

# 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 munkaképes 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:**
  - **Polyarthritissel 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. Monarthritis - oligoarthritis (30%)**
  - oligoarthritis esetén gyakori a szimmetrikus (pl. II-III MCP, térd) érintettség



# Reggeli kézmerevség

- \* A reggeli kézmerevség sok gyulladással járó 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**

# Képző eljárások

## • rtg

- Lágyszövet duzzanat
- Sávos 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 konfirmált synovitis, alternatív diagnózis hiánya, mely magyarázná a synovitis jelenlétét**
  - **min. 6 pont a maximális 10-ből (A-D)**

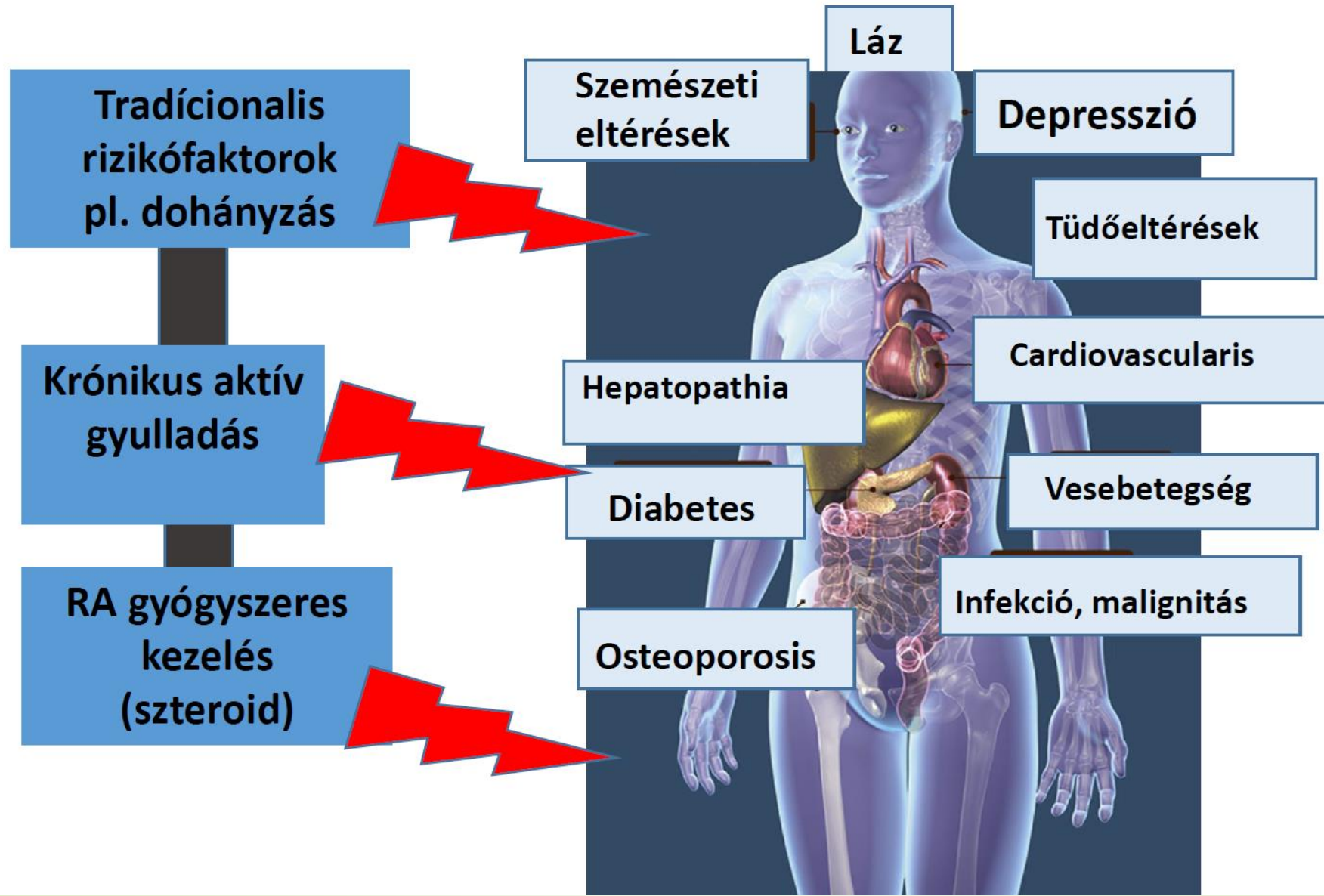
# Rheumatoid Arthritis - prognózis

- 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

# RA - extraarticuláris érintettség

- rheumatoid csomók
  - Rheumatoid vasculitis
  - Serositisek
  - Interstitialis pneumonitis
  - Neurológiai érintettség
  - Scleritis
  - Normocyter anaemia
  - Szekunder amyloidosis
- Döntően tartós aktivitás után
  - Tartós magasabb CRP
    - magasabb betegség aktivitás,
    - rossz prognózis,
    - extraarticuláris tünetek,
    - magasabb mortalitás
  - Szeropozitivitás és magasabb titer:
    - magasabb betegség aktivitás,
    - rossz prognózis,
    - extraarticuláris tünetek,
    - magasabb mortalitás

# Szisztémás és extraarticularis manifesztációk



# CV morbiditás

## Cardiovascularis morbiditás és mortalitás

Betegség	CVD rizikó (RR vagy OR)	Cardiovascularis mortalitás (RR)
<b>Rheumatoid Arthritis</b>	1.5-2.0. (26,27)	1.5 (28)
Szisztémás Lupus Erythematosus	2.2-2.6 (29,30)	1.7 (31)
Psoriasis (súlyos)	1.5-7.1 (7,25)	1.1-1.6 (7,25)
Spondylitis ankylopoetica	1.9 (32,33)	1.3-2.1 (5)
Gyulladásos bélbetegség	1.2-1.4 (6,34)	1.0 (34,35)

### KÖZÖS RIZIKÓFAKTOROK

#### GENETIKAI

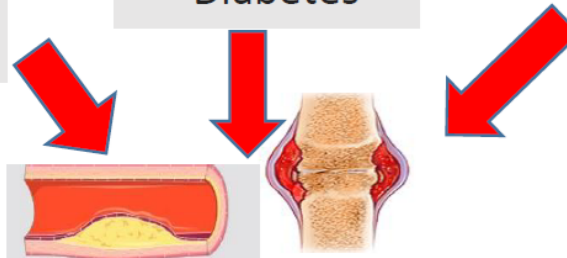
- HLA-DRB1
- NFκB szignalizáció
- MHC expressziót kódoló MHC2TA
- Interferon produkciót kódoló IFR5 promoter

#### TRADÍCIONÁLIS

- Dohányzás
- Obesitas
- Diabetes

#### NEM TRADÍCIONÁLIS

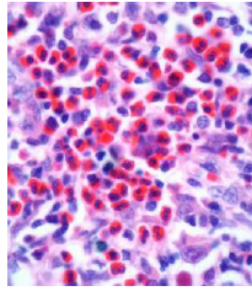
- Periodontitis
- ACPA, RF
- Anti-oxLDL



# Szekunder tumorok előfordulása

Tartós szisztémás gyulladás

Környezeti tényezők



Rheumatoid arthritis

Lymphoma, tüdőrák

SLE

Lymphoma

Sjögren syndroma

Lymphoma

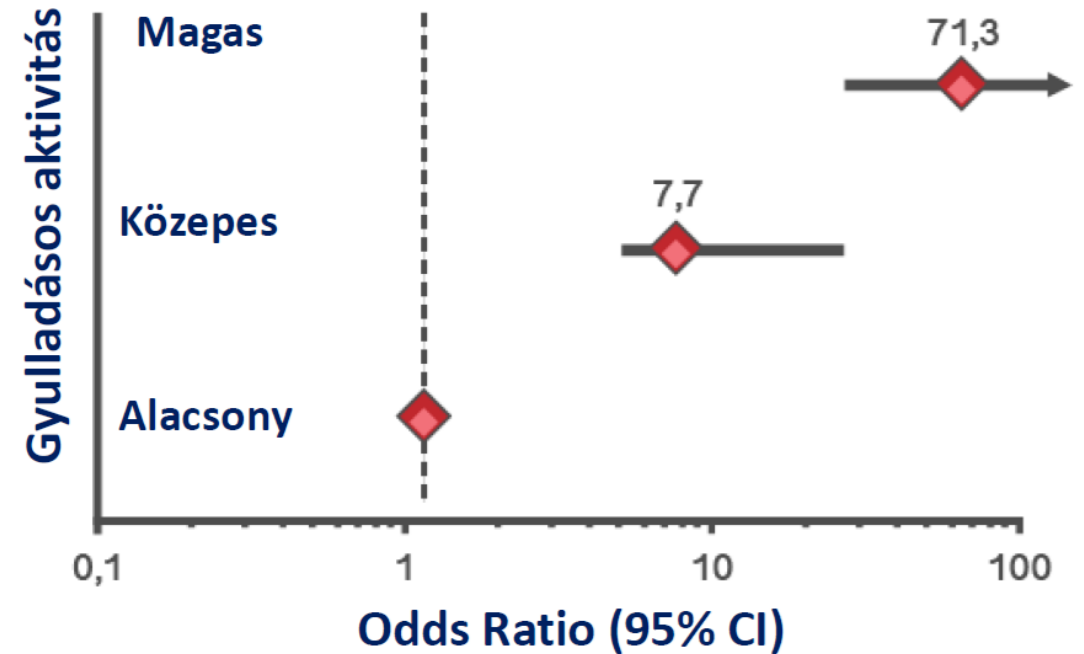
Szisztémás sclerosis

Tüdő, bőr, nyelőcsőrák, lymphoma

Dermatomyositis

Petefészek, gyomor, tüdőrák

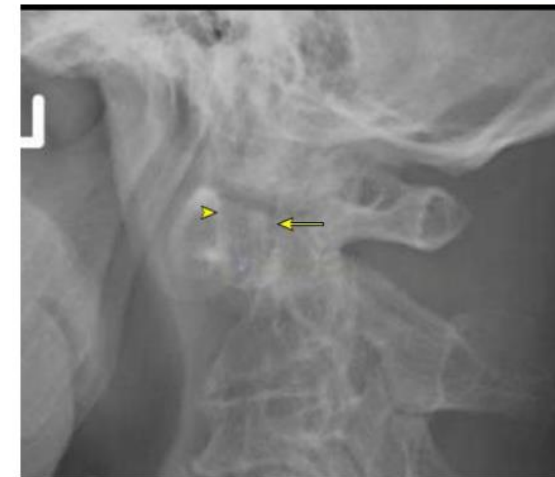
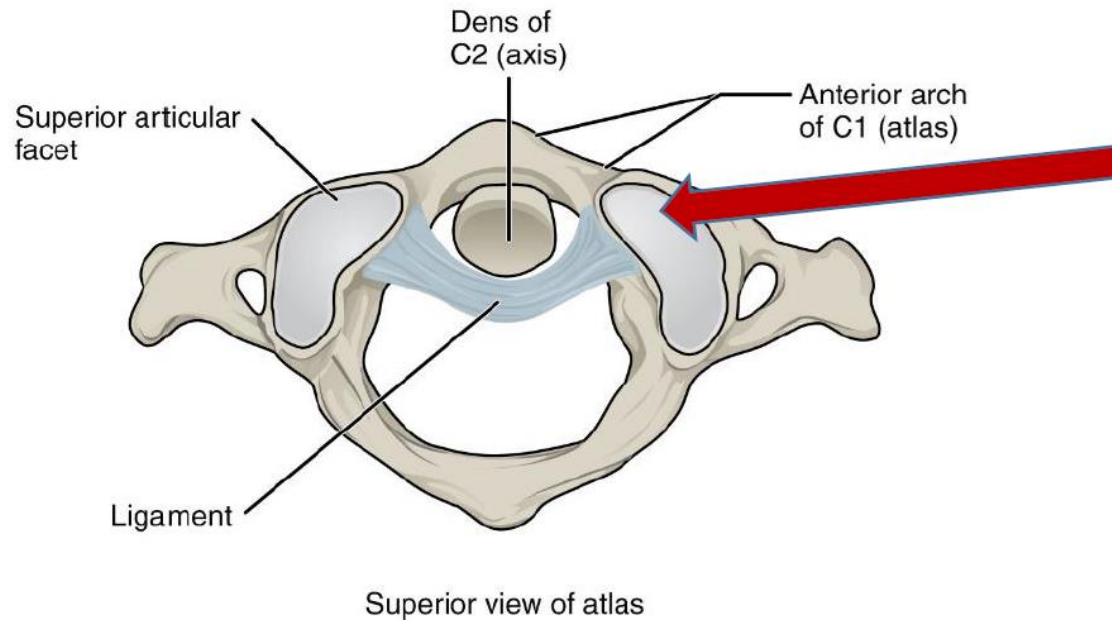
A gyulladás és a rizikó összefüggése



# Atlantoaxialis subluxáció

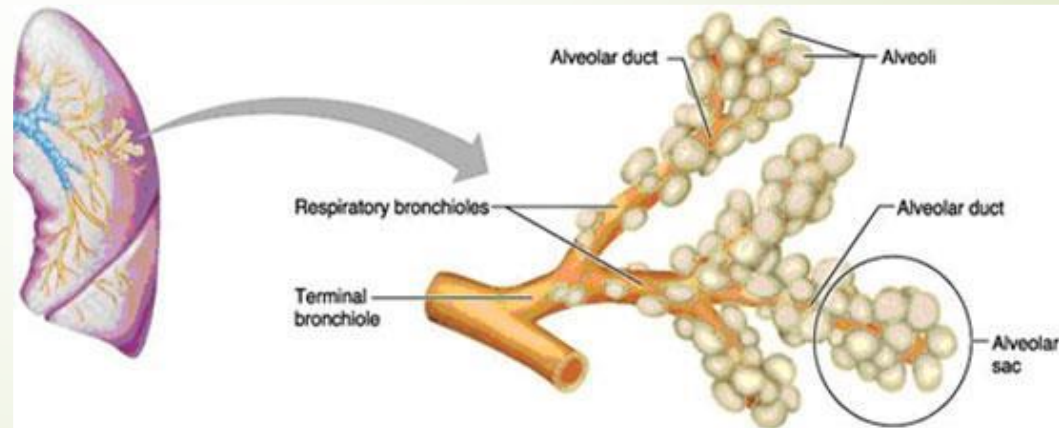
- Prevalencia: 17-26%
- Rizikó: RF és ACPA poz., magas betegségaktivitás, erozív betegség, női nem, magasabb szteroid dózis, hosszabb betegségfennállás
- Dg: CR, MRI → C1-C2 >9 mm (kompresszió rizikó!)

SAC: „space available for the spinal cord”: <14 mm

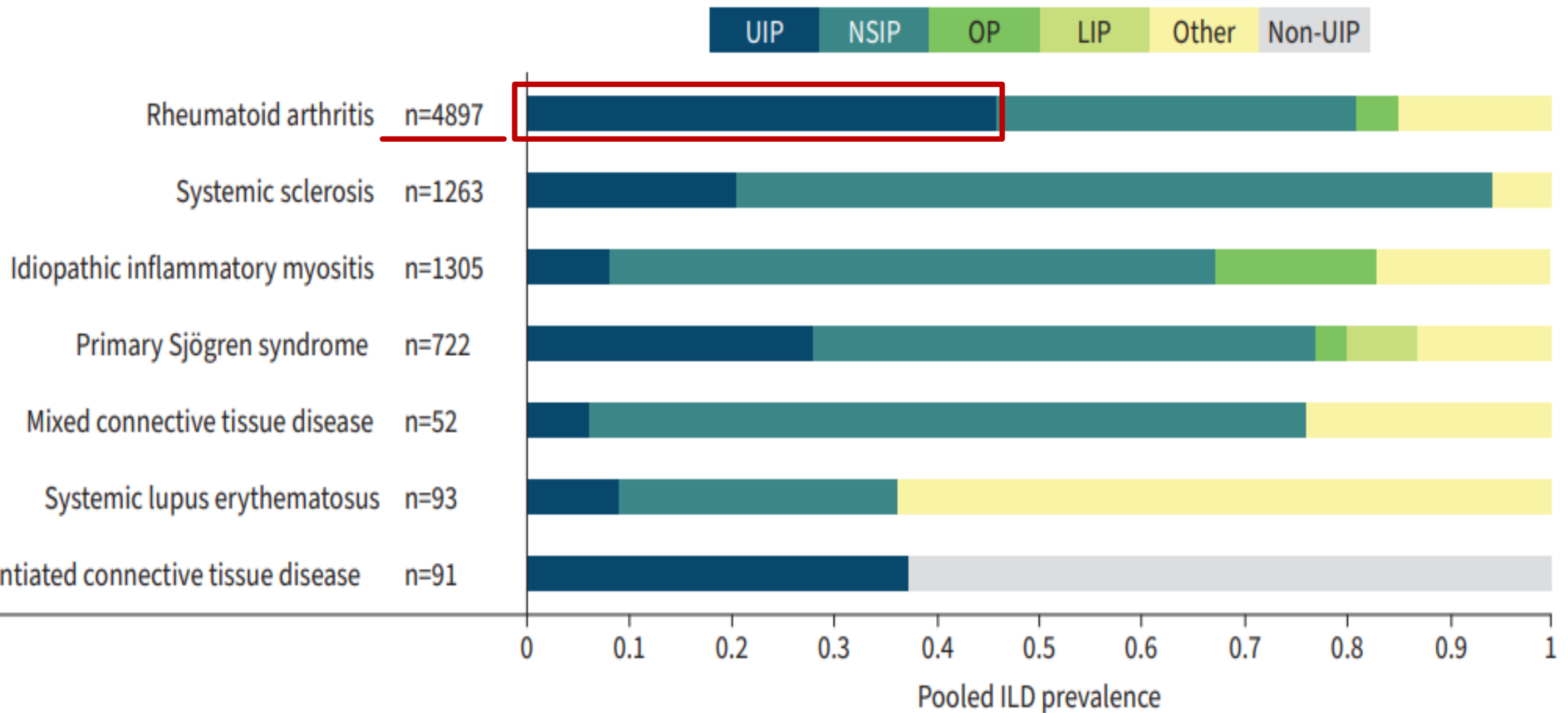


# Interstitial lung disease (ILD)

- A tüdőszövet hegesedésével járó betegségek gyűjtőfogalma
- Heterogén betegségek csoportja (>150) hasonló klinikai megjelenéssel
- Betegségek a disztális légutakat/vaszkulaturát és parenchymát érintik



# ILD típusainak prevalenciája kötőszöveti betegségeken



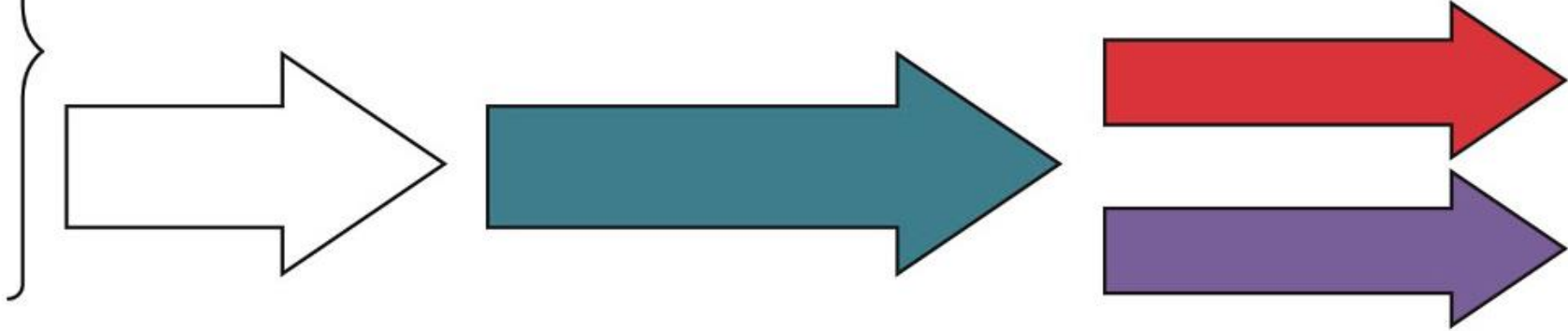
IPF



Antifibrotic therapy

Non-IPF ILDs

- CTD-ILD
- Hypersensitivity pneumonitis
- Unclassifiable ILD



Antifibrotic therapy

Combination therapy

Clinical monitoring  
Stable patient  
Low risk of progression

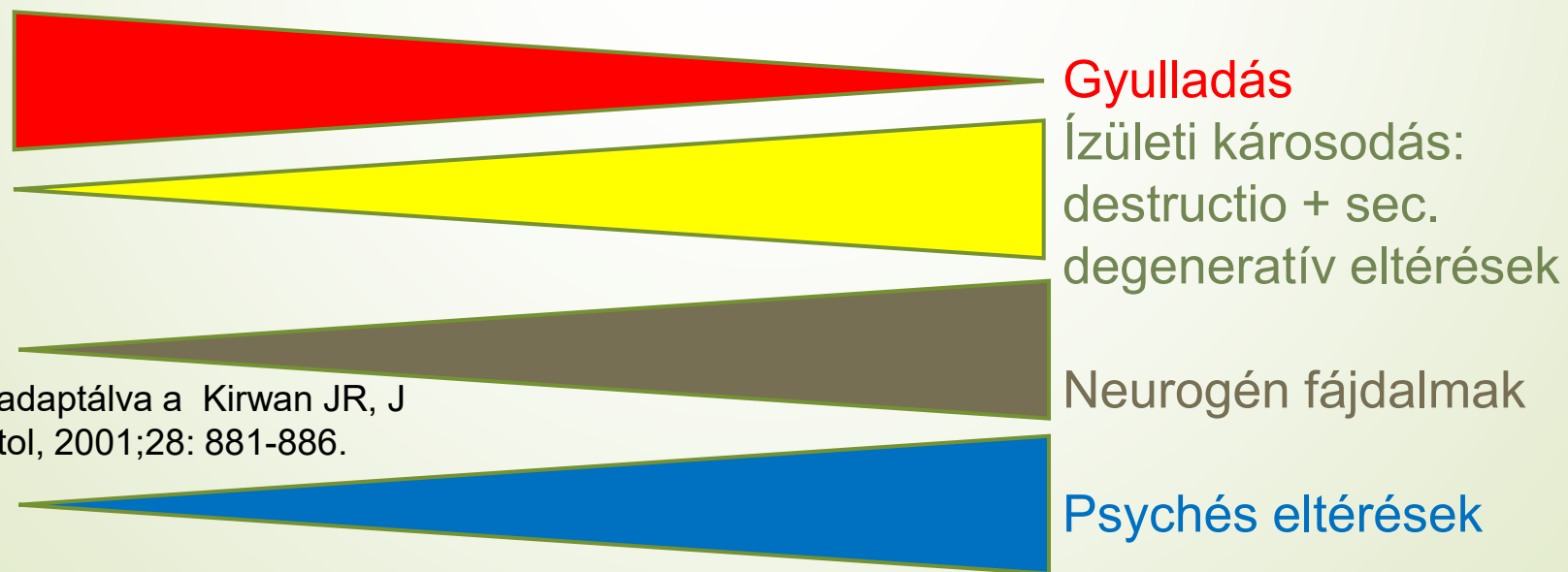
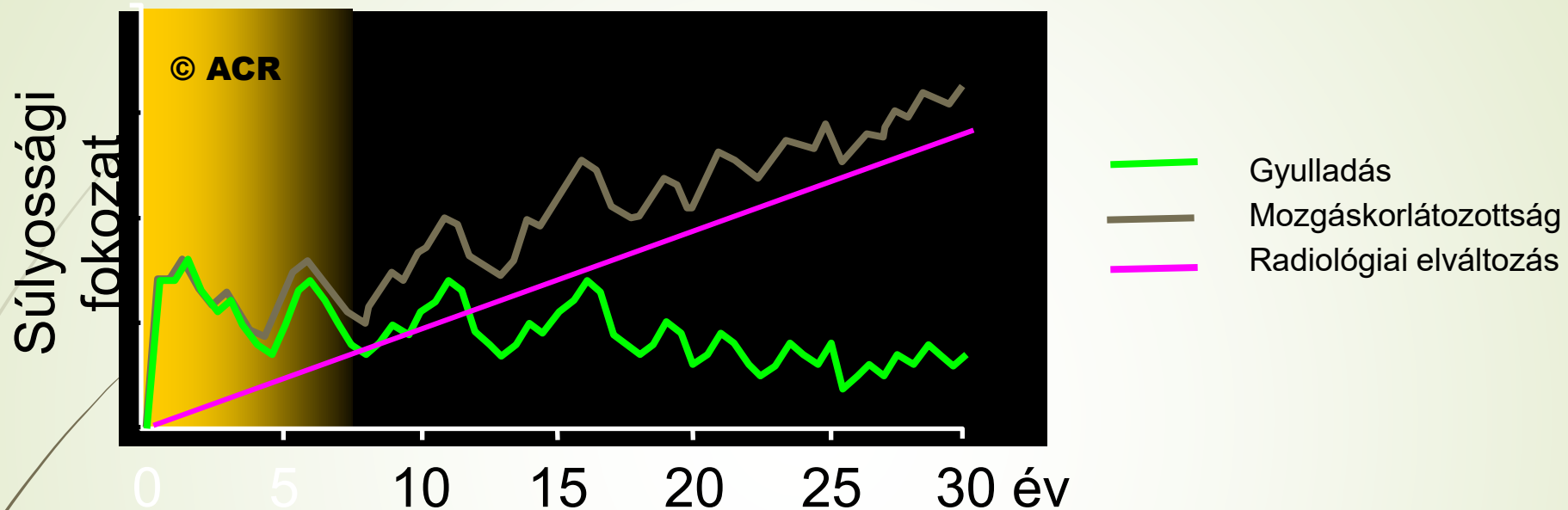
Immunomodulatory  
therapy

Antifibrotic  
or combined  
immunomodulatory and  
antifibrotic therapy



Disease trajectory with progressive fibrosis

# De nem csak a gyulladás a fontos!



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

# Kompozit indexek

## ➤ Aktivitás:

➤ DAS-28

➤ SDAI

## ➤ Funkcionális állapot / Életminőség:

➤ HAQ

# 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**

**Célzott  
kezelések!**

# 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 lymphocyta CD20	B sejt depléció	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 JAK1-3-inh (Xeljanz) – 2x5mg

➤ vesebetegnek is adható (GFR<30: 1x5mg, akár dialízis kezeltéknek is)

➤ enyhe májbetegnél is már óvatosan

➤ baricitinib JAK1-2-inh (Olumiant) – 1x2mg

➤ nem súlyos májbetegnek is adható

➤ vesebetegeknek óvatosan (GFR 30-60: 1mg)

➤ upadacitinib – JAK1-inh (Rinvoq)

➤ Filgotinib - JAK1-inh (Jyseleca)

### ➤ Hatékonyság

➤ ≈ TNFi, vagy jobb

### ➤ Mellékhatások

➤ Hányinger / hasi panaszok

➤ Felső légúti fertőzések

➤ Trombembolia

➤ LDL-koleszterin szint emelkedése

# 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
- Ezekől 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

# 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 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**
  - **Abatacept – idősebb korban húgyúti carcinóma arány nőhet**

# 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. Clin Rev Allerg Imm (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
  - Psychotherápia 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 0,5-1%-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 $\leq 5$ mm/5min., legalább egy szemben	1
Nemstimulált nyáltermelés $\leq 0,1$ ml/1 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**
    - ▶ **Szövetteni eltérés (gócós 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

Articular [2]

## Exclusion of osteoarthritis

Cutaneous [3]

Rate as "No activity" stable long-lasting features related to damage

Pulmonary [5]

Rate as "No activity" stable long-lasting features related to damage, or respiratory involvement not related to the disease (tobacco use etc.)

No = 0

Low = 1

Moderate = 2

High = 3

No = 0

Low = 1

Moderate = 2

High = 3

No = 0

Low = 1

Moderate = 2

High = 3

Absence of currently active articular involvement

Arthralgias in hands, wrists, ankles and feet accompanied by morning stiffness (>30 min)

1 to 5 (of 28 total count) synovitis

≥ 6 (of 28 total count) synovitis

Absence of currently active cutaneous involvement

Erythema multiforma

Limited cutaneous vasculitis, including urticarial vasculitis, or purpura limited to feet and ankle, or subacute cutaneous lupus

Diffuse cutaneous vasculitis, including urticarial vasculitis, or diffuse purpura, or ulcers related to vasculitis

Absence of currently active pulmonary involvement

Persistent cough or bronchial involvement with no radiographic abnormalities on radiography  
Or radiological or HRCT evidence of interstitial lung disease with: No breathlessness and normal lung function test.

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:  $70\% >DL_{CO} \geq 40\%$  or  $80\% >FVC \geq 60\%$

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:  $DL_{CO} < 40\%$  or  $FVC < 60\%$

## Renal [5]

Rate as "No activity" stable long-lasting features related to damage, and renal involvement not related to the disease.

If biopsy has been performed, please rate activity based on histologic features first

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  $\geq$ 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  $\geq$ 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

## Muscular [6]

Exclusion of weakness due to corticosteroids

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 ( $N < CK \leq 2N$ )

Moderate = 2

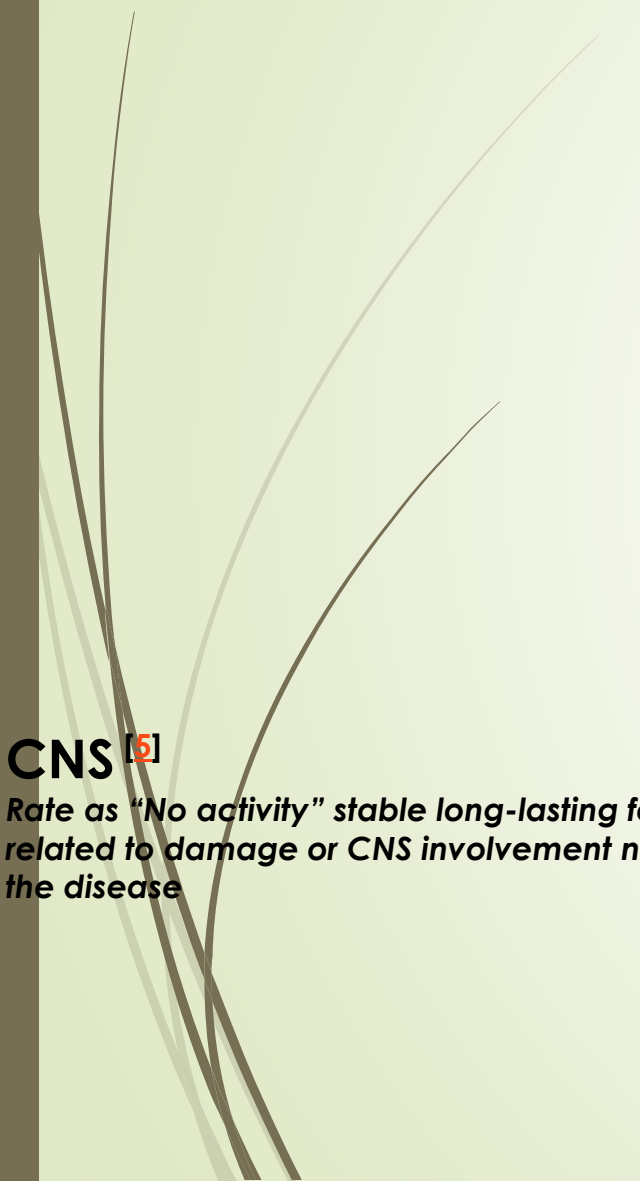
Moderately active myositis proven by abnormal EMG or biopsy with weakness (maximal deficit of 4/5), or elevated creatine kinase ( $2N < CK \leq 4N$ ),

High = 3

Highly active myositis shown by abnormal EMG or biopsy with weakness (deficit  $\leq 3/5$ ) or elevated creatine kinase ( $>4N$ )

# PNS [5]

Rate as "No activity" stable long-lasting features related to damage or PNS involvement not related to the disease



No = 0

Low = 1

Moderate = 2

High = 3

Absence of currently active PNS involvement

Mild active peripheral nervous system involvement, such as pure sensory axonal polyneuropathy shown by NCS or trigeminal (V) neuralgia

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)

Highly active PNS involvement shown by NCS, such as axonal sensory-motor neuropathy with motor deficit  $\leq 3/5$ , peripheral nerve involvement due to vasculitis (mononeuritis multiplex etc.), severe ataxia due to ganglionopathy, inflammatory demyelinating polyneuropathy (CIDP) with severe functional impairment: motor deficit  $\leq 3/5$  or severe ataxia

# CNS [5]

Rate as "No activity" stable long-lasting features related to damage or CNS involvement not related to the disease

No = 0

Low = 1

High = 3

Absence of currently active CNS involvement

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

Highly active CNS features, such as cerebral vasculitis with cerebrovascular accident or transient ischemic attack, seizures, transverse myelitis, lymphocytic meningitis, multiple sclerosis-like syndrome with motor deficit.

# Hematological [2]

For anemia, neutropenia, and thrombopenia, only auto-immune cytopenia must be considered  
Exclusion of vitamin or iron deficiency, drug-induced cytopenia

No = 0

Low = 1

Absence of auto-immune cytopenia

Cytopenia of auto-immune origin with neutropenia ( $1000 < \text{neutrophils} < 1500/\text{mm}^3$ ), and/or anemia ( $10 < \text{hemoglobin} < 12 \text{ g/dl}$ ), and/or thrombocytopenia ( $100,000 < \text{platelets} < 150,000/\text{mm}^3$ )  
Or lymphopenia ( $500 < \text{lymphocytes} < 1000/\text{mm}^3$ )

Moderate = 2

Cytopenia of auto-immune origin with neutropenia ( $500 \leq \text{neutrophils} \leq 1000/\text{mm}^3$ ), and/or anemia ( $8 \leq \text{hemoglobin} \leq 10 \text{ g/dl}$ ), and/or thrombocytopenia ( $50,000 \leq \text{platelets} \leq 100,000/\text{mm}^3$ )  
Or lymphopenia ( $\leq 500/\text{mm}^3$ )

High = 3

Cytopenia of auto-immune origin with neutropenia ( $\text{neutrophils} < 500/\text{mm}^3$ ), and/or or anemia ( $\text{hemoglobin} < 8 \text{ g/dl}$ ) and/or thrombocytopenia ( $\text{platelets} < 50,000/\text{mm}^3$ )

# Biological [1]

No = 0

Low = 1

Absence of any of the following biological feature

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  $> 20 \text{ g/L}$ , and/or recent onset hypogammaglobulinemia or recent decrease of IgG level ( $< 5 \text{ g/L}$ )

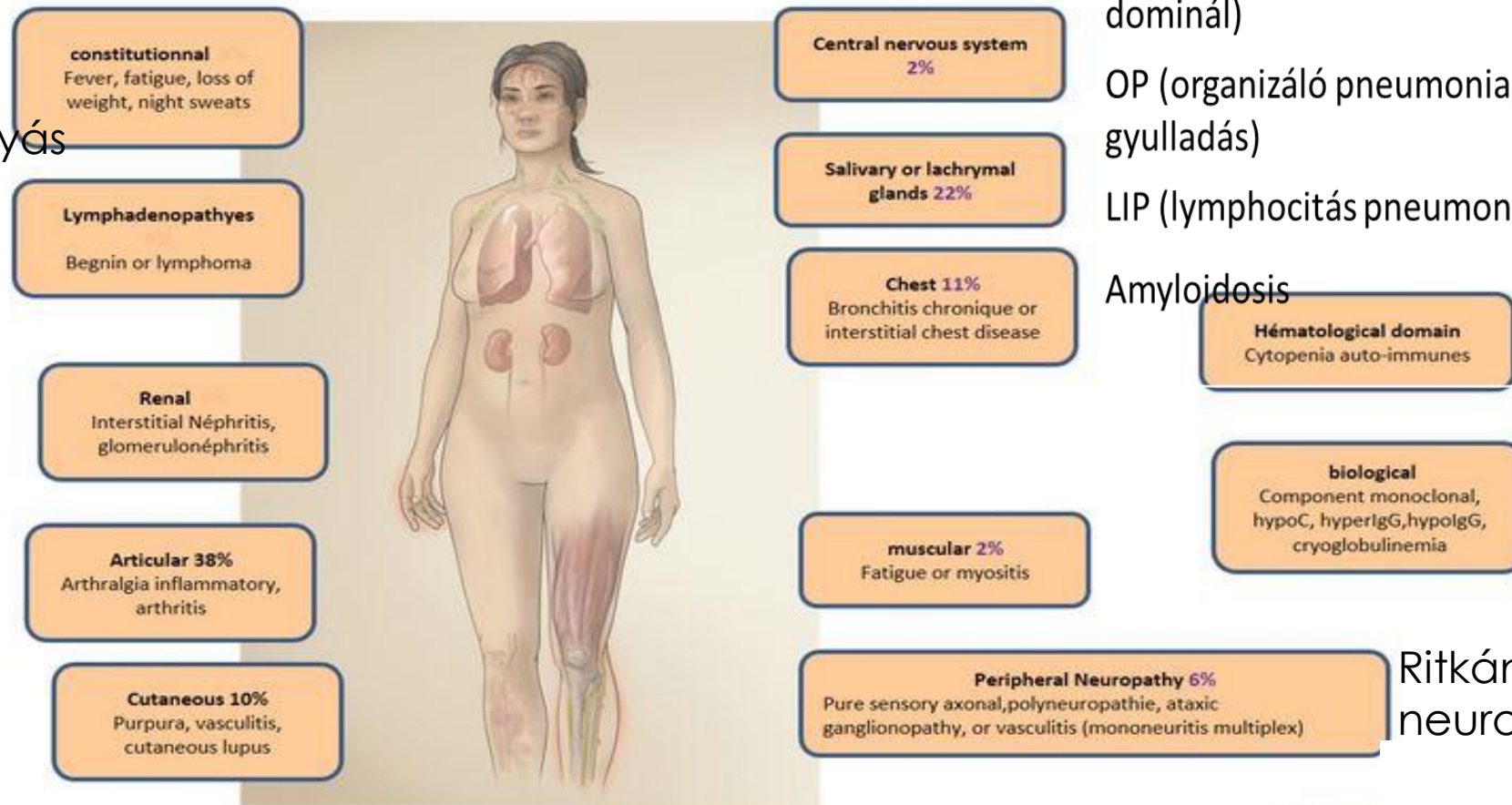
# Sjögren szindróma klinikai tünetei, betegség aktivitást jelező elérések

- Prevalencia: 1% körüli
- Életkor : 40-60 év
- Nő-férfi arány: 10 : 1 körüli

5-6 év betegség lefolyás után: malignus lymphoma

Interstitialis nephritis: többnyire korai, nem romlik a vesefunkció. Jelentős hypokalaemia lehet!

Nem erozív polyarthritis, RA-val könnyen összetéveszthető. Sok ilyen beteg van!



NSIP (nem specifikus intersticiális pneumonia; gyulladásos tünetekkel is járó tüdőfibrosis)

UIP (usual interstitial pneumonia; szokásos intersticiális pneumonia; fibrosisos folyamat dominál)

OP (organizáló pneumonia; immun mediált gyulladás)

LIP (lymphocitás pneumonia)

Amyloidosis

Ritkán: vékonyrost neuropathia is lehet

Mariette X, J  
Saraux A et al

Bartholin mirigy  
Vulvovaginitis sicca

# 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
- Polyarthritus
- Systemás vasculitis (ritka, súlyos lehet)
- Lymphadenopathia
- Tubulointerstitialis vesebetegségek
- Symmetricus peripheriás polyneuropathia, mononeuritis multiplex

# Tüdőt érintő manifesztációk Sjögren szindrómában

## Száraz köhögés

**Rhinosinusitis**

**Chronicus obstructiv tüdőbetegség**

**Intersticiális tüdőbetegség több formája**

**Follicularis bronchiolitis (jellegzetes tüdő HRCT képpel)**

**„Organizing” pneumonia**

**NSIP (nem specifikus intersticiális pneumonia),**

**UIP**

**Amyloidosis, stb.**

**Cysticus tüdőbetegség**

# 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 amyloidosis 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 incidenciacarány: 18,8%
  - OR: 6,1x
  - Standardizált halálozáscarány: 3,25, enélkül 1,08
- Diagnózis: szövettani (tűbiopszia nem elegendő!)

# Rizió tényezők

## ➤ 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 megnagyobbodás
- Tapintható purpura
- Immunoszuppresszív kezelés
- Peripherias neuropathia
- Glomerulonephritis


# Lymphomák típusa

## ➤ Marginális zóna típusúak

- Extranodális (MALT)
- Nodális

## ➤ Agresszív lymphomák (pl. DLBCL)

10%



## ➤ 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, hematológiai eltérések, arthritis
- Enyhébb arthralgia és nyálmirigy duzzanat esetén: nem-steroid gyulladáscsökkentők adhatók.
- Tüneti szerként parasymphomimeticus (pl. pilokarpin, cevimeline) szerek adhatók a secretiós működések javítására

**Köszönöm a figyelmet!**

