



Sjögren-betegség

Szántó Antónia

**DE ÁOK Belgyógyászati Intézet
Klinikai Immunológia Tanszék**

2026

Miért Sjögren?



Henrik Sjögren
1899-1986

- 1930-33: 19 nőbetegnél keratoconjunctivitis sicca, 13-nak kéz kisízületi gyulladása is volt
- 1933: doktori disszertáció (német nyelven)
- 1943: angolra fordítják az értekezést
- 1957: elismerik, docensi kinevezés
- 1986: első nemzetközi Sjögren-szimposium
- Miért „betegség” (SjD)?

Epidemiológia

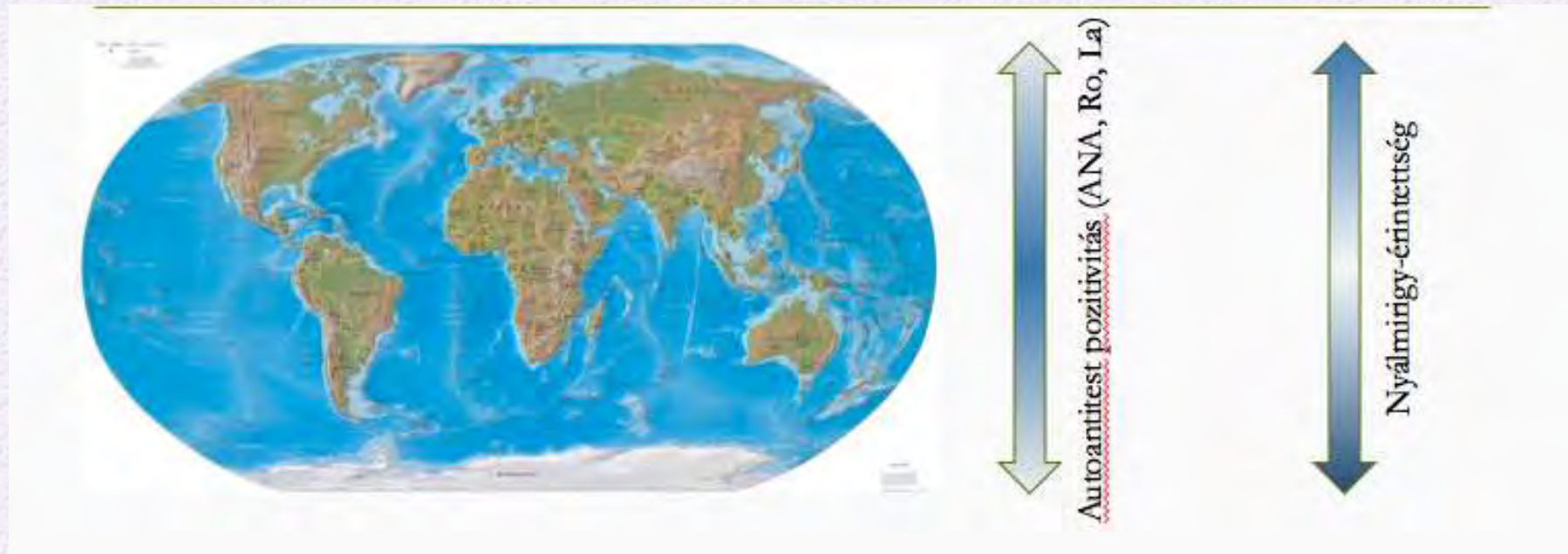
- Prevalencia: 60.82/100.000
- Incidencia: 6.92/100.000
- Elsősorban 40-50 év közötti nők
- Nő: férfi arány = 9:1
- Primer Sjögren-betegség: glandularis és extraglandularis tünetek
- Asszociált (korábban „szekunder” Sjögren-betegség: társulás egyéb szisztémás autoimmun kórképekkel



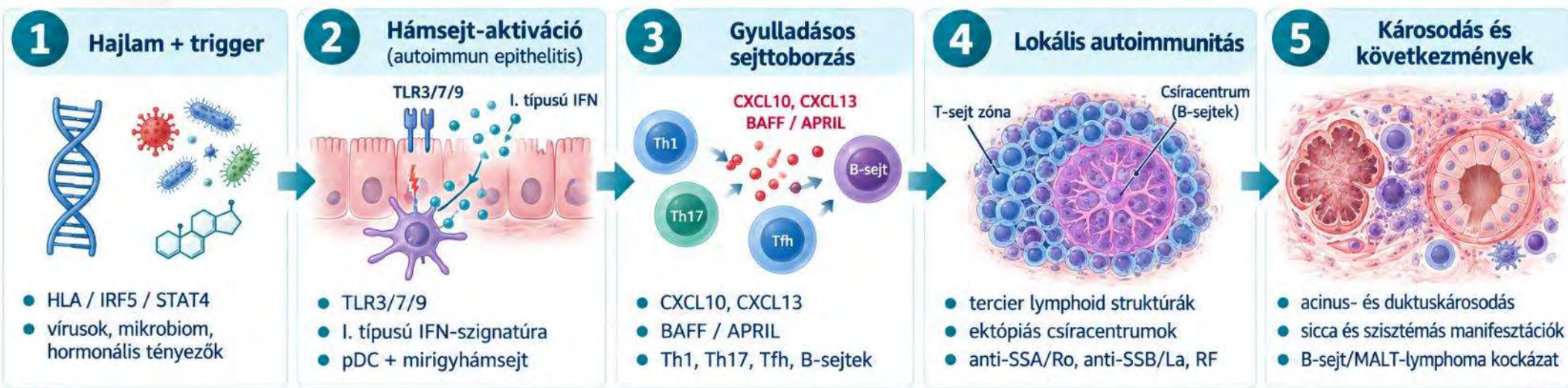
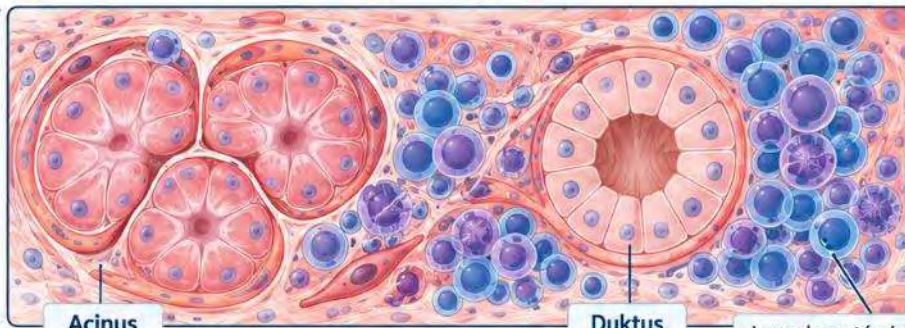
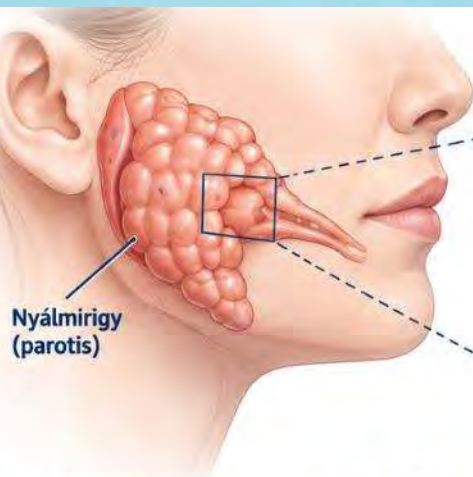
Big Data Sjögren Project Consortium

- 5 kontinens, 20 ország
- 8310 beteg (7748 nő, 562 férfi, arány 14:1)
- Fontosabb megállapítások:
 - Az afro-amerikai betegekben a SS-t 7 évvel korábban diagnosztizálják
 - A nő:ffi arány változatos (ázsiai: 27:1, afro-amerikai 7:1)
 - A hispán és fehér betegek mirigyfunkció-csökkenése gyakrabban kimutatható
 - A hispán és fehér betegek kisnyálmirigy biopsziás eredménye gyakrabban pozitív

Észak-Dél irányú különbségek



Sjögren-betegség patogenezeise



Önfenntartó kör: IFN → BAFF → B-sejt-aktiváció → autoantitest/immunkomplex → hámkárosodás

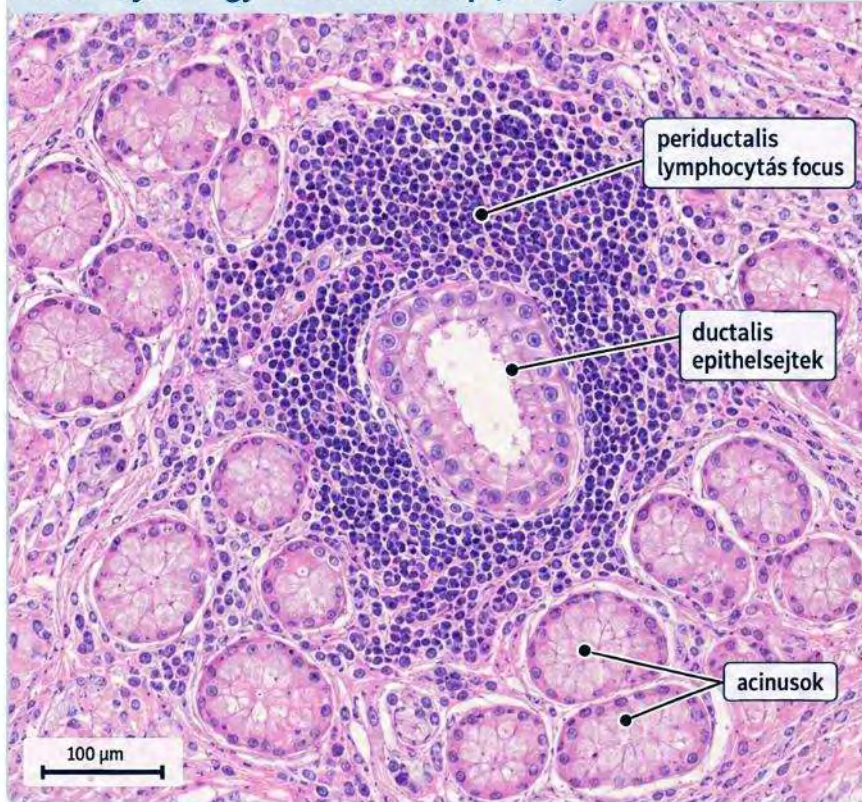
Válogatott áttekintések
 Baldini et al., Nat Rev Rheumatol, 2024;
 Verstappen et al., Int J Mol Sci, 2023;
 Clin Exp Rheumatol – one year in review, 2024–2025.

Vírusok szerepe

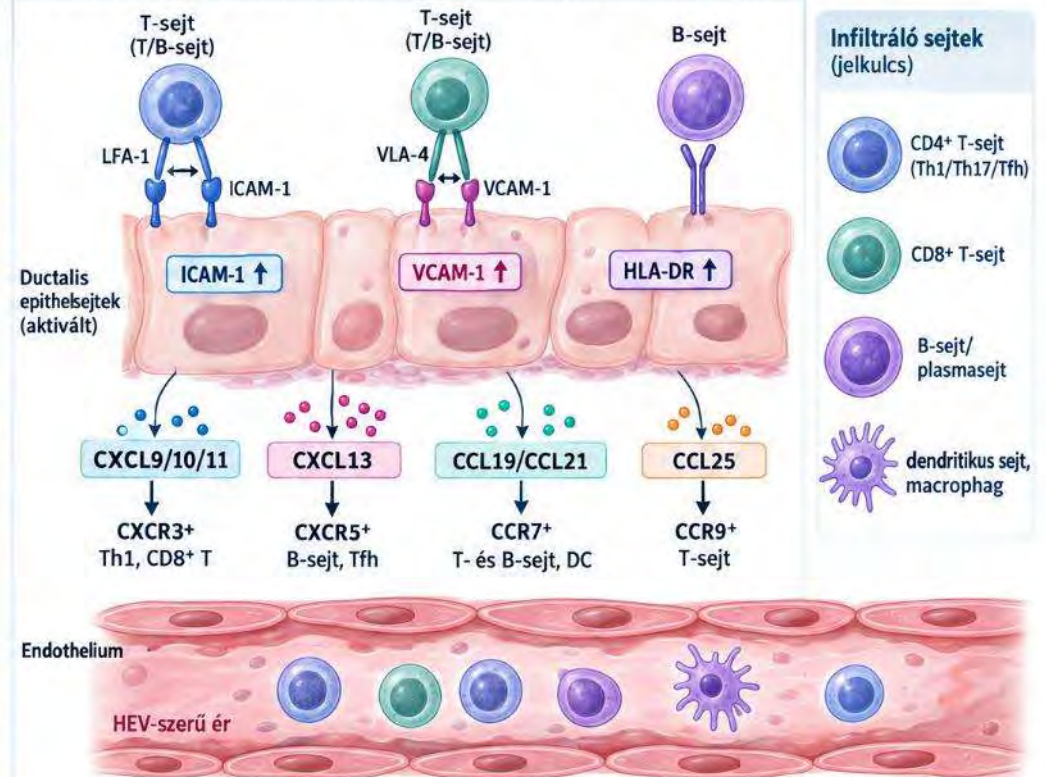
- Hatásukra károsodhat az autoreaktív T-sejtek kiszűrése a thymusban zajló szelekció során
- Abnormis reakció indulhat a glandularis epithelsejtek megváltozott szerkezetű vagy megváltozott módon expresszált autoantigénjei ellen
- Gyakran vizsgált vírusok: EBV (primer fertőzés? reaktiváció?), coxsackie A13, B4, HCV, HIV, HTLV-1
- Hepatitis C vírus: sialotrop. Klinikailag és szerológiailag is megtévesztésig hasonlíthat a primer Sjögren-szindrómához az általa okozott sialoadenitis, ezért jelenleg kizárási kritérium az aktív infekció
- HIV: Diffúz infiltratív lymphocytosis szindróma (különbség: döntően CD8+ sejtek infiltrálnak)

Epithel sejt aktiváció, lymphocytás focus

Minor nyálmirigy – szövettani kép (H&E)



Aktivált ductalis epithelsejtek és lymphocytá-interakciók

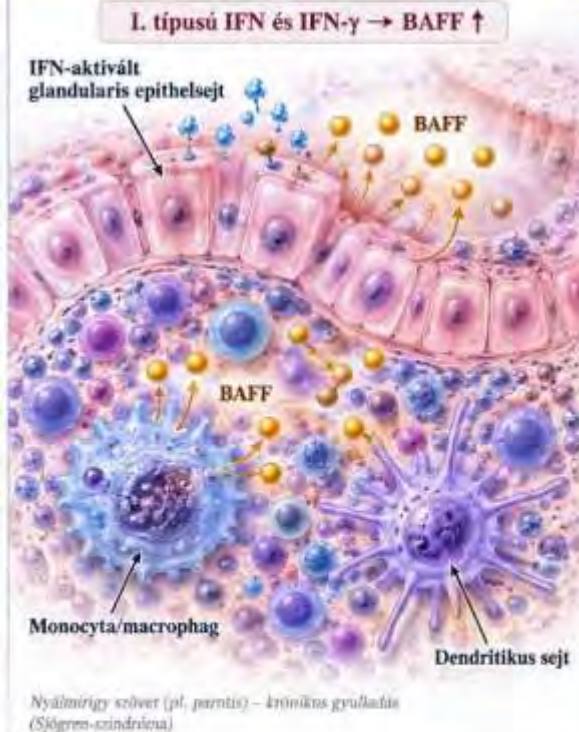


IFN-I/IFN- γ , TNF- α → epithelialis aktiváció → adhézió, kemotaxis, retenció → ectopiás lymphoid szerveződés

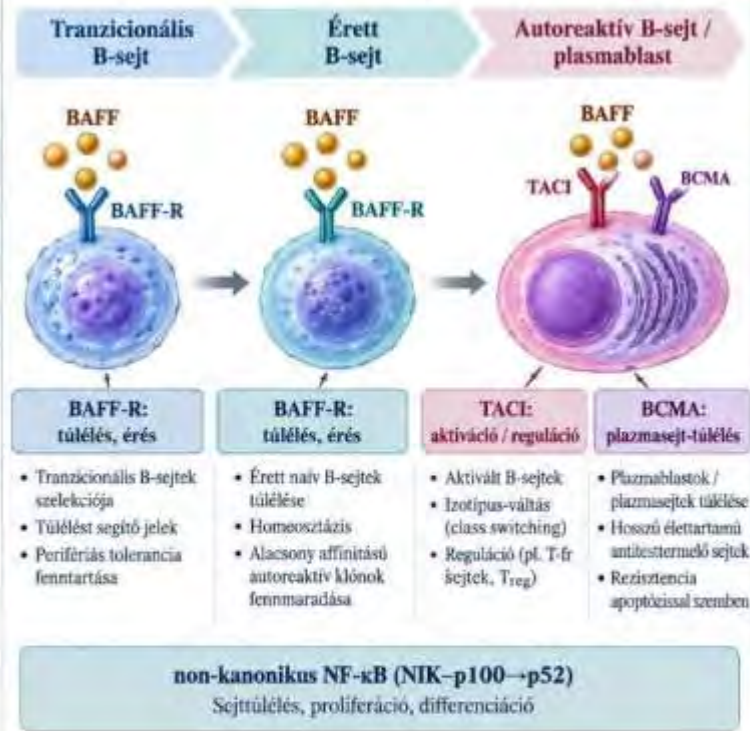
Sematikus ábra; nem diagnosztikus szövettani felvétel.

BAFF

1. Gyulladt nyálmirigy szövet – BAFF termelés



2. BAFF-B-sejt jelátvitel és fejlődési útvonal



3. Patológiai következmények



Tartós BAFF-túlműködés $\rightarrow$ B-sejtes lymphoma kockázata

(különösen MALT lymphoma a Sjögren-szindrómában)



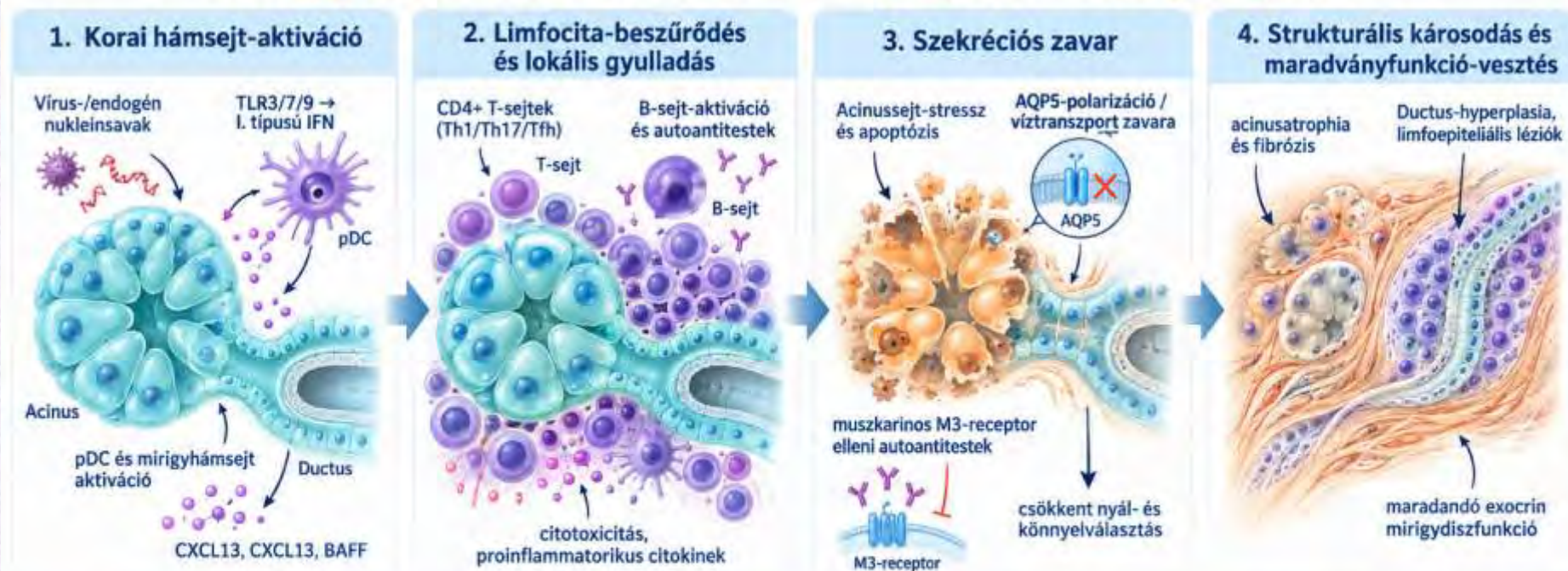
BAFF = B-cell activating factor (TNFSF13B)

BAFF-excess: a perifériás B-sejt-tolerancia megkerülésének kulcsmechanizmusa

A krónikus gyulladás hidat képez az autoimmunitás és a lymphomagenézis között.

A reziduális acinusok progresszíven csökkenő szekréciós képessége

Mirigydiszfunkció kialakulása Sjögren-betegségben



Klinikai következmény: xerostomia • keratoconjunctivitis sicca • fogászati szövődmények • életminőség-romlás



Fontos üzenet

A mirigydiszfunkció nem kizárólag sejtpusztulás: korán kialakuló gyulladásos és neuro-szekréciós zavar is fenntartja.



Válogatott áttekintések

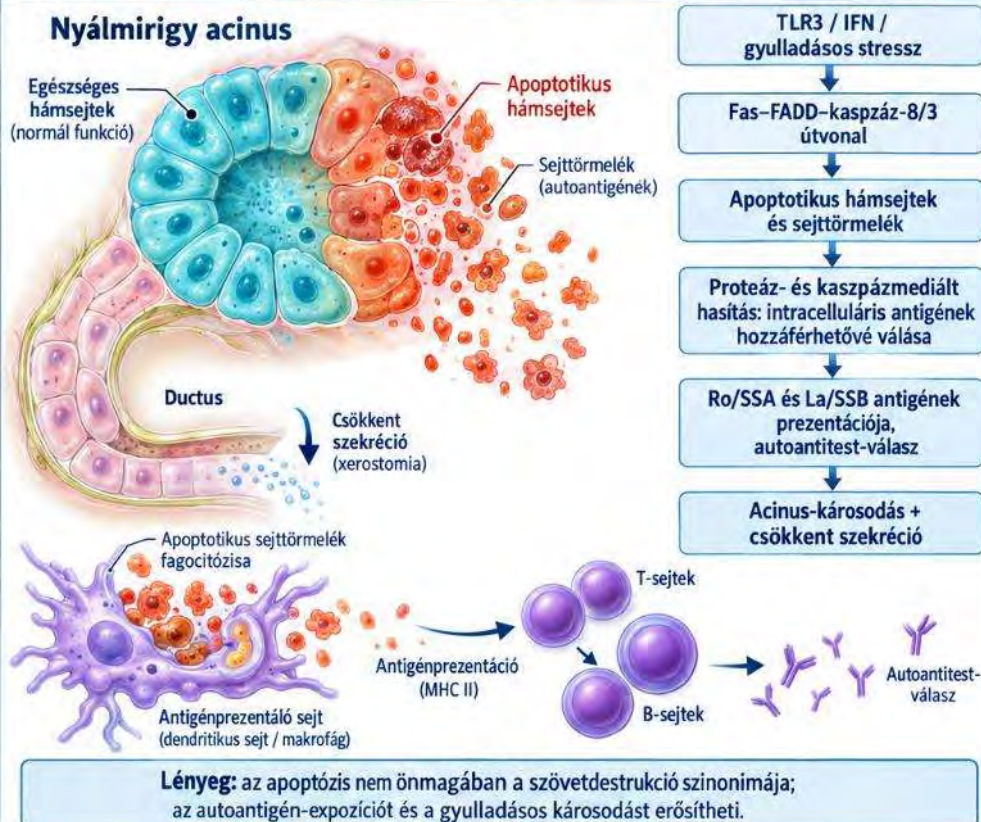
Baldini et al., Nat Rev Rheumatol, 2024;
Verstappen et al., Int J Mol Sci, 2023;
Clin Exp Rheumatol – one year in review, 2024–2025.

Apoptózis

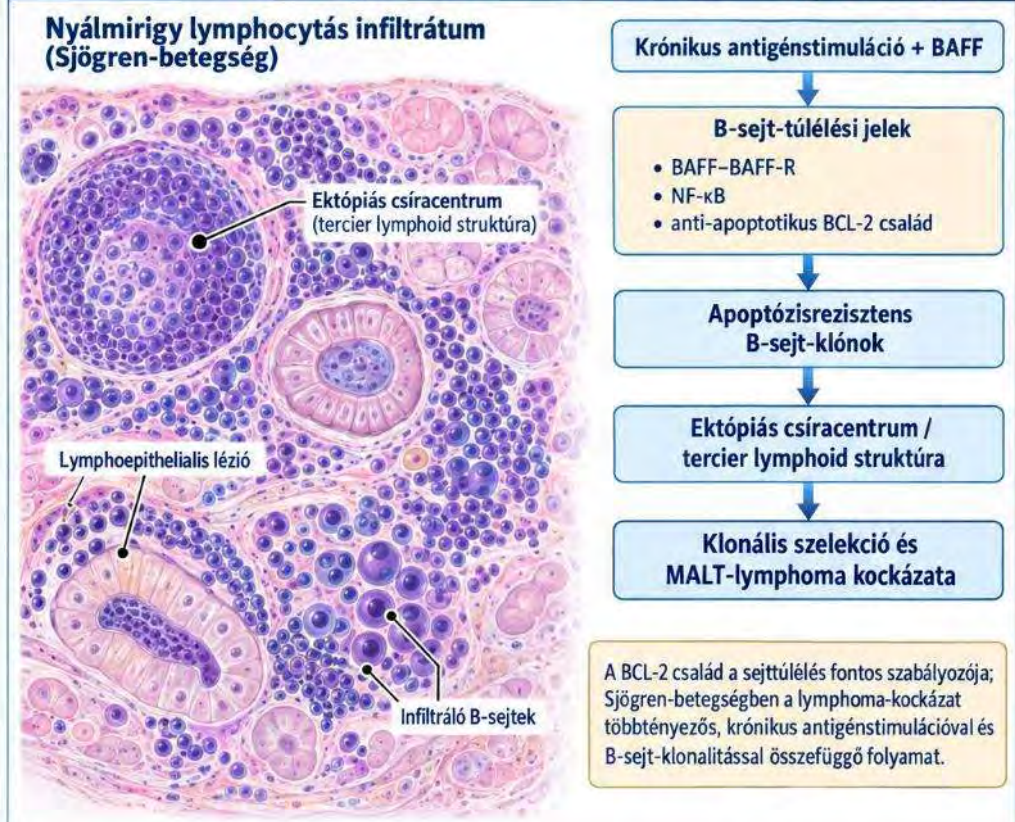
Az apoptózis kettős szerepe Sjögren-betegségben

Sejtpusztulás és apoptózisrezisztencia együtt tarthatja fenn a mirigykárosodást és a B-sejt-vezérelt kockázatot.

A. Mirigyhám-apoptózis: autoantigén-felszabadulás és funkcióvesztés



B. Infiltráló B-sejtek apoptózisrezisztenciája: perzisztencia és lymphomagenesis



Összekapcsoló patogenetikai kör

Hámsejt-apoptózis → autoantigén-felszabadulás → T- és B-sejt-aktiváció → krónikus nyálmirigy-gyulladás → B-sejt-perzisztencia / klonális expansió

Válogatott irodalom

Zhao et al. *Heliyon* 2024;
Zhan et al. *Front Immunol* 2023;
Alunno et al. *Panminerva Med* 2021.

Hormonális tényezők Sjögren-betegségben – jelenlegi modell

1. Hormonális környezet

A női túlsúly és a menopauza körüli megjelenés hormonális szerepet valószínűsít

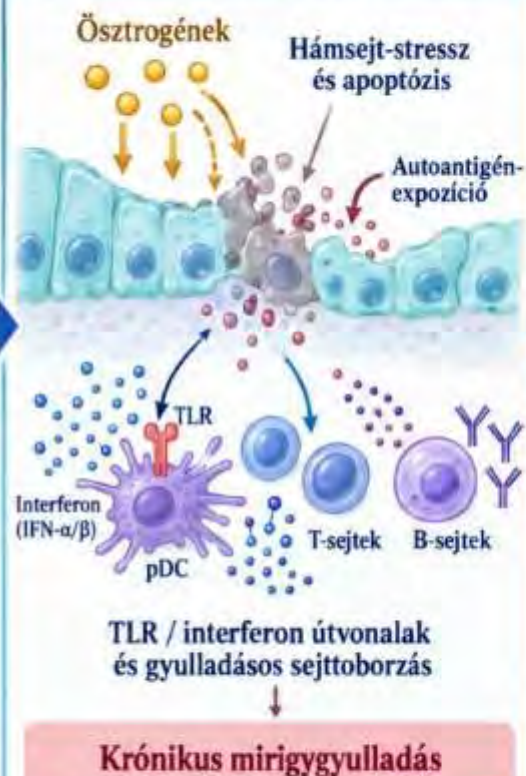


2. Mirigyhám-homeosztázis

Csökkent ösztrogénhatás → fokozott acinussejt-apoptózis: kísérletes adat



3. Immun-hám kölcsönhatás



4. Klinikai következmények

Nyál- és könnyelválasztási zavar



A hormonális összefüggés klinikai jelentősége egyénenként eltérő



Fontos értelmezés

A hormonális tényezők valószínűleg módosítják a mirigyhám sérülékenységét és az immunválaszt; önmagukban nem magyarázzák a Sjögren-betegség kialakulását.

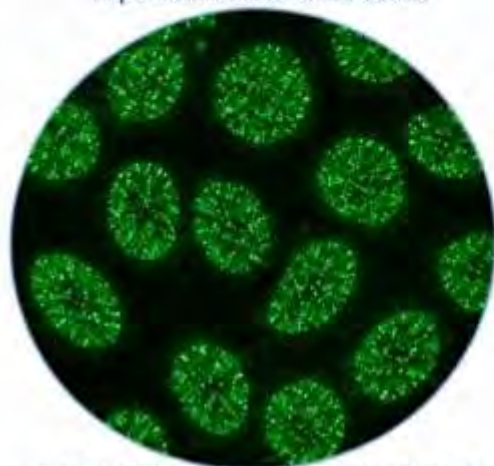
Válogatott irodalom

Zhao et al. *Heliyon* 2024;
Imgenberg-Kreuz et al. *Rheumatology* 2021;
Zhan et al. *Front Immunol* 2023.

Sjögren-betegség: jellegzetes autoantitestek és feltételezett patogenetikai szerep

1 ANA-mintázat

AC-4: finoman szemcsézett nukleáris mintázat
HEp-2 indirekt immunfluoreszcencia



anti-Ro60/SS-A

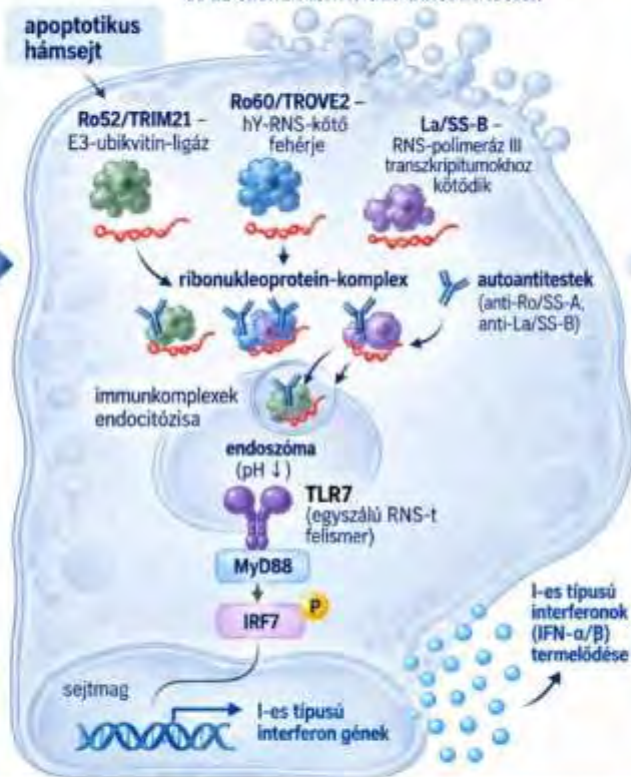
anti-Ro52/TRIM21 –
gyakran citoplazmatikus
komponenssel

Főbb jellemzők

- HEp-2 sejten indirekt immunfluoreszcencia
- Finoman, diszkrétan szemcsézett nukleáris mintázat (AC-4)
- Leggyakrabban anti-Ro/SS-A és/vagy anti-La/SS-B antitestekhez társul
- Sjögren-betegségben jellegzetes szerológiai lelet

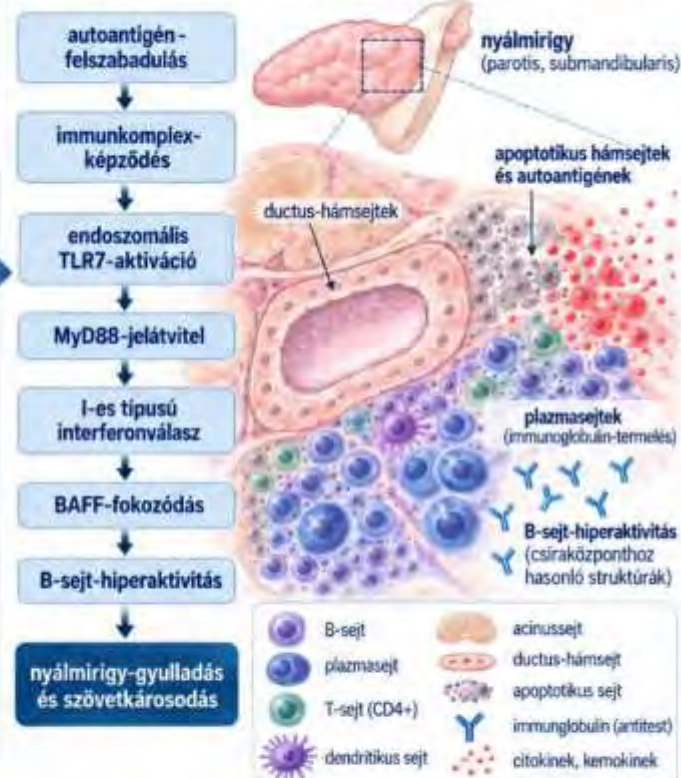
2 Autoantigének és antitestek

Az apoptotikus hámsejtekből felszabaduló autoantigének és az ellenük termelődő autoantitestek



3 Feltételezett patogenetikai kaszkád

Az autoimmun válasz kialakulása és a mirigyszövet károsodása



Az autoantitest-termelődéstől a veleszületett immunválasz aktivációján át a mirigyszövet károsodásáig – Sjögren-betegségben.

1. Lee AY-S, Reed JH, Gordon TP. Anti-Ro60 és anti-Ro52/TRIM21: két elkülönülő autoantitést a szisztémás autoimmun betegségekben. Journal of Autoimmunity. 2021;124:102724. doi:10.1016/j.jaut.2021.102724.
2. Vilchez-Oya F, Balastegui Martín H, García-Martínez E, Corominas H. Klasszikus és új autoantitestek Sjögren-szindrómában: kritikai áttekintés. Frontiers in Immunology. 2022;13:1003054. doi:10.3389/fimmu.2022.1003054.
3. Parker M és mtsai. Új autoantitestek az anti-SSA-negatív Sjögren-betegség diagnózisában és a kóros kisnyálmirigy-szövetben előrelépésében. Annals of the Rheumatic Diseases. 2024;83:1169–1180. doi:10.1136/ard-2023-224936.
4. Okoń A, Makowska J, Brzezińska O. Az anti-SSA és anti-SSB antitesteken túl: új antitestek klinikai jelentősége Sjögren-betegségben. Rheumatology International. 2026;46:62. doi:10.1007/s00296-026-06091-7.

Potenciális egyéb antitestek...

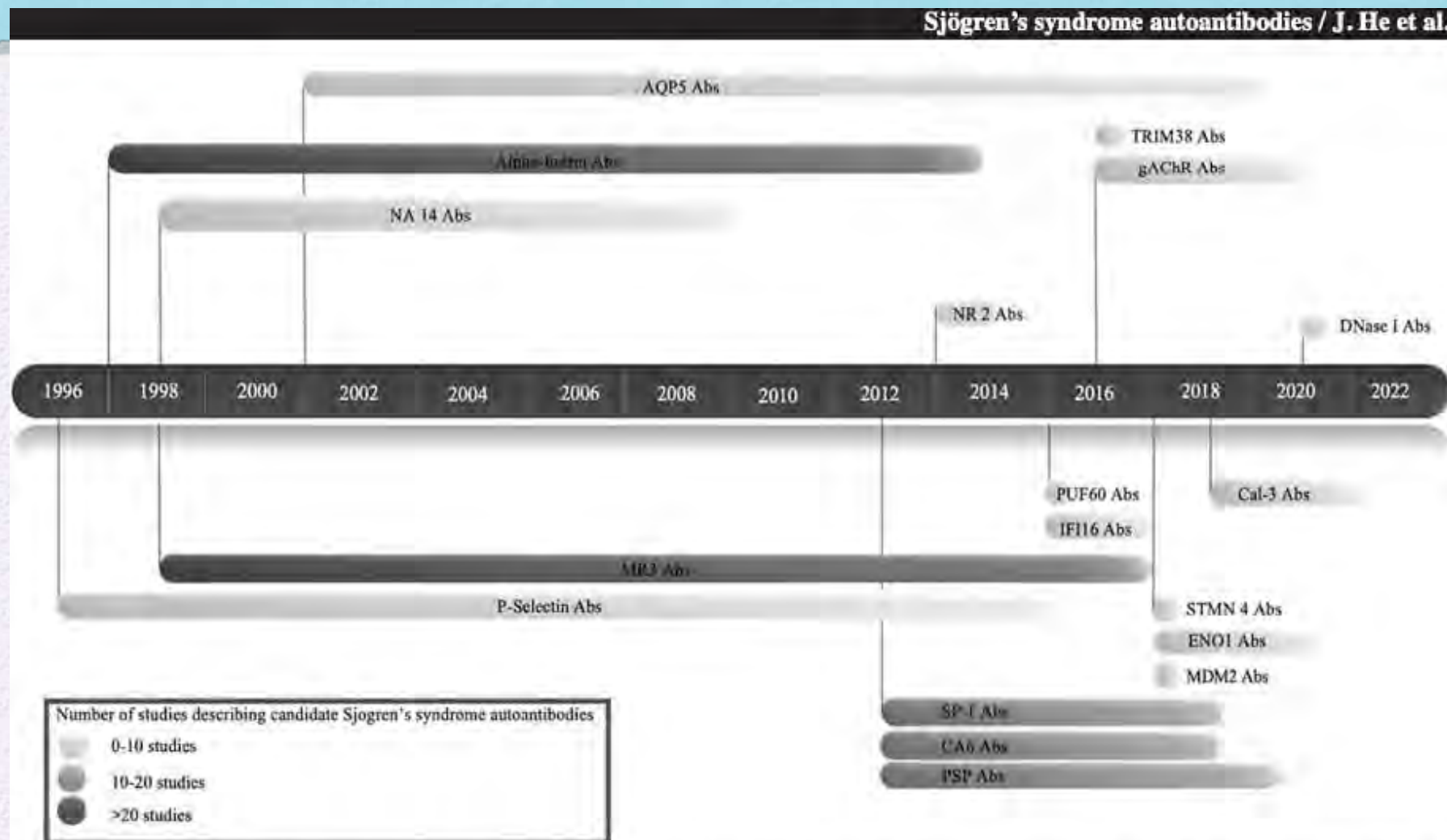


Fig. 1. Chronology of candidate serum autoantibodies. The discovery and durability of candidate Sjögren's syndrome autoantibodies over the last 25 years. Autoantibodies are further divided into three groups based on the number of published studies.

A Sjögren-betegség tünetei I.



Keratoconjunctivitis sicca (szemszárazság)

Meibom-mirigy diszfunkció esetén súlyosabb



Sialoadenitis chronica (szájszárazság), caries



Kétoldali, aszimmetrikus parotisduzzanat

Submandibularis, sublingualis nyálmirigyek is



Légzőszervi eltérések

Tracheitis sicca, bronchitis sicca, interstitialis pneumonia



Gastrointestinalis tünetek

Atrophiás gastritis, chronicus pancreatitis,
oesophagus dysmotilitas



Xeroderma, vaginitis sicca

Tubarialis nyálmirigyek



PSMA

A Sjögren-betegség tünetei II.

Extraglandularis tünetek



**non-erosiv
polyarthrit**



vasculitis
(lymphocytás,
leukocytoclasticus)



idegrendszeri tünetek
(KIR vasculitis, mononeuritis
multiplex, polyneuropathia,
kognitív funkciók károsodása)



myositis (focalis)



lymphadenopathia



pneumonitis



veseeltérések
(interstitialis nephritis, renalis tubularis acidosis)



Társulhat: Raynaud-szindróma, autoimmun
hepatitis, primer biliaris cirrhosis,
Hashimoto-thyreoiditis és bármely egyéb
szisztémás autoimmun betegség



Tüdőérintettség

- **Felső légúti érintettség**
 - Rhinitis sicca
 - Laryngitis / tracheitis sicca
- **Légúti betegség**
 - Krónikus köhögés és bronchialis hyperreaktivitás
 - Bronchiolitis (különösen follicularis bronchiolitis)
 - Bronchiectasia és visszatérő légúti fertőzések
- **Interstitialis tüdőbetegség (ILD)**
 - NSIP – leggyakoribb minta
 - UIP
 - LIP
 - Organizing pneumonia (OP)
- **Lymphoproliferatív / infiltratív eltérések**
 - Pulmonalis MALT-lymphoma és egyéb lymphoma
 - Nodularis pulmonalis amyloidosis
- **Pulmonalis vascularis érintettség**
 - Pulmonalis hypertonia
 - Vasculitis; diffúz alveolaris haemorrhagia – ritka
- **Pleuralis érintettség**
 - Pleuritis vagy pleuralis folyadék – ritka, főként szekunder Sjögren-ben
- **Képzőfenotípusok – önmagukban nem önálló diagnózisok**
 - Cysták: gyakran LIP-hez vagy follicularis bronchiolitishoz társulnak
 - Centrilobularis nodulusok, mozaikos perfúzió / légcsapda

Forrás: Lee AS et al. Chest. 2021;159:683–698. • Flament T et al. Eur Respir Rev. 2016;25:110–123.

UIP: usual interstitial pneumonia, LIP: lymphocytás interstitialis pneumonia

Cutan vasculitis-purpura



Cryoglobulinaemiás vasculitis



Diagnózis

Amerikai-Európai Konszenzus, 2002

I. Szubjektív szemtünetek: legalább egy az alábbiak közül:

- 1. Naponta jelentkező szemszárazság-érzés több, mint 3 hónapja**
- 2. Visszatérő idegentest-érzés a szemben**
- 3. Műkönnny használata naponta több, mint 3 alkalommal**

II. Objektív szemtünetek: legalább egy teszt pozitivitása

1. Schirmer-teszt: <5 mm/5 perc

2. Pozitív Rose-Bengal teszt (score >4)



III. Szubjektív szájtünetek - legalább egy az alábbiak közül:

- 1. Naponta jelentkező szájszárazság-érzés több, mint 3 hónapja**
- 2. Felnőttkori visszatérő nyálmirigyduzzanat**
- 3. Gyakori folyadékfogyasztás száraz ételekhez**

IV. Nyálmirigy-érintettség: legalább egy módszer pozitivitása az alábbiak közül:

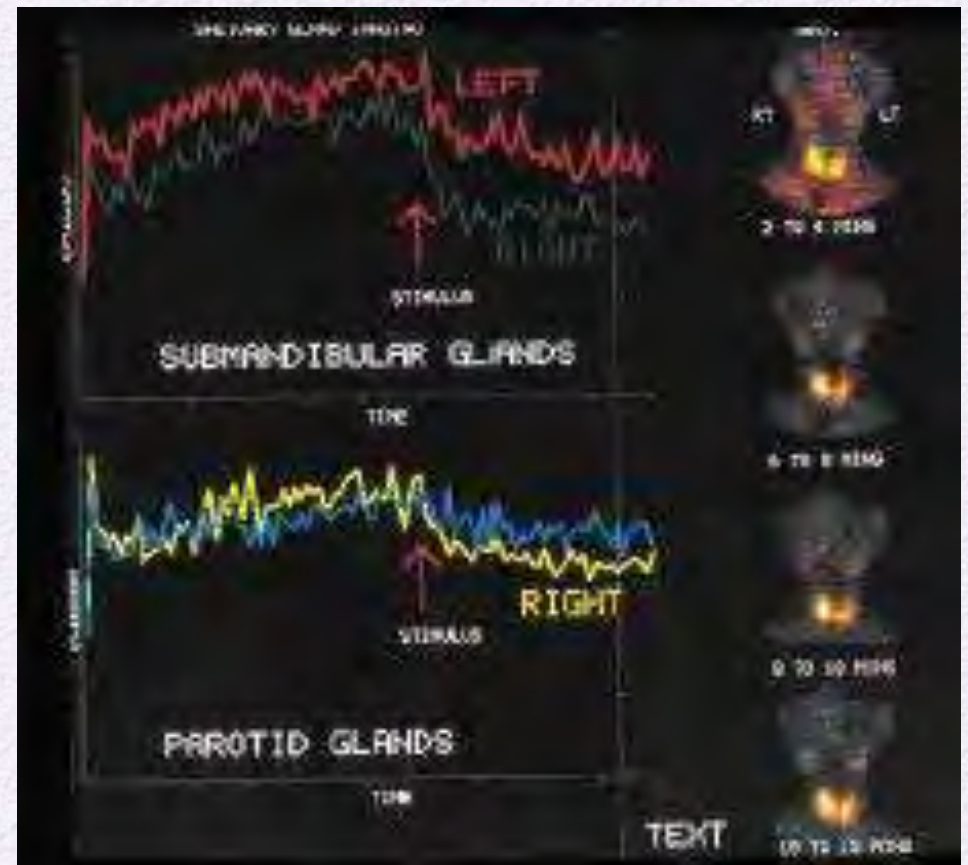
1. Csökkent nem stimulált nyáleválasztás (sialometria):
<1,5 ml 15 perc alatt



2. Parotis sialographia során diffúz sialectasia



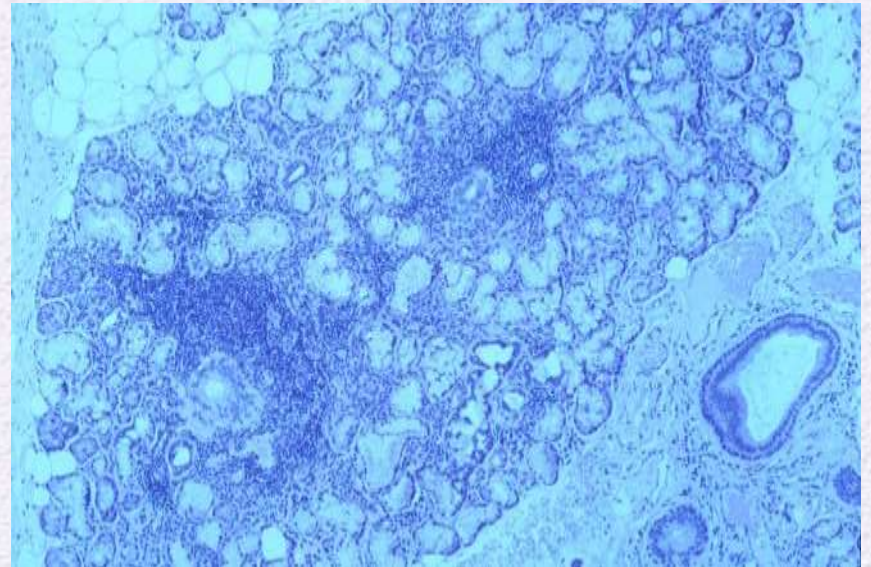
3. Pozitív nyálmirigy-szcintigráfia



V. Szövettan:

Focalis lymphocytás sialoadenitis kisnyálmirigyekben

(legalább egy, több mint 50 lymphocytát tartalmazó fókususz /4 mm²)



VI. Autoantitestek:

anti-Ro/SS-A és/vagy anti-La/SS-B jelenléte a szérumban

A Sjögren-szindróma klasszifikációja

Primer Sjögren-szindróma

- A 6 kritériumból 4 teljesül, ezek közül egyik a szövettani pozitivitás vagy a szerológiai eltérés
- Az objektív szem- és szájtünetek, szövettan, szerológia közül 3 teljesül

Szekunder Sjögren-szindróma:

- Egyéb, jól definiált autoimmun betegség, és a szubjektív tünetek jelenlétéhez 2 társul az objektív tünetek és a szövettan közül

Az ACR 2012 kritériumrendszer újdonságai

~~Sialometria~~

~~Szubjektív kritériumok~~

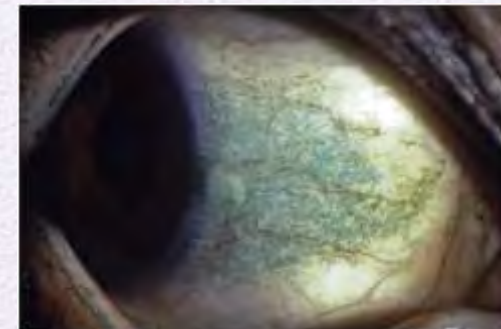
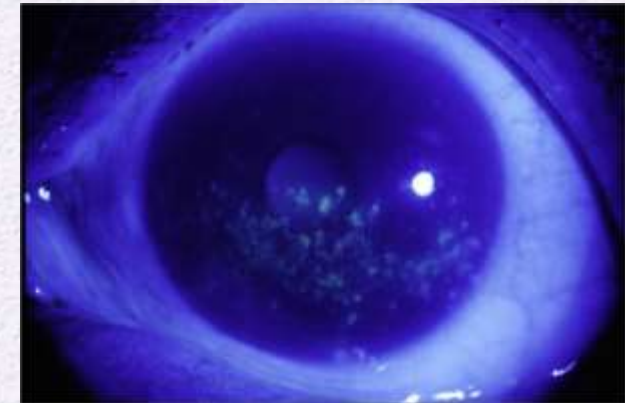
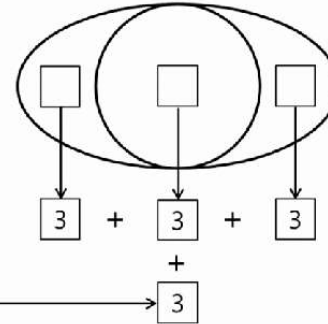
~~Schirmer teszt, Rose-Bengal teszt~~

~~Szekunder Sjögren-szindróma elnevezés~~

- Szemfestődési score:
 - Fluoreszcein a corneához (0-6)
 - Lisszamin-zöld a conjunctivához (0-3)
 - Pozitív, ha fentiek összege szemenként ≥ 3
 - Szenszitivitás 96,3%, specificitás 83%

Conjunctiva (Lissamine Green)		Cornea (Fluorescein)	
Grade	Dots	Grade	Dots
0	0-9	0	0
1	10-32	1	1-5
2	33-100	2	6-30
3	>100	3	>30

Extra points-fluorescein only: (Add to fluorescein score)	
+1 : patches of confluent staining	
+1 : staining in pupillary area	
+1 : one or more filaments	



ACR 2012 klasszifikációs kritériumok

- Pozitív szérum anti-Ro/SS-A VAGY anti-La/SS-B VAGY **EGYÜTTES** rheumatoid faktor **ÉS** ANF pozitivitás
- Kisnyálmirigy biopszia során focalis lymphocytás sialoadenitis
(≥ 1 focus/ 4mm^2)
- Keratoconjunctivitis sicca (≥ 3 festődési score) (glaucoma szemcseppek és keratoplastica, kozmetikai sebészeti beavatkozás az elmúlt 5 évben tilos)

2/3 pozitív= Sjögren-szindróma

Kizáró tényezők: fej-nyakbesugárzás, HCV, AIDS, sarcoidosis, amyloidosis, GVHD, IgG4-szindróma

ACR/EULAR klasszifikáció

Kritérium	Score
Kisnyálmirigy biopszia során fokális limfocitás sialoadenitis, ≥ 1 fókuszt/ 4mm^2	3
Anti-SSA/Ro pozitivitás	3
Ocular staining score ≥ 5 legalább egyik szemén	1
Schirmer-teszt $\leq 5\text{mm}/5$ min legalább egy szemén	1
Nem stimulált nyálelválasztás ≤ 0.1 ml/min	1

Dg: siccás tünetek, nincs kizárási kritérium és összpontszám ≥ 4

Kizárási kritériumok

1 Fej-nyaki sugárkezelés



A nyálmirigyek sugárkárosodása szájszárazságot okozhat.

2 Aktív Hepatitis C fertőzés



A HCV fertőzés Sjögren-szerű tüneteket és autoantitesteket okozhat.

3 AIDS / HIV fertőzés



A HIV fertőzéshez társuló immunológiai eltérések hasonló klinikai képet adhatnak.

4 Sarcoidosis



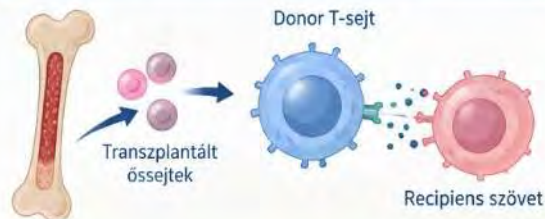
A sarcoidosis érintheti a nyálmirigyeket, Sjögren-szerű megjelenést okozva.

5 Amyloidosis



Az amyloid lerakódás a nyálmirigyek működészavarát okozhatja.

6 Graft-versus-host disease (GvHD)



A GvHD a nyálmirigyek krónikus károsodását és sicca tüneteket okozhat.

7 IgG4-asszociált betegség



Az IgG4-asszociált betegség a nyálmirigyek duzzanatát és funkciózavarát okozhatja.

Nyálmirigy ultrahang

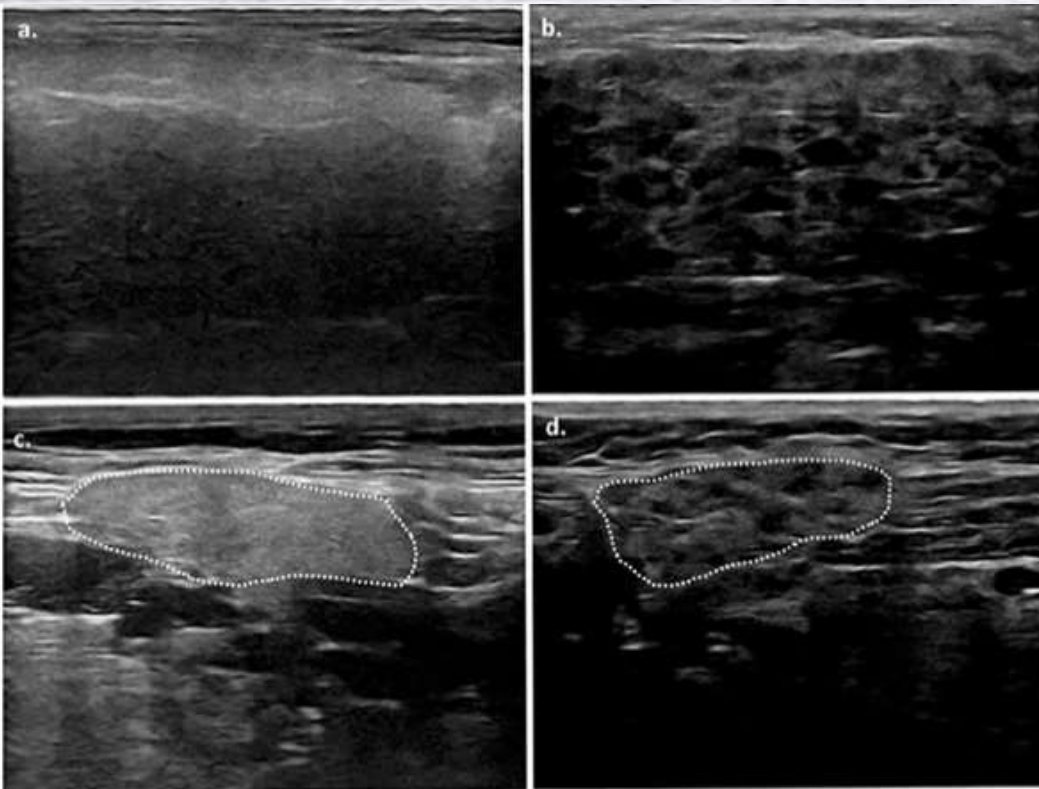
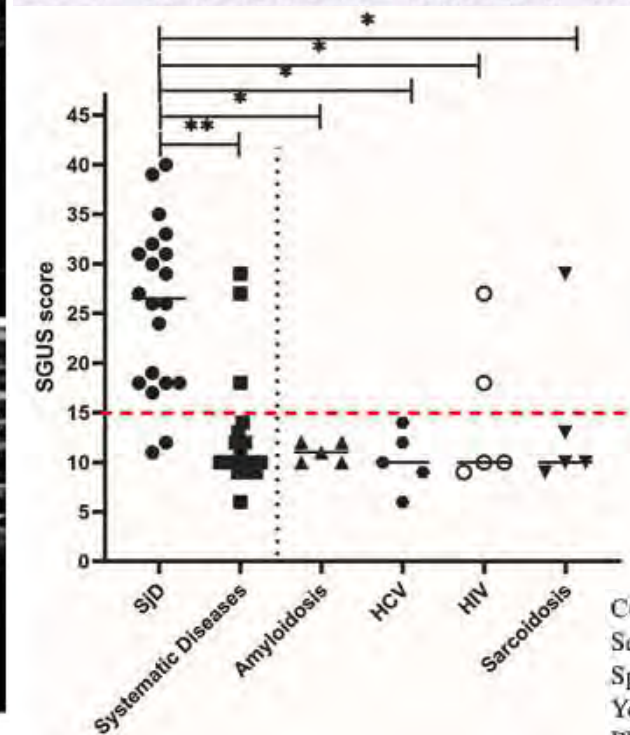


Fig. 1. Representative ultrasonographic images of the major salivary glands: **a.** parotid gland with normal echotexture; **b.** parotid gland with echotexture corresponding to SjD; **c.** submandibular gland with normal echotexture; **d.** submandibular gland with echotexture corresponding to SjD.



Cut-off point	15
Sensitivity	90
Specificity	85
Youden's index	0.75
PPV	86
NPV	89
LR+	6.0
LR-	0.1
DOR	51.0

Glandularis tünetek differenciáldiagnosztikája

Szemszárazság/keratoconjunctivitis sicca

Megtartott könnytermelés

Környezeti tényezők (klíma, dohányzás, számítógépes munka)

Meibom-mirigy diszfunkció, rosacea

kontaktlencse

Cornea hypaesthesia LASIK műtét után

Tökéletlen szemhéjzáródás

Csökkent könnytermelés

Gyógyszerek (TCAD, diuretikum, antikolinergik, antihisztamin)

Időskor-indukált, menopauza

Fej/nyak besugárzás utáni állapot

Krónikus vírusinfekciók (HIV, HCV), sarcoidosis

Lymphoma

IgG4-szindróma

Szájszárazság

Gyógyszerek: antikolinergik, antihisztaminok, triciklikus antidepresszánsok (TCAD), vízhajtók, antihipertenzív szerek

Szorongás, endogén depresszió, fibromyalgia, bulimia/anorexia

Fej/nyak besugárzás utáni állapot

Rendszerbetegségek (sarcoidosis, HIV, HCV, amyloidosis)

Parotisduzzanat

Egyoldali

Acut: bakteriális fertőzés, actinomycosis, nyálmirigykő

Krónikus: krónikus sialoadenitis, neoplasma (pleomorph adenoma)

Kétoldali

Acut: vírusfertőzés (mumps, EBV, CMV)

Krónikus: HIV, HCV, diabetes mellitus, alkoholizmus, anorexia, amyloidosis, IgG4-szindróma, hyperlipoproteinaemia

Lymphoma képződés

Mi a kapcsolat?



Nyálmirigy
(Sjögren-betegség)



B-sejt

A tartós B-sejt-aktiváció miatt Sjögren-betegségben fokozott a B-sejtes non-Hodgkin-lymphoma kockázata.

★ Leggyakoribb: MALT-lymphoma

A lehetséges kórfolyamat



Krónikus
autoimmun
gyulladás

Tartós antigénstimuláció
a mirigyekben.



Tartós
B-sejt-aktiváció

Fokozott proliferáció
és túlélés.



Lymphoproliferáció

Klonális expansió
és genetikai eltérések
kialakulása.



B-sejtes
non-Hodgkin-
lymphoma

Leggyakrabban
MALT-lymphoma
(a nyálmirigyekben),
de: ritkábban egyéb
altípusok.

Lymphomára utaló figyelmeztető jelek



Tartós vagy egyoldali
parotisduzzanat



Nyirokcsomó-megnagyobbodás



Tapintható purpura



Cryoglobulinaemia



Alacsony C4-komplement



Monoklonális gammopathia



B-tünetek: láz, éjszakai izzadás,
fogyás

A leggyakoribb lymphoma típusok SJD-ben



Marginális zóna típusú (MZBCL – ~65%)

Indolens lefolyás



Extranodalis (MALT)

- Nyálmirigy lokalizáció (leggyakoribb)
- Indolens lefolyás
- Ritka csontvelő-érintettség
- Ritka B-tünetek



Nodalis

- Csontvelő-infiltráció
- Perifériás lymphadenopathia

Hisztológiai
transzformáció



Hipotézis:

a DLBCL jelentős része
korábban fel nem ismert
indolens MZBCL talaján
alakulhat ki.



Diffúz nagy B-sejtes (DLBCL – ~18%)

Agresszív típus



Gyakran indolens lymphomákból
(transzformáció révén) alakul ki



Gyors progresszió



Gyakori szisztémás érintettség /
B-tünetek (láz, éjszakai izzadás, fogyás)



Kedvező terápiás fordulat

- A 2 éves túlélés **37%-ról ~100%-ra** javult rituximab bevezetésével.



BETEGEK
TUDOMÁNY
JOBB HOLNAP

ESSDAI – Hogyan értékeljük?

Doménenkénti aktivitási szint és súlyozott összpontszám

SZISZTÉMÁS
AUTOIMMUN BETEGSÉGEK
JOBB EUROPÁÉRT



1. Doménenkénti aktivitás

Minden doménben a klinikai manifesztáció súlyosságát kell besorolni:



Nincs aktivitás



Alacsony aktivitás



Közepes aktivitás



Magas aktivitás

A besorolási definíciók doménenként eltérnek.

Az értékelés menete



2. Klinikai értelmezés



Alacsony aktivitás:
ESSDAI <5



Közepes aktivitás:
ESSDAI 5–13



Magas aktivitás:
ESSDAI ≥14



Az ESSDAI a szisztémás aktivitás követésére szolgál; értékét mindig a klinikai összképpel együtt kell értelmezni.

ESSDAI ≠ ESSPRI



ESSDAI:

orvos által értékelt szisztémás betegségaktivitás



ESSPRI:

beteg által jelzett tüneti teher (szárazság, fájdalom, fáradtság)

ESSDAI-EULAR SS

betegség-aktivitási index

Domén (súly)	Aktivitási szint	Leírás
<u>Általános</u> (infekció illetve akaratlagos fogyás kizárva) (3)	<u>nincs</u> = 0 <u>alacsony</u> = 1 <u>mérsékelt</u> = 2	<u>az alábbiak hiánya</u> <u>láz/éjszakai izzadás/5-10% fogyás</u> <u>magas láz (>38.5)/>10% fogyás</u>
<u>Lymphadenopathia</u> (infekció kizárva) (4)	<u>nincs</u> = 0 <u>alacsony</u> = 1 <u>mérsékelt</u> = 2 <u>magas</u> = 3	<u>az alábbiak hiánya</u> <u>≥1 cm nycs. bárhol vagy ≥2 cm inguinalisan</u> <u>≥2 cm bárhol/≥3 cm inguinalisan/splenomegalia</u> <u>Ismert malignus B-sejtes lymphoproliferatív k.k.</u>
<u>Glandularis</u> (kö/infekció kizárva) (2)	<u>nincs</u> = 0 <u>alacsony</u> = 1 <u>mérsékelt</u> = 2	<u>mirigyduzzanat hiánya</u> <u>Parotisduzzanat ≤3cm/enyhe submand./könnyim. duzzanat</u> <u>Parotisduzz. >3 cm/jelentős submandibularis/könnyim. duzz.</u>
<u>Ízület</u> (osteoarthritis kizárva) (2)	<u>nincs</u> = 0 <u>alacsony</u> = 1 <u>mérsékelt</u> = 2 <u>magas</u> = 3	<u>aktív ízületi érintettség hiánya</u> <u>arthralgia (kéz, csukló, boka, láb), RIM >30 min</u> <u>1-5 synovitis</u> <u>≥ 6 synovitis</u>
<u>Bőrtünet</u> (3) (régí, stabil bőrtünet = 0)	<u>nincs</u> = 0 <u>alacsony</u> = 1 <u>mérsékelt</u> = 2 <u>magas</u> = 3	<u>aktív bőrtünet hiánya</u> <u>erythema multiforme</u> <u>cutan vasculitis (SCLÉ, urticaria vasculitis, purpura)</u> <u>diffúz vasculitis (purpura, vasculitises ulcusok)</u>

ESSDAI-EULAR SS

betegség-aktivitási index

Domén (súly)	Aktivitási szint	Leírás
Tüdő (5)	nincs = 0 alacsony = 1 mérsékelt = 2 magas = 3	aktív tüdőérintettség hiánya köhögés, MRTg negatív/HRCT-n ILD normál LF mérsékeltén aktív tüdőfolyamat, NYHA II aktív tüdőérintettség, NYHA III-IV, abnormalis LF
Vese (5)	nincs = 0 alacsony = 1 mérsékelt = 2 magas = 3	nincs aktív tünet enyhe aktív tünet, TA VE nélkül/GN PU 0.5-1g/d TA VE-gel, PU 1-1,5 g/d/GN extramembranosus aktív tünet, PU >1,5 g/d/haematuria/VE/GN prol.
Muscularis (6) (steroid-myopathia kizárva)	nincs = 0 alacsony = 1 mérsékelt = 2 magas = 3	alábbiak hiánya enyhe aktív Myositis (M) (EMG/biopszia), CK norm. Mérs. aktív M (EMG/biopszia), gyengeség, CK 2-4x Aktív M gyengeséggel, CK >4x
Perifériás idegrendszer (5) (rég, stabil tünet = 0)	nincs = 0 alacsony = 1 mérsékelt = 2 magas = 3	aktív idegi érintettség hiánya enyhe, sensoros axonális PNP, nv. neuralgia axonális s-m pnp, 1+ cryop. vaso., enyhe CIDP, agyideg. axonális s-m pnp motoros def., vasculitis, súlyos CIDP
Központi idegrendszer (5) (rég, stabil tünet = 0)	nincs = 0 alacsony = 1 mérsékelt = 2 magas = 3	aktív tünet hiánya enyhe tünetek centralis agyidegt-k, SM-szerű sens. tünetek agy. vasculitis, TIA, görcsök, SM-like motoros t.

ESSDAI-EULAR SS

betegség-aktivitási index

Domén (súly)	Aktivitási szint	Leírás
Hematológiai (2) (csak <u>autoimmun</u> <u>cytopeniák!</u>)	<u>nincs</u> = 0 <u>alacsony</u> = 1 <u>mérsékelt</u> = 2 <u>magas</u> = 3	<u>autoimmun cytopenia hiánya</u> ANC 1-1,5 G/l, <u>hgb</u> 100-120g/l, <u>Thr</u> 100-150 G/l, <u>ALC</u> 0,5-1 ANC 0,5-1 G/l, <u>hgb</u> 80-100 g/l, <u>Thr</u> 50-100 G/l, <u>ALC</u> <0,5 ANC<0,5 G/l, <u>hgb</u> <80g/l, <u>thr</u> <50 G/l
Biológiai (1)	<u>nincs</u> = 0 <u>alacsony</u> = 1 <u>mérsékelt</u> = 2	<u>az alábbi jelenségek hiánya</u> <u>monoklonális komponens vagy hypocomplementaemia</u> / IgG 16-20 g/l <u>cryoglobulinaemia</u> / IgG>20g/l / <u>újkeletű hypogammaglobulinaemia</u>

Tüneti teher

ESSPRI – A beteg által jelzett tüneti teher Sjögren-betegségben

EULAR Sjögren's Syndrome Patient Reported Index

Az ESSPRI három kulcstünet beteg által értékelt súlyosságát foglalja össze az elmúlt 2 hét alapján.

Beteg által kitöltött index



Szárazság

Szem- és szájszárazság beteg által érzékelt súlyossága



Fáradtság

A mindennapi aktivitást befolyásoló kimerültség



Fájdalom

A beteg által jelzett általános fájdalom intenzitása



ESSPRI ≠ ESSDAI

ESSPRI: beteg által jelzett szárazság, fáradtság és fájdalom

- **ESSDAI:** orvos által értékelt szisztémás aktivitás

ESSPRI-összpontszám

(Szárazság + Fáradtság + Fájdalom) / 3

Tartomány: 0–10; a magasabb pontszám nagyobb tüneti terhet jelez.



Klinikai értelmezés

Az ESSPRI a beteg szubjektív tünetterhét méri.

Nem azonos a szisztémás betegségaktivitással.

Sjögren-betegség: 3 klinikai-biológiai fenotípus

Nguyen és mtsai: klinikai, biológiai és beteg által jelzett változókon alapuló klaszterezés

A heterogén Sjögren-betegségben a tünetterhelés, a szisztémás aktivitás és a B-sejt-aktivitás nem mindig jár együtt.

BALS

B-sejt-aktív, alacsony tünetterhelés



B-sejtek
(aktiváció)



Autoantitestek
(pl. anti-SSA/Ro,
anti-SSB/La)



Nyálmirigyek
(immuninfiltráció)

Fő jellemzők

- ✓ Kifejezett B-sejt-hiperaktivitás
- ✓ Gyakori immunológiai eltérések
- ✓ Alacsonyabb ESSPRI-tünetterhelés
- ✓ Későbbi szisztémás és tüneti romlás előfordulhat



Lymphoma-előfordulás megfigyelt

HSA

Magas szisztémás aktivitás



Többszervi érintettség



Gyulladás
(citokinek)



Ízületek, tüdő, vese
(szisztémás manifesztációk)

Fő jellemzők

- ✓ Magas ESSDAI-aktivitás
- ✓ Gyakoribb szervi/szisztémás manifesztációk
- ✓ Aktív gyulladásos klinikai kép
- ✓ Korábbi lymphoma-előfordulás megfigyelt



Intenzívebb szisztémás követés indokolt

LSAHS

Alacsony szisztémás aktivitás, magas tünetterhelés



Száraz szem
(keratoconjunctivitis
sicca)



Száraz száj
(xerostomia)



Fáradtság



Fájdalom
(pl. ízületi,
izomfájdalom)

Fő jellemzők

- ✓ Alacsony ESSDAI-aktivitás
- ✓ Kifejezett szárazság, fájdalom és fáradtság
- ✓ Magas ESSPRI-tünetterhelés
- ✓ A beteg által jelzett panaszok dominálnak



Tünetcentrikus, multidiszciplináris ellátás fontos



Klinikai jelentőség

A fenotípusok eltérő betegségmechanizmust, prognózt vagy betegségstádiumot tükrözhetnek; a stratifikáció segítheti a célzott betegkövetést és a jövőbeli klinikai vizsgálatokat.

Forrás: Nguyen Y és mtsai. The Lancet Rheumatology 2024; 6: e216–e225. doi:10.1016/S2665-9913(23)00340-5

Oktatási összefoglaló; a fenotípusok nem helyettesítik az egyéni klinikai értékelést.

Mortalitási kockázat Sjögren-betegségben

Összmortalitás: mit mutatnak a meta-analízisek?

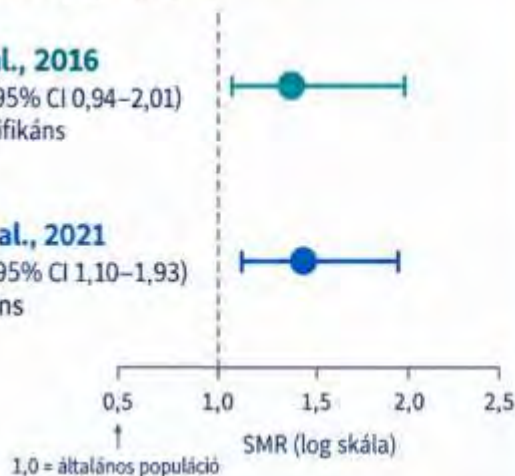
Standardizált mortalitási ráta (SMR)
(1,0 = általános populáció)

Singh et al., 2016

SMR 1,38 (95% CI 0,94–2,01)
– nem szignifikáns

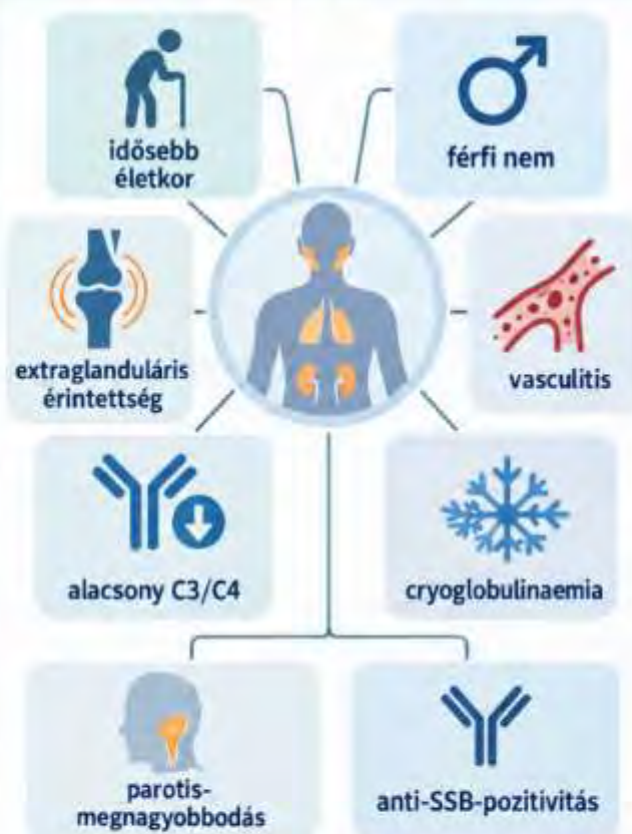
Huang et al., 2021

SMR 1,46 (95% CI 1,10–1,93)
– szignifikáns



Az eredmények heterogének; a legújabb
összesített elemzés mérsékelt,
körülbelül **46%-os többletkockázatot**
jelzett.

Kiknél lehet nagyobb a kockázat?



A halálozás főbb összefüggései



**kardiovaszkuláris
betegségek**

(pl. myocardialis
infarctus, stroke)



**malignitások –
köztük lymphoma**

(főleg non-Hodgkin
lymphoma)



infekciók

(különösen súlyos
bakteriális fertőzések)



**A Sjögren-betegségben a prognózis
nem egységes: a szisztémás,
vasculitises és hypocomplementaemiás
fenotípusok fokozott figyelmet
igényelnek.**

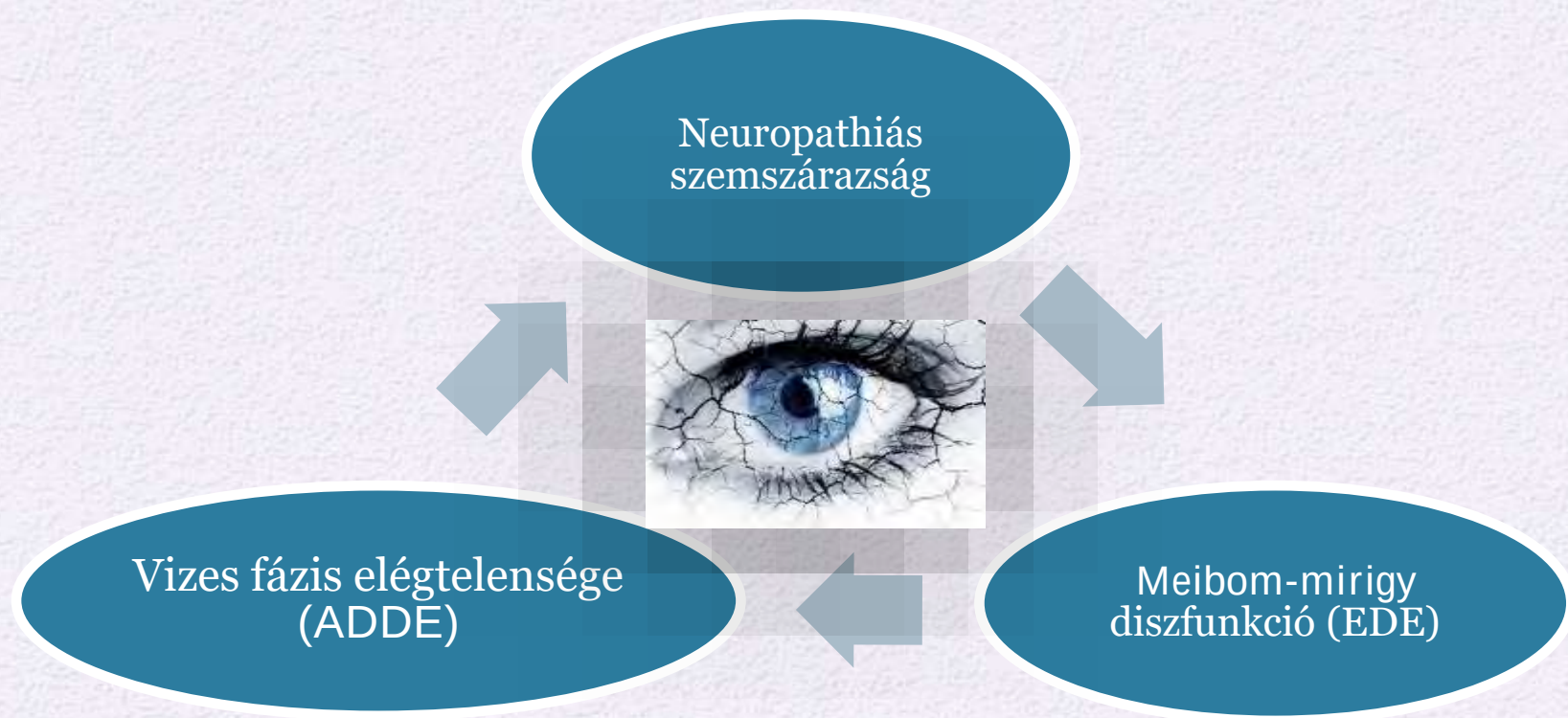


Források: Singh AG, Singh S, Matteson EL. *Rheumatology*. 2016;55:450–460. doi:10.1093/rheumatology/kév354.
Huang H et al. *Rheumatology*. 2021;60:4029–4038. doi:10.1093/rheumatology/keab364.

TUDOMÁNY A JOBB
BETEGELLÁTÁSÉRT

Kezelés

Szemszárazság összetevői



Sjögren-betegség: szemszárazság és könnypótlás



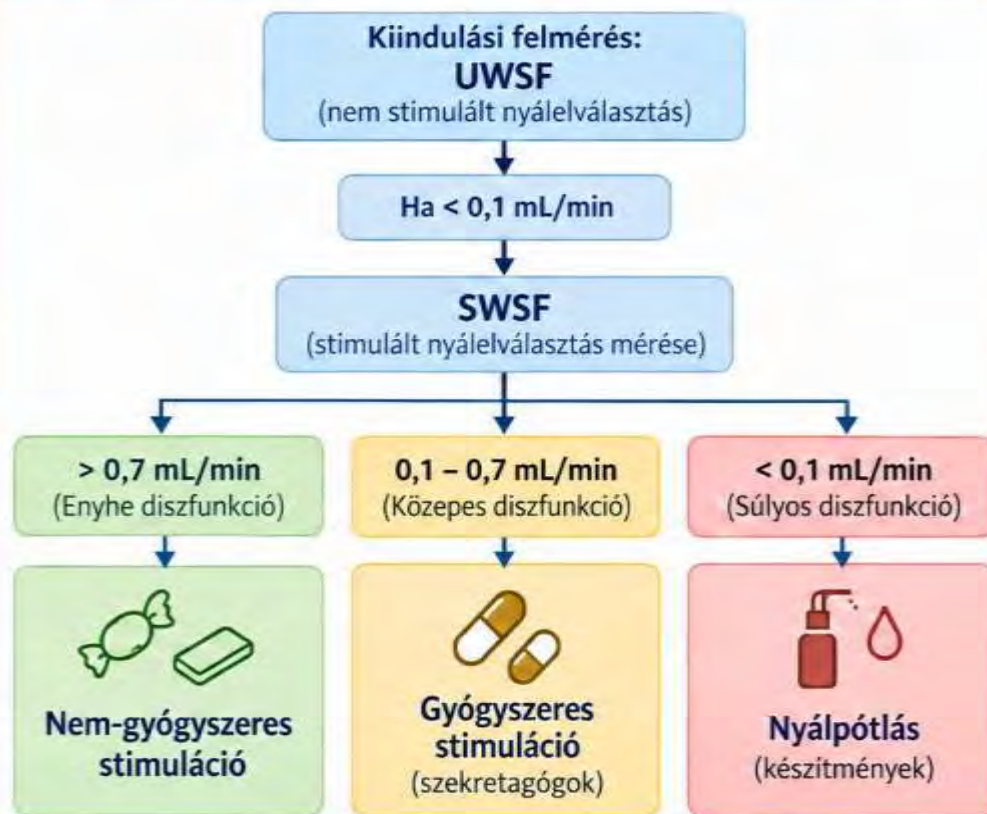
Mérd és kövesd: tünetek + fluorescein festődés + TBUT + Schirmer; az ozmolaritás kiegészítő biomarker, nem önálló döntési szabály.

Driver-alapú, egyénre szabott, kombinált kezelés

Sjögren's Foundation Ocular CPG (2022) - EULAR recommendations (2020) - TFOS DEWS III Management & Therapy (2025)

Sjögren-betegség: szájszárazság kezelése

1. NYÁLMIRIGY-FUNKCIÓ ÉS LÉPCSŐZETES STRATÉGIA



2. TERÁPIÁS MODALITÁSOK ÉS PREVENCIÓ



A. Nem-gyógyszeres stimuláció:

Cukormentes savanykás cukorkák, rágógumi (xilitol tartalommal)



B. Gyógyszeres stimuláció (per os szekretagógok):

Muszkarin-agonisták: pilocarpin (5 mg napi 3-4x) vagy cevimeлин; intolerancia esetén rescue terápia (NAC)



C. Nyálpótlás (súlyos mirigyhipofunkció / atrófia esetén):

Neutrális pH, karboximetil-cellulóz / mucin alapú gélek és spray-k, elektrolytok



D. Emelt szintű fogszuvasodás- és fertőzésmegelőzés:

Magas fluoridtartalmú fogkrém, szigorú orális higiéné, lokális antimikotikum ha orális candidiasis gyanúja áll fenn

Kit kezeljünk szisztémásan?

- **Legalább egy ESSDAI domén mérsékelt aktivitást mutat**
- **Legalább mérsékelt globális betegségaktivitás (ESSDAI >5)**

Szisztémás kezelés – szerek és indikációk

- **Hidroxiklorokin (HCQ):** fatigue, arthralgia/myalgia, bőrtünetek, enyhe szisztémás tünetek
 - Napi 5 mg/kg, szemészeti monitorozás szükséges
- **Glükokortikoidok:** akut/szubakut szisztémás fellángolások esetén, rövid kúrában
- **Metotrexát (MTX):** arthritis, bőrvasculitis
- **Azatioprin (AZA) / Mikofenolát-mofetil (MMF):** tüdő-interstitialis betegség (ILD), vese
- **Rituximab:** súlyos hematológiai szövődmény (thrombocytopenia, haemolyticus anaemia), vasculitis, CNS-érintettség, refrakter esetek
- **IVIG:** súlyos perifériás neuropathia, refrakter thrombocytopenia



Szisztémás kezelés – Sjögren-betegség

SZISZTÉMÁS
ÉRINTETTSÉG
FELMÉRÉSE

TERÁPIÁS
MEGKÖZELÍTÉS

ENYHE

fatigue, ízületi fájdalom,
bőrtünetek

Hidroxiklorokin (HCQ)
± alacsony dózisú
szteroid

KÖZEPES

arthritis, bőrvasculitis,
tüdőérintettség, vese

HCQ + szteroid +
immunszuppresszív
(MTX / AZA / MMF)

Nem megfelelő
válasz

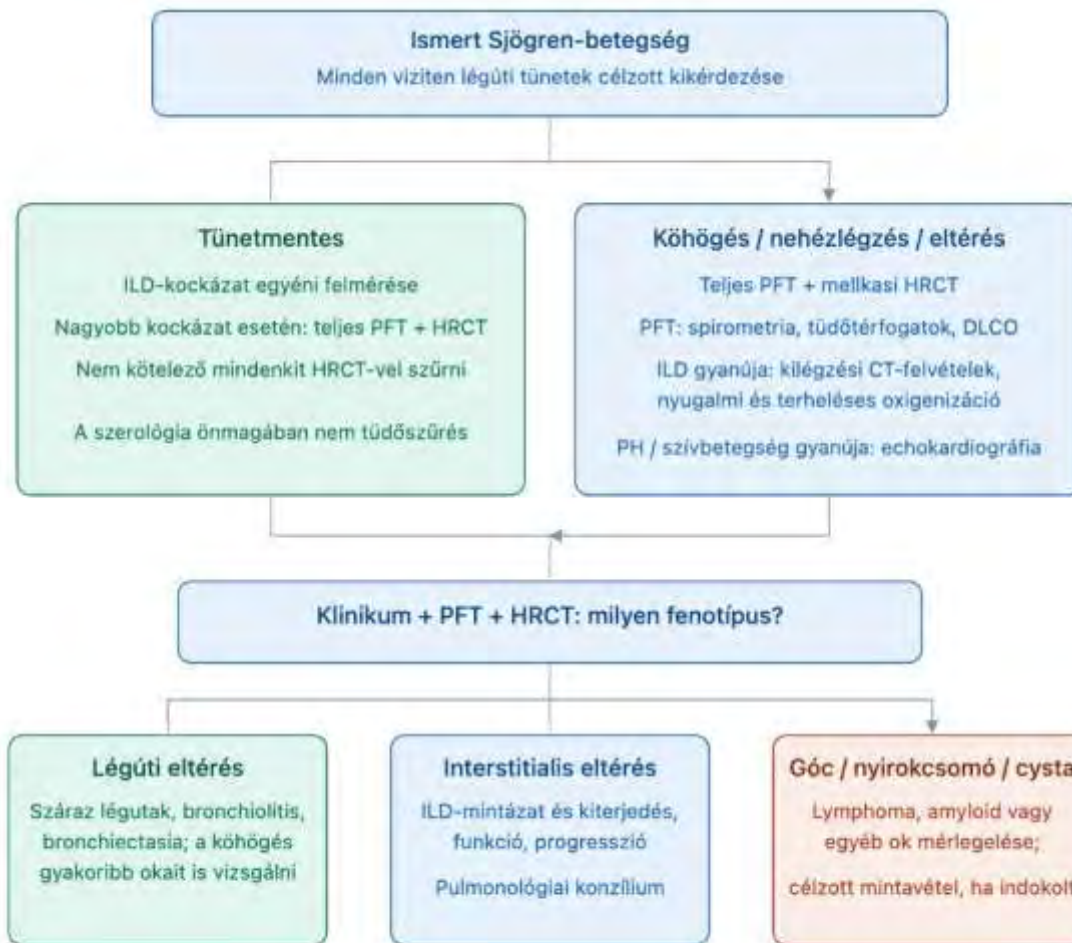
SÚLYOS

életveszélyes szervérintettség,
CNS, hematológiai

Rituximab
± szteroid

IVIG – súlyos perifériás
neuropathia, thrombocytopenia

Tüdőérintettség szűrése



BAL és tüdőbiopszia nem rutinvizsgálat; indikációjukat egyedileg,
szükség esetén multidiszciplinárisan kell eldönteni.

Tüdőérintettség kezelése



Sjögren-betegség: újabb terápiás lehetőségek

IMMUNOLÓGIAI
ISMERETEK
JOBB ELLÁTÁSÉRT

PÁCIENSEKÉRT
A JELENBEN
ÉS A JÖVŐBEN

CÉLOZOTT KEZELÉSEK | SZEMÉLYRE SZABOTT MEGKÖZELÍTÉS | JOBB BETEGKILÁTÁSOK

Klinikai keret



Tüneti kezelés
továbbra is
alapvető



Szisztémás
aktivitás:
ESSDAI



Személyre
szabás:
fenotípus +
biomarkerek

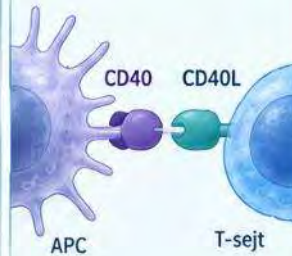
B-sejt / BAFF-APRIL tengely



- **ianalumab**
(BAFF-R; B-sejt-depléción)
- **telitacicept**
(BAFF + APRIL)

késői klinikai
fejlesztés

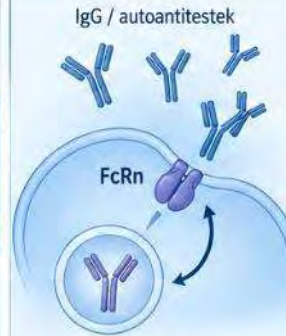
CD40-CD40L kostimuláció



- **dazodalibep**

fázis 3 program

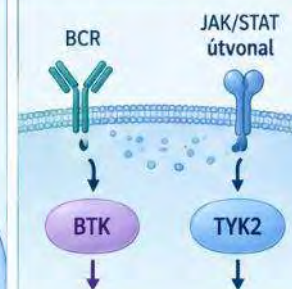
FcRn-gátlás



- **nipocalimab,**
efgartigimod

IgG / autoantitest-
csökkentés;
klinikai fejlesztés

Kinázgátlók



- **remibrutinib (BTK)**
- **deucravacitinib (TYK2)**

vizsgálati stratégia

Repurpozionált DMARD



- **leflunomid +**
hidroxiklorokin

pozitív fázis 2b adat



Üzenet:
a tüneti fókuszról
a célzott,
betegségmódosító
megközelítések felé

PONTOSABB CÉLOK.
SZEMÉLYRE SZABOTT
TERÁPIÁK.
JOBB JÖVŐ A
SJÖGREN-BETEGEKNEK.



Nem minden felsorolt kezelés engedélyezett Sjögren-betegségben; alkalmazás és hozzáférés országonként eltérő.



Válogatott irodalom

1. RMD Open. 2026;12:e004310. 2. The Lancet Rheumatology. 2026; PIIS2665-9913(26)00075-5. 3. Rheumatology Advisor: Sjögren Disease Emerging Treatments (2026).

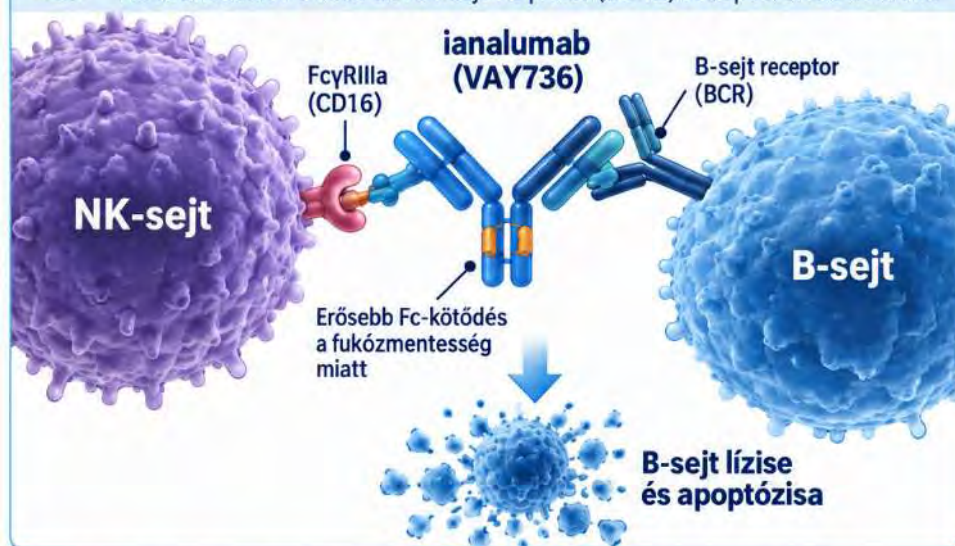
TUDOMÁNY
A BETEGEKÉRT

IANALUMAB (VAY736)

A ianalumab (VAY736) hatásmechanizmusa

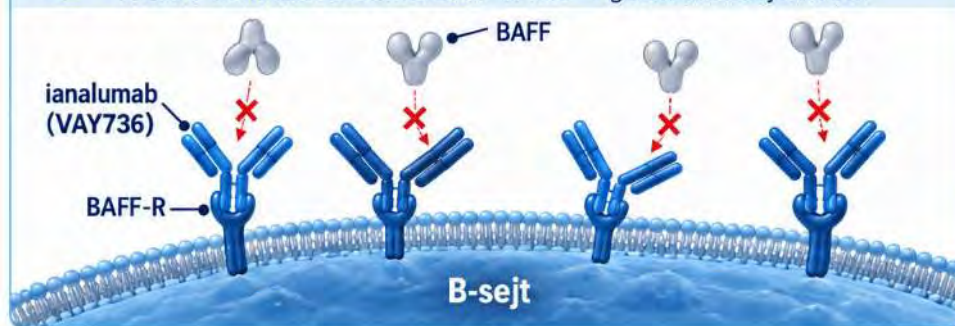
1 Fokozott ADCC – B-sejt-pusztulás

Az afukozilált Fc-rész az NK-sejt FcγRIIIa (CD16) receptorához kötődik.

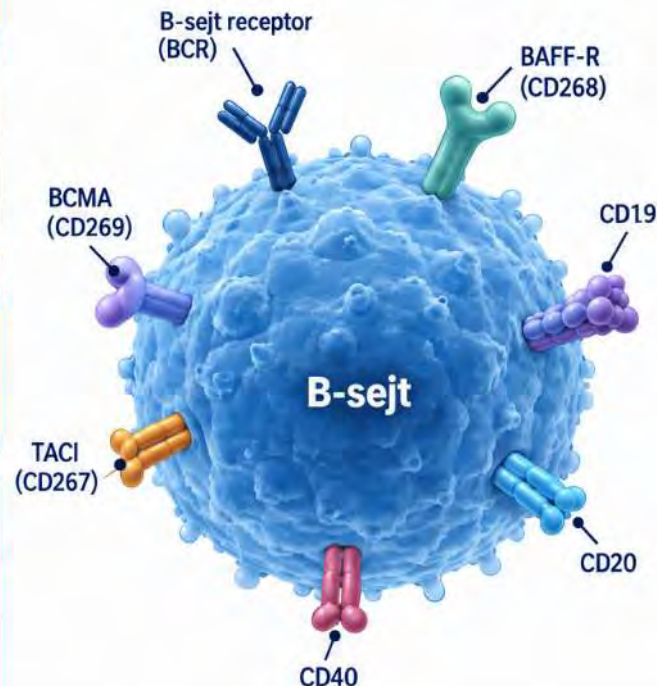


2 BAFF-R-gátlás – csökkent B-sejt-túlélés

A BAFF nem tud kötődni a BAFF-R-hez → gátolt túlélési jelátvitel.



A ianalumab által célzott B-sejt-felszíni receptorok



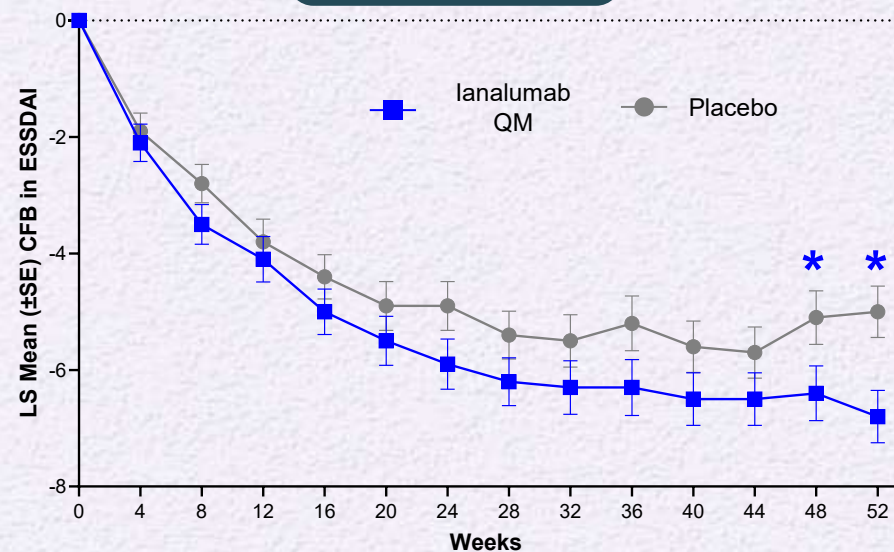
Főbb komponensek

- ianalumab (VAY736)**
Teljes humán, afukozilált anti-BAFF-R monoklonális antitest
- BAFF**
A TNF-családba tartozó B-sejt-aktiváló faktor
- BAFF-R (CD268)**
A BAFF receptor (célpontja az ianalumabnak)
- B-sejt receptor (BCR)**
Membránhoz kötött immunglobulin
- FcγRIIIa (CD16)**
Nagy affinitású Fc gamma receptor IIIa (az NK-sejteken)
- NK-sejt**
Az ADCC-t közvetítő effektor sejt
- B-sejt**
Célsejt

NEPTUNUS-1 és NEPTUNUS-2

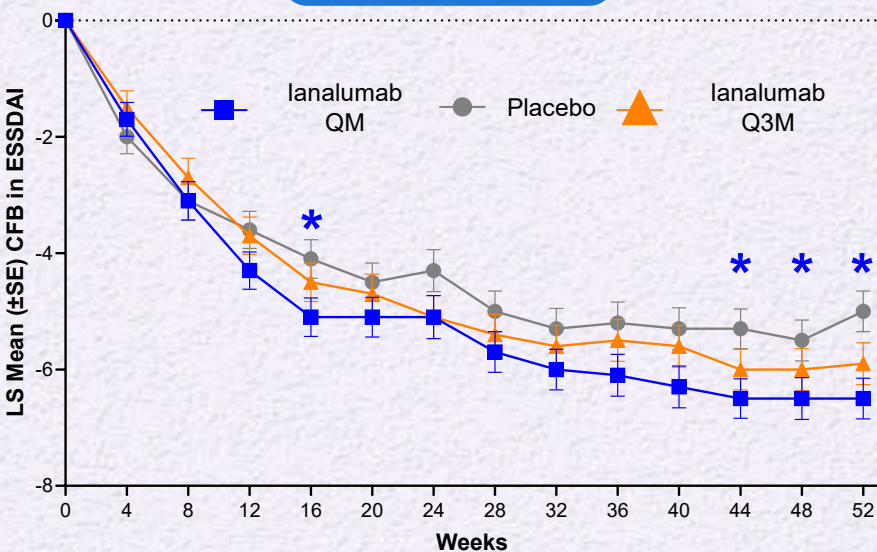
Ianalumab havi 300 mg szignifikánsan javította az ESSDAI csökkenés mértékét a 48. hétre a placebohoz képest

NEPTUNUS-1



Treatment	CFB in ESSDAI at Week 48**			
	LS mean (SE)	Δ LS mean (SE)	95% CI	p-value
Ianalumab QM (N=137)	-6.4 (0.47)	-1.3 (0.66)	(-2.6, 0.0)	0.0496
Placebo (N=138)	-5.1 (0.46)			

NEPTUNUS-2



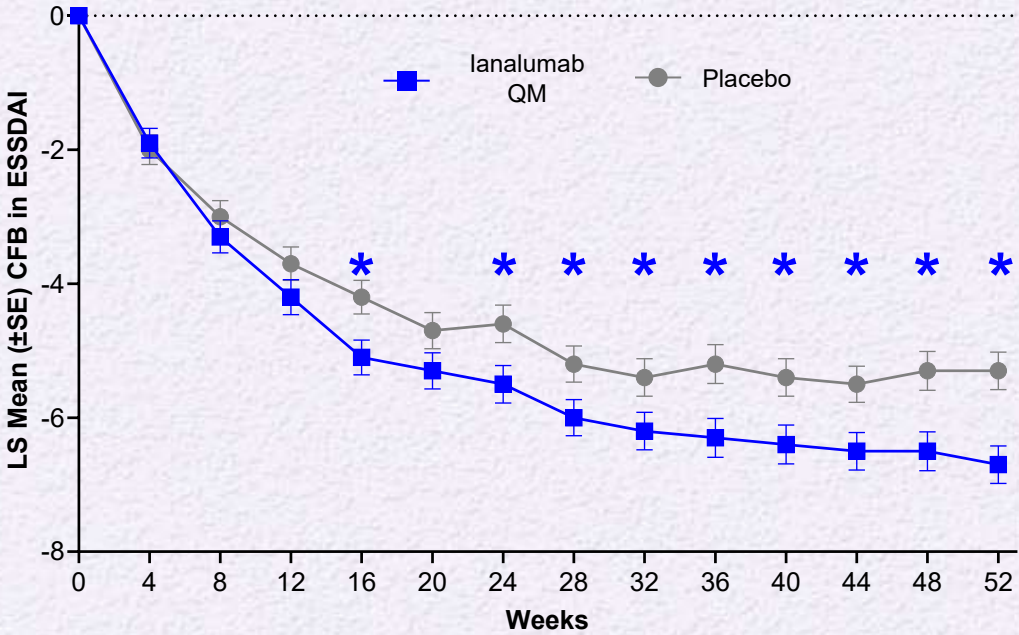
Treatment	CFB in ESSDAI at Week 48**			
	LS mean (SE)	Δ LS mean (SE)	95% CI	p-value
Ianalumab QM (N=168)	-6.5 (0.36)	-1.0 (0.51)	(-2.0, 0.0)	0.041
Ianalumab Q3M (N=167)	-6.0 (0.36)	-0.5 (0.51)	(-1.5, 0.5)	0.3413
Placebo (N=169)	-5.5 (0.35)			

*p<0.05. **ANCOVA model with study treatment, actual ESSDAI score stratum, and region as factors and baseline score as a covariate. ANCOVA, analysis of covariance; BL, baseline; CFB, change from baseline; CI, confidence interval; ESSDAI, EULAR Sjögren's Syndrome Disease Activity Index; LS, least squares; N, number of patients in each treatment group of the specified analysis set; n, number of patients with evaluable data; QM, monthly; Q3M, every 3 months; SE, standard error.

Ianalumab 300 mg/hó gyors és tartós ESSDAI redukciónak eredményezett a placebohoz képest az összesített adatokban

Ianalumab 300 mg monthly showed a **larger reduction in ESSDAI by Week 16**, which was **continued through Week 52**

NEPTUNUS-1 and NEPTUNUS-2 pooled data

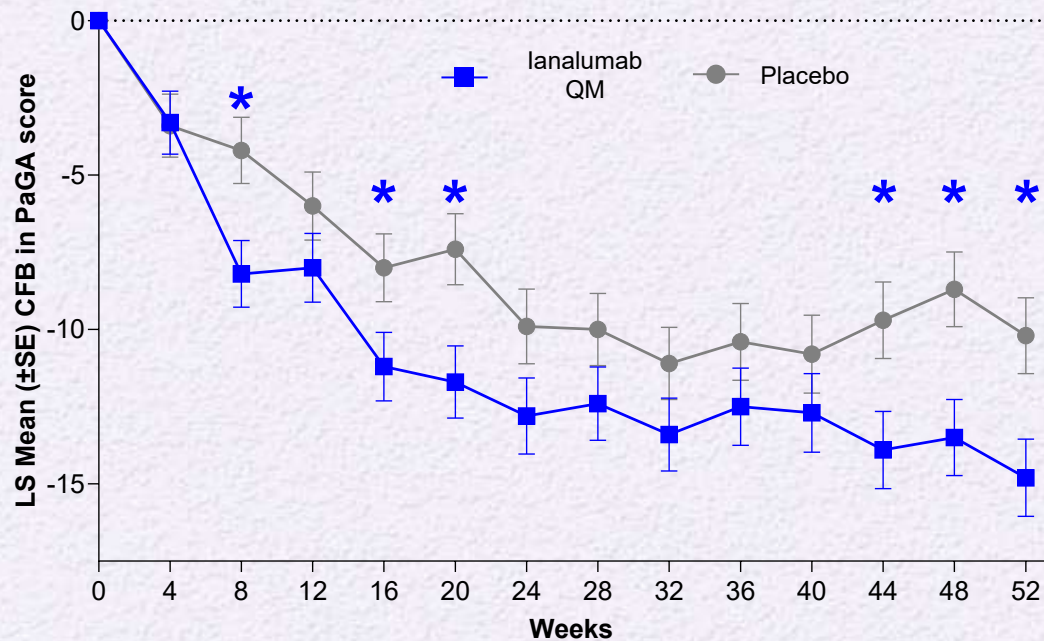


Treatment	CFB in ESSDAI at Week 48			
	LS mean (SE)	Δ LS mean (SE)	95% CI	p-value
Ianalumab QM (N=305)	-6.5 (0.29)	-1.2 (0.41)	(-2.0, -0.4)	0.0031
Placebo (N=307)	-5.3 (0.29)			

*p<0.05. **ANCOVA model with study treatment, actual ESSDAI score stratum, and region as factors and baseline score as a covariate
ANCOVA, analysis of covariance; BL, baseline; CFB, change from baseline; CI, confidence interval; ESSDAI, EULAR Sjögren's Syndrome Disease Activity Index; LS, least squares; N, number of patients in each treatment group of the specified analysis set; n, number of patients with evaluable data; QM, monthly; Q3M, every 3 months; SE, standard error.

Patient Global Assessment

NEPTUNUS-1 and NEPTUNUS-2 pooled data

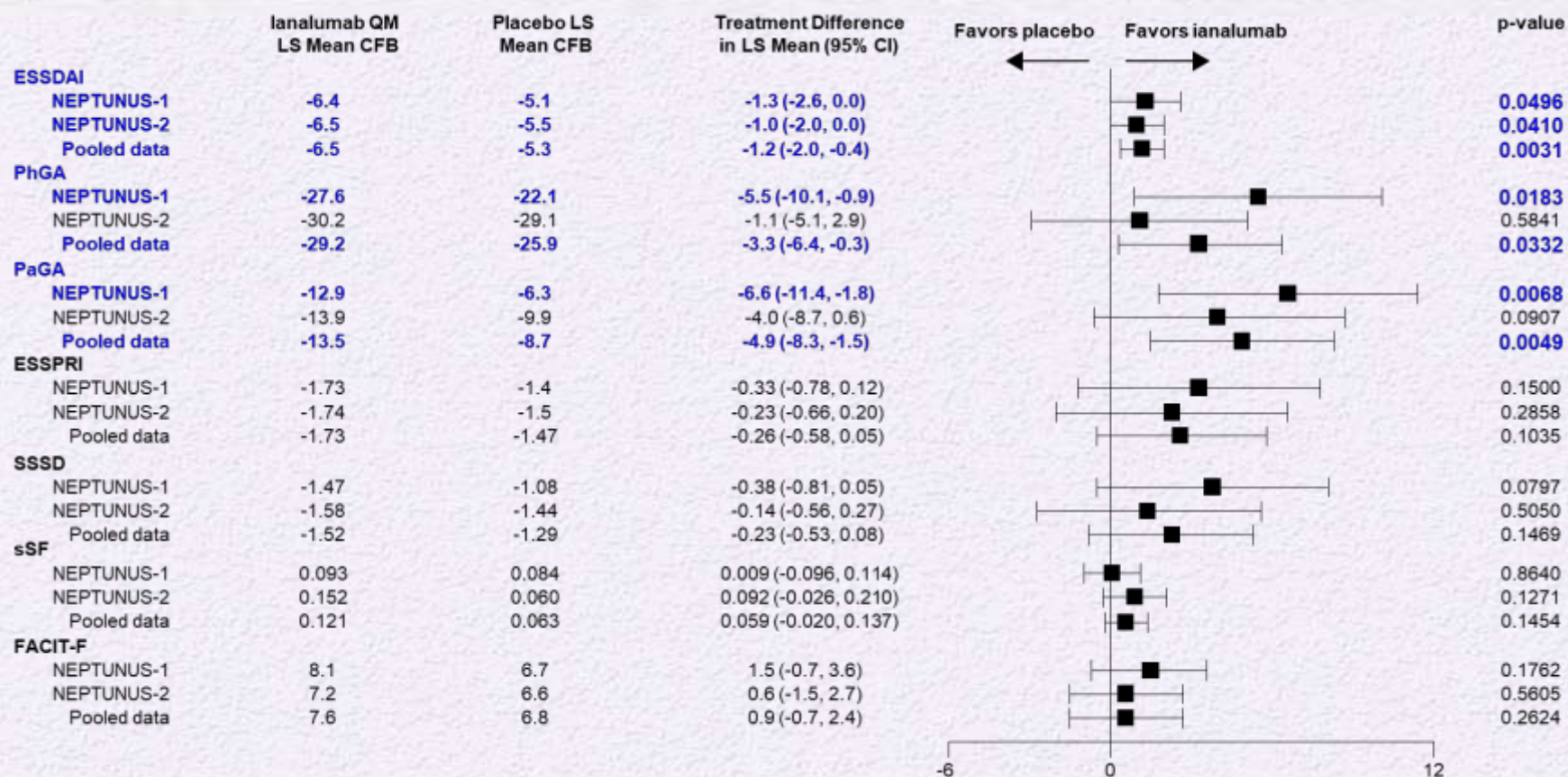


Treatment	CFB in PaGA score Week 48			
	LS mean (SE)	Δ LS mean (SE)	95% CI	p-value
Ianalumab QM (N=305)	-13.5 (1.23)	-4.9 (1.73)	(-8.3, -1.5)	0.0049
Placebo (N=307)	-8.7 (1.21)			

*Indicates a significant treatment effect observed with a nominal p -value of <0.05 .

BL, baseline; CFB, change from baseline; CI, confidence interval; LS, least squares; N, number of patients in each treatment group of the specified analysis set; n, number of patients with evaluable data; PaGA, patient global assessment; QM, monthly; Q3M, every 3 months; SE, standard error.

NEPTUNUS 1–2: további eredmények



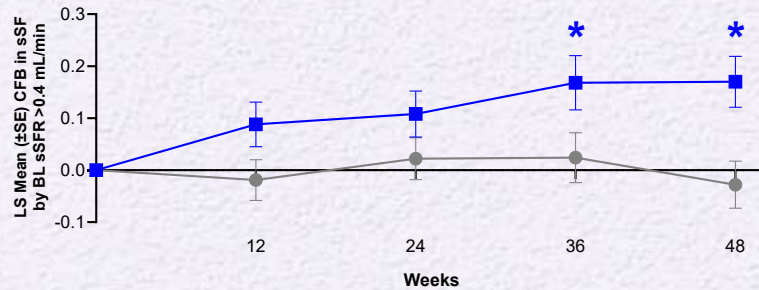
*Details in speaker notes.

CI, confidence interval; ESSDAI, EULAR Sjögren's Syndrome Disease Activity Index; ESSPRI, EULAR Sjögren's Syndrome Patient Reported Index; EULAR, European Alliance of Associations for Rheumatology; FACIT-F, Functional Assessment of Chronic Illness Therapy-fatigue; PaGA, Patient's Global Assessment; PhGA, Physician's Global Assessment; QM, monthly; Q3M, every 3 months; sSF, stimulated whole-salivary flow; SSSD, Sjögren's Syndrome Symptom Diary.

NEPTUNUS 1-2 Poolozott eredmények - nyálelválasztás

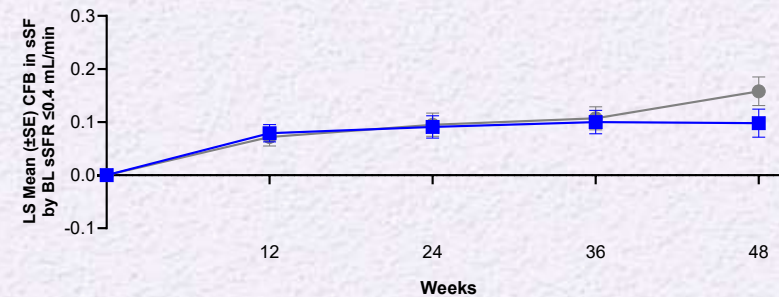
Flow rate

Patients with baseline **sSF** >0.4 mL/min



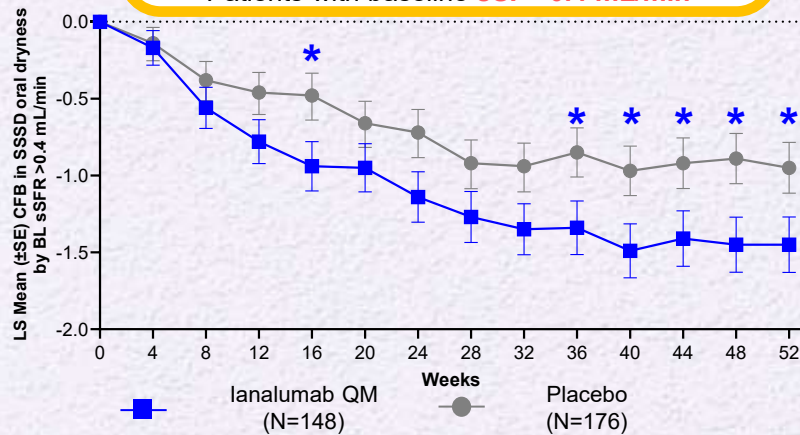
Flow rate

Patients with baseline **sSF** ≤0.4 mL/min



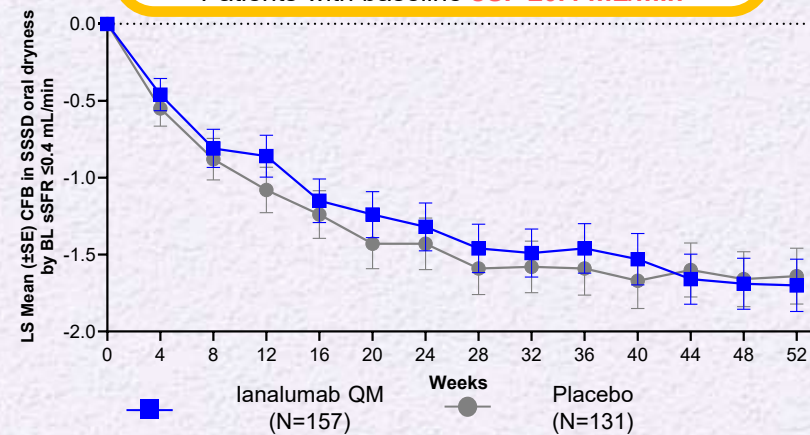
Oral dryness (SSSD)

Patients with baseline **sSF** >0.4 mL/min



Oral dryness (SSSD)

Patients with baseline **sSF** ≤0.4 mL/min



*Indicates a significant treatment effect observed with a nominal p -value of <0.05; #[0.4 mL/min = median of pooled BL data]
BL, baseline; sSF, stimulated whole-salivary flow; SSSD, Sjögren's Syndrome Symptom Diary.

Összefoglalás

- Nem ritka betegség
- Az érintetteknek pszichés problémákat is jelent
- A glandularis tünetek kezelése akár egyszerű lehet
- Az extraglandularis tünetek és a malignus lymphoma kialakulásának felismeréséhez fontos a rendszeres gondozás



This is Sjögren's...

"I look healthy on the outside, however my disease is attacking my internal organs and destroying me from the inside out"

"Sjögren's has started to attack my lungs and I have difficulty breathing and performing everyday tasks"

"I rarely smile or talk in public since my inability to produce saliva has caused embarrassing tooth decay"

"I lost my passion for dining out because Sjögren's has affected my ability to chew and digest most foods"

"Joint pain, aching muscles and inability to sleep is an everyday occurrence for me"

"My inability to produce tears causes extreme eye discomfort and makes me prone to chronic eye infections"

"This terrible disease sets a 'new normal' way of life, which is 'not normal' at all"

"I wake up each day hoping a treatment is developed that will allow me to live an active and normal life again"

Sjögren's ("SHOW-grins") is a systemic autoimmune disease that affects the entire body. Along with symptoms of extensive dryness, other serious complications include profound fatigue, chronic pain, major organ involvement, neuropathies and lymphomas.



www.sjogrens.org



Köszönöm a figyelmet!



Antitest atléták



Wine Run Mád 2025.10.04.