

# **Rheumatoid arthritis**

# **Sjögren szindróma**

**Kumánovics Gábor**

**Reumatológiai és Immunológiai Klinika**

# Korai arthritis

- **Cél: gyulladásos reumatológiai betegségek korai diagnózisa és kezelése azért, hogy az ízületi károsodást megelőzzük, s korai remissziót elérve a beteg tartósan munkaképs maradjon, s elkerüljük a hosszútávú szövődményeket.**
- **Még nincs végleges, irreverzibilis károsodás!**

# RA epidemiológiája

- \* prevalencia 0.5 % körül van
- \* nő - férfi arány 3:1
- \* a prevalencia a korral nő
- \* HLA DR4-gyel erős asszociáció mutatható ki
- \* egypetűjű ikreknél az együttes előfordulási arány „csak” 30%

# Mortalitás

- **várható életkor 10 évvel rövidebb, mint a normál populációé**
- **a halálozás fő oka:**
  - infekciók,**
  - CV,**
  - (vasculitis, amyloidosis)**

# **RA - definíció:**

- **Krónikus, szisztémás, autoimmun, gyulladásos típusú megbetegedés, amely első sorban az ízületeket érinti, proliferatív synovitisszel jár és gyakran az ízületi porc destrukciójához, az ízület ankylosisához vezet.**
- **Gyakorlatban:**
  - **Polyarthrititis hosszú reggeli ízületi merevséggel**
  - **Szimmetrikus**
  - **Kéz kisizületi dominancia**
  - **Magas We és CRP**
  - **Destruktív**

# **Rheumatoid Arthritis - kialakulás**

## **1. Lassan, prodromális tünetekkel (60-70%)**

- **fáradékonyság, fogyás, gyengeség**
- **bizonytalan mozgásszervi tünetek, polyarthralgia**
- **hetekig, hónapokig fennállhat**

## **2. Akutan (10%)**

- **gyakran lázzal, nyirokcsomó megnagyobbodással**
- **súlyos polyarthritis (gyakran teljes mozgásképtelenség)**

## **3. Monarthrititis - oligoarthrititis (30%)**

- **oligoarthrititis esetén gyakori a szimmetrikus (pl. II-III MCP, térd) érintettség**

# Reggeli kézmerevség

- \* A reggeli kézmerevség sok gyulladásos reumatológiai megbetegedésre jellemző
- \* A **több mint egy órán át** tartó reggeli kézmerevség súlyos ízületi gyulladásra utal és ritkán fordul elő más betegségben.

# **Laboratóriumi jellegzetességek**

- **Gyulladásos markerek**
  - **We és CRP**
    - **nem specifikusak**
    - **a betegség aktivitásának nyomonkövetésére alkalmas**
  - **Vérkép:**
    - **Leukocitózis**
    - **Anaemia**
    - **Trombocitózis**
  - **Hypoproteinaemia – neg. akut fázis válasz**

# Laboratóriumi jellegzetességek

- **Immunserológia:**
  - **RF**
    - **aspecifikus**
    - **magas titerben: RA, Sjögren, HCV, neoplasiák**
    - **aktivitási jel**
  - **a-CCP antitestek**
    - **specifikus**
    - **aktív tbc-ben gyakori**
    - **aktivitási jel**

# Képalkotó eljárások

- **rtg**
  - Lágyrész duzzanat
  - Sávós porózis
  - Ízrésszűkület
  - Eróziók
    - a késői megjelenés miatt a korai diagnosztikában nincs értéke
    - a nyomonkövetés miatt ellenőrizni kell
- **UH**
  - Aktivitás megítélésére használjuk, de az eróziók is kimutathatóak
  - jó és olcsó eljárás
  - munkaigényes
  - Color Doppler szükséges
- **MR**
  - Legszenzitívebb
  - Nem standardizált

# **ACR/EULAR KLASSZIFIKÁCIÓS KRITÉRIUMOK (2010)**

**Kit tesztelünk?**

- **legalább 1 ízület definitív klinikai synovitise**
- **a synovitist nem lehet magyarázni más betegséggel (SLE, arthritis psoriatica, köszvény, stb)**

# ACR/EULAR KLASSZIFIKÁCIÓS KRITÉRIUMOK (2010)

- **A. Ízületi érintettség:**
  - 1 nagyízület 0
  - 2-10 nagyízület 1
  - 1-3 kisízület (nagyízület érintettség jelen van vagy nincs jelen) 2
  - 4-10 kisízület (nagyízület érintettség jelen van vagy nincs jelen) 3
  - >10 ízület (legalább 1 nagyízület jelenléte) 5
- **B. Szerológia:**
  - negatív RF és negatív CCP: 0
  - alacsonyan pozitív RF vagy alacsonyan pozitív CCP ( $\leq 3x$ ): 2
  - magasan pozitív RF vagy magasan pozitív CCP ( $> 3x$ ): 3

# ACR/EULAR KLASSZIFIKÁCIÓS KRITÉRIUMOK (2010)

- **C. Akut fázis reakciók:**
  - normál CRP és normál We : 0
  - abnormál CRP vagy normál We : 1
- **D. Tünetek fennállása:**
  - <6 hét: 0
  - >6 hét: 1
- **„definitív RA”:**
  - legalább egy ízületben confirmált synovitis, alternatív diagnózis hiánya, mely magyarázná a synovitis jelenlétét
  - min. 6 pont a maximális 10-ből (A-D)

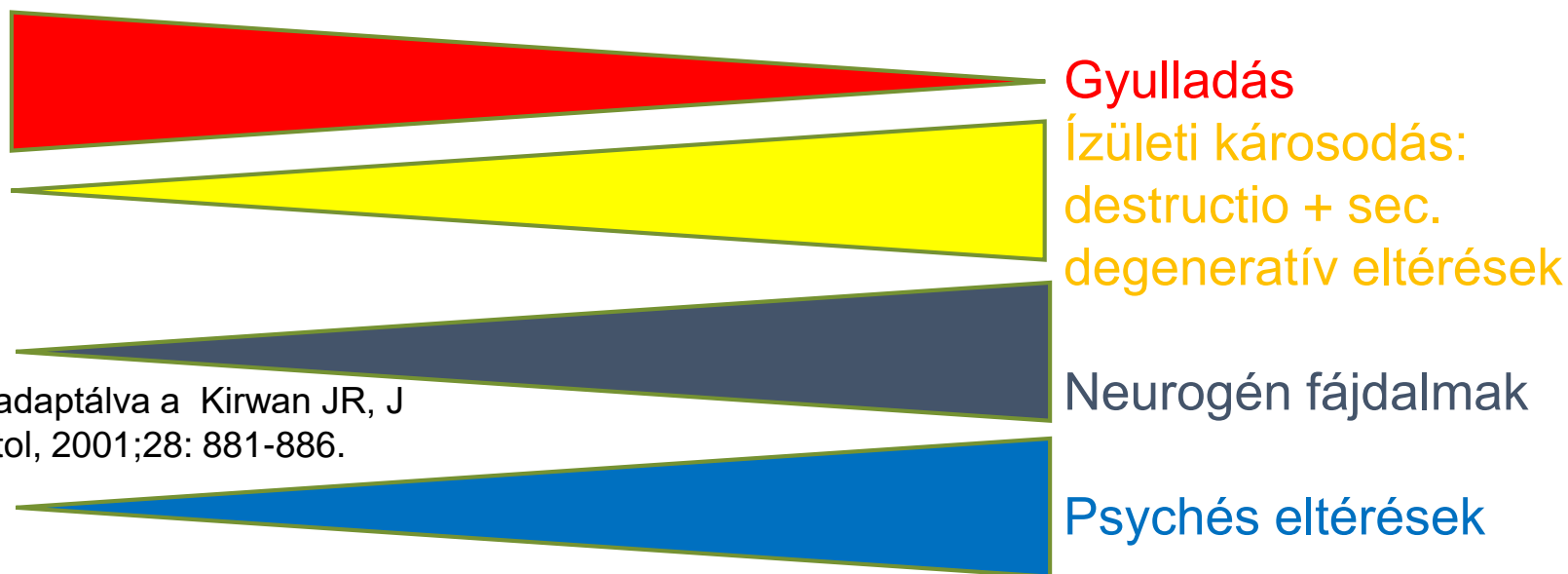
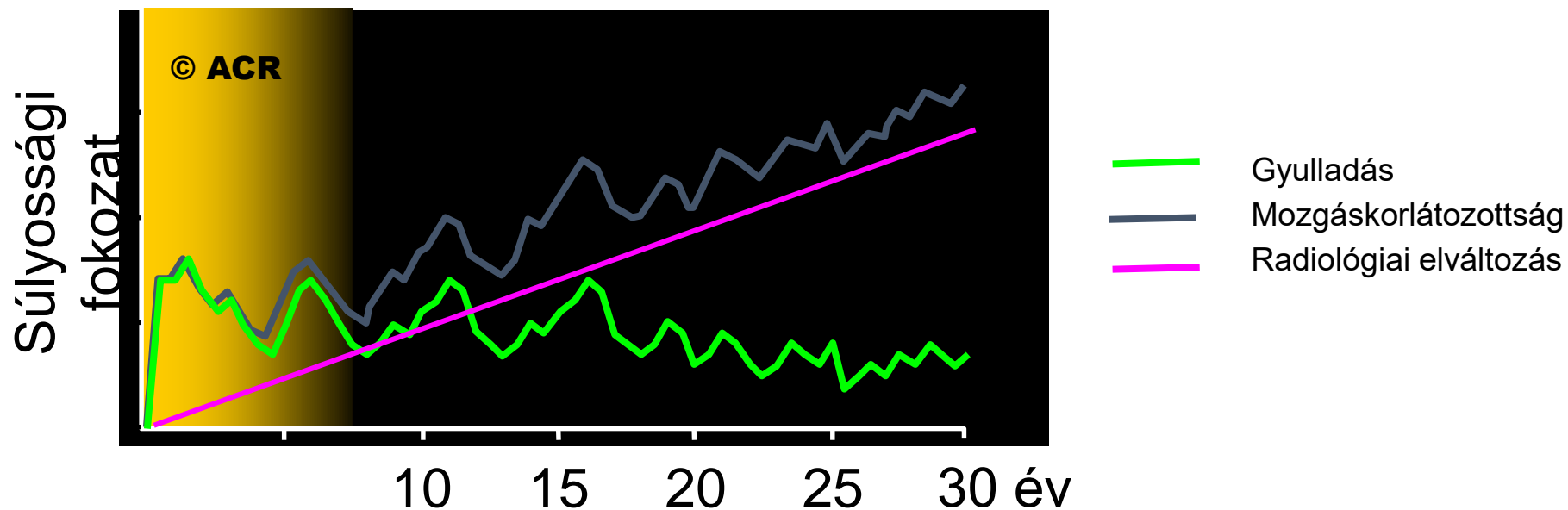
# **RA - extraarticuláris érintettség**

- **Rheumatoid csomók**
- **Rheumatoid vasculitis**
- **Serositisek**
- **Interstitialis pneumonitis**
- **Neurológiai érintettség**
- **Scleritis**
- **Normocyter anaemia**
- **Szekunder amyloidosis**

# Rheumatoid Arthritis - prognózis

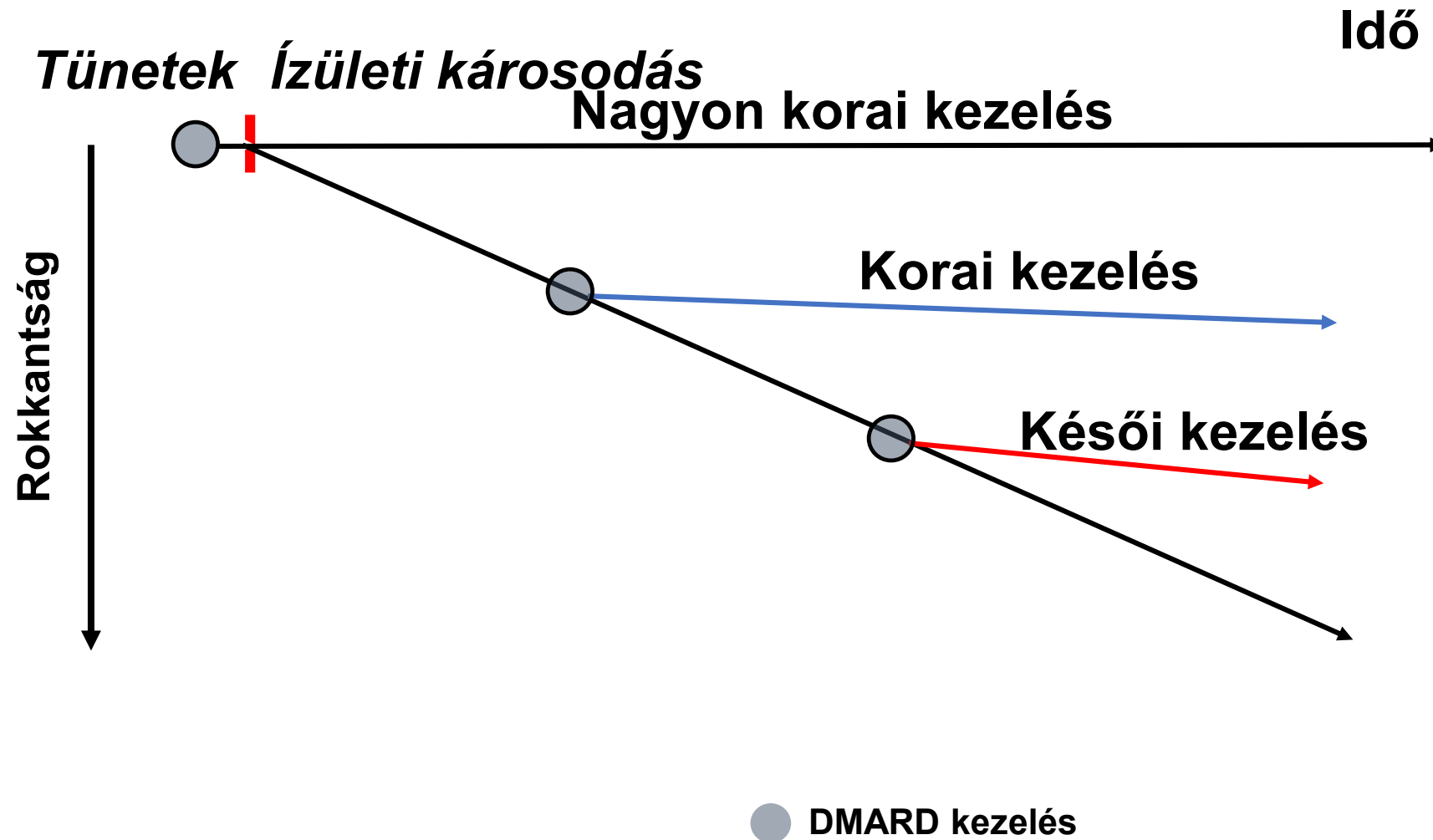
- női nem
- hirtelen kezdet, kezdeti nagy aktivitás
- tartósan nagy aktivitás
- korai magas titerű RF, CRP
- **rossz terápiás válasz a kezdeti DMARD kezelésre**
- korán megjelenő / gyorsan romló / nagyszámú eróziók
- extraarticularis tünetek (neuropathia, vasculitis, scleritis, pericarditis, stb.)
- reumatoid csomók
- nyaki gerinc érintettség
- súlyos kísérő tünetek

# De nem csak a gyulladás a fontos!



Grafika: adaptálva a Kirwan JR, J  
Rheumatol, 2001;28: 881-886.

# Mikortól kezeljük?



# Kompozit indexek

- **Aktivitás:**
  - DAS-28
  - SDAI
- **Funkcionális állapot / Életminőség:**
  - HAQ

## DAS28

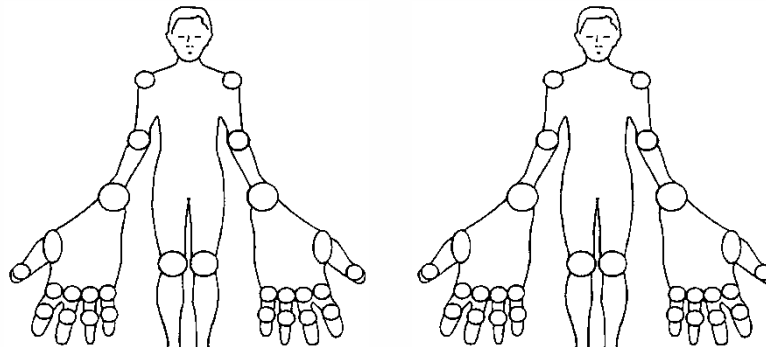
- ☐ Érzékeny ízületek
- ☐ Duzzadt ízületek
- ☐ Beteg VAS(mm)
- ☐ Vvt süllyedés

## DAS28, SDAI adatlap

### Az orvos véleménye a betegségről

tünet-mentes |-----| igen súlyos tünetek

Nyomásérzékeny ízületek      Duzzadt ízületek



Száma:

vvt.süllyedés:    mm/ó      C-reaktív protein:    mg/dl

### A beteg véleménye a betegségről

tünet-mentes |-----| igen súlyos tünetek

## SDAI

- ☐ Érzékeny ízületek
- ☐ Duzzadt ízületek
- ☐ Beteg VAS(cm)
- ☐ CRP(mg/dl)
- ☐ Orvos VAS(cm)

# HAQ

## Health Assessment Questionnaire

A funkcionális állapot mérésének egyik legelterjedtebb kérdőíve

### ☐ 8 kategória

- |   |   |
|---|---|
| <input type="checkbox"/> Öltözködés, testápolás | <input type="checkbox"/> Tisztálkodás   |
| <input type="checkbox"/> Felállás               | <input type="checkbox"/> Tárgyak elérése  |
| <input type="checkbox"/> Étkezés                | <input type="checkbox"/> Tárgyak megragadása  |
| <input type="checkbox"/> Járás                  | <input type="checkbox"/> Tevékenységek (bevásárlás, autóból ki-be szállás, házimunka) |

### ☐ 20 kérdés

### ☐ Válaszok értékelése 0-3

0 - nehézség nélkül, 1 - némi nehézséggel, 2 - komoly nehézséggel, 3 - nem képes rá

### ☐ 2-nek értékeljük ha segédeszközt használ

### ☐ HAQ értéke a nyolc kategória legrosszabb válaszainak az átlaga

### ☐ A HAQ értéke 0-3-ig terjedhet

### ☐ A HAQ érték változását úgy számoljuk ki, hogy a pozitív értékek jelentsék kisebb korlátozottságot

# Javasolt

- **Aktivitás mérésére**
  - **DAS28 és SDAI (3 havonta)**
  - **magas We és CRP függetlenül az aktivitási indexektől a betegség aktivitása mellett szól !!!**
- **Radiológiai destrukció mérésére (1-3 évente)**
- **Funkcionalitás mérésére**
  - **HAQ (6-12 havonta)**

# Általános szempontok

- **A beteg kezelése során fontos a rendszeres ellenőrzés:**
  - betegség aktivitás
  - súlyosság meghatározás (aktivitás+károsodás együtt)
  - **terápia hatásossága:**
    - Célértékre történő kezelés (Treat to Target T2T):
      - Teljes remisszió (korai RA) vagy alacsony betegség aktivitás (késői RA)
  - Terápia mellékhatása
  - Komorbiditások

# Általános szempontok

- **Kezelési sorrend**
  - **Diagnóziskor DMARD - Mtx adása**
  - **Ha nem érjük el a célt, akkor kombinált kezelés:**
    - **kémiai + célzott terápia**
  - **Ha nem érjük el a célt:**
    - **kémiai + másik célzott terápia**
  - **Ha nem érjük el a célt**
    - **többszörös kombináció + másik célzott terápia**

# DMARD kezelések

- **synthetic (sDMARD)**
  - **conventional synthetic - csDMARDs**
  - **targeted synthetic DMARDs - tsDMARDs**
- **biological (bDMARD)**
  - **original - boDMARDs**
  - **biosimilar DMARDs - bsDMARDs**

# Hagyományos DMARD kezelés

- **Arany standard: metotrexát!!!**
- **MTX vagy LEF:**
  - első vonalbeli jó hatékonyságú szerek
  - terhesség előtt és alatt nem adhatóak
- **HQ, Q, SSZ:**
  - nem rossz a prognózis, alacsony a betegség aktivitás,
  - kombinációban
  - terhesség alatt
- **AZA:**
  - kényszerből - ha már egyéb kezelések elfogytak
  - terhesség alatt

# TNF $\alpha$ -gátló szerek

Infliximab (Remicade)	Monoclonalis chimerikus TNF- $\alpha$ human-rágcsáló antitest
Etanercept (Remicade)	Chimerikus solubilis TNF- $\alpha$ receptor (egér p75 fehérje + human FcIgG1)
Golimumab (Simponi)	Monoclonalis humanizált TNF- $\alpha$ antitest
Certolizumab pegol (Cimzia)	Humanizált antitest Fab' fragmentum + PEG
Adalimumab (Humira)	Monoclonalis humanizált TNF- $\alpha$ antitest

# Más típusú biológiai kezelések

	Típus	Célmolekula	Mechanizmus	Alkalmazhatóság
Rituximab	Humán/egér kimerikus Mab	B lymphocytá CD20	B sejt depléción	NHML RA – TNF $\alpha$ gátlás hatástalansága
Abatacept	Rekombináns fúziós fehérje CTLA4 + human IgGFc	CD80/86	T sejt kostimuláció gátlás	RA – DMARD és TNF $\alpha$ gátlás elégtelensége esetén
Tocilizumab	Humanizált Mab	IL-6 receptor $\alpha$ lánc	T, B sejt, macrophag és osteoclast aktiváció gátlása	RA

# Targeted synthetic DMARDs

- Janus-Kinase-gátlók
  - Gyógyszerek
    - tofacitinib (Xeljanz) – 2x5mg
      - vesebetegnek is adható (GFR<30: 1x5mg, akár dialízis kezelteknek is)
      - enyhe májbetegnél is már óvatosan
    - baricitinib (Olmiant) – 1x2mg
      - nem súlyos májbetegnek is adható
      - vesebetegeknek óvatosan (GFR 30-60: 1mg)
    - upadacitinib (Rinvoq)
  - Hatékonyság
    - $\approx$  TNFi, vagy jobb
  - Mellékhatások
    - Hányinger / hasi panaszok
    - Felső légúti fertőzések
    - Trombembolia
    - LDL-koleszterin szint emelkedése
    - Teratogenitás?

# Komorbiditások

- **Felmérése**

- A beteg gondozásba vételekor
- Minden egyes kontroll során rákérdezni
- Évente vizsgálatra küldeni

- **Befolyásolja**

- csDMARDs választását
- bDMARDs választását
- DMARD változtatását
- Szteroid kezelést
- Egyéb szupportív kezelést

- **Differenciálás**

- Alapbetegség része
- Overlap autoimmunitás része
- Gyógyszeres kezelés szövődménye
- Ezekről független betegség

**Table 3** Cause-specific mortality in RA population (*N* = 535) over 15 years (1997–2012)

	Observed	Expected	SMR	Confidence interval	
				Lower	Upper
Circulatory system diseases	172	140	1.23	1.05	1.43
Neoplasms	112	108	1.03	0.85	1.24
Respiratory system diseases	62	44	1.42	1.09	1.82
Musculoskeletal and connective tissue diseases	49	3	17.4	12.85	22.97
Digestive system diseases	29	16	1.79	1.20	2.57
Mental and behavioural disorders	23	22	1.04	0.66	1.57
Abnormal clinical and laboratory signs not elsewhere classified	20	18	1.09	0.66	1.68
External causes of morbidity and mortality	17	11	1.55	0.90	2.48
Endocrine, nutritial, and metabolic diseases	14	14	1.01	0.55	1.69
Infections	10	5	1.90	0.91	3.50
Nervous system diseases	10	12	0.86	0.41	1.57
Genitourinary system, skin, subcutaneous tissue, blood, and blood-forming organs diseases	17	13	1.29	0.75	2.06

*SMR* standardized mortality ratio, adjusted for age and gender

# Komorbiditás – bDMARD vs. nincs bDMARD

Covariates	Univariate analyses (sex- and age-adjusted)		
	Odds ratio	95% confidence intervals	P-value
<u>Age (per 1 year)</u>	0.97	0.97–0.97	<0.001
Sex	0.88	0.76–1.03	0.103
Comorbid conditions			
Diabetes	0.86	0.69–1.09	0.218
Hypertension	0.89	0.76–1.03	0.108
<u>Ischemic heart disease</u>	0.73	0.58–0.93	0.009
Atrial fibrillation or flutter	0.64	0.47–0.86	0.004
<u>Heart failure</u>	0.40	0.28–0.58	<0.001
Valvular disease	0.82	0.53–1.27	0.375
<u>Cerebrovascular disease</u>	0.59	0.43–0.82	0.001
Venous thromboembolic disease	0.83	0.61–1.14	0.259
<u>Chronic respiratory disease</u>	0.80	0.66–0.98	0.031
<u>Chronic renal insufficiency</u>	0.43	0.21–0.89	0.022
<u>Depression</u>	0.72	0.58–0.90	0.004
<u>Malignancy</u>	0.66	0.52–0.84	0.001
<u>Infections</u>	1.39	1.21–1.61	<0.001
Fractures	1.01	0.77–1.33	0.947

# Komorbiditások

- **Kardiovaszkuláris betegségek**

- **Hollandia – 1222 beteg, 15 éves követés**

(van den Hoek J., Clin Exp Rheumatol. 2016:813-819.)

- **SMR: 1,24 (1,05 – 1,43)**
- **Független mortalitási rizikó:**
  - Idősebb életkor
  - Magasabb We
  - Már induláskor meglevő
    - CV betegség
    - Diabetes mellitus

- **Mortalitás**

- **Hollandia – 1222 beteg, 15 éves követés** (van den Hoek J, Rheumatol Int, Dec 2016.)

- **SMR: 1.54 (1.41, 1.67)**
  - CV
  - Légúti betegségek
  - Musculoscleletális betegségek
  - Emésztőrendszeri betegségek

# Korea vs. 16 ország (COMORA)

Table 3 Prevalence of risk factors for CV diseases and cancer in rheumatoid arthritis patients from Korea (Korean cohort) and 16 other countries (international cohort)

	Korean cohort (n = 1050)	International cohort (n = 3520)	P-value	OR (95% CI)
Recent smokers†	121 (11.5%)	735 (21.5%)	< 0.0001‡	0.47 (0.39–0.58)
Family history of CV disease	77 (7.3%)	527 (15.0%)	< 0.0001‡	0.45 (0.35–0.58)
Hypertension	395 (37.6%)	1424 (40.5%)	0.1071‡	0.89 (0.77–1.02)
Hypercholesterolemia	167 (15.9%)	1154 (32.8%)	< 0.0001‡	0.39 (0.32–0.46)
Diabetes	195 (18.6%)	467 (13.3%)	< 0.0001‡	1.49 (1.24–1.79)
Framingham score > 20%	657 (37.4%)	1985 (43.6%)	0.0004‡	0.77 (0.67–0.89)
Family history of prostatic cancer	2 (1.2%)	17 (2.7%)	0.3860§	0.43 (0.10–1.88)
Family history of breast cancer	25 (2.9%)	318 (11.6%)	< 0.0001‡	0.23 (0.15–0.35)
Family history of colon cancer	22 (2.1%)	242 (7.0%)	< 0.0001‡	0.29 (0.18–0.45)
Personal history of IBD	0.0	55 (1.6%)	-	-
Skin nevi > 40	0.0	149 (4.3%)	-	-

†Patients who have smoked in recent 3 months, ‡chi-square test, §Fisher's exact test. CI, confidence intervals; CV, cardiovascular; IBD, inflammatory bowel disease; OR, odds ratio.

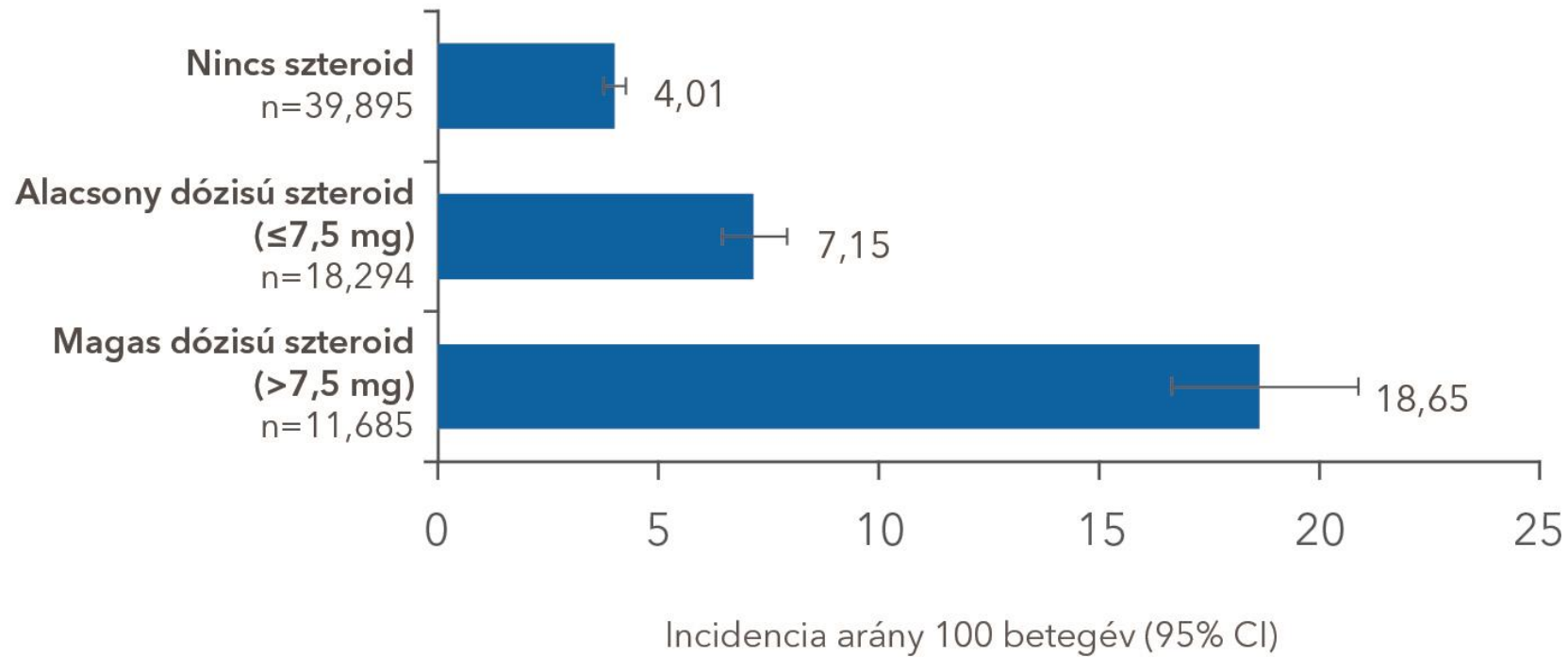
CV rizikó: Korea ≈ 16 ország

# Komorbiditások - fertőzések

- **Population-Based Study**
  - 1955-1994. – 2000., Rochester, Minnesota
  - 609 RA + 609 nem-RA
  - Követés: 12 év
  - RA : nem-RA
    - Bármely fertőzés: 1,45 (1,29–1,64)
    - Objektív fertőzés: 1,70 (1,42–2,03)
    - Kórházi kezelés: 1,83 (1,52–2,21)

Predictor	Hazard ratio	95% CI	P
Demographic variables			
Age, /10-year increment	1.30	1.16–1.46	<0.001
Male sex	1.18	0.90–1.55	0.22
Comorbidities			
Chronic lung disease	1.84	1.40–2.41	<0.001
Leukopenia	1.91	1.40–2.61	<0.001
Organic brain disease	1.88	1.22–2.89	0.004
Diabetes	1.60	1.12–2.30	0.011
Alcoholism	1.67	1.16–2.41	0.006
Disease-related variables			
Extraarticular RA	2.07	1.41–3.06	<0.001
Rheumatoid factor	1.36	1.06–1.75	0.015
Rheumatoid nodules	1.41	1.04–1.90	0.025
ESR	1.33	1.05–1.68	0.019
Functional capacity	1.27	1.04–1.56	0.018
Medications			
Corticosteroids	1.56	1.22–2.01	<0.001

# Komorbiditások - infekció



# Komorbiditások TNF-i – EULAR

- **Súlyos infekciók - bDMARD vs. sDMARD**
  - **aHR: 1,1 -1,8**
  - **Nincs érdemi különbség a készítmények között**
- **TBC - bDMARD vs. sDMARD**
  - **aHR: 2,7 -12,5**
- **Herpes zoster nem nő (de JAKi és rituximab kezelés mellett igen)**
- **Malignómák**
  - **aránya általánosságban nem nő**
  - **Melanoma nő: aHR: 1,5**

# Komorbiditás - osteoporosis

- **RA – osteoporosis**

- Ált. tényezők
- Gyulladás
- Mozgásszegény életmód
- Kezelés

- **OP-os törési rizikó: 2x!**

- Csigolya
- Csípőtáji

- **Rizikó faktorok:**

- Magas CRP
- Erozív eltérések jelenléte
- Hosszú betegségfennállás

- **FRAX**

- Barreira, S.C. & Fonseca, J.E. Clinic Rev Allerg Immunol (2016) 51: 100.

- **Mtx**

- Osteoblast differenc. és prolif. ↓
- Osteoclast differenciálódás ↓
- BMD ↑

- **IFX**

- Csontvesztés: IFX+Mtx < Mtx
- Csontépítés markerei ↑

- **ADA**

- Csontvesztés leáll, stabil értékek

- **ETN**

- Osteoblast aktivitás nő

- **Abatacept**

- Csökkent a keringő osteoclastok száma

- **Rtx**

- Csökkenek a bontási paraméterek

- **Tcz**

- Csökkent az osteoclast differenciálódás
- BMD stagnál v. ↑

- **Tofacitinib**

- RANKL ↓

# Komorbiditás - Depresszió

- **Jacob L., Rheumatol Ther. 2017.**
  - 2000-2014. közötti új RA
  - 4187 beteg, Nagy Britannia
  - 5 éven belül 30%-ban depresszió lépett fel
  - Nők / férfiak: HR 1,61 (1,42-1,84)
- **Fiest KM., J Clin Rheumatol 2017.**
  - 1291 közlemény metaanalysise
  - Kezelésre a tünetek csökkenése
    - Aktív karban jelentős
    - Inaktív karokban nem volt változás
    - Psychoterápia nem hozott eredményt
- **Fibromyalgia**
  - RA-ban 20%-ban fordul elő
  - DAS28-ra nagy hatás
  - Mian et al., BMC Musculoskeletal Disorders (2016)
    - RA-s beteg, ahol DAS28 > 2.6
    - 57 beteg DMARD kezeléssel
    - DAS28: +FM vs. -FM= 5,23 vs. 4,11 (p<0.001)
      - TJC: +FM vs. -FM= 15,66 vs. 7,39 (p<0.001)
      - SJC: +FM vs. -FM= 1,84 vs. 2,79 (p=0,44)
      - PGS: +FM vs. -FM= 57,05 vs. 49,50 (p=0,23)
      - ESR: +FM vs. -FM= 20,53 vs. 19,18 (p=0,38)
    - semiquantitatív US score = GS+PD (0-6)
      - +FM vs. -FM= 2.94 vs. 8.33, (p=0,028)

# Sjögren syndroma (Ss)

- Előfordulási gyakoriság elérheti az 1%-ot, de a klinikailag jelentős panaszokat, tüneteket okozó Sjögren syndroma nem tűnik igazán gyakorinak.
- Életkor : 40-60 év
- Nő-férfi arány: 10 : 1 körüli

# **Sjögren sy. kritériumai**

- **1965-2002: 11 kritérium rendszer**
- **2002. American-European Consensus Criteria for Sjögren's Syndrome (AECG)**
- **2012. Sjögren's International Collaborative Clinical Alliance Cohort (SICCA).**
- **AECG vs. SICCA – diagnosztikus konkordancia: 0,81**
- **Primer Sjögren syndroma 2016-os ACR/EULAR Klasszifikációs Kritériumai**

# Primer Sjögren syndroma 2016-os ACR/EULAR Klasszifikációs Kritériumai

Azoknál a betegeknél, akik teljesítik a beválasztási kritériumokat, nem állnak fenn a kizárási kritériumok, s az alábbi súlyozott jellemzők közül a teljesítettek pontszáma  $\geq 4$ .

Megnevezés	Súlyszám
Ajak kisnyálmirigy biopszia limfocitás sialoadenitist mutat, focus score $\geq 1$ .	3
Anti-SSA / Ro pozitív szérum	3
Szemfestési score $\geq 5$ (vagy Bijsterveld score $\geq 4$ ) legalább egy szemben	1
Schirmer teszt $\leq 5\text{mm}/5\text{min.}$ , legalább egy szemben	1
Nemstimulált nyáltermelés $\leq 0,1\text{ml}/1\text{ min}$	1

# **Primer Sjögren syndroma 2016-os ACR/EULAR Klasszifikációs Kritériumai**

- **Beválaszthatósági kritériumok:**
  - **A, legalább egy szem vagy száj szárazsági panasz vagy tünet fennállása esetén, az alábbi kérdésekre adott válaszok alapján:**
    - **1) Van önnek napi szinten panaszt okozó száraz szem érzése az elmúlt 3 hónapban?**
    - **2) Van önnek visszatérő homokérzése a szemeiben?**
    - **3) Használ ön naponta legalább háromszor műkönnyet?**
    - **4) Van önnek napi szinten panaszt okozó száraz száj érzése az elmúlt 3 hónapban?**
    - **5) Gyakran fogyaszt folyadékot száraz ételek lenyeléséhez?**
  - **B, azokban a Sjögren sy-ra gyanús betegekben, akiknél az EULAR Sjögren sy. betegség aktivitási index legalább egy domainje pozitív.**

# **Primer Sjögren syndroma 2016-os ACR/EULAR Klasszifikációs Kritériumai**

- **Kizárási kritériumok:**
- **1) Korábbi fejet vagy nyakat érintő irradiációs kezelés,**
- **2) aktív hepatitis C fertőzés (PCR-ral alátámasztva),**
- **3) AIDS,**
- **4) sarcoidosis,**
- **5) amyloidosis,**
- **6) graft-versus-host disease,**
- **7) IgG4-related disease.**

# Változások

- **A pontrendszer által hangsúlyossá vált:**
  - **az autoimmun gyulladásos folyamat jellege**
    - **Antitest (SSA) pozitivitás**
    - **Szövettani eltérés (gócos lymphoplasmocyter infiltráció)**
  - **a szisztémás, több szervet is érintő betegségjelleg**
    - **30%-ban van extraglanduláris tünet**
- **lehetővé vált a korai klasszifikáció:**
  - **nem szükséges hozzá kifejezett sicca-eltérés**
  - **aktivitási tünetek bevonása a választhatósági kritériumokba**

Domain [Weight]

## **Constitutional** [3]

*Exclusion of fever of infectious origin and voluntary weight loss*

Activity level

No = 0

Low = 1

Moderate = 2

Description

Absence of the following symptoms

Mild or intermittent fever (37.5°–38.5°C)/night sweats and/or involuntary weight loss of 5 to 10% of body weight

Severe fever (>38.5°C)/night sweats and/or involuntary weight loss of >10% of body weight

## **Lymphadenopathy** [4]

*Exclusion of infection*

No = 0

Low = 1

Moderate = 2

Absence of the following features

Lymphadenopathy  $\geq 1$  cm in any nodal region or  $\geq 2$  cm in inguinal region

Lymphadenopathy  $\geq 2$  cm in any nodal region or  $\geq 3$  cm in inguinal region, and/or splenomegaly (clinically palpable or assessed by imaging)

High = 3

Current malignant B-cell proliferative disorder

## **Glandular** [2]

*Exclusion of stone or infection*

No = 0

Low = 1

Moderate = 2

Absence of glandular swelling

Small glandular swelling with enlarged parotid ( $\leq 3$  cm), or limited submandibular or lachrymal swelling

Major glandular swelling with enlarged parotid ( $> 3$  cm), or important submandibular or lachrymal swelling

<div>Articular <sup>[2]</sup></div> <div>Exclusion of osteoarthritis</div>	<div>No = 0</div> <div>Low = 1</div> <div>Moderate = 2</div> <div>High = 3</div>	<div>Absence of currently active articular involvement</div> <div>Arthralgias in hands, wrists, ankles and feet accompanied by morning stiffness (&gt;30 min)</div> <div>1 to 5 (of 28 total count) synovitis</div> <div>≥ 6 (of 28 total count) synovitis</div>
<div>Cutaneous <sup>[3]</sup></div> <div>Rate as “No activity” stable long-lasting features related to damage</div>	<div>No = 0</div> <div>Low =1</div> <div>Moderate = 2</div> <div>High = 3</div>	<div>Absence of currently active cutaneous involvement</div> <div>Erythema multiforma</div> <div>Limited cutaneous vasculitis, including urticarial vasculitis, or purpura limited to feet and ankle, or subacute cutaneous lupus</div> <div>Diffuse cutaneous vasculitis, including urticarial vasculitis, or diffuse purpura, or ulcers related to vasculitis</div>
<div>Pulmonary <sup>[5]</sup></div> <div>Rate as “No activity” stable long-lasting features related to damage, or respiratory involvement not related to the disease (tobacco use etc.)</div>	<div>No =0</div> <div>Low = 1</div> <div>Moderate = 2</div> <div>High = 3</div>	<div>Absence of currently active pulmonary involvement</div> <div>Persistent cough or bronchial involvement with no radiographic abnormalities on radiography</div> <div>Or radiological or HRCT evidence of interstitial lung disease with: No breathlessness and normal lung function test.</div> <div>Moderately active pulmonary involvement, such as interstitial lung disease shown by HRCT with shortness of breath on exercise (NHYA II) or abnormal lung function tests restricted to: 70% &gt;DLco≥ 40% or 80%&gt;FVC≥60%</div> <div>Highly active pulmonary involvement, such as interstitial lung disease shown by HRCT with shortness of breath at rest (NHYA III, IV) or with abnormal lung function tests: DLco&lt; 40% or FVC&lt; 60%</div>

<b>Renal</b> <sup>[5]</sup> <i>Rate as “No activity” stable long-lasting features related to damage, and renal involvement not related to the disease.</i> <i>If biopsy has been performed, please rate activity based on histological features first</i>	No = 0	Absence of currently active renal involvement with proteinuria < 0.5 g/d, no hematuria, no leucocyturia, no acidosis, or long-lasting stable proteinuria due to damage
	Low = 1	Evidence of mild active renal involvement, limited to tubular acidosis without renal failure or glomerular involvement with proteinuria (between 0.5 and 1 g/d) and without hematuria or renal failure (GFR ≥ 60 ml/min)
	Moderate = 2	Moderately active renal involvement, such as tubular acidosis with renal failure (GFR < 60 ml/min) or glomerular involvement with proteinuria between 1 and 1.5 g/d and without hematuria or renal failure (GFR ≥ 60 ml/min) or histological evidence of extra-membranous glomerulonephritis or important interstitial lymphoid infiltrate
	High = 3	Highly active renal involvement, such as glomerular involvement with proteinuria > 1.5 g/d or hematuria or renal failure (GFR < 60 ml/min), or histological evidence of proliferative glomerulonephritis or cryoglobulinemia related renal involvement
<b>Muscular</b> <sup>[6]</sup> <i>Exclusion of weakness due to corticosteroids</i>	No = 0	Absence of currently active muscular involvement
	Low = 1	Mild active myositis shown by abnormal EMG or biopsy with no weakness and creatine kinase (N < CK ≤ 2N)
	Moderate = 2	Moderately active myositis proven by abnormal EMG or biopsy with weakness (maximal deficit of 4/5), or elevated creatine kinase (2N < CK ≤ 4N),
	High = 3	Highly active myositis shown by abnormal EMG or biopsy with weakness (deficit ≤ 3/5) or elevated

<b>PNS</b> <sup>[5]</sup> <i>Rate as “No activity” stable long-lasting features related to damage or PNS involvement not related to the disease</i>	No = 0	Absence of currently active PNS involvement
	Low = 1	Mild active peripheral nervous system involvement, such as pure sensory axonal polyneuropathy shown by NCS or trigeminal (V) neuralgia
	Moderate = 2	Moderately active peripheral nervous system involvement shown by NCS, such as axonal sensory-motor neuropathy with maximal motor deficit of 4/5, pure sensory neuropathy with presence of cryoglobulinemic vasculitis, ganglionopathy with symptoms restricted to mild/moderate ataxia, inflammatory demyelinating polyneuropathy (CIDP) with mild functional impairment (maximal motor deficit of 4/5 or mild ataxia), Or cranial nerve involvement of peripheral origin (except trigeminal (V) neuralgia)
	High = 3	Highly active PNS involvement shown by NCS, such as axonal sensory-motor neuropathy with motor deficit ≤3/5, peripheral nerve involvement due to vasculitis (mononeuritis multiplex etc.), severe ataxia due to ganglionopathy, inflammatory demyelinating polyneuropathy (CIDP) with severe functional impairment: motor deficit ≤3/5 or severe ataxia
<b>CNS</b> <sup>[5]</sup> <i>Rate as “No activity” stable long-lasting features related to damage or CNS involvement not related to the disease</i>	No = 0	Absence of currently active CNS involvement
	Low = 1	Moderately active CNS features, such as cranial nerve involvement of central origin, optic neuritis or multiple sclerosis-like syndrome with symptoms restricted to pure sensory impairment or proven cognitive impairment
	High = 3	Highly active CNS features, such as cerebral vasculitis with cerebrovascular accident or transient ischemic attack, or severe cognitive impairment

<b>Hematological</b> <sup>[2]</sup> <i>For anemia, neutropenia, and thrombopenia, only auto-immune cytopenia must be considered</i> <i>Exclusion of vitamin or iron deficiency, drug-induced cytopenia</i>	No = 0	Absence of auto-immune cytopenia
	Low = 1	Cytopenia of auto-immune origin with neutropenia (1000 < neutrophils < 1500/mm <sup>3</sup> ), and/or anemia (10 < hemoglobin < 12 g/dl), and/or thrombocytopenia (100,000 < platelets < 150,000/mm <sup>3</sup> ) Or lymphopenia (500 < lymphocytes < 1000/mm <sup>3</sup> )
	Moderate = 2	Cytopenia of auto-immune origin with neutropenia (500 ≤ neutrophils ≤ 1000/mm <sup>3</sup> ), and/or anemia (8 ≤ hemoglobin ≤ 10 g/dl), and/or thrombocytopenia (50,000 ≤ platelets ≤ 100,000/mm <sup>3</sup> ) Or lymphopenia (≤500/mm <sup>3</sup> )
	High = 3	Cytopenia of auto-immune origin with neutropenia (neutrophils < 500/mm <sup>3</sup> ), and/or or anemia (hemoglobin < 8 g/dl) and/or thrombocytopenia (platelets <50,000/mm <sup>3</sup> )
<b>Biological</b> <sup>[1]</sup>	No = 0	Absence of any of the following biological feature
	Low = 1	Clonal component and/or hypocomplementemia (low C4 or C3 or CH50) and/or hypergammaglobulinemia or high IgG level between 16 and 20 g/L
	Moderate = 2	Presence of cryoglobulinemia and/or hypergammaglobulinemia or high IgG level > 20 g/L, and/or recent onset hypogammaglobulinemia or recent decrease of IgG level (<5 g/L)

# A Ss tünetei

- **1. Glandularis (obligat tünetek)**
  - Keratoconjunctivitis sicca
  - Sialoadenitis chronica
- **2. Extraglandularis (lehetséges manifestációk)**
  - A légutak szárazsága (orr, garat, bronchitis sicca). Pneumonitis (fibrotisáló alveolitis), bronchitis sicca
  - Gastrointestinalis tünetek (oesophagus dysmotilitas, gyomornyálkahártya atrophia, pancreas exocrin functio zavara)
  - Vulvovaginitis sicca
  - Bőrszárazság
  - Polyarthrititis
  - Systemás vasculitis (ritka, súlyos lehet)
  - Lymphadenopathia
  - Tubulointerstitialis vesebetegségek
  - Symmetricus peripheriás polyneuropathia, mononeuritis multiplex

# Primaer - secundaer Sjögren syndroma

- **Primaer csak Sjögren syndromára jellemző tünetek észlelhetők**
- **Secundaer: a kórkép egy másik systemás autoimmun kórképhez társul**
  - **Rheumatoid arthritis (ez a leggyakoribb)**
  - **SLE (inkább overlap syndromának tartható)**
  - **Systemás sclerosis (a funkcionális tesztek pozitívak, de gyakran nem valódi Sjögren syndromáról, hanem csak submucosus fibrosisról van szó)**
  - **MCTD**
  - **Dermato-polymyositis**

# Renalis tünetek Sjögren syndromában

- **Interstitialis nephritis**
  - (steril) leukocyturia
  - I-es típusú renalis tubularis acidosis (kóros H excretio, hyperchloraemiás acidosis, secundaer hypokalaemia)
  - II-es típusú renalis tubularis acidosis (Jóval ritkább. Kóros bicarbonat reabsorptio a proximalis tubulusokban)
- **Immuncomplex glomerulonephritis** (inkább SLE/SS együttes jelenléte esetén)
- **Renalis tubularis acidosis:** a betegek felének Sjögren syndromája van.
- **Sjögren syndroma:** 10%-ban renalis tubularis acidosis észlelhető.

# Egyéb kórképek társulása

- Secundaer Raynaud syndroma
- Autoimmun hepatitisek
- Primaer biliaris cirrhosis
- Autoimmun pajzsmirigy betegségek

# Rutin laboratóriumi eltérések

- Gyorsult We (gyakran tartósan gyorsult) (akut fázis reakció, CRP emelkedés ritka, késői secundaer amyoidosis sem jellemző ezért)
- Anaemia
- Thrombocytopenia
- Leukopenia

# Immunserologiai diagnosztika

- **Anti - SS-B** autoantitest
- Anti - SS-A autoantitest
- ANA pozitivitás (leginkább kis pettyes)
- Rheumatoid faktor pozitivitás
- Polyclonalis immunglobulin szaporulat

# **Szövődmények**

- **Szisztémás vasculitis**
- **Malignus lymphoma**

# Lymphoma előfordulása

- **NHL előfordulása 5-10%-a az összes Sjögren sy-s betegeknek**
  - **Gondozási idővel arányos nő**
  - **Átlagos idő 7,5 év**
  - **Standardizált incidencia arány: 18,8%**
  - **OR: 6,1x**
  - **Standardizált halálozási arány: 3,25, enélkül 1,08**
- **Diagnózis: szövettani (túbiopszia nem elegendő!)**

# Riziótenyvezők

## • Laboratóriumi jelek

- RF aktivitás eltűnése
- Ig szintek csökkenése
- IgM-kappa monoklonalitás
- Alacsony C4 szint
- Neutropenia
- Kevert kryoglobulinaemia
- CD4 T-lymphocytopenia
- Magas  $\beta$ -2 microglobulin
- BAFF

## • Klinikai tünetek

- Lymphadenopathia
- Splenomegalia
- Parotis  
magnagyobbodás
- Tapintható purpura
- Immunoszuppresszív  
kezelés
- Peripherias neuropathia
- Glomerulonephritis

# Lymphomák típusa

- **Marginális zóna típusúak**

- Extranodális (MALT)
- Nodális

10%



- **Agresszív lymphomák (pl. DLBCL)**

- **MALT**

- Lokalizált
- Nincs csontvelő érintettség
- Nincsenek B tünetek
- Nyálmirigyekben
- 20%-ban több helyen
- 5 éves túlélés > 90%

- **Nodális**

- 3 éves túlélés 80%

- **DLBCL**

- CHOP: 2 év: 37%
- CHOP+Rituximab: 100%

# Sjögren syndroma kezelése

- **Keratoconjunctivitis sicca**
  - **Könnypótlás**
    - **Oculogutta viscosa**
    - **Tears Naturale**
    - **Lacrysin**
  - **Gyulladásos tünetek esetén**
    - **Szteroid tartalmú szemcsepp, cyclosporin szemcsepp ritkán szükséges lehet.**
- **Könnypontok elzárása**

# Sjögren syndroma kezelése

- Xerostomia
  - N-acetyl-cystein
  - Műnyál (nem igazán hatásos)
  - Glossitis esetén:
    - Panthenol tableta
    - B vitaminok

# Sjögren syndroma kezelése

- Egyes extraglandularis tünetek esetén, ritkán
  - Corticosteroid
  - Azatioprin
  - Cyclophosphamid (elsősorban systemás vasculitis esetén)
  - Rituximab – vasculitis, ILD, hameatológiai eltérések, arthritis
- Enyhébb arthralgia és nyálmirigy duzzanat esetén: nem-steroid gyulladáscsökkentők adhatók.
- Tüneti szerként parasympathomimeticus (pl. pilokarpin) szerek adhatók a secretiós működések javítására

**Köszönöm a figyelmet!**