők és férfiak körében

Felmérésünk célja volt a klinikumot súlyosbító extraglandularis manifesztációk formáit és gyakoriságát meghatározni külön-külön a Sjögren-szindrómás nők és a férfiak körében. A vezető extraglandularis tünet mindkét csoportban a polyarthrititis volt, a férfiaknál lényegesen magasabb előfordulási gyakorisággal. A nőknél 30%-kal a második a Raynaud-szindróma volt, míg férfiaknál serositiseket, myositist követően csak az ötödik leggyakoribb volt. A nőknél harmadikként szereplő vasculitisek (cutan vasculitis és polyneuropathia), a férfiaknál a második leggyakoribbnak bizonyultak. Figyelemreméltó adat, hogy a férfi betegeknek kétszer gyakrabban találtunk lymphadenopathiát, mint a nőknél, ugyanakkor a myositis, vagy a vesemanifesztációk tekintetében a két nem között szinte nem volt különbség. Statisztikailag szignifikáns differenciát a két nem között két EGM esetén állapítottunk meg, a polyarthrititis egyértelműen férfi ($p=0.0002$), míg a Raynaud-phenomen női dominanciát ($p<0.0001$) mutat (XIX. Táblázat).

Az exocrin mirigydiszfunkcióval magyarázható chronicus pancreatitis nemtől függetlenül a Sjögren-szindrómás betegek 3-3%-t érintette. Utóbbit a XIX. táblázatban szerepeltetjük.

EGM:	NŐK (n=432)		FÉRFIAK (n=60)		Differencia
	Fő	%	Fő	%	$p<0,05$
Polyarthrititis	181	42	41	68	0,0002
Vasculitis	104	24	9	15	0,1609
Serositisek (pericarditis, pleuritis)	23	5	5	8	0,3675
Pneumonitis, pulmonalis fibrosis	10	2	0	0	-
Lymphadenopathia	21	5	6	10	0,1235
Myositis	29	7	5	8	0,5902
GN vagy RTA	19	4	3	5	0,7417
Raynaud	134	30	4	7	0,0001
Pancreatitis/glandularis tünet/	15	3	2	3	1,000

XIX. Táblázat. Primer Sjögren-szindrómás betegek leggyakoribb extraglandularis manifesztációi és a krónikus pancreatitis előfordulása nemenkénti bontásban

Retrospektív vizsgálatunk a Sjögren-szindrómához társuló betegségek vizsgálatára is kiterjedt. Az ischaemias szívbetegség és a diabetes mellitus magas előfordulási gyakoriságáért részben civilizációs ártalmak okolhatóak, érdemi nemi differenciát nem észleltünk. A nőknél 7%-os gyakoriságú, jelentős esetszámot kitevő autoimmun thyreoiditis, hasonlóan a monoclonalis gammopathiákhoz, nem fordult elő beteganyagunk férfi tagjai között. Külön figyelmet érdemelnek a kollagén colitisek és az autoimmun májbetegség, melyek eredményeink szerint kétszer gyakrabban társultak a nők, mint a férfiak szisztémás betegségéhez. A depresszió, a hangulatzavarok nőknél közel négyszer gyakrabban fordulnak elő. Szignifikáns nemi differenciát az asszociált kórképek esetében nem igazoltak a statisztikai számítások (XX. Táblázat).

Asszociált kórképek:	NŐK (n=432)		FÉRFIAK (n=60)		Differencia
	Fő	%	Fő	%	p<0,05
Mono/polyclonalis gammopathia	31	7	0	0	-
Lymphoma, BLL	10	2	2	3	0,6476
Sarcoidosis	7	1	1	1	-
Diabetes mellitus	73	17	6	10	0.1940
Ischaemias szívbetegség, cardiomyopathia	146	33	14	23	0.1405
PBC	10	2	1	1	1.000
Kollagén colitis	43	10	3	5	0.3408
Nephrolithiasis	34	8	5	8	0.8024
Depresszió	47	11	2	3	0.0684
Autoimmun thyreoiditis	30	7	0	0	-

XX. Táblázat. Primer Sjögren-szindrómában jelentkező leggyakoribb társult betegségek, nemenkénti bontásban

4.2.2. Immunszerológiai jellegzetességek nemi differenciái primer Sjögren-szindrómában

A leggyakrabban észlelt immunszerológiai eltérések pSS-ban az ANF, ENA, anti-SS-A, anti-SS/B autoantitestek pozitivitásai, de sokszor, elsődlegesen az EGM-val járó esetekben egyéb (anti-dsDNA, ANCA, anti-CCP, anti-TG, anti-TPO) antitestek megjelenése is észlelhető. A férfi pSS páciensek 25%-ban szeronegatívak, azaz szérumban nincs kimutatható autoantitest. Vizsgálatunk eredményei szerint az ANF és az anti-TPO pozitívítás szignifikánsan gyakrabban fordul elő a nők, míg az anti-CCP jelenléte gyakoribb a férfi pSS betegek körében (**XXI. Táblázat**).

AUTOANTITESTEK:	NŐBETEGEK (n=432)		FÉRFI BETEGEK (n=60)		Differencia
	Fő	%	Fő	%	p<0,05
Szeropozitivitás az utolsó leletben		68,9		63,3	
ANF	272	63	22	37	0,0002
SS-A	345	80	45	75	0,4837
SS-B	214	49	31	52	0,8639
ENA	316	73	37	62	0,0895
ds-DNA	54	12	4	7	0,2830
RF	102	24	16	27	0,6505
CCP	17	4	9	15	0,001
TG	27	6	1	1	0,2322
TPO	59	14	1	1	0,0051
cryoglobulin	12	3	4	7	0,1182

XXI. Táblázat. Immunszerológiai jellegzetességek nemi differenciái primer Sjögren-szindrómában

4.3. A Sjögren-szindróma kialakulását, kórlefolyását és kimenetelét befolyásoló tényezők elemzésének eredményei

4.3.1. Demográfiai tényezők a vizsgált primer Sjögren-szindrómás betegpopulációban

A pSS diagnózisának időpontjában meghatározott átlagéletkorban és követési időtartamban a két nem között nem volt szignifikáns differencia, bár abszolút értékben a férfiak 2,5 évvel fiatalabbnak adódtak a női betegeknek. Az 51 elhunyt páciensnek szignifikánsan (átlagosan 6,2 évvel) magasabb volt az átlagéletkora a pSS kórismézésekor, mint a vizsgálat végén is élő 496 betegnek, ugyanakkor a két csoport követési ideje jelentősen nem különbözik. Statisztikailag alátámasztottuk, hogy legalább egy EGM jelenléte esetén a pSS átlagosan 3,5 évvel korábban kerül felismerésre, mint a glandularis alcsoportban, s ehhez hasonlóan az EGM alcsoport követési időtartama is 3 évvel hosszabb (XXII. Táblázat).

Alcsoport	Átlagéletkor a pSS diagnózis időpontjában (év)	Követési idő (év)
Férfi (n=60)	47,55±12,051	11,47±6,113
Nő (n=487)	49,99±11,366	11,41± 6,342
P érték	NS	NS
Élők (n=496)	49,14±11,249	11,41±6,240
Elhunytak (n=51, nő: 46, férfi: 5)	55,35±12,038	11,49±7,035
P érték	<0,001	NS
EGM** (n=430)	48,97±11,273	12,07±6,408
Glandularis* (n=117)	52,48±11,751	9,04 ± 5,331
P érték	0,003	<0,001

XXII. Táblázat. Diagnóziskori átlagéletkor és követési időtartam differenciák pSS-ben (*csak glandularis tünetekkel, **glandularis tünetekkel és extraglandularis manifesztációval rendelkező pSS betegek)

A legnagyobb újonnan diagnosztizált pSS esetszámot a vártak megfelelően az 50-59 éves korcsoportban regisztráltuk. Elmondható, hogy a különböző korcsoportokban a pSS esetek nemi és glandularis/EGM csoportok szerinti megoszlása egyenletesnek tekinthető (XXIII. Táblázat).

Életkor a pSS diagnózisakor (év)	Betegszám (fő)	Nő		Férfi		Glandularis*		EGM**	
		Fő	%	Fő	%	Fő	%	Fő	%
0-29	27	23	85,19	4	14,81	6	22,22	21	77,78
30-39	70	58	82,86	12	17,14	10	14,29	60	85,71
40-49	154	136	88,31	18	11,69	26	16,88	128	83,12
50-59	183	169	92,35	14	7,65	39	21,31	144	78,69
60-	113	101	89,38	12	10,62	36	31,86	77	68,14

XXIII. Táblázat. Életkor szerinti megoszlás nemenként, glandularis és EGM alcsoportokban a primer Sjögren-szindróma diagnózisának idején (*csak glandularis tünetekkel, **glandularis tünetekkel és extraglandularis manifesztációval rendelkező pSS betegek)

4.3.2. Vezető klinikai tényezők és azok megjelenési ideje a vizsgált primer Sjögren-szindrómás populációban

A három vezető EGM-nak a polyarthrit, a Raynaud-jelenség és a vasculitisek bizonyultak, melyek egyenként a betegek több mint negyedét érintették. A lymphadenopathia, a myositis, a pulmonalis fibrosis, a vesemanifesztációk és a serositisek incidenciái 5,3-9,3% közöttiek voltak. A leggyakoribb asszociált betegségként, 13,9%-os incidenciával a thyreoiditist írtuk le. Az egyéb társulások (mikroszkópos colitis, LPD-k, APS, autoimmun májbetegségek, sarcoidosis, ITP) 4% alatti incidenciával jelentkeznek pSS betegeinknél. Szignifikáns nemi differenciát 2 EGM és 1 társulás esetén találtunk, a Raynaud-jelenség és a thyreoiditis női, míg a polyarthrit férfi dominanciát mutatott (XXIV. Táblázat).

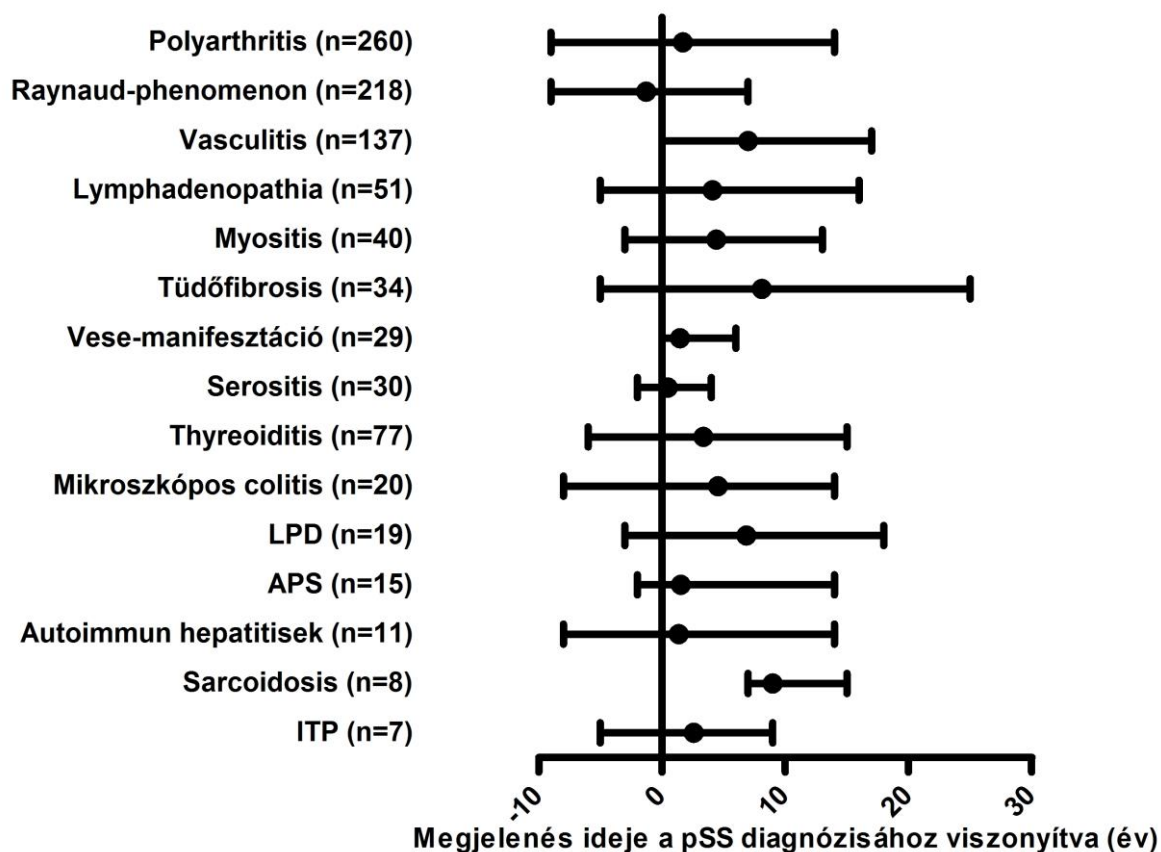
Vizsgálati tényező	n (fő)	Gyakoriság (%)	Nő (n=487)		Férfi (n=60)		P érték
			n (fő)	Gyakoriság (%)	n (fő)	Gyakoriság (%)	
EGM							
Polyarthrit	260	48,1	218	44,8	42	70	<0,001
Raynaud-phenomen	218	39,9	213	43,7	5	8,3	<0,001
Vasculitis	137	25	126	25,9	11	18,3	0,203
Lymphadenopathia	51	9,3	46	9,4	6	10	0,89
Myositis	40	6,9	35	7,2	5	8,3	0,748
Tüdőfibrosis	34	6,2	31	6,4	3	5	0,679
Serositis	30	5,5	29	5,9	1	1,7	0,169
Vesemanifesztáció	29	5,3	26	5,3	3	5	0,912
Asszociált betegség							
Thyreoiditis	77	13,9	77	15,8	0	0	0,001
mikroszkópos colitis	20	3,5	17	3,5	3	5	0,436
LPD	19	3,3	15	3,1	4	6,7	0,152
APS	15	2,7	15	3,1	0	0	0,168
autoimmun hepatitisek	11	1,6	10	2,1	1	1,7	0,840
Sarcoidosis	8	1,5	6	1,2	2	3,3	0,201
ITP	7	1,3	7	1,4	0	0	0,350

XXIV. Táblázat. Vezető klinikai tényezők, nemi differenciák

Az eredmények alapján a pSS a nőkben dominálón a perimenopauza időszakában jelentkezik. A vizsgált EGM-k és társult betegségek kialakulása szintén főként erre az időintervallumra tehető. Kivételként néhány esetben (lymphadenopathia, tüdőfibrosis, vesemanifesztációk, mikroszkópos colitis, thyreoiditisek, LPD-k) 40-49 éves kor közötti gyakorisági csúcsot észleltünk.

Egyes EGM-k (polyarthrit, Raynaud-jelenség, lymphadenopathia, pulmonalis fibrosis) akár 5-9 évvel megelőzhetik a pSS diagnózisának felállítását. Utóbbiakra jellemző a

leghosszabb (16-30 év) megjelenési időintervallum is. Bizonyos EGM-k (Raynaud-jelenség, serositisek) jellemzően az autoimmun betegség korai szakaszában manifesztálódnak, összes esetszámuk nagy hányada már a pSS kórismézésekor jelen van. A vasculitisek és a vesemanifesztációk általában a pSS diagnózisát követően alakulnak ki. Az autoimmun májbetegségek és a microscopos colitis gyakran megelőzik a pSS kialakulását, míg a sarcoidosisra a késői manifesztáció jellemző (10. Ábra).



10. Ábra. Az extraglandularis manifesztációk és a társult betegségek jellemző megjelenési időintervallumai

A pSS diagnózis időpontjában rögzített és a vizsgálat végi átlagéletkorok különbségeiből adódó követési időtartamot a glandularis csoportéhoz viszonyítva bármely EGM megnyújtja. Számításaink szerint az asszociált betegségek a pSS diagnózis időpontját nem befolyásolják.

4.3.3. A vizsgált primer Sjögren-szindrómás populáció immunszerológiai jellegzetességei

A magyar pSS betegek 55-75 %-a ANF, ENA, anti-SS-A, anti-SS-B pozitív, hypergammaglobulinaemiás. Az RF pozitivitás és a hypocomplementaemia 20 %, az anti-TPO, anti-DNA pozitivitás 10 % feletti arányban mérhető. Az egyéb vizsgált paraméterek (anti-TG, anti-CCP, cryoglobulin) pozitivitása 6-9 % közötti. Szignifikáns nemi differenciát 6 vizsgált tényezőnél találtunk, melyből 4 női (anti-SS-B, -DNA, -TG, -TPO), 1 férfi (RF) dominanciát mutatott (**XXV. Táblázat**). Az anti-TG, anti-TPO antitestek kivételével bármely immunszerológiai eltérés jelenléte szignifikánsan hosszabb követési időtartammal jár a szeronegatív pSS páciensekhez viszonyítva.

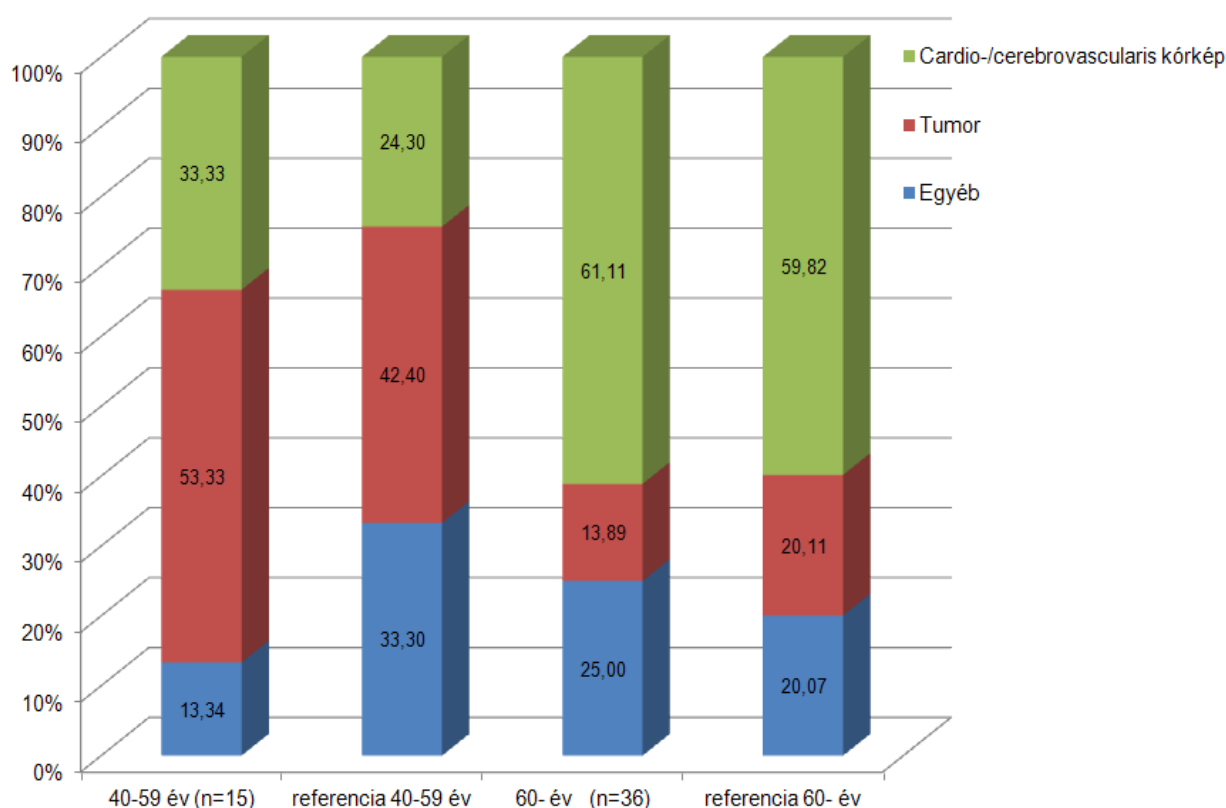
Vizsgálati tényező	n (fő)	Gyakoriság (%)	Nő (n=487)		Férfi (n=60)		P érték
			n (fő)	Gyakoriság (%)	n (fő)	Gyakoriság (%)	
ANF	353	64,6	316	64,9	37	61,7	0,623
ENA	432	78,9	382	78,4	50	83,3	0,38
SS-A	421	76,9	372	76,4	49	81,7	0,359
SS-B	302	55,2	277	56,9	25	41,7	0,025
DNA	75	13,7	72	14,8	3	5	0,038
RF	163	29,8	130	26,7	33	55	<0,001
TG	48	8,8	48	9,9	0	0	0,011
TPO	102	18,5	101	20,7	1	1,7	<0,001
Hypergammaglobulinaemia	381	69,6	338	69,4	43	71,7	0,719
Hypocomplementaemia	119	21,8	106	21,8	13	21,7	0,986
Cryoglobulinaemia	34	6,2	32	6,6	2	3,3	0,567

XXV. Táblázat. Immunszerológiai tényezők előfordulási gyakorisága, nemi differenciák

4.3.4. A vizsgált primer Sjögren-szindrómás betegpopuláció túlélési és mortalitási mutatói, vezető halálokai

A követési idő alatt 51 (46 nő és 5 férfi) betegünk hunyt el. A korcsoportbontás alapján a 40-59 év közöttiek közül 15 (14 nő és 1 férfi) beteget, 60 év felett 36 (32 nő és 4 férfi) páciensünket veszítettük el. A teljes betegpopuláció mortalitása nem tért el az átlagos magyar populációétól (79).

Haláloki összesítés szerint vezető helyen a cardio- és cerebrovascularis események (myocardialis infarctus, embolia pulmonum, stroke) álltak, melyet a solid tumorok (bronchus-colorectalis- és hólyagcarcinoma, valamint invazív ductalis emlőrák és malignus melanoma) követtek. Néhány esetért egyéb okok (infekció, ileus, gastrointestinalis vérzés, suicidum) feleltek. A főbb halálokokat a korban, nemben egyeztetett teljes magyar populáció hasonló adataival (forrásként a Központi Statisztikai Hivatal 2007. évi jelentésében szereplő adatok szolgáltak) is összevetettük, melynek eredményét a **11. Ábrán** tüntettük fel (79).



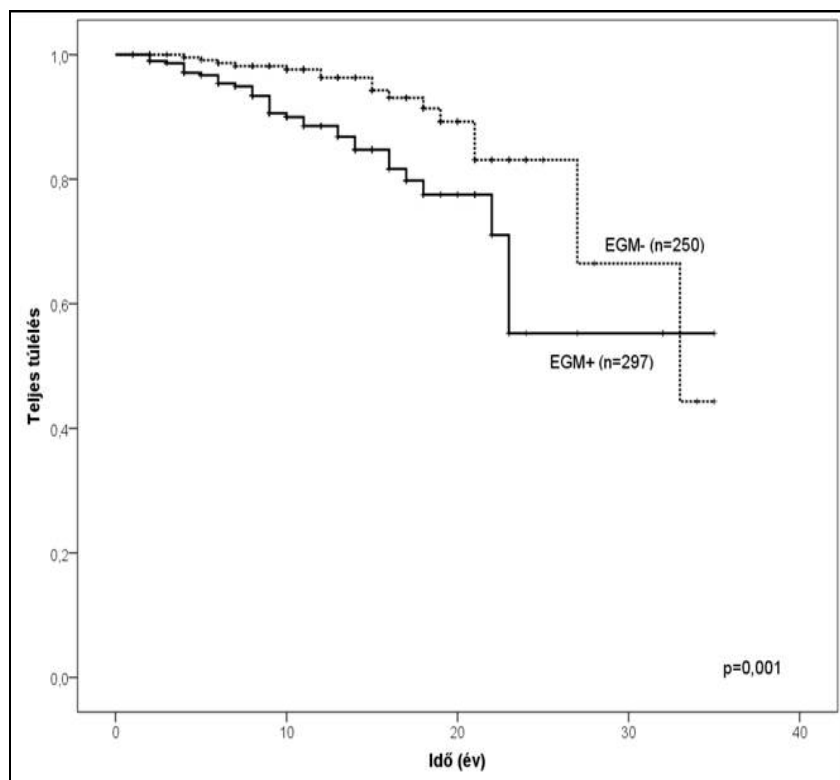
11. Ábra. Halálokok összehasonlítása korban és nemben egyeztetett magyar populáció adataival

A számított/becsült mortalitás a teljes pSS betegpopulációban 10,36 egy évre és 1000 főre vonatkoztatva, míg a korban, nemben egyeztetett magyar beteganyag halálozása 7,821/1000 fő/év (a Magyar Központi Statisztikai Hivatal adatai szerint) (80). A várható halálozásban nincs szignifikáns differencia a nemek között, bár abszolút értékben a férfiak számított halálozása 1,25 fővel kevesebb egy évre és 1000 főre kalkulálva. Megállapítottuk továbbá, hogy az EGM alcsoport számított mortalitása két és félszerese a glandularis csoporténak. A nőbetegek SMR-ja a teljes pSS beteganyagét valamelyest meghaladja, míg a férfi pácienseké annak 50 százaléka, valamint az EGM alcsoport SMR-ja több mint háromszorosa a glandularis csoporténak (XXVI. Táblázat).

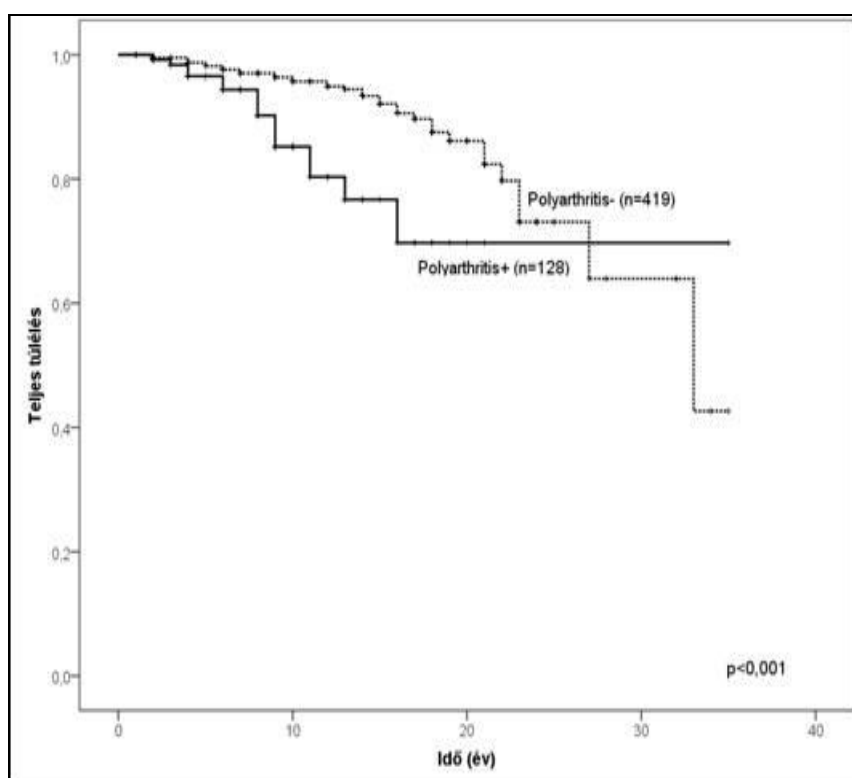
Vizsgált betegcsoport:	Standardizált mortalitási mutató (SMR)	Várható halálozási szám (n/1000 fő/1 év)
Teljes pSS betegpopuláció (n=547)	1,32	10,36
Nő (n=487)	1,49	10,495
Férfi (n=60)	0,65	9,259
Glandularis* (n=117)	0,51	4,752
EGM** (n=430)	1,62	11,887

XXVI. Táblázat. Halálozási mutatók primer Sjögren-szindrómás beteganyagunkban (*csak glandularis tünetekkel, **glandularis tünetekkel és extraglandularis manifesztációval rendelkező pSS betegek)

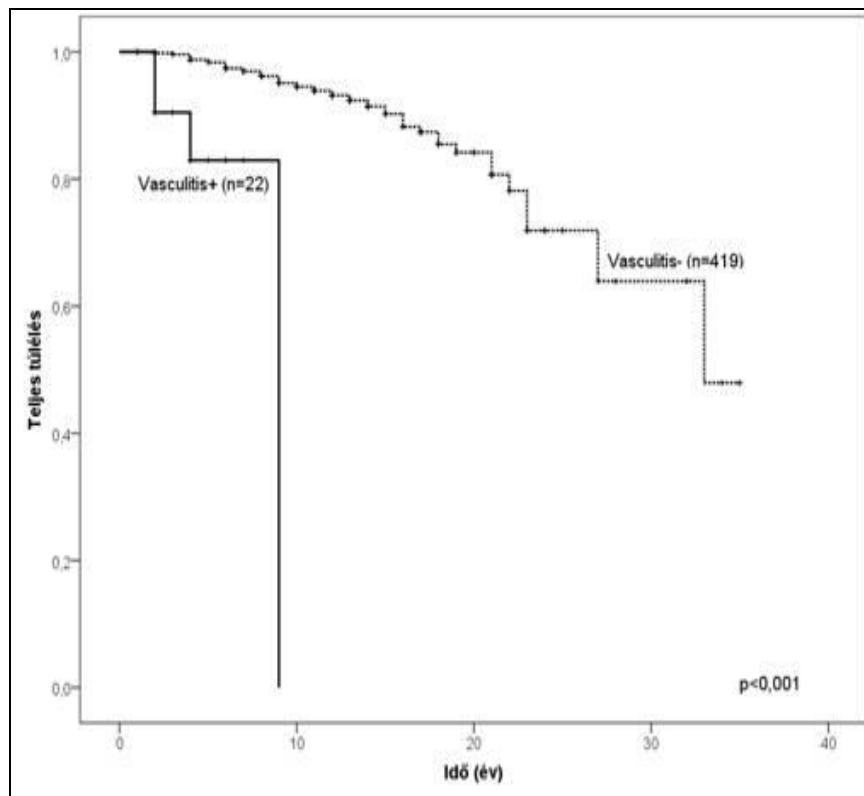
A median túlélési idő a teljes betegpopulációban 33,71 év volt. A diagnózis időpontjától EGM-val, vagy társult betegséggel szövődött pSS esetek szignifikánsan rosszabb túlélési mutatókkal jellemezhetőek. Egyenként elmondható ez polyarthritissel, vasculitissel, LPD korai jelenléte esetén is. Szignifikánsan rontja a túlélési mutatókat a cyroglobulinaemia késői (évekkel a pSS diagnózisa utáni) megjelenése is (12. A-F. Ábra). Az előbb felsorolt esetekben a becsült median túlélési idő egyértelműen rövidül a szövődménymentes pSS betegekhez viszonyítva, legnagyobb mértékben az LPD és a vasculitisek jelenlétében (XXVII. Táblázat).



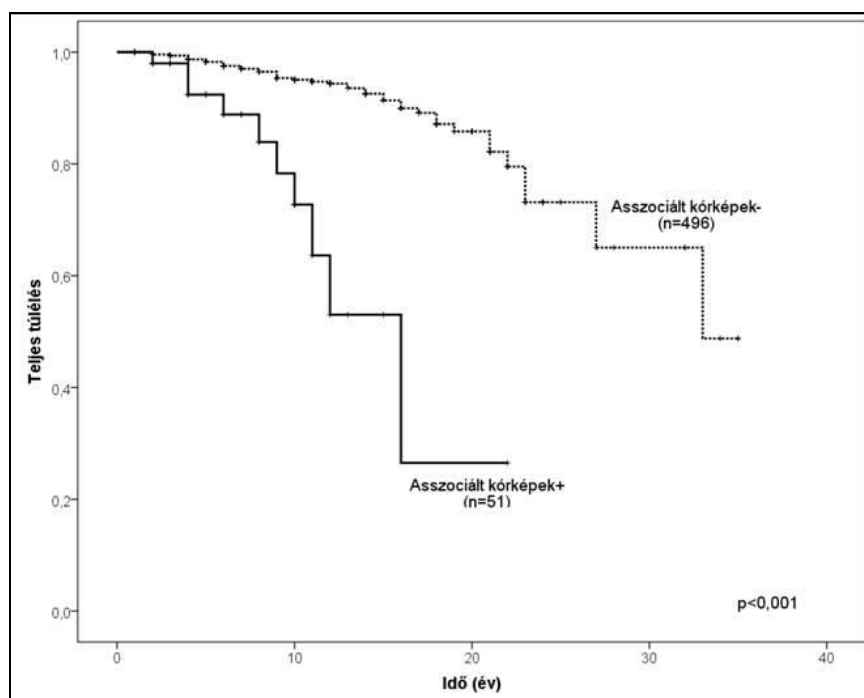
A.



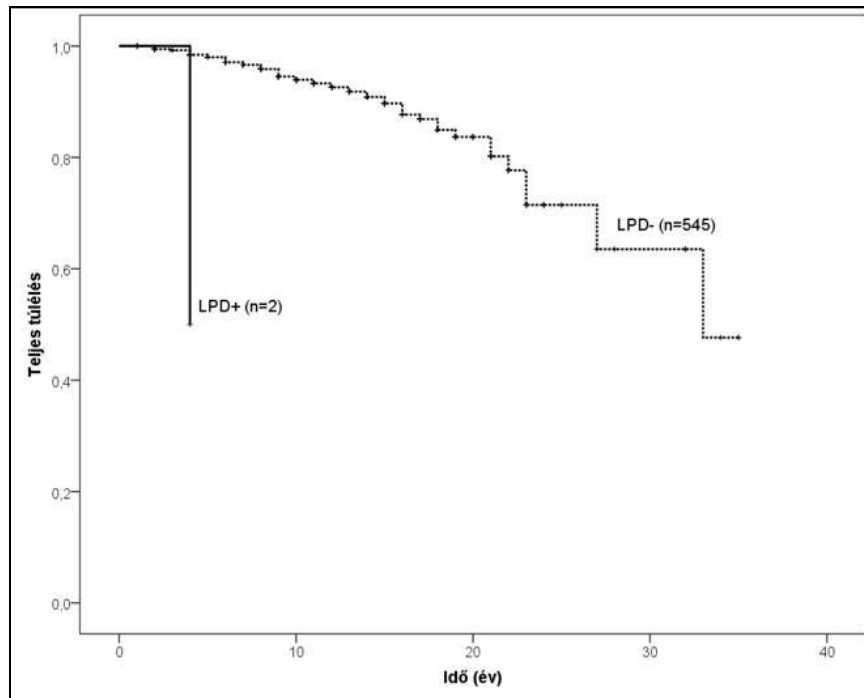
B.



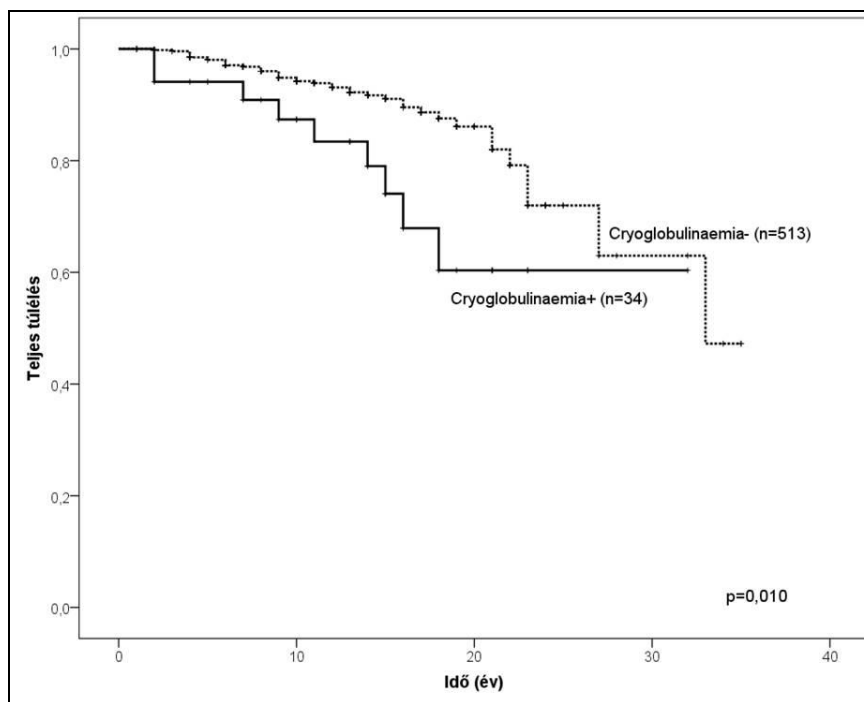
C.



D.



E.



F.

12. A-F. Ábra. Kaplan-Meier túlélési görbék **A.** extraglandularis manifesztáció, **B.** polyarthrititis, **C.** vasculitis, **D.** asszociált betegség, **E.** lymphoproliferatív betegség, **F.** cryoglobulinaemia esetén

	P érték, ha a tényező jelen van a pSS diagnózisakor	P érték, ha a tényező a pSS diagnózisa után manifesztálódik	Túlélési idő (év)	CI 95%
pSS betegek átlagos túlélési ideje			33,71	
Vizsgált tényező				
EGM	0,001	NS	26,949	23,907-29,991
polyarthrit	<0,001	NS	27,554	23,844-31,263
vasculitis	<0,001	NS	7,956	6,700-9,213
Asszociált betegség	<0,001	NS	14,283	10,962-17,603
LPD	<0,001	NS	4,000	4,000-4,000
cryoglobulinaemia	NS	0,010	24,112	19,899-28,326

XXVII. Táblázat. A túlélési mutatókat szignifikánsan rontó paraméterek, túlélési idők

A mortalitási kockázat a szignifikánsan rosszabb túlélési mutatókkal rendelkező alcsoportokban 1,085-10,716-szoros mértékben fokozott. Az idősebb életkor a pSS diagnózisakor szintén, évi 8,5%-kal emeli a halálozási rizikót. A legmagasabb kockázattal a vasculitisek pSS diagnózis előtti jelenléte, a legkisebbel pedig a pSS diagnózisakor rögzített életkor jár (XXVIII. Táblázat).

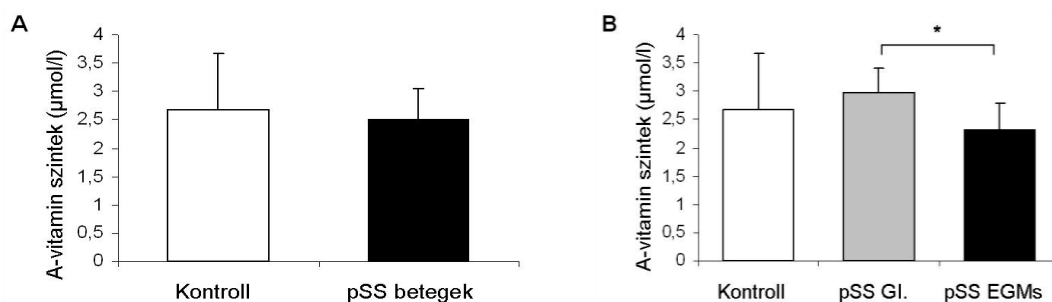
Analizált változó	P érték	Relatív kockázat	CI 95%
Életkor a pSS diagnózisakor (folytonos változó)	<0,001	1,085*	1,049-1,121
polyarthrit	0,048	1,898	1,006-3,581
vasculitis	0,001	10,716	2,795-41,089
LPD	0,005	5,172	1,652-16,192
cryoglobulinaemia	0,038	2,331	1,048-5,185

XXVIII. Táblázat. Fokozott mortalitási kockázatú alcsoportok beteganyagunkban

4.4. Az A-, D-, E-vitaminok immunmodulatorikus funkciójának vizsgálati eredményei

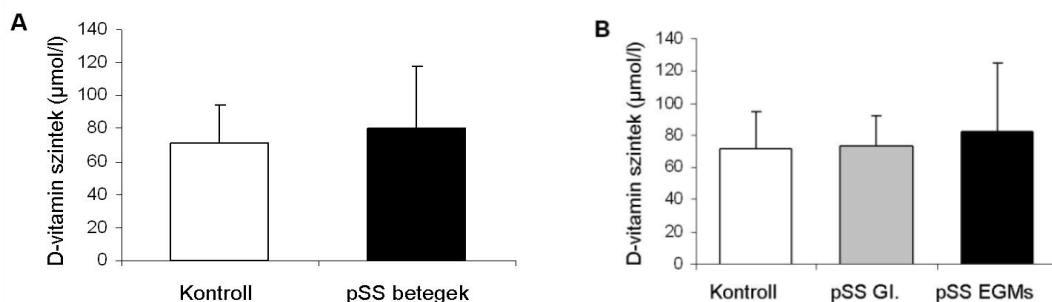
4.4.1. A szérum A-, D- és E-vitamin szintjei

A teljes pSS betegpopuláció és a korban, nemből egyeztetett kontrollcsoport A-vitamin plazmaszintjei között nem volt jelentős differencia ($2,52 \pm 0,54 \mu\text{mol/l}$ vs. $2,68 \pm 0,98 \mu\text{mol/l}$; $p=0,522$), azonban a klinikailag súlyosabb, EGM alcsoportokban szignifikánsan alacsonyabb szintet mértünk, mint a glandularis pSS csoportban ($2,33 \pm 0,46 \mu\text{mol/l}$ vs. $2,99 \pm 0,43 \mu\text{mol/l}$; $p=0,005$) (13. A. és 13. B. Ábra).



13. Ábra. A. A teljes pSS betegpopuláció és a kontrollcsoport, **B.** A glandularis és az extraglandularis manifesztációkkal is bíró alcsoportok A-vitamin plazmaszintjei

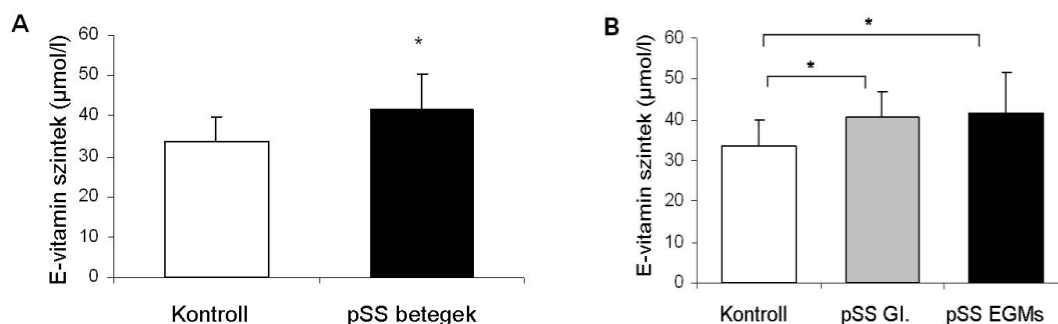
A D-vitamin plazmaszintekben sem a pSS betegek és a kontrollcsoport ($79,96 \pm 37,87 \text{ nmol/l}$ vs. $71,57 \pm 23,01 \text{ nmol/l}$; $p=0,408$), sem a pSS két alcsoportja között nem találtunk szignifikáns differenciát ($82,41 \pm 42,81 \text{ nmol/l}$ vs. $73,00 \pm 19,16 \text{ nmol/l}$; $p=0,478$) (14. A. és 14. B. Ábra).



14. Ábra. A. A teljes pSS betegpopuláció és a kontrollcsoport, **B.** A glandularis és az extraglandularis manifesztációkkal is bíró alcsoportok D-vitamin plazmaszintjei

Az E-vitamin szintet a pSS páciensek plazmájában mind a teljes betegpopuláció ($41,41 \pm 8,96 \mu\text{mol/l}$ vs. $33,68 \pm 6,20 \mu\text{mol/l}$; $p=0,004$), mind a glandularis ($40,66 \pm 6,44 \mu\text{mol/l}$

vs. $33,68 \pm 6,20 \mu\text{mol/l}$; $p=0,029$) és az EGM ($41,70 \pm 9,92 \mu\text{mol/l}$ vs. $33,68 \pm 6,20 \mu\text{mol/l}$; $p=0,010$) alcsoportok esetén szignifikánsan emelkedettnek mértük a kontroll populációhoz képest (**15. A. és 15. B Ábra**).



15. Ábra. A. A teljes pSS betegpopuláció és a kontrollcsoport, **B.** A glandularis és az extraglandularis manifesztációkkal is bíró alcsoportok plazmaszintjei

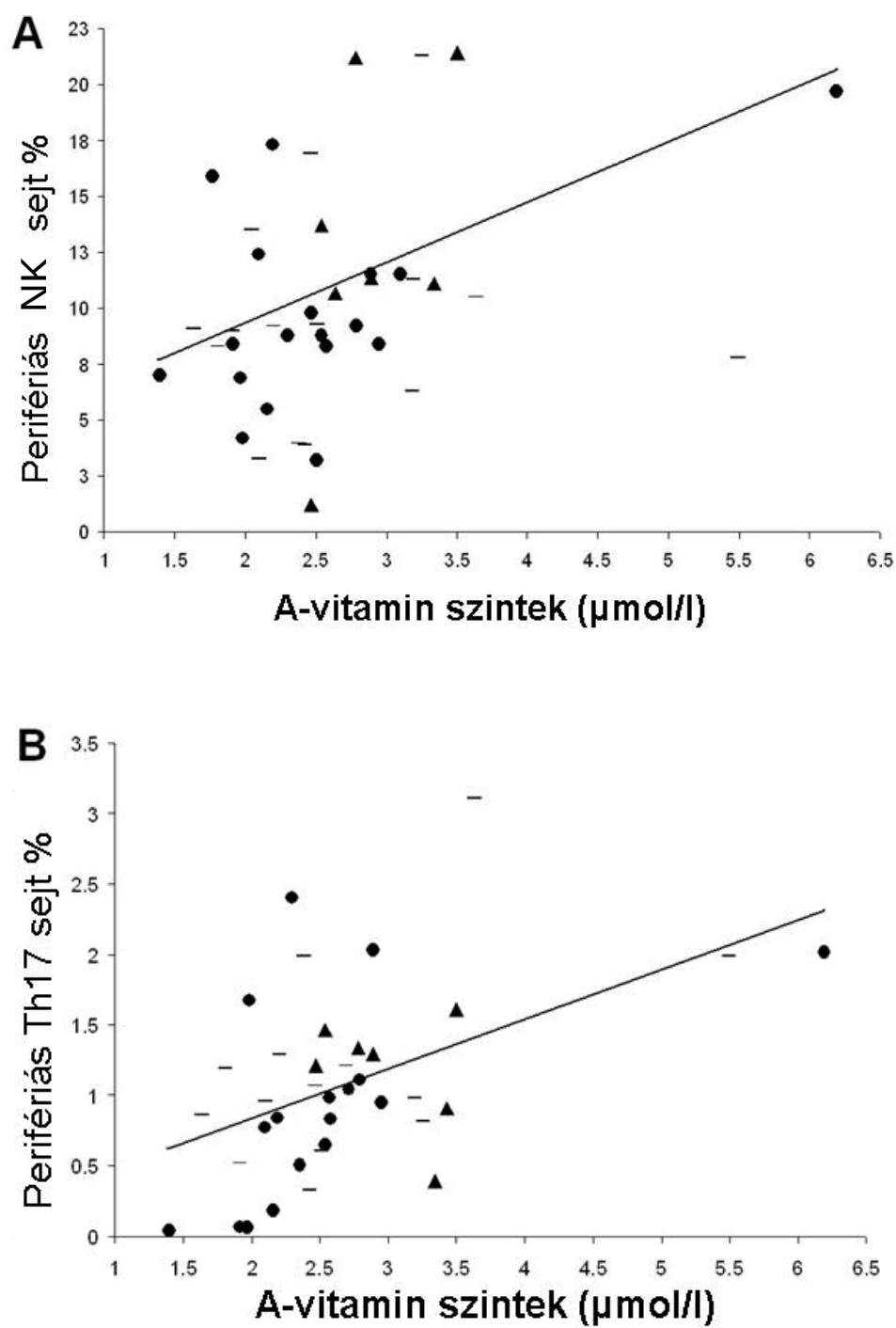
4.4.2. A szérum A-, D-, E-vitamin szintjeinek hatása a lymphocyta alcsoportokra és a citokin szintekre

A plazma vitamin szintjeit korreláltattuk a 4.2.4.2-4.2.4.5. alpontokban meghatározott cellularis elemek számával és a humoralis (szolubilis és az intracitoplazmatikus citokineknek) alkotók mennyiségével, mindhárom vizsgált csoportban (csak glandularis tünetekkel-, EGM-kal rendelkező pSS betegek és kontroll személyek), melynek során a következő megállapításokat tettük.

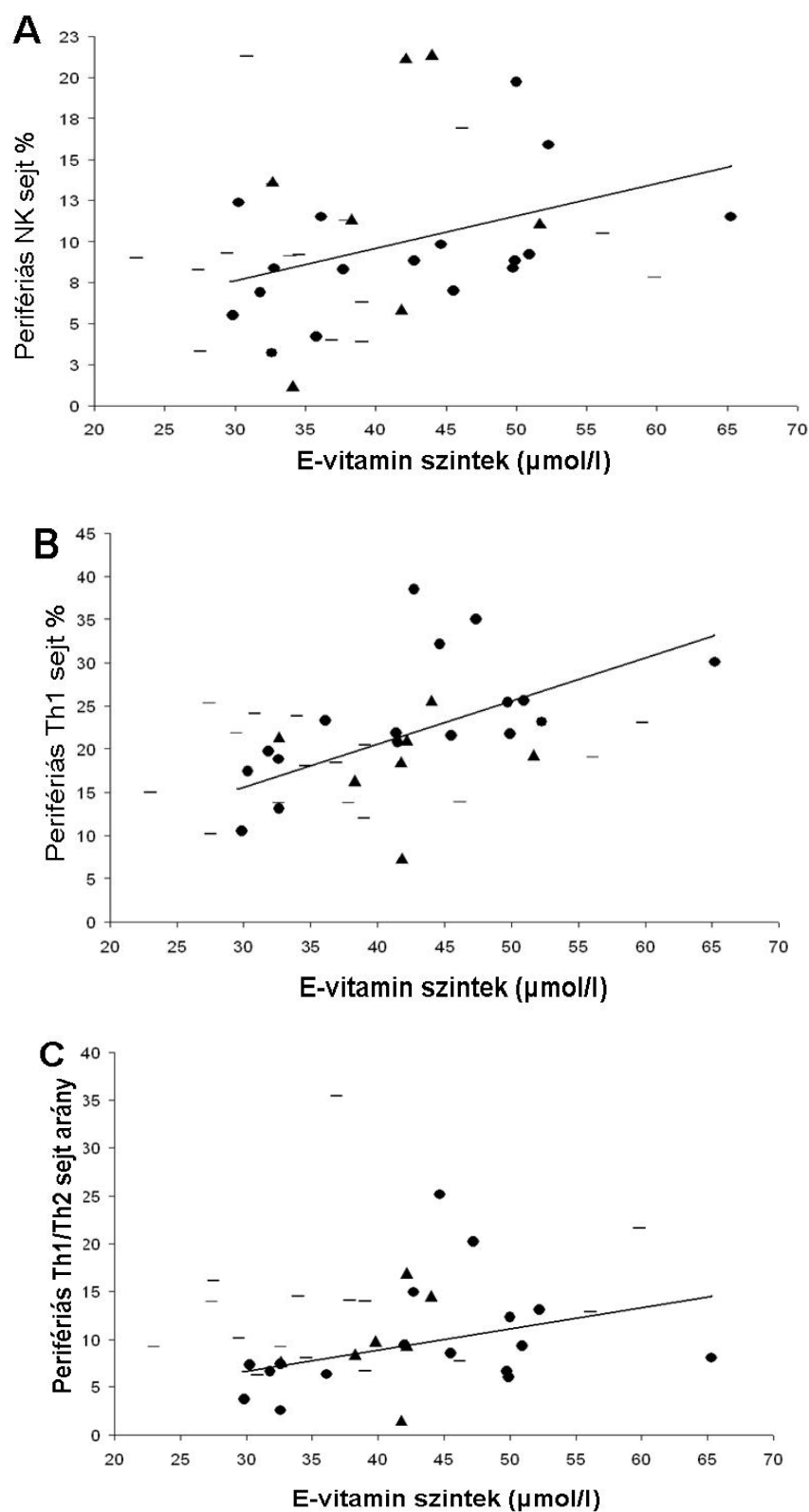
Az A-vitamin plazmaszint pozitív korrelációt mutat az NK-sejtek ($R=0,425$, $p=0,038$) és a Th17 sejtek ($R=0,486$, $p=0,025$) arányával pSS-ben (**16. A. és 16. B Ábra**). Hasonló pozitív összefüggést találtunk az E-vitamin és az NK ($R=0,416$, $p=0,043$), valamint az E-vitamin és a Th1-sejtek ($R=0,445$, $p=0,049$), illetve a Th1/Th2 arány ($R=0,457$; $p=0,043$) között (**17. A-C Ábra**).

Az egészséges kontrollok vérében a plazma vitamin szintjei nem befolyásolták az immunsejtek százalékos arányát, azonban az E-vitamin szinttel párhuzamosan változott az IL-10 mennyisége ($R=0,717$; $p=0,003$).

A vitamin szinteket a glandularis funkciók vizsgálati eredményeivel korreláltatva arra jutottunk, hogy a plazma A-vitamin szintje és a Schirmer-teszt-, valamint a sialometria eredmények között szignifikáns negatív korreláció áll fenn ($R=-0,486$, $p=0,035$).



16. Ábra. A. Az A-vitamin és az NK-sejtek- B. Az A-vitamin és a Th17-sejtek közötti pozitív korreláció (- kontroll, ▲ pSS glanduláris, ● pSS EGM)



17. Ábra. Az E-vitamin és a/a) **A.** NK-sejtek, **B.** Th-1-sejtek, **C.** Th1/Th2 arány közötti pozitív korrelációk (- kontroll, ▲ pSS glanduláris, ● pSS EGM)

5. MEGBESZÉLÉS

5.1. A thyreoiditisek primer Sjögren-szindrómában való megjelenésének vizsgálata során levont következtetések

A pSS és az immun pathomechanizmusú pajzsmirigy betegségek kapcsolatát elemző irodalomban megjelent, egymásnak részben ellentmondó adatok háttérében a vizsgált betegpopulációk relatíve kis létszáma állhat. Az esetleges torzítások kiküszöbölése érdekében saját kutatásainkba közel 500 pácienszt vontunk be, mely több mint háromszorosa a korábban más szerzők által vizsgált legnagyobb beteganyagnak. Munkánk során a Hashimoto-thyreoiditis és a Graves-Basedow-kór pSS-ben jellemző prevalenciájának meghatározásán kívül azok időbeli megjelenését is vizsgáltuk a poliszisztémás autoimmun betegség diagnózisának idejéhez képest.

A kutatásban részt vevő 479 beteg közül 30-nál találtunk immunszerológiai és citológiai vizsgálattal igazolható HT-t, mely alapján klinikánk pSS betegcsoportjában a HT előfordulási gyakorisága 6,26%-nak adódott. Utóbbi 1-3%-kal, abszolút értékben kétszeresen haladja meg a HT Európában, azon belül Magyarországon is meghatározott átlagos prevalencia értékeit (61, 77, 78). A HT prevalenciája pSS-ben eredményeink alapján a korban és nemből egyeztetett normál populációhoz képest szignifikánsan magasabbnak adódott. Megállapítottuk továbbá, hogy a HT betegek 50%-ában a pajzsmirigy betegség a pSS-hoz másodlagosan társult, a pSS diagnózisának időpontjához viszonyítva átlagosan 5,5 évvel később. A szervspecifikus HT jellemzően a 30-50 év közöttiek betegsége, kifejezett női dominanciával (a nő: férfi arány átlagosan 10-15:1) önmagában is, mely tulajdonságait eredményeink szerint a pSS-hoz társult esetekben is jellemző marad (78, 81).

D'Arbonneau és munkatársai az autoimmun thyreoiditisek 30%-os előfordulási gyakorisága és a pajzsmirigy specifikus autoantitestek (betegeik 34,5%-a anti-TPO, 21,4%-a anti-TG pozitívnak bizonyult) jelenléte között szoros korrelációt találtak (82). Punzi és kollégái pSS és RA betegek vizsgálata során arra a következtetésre jutottak, hogy a HT pSS-ben lényegesen gyakrabban fordul elő, mint RA-ban (83). A Scofield munkacsoport az autoimmun thyreoiditis magasabb megjelenési valószínűségét pSS-ben az autoimmun epithelitis, mint közös pathomechanizmus lehetőségével magyarázta, ugyanakkor megjegyezték, hogy fordított helyzetben ez nem érvényesül, azaz a HT-ben szenvedők pSS kialakulási kockázata átlagos (84). Hansen és kollégái az átlagostól 9x magasabb prevalencia értéket észleltek pSS-ban, illetve a pSS előfordulását is gyakoribbnak észlelték az autoimmun

thyreoiditisek körében, mint a normál populációban. Saját vizsgálatunk során megállapítottuk, hogy a HT és a GB kialakulására leggyakrabban a Sjögren-szindróma kialakulását követően kerül sor, de számítanunk kell a pSS-t megelőző, vagy azzal együttes fellépésre is.

Összefoglalva megállapíthatjuk, hogy a pSS, mint poliszisztémás autoimmun megbetegedés mind a celluláris, mind a humorális immunválaszt érintő működészavarai révén számos szövet, szerv károsodásához, funkciózavarához, azaz szisztémás tünetekhez vezethet. A pajzsmirigy epithelialis eredetű szervként észlelt gyakori érintettségének hátterében pSS-ben az autoimmun epithelitis, mint közös pathomechanizmus szerepe valószínűsíthető. A társulás gyakorisága indokolja funkcionális pajzsmirigy vizsgálatok és szervspecifikus autoantitestek meghatározását a thyreoiditisek szűrésére, hogy szükség esetén minél hamarabb indítható legyen egy esetleges szubsztitúciós, vagy thyreostaticus terápia.

5.2. A Sjögren-szindróma nemi differenciáinak vizsgálata során levont következtetések

Ismert, hogy hasonlóan más poliszisztémás autoimmun betegségekhez, a primer Sjögren-szindróma is lényegesen gyakrabban alakul ki nőkben, mint férfiakban (a nemi arány 9:1), és főként a menopausa körüli időszakban, a 4-5. évtizedben járó középkorú nőknél jelentkezik.

Az ösztrogén hidroxilált metabolitjai in vitro fokozzák a B-sejt differenciációt, az autoantitest képzést, a T-sejt aktivációt és a gyulladásos citokinek képződését (85, 86). Rider V. és munkatársai lupuszos nőbetegek vérében ösztradiolszint emelkedés hatására kialakuló akcelerált T-sejt választ és fokozott proinflammatorikus citokin termelődést tapasztaltak, melyet az ösztradiol okozta megnövekedett calcineurin expresszióval magyaráztak (87).

Merrill J.T. és kollégái a magas 17-hidroxi-ösztroon és az alacsony DHEA szintek Th2 választ indukáló képességéből arra következtettek, hogy az endokrin rendszer egy bidirectionalis szignál útvonalon befolyásolja az autoimmun kórképek kifejlődését és manifesztációjuk időpontját (88, 89).

A kórkép férfiaknál észlelt alacsonyabb előfordulási gyakorisága a férfi nemi hormonok protektív szerepét valószínűsíti, mely szerint nők esetében az androgének relatív hiánya is lehet pSS-t indukáló tényező. Utóbbit alátámasztó megfigyelés, hogy pSS betegek vérében a keringő DHEAS szint a korban, nemben egyeztetett normál populációhoz képest alacsonyabb (50, 51). Az androgének oxidációs útvonalának az autoimmunitással való

összefüggését, a férfi nemi hormonok protektív szerepét SLE-ben már leírták (90). A Cutolo M. munkacsoport a tesztoszteron apoptosist indukáló képességéről számolt be (91).

Néhány, a neuroendokrin szabályozásnak az immunrendszerre kifejtett hatásait komplexen vizsgáló tanulmány arra a megállapításra jutott, hogy míg a progeszteron és az androgének szupresszív, a prolaktin stimuláló efféktust fejt ki, addig az ösztrogének mind a kétféle módon viselkedhetnek (92-95).

Vizsgálatunkban a pSS kialakulásának, klinikai lefolyásának és immunszerológiai jellemzőinek nemi differenciáin keresztül következtettünk a nemi hormonok immunológiai folyamatokat befolyásoló hatásaira.

Eredményeink szerint mindkét nemben a polyarthritist a vezető EGM, a férfi populációban jelentősen magasabb előfordulási gyakorisággal (68% vs. 42%). Míg a nőknél igen gyakori a Raynaud-jelenség, a férfiaknál csak ötödik, mely a női nemi hormonok vascularis hatásaira utal. A nők esetében 24%-os megjelenési valószínűséggel a vasculitis és a polyneuropathia a harmadik, férfiaknál 15%-kal a második leggyakoribb EGM. A myositis, a vese manifesztációk, a pancreatitis a két nemben hasonló arányban fordul elő. A tény, hogy férfi pSS betegeinknél nem fordult elő sem autoimmun thyreoiditis, sem pneumonitis, a pajzsmirigy és a tüdő immunmechanizmusú folyamatainak női hormonok általi modulációjára utalhat. A lymphadenopathia kétszer gyakoribb volt a férfiak között, a mono-, illetve a polyclonalis gammopathiák azonban kizárólag a nőknél fordultak elő, a lymphoma és a sarcoidosis kialakulási valószínűsége ugyanakkor szinte azonos volt a két nemben. A primer biliaris cirrhosis és a kollagén colitisek kétszeres női túlsúlya részben hormonális hatásokra enged következtetni.

Az immunszerológiai vizsgálatok során az anti-SS-A/B, az ANF és az ENA álltak a vezető helyeken mindkét nemben, melyekhez bizonyos esetekben a különböző EGM-nek megfelelő specifikus ellenanyag pozitívítások (ANCA, anti-CCP, anti-TG, anti-TPO) társultak. Egy korábbi kis létszámú, mindössze kétszeres női túlsúllyal jellemezhető betegcsoportban elvégzett amerikai vizsgálat, saját eredményeinkkel ellentétben, sem a klinikumban, sem az immunszerológiai paraméterekben nem tudott kimutatni szignifikáns különbséget a két nem között (96).

A Drosos AA. és a Brennan MT munkacsoportok saját megfigyeléseinkkel egybehangzó adatokat közöltek a férfiaknál ritkábban észlelhető Raynaud-jelenségről és alacsonyabb ANF, anti-SS-A szintjeiről, viszonylag gyakori szeronegativitásukról. A polyarthritist tekintetében azonban ellentétes következtetésre jutottunk, melynek hátterében a földrajzi és az etnikai tényezők különbözőségei állhatnak (97, 98).

Molina R. és társaival hasonló eredményre jutottunk a pSS-ban szenvedő férfiak vezető EGM formáinak tekintetében, melyek ízületi, neurológiai és vasculitises tünetekben nyilvánulnak meg, illetve a férfi páciensek hosszú követési idő alatt észlelt gyakori szeronegativitásában (99). Vizsgálatunkat megelőzően a témában a legnagyobb esetszámot (204 nő és 19 férfi) spanyolok dolgozták fel. Férfiaknál a vezető EGM-k, hasonlóan a saját és Molina R. eredményeihez, a polyarthrititis, a perifériás neuropathia és a vasculitisek voltak. Ellentétben a korábban megjelent irodalmi adatokkal, a spanyolok a férfi páciensek 2/3-nál ANF, 1/3-nál reumatoid faktor (RF) pozitivitást észleltek, 1/6-nál jelentősen emelkedett anti-SS-A szinteket mértek, illetve 7%-nál cryoglobulinaemiát detektáltak. A RF és a cryoglobulinaemia tekintetében saját adataink is hasonlóak voltak (100).

Diaz-Lopez közleményében a férfi páciensek aránya a nőkhez képest lényegesen alacsonyabb (mindössze 5%), mint saját munkánkban. A thyreoiditisek női dominanciájára és a férfiak körében gyakrabban észlelt RF pozitivitásra vonatkozó megállapításaik hasonlóak saját eredményeinkhez. Az RF és/vagy anti-CCP pozitív magyar pSS férfiaknál párhuzamosan manifeszt polyarthritist is találtunk, mely összefüggést a spanyol cikk nem vizsgálta. A férfiaknál gyakoribb ANF pozitivitásról és emelkedett IgA szintekről viszont beszámoltak, melyeket más, független vizsgálatok nem írtak le (101).

Összességében elmondható, hogy a primer Sjögren-szindróma beteganyagunkban is tipikusan a középkorú nőket érintő kórkép, azonban férfiakban történő megjelenése esetén a klinikai kép módosul. A különbségek háttérben nagy valószínűséggel a nemi hormonok immunológiai folyamatokat befolyásoló hatásai állhatnak. A férfiaknál gyakrabban észlelhető lymphadenopathia, a vezető EGM-k pedig a polyarthrititis (mely mellett szignifikánsan gyakoribb az anti-CCP autoantitest pozitivitás is) és a vasculitisek. Eredményeink ráirányítják a figyelmet azokra a területekre, melyek vizsgálatára javasolt nagyobb hangsúlyt fektetni a férfi pSS betegek gondozása során, valamint ennek alapján kijelölik a főbb terápiás irányvonalakat is.

5.3. A Sjögren-szindróma kialakulását, kórlefolyását és kimenetelét befolyásoló tényezők meghatározása során levont következtetések

Retrospektív vizsgálatunk során 547, centrumunkban gondozott pSS beteg bevonásával tanulmányoztuk a betegség kórlefolyását, illetve a túlélési és a mortalitási mutatókat befolyásoló tényezőket. Közép-kelet európai központban, etnikailag homogén pSS

csoportban korábban e céllal még nem végeztek kutatást. A más földrajzi régiókból megelőzően publikált adatokkal összehasonlítva pSS betegpopulációnk létszáma a harmadik legnagyobb, azonban a vizsgált ország népességének arányában első volt (102-105).

Munkánk a korábbi tanulmányokhoz képest több szempontra, ezen belül a klinikai képet, a mortalitást feltételezetten befolyásoló tényező vizsgálatára terjedt ki, hosszú követési idővel (átlagosan $11,4 \pm 6,2$ év, 2-37 év szélső értékekkel). Mindössze néhány (24, a betegpopuláció 4,4 %-a) 1 éven belül diagnosztizált pSS esetet vontunk be, szemben a legnagyobb esetszámú görög tanulmánnyal (részrtvevőinek 81 %-a, 587 fő új beteg volt), mely lehetővé tette, hogy a túlélési és a mortalitási mutatók kalkulációjakor pontosabb eredményeket kapjunk (104).

A nőbetegek aránya a görög közleményekben magas (nő: férfi arány 16-22:1), a brit és a kínai tanulmányokban a nemzetközileg elfogadott arányszámot követi, míg hazánkban a férfiak az átlagostól kissé nagyobb hányadot mutattak (nő: férfi arány 8:1). A pSS diagnózisakor pácienseink átlagéletkora a britekéhez hasonló volt, az irodalmi adatok alapján Dél-Európában a kórkép 2-5 évvel később, Kínában pedig átlagosan 8-10 évvel korábban indul (102-105).

A nemnek és az egyes klinikai tényezőknek (EGM-k, társult betegségek) a pSS diagnózis időpontját módosító hatásait, valamint az egyes manifesztációk megjelenésének jellemző idejét eddig kizárólag munkacsoportunk vizsgálta. Eredményeik szerint a pSS diagnózisát a férfi nemhez való tartozás 2,5 évvel, illetve legalább egy EGM jelenléte nemtől függetlenül 3,5 évvel korábbra helyezi. Megállapításainkat alátámasztó megfigyeléseink, hogy a pSS nőknél gyakrabban indul tolerálható szűk panaszokkal, ezért később fordulnak szakemberhez, míg férfiaknál első tünet lehet valamely súlyos EGM. Meghatároztuk továbbá, hogy az egyes klinikai tényezők (EGM-k, asszociált kórképek) jellemzően mely korosztályban jelentkeznek, és betegeink mekkora hányadát érintik.

A követési idő alatt elhunyt betegeink a diagnózis időpontjában közel 6 évvel magasabb átlagéletkorral jellemezhetőek, ezáltal a kor egyértelmű mortalitást befolyásoló tényezőnek bizonyult. A magasabb életkor pácienseinknél évenkénti 8,5 százalékos halálozási kockázatnövekedést eredményezett.

A három vezető EGM a polyarthritis, a Raynaud-szindróma és a vasculitis volt, az egyéb EGM-k gyakorisága 5-10 százalék között mozgott. Eredményeinket az irodalmi adatokkal összevetve megállapítható, hogy a magyar populációban az EGM sorrend a britekéhez hasonló, százalékos előfordulási gyakoriságban a polyarthritis és a vasculitisek a kínai, míg a Raynaud-szindróma és a pulmonalis fibrosis a görög adatokkal álltak

összhangban. A lymphadenopathiák és a vesemanifesztációk kisebb, a myositisek nagyobb arányban fordulnak elő betegeinknél, mint az irodalmi adatokban, a serositisek aránya megközelítőleg hasonló volt (102-105).

Néhány kivételtől eltekintve az EGM-k jellemzően megelőzhetik a szisztémás autoimmun kórkép kialakulását, mintegy előrevetítve azt, ezáltal korábbi diagnózisalkotást tesznek lehetővé. Az általunk meghatározott jellegzetes EGM manifesztációs időintervallumok ráirányítják a figyelmet a társszakkákkal való együttműködés fontosságára a pSS-t megelőző állapotok felismerésében. Két EGM esetén észleltük ismételten, korábbi közleményünkben már publikált szignifikáns nemi differenciát, a polyarthritist férfiak, a Raynaud-phenomen nők dominanciáját (106, 107). A klinikai képet módosító, a kórlefolyást súlyosbító leggyakoribb társult betegség klinikánk pSS betegei körében a thyreoiditis, a többiek előfordulási gyakorisága maximum 3-4 % (108).

A kevés rendelkezésre álló irodalmi adattal összehasonlítva az egyes társulások gyakoriságát, megállapítható, hogy a thyreoiditisek százalékos előfordulási aránya a magyar és a brit populációban (103) megközelítően azonos, a kínaiaké (105) a magyaroknak több mint kétszerese, míg a görögöknél ez irányú vizsgálat nem történt. A magyar pSS betegek LPD előfordulási gyakorisága a görög értékekhez hasonló, a briteknél 1 százalék, a kínaiak nem vizsgálták. 2002-ben klinikánkon NHL betegeknél vizsgáltuk az esetleg előforduló immunológiai megbetegedéseket, melynek eredménye alapján a pSS a leggyakoribb szisztémás autoimmun kórkép NHL-ban. A gyakori együttes előfordulás magyarázata a magas aktivált B-sejt arányban és az apoptoticus folyamat dysregulációjában keresendő (109). Az APS-t munkacsoportunkon kívül csak a kínaiak vizsgálták, prevalenciájuk két-háromszorosa a magyarokénak.

Az autoimmun májbetegségek a görög, a brit és a kínai adatok felének megfelelő arányban fordulnak elő pácienseink körében (106). A mikroszkópos colitis, a sarcoidosis és az ITP társulásokra vonatkozó adataink az irodalomban elsőnek számítanak. A pSS-hoz gyakran társult mikroszkópos colitis hátterében a vastagbél nyálkahártyájának krónikus gyulladásos infiltrációja és az ehhez kapcsolt bélfal remodelling áll, melyről 2005-ben megjelent közleményünkben számoltunk be (107).

A klinikumot módosító EGM és társult betegségek előfordulási gyakoriságainak az irodalmi adatokhoz viszonyított eltérései hátterében a genetikai, életmódbeli és földrajzi differenciák befolyásoló szerepe állhat. Az asszociált kórképek nem és korcsoport szerinti megoszlására, túlélési és mortalitási mutatókat befolyásoló hatásaira vonatkozó eredményeink újak, korábban nem történt hasonló elemzés.

Adataink szerint bizonyos immunszerológiai eltérések (ANF pozitivitás és a poliklonális gammaglobulin szaporulat) gyakran megjelennek a pSS előfázisában, így szűrőtesztként alkalmazhatóak. Több szerológiai tényező mutatott szignifikáns nemi differenciát. Az anti-TG, anti-TPO pozitivitás női, a RF férfi dominanciával bír, összhangban az észlelt klinikai különbségekkel, a thyreoiditisek női, a polyarthritisek férfi túlsúlyával. Kiemelt jelentőségű immunszerológiai eltérésnek tekinthetjük a cryoglobulinaemiát, melynek megjelenése a pSS gondozási periódusában szignifikánsan rontja a túlélési mutatókat és fokozza a mortalitási kockázatot. Korábban klinikánkon súlyos EGM-kal szövődött HCV-asszociált SS-ban megjelenő cryoglobulinaemiáról számoltunk be, melynek jelenlétét részben az autoimmun folyamat, részben a HCV infekció magyarázta. Hasonlórol egy spanyol munkacsoport is beszámolt (110, 111).

Összefoglalva eredményeinket arra a következtetésre jutottunk, hogy a pSS különböző klinikai képpel és mortalitási kockázattal járó alcsoportokból áll. Munkánk során meghatároztuk a magyar betegekre jellemző klinikai és immunszerológiai jellegzetességeket. Az egyes klinikai tényezők (EGM, társult kórképek) nemenkénti és korcsoportbontásban elvégzett vizsgálata során nyert adatok alapján általunk meghatározott veszélyeztetett alcsoportokra célzott diagnosztikai protokollok alkalmazása javasolt. Az EGM-kal (kiemelten polyarthritisszel, vasculitisszel), valamint a LPD-kel és cryoglobulinaemiával társuló esetek, mint legsúlyosabb kórformák szoros obszervációjára hívjuk fel a figyelmet. A teljes betegállomány mortalitása a normál populációéhoz konvergál, illetve esetenként attól kedvezőbb, mely a gondozás helyes módját, a terápia sikerességét és a kórkép relatíve kedvező lefolyását mutatja.

5.4. Az A-, D-, E-vitaminok immunmodulatorikus funkciójának vizsgálata során levont következtetések

Autoimmun állatmodellekkel és humán autoimmun betegségek kutatásával foglalkozó közlemények változó zsírban oldódó vitaminszintekről számoltak be (112-116). A D-vitamin kivételével a zsírban oldódó vitaminok immunmodulátor hatásainak vizsgálatáról korábban nem jelent meg tanulmány, ezért vizsgálataink során összefüggést kerestünk a magyar pSS betegek biológiailag aktív vitamin szintjei és a cellularis, valamint a humoralis immunitás elemei között (117).

A szövetek, illetve a sejtek vitaminellátottsága elsősorban azok plazmaszintjeinek függvénye. A zsírban oldódó vitaminok felszívódását számos tényező befolyásolja, melyek

közül a bél nyálkahártyájának integritása kulcsfontosságú. A zsírban oldódó vitaminok ugyanakkor befolyásolni tudják egymás felszívódását is, pl. a karotinoidok szignifikánsan csökkentik az alpha-tocopherol felszívódását, ami egy lehetséges magyarázata a plazma A- és E-vitamin szintek között általunk észlelt inverz kapcsolatnak (118). A pSS betegek EGM alcsoportjában észlelt magasabb E- és csökkent A-vitamin szintek háttérében felszívódási zavar, illetve megváltozott vitamin anyagcsere is állhat.

A máj a zsírban oldódó vitaminok raktáraként funkcionál. A máj által szintetizált alpha-tocopherol-transzfer protein (a-TTP) fokozza az E-vitamin szekrécióját és transzferjét a májsejtektől a keringő lipoproteinek felé. A szisztémás gyulladásos válaszreakció során nagyobb mennyiségben felszabaduló a-TTP szintén emelkedett plazma E-vitamin szintet eredményez. (119). A csökkent A-vitamin szintet részben a csökkent intestinalis felszívódás, részben a nyomelemek, a magnézium és a cink hiányában kevésbé termelődő retinolkötő fehérje (RBP) okozza (120, 121).

Az EGM kórformában észlelt alacsony plazma A-vitamin szint mellett súlyos, szisztémás tünetekkel járó pSS fejlődik ki, mely az A-vitamin immunmodulátor funkcióját valószínűsíti. Megállapításunkat támogató tény, hogy a plazma A-vitamin szintje és az NK-, valamint a Th17-sejtek aránya között pozitív korreláció mutatkozott. Az A-vitamin szérumszintjének csökkenése az autoimmun folyamat propagációját, súlyosabb kórforma kifejlődését eredményezheti.

Az A-vitamin szerepe ismert az epithelialis és a mucosa felszínek integritásának fenntartásában, és a mirigyváladék szekréciójában. Következésképpen, a plazma A-vitamin homeostasisának felborulása hozzájárulhat a pSS glandularis tüneteinek kialakulásához. Utóbbit a plazma A-vitamin szint és a Schirmer-teszt eredmények közötti negatív korreláció is alátámasztja, mely alapján a plazma A-vitamin szintjének csökkenése a szekretoros diszfunkció markere is lehet (122).

A kontroll populációhoz képest a pSS betegek mindkét alcsoportjának plazmájában szignifikánsan emelkedettnek mért E-vitamin szint, s annak pozitív korrelációja az NK-, a Th1- sejtekkel és a Th1/Th2 aránnyal arra utal, hogy az E-vitamin is szerepet játszhat a pSS pathogenesisében.

6. ÖSSZEFOGLALÁS

A pSS és a thyreoiditisek kapcsolatát nagy létszámú betegpopuláción elemezve megállapítottuk, hogy utóbbiak előfordulási gyakorisága a normál populáció átlagos prevalencia értékeihez képest szignifikánsan magasabb. Rámutattunk, hogy a thyreoiditisek dominálón a pSS-hoz másodlagosan, évekkel később társulnak, az érintett korcsoport és a női dominancia a szervspecifikus és a poliszisztémás autoimmun betegségben hasonló. A pajzsmirigy gyakori érintettsége háttérében pSS-ben az autoimmun epithelitis, mint közös pathomechanizmus szerepe áll. A társulás gyakorisága funkcionális pajzsmirigy vizsgálatok és szervspecifikus autoantitestek időszakos meghatározását indokolja thyreoiditis szűrésére.

A nemi differenciák vizsgálati eredményei szerint a pSS beteganyagunkban is tipikusan a középkorú nőket érinti, a klinikai kép azonban férfiaknál módosul. A férfiak vezető EGM-i a polyarthrititis (mely mellett szignifikánsan gyakoribb az anti-CCP autoantitest pozitivitás) és a vasculitisek. A Raynaud-jelenség, az autoimmun thyreoiditis és a pneumonitisek, valamint a kollagén colitis női dominanciát mutat. A különbségek háttérében a nemi hormonok immunológiai folyamatokat befolyásoló hatásai állhatnak.

A Sjögren-szindróma kialakulását, kórlefolyását és kimenetelét befolyásoló tényezők vizsgálatakor arra a következtetésre jutottunk, hogy a pSS különböző klinikai képpel és mortalitási kockázattal járó alcsoportokból áll. Az EGM-kal (kiemelten polyarthritisszel, vasculitisszel), valamint a LPD-kel és cryoglobulinaemiával társuló esetek rossz prognózisúak, szoros obszervációjuk indokolt. A három vezető EGM a polyarthrititis, a Raynaud-szindróma és a vasculitis. Bizonyos immunszerológiai eltérések (ANF pozitivitás és a poliklonális gammaglobulin szaporulat) gyakori megjelenése a pSS előfázisában szűrőtesztként való alkalmazásukat teszi lehetővé. Az anti-TG, anti-TPO pozitivitás női, a RF férfi dominanciája, összhangban van a klinikai különbségekkel, a thyreoiditisek női, a polyarthrititis férfi túlsúlyával.

A vitaminok immunológiai szerepének vizsgálata során megállapítottuk, hogy alacsonyabb plazma A-vitamin szint mellett súlyos, szisztémás pSS kórforma fejlődik ki, melyet alátámaszt a plazma A-vitamin szint és az NK-, valamint a Th17-sejtek aránya közötti pozitív korreláció. A plazma A-vitamin szint és a Schirmer-teszt eredmények közötti negatív korreláció alapján az A-vitamin szint csökkenése szekretoros diszfunkció markere is lehet. A pSS betegek mindkét alcsoportjának plazmájában szignifikánsan emelkedett E-vitamin szint, s annak pozitív korrelációja az NK-, a Th1- sejtekkel és a Th1/Th2 aránnyal az E-vitamin pSS pathogenesisben betöltött szerepére utal.

6. SUMMARY

Based on our analysis on a large patient cohort, we found significantly higher frequency of Hashimoto's thyroiditis (HT) among pSS patients compared to the general population. In most cases, the diagnosis of HT was secondary to pSS and followed it by 5.5 years on the average, and interestingly, we observed also a female preponderance and a similar age predisposition. The thyroid, a tissue of epithelial origin, may also be affected by an autoimmune disturbance in pSS that is directed towards epithelial structures. Therefore, periodic thyroid function tests and assessment of organ-specific autoantibodies should be performed in patients with pSS in order to start the appropriate treatment as early as possible. Although, pSS is more frequent in women, it is also important to consider this disease in the male population. Based on our observations, polyarthritis (with a higher number of anti-CCP antibody positivity) and various vasculitis symptoms were more frequent in men, while Raynaud's phenomenon, autoimmune thyroiditis, pneumonitis and collagen colitis developed typically in women. Behind the the different disease characteristics, we assume the immunomodulating effects of sexual hormones. Regarding our study on the disease course and prognosis of pSS, we concluded that the disease is composed of subgroups displaying a different clinical picture and mortality risk. Based on significantly worse survival ratios and the concomitantly increasing mortality risk, pSS subgroups with polyarthritis, vasculitis, LPD, or cryoglobulinemia should be clinically classified as severe pSS and followed-up carefully. The three leading extraglandular manifestations (EGMs) were polyarthritis, Raynaud's phenomenon and vasculitis. Anti-TG and anti-TPO positivity prevailed in females, while RF showed male predominance, in accordance with the observed clinical differences, and with the dominance of thyroiditis in women and polyarthritis in men. Our laboratory investigations revealed positive correlation between NK and Th17 cell percentages and vitamin A levels, which suggests that vitamin A operates as a regulator of immune processes, therefore its reduction may contribute to disease propagation, or the development of more severe manifestations. Additionally, disturbances in vitamin homoeostasis may contribute to the development of sicca syndrome in pSS, underscored by our correlational findings between plasma vitamin A levels and Schirmer's test, an objective indicator of secretory disorders. Vitamin E levels were significantly increased in both subgroups of pSS patients, compared with those found in healthy individuals. Interestingly, we observed a positive correlation between NK, Th1 cells and the plasma levels of vitamin E, also the Th1/Th2 ratio showed positive correlation with vitamin E levels, indicating an ongoing immunoregulatory abnormality in patients, at least partly driven by disproportionate fat-soluble vitamin levels.

7. IRODALOMJEGYZÉK

7.1. Hivatkozott közlemények jegyzéke

1. Manthorpe R. Sjögren's syndrome criteria. *Ann. Rheum. Dis.* 2002; 61: 482–484.
2. Zeher M. Sjögren's syndrome. In: Zeher M, Szodoray P (editors): *Sjögren's syndrome and associated disorders*. 1-25. Transworld Research Network. Kerala, India. 2009.
3. Jonsson R, Vogelsanga P, Volchenkova R, Espinosac A, Wahren-Herleniusc M, Appela S. The complexity of Sjögren's syndrome: Novel aspects on pathogenesis. *Immunology Letters*. 2011; 141: 1– 9.
4. Peri Y, Agmon-Levin N, Theodor E, Shoenfeld Y. Sjögren's syndrome, the old and the new. *Best Practice & Research Clinical Rheumatology*. 2012; 26: 105–117.
5. 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 Sjogren's syndrome. Classification criteria for Sjogren's syndrome: a revised version of the European criteria proposed by the American-European Consensus Group. *Ann. Rheum. Dis.* 2002; 61: 554-558.
6. Fox RI. Sjögren's syndrome. *Lancet*. 2005; 366: 321-331.
7. Zeher M. Sjögren-szindróma. In: Czirják L (szerk.): *Klinikai Immunológia*. 215-224. Medicina, Budapest, 2006.
8. Voulgarelis M, Tzioufas AG. Pathogenetic mechanisms in the initiation and perpetuation of Sjögren's syndrome *Nat. Rev. Rheumatol.* 2010; 6: 529–537.
9. Athanasios G. Tzioufas, Efstathia K. Kapsogeorgou, Haralampos M. Moutsopoulos. Pathogenesis of Sjögren's syndrome: What we know and what we should learn. *J. of Autoimmunity*. 2009; 39: 4-8.
10. Burbelo PD, Ambatipudi K, Alevizos I. Genome-wide association studies in Sjögren's syndrome: What do the genes tell us about disease pathogenesis? *Autoimmunity Reviews*. 2014; 13: 756–761.
11. Garcia-Carrasco M, Fuentes-Alexandro S, Escarcega RO, Salgado G, Riebeling C, Cervera R. Pathophysiology of Sjögren's Syndrome. *Archives of Medical Research*. 2006; 37: 921-932.
12. Gottenberg JE. Primary Sjögren's syndrome: Pathophysiological, clinical and therapeutic advances. *Joint Bone Spine*. 2009; 76: 591–594.

13. Kramer JM. Early events in Sjögren's Syndrome pathogenesis: the importance of innate immunity in disease initiation. *Cytokine*. 2014; 67: 92–101.
14. Andoh Y, Shimura S, Sawai T, Sasaki H, Takishima T, Shirato K: Morphometric analysis of airways in Sjögren's syndrome. *Am Rev Respir Dis*. 1993; 148: 1358-1362.
15. Daniels TE, Fox PC. Salivary and oral components of Sjögren's syndrome. *Rheum. Dis. Clin. North. Am.* 1992; 18: 571-89.
16. Theander E, Vasaitis L, Baecklund E, Nordmark G, Warfvinge G, Jonsson R, et al. Lymphoid organisation in labial salivary gland biopsies is a possible predictor for the development of malignant lymphoma in primary Sjögren's syndrome. *Ann. Rheum. Dis.* 2011; 70: 1363–8.
17. Ohlsson M, Szodoray P, Loro LL, Johannessen AC, Jonsson R. CD40, CD154, Bax and Bcl-2 expression in Sjögren's syndrome salivary glands: a putative anti-apoptotic role during its effector phases. *Scand. J. Immunol.* 2002; 56: 561-71.
18. 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.
19. Zeher M, Szegedi Gy. Primer Sjögren-szindróma extraglandularis tünetekkel. Ajánlott kritériumrendszer a klinikai aktivitás meghatározásához. *Magyar Reumatol.* 31: 93-96, 1990.
20. Fehérvári Z, Sakaguchi S. A paragon of self-tolerance: CD25⁺ CD4⁺ regulatory T cells and the control of immune responses. *Arthritis Res. Ther.* 2004; 6: 19-25.
21. Roncarolo MG, Bacchetta R, Bordignon C, Narula S, Levings M. K. Type 1 T regulatory cells. *Immunol. Rev.* 2001; 182: 68-79.
22. Weiner H. L. Induction and mechanism of action of transforming growth factor- β -secreting Th3 regulatory cells. *Immunol. Rev.* 2007; 182: 207-214.
23. Li X, Li X, Qian L, Wang G, Zhang H, Wang X, Chen K, Zhai Z, Li Q, Wang Y, Harris DC. T regulatory cells are markedly diminished in diseased salivary glands of patients with primary Sjögren's syndrome. *J. Rheumatol.* 2007; 34: 2438-45.
24. Liu MF, Lin LH, Weng CT, Weng MY. Decreased CD4⁺CD25⁺bright T cells in peripheral blood of patients with primary Sjogren's syndrome. *Lupus*. 2008; 17: 34-9.

25. Papp G, Horváth IF, Baráth S, Gyimesi E, Sipka S, Szodoray P, Zeher M. Altered T-cell and regulatory cell repertoire in patients with diffuse cutaneous systemic sclerosis. *Scand. J. Rheumatol.* 2011; 40 : 205-10.
26. Fox RI, Stern M, Michelson P. Update in Sjögren syndrome. *Curr. Opin. Rheumatol.* 2000; 12: 391-398.
27. Fox RI. Sjögren's syndrome. *Lancet.* 2005; 366: 321-331.
28. Zeher M, Szodoray P, Gyimesi E, Szondy Z. Correlation of increased susceptibility to apoptosis of CD4+ T cells with lymphocyte activation and activity of disease in patients with primary Sjögren's syndrome. *Arthritis Rheum.* 1999; 42: 1673-81.
29. Tengnér 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.
30. Sisto M, Lisi S, Lofrumento D, D'Amore M, Scagliusi P, Mitolo V. Autoantibodies from Sjögren's syndrome trigger apoptosis in salivary gland cell line. *Ann. NY. Acad. Sci.* 2007; 1108: 418-25.
31. Dörner T, Hucko M, Mayet WJ, Trefzer U, Burmester GR, Hiepe F. Enhanced membrane expression of 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.
32. Humphreys-Beher MG, Brayer J, Yamachika S, Peck AB, Jonsson R. An alternative perspective to the immune response in autoimmune exocrinopathy: induction of functional quiescence rather than destructive autoaggression. *Scand. J. Immunol.* 1999; 49: 7-10.
33. Szántó A, Csipő I, Zeher M. Sensitivity and specificity of anti-alpha-fodrin antibodies in primary Sjögren's syndrome. *J Rheumatol.* 2005; 32: 197.
34. Szántó A, Csipő I, Horváth I, Bíró E, Szodoray P, Zeher M. Autoantibodies to alpha-fodrin in patients with Hashimoto thyroiditis and Sjögren's syndrome: possible markers for a common secretory disorder. *Rheumatol Int.* 2008; 28: 1169-72.
35. 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: 1021-5.
36. 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: 269-76.

37. 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.
38. Mathews SA, Kurien BT, Scofield RH. Oral manifestations of Sjögren's syndrome. *J. Dent. Res.* 2008; 87: 308-18.
39. Fox RI, Stern M, Michelson P. Update in Sjögren syndrome. *Curr. Opin. Rheumatol.* 2000; 12: 391-8.
40. Jonsson R, Haga HJ, Gordon TP. Current concepts on diagnosis, autoantibodies and therapy in Sjögren's syndrome. *Scand. J. Rheumatol.* 2000; 29: 341-8.
41. Kalk W, Vissink A, Spijkervet F, Bootsma H, Kallenberg C, Amerongen A. Sialometry and sialochemistry: diagnostic tools for Sjögren's syndrome. *Ann Rheum Dis.* 2001; 60: 1110–1116.
42. van der Reijden WA, van der Kwaak JS, Veerman EC, Nieuw Amerongen AV. Analysis of the concentration and output of whole salivary constituents in patients with Sjögren's syndrome. *Eur J Oral Sci.* 1996; 104: 335-40.
43. Kino-Ohsaki J, Nishimori I, Morita M, Okazaki K, Yamamoto Y, Onishi S, Hollingsworth MA. Serum antibodies to carbonic anhydrase I and II in patients with idiopathic chronic pancreatitis and Sjogren's syndrome. *Gastroenterology.* 1996 ; 110: 1579-86.
44. Nocturne G, Mariette X. Advances in understanding the pathogenesis of primary Sjögren's syndrome. *Nat. Rev. Rheum.* 2013; 9:544-556.
45. Kassi E, Moutsatsou P, Sekeris CE, Moutsopoulos HM, Manoussakis MN. Oestrogen receptors in cultured epithelial cells from salivary glands of Sjögren's syndrome patients. *Rheumatology (Oxford).* 2003; 42: 1120-2.
46. Tsinti M, Kassi E, Korkolopoulou P, Kapsogeorgou E, Moutsatsou P, Patsouris E, Manoussakis MN. Functional estrogen receptors alpha and beta are expressed in normal human salivary gland epithelium and apparently mediate immunomodulatory effects. *Eur. J. Oral. Sci.* 2009; 117: 498-505.
47. Ishimaru N, Saegusa K, Yanagi K, Haneji N, Saito I, Hayashi Y. Estrogen deficiency accelerates autoimmune exocrinopathy in murine Sjogren's syndrome through fas-mediated apoptosis. *Am. J. Pathol.* 1999; 155: 173-81.

48. Ishimaru N, Arakaki R, Watanabe M, Kobayashi M, Miyazaki K, Hayashi Y. Development of autoimmune exocrinopathy resembling Sjogren's syndrome in estrogen-deficient mice of healthy background. *Am. J. Pathol.* 2003; 163: 1481-90.
49. Shim GJ, Warner M, Kim HJ, Andersson S, Liu L, Ekman J, Imamov O, Jones ME, Simpson ER, Gustafsson JA. Aromatase-deficient mice spontaneously develop a lymphoproliferative autoimmune disease resembling Sjogren's syndrome. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA.* 2004; 101: 12628-33.
50. Porola P, Laine M, Virkki L, Poduval P, Kontinen YT. The influence of sex steroids on Sjögren's syndrome. *Ann. NY. Acad. Sci.* 2007; 1108: 426–432.
51. Laine M, Porola P, Udby L, Kjeldsen L, Cowland JB, Borregaard N, Hietanen J, Stähle M, Pihakari A, Kontinen YT. Low salivary dehydroepiandrosterone and androgen-regulated cysteine-rich secretory protein 3 levels in Sjögren's syndrome. *Arthritis Rheum.* 2007; 56: 2575–2584.
52. Bacman S, Berra A, Sterin-Borda L, et al.: Muscarinic acetylcholine receptor antibodies as a new marker of dry eye Sjögren's syndrome. *Invest. Ophthalmol. Vis. Sci.* 2001; 42: 321–327.
53. Beroukas D, Goodfellow R, Hiscock J, Jonsson R, Gordon TP, Waterman SA. Up-regulation of M3-muscarinic receptors in labial salivary gland acini in primary Sjögren's syndrome. *Lab. Invest.* 2002; 82: 203–210.
54. Cavill D, Waterman SA, Gordon TP: Failure to detect antibodies to extracellular loop peptides of the muscarinic M3 receptor in primary Sjögren's syndrome. *J. Rheumatol.* 2002; 29: 1342–1344.
55. Steinfeld S, Cogan E, King LS, Agre P, Kiss R, Delporte C. Abnormal distribution of aquaporin-5 water channel protein in salivary glands from Sjögren's syndrome patients. *Lab. Invest.* 2001; 81: 143–148.
56. Tsubota K, Hirai S, King LS, Agre P, Ishida N. Defective cellular trafficking of lacrimal gland aquaporin-5 in Sjögren's syndrome. *Lancet.* 2001; 357: 688–689.
57. Szabó N, Csiki Z, Szántó A, Dankó 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; 37: 23-9.
58. Szodoray P, Barta Z, Lakos G, Szakáll S, Zeher M. Coeliac disease in Sjögren's syndrome--a study of 111 Hungarian patients. *Rheumatol Int.* 2004; 24: 278-82.

59. Voulgarelis M, Dafni UG, Isenberg DA, Moutsopoulos HM. Malignant lymphoma in primary Sjögren's syndrome: a multicenter, retrospective, clinical study by the European Concerted Action on Sjögren's Syndrome. *Arthritis Rheum.* 1999; 42: 1765–72.
60. Royer B, Cazals-Hatem D, Sibilia J, Agbalika F, Cayuela JM, Soussi T, Maloisel F, Clauvel JP, Brouet JC, Mariette X. Lymphomas in patients with Sjögren's syndrome are marginal zone B-cell neoplasms, arise in diverse extranodal and nodal sites, and are not associated with viruses. *Blood.* 1997; 90: 766–75.
61. Vanderpump MPJ, Tunbridge WMG. The epidemiology of thyroid disease. In: Braverman LE, Utiger RD, eds. *The Thyroid*. 9th ed. 474–482. Lippincott-Raven Publishers, Philadelphia, PA, 1996.
62. McGrogan A, Seaman HE, Wright JW, De Vries CS. The incidence of autoimmune thyroid disease: a systematic review of the literature. *Clin. Endocrinol.* 2008; 69: 687–697.
63. de Vries L, Bulvik S, Phillip M. Chronic autoimmune thyroiditis in children and adolescents: at presentation and during long-term follow-up. *Arch. Dis. Child.* 2009; 94: 33–7.
64. Aust G, Krohn K, Morgenthaler NG, Schröder S, Schütz A, Edelmann J, Brylla E. Graves' disease and Hashimoto's thyroiditis in monozygotic twins: case study as well as transcriptomic and immunohistological analysis of thyroid tissues. *Eur. J. Endocrinol.* 2006; 154: 13–20.
65. Feldkamp J. Az autoimmun thyreoiditis diagnózisa és kezelése. *Orvostovábbképző Szemle* 17: 30–38, 2010.
66. Mariotti S, Caturegl P, Piccolo P, Barbesino G, Pinchera A. Antithyroid peroxidase autoantibodies in thyroid diseases. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 1990; 71: 661–9.
67. Lindberg B, Svensson J, Ericsson UB, Nilsson P, Svenonius E, Ivarsson SA. Comparison of some different methods of analysis of thyroid autoantibodies importance of thyroglobulin autoantibodies. *Thyroid.* 2001; 11: 265–269.
68. Tozzoli R, Giavarina D, Villalta D, Soffiati G, Bizzaro N. Definition of reference limits for autoantibodies to thyroid peroxidase and thyroglobulin in a large population of outpatients using an indirect method based on current data. *Arch. Pathol. Lab. Med.* 2008; 132: 1924–8.

69. Raber W, Gessl A, Nowotny P, Vierhapper H. Thyroid ultrasound versus antithyroid peroxidase antibody determination: a cohort study of four hundred fifty-one subjects. *Thyroid*. 2002; 12: 725–731.
70. Baloch ZW, LiVolsi VA. Fine-needle aspiration of the thyroid: today and tomorrow. *Best Pract. Res. Clin. Endocrinol. Metab.* 2008; 22: 929-39.
71. Erdoğan MF, Anil C, Cesur M, Başkal N, Erdoğan G. Color flow Doppler sonography for the etiologic diagnosis of hyperthyroidism. *Thyroid*. 2007; 17: 223-8.
72. Bhatia A, Rajwanshi A, Dash RJ, Mittal BR, Saxena AK. Lymphocytic thyroiditis--is cytological grading significant? A correlation of grades with clinical, biochemical, ultrasonographic and radionuclide parameters. *Cytojournal*. 2007; 4: 10.
73. Mata-Granados JM, Luque de Castro MD, Quesada Gomez JM. Inappropriate serum levels of retinol, alpha-tocopherol, 25 hydroxyvitamin D3 and 24,25 dihydroxyvitamin D3 levels in healthy Spanish adults: simultaneous assessment by HPLC. *Clin. Biochem.* 2008; 41: 676-80.
74. Szodoray P, Gál I, Baráth S, Aleksza M, Horváth IF, Gergely P Jr, Szegedi G, Nakken B, Zeher M. Immunological alterations in newly diagnosed primary Sjögren's syndrome characterized by skewed peripheral T-cell subsets and inflammatory cytokines. *Scand. J. Rheumatol.* 2008; 37: 205–12.
75. Baráth S, Aleksza M, Keresztes K, Tóth J, Sipka S, Szegedi G, Illés A. Immunoregulatory T cells in the peripheral blood of patients with Hodgkin's lymphoma. *Acta Haematol.* 2006; 116: 181–5.
76. Szodoray P, Papp G, Horváth IF, Baráth S, Sipka S, Nakken B, Zeher M. Cells with regulatory function of the innate and adaptive immune system in primary Sjögren's syndrome. *Clin. Exp. Immunol.* 2009; 157: 343–9.
77. Tunbridge WM, Evered DC, Hall R, Appleton D, Brewis M, Clark F, Evans JG, Young E, Bird T, Smith PA. The spectrum of thyroid disease in a community: the Whickham survey. *Clin. Endocrinol. (Oxford)*. 1977; 7: 481–493.
78. Biró E, Szekanecz Z, Czirják L, Dankó K, Kiss E, Szabó NA, Szűcs G, Zeher M, Bodolay E, Szegedi G, Bakó G. Association of systemic and thyroid autoimmune diseases. *Clin. Rheumatol.* 2006; 25: 240–245.
79. <http://www.ksh.hu/docs/hun/xtabla/halalozasok/tablha0703.html>
80. <http://www.ksh.hu/docs/hun/xtabla/nepmozg/tablnepe1114.html>

81. Raber W, Gessl A, Nowotny P, Vierhapper H. Thyroid ultrasound versus antithyroid peroxidase antibody determination: a cohort study of four hundred fifty-one subjects. *Thyroid*. 2002; 12: 725–731.
82. D'Arbonneau F, Ansart S, Le Berre R, Dueymes M, Youinou P, Pennec YL. Thyroid dysfunction in primary Sjogren's syndrome: a long-term follow up study. *Arthritis Rheum*. 2003; 49: 804–809.
83. Punzi L, Ostuni PA, Betterle C, De Sandre P, Botsios C, Gambari P. Thyroid gland disorders in primary Sjögren's syndrome. *Rev. Rhum. Engl. Ed.* 1996; 63: 809–814.
84. Scofield RH. Autoimmune thyroid disease in systemic lupus erythematosus and Sjogren's syndrome. *Clin. Exp. Rheumatol.* 1996; 14: 321–330.
85. Fox RI, Kang HI. Pathogenesis of Sjögren's syndrome. *Rheum. Dis. Clin. North. Am.* 1992; 18: 517–538.
86. Lahita RG. The connective tissue diseases and the overall influence of gender. *Int. J. Fertil. Menopausal. Stud.* 1996; 41: 156–165.
87. Rider V, Foster RT, Evans M, Suenaga R, Abdou NI. Gender differences in autoimmune diseases: estrogen increases calcineurin expression in systemic lupus erythematosus. *Clin. Immunol. Immunopathol.* 1998; 89: 171–180.
88. Merrill JT, Dinu AR, Lahita RG. Autoimmunity: the female connection. *Medscape Womens Health*. 1996; 1:5.
89. Ansar Ahmed S, Penhale WJ, Talal N. Sex hormones, immune responses, and autoimmune diseases. Mechanisms of sex hormone action. *Am. J. Pathol.* 1985; 121: 531–551.
90. Lahita RG. Collagen disease: the enemy within. *Int. J. Fertil. Womens Med.* 1998; 43: 229–234.
91. Cutolo M, Sulli A, Capellino S, Villaggio B, Montagna P, Seriolo B, Straub RH. Sex hormones influence on the immune system: basic and clinical aspects in autoimmunity. *Lupus*. 2004; 13: 635–638.
92. Van Vollenhoven RF, McGuire JL. Estrogen, progesterone, and testosterone: can they be used to treat autoimmune diseases. *Cleve. Clin. J. Med.* 1994; 61: 276–284.
93. Da Silva JA, Hall GM. The effects of gender and sex hormones on outcome in rheumatoid arthritis. *Baillieres Clin. Rheumatol.* 1992; 6: 196–219.
94. Verthelyi D. Sex hormones as immunomodulators in health and disease. *Int. Immunopharmacol.* 2001; 1: 983–993.

95. Beeson PB. Age and sex associations of 40 autoimmune diseases. *Am. J. Med.* 1994; 96: 457–462.
96. Anaya JM, Lin GT, D'Souza E. Primary Sjögren's syndrome in men. *Ann. Rheum. Dis.* 1995; 54: 748–751.
97. Drosos AA, Tsiakou EK. Subgroups of primary Sjögren's syndrome. Sjögren's syndrome in male and paediatric Greek patients. *Ann. Rheum. Dis.* 1997; 56: 333–335.
98. Brennan MT, Fox PC. Sex differences in primary Sjogren's syndrome. *J. Rheumatol.* 1999; 26: 2373–2376.
99. Molina R, Provost TT, Arnett FC. Primary Sjögren's syndrome in men. Clinical, serologic, and immunogenetic features. *Am. J. Med.* 1986; 80: 23–31.
100. Cervera R, Font J, Ramos-Casals M. Primary Sjögren's syndrome in men: clinical and immunological characteristics. *Lupus.* 2000; 9: 61–64.
101. Diaz-Lopez C, Geli C, Corominas H. Are there clinical or serological differences between male and female patients with primary Sjögren's syndrome. *J. Rheumatol.* 2004; 31: 1352–1355.
102. Skopouli FN, Dafni U, Ioannidis JPA, Moutsopoulos HM. Clinical evaluation, and Morbidity and Mortality of Primary Sjögren's syndrome. *Semin. Arthritis Rheum.* 2000; 29: 296–304.
103. Davidson BKS, Kelly CA, Griffiths ID. Primary Sjögren's syndrome in the North East of England: a long-term follow-up study. *Rheumatology.* 1999; 38: 245–253.
104. Ioannidis JPA, Vassiliou VA, Moutsopoulos HM. Long-term risk of mortality and lymphoproliferative disease and predictive classification of primary Sjögren's syndrome. *Arthritis Rheum.* 2002; 46: 741–747.
105. Lin D, Yan S, Zhao Y, Zhang W, Li M, Zeng X, Zhang F, Dong Y. Clinical and prognostic characteristics of 573 cases of primary Sjögren's syndrome. *Chin. Med. J.* 2010; 123: 3252–3257.
106. Csepregi A, Szodoray P, Zeher M. Do autoantibodies predict autoimmune liver disease in primary Sjögren's syndrome? Data of 180 patients upon a 5 year follow-up. *Scand. J. Immunol.* 2002; 56: 623–629.
107. Barta Z, Mekkel G, Csípő I, Tóth L, Szakáll S, Szabó GG, Bakó G, Szegedi G, Zeher M. Microscopic colitis: A retrospective study of clinical presentation in 53 patients. *World J. Gastroenterol.* 2005; 11: 1351–1355.

108. Zeher M, Horváth IF, Szántó A, Szodoray P. Autoimmune thyroid diseases in a large group of Hungarian patients with primary Sjögren's syndrome. *Thyroid* 2009; 19: 39-45.
109. Váróczy L, Gergely L, Zeher M, Szegedi G, Illés Á. Malignant lymphoma-associated autoimmune diseases – a descriptive epidemiological study. *Rheumatol. Int.* 2002; 22: 233-237.
110. Ramos-Casals M, Loustaud-Ratti V, De Vita S, Zeher M, Bosch JA, Toussiro E, Medina F, Rosas J, Anaya JM, Font J and SS-HCV Study Group. Sjögren syndrome associated with Hepatitis C Virus. A multicenter analysis of 137 cases. *Medicine*. 2005; 84: 81-89.
111. Szodoray P, Csepregi A, Héjjas M, Zeher M. Sjögren's syndrome with and without hepatitis C virus infection in the case of 213 patients. *Rheumatol. Int.* 2001; 21: 6-9.
112. Bae SC, Kim SJ, Sung MK. Impaired antioxidant status and decreased dietary intake of antioxidants in patients with systemic lupus erythematosus. *Rheumatol. Int.* 2002; 22: 238–43.
113. Vien CV, González-Cabello R, Bodó I, Gergely P. Effect of vitamin A treatment on the immune reactivity of patients with systemic lupus erythematosus. *J. Clin. Lab. Immunol.* 1988; 26: 33–5.
114. Tam LS, Li EK, Leung VY, Griffith JF, Benzie IF, Lim PL, Whitney B, Lee VW, Lee KK, Thomas GN, Tomlinson B. Effects of vitamins C and E on oxidative stress markers and endothelial function in patients with systemic lupus erythematosus: a double blind, placebo controlled pilot study. *J. Rheumatol.* 2005; 32: 275–82.
115. Zöld É, Szodoray P, Gaál J, Kappelmayer J, Csáthy L, Gyimesi E, Zeher M, Szegedi G, Bodolay E. Vitamin D deficiency in undifferentiated connective tissue disease. *Arthritis Res. Ther.* 2008; 10: R123.
116. Cracowski JL, Girolet S, Imbert B, Seinturier C, Stanke-Labesque F, Bessard J, Boignard A, Bessard G, Carpentier PH. Effects of shortterm treatment with vitamin E in systemic sclerosis: a double blind, randomized, controlled clinical trial of efficacy based on urinary isoprostane measurement. *Free Radic. Biol. Med.* 2005; 38: 98–103.
117. Bang B, Asmussen K, Sørensen OH, Oxholm P. Reduced 25-hydroxyvitamin D levels in primary Sjögren's syndrome. Correlations to disease manifestations. *Scand. J. Rheumatol.* 1999; 28: 180–3.

118. Reboul E, Thap S, Perrot E, Amiot MJ, Lairon D, Borel P. Effect of the main dietary antioxidants (carotenoids, gamma-tocopherol, polyphenols, and vitamin C) on alpha-tocopherol absorption. *Eur. J. Clin. Nutr.* 2007; 61: 1167–73.
119. Morley S, Cecchini M, Zhanq W, Virgulti A, Noy N, Atkinson J, Manor D. Mechanisms of ligand transfer by the hepatic tocopherol transfer protein. *J. Biol. Chem.* 2008; 283: 17797–804.
120. Rayssiguier Y, Alexandre-Gouabau MC, Lyan B, Gueux E, Mazur A, Rock E. Inflammation interferes with the assessment of vitamin A status in magnesium deficiency. *Magnes. Res.* 2008; 21: 237–9.
121. Christian P, West KP Jr. Interactions between zinc and vitamin A: an update. *Am. J. Clin. Nutr.* 1998; 68: 435S–41S.
122. Bates CJ. Vitamin A. *Lancet.* 1995; 345: 31–5.

7.2. Saját közlemények jegyzéke

7.2.1. Az értekezés alapjául szolgáló közlemények jegyzéke



DEBRECENI EGYETEM
EGYETEMI ÉS NEMZETI KÖNYVTÁR
PUBLIKÁCIÓK



Iktatószám: DEENKÉTK/184/2014.
Tételszám:
Tárgy: Ph.D. Publikációs Lista

Jelölt: Horváth Ildikó Fanny

Neptun kód: BCXW61

Doktori Iskola: Petrányi Gyula Klinikai Immunológiai és Allergológiai Doktori Iskola

MTMT azonosító: 10040131

A PhD értekezés alapjául szolgáló közlemények

1. **Horváth, I.F.**, Szántó, A., Papp, G., Zeher, M.: Clinical course, prognosis, and cause of death in primary Sjögren's syndrome.
J. Immunol. Res. 2014, 8 p., 2014.
IF:3.064*
2. Szodoray, P., **Horváth, I.F.**, Papp, G., Baráth, S., Gyimesi, E., Csáthy, L., Kappelmayer, J., Sipka, S., Duttaray, A.K., Nakken, B., Zeher, M.: The immunoregulatory role of vitamins A, D and E in patients with primary Sjögren's syndrome.
Rheumatology (Oxford). 49 (2), 211-217, 2010.
DOI: <http://dx.doi.org/10.1093/rheumatology/kep374>
IF:4.171
3. Zeher, M., **Horváth, I.F.**, Szántó, A., Szodoray, P.: Autoimmune thyroid diseases in a large group of Hungarian patients with primary Sjögren's syndrome.
Thyroid. 19 (1), 39-45, 2009.
DOI: <http://dx.doi.org/10.1089/thy.2007.0398>
IF:2.602
4. **Horváth, I.F.**, Szodoray, P., Zeher, M.: Primary Sjögren's syndrome in men: Clinical and immunological characteristic based on a large cohort of Hungarian patients.
Clin. Rheumatol. 27 (12), 1479-1483, 2008.
DOI: <http://dx.doi.org/10.1007/s10067-008-0944-7>
IF:1.559

* A Journal of Immunology Research (ISSN 2314-8861) előző címváltozatának (Clinical and Developmental Immunology (2003-2013), ISSN 1740-2522) 2012 évi IF értéke.

Cím: 4032 Debrecen, Egyetem tér 1. ☐ Postacím: 4010 Debrecen, Pf. 45. ☐ Tel.: (52) 518-600
E-mail publikaciok@lib.unideb.hu ☐ Honlap: lib.unideb.hu

7.2.2. További közlemények

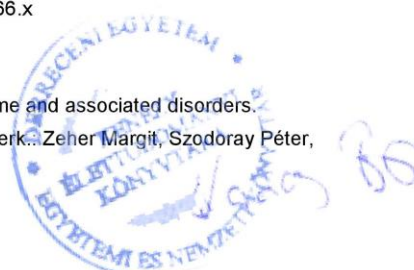


DEBRECENI EGYETEM
EGYETEMI ÉS NEMZETI KÖNYVTÁR
PUBLIKÁCIÓK



További Közlemények

5. Szekanecz, Z., Szabó, Z., Zeher, M., Soós, L., Dankó, K., **Horváth, I.**, Lakos, G.: Superior performance of the CCP3.1 test compared to CCP2 and MCV in the rheumatoid factor-negative RA population.
Immunol. Res. 56 (2-3), 439-443, 2013.
DOI: <http://dx.doi.org/10.1007/s12026-013-8425-8>
IF:2.963 (2012)
6. Papp, G., **Horváth, I.F.**, Baráth, S., Gyimesi, E., Végh, J., Szodoray, P., Zeher, M.: Immunomodulatory effects of extracorporeal photochemotherapy in systemic sclerosis.
Clin. Immunol. 142 (2), 150-159, 2012.
DOI: <http://dx.doi.org/10.1016/j.clim.2011.09.014>
IF:3.771
7. Papp, G., **Horváth, I.F.**, Baráth, S., Gyimesi, E., Sipka, S., Szodoray, P., Zeher, M.: Altered T-cell and regulatory cell repertoire in patients with diffuse cutaneous systemic sclerosis.
Scand. J. Rheumatol. 40 (3), 205-210, 2011.
DOI: <http://dx.doi.org/10.3109/03009742.2010.528021>
IF:2.472
8. Papp G., **Horváth I.F.**, Baráth S., Sipka S., Szodoray P., Zeher M.: Immunregulatorikus sejtek vizsgálata primer Sjögren-szindrómában.
Allerg. Klin. Immun. 12 (1), 28-33, 2009.
9. Szodoray, P., Papp, G., **Horváth, I.**, Baráth, S., Sipka, S., Nakken, B., Zeher, M.: Cells with regulatory function of the innate and adaptive immune system in primary Sjögren's syndrome.
Clin. Exp. Immunol. 157 (3), 343-349, 2009.
DOI: <http://dx.doi.org/10.1111/j.1365-2249.2009.03966.x>
IF:3.009
10. **Horváth, I.F.**, Szodoray, P., Zeher, M.: Sjögren's syndrome and associated disorders.
In: Sjögren's syndrome and associated disorders. Szerk.: Zeher Margit, Szodoray Péter, Trivandrum, Kerala, India, 91-104, 2009.





DEBRECENI EGYETEM
EGYETEMI ÉS NEMZETI KÖNYVTÁR
PUBLIKÁCIÓK



11. Sáfrány, E., Pazár, B., Csöngéi, V., Járomi, L., Polgár, N., Sipeky, C., **Horváth, I.F.**, Zeher, M., Poór, G., Melegh, B.: Variants of the IL23R gene are associated with ankylosing spondylitis but not with Sjögren syndrome in Hungaria population samples.
Scand. J. Immunol. 70 (1), 68-74, 2009.
DOI: <http://dx.doi.org/10.1111/j.1365-3083.2009.02265.x>
IF:2.108
12. **Horváth, I.F.**, Szodoray, P., Zeher, M.: Diffuse large B-cell lymphoma as a sequela of Sjögren's syndrome: A case report.
Open Autoimmun. J. 1, 45-49, 2009.
13. Lakos, G., Soós, L., Fekete, A., Szabó, Z., Zeher, M., **Horváth, I.F.**, Dankó, K., Kapitány, A., Gyetvai, Á., Szegedi, G., Szekanecz, Z.: Anti-cyclic citrullinated peptide antibody isotypes in rheumatoid arthritis: Association with disease duration, rheumatoid factor production and the presence of shared epitope.
Clin. Exp. Rheumatol. 26 (2), 253-260, 2008.
IF:2.364
14. Szodoray, P., Koczok, K., Szántó, A., **Horváth, I.F.**, Nakken, B., Molnár, I., Zeher, M.: Autoantibodies to novel membrane and cytosolic antigens of the lachrymal gland in primary Sjögren's syndrome.
Clin. Rheumatol. 27 (2), 195-199, 2008.
DOI: <http://dx.doi.org/10.1007/s10067-007-0678-y>
IF:1.559
15. **Horváth, I.F.**, Szántó, A., Csiki, Z., Szodoray, P., Zeher, M.: Intrapulmonary rheumatoid nodules in a patient with long-standing rheumatoid arthritis treated with leflunomide.
Pathol. Oncol. Res. 14 (1), 101-104, 2008.
DOI: <http://dx.doi.org/10.1007/s12253-008-9003-6>
IF:1.26
16. Szántó, A., Csipő, I., **Horváth, I.F.**, Biró, 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. 28 (11), 1169-1172, 2008.
DOI: <http://dx.doi.org/10.1007/s00296-008-0582-z>
IF:1.327





DEBRECENI EGYETEM
EGYETEMI ÉS NEMZETI KÖNYVTÁR
PUBLIKÁCIÓK



17. Szodoray, P., Gál, I., Baráth, S., Aleksza, M., **Horváth, I.F.**, jr Gergely, P., Szegedi, G., Nakken, B., Zeher, M.: Immunological alterations in newly diagnosed primary Sjögren's syndrome characterized by skewed peripheral T-cell subsets and inflammatory cytokines.
Scand. J. Rheumatol. 37 (3), 205-212, 2008.
DOI: <http://dx.doi.org/10.1080/03009740801910361>
IF:2.345
18. Soós, L., Szekanecz, Z., Szabó, Z., Fekete, A., Zeher, M., **Horváth, I.F.**, Dankó, K., Kapitány, A., Végvári, A., Sipka, S., Szegedi, G., Lakos, G.: Clinical evaluation of anti-mutated citrullinated vimentin by ELISA in rheumatoid arthritis.
J. Rheumatol. 34 (8), 1658-1663, 2007.
IF:3.151
19. **Horváth I.F.**, Zeher M.: A pajzsmirigy immunmechanizmusú betegségeinek előfordulása primer Sjögren-szindrómás betegpopulációban.
Allergol. Klin. Immun. 8 (3), 110-119, 2005.
20. **Horváth I.F.**, Zeher M.: Sjögren-szindróma és cryopathiás vasculitis.
Allergol. Klin. Immun. 5 (4), 131-135, 2002.

A közlő folyóiratok összesített impakt faktora: 37.725

A közlő folyóiratok összesített impakt faktora (az értekezés alapjául szolgáló közleményekre): 11,396

A DEENK a Jelölt által az iDEa Tudóstérbe feltöltött adatok bibliográfiai és tudományometriai ellenőrzését a tudományos adatbázisok és a Journal Citation Reports Impact Factor lista alapján elvégezte.

Debrecen, 2014.07.29.



8. TÁRGYSZAVAK

primer Sjögren-szindróma, extraglandularis manifesztációk, társult kórképek, immunszerológiai eltérések, autoimmun thyreoiditis, nemi különbségek, mortalitás, A-, D- és E-vitaminok immunregulatorikus funkciói

8. KEYWORDS

primary Sjögren's syndrome, extraglandular manifestations, associated diseases, immunoserological abnormalities, autoimmune thyroiditis, gender differences, mortality, immunoregulatory role of vitamins A, D and E

9. KÖSZÖNETNYILVÁNÍTÁS

Hálás köszönetemet szeretném kifejezni témavezetőmnek, Prof. Dr. Zeher Margit orvosszakmai igazgatónak, az éveken keresztül magas színvonalon nyújtott szakmai segítségért, iránymutatásért, töretlen biztatásért, immunológiai tárgykörben mutatott fejlődésem nyomon követéséért, a primer Sjögren-szindrómás beteganyag vizsgálatának, magyar és külföldi közleményeim és könyvfejezetem megjelenésének lehetővé tételéért, számos konferencián való részvételem biztosításáért.

Köszönetet mondok Dr. Szodoray Péternek, Dr. Papp Gábornak a szakmai és emberi segítségéért, mellyel munkám során támogattak.

Hálás vagyok cikkeim társszerzőinek, illetve klinikánk munkatársainak, hogy hozzájárultak értekezésem elkészüléséhez.

Köszönettel tartozom Hodosi Katalinnak és Antal Andreának a statisztikai számítások, valamint a közlemények formai megjelenésében nyújtott segítségükért.

Végezetül, de nem utolsó sorban szeretném megköszönni családomnak (szüleimnek, nagynénémnek, férjemnek, kislányomnak) a felkészülési időszakban tanúsított türelmüket és támogatásukat.

10. FÜGGELÉK

Az értekezés alapjául szolgáló közlemények