

Egyetemi doktori (PhD) értekezés tézisei

**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

Debrecen, 2014

A primer Sjögren-szindróma szervi manifesztációi, klinikai lefolyása és patogenezisének egyes kérdései

Értekezés a doktori (PhD) fokozat megszerzése érdekében
a klinikai orvostudományok tudományágban

Írta: Dr. Horváth Ildikó Fanny

Készült a Debreceni Egyetem Petrányi Gyula Klinikai Immunológiai és Allergológiai
Doktori Iskolája keretében

Témavezető: Prof. Dr. Zeher Margit, az MTA doktora

A szigorlati bizottság:

Elnök: Prof. Dr. Maródi László, az MTA doktora
Tagok: Dr. Kovács László, PhD
Dr. Szántó Sándor, PhD

A szigorlat időpontja: DE ÁOK Infektológiai és Gyermekimmunológiai Tanszék
2014. október 13. hétfő 12:00 óra

Az értekezés bírálói:

Prof. Dr. Bata Zsuzsanna, az MTA doktora
Dr. Antal-Szalmás Péter, PhD

A védési bizottság:

Elnök: Prof. Dr. Maródi László, az MTA Doktora
Tagok: Prof. Dr. Bata Zsuzsanna, az MTA doktora
Dr. Antal-Szalmás Péter, PhD
Dr. Kovács László, PhD
Dr. Szántó Sándor, PhD

Az értekezés védésének időpontja: DE ÁOK Augusztia tanterem
2014. október 13. hétfő 14:00 óra

BEVEZETÉS

A primer Sjögren-szindróma (pSS) gyakori poliszisztémás autoimmun betegség. A Debreceni Egyetem Általános Orvostudományi Kar Belgyógyászati Intézetének Klinikai Immunológiai Tanszékén több mint 1100 pSS beteget gondozunk témavezetőm, Prof. Dr. Zeher Margit orvosszakmai igazgató vezetésével. 3-6 havonkénti kontrollok során részletes státuszrögzítés, immunszerológiai vizsgálatok történnek.

A kórkép patomechanizmusa egyelőre csak részben ismert. A folyamatot autoantitestek és antigénspecifikus autoreaktív T-sejtek irányítják, kialakulásában szerepet kapnak genetikai és környezeti tényezők, 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. Klinikánk nagy létszámú pSS betegcsoportjának hosszú távú retrospektív vizsgálatával lehetőségem volt továbbá meghatározni a betegség pontos klinikai és laboratóriumi jellemzőit, és a kedvezőtlen prognosztikai (rosszabb túlélési és mortalitási mutatókkal) tényezőkkel jellemezhető kockázati csoportokat. Tevékenységünk klinikai haszna a célzott diagnosztikus és terápiás intézkedések kijelölésében nyilvánul meg.

1.1. Epidemiológia, definíció, alcsoportok

A pSS megközelítőleg 1-3% prevalenciával, 3-6/100 000 fő/év incidenciával jellemezhető. Női dominanciát mutat, a nemek aránya 9:1, leggyakrabban a 40-60 év közötti korosztályt érinti. A 2002-es Amerikai-Európai Konszenzus Kritériumok (AECC) definíciója alapján az exocrin mirigyek és az egyéb epithelialis struktúrák lymphocytás infiltrációjával járó autoimmun epithelitis. A pSS két alcsoportja a kizárólag glandularis érintettséggel, valamint az extraglandularis manifesztációkkal (EGM) is járó alcsoportok.

1.2. Etiológia és pathomechanizmus

A pSS multifaktoriális eredetű, kialakulásában intrinsic (szervezeti) és extrinsic (környezeti) tényezők is szerepet játszanak. Genetikailag hajlamos egyénben trigger tényezők (hormonális változás, külső környezeti tényező, vírusinfekció) hatására az epithelsejtek felszínén megjelenő autoantigének autoimmun gyulladást generáló sejtek szövetekbe (pl. az exocrin mirigybe) történő kilépését, „homing” folyamatot indít el. A gyulladás során sejt-mediálta lízis, apoptózis és az extracellularis mátrix proteolitikus enzimek (mátrix

metalloproteináz, plazmin) általi lebontása a szöveti struktúra károsodásához, funkcióvesztéshez, klinikai tünetek megjelenéséhez vezet.

A hajlamosító gének (pl. humán leukocita antigének [HLA-B8, -Dw3, -DR3, -DQA1*0501], cito- és kemokineket, transzkripciós faktorokat kódoló gének) jelenléte fokozza a pSS kialakulásának kockázatát, befolyásolhatja a klinikai képet és az immunszerológiai profilt is. A fertőző ágensek (EBV, CMV, HTLV-I., HHV-6, -8, Candida, Tropheryma, Streptococcus) konzervált molekuláris szerkezetek (PAMP = Pathogen-associated molecular patterns), molekuláris mimikri és az epithelsejtek aktivációja révén indíthatnak el autoimmun folyamatokat.

A homing folyamatot a kilépő sejtek és az endothelium felszínén megjelenő adhéziós molekulák (pl. E-cadherin), kemokinek és azok receptorai (pl. CXCL család tagjai) irányítják. A pSS típusos szövettani képe a kisnyálmirigy biopsziában észlelhető mononuclearis sejtes infiltráció, ectopiás centrum germinativum képződés, lymphoepithelialis laesio, nyálmirigy destrukció. Az infiltráltum sejtes elemei dominálón CD4+ T-sejtek, B- és plazmasejtek, macrophagok, természetes ölü- (NK)- és dendritikus (DC) sejtek.

Az epithelsejtek adhéziós molekulák, integrinek révén homing folyamatot indukálnak, kostimulatorikus molekulák (HLA-DR, -B7, CD40) expressziójával részt vesznek az antigénprezentációban és a T-sejt aktivációban, kemokineket, citokineket és B-sejt aktiváló faktort (BAFF) termelnek, BAX apoptózis regulátor fehérje produkcióval saját pusztulásukat előidézve dezorganizálják a mirigyállományt. Az apoptózisukkal megjelenő sejtfelszíni autoantigének az immuntolerancia áttöréséhez vezetnek. A DC (myeloid és plasmacytoid) sejtek funkciózavara a perifériás tolerancia megszűnésével autoreaktív T-sejtek perzisztálását, proinflammatorikus citokintermelést (IFN [interferon]- γ), fokozott antigénprezentációt és gyulladásos sejttaktivációt tesz lehetővé. Az infiltráló CD4+T- és a DC-sejtek aktivációjakor proinflammatorikus citokinek (IL [interleukin]-1, -6, -7, -10, IFN- γ , tumor nekrosis faktor [TNF]- α) szabadulnak fel. Korai fázisban a T-helper (Th)2, később a Th1 citokinek dominálnak. A regulatív T sejtszám (CD4+CD25+ Treg, IL-10 termelő 1-es típusú Tr1, transzformáló növekedési faktor [TGF]-béta termelő Th3) csökkenése, szuppresszor funkciójuk zavara is fontos patogenetikai elem lehet. Az IFN- α az epithel-, a DC- és a T-sejtek BAFF produkciójának fokozásával autoreaktív B-sejtek, autoantitest termelő plazmasejtek megjelenéséhez vezet. A B-sejtes lymphoma apoptózis regulátor gén (bcl)-2, a BAFF és az APRIL (a proliferáció indukációs ligand) fokozott expressziója biztosítja a sejtek apoptózis rezisztenciáját, túlélésük megnyúlását.

A pSS jellemző autoantitestjei az anti-Ro/SS-A és az anti-La/SS-B fiziológiásan a citoplazmában lévő, komplex ribonukleoprotein antigének ellen képződnek, jelenlétük fokozza az apoptosist indukáló TNF- α képződést, ezáltal az autoantigén expressziót és az autoantitest termelést is. Találkozhatunk még alfa-fodrin és muszkarin-M3 receptor elleni antitestekkel is. Utóbbiak részben paraszimpatolitikus hatásuk, részben az aquaporin csatornák apikális felszínére történő transzportjának redukciója révén az exokrin mirigyek diszfunkciójához vezetnek.

A nemi hormonok szerepe a pSS pathogenezisében egyrészt a jelentős női dominancia, másrészt állatkísérletes megfigyelések (ösztrogén receptorok jelenléte a nyálmirigyekben, ovariectomizált egerek sialoadenitise, aromatázhiányos, ösztrogén deficiens egerek B-sejtes lymphomája, ösztrogén deficiencia dependens apoptosist, autoimmun exocrinopathia, ösztrogén szubsztitúcióval a glandularis epithelsejtek apoptosizálásának, sialoadenitis kifejlődésének a prevenciója) alapján merül fel.

1.3. A primer Sjögren-szindróma klinikai tünetei és diagnózisa

Glandularis formában a keratoconjunctivitis sicca és a xerostomia dominál, melyet kétoldali, aszimmetrikus parotidomegalia, bőrszárazság, vaginitis sicca, tracheitis-, bronchitis sicca, chronicus pancreatitis, atrophias gastritis is kiegészíthet. A tünetek a külső elválasztású mirigyek autoimmun gyulladása által okozott mirigy diszfunkció következményei, a szekréciók mennyiségének csökkenésével, minőségének megváltozásával, természetes funkcióinak elvesztésével magyarázhatóak. A szisztémás tünetek pSS-ban általános tünetek, EGM-k és autoimmun etiológiájú asszociált kórképek formájában jelennek meg. Általános tünetek a krónikus fáradtságérzés, a hőemelkedés/láz, fogyás, myalgia.

Musculoskeletalis manifestáció a kisízületi dominanciájú, szimmetrikus, nem erosiv, nem deformáló polyarthritist, az izomenzim szintek emelkedésével, elektromiográfiás (EMG) eltéréssel nem feltétlenül járó myositis. Utóbbit az izombiopsziás minta szövettanában fokális lymphocytá szaporulat jellemzi. Raynaud-jelenség sokszor anti-SS-A, anti-SS-B szeropozitív betegeknél, más EGM-val együtt jelentkezik. Cutan vasculitis megjelenhet önállóan, vagy szisztémás, necrotizáló vasculitis formájában. Dominálón a kis- és közepes nagyságú ereket érinti, manifestálódhat mononeuritis multiplex vagy polyneuropathia képében, anti-SS-A, RF pozitivitással, cryoglobulinaemiával. Klinikailag purpura, recurrens urticaria, ulcus, szövettanilag lymphocytá, vagy neutrophil infiltráció jellemzi.

Az oesophagus motilitási zavarok és a gastro-oesophagealis reflux betegség (GERD) hátterében részben a nyál csökkent gyomorsavsemmlegesítő képessége áll. A gyakori

dyspepsiát és krónikus gastritist parietalis sejt elleni antitestek (APA), csökkent szérum B12-vitamin, gasztrin és pepszinogén szint kísérheti. A gyomorsav irritáció miatt krónikus köhögés, torokfájdalom, dysphonia léphet fel. Saját megfigyelésünk szerint a coeliakia is gyakoribb pSS-ben, mint a normál populációban. A PBC és a pSS pathomechanizmusának közös pontjai a periductalis lymphocytás infiltráció, az autoimmun epithelitis és az autoantitestek (anti-SS-A, anti-SS-B, antimitokondriális antitest = AMA) jelenléte. Krónikus pancreatitise a szérum emelkedett amiláz szintje hívhatja fel a figyelmet.

A veseérintettség főleg szubklinikusan zajlik. Leggyakoribb formája a tubulointerstitialis nephritis, distalis tubularis acidosis. Szövettani képe az interstitialis lymphocytás infiltrációtól, a fibrózisig, tubularis atrófiáig terjed. Kezeletlen esetben nephrolithiasis, krónikus veseelégtelenség fejlődhet ki. A glomerulonephritis súlyos EGM, gyakran jár cryoglobulinaemiával, hypocomplementaemiával. Szövettanilag mesangioproliferatív, vagy membranous formában jelenik meg. Találkozhatunk még gyakori vizeletürtéssel, gáttáji, alhasi fájdalommal járó autoimmun interstitialis cystitisszel is.

A pSS fő központi idegrendszeri manifesztációi az asepticus meningitis, a fokozott convulsiohajlam, encephalopathia, anxietas, depresszió, memóriazavarok. A gyakori perifériás szenzomotoros polyneuropathia hátterében a tápláló közepes méretű erek vasculitise áll. A trigeminust és az opticus ideget érintő neuritis, valamint a vékonyrost neuropathia ritkább. A leukopenia, anaemia az autoimmun alapbetegség részjelensége, vagy az alkalmazott kezelés következménye. A pSS betegek fokozott (több mint 40x) non-Hodgkin-lymphoma (NHL) kialakulási kockázatát a krónikus antigénstimuláció, perzisztáló, fokozott B-sejt aktiváció, a sejtek apoptosissal szembeni rezisztenciája magyarázza. A lymphoproliferatív betegség (LPD) a perzisztáló parotidomegaliával, lymphadenopathiával, splenomegaliával, kevert cryoglobulinaemiával és hypocomplementaemiával járó esetekben gyakoribb.

A diagnózis felállítása napjainkban a 2002-es Amerikai-Európai Konszenzus Kritériumok (AECC) szerint történik. Utóbbi magában foglal szubjektív és objektív szem-, szubjektív szájtüneteket, kisnyálmirigy biopsziás szövettani eredményt (focalis lymphocytás sialoadenitis), nyálmirigy érintettség objektív jeleit, anti-Ro/SS-A és/vagy anti-La/SS-B autoantitest pozitivitást. 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. CÉLKITŰZÉSEK

A primer Sjögren-szindróma 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 mutatkozó 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, meghatározott időközönként (3-6 havonta) rendszeresen ellenőrzött, a 2002-es AECC Kritériumokat teljesítő pSS páciensek vettek részt. A korábban Fox RI kritériumok szerint diagnosztizált eseteket is revideáltuk AECC szerint.

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

A vizsgálatba 479 (449 nő és 30 férfi) pSS beteget vontunk be, átlagéletkoruk 57,8 (24-88) év volt. Terápiájuk szubsztitúciós kezelésből (könny-és nyálpótlás) és NSAID-ból állt, maximum 8 mg/nap szteroidon kívül nem szedhettek immunszuppresszív készítményt.

3.1.2. A Sjögren-szindróma nemi differenciáinak vizsgálatába bevont betegek

A 2000 és 2005 közötti retrospektív vizsgálatban 492 pSS beteg, 432 nő és 60 férfi (nemek aránya 7:1) vett részt. A férfiak átlagéletkora a pSS diagnózis felállításakor 1 évvel magasabb volt a nőknél ($47,83 \pm 8,35$ év vs. $46,85 \pm 9,25$ év).

3.1.3. A Sjögren-szindróma kialakulását, kórlefolyását 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, 547 páciens (487 nőt és 60 férfit) vontunk be a vizsgálatba. A nő: férfi arány 8:1, az átlag követési idő $11,4 \pm 6,2$ év volt (2-37 év szélső értékekkel).

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

A vizsgálatban 25 (22 nő és 3 férfi) pSS páciens, és egy 15 fős, korban, nemben egyeztetett kontroll populáció vett részt, Helsinki Nyilatkozat szerinti írásbeli beleegyező nyilatkozat birtokában. Átlagéletkoruk $56,4 \pm 9,4$ év volt, nem részesültek immunszuppresszív kezelésben, nem szedtek vitaminokat, sem étrend kiegészítőket a követés időtartama alatt, sem az azt megelőző 6 hónapban. Kizártuk a fertőzésben, zsírfelszívódási zavarban (máj, epeúti betegség, pancreatitis, coeliakia, krónikus gyulladásos bélbetegség) szenvedőket is. 7 betegnek csak glandularis, 18-nak egy vagy több EGM-ja (12 polyarthrit, 9 Raynaud-

jelenség, 7 vasculitis, 4 polyneuropathia, 3 myositis, 2 pulmonalis manifesztáció, 1 thyreoiditis) is volt.

3.2. Módszerek

3.2.1. A thyreoiditisek vizsgálati módszerei primer Sjögren-szindrómában

Minden betegnek (n=479) meghatároztuk a plazma szuperszenzitív thyreoidea-stimuláló hormon (sTSH, normál tartomány: 0,4–4,2 mU/L), szabad thyroxin (fT4 normál tartomány: 9–23,2 pmol/L) és szabad trijód-tyronin (fT3 normál tartomány: 3,5–6,2 pmol/L) szintjeit, RIA (radio-immune assay) módszerrel. Magas sTSH melletti alacsony fT4, fT3 esetét hypothyreosisnak, míg magas sTSH melletti normál fT3, fT4 szinteket szubklinikus hypothyreosisként értékeltük. Alacsony sTSH magas fT3, fT4 mellett manifeszt, normál fT3, fT4-gyel együtt szubklinikus hyperthyreosist jelent.

A pajzsmirigy szervspecifikus autoantitesteken belül a Hashimoto thyreoiditisre (HT) jellemző thyreoglobulin elleni (anti-TG, pozitív>225 U/mL) és thyreoidea-peroxidáz elleni (anti-TPO, pozitív >35U/mL) autoantitest szinteket ELISA (enzyme-linked immune sorbent assay) technikával, a Graves-Basedow-kórra (GB) utaló TSH sejtfelszíni receptora elleni (TRAK pozitív>5U/mL) antitest szintet Western-blottal határoztuk meg. Euthyreoid státusz melletti szeropozitivitást nem-specifikus thyreoiditisként véleményyeztünk.

Endokrin diszfunkció esetén pajzsmirigy ultrahangot (n=95) végeztünk. A HT UH képe diffúzan megnagyobbodott, fibroticus septumokkal pseudolobularisan tagolt mirigyállományban számos csökkent echogenitású foltal jellemezhető, míg a GB diffúzan csökkent echoszerkezetű, oedemás, elmosott határú mirigyállománnyal írható le.

A fokális eltéréseket (n=42 göb, ciszta) UH vezérelt vékonytű aspirációs mintavételnek (fine needle aspiration=FNA biopsy) vetettük alá. A 3 cm átmérő feletti göb, substernalis struma, citológiai malignitás esetén subtotalis, vagy teljes thyreoidectomia történt. Szövettanilag a HT fénymikroszkópos képére a mirigyállomány atrophiaja, masszív lymphoplasmocytás infiltrációja, nyiroktüsző, centrum germinativum képződés, kis kerek thyreoid folliculusok, és a residuais parenchyma Hürtle-sejtes (polygonális thyreocyták oxiphil, granuláris cytoplazmával, nagy, hyperchromaticus maggal) átalakulása, multinuclearis óriássejtek megjelenése, GB-ra a follicularis hám diffúz hyperplasiája melletti szabálytalan papillaris mintázat, csökkent kolloid mennyiség, lymphocytás (T-sejtes) locusok jellemzőek.

Adatainkat a Windows SPSS Statisztikai Program Mann-Whitney tesztjével értékeltük. Mivel a legtöbb vizsgált paraméter nem normál eloszlású volt minimum, median

és maximum értékeket számoltunk. Statisztikailag szignifikáns eltérésnek a $p < 0,05$ tekintettük.

3.2.2. A Sjögren-szindróma nemi differenciáinak vizsgálatakor alkalmazott módszerek

Minden betegnek voltak glandularis tünetei, melynek vizsgálata a bevezetésben leírt módszerekkel (Schirmer-teszt, könnyfilm felszakadási időmérés (BUT), supravitalis cornea festés, sialometria, kisnyálmirigy biopszia) történt. Pozitívnak a nemzetközileg elfogadott normál tartományon kívüli értékeket tekintettük.

Az EGM tüneteket célzottan vizsgáltuk. Polyarthritisz gyanújakor célzott képalkotó vizsgálat, gyulladásos marker (süllyedés, CRP), reumatoid faktor (RF), anti-ciklikus citrullinált peptid (CCP) szint meghatározás, Raynaud-jelenség esetén capillarmicroscopia történt. Palpálható purpura, ulcus jelenlétében kiegészítő vizsgálatként complement, cryoglobulin, anti-neutrophil citoplazmatikus antitest (ANCA) meghatározás, célzott biopszia történt vasculitis irányában. A polyneuropathiákat elektroneurographiával (ENG), n. suralis biopsziával azonosítottuk. A lymphadenopathia diagnosztikája képalkotó vizsgálatokból, célzott biopsziás mintavételből, immunglobulinszintek, paraproteinek meghatározásából és sejtes vizsgálatokból állt. A myositist elektromyographiával (EMG), szövettani vizsgálattal, a serositiseket (pleuritis, pericarditis) a klinikummal, mellkas röntgennel, echocardiographiával támasztottuk alá.

Immunszerológiai szűrőteszt az antinukleáris faktor humán epithelioma sejtvonalon (ANF HEp-2), indirekt immunfluoreszcenciával (IIF) történő kimutatása (DiaSorin S.P.A. Dartford, UK) volt, s a HEp2-sejtek homogén, vagy granularis magfestődési mitázátát tekintettük pozitívnak. A kvantitatív autoantitest meghatározásokat (ENA [extrahálható nukleális antigének elleni antitest], anti-SS-A, anti-SS-B, kettősszájú DNS elleni antitest [anti-dsDNA], RF, anti-TG, anti-TPO, ANCA) Klinikánk Immunológiai Laboratóriumában ELISA technikával végeztük. Pozitívnak a nemzetközileg elfogadott normál tartomány feletti értékeket tekintettük.

A férfiak és a nők klinikai és a laboratóriumi adatait az IBM 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, kórlefolását és kimenetelét befolyásoló tényezők azonosításának módszerei

A klinikai manifesztációk (EGM-k, asszociált betegségek) és az immunszerológiai paraméterek megjelenési mintázatait (korcsoport, nemi differenciák, időbeni megjelenés a pSS diagnózishoz viszonyítva) a szakrendelői kontrollok során időrendben vezetett, pontos dokumentáció alapján határoztuk meg, retrospektív elemzéssel.

A glandularis tünetek és az EGM-k vizsgálati módszerei megegyeztek a 3.2.2., a thyreoiditiseké pedig a 3.2.1. alpontban tárgyaltakkal. Mikroszkópos colitis diagnózisát a klinikum mellett a colon több területéről vett pozitív szövettani minta (lymphocytás colitisben intraepithelialisan ≥ 20 (CD8+ T) Lymphocyta / 100 epithelsejt, a lamina propria CD4+T-sejtes infiltrációja, kollagén colitisben subepithelialis, tenaszcinfectéssel vastag [10–100 μ m] pericryptalis kollagénsáv) adja. A lymphoproliferatív betegségek (LPD) felismerése a lymphadenomegalia és a B-tünetek (láz, fogyás, éjszakai izzadás) mellett a képalkotó vizsgálatok, a célzott biopsziás mintavétel, a laborvizsgálatok (hypersedimentatio, leukocytosis, immunglobulinok, paraproteinek, β 2-microglobulin, flow-cytometria) eredményein alapszik. Az antifoszfolipid-szindróma (APS) laboratóriumi kritériumai a lupus antikoaguláns (LA), az IgG/IgM anti-cardiolipin (a-CL), anti- β 2- glikoprotein (B2GPI) antitestek jelenléte, klinikai jelei pedig az artériás és vénás thrombosisok, a habitualis vetélés. Autoimmun hepatitis (AIH) gyanúját a simaizom elleni (SMA)-, az anti-nuclearis (ANA) antitestek jelenléte, szövettani vizsgálat (széli [piecemeal], áthidaló [bridging] necrosis, portalis/periportalis lymphocytás infiltráció, lymphoid folliculus képződés, cirrhosis) erősíti meg. Sarcoidosist a klinikumon kívül a mellkas röntgen figyelmeztet, a diagnózis az el nem sajtosodó, epitheloid sejtes granuloma szöveti képén alapul. Purpurák mellett észlelt thrombocytopenia, megnyúlt vérzési idő, thrombocyta membrán glikoproteinek (GPIIb/IIIa, GPIb/IX komplexek) elleni antitestek, megakariocytosist mutató csontvelő biopsziás minta immun-thrombocytopeniás purpurának (ITP) felel meg.

Az immunszerológiai vizsgálatok az ANF, RF, ENA, SS-A, SS-B-, DNS-, TG, TPO elleni antitestek ELISA technikával, a szérum immunoglobulin, cryoglobulin szintek turbidimetriával és nefelometriával, és a komplement aktivitás birka vörösvértest szuszpenzióban, hemolízis teszttel történt meghatározásából álltak.

A klinikai és immunszerológiai jellemzők jelenlétét és időbeli változásait 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 paraméterek megoszlási mintázatát

Kolgomorov-Smirnov teszttel vizsgáltuk. Normál eloszlású adatokat független mintás T-próbával (középérték $\pm$ standard deviáció [SD]), nem normál eloszlású adatokat Mann-Whitney teszttel (minimum, median és maximum értékek) elemeztünk. Az átlagéletkor és a követési időtartam alcsoportok közötti differenciáit az IBM SPSS 20 statisztikai program független mintás T-próbájával határoztuk meg. Statisztikailag szignifikánsnak a $p < 0,05$ értéket tekintettük. Meghatároztuk az EGM-k, asszociált betegségek incidenciáit, kialakulásuk idejét a pSS diagnózisához viszonyítva, és korcsoportbontásban. A klinikai és az immunszerológiai jellemzők nemi differenciáit Chi-négyzet és Fisher-féle exact tesztekkel értékeltük, szignifikancia szint $p < 0,05$. A vizsgált tényezők túlélési mutatókra gyakorolt hatását Kaplan-Meier Log Rank teszttel elemeztük. A mortalitási kockázatot a szignifikánsan rosszabb túlélési mutatókkal jellemzett alcsoportok Cox-regressziós analízisével határoztuk meg. A teljes pSS betegpopulációban, nemenkénti bontásban, glandularis és EGM alcsoportokban standardizált mortalitási mutató (SMR) szerinti mortalitási adatokat összevetettük egymással és a korban, nemben egyeztetett normál populáció halálozási rátájával.

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

A szérum A-, E- és a 25(OH)2D3-vitamin szinteket a DEOEC Klinikai Biokémiai és Molekuláris Pathológiai Intézetében gyári protokollok szerint, nagyhatékonyságú folyadékkromatográfiás (HPLC) módszerrel mértük. A kvantitatív meghatározás fotometriával történt, az eluált mennyiséget ng/ml mértékegységben adtuk meg.

Az NK, NK-T, össz T-, CD4+-, CD8+-T- és a B-sejt alcsoportok, és az aktivált-T-sejtek számát heparinnal alvadásgátolt vérből, sejtfelszíni markerek elleni monoklonális ellenanyagokkal (CD3, -4, -8, -19, HLA-DR, CD69 - BD Biosciences, San Diego, CA, USA CD-56 - Immunotech, Marseille, Franciaország), flowcytometriával határoztuk meg. 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. A Coulter FC500 flowcytometer lymphocytá kapuban 5000 sejtet értékeltünk, a vizsgált sejtek arányát a teljes lymphocytá populációban adtuk meg. A lymphocytá alcsoportok a jelölésükhöz használt sejtfelszíni markerek szerint a következők: T-sejt CD3+, naív Th (helper) sejt CD3+, CD4+, CD45RA+, memória Th CD45RA-, Cytotoxikus T-sejt CD3+ és CD8+, a naív és a memória sejtek CD45RA szerint

különlnek el, T-sejt aktivációs markerek a CD69 (korai) és a HLA-DR (késői), B-sejt CD19+, NK-sejt CD3-, CD16+, CD56+, amennyiben utóbbiak és a CD3 is +, akkor NK-T sejt. A CD4+ T-sejtek intracelluláris festődése alapján elkülönítettünk Th1 (CD4+, IFN γ +, IL-4-), Th2 (CD4+, IFN γ -, IL-4+), Tr1 (CD4+, IL10+), Th17 (CD4+, IL17+)-sejteket. Vizsgálatukhoz 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).

A CD4+ CD25+ Treg sejtípust heparinnal alvadásgátolt vérből, Ficoll gradiens módszerrel frissen izolált, perifériás mononukleáris sejtek (PBMC) között, Ficoll és sejtfelszíni 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) egyidejű jelöléssel határoztuk meg. A mintákat a Coulter FC500 flowcytometeren, a lymphocytá kapuban 5000 CD4+ sejt begyűjtésével értékeltük. A sejtek arányát a CD4+ lymphocytá populációban adtuk meg.

A szérum IL-1, -2, -4, -6, -10, TNF- α , transzformáló növekedési faktor-béta (TGF- β), IFN- γ szinteket a OptEIA ELISA kit-ek (BD Biosciences) felhasználásával szendvics ELISA technikával határoztuk meg, a gyártó által leírt instrukcióknak megfelelően. Párhuzamosan anti-SS-A és anti-SS-B-autoantitest meghatározást végeztünk, IIF-val.

Eredményeinket az SPSS v.12.0 statisztikai szoftverrel (SPSS Inc., Chicago, IL, USA) értékeltük. Az adatok eloszlását Kolgomorov-Smirnov tesztel vizsgáltuk. Normál eloszlás esetén kétmintás T-próbát végeztünk, meghatároztuk az átlag $\pm$ szórás (SD) értékeket. Nem-normál eloszlás esetén Mann-Whitney próbával medián, minimum és maximum értékeket kalkuláltunk. A paraméterek időbeli változásának vizsgálatához ismételt méréseket variancia-analízis (ANOVA) tesztet végeztünk. A korrelációs számítások során normál eloszlás esetén a Pearson-féle, nem-normál eloszlás esetén a Spearman-féle korrelációs koefficiens alkalmaztuk. A statisztikai próbák értékelésénél a $p < 0,05$ értéket tekintettük szignifikánsnak.

4. EREDMÉNYEK

4.1. A thyreoiditisek Sjögren-szindrómában való megjelenésének vizsgálati eredményei

Retrospektív vizsgálatunk során 479 betegünkől 95-nél (21,25%) találtunk thyreoidea érintettséget. Immun pathomechanizmusú pajzsmirigy betegséget (AITD) n=48 esetben véleményeztünk, ebből HT volt n=30 (a teljes pSS populáció 6,3, a pajzsmirigy betegek 31,6%-a), GB n=18 (a teljes pSS populáció 3,8, a pajzsmirigy betegek 18,8%-a). Más etiológiájú thyreoiditist n=10, cystát n=21, soliter nodulust n=16 betegnél találtunk.

HT-ben szenvedő pácienseink többsége a vizit alkalmával néhány hete, vagy hónapja fennálló gyengeségről, fáradékonyságról (n=21, 70%), csökkent koncentráloképességről (n=21, 70%) számolt be. A gyakori bőrszárazság, hámlás (n=22, 73,33%) hátterében részben hypothyreosis, részben a pSS autoimmun exocrinopathia állt. Minden HT betegünknek (n=30, 100%) voltak izom- és ízületi panaszai, melyek inkább az autoimmun alapbetegség EGM-ként értelmezhetőek. Hypothyreosisra figyelmeztető hidegintoleranciát (n=19, 63,33%) a betegek kétharmadánál, bradycardiát, hypotoniát (n=17, 56,67%) a felénél, obstipációt (n=4, 13,33%), testsúlygyarapodást (n=4, 13,33%) kevesebb, mint 15%-nál találtunk. A leggyakoribb fizikális eltérés a megnagyobbodott, esetenként göbös tapintatú pajzsmirigy volt (n=24, 80%).

Az autoimmun pajzsmirigy érintettség legrelevánsabb bizonyítéka a szervspecifikus autoantitestek emelkedett szintje. A 30 HT beteg közül 28 volt szeropozitív, 12 önmagában anti-TPO, 16 két autoantitestre (anti-TPO és anti-TG) vonatkozóan. TRAK autoantitest pozitivitás nem fordult elő HT-ben. A 2 szeronegatív beteg diagnózisát pozitív citológiai vizsgálat alapján mondtuk ki. FNAB 42 páciensnél történt, köztük mind a 30 HT betegnek, akiknél a szövettan a korábban részletezett típusos képet mutatta.

A HT 8 esetben (26,67%) a pSS diagnózisa előtt (átlagosan 4,1 évvel korábban), 7 esetben (23,33%) azzal egyidejűleg, az esetek felében (50%) a pSS után évekkel (átlagosan 5,5 évvel később) jelentkezik. A vizsgálat időpontjában a HT betegek többsége 17 fő (56,7%) a 45-54 év, 2 (6,7%) a 35-44 év, 7 (23,3%) az 55-64 év közötti, 4 (13,3%) a 65 év feletti korcsoportba tartozott. Konzekvensen emelkedett sTSH értéket 29 betegnél tapasztaltunk, közülük 16 manifeszt, 13 szubklinikus hypothyreosisnak felelt meg. 1 HT páciensnél perzisztáló hyperthyreosist észleltünk.

GB 18 (3,76%) pSS betegnél fordult elő. Közülük 7-nek manifeszt, 11-nek szubklinikus hyperthyreosisa volt. GB pácienseink vezető tünetei a hyperthyreosisnak megfelelő fáradékonyság (n=18, 100%), izomgyengeség (n=15, 83,33%), a jó étvágy melletti fogyás (n=15, 83,33%), idegesség (n=15, 83,33%), izzadákonyság voltak. A hajhullás (n=9,

50%) és a hasmenés (n=8, 44,44%) betegeink 40-50%-ban jelentkeztek. Fizikális vizsgálat során mindegyikükönél megnagyobbodott pajzsmirigyállományt tapintottunk (n=18, 100%), 70-80%-nál praetibialis myxoedemát (n=12, 66,66%), abnormális vérnyomást (n=12, 66,66%), ritmuszavarokat (n=13, 72,22%), exophthalmust (n=14, 77,77%) észleltünk.

A GB az esetek kétharmadában (12 fő, 66,66%) a pSS diagnózisát követően (≥ 2 évvel később), egyharmadában (6 fő, 33,33%) pedig azt megelőzően jelentkezett, együttes megjelenést nem észleltünk. A GB jellemzően az 55-64 közötti korosztályban (9 fő, 50%) jelenik meg, 2 beteg (11,1%) a 35-44 év, 6 (33,33%) a 45-54 év közötti, 1 (5,55%) a 65 év feletti korcsoportból való volt. TRAK autoantitest pozitivitást 12 (66,66%) GB páciensükönél detektáltunk.

4.2. A Sjögren-szindróma nemi differenciáinak vizsgálati eredményei

A klinikumot súlyosbító vezető EGM mindkét csoportban a polyarthrititis volt, a férfiaknál (n=41, 68%) lényegesen magasabb előfordulási gyakorisággal, szemben a nők 42%-val (n=181). A nőknél 30%-kal (n=134) a második a Raynaud-szindróma volt (férfiaknál ugyanez n=4, 7%). Utóbbi férfiaknál a serositiseket (férfi n=5, 8%; nő n=23, 5%), a myositist követően csak az ötödik leggyakoribb volt. A nőknél harmadikként (n=104, 24%) szereplő vasculitisek (cutan vasculitis és polyneuropathia), a férfiaknál (n=9, 15%) a második leggyakoribbnak bizonyultak. Figyelemreméltó adat, hogy a férfi betegeknél kétszer gyakrabban találtunk lymphadenopathiát (n=6, 10%), mint a nőknél (n=21, 5%), ugyanakkor a myositis (férfi n=5, 8%; nő n=29, 7%), vagy a vesemanifestációk (férfi n=3, 5%; nő n=19, 4%) tekintetében a két nem között alig 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.

Retrospektív vizsgálatunk a pSS-hoz társuló betegségek vizsgálatára is kiterjedt. Az ischaemias szívbetegség (férfi n=14, 23%; nő n=146, 33%) és a diabetes mellitus (férfi n=6, 10%; nő n=73, 17%) magas előfordulási gyakoriságáért részben civilizációs ártalmak okolhatóak, érdemi nemi differenciát nem észleltünk. A nőkben (n=30) 7%-os gyakoriságú, jelentős esetszámot kitevő autoimmun thyreoiditis, hasonlóan a monoclonalis gammopathiákhoz (m=31, 7%), nem fordult elő beteganyagunk férfi tagjai között. Az exocrin mirigydiszfunkciót képviselő chronicus pancreatitis (férfi n=2, nő n=15) nemtől függetlenül a pSS betegek 3-3%-t, a nephrolithiasis (férfi n=5, nő n=34) pedig 8-8%-t érintette. Külön figyelmet érdemelnek a kollagén colitisek (férfi n=3, 5%; nő n=43, 10%) és az autoimmun májbetegség (férfi n=1, 1%; nő n=10, 2%), melyek eredményeink szerint kétszer gyakrabban

társultak a nők, mint a férfiak szisztémás betegségéhez. A depresszió, a hangulatzavarok nőknél közel négyszer gyakrabban fordulnak elő (férfi n=2, 3%; nő n=47, 11%). Az LPD-k (férfi n=2, 3%; nő n=10, 2%) és a sarcoidosis (férfi n=1, 1%; nő n=7, 1%) mindkét nemben hasonlóan kis százalékban fordultak elő. Szignifikáns nemi differenciát az asszociált kórképek esetében nem igazoltak a statisztikai számítások.

A leggyakrabban észlelt immunszerológiai eltérések pSS-ban az ANF (férfi n=22, 37%; nő n=272, 63%), ENA (férfi n=37, 62%; nő n=316, 73%), anti-SS-A (férfi n=45, 75%; nő n=345, 80%), anti-SS/B (férfi n=31, 52%; nő n=214, 49%) autoantitestek pozitivitásai, de sokszor, elsődlegesen az EGM-val járó esetekben egyéb (anti-dsDNA [férfi n=4, 7%; nő n=54, 12%], RF [férfi n=16, 27%; nő n=102, 24%], anti-CCP [férfi n=9, 15%; nő n=17, 4%], anti-TG [férfi n=1, 1%; nő n=27, 6%], anti-TPO [férfi n=1, 1%; nő n=59, 14%]) antitestek megjelenése is észlelhető. A férfi pSS páciensek 25%-ban szeronegatívak, azaz szérumban nincs kimutatható autoantitest. Vizsgálatunk eredményei szerint az ANF pozitívitas szignifikánsan gyakrabban fordul elő a nők ($p=0,0002$), míg az anti-CCP jelenléte gyakoribb a férfiak ($p=0,001$) pSS betegek körében. Cryoglobulinaemiát a nők 3 (n=12), a férfiak 7%-ban (n=4) detektáltunk.

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

A pSS diagnózis időpontjában meghatározott átlagéletkor (férfi $47,55 \pm 12,051$ év; nő $49,99 \pm 11,366$ év) és követési időtartam (férfi $11,47 \pm 6,113$ év; nő $11,41 \pm 6,342$ év) nem különbözött szignifikánsan a két nemben, bár abszolút értékben a férfiak 2,5 évvel fiatalabbak voltak a nőknél. Az 51 elhunyt páciens átlagéletkora ($55,35 \pm 12,038$ év) szignifikánsan ($p < 0,001$, 6,2 évvel) magasabb volt a pSS kórismézésekor, mint a vizsgálat végén is élő 496 betegnek ($49,14 \pm 11,249$ év), de a két csoport követési ideje (élők: $11,41 \pm 6,240$ év, elhunytak: $11,49 \pm 7,035$ év) jelentősen nem különbözött. Legalább egy EGM jelenléte esetén ($48,97 \pm 11,273$ év) a pSS 3,5 évvel korábban kerül felismerésre ($p=0,003$), mint a glandularis alcsoportban ($52,48 \pm 11,751$ év), és az EGM alcsoport követési időtartama is 3 évvel hosszabb (EGM: $12,07 \pm 6,408$ év, vs. csak glandularis csoport: $9,04 \pm 5,331$ év; $p < 0,001$) volt. 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.

A három vezető, a betegek több mint negyedét érintető EGM-nak a polyarthritist (48,1%, nő n=218, férfi n=42), a Raynaud-jelenség (39,9%, nő n=213, férfi n=5) és a

vasculitisek (25%, nő n=126, férfi n=11) bizonyultak. A lymphadenopathia (9,3%, nő n=46, férfi n=6), a myositis (6,9%, nő n=35, férfi n=5), a pulmonalis fibrosis (6,2%, nő n=31, férfi n=3), a vesemanifesztációk (5,3%, nő n=26, férfi n=1) és a serositisek (5,5%, nő n=29, férfi n=1) incidenciái 5,3-9,3% közöttiek voltak. A leggyakoribb asszociált betegségeként, 13,9%-os incidenciával a thyreoiditist írtuk le, mely csak nőbetegeknél (n=77) jelentkezett. Az egyéb társulások (mikroszkópos colitis [3,5%, nő n=17, férfi n=3], LPD-k [3,3%, nő n=15, férfi n=4], APS [2,7%, nő n=15, férfi n=0], autoimmun májbetegségek [1,6%, nő n=10, férfi n=1], sarcoidosis [1,5%, nő n=6, férfi n=2], ITP [1,3%, nő n=7, férfi n=0]) 4% alatti incidenciával jelentkeznek pSS betegeinknél. Szignifikáns nemi differenciát 2 EGM és 1 társulás esetén találtunk, a Raynaud-jelenség ($p<0,001$) és a thyreoiditis ($p=0,001$) női, míg a polyarthritis ($p<0,001$) férfi dominanciát mutatott. Eredményeink szerint a pSS nőkben a perimenopauzában jelentkezik, a vizsgált EGM-k és társulások kialakulása is erre az időintervallumra tehető.

Egyes EGM-k (polyarthritis, Raynaud-jelenség, lymphadenopathia, pulmonalis fibrosis) 5-9 évvel megelőzhetik a pSS diagnózisának felállítását, ezekre jellemző a leghosszabb (16-30 év) megjelenési időintervallum is. Bizonyos EGM-k (Raynaud-jelenség, serositisek) az autoimmun betegség korai szakaszában manifesztálódnak. 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. A pSS diagnózis időpontjában rögzített és a vizsgálat végi átlagéletkorok különbségeiből adódó követési időtartamot a glandularis csoportéhoz viszonyítva bármely EGM megnyújtja, az asszociált betegségek a pSS diagnózis időpontját nem befolyásolják.

Betegeink 55-75 %-a ANF (64,6%, nő n=316, férfi n=37), ENA (78,9%, nő n=382, férfi n=50), anti-SS-A (76,9%, nő n=372, férfi n=49), anti-SS-B (55,2%, nő n=277, férfi n=25) pozitív, hypergammaglobulinaemiás (69,6%, nő n=338, férfi n=43). Az RF pozitivitás (29,8%, nő n=130, férfi n=33) és a hypocomplementaemia (21,8%, nő n=106, férfi n=13) 20 %, az anti-TPO (18,5%, nő n=101, férfi n=1), anti-DNA (13,7%, nő n=72, férfi n=3) pozitivitás 10 % feletti arányban mérhető. Az egyéb vizsgált paraméterek (anti-TG [8,8%, nő n=48, férfi n=0], anti-CCP [7,3%, nő n=34, férfi n=6], cryoglobulin [6,2%, nő n=32, férfi n=2]) pozitivitása 6-9 % közötti. Szignifikáns nemi differenciát 6 vizsgált tényezőnél találtunk, melyből 4 női (anti-SS-B [$p=0,025$], -DNA [$p=0,038$], -TG [$p=0,011$], -TPO [$p<0,001$]), 1 férfi (RF [$p<0,001$]) dominanciát mutatott. Az anti-TG, anti-TPO antitestek

kivételével bármely immunszerológiai eltérés jelenléte szignifikánsan hosszabb követési időtartammal jár a szeronegatív pSS páciensekhez viszonyítva.

A követési idő alatt 51 (46 nő és 5 férfi) betegünk hunyt el, közülük 40-59 év közötti 36 (32 nő és 4 férfi), 60 év feletti 15 (14 nő és 1 férfi) volt. A teljes betegpopuláció mortalitása 9% körüli, a nemek között nincs szignifikáns differencia. A vezető halálokok a cardio- és cerebrovascularis események (myocardialis infarctus, embolia pulmonum, stroke) és a solid tumorok (bronchus-, colorectalis- és hólyagcarcinoma, valamint invazív ductális emlőrák és malignus melanoma) voltak. Eredményeinket a korban, nemben egyeztetett magyar populáció adataival (Központi Statisztikai Hivatal -KSH jelentése) összevetve a halálokok pSS betegeink körében a normál populációénak megfelelőek voltak.

A számított mortalitás a teljes pSS betegpopulációban 10,36/1000 fő/év, míg a korban, nemben egyeztetett magyar beteganyagé 7,821/1000 fő/év (KSH). A várható halálozásban nincs szignifikáns differencia a nemek között, bár abszolút értékben a férfiak (9,259/1000 fő/év) számított halálozása 1,25 fővel kevesebb egy évre és 1000 főre kalkulálva, mint a nőké (10,495/1000 fő/év). Az EGM alcsoport (11,887/1000 fő/év) számított mortalitása két és félszerese a csak glandularis (4,752/1000 fő/év) csoporténak. A nőbetegek SMR-ja (1,49) a teljes pSS beteganyagét (1,32) valamelyest meghaladja, míg a férfi (0,65) pácienseké annak 50 százaléka. Az EGM alcsoport SMR-ja (1,62) több mint háromszorosa a glandularis (0,51) csoporténak.

A median túlélési idő a teljes betegpopulációban 33,71 év volt. A diagnózis időpontjától EGM-val (26,949, CI 23,907-29,991 év), vagy társult betegséggel (14,283, CI 10,962-17,603 év) szövődött pSS esetek szignifikánsan rosszabb ($p \leq 0,001$) túlélési mutatókkal és rövidebb túlélési idővel jellemezhetőek. Egyenként elmondható ez polyarthritissel (27,554, CI 23,844-31,263 év), vasculitissel (7,956, CI 6,700-9,213 év), LPD (4, CI 4,0-4,0 év) korai jelenléte esetén is. Szignifikánsan rontja a túlélési mutatókat a cyroglobulinaemia késői (évekkel a pSS diagnózisa utáni) megjelenése is (24,112, CI 19,899-28,326 év). A becsült median túlélési idő legnagyobb mértékben az LPD és a vasculitisek jelenlétében rövidül a szövődménymentes pSS betegekhez viszonyítva. A mortalitási kockázat a szignifikánsan rosszabb túlélési mutatókkal rendelkező alcsoportokban 1,085-10,716-szoros mértékben fokozott (polyarthritissel 1,898 [CI 1,006-3,581], vasculitissel 10,716 [CI 2,795-41,089], LPD 5,172 [CI 1,652-16,192], cyroglobulinaemia 2,331 [CI 1,048-5,185]). Az pSS diagnózis időpontjában az idősebb életkor évi 8,5%-kal emeli a halálozási rizikót. A legmagasabb kockázattal a vasculitisek pSS diagnózis előtti jelenléte, a legkissebbel pedig a fiatal életkor jár.

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

A teljes pSS betegpopuláció és a korban, nemben 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. $2.99 \pm 0.43 \mu\text{mol/l}$; $p=0.005$).

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. $73.00 \pm 19.16 \text{ nmol/l}$; $p=0.478$).

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.

A plazma vitamin szintjeit korreláltatva a cellularis elemek számával és a humoralis (szolubilis és az intracitoplazmatikus citokineknek) alkotók mennyiségével 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. 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. 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 ($R=-0,486$, $P = 0.035$).

5. MEGBESZÉLÉS

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

A pSS és az immun pathomechanizmusú pajzsmirigy betegségek kapcsolatát elemző irodalom egymásnak részben ellentmondó adatai háttérében a vizsgált betegpopulációk relatíve kis létszáma állhat. Saját kutatásunkba közel 500 pácienszt vontunk be, mely több mint háromszorosa a korábbi legnagyobb beteganyagnak. Munkánk során a HT és a GB thyreoiditisek pSS-ben jellemző prevalenciájának meghatározásán kívül azok időbeli megjelenését is vizsgáltuk a poliszisztémás autoimmun betegség diagnózisának idejéhez képest.

A 479 beteg közül 30-nál találtunk immunszerológiai és citológiai vizsgálattal igazolható HT-t, mely alapján pSS-ben a HT előfordulási gyakorisága 6,26%, mely 1-3%-kal, kb. kétszeresen haladja meg a HT európai és magyar prevalencia értékeit a korban, nemben egyeztetett normál populációhoz képest. Megállapítottuk, hogy a HT a betegek 50%-ában a pSS-hoz másodlagosan társult, 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 megtartja.

Összefoglalva megállapíthatjuk, hogy a pSS az immunrendszer celluláris és humorális immunválaszt érintő működészavarai révén számos szövet, szerv károsodásához, funkciózavarához, azaz szisztémás tünetekhez vezethet. A pajzsmirigy epithelialis eredetű szervként észlelt gyakori érintettségének háttérében 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

A pSS lényegesen gyakrabban alakul ki nőkben, mint férfiakban (nemi arány 9:1), főként a 4.-5. évtizedben. Korábbi kísérletes megfigyelések (a hidroxilált östrogének fokozzák a B-sejt differenciációt, az autoantitest képzést, a T-sejt aktivációt és a gyulladásos citokinek termelését, östradiolszint emelkedés akcelerált T-sejt választ és fokozott proinflammatorikus citokin termelődést vált ki, magas 17-hidroxi-östron és alacsony DHEA szintek Th2 választ indukálnak) arra utaltak, hogy az endokrin rendszer befolyásolja az autoimmun kórképek

kifejlődését és manifesztációjuk időpontját. A férfi nemi hormonok protektív szerepére utal, hogy az átlagosnál alacsonyabb a keringő DHEAS szint a pSS betegek vérében. Nőknél az androgének relatív hiánya is pSS-t indukáló tényező lehet. A neuroendokrin szabályozás immunrendszerre kifejtett hatásait vizsgáló tanulmányok megállapították, hogy a progeszteron és az androgének szupresszív, a prolactin stimuláló efféktust fejtenek ki, az östrogének pedig mind a kétféle módon viselkedhetnek.

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 polyarthritisz a vezető EGM, a férfiaknál magasabb előfordulási gyakorisággal (68% vs. 42%). A nőknél igen gyakori Raynaud-jelenség, a férfiaknál csak ötödik, mely a női nemi hormonok vasculáris 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, bizonyos esetekben az EGM-nak, vagy a társult betegségnek megfelelő specifikus ellenanyag pozitívítások mellett.

Az irodalom saját megfigyeléseinkkel egybehangzó véleményen van a férfiaknál ritkább Raynaud-jelenségről és a viszonylag gyakori szeronegativitásról, ugyanakkor polyarthritiszre vonatkozóan ellentétes következtetésre jutottunk, melynek hátterében a földrajzi és az etnikai tényezők különbözőségei állhatnak. A thyreoiditisek, az RF és a cryoglobulinaemia előfordulása tekintetében saját adataink a spanyolokéval korreláltak.

Összességében elmondható, hogy a pSS beteganyagunkban is tipikusan a középkorú nőket érintő kórkép, azonban férfiakban történő megjelenése esetén a klinikai kép módosul. A különbségek hátterében nagy valószínűséggel a nemi hormonok immunológiai folyamatokat befolyásoló hatásai állhatnak. A férfiaknál gyakrabban észlelhető lymphadenopathia, a vezető EGM-k a polyarthritisz (mely mellett szignifikánsan gyakoribb az anti-CCP autoantitest pozitívítás 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 vizsgálatunkban 547 pSS beteg bevonásával tanulmányoztuk a betegség kórlefolyását, a túlélési és a mortalitási mutatókat befolyásoló tényezőket. Közép-kelet európai központban e céllal még nem végeztek kutatást. Más földrajzi régiók adataival összevetve pSS betegpopulációnk létszáma a harmadik legnagyobb, a vizsgált ország népességének arányában első volt. Munkánk a korábbi tanulmányokhoz képest több szempontra, a klinikai képet, a mortalitást feltételezetten befolyásoló tényező vizsgálatára terjedt ki, hosszú követési idővel ($11,4 \pm 6,2$ év, 2-37 év intervallumban). Az 1 éven belül diagnosztizált pSS esetek (24 fő, 4,4 %) száma csekély volt, szemben a legnagyobb esetszámú görög tanulmánnyal (587 fő, 81 %), mely pontosabb eredményeket tett lehetővé a túlélési és a mortalitási mutatók kalkulációjakor. A nőbetegek aránya a görögöknél magas (nő: férfi arány 16-22:1), a brit és a kínai tanulmányokban a nemzetközileg elfogadott arányszámot követi, hazánkban a férfiak az átlagostól kissé nagyobb hányadot mutattak (nő: férfi arány 8:1). A pSS diagnózisakor pácienseink átlagéletkora a britekéhez hasonló volt, Dél-Európában a kórkép 2-5 évvel később, Kínában 8-10 évvel korábban indul.

A nem, a klinikumot súlyosbító tényezők (EGM-k, társult betegségek) hatásait a pSS diagnózisának időpontjára, megjelenésük jellemző időintervallumait kizárólag munkacsoportunk vizsgálta. Eredményeik szerint a pSS diagnózisát a férfi nem 2,5 évvel, legalább egy EGM jelenléte nemtől függetlenül 3,5 évvel korábbra helyezi. A pSS nőknél gyakrabban indul tolerálható szűk panaszokkal, míg férfiaknál első tünet lehet valamely súlyos EGM. Meghatároztuk, hogy az egyes klinikai tényezők (EGM-k, asszociált kórképek) jellemzően mely korosztályban jelentkeznek, és betegeink mekkora hányadát érintik

A 3 vezető EGM a polyarthritisz, a Raynaud-szindróma és a vasculitis, az egyéb EGM-k gyakorisága 5-10% közötti. A magyar populációban az EGM sorrend a britekéhez hasonló, százalékos előfordulási gyakoriságban a polyarthritisz és a vasculitisek a kínai, a Raynaud-szindróma és a pulmonalis fibrosis a görög adatokhoz hasonlóak. A lymphadenopathiák és a vesemanifesztációk kisebb, a myositisek nagyobb arányban fordulnak elő betegeinknél, mint az irodalmi adatokban, a serositisek aránya megközelítőleg hasonló volt.

Néhány kivételtől eltekintve az EGM-k megelőzhetik a szisztémás autoimmun kórkép kialakulását, előrejelítve azt, korábbi diagnózisalkotást lehetővé téve. A jellemző

manifesztációs időintervallumok a figyelmet a társszakkákkal való együttműködés fontosságára irányítják a pSS-t megelőző állapotok felismerésében. Két EGM esetén ismételten, korábbi közleményünkben már publikált szignifikáns nemi differenciát észleltünk, a polyarthritist férfi, a Raynaud-phenomena női dominanciáját. A kórlefolyást súlyosbító leggyakoribb társult kórkép pSS betegeink körében a thyreoiditis, a többi előfordulási gyakorisága maximum 3-4 %. A thyreoiditisek előfordulási aránya a magyar és a brit populációban közel azonos, a kínaiaké a magyaroknak több mint kétszerese. A magyar pSS betegek LPD előfordulási gyakorisága a görög értékekhez hasonló. 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 pácienseinknél. A mikroszkópos colitis, a sarcoidosis és az ITP társulásokra vonatkozó adataink az irodalomban elsőnek számítanak.

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) gyakoriak a pSS előfázisában, így szűrőtesztként alkalmazhatóak. Az anti-TG, anti-TPO pozitivitás női, a RF férfi dominanciája összhangban van a thyreoiditisek női, a polyarthritist férfi túlsúlyával. Kiemelt jelentőségű immunszerológiai eltérés a cryoglobulinaemia, mely szignifikánsan rontja a túlélési mutatókat és fokozza a mortalitási kockázatot.

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 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.

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

Korábbi közlemények változó zsírban oldódó vitaminszintekről számoltak be autoimmun állatmodellekben és humán autoimmun betegségekben, azonban csak a D-vitaminnak vizsgálták immunmodulációs hatásait. A szövetek vitaminellátottsága főleg azok plazmaszintjének függvénye, de felszívódásukat meghatározza a bél nyálkahártya integritása, valamint befolyásolni tudják egymás felszívódását is. A karotinoidok csökkentik az alpha-tocopherol felszívódását, ami egy lehetséges magyarázata a plazma A- és E-vitamin szintek között általunk észlelt inverz kapcsolatnak. A pSS betegek EGM alcsoportjában észlelt magasabb E- és csökkent A-vitamin szintek hátterében felszívódási zavar, megváltozott vitamin anyagcsere állhat.

A máj a zsírban oldódó vitaminok raktára. Az általa szintetizált alpha-tocopherol-transzfer protein (a-TTP) fokozza az E-vitamin szekréciót és transzfert a májsejtekből a keringő lipoproteinek felé. A szisztémás gyulladásos válaszreakció során nagyobb mennyiségben felszabaduló a-TTP így emelkedett plazma E-vitamin szinthez vezet. A csökkent A-vitamin szintet részben a csökkent felszívódás, részben a nyomelemek hiányában kevésbé termelődő retinolkötő fehérje (RBP) okozza.

Vizsgálataink során összefüggést kerestünk a magyar pSS betegek biológiailag aktív vitamin szintjei és a cellularis, valamint a humoralis immunitás elemei között. Az EGM kórformában észlelt alacsony plazma A-vitamin szint mellett az autoimmun folyamat fokozódik, súlyos, szisztémás tünetekkel járó pSS fejlődik ki. Az A-vitamin immunmodulátor funkcióját jelzi még, hogy a plazma A-vitamin szintje és az NK-, valamint a Th17-sejtek aránya között pozitív korreláció van. Az A-vitamin szerepet játszik az epithelialis és a mucosa felszínek integritásának fenntartásában, a mirigyváladék szekréciójában, tehát az A-vitamin homeostasis felborulása hozzájárulhat a pSS glandularis tüneteinek kialakulásához, melyet a plazma A-vitamin szint és a Schirmer-teszt eredmények közötti negatív korreláció támaszt alá. A plazma A-vitamin szint csökkenése tehát a szekrétoros diszfunkció markere is lehet.

A kontroll populációhoz képest 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 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.

Kapcsolódó előadások, illetve poszterek:

1. **TAIM** (Tüdőgyógyász, Allergológus és Immunológus Társaság) Konferencia, Debrecen (**I. díj**), 2004. augusztus: A pajzsmirigy immunmechanizmusú betegségeinek előfordulása primer Sjögren szindrómás betegekben
2. MAKIT Kongresszus, Siófok, 2008. május: Férfiakban jelentkező primer Sjögren szindróma klinikai és immunológiai jellegzetességei
3. V. DBN (Debreceni Belgyógyászati Napok), Debrecen, 2008. június: Sjögren szindróma és Non-Hodgkin lymphoma társulása
4. MRE 80., Jubileumi Vándorgyűlése, Budapest, 2008. szeptember: Férfiakban jelentkező primer Sjögren-szindróma klinikai és immunológiai jellegzetességei
5. MBT Észak-Kelet Magyarországi Szakcsoportjának Ülése, Nyíregyháza, 2008. november: Richter-syndroma és primer Sjögren-szindróma társulása
6. III. Magyar Gasztro-Immun Kongresszus, Debrecen, 2008. november: A Sjögren szindróma glandularis tüneteként megnyilvánuló gasztroenterológiai elváltozások
7. MAKIT Kongresszus, Balatonalmádi, 2009. május: Zsírban oldódó vitaminok szerepe a primer Sjögren-szindróma pathogenesisében és ezek jövőbeni terápiás konzekvenciái
8. 10th International Symposium on Sjögren's syndrome, Brest, Franciaország, 2009. október: The immune-regulatory role of vitamin A, D and E in Hungarian patients with primary Sjögren's syndrome.
9. Magyar Cornea Társaság Szimpóziuma, Budapest, 2010. május: Richter-szindróma és primer Sjögren szindróma társulása
10. CECR (Central European Congress of Rheumatology), Sopron, 2010. szeptember: The immune-modulating role of vitamin A, D and E in the pathogenesis of primary Sjögren's syndrome
11. MIT (Magyar Immunológus Társaság), Szeged, 2010. november: Zsírban oldódó (A, D, E) vitaminok immunmoduláló szerepe a primer Sjögren szindróma pathogenesisében
12. ÖGAI (Annual Meeting of Austrian Society for Allergology and Immunology), Bécs, Ausztria, 2010. december: The immune-modulating role of vitamin A, D and E in the pathogenesis of primary Sjögren's syndrome
13. MBT Észak-Kelet Magyarországi Szakcsoportjának Ülése, Felsőtárkány, 2011. november: IgG4-szindróma több szervi érintettséggel járó esete 24 éves fiatal férfi betegben
14. KIIF (Klinikai Immunológiai Interdiszciplináris Fórum), Debrecen, 2011. november: IgG4-szindróma

15. MAKIT Kongresszus, Balatonalmádi, 2014. május: Klinikai lefolyás, prognózis, mortalitás primer Sjögren-szindrómában



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., Duttaroy, 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

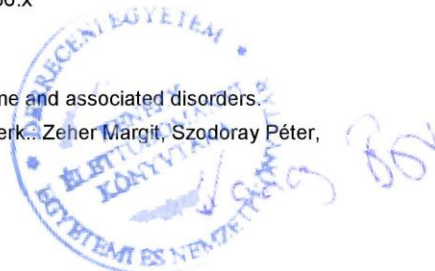
* A Journal of Immunology Research (ISSN 2314-8861) előző címváltozatának (Clinical and Developmental Immunology (2003-2013), ISSN 1740-2522) 2012 évi IF értéke.

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



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., Csöngel, 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., Csípő, 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 cryopathias 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 alapján 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.



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