

Sjögren syndroma és myositisek aktuális ismeretei

Dr. Kovács László

SZTE Szent-Györgyi Albert
Orvostudományi Kar és Klinikai Központ,
Reumatológiai és Immunológiai Klinika

2025.01.16.

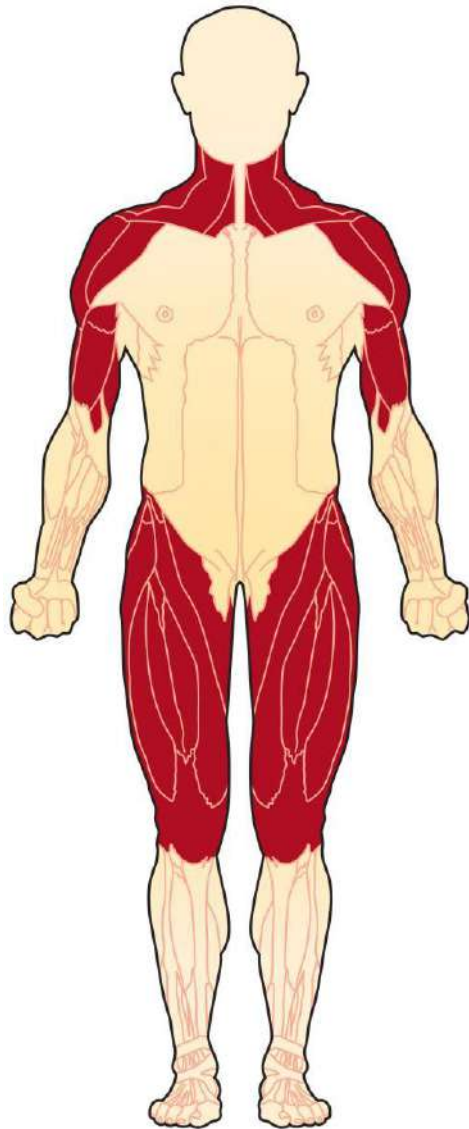
Myositisek (idiopathiás inflammatoricus myopathiák)

- ▶ Epidemiológia Magyarországon:
 - ▶ Incidencia 0,95/100.000 fő/év
 - ▶ Prevalencia 1-6/100.000 lakos
- ▶ Nemek aránya:
 - ▶ Alcsoportonként változó
 - ▶ Összességében nő:férfi=2-3:1
- ▶ Mortalitás:
 - ▶ 10 éves túlélés: 71%
- ▶ Relapsus ráta: 80% átlag 5 év alatt
- ▶ Mortalitás ill. terápia rezisztencia prediktorai:
 - ▶ Férfi, idősebb kor, ILD, dysphagia, diagnosztikus kérés, cancer-associated myositis, súlyosabb kezdeti izomgyengeség

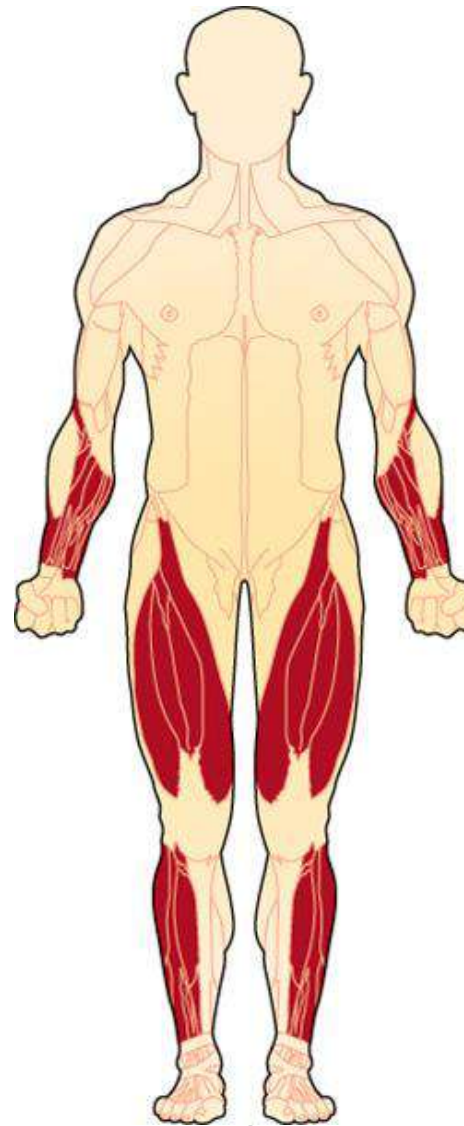
Klinikopathológiai klasszifikáció

- ▶ Polymyositis (PM)
- ▶ Dermatomyositis (DM)
- ▶ Juvenilis PM/DM
- ▶ Necrotizáló autoimmun myopathia (NAM)
- ▶ Zárványtestes myositis (IBM)
- ▶ Overlap myositis (OM)
- ▶ Tumor asszociált myositis (CAM)

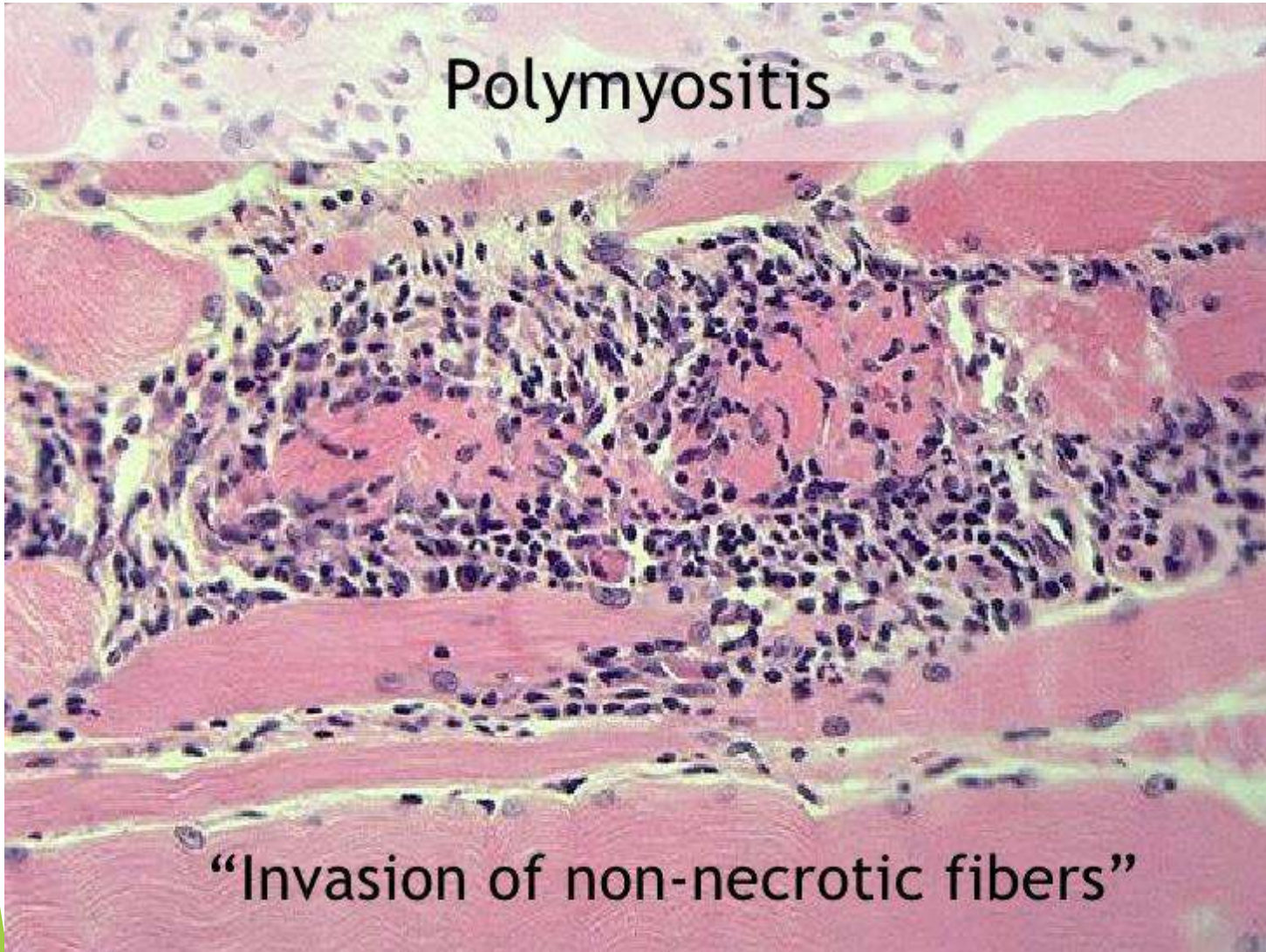
PM/DM



IBM

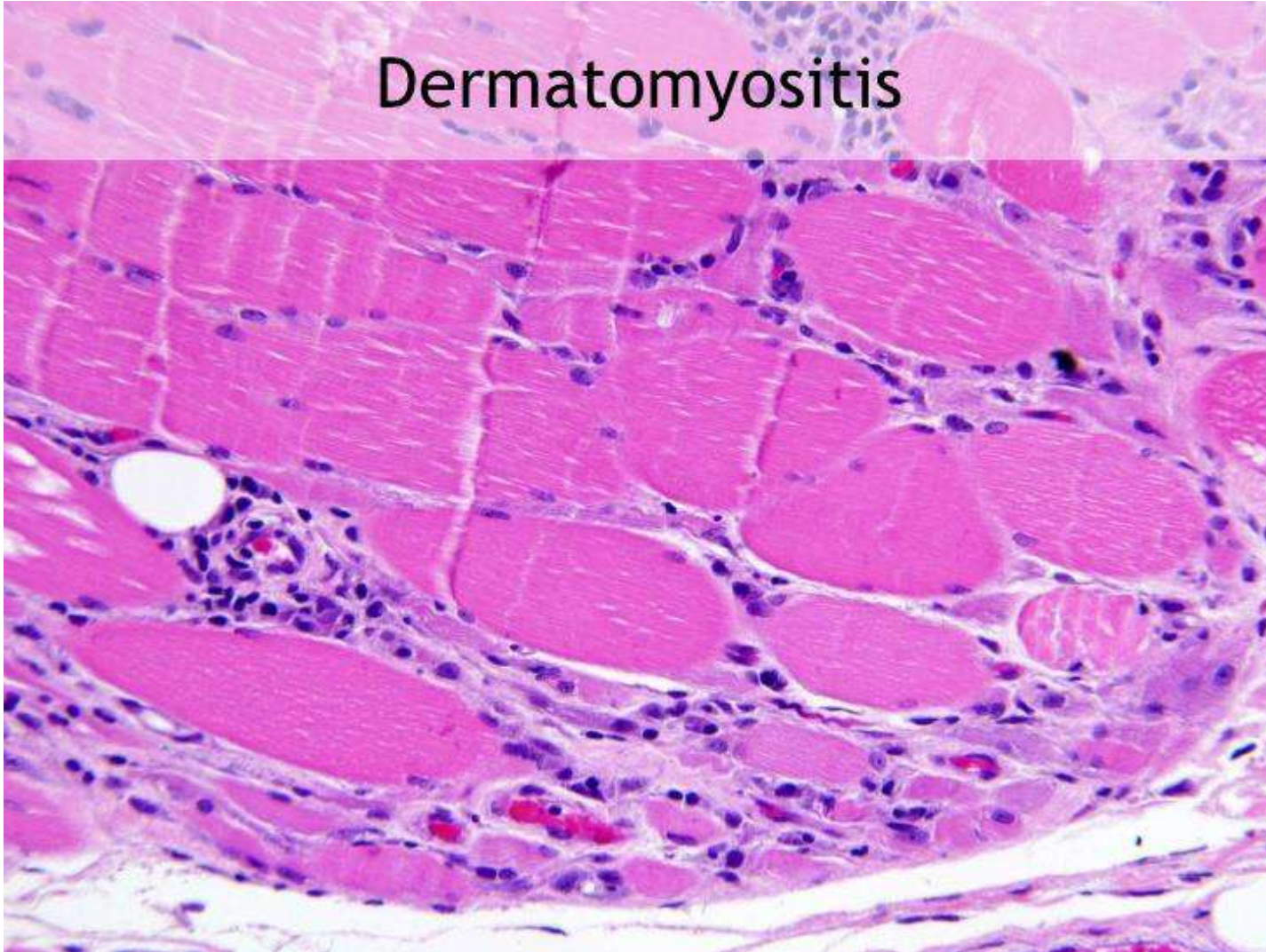


Polymyositis



“Invasion of non-necrotic fibers”

Dermatomyositis



Klinikum 1.

- ▶ Főleg a proximális izmok fokozódó gyengesége (vállak, combok, nyak).
- ▶ Kar fej fölé emelése (fésülködés, stb.), pulóver levétele, kabát felvétele nehezített vagy lehetetlen. Karok oldalirányú felemelése csökken.
- ▶ A járás kacsázó (gluteusok gyengesége). Guggolásból, székből felállás, ágyból felkelés, lépcsőn járás nehezített. Quadricepsek, térdflexorok gyors ütemű atrophiaja.
- ▶ A fejét nem tudja tartósan felemelt helyzetben tartani a beteg.

Klinikum 2.

- ▶ **Légzőizmok:**
 - ▶ Légszomj, köhögési képtelenség → pneumonia
- ▶ **Garatizmok, felső nyelőcsőizmok:**
 - ▶ Nyelési képtelenség, félrenyelés → fogyás, aspiráció, beszédképzési zavar (orrhang), étel nasalis regurgitációja /nasogastricus szonda, PEG/
- ▶ **Szívizom:**
 - ▶ Szívritmuszavar, szívelégtelenség, pericarditis, myocarditis (EKG, szívUH, endomyocardialis biopsia, szívizom MRI, PET-CT)



Izomatrophia myositis
következtében

Necrotizáló autoimmun
myositis



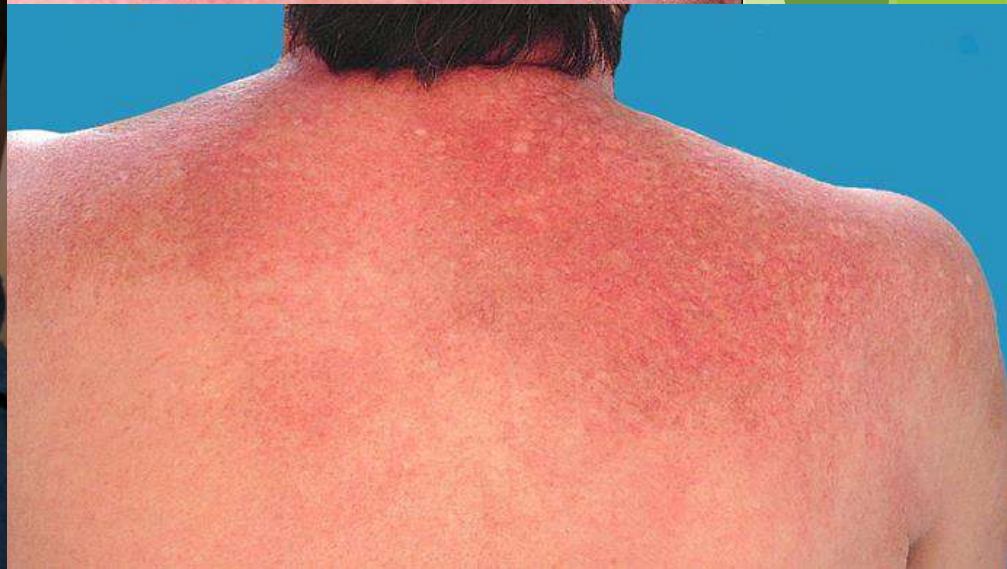
Dermatomyositis- Gotttron papula



Dermatomyositis- heliotrop rash



Dermatomyositis- V-jel, sál jel



„Ingujj-jel”



Ref:
ACR 2015 Abstract Number: 305
The “Sleeve Sign” in Dermatomyositis
Lahoutiharahdashti A et al

Dermatomyositis



Poikyloderma



Dermatomyositis- periungualis teleangiectasia



Dermatomyositis- calcinosis cutis



Arthritis IIM-ben



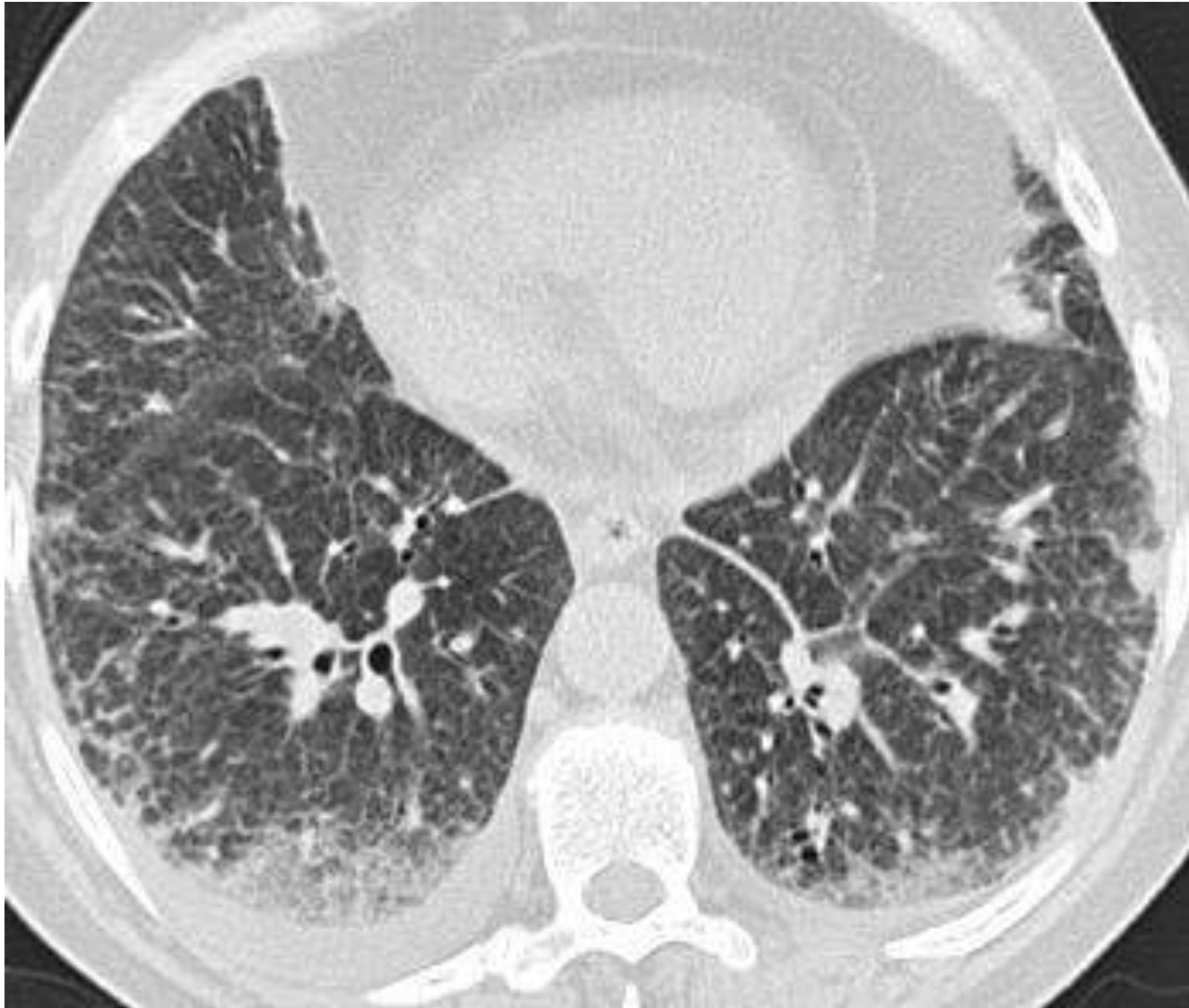
Sclerodactylia IIM-ben



Mechanic's hand- szerelő kéz



Interstitialis tüdőbetegség (ILD)



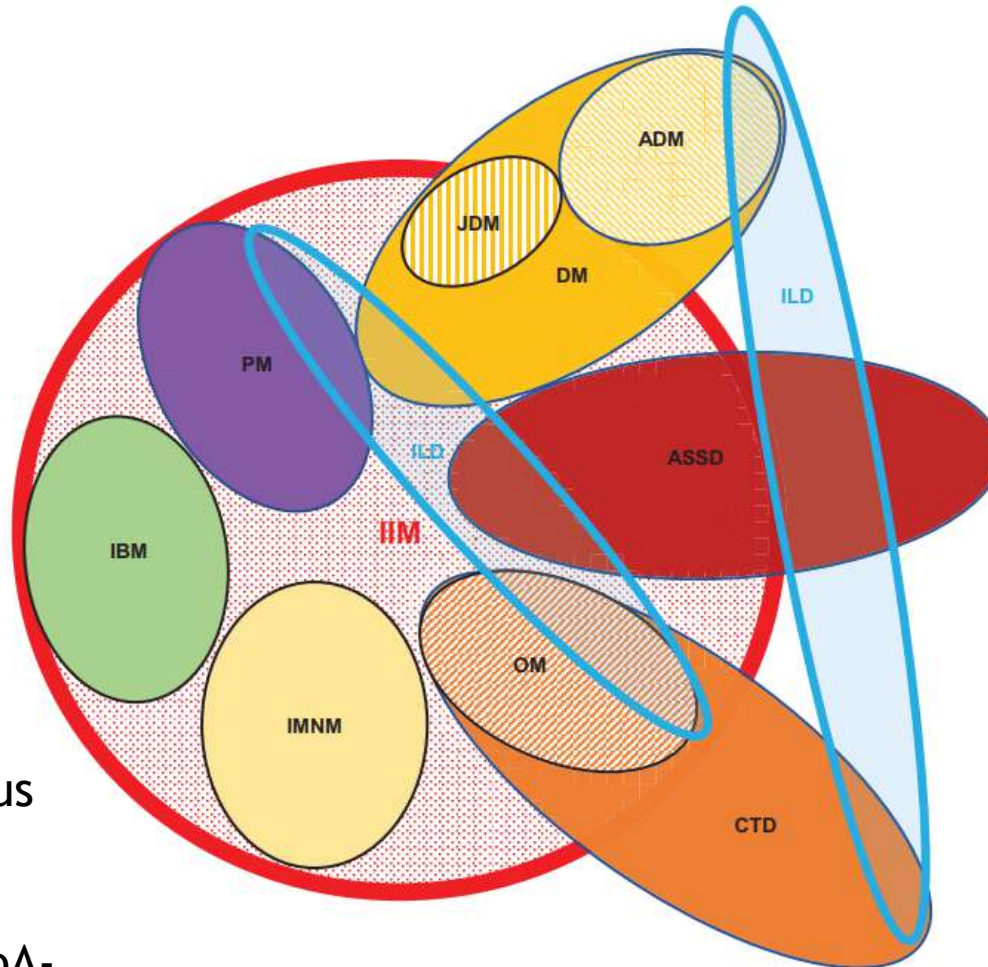
Antiszinetáz szindróma

- ▶ Myositis
- ▶ Polyarthrititis
- ▶ Interstitialis tüdőbetegség
- ▶ Raynaud-tünet
- ▶ Szerelőkéz
- ▶ Láz
- ▶ +/- Dermatomyositisnek megfelelő bőrtünetek
- ▶ Nagy recidiva-rizikó
- ▶ Steroid-dependencia
- ▶ Anti-t-RNS szintetáz antitestek (Anti-Jo1, -EJ, -OJ, -PL7, -PL12, -Zo, -Ha)

IIM-ek felosztása

DM-specifikus antitestek:

- Anti-MDA5
- Anti-TIF1- γ
- Anti-NXP2
- Anti-SAE
- Anti-Mi2



IMNM-specifikus antitestek:

- Anti-SRP
- Anti-HMGCoA-reduktáz

Szervi érintettségek antiszintetáz szindrómában és dermatomyositisben

	DM (n=405)	ASyS (n=649)	ASyS-DMskin (n=203)	ASyS-without- DMskin (n=446)	Adjusted P-value ^a		
					DM vs ASyS	DM vs ASyS-DMskin	ASyS-DMskin vs ASyS-without- DMskin
Myopathic muscle weakness, n (%)	350 (86)	549 (85)	178 (88)	371 (83)	0.468	0.758	0.175
DM-type cutaneous manifestations, n (%)							
Heliotrope rash	248 (61)	90 (14)	90 (44)	0 (0)	<0.001	<0.001	
Gottron's papules or sign	254 (63)	141 (22)	141 (70)	0 (0)	<0.001	0.152	
Violaceous rash	166 (41)	57 (9)	57 (28)	0 (0)	<0.001	0.004	
Erythroderma	37 (9)	15 (2)	15 (7)	0 (0)	<0.001	0.599	
Periorbital rash	97 (24)	38 (6)	38 (19)	0 (0)	<0.001	0.207	
V sign rash	124 (31)	28 (4)	28 (14)	0 (0)	<0.001	<0.001	
Shawl sign	133 (33)	18 (3)	18 (9)	0 (0)	<0.001	<0.001	
Extramuscular manifestations, n (%)							
Periungual erythema	148 (37)	110 (17)	56 (28)	54 (12)	<0.001	0.0503	<0.001
Calcinosis	22 (5)	13 (2)	9 (4)	4 (1)	0.0044	0.74	<0.001
Ulceration	28 (7)	8 (1)	4 (2)	4 (1)	<0.001	0.0272	0.0221
Vasculitis	11 (3)	2 (0.3)	0 (0)	2 (0.4)	0.0018	0.0552	0.533
Mechanic's hands	45 (11)	200 (31)	84 (41)	116 (26)	<0.001	<0.001	<0.001
Raynaud's phenomenon	55 (14)	252 (39)	90 (44)	162 (36)	<0.001	<0.001	0.109
Arthritis	64 (16)	312 (48)	101 (50)	211 (47)	<0.001	<0.001	0.679
Dysphagia	134 (33)	128 (20)	47 (23)	81 (18)	<0.001	<0.001	0.254
Alopecia	47 (12)	39 (6)	18 (9)	21 (5)	0.002	0.417	0.118
Interstitial lung disease	74 (18)	441 (68)	126 (62)	315 (71)	<0.001	<0.001	0.091
Cardiac involvement	9 (2)	46 (7)	19 (9)	27 (6)	<0.001	<0.001	0.233
CAM, n (%)	67 (17)	21 (3)	7 (3)	14 (3)	<0.001	<0.001	1

▶ Autoantitestek klinikai asszociációi DM-ben és IMNM-ben

- ▶ **Anti-MDA-5 DM:** gyakran amyopathiás, bőrfekélyek, palmaris papulák, alopecia, arthritis, rapidan progrediáló, életet veszélyeztető ILD
- ▶ **Anti-TIF-1 γ és anti-NXP2:** emelkedett rizikó malignitásra, **anti-NXP2:** dysphagia, cutan calcinosis
- ▶ **Anti-SAE:** dysphagia, malignitás rizikója magasabb, enyhébb lefolyású ILD

Anti-MDA5	Melanoma differentiation-associated protein 5	Severe skin manifestations (ulcerations) RP-ILD Inflammatory arthritis and arthralgia
Anti-TIF1	Transcriptional intermediary factor 1	Severe skin manifestations Mild muscular symptoms Dysphagia Malignancy
Anti-NXP2	Nuclear matrix protein 2	Calcinosis Muscle involvement Gastrointestinal symptoms Malignancy
Anti-Mi2	Nucleosome remodelling deacetylase complex	Classical cutaneous dermatomyositis Severe muscle involvement
Anti-SAE	Small ubiquitin-like modifier-activating enzyme	Classical cutaneous dermatomyositis Mild muscular symptoms Dysphagia ILD Malignancy
Anti-SRP	Signal recognition particle	Severe muscle involvement, including dysphagia and cardiac involvement
Anti-HMGCR	3-hydroxy-3-methylglutaryl coenzyme A reductase	Severe muscle involvement

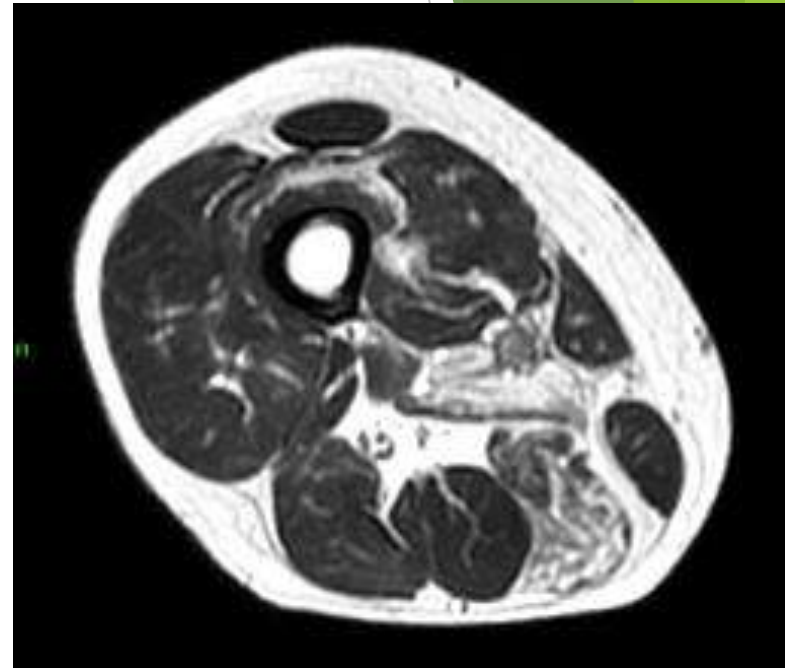
Az izombiopsia jelentősége

- ▶ IBM kizárása, ami steroidra nem reagál
- ▶ Nem immunmediált izombetegségek kizárása (dystrophiák), mert ezek sem reagálnak steroid, ill. egyéb immunszuppresszív kezelésre
- ▶ Biopsia elvégzése polymyositis esetén **kötelező!**
- ▶ Problémák:
 - ▶ Befolyásolja a steroid kezelés, nem korrelál a klinikai képpel, a betegség gyakran foltos jelleggel manifesztálódik - megoldás MRI, teljes immunhisztokémia elérhetősége, neuropathológusok limitált száma, nem spec. eltérések

A képalkotó vizsgálatok jelentősége

▶ MRI:

- ▶ T2/STIR: az izomban oedema jelzi a gyulladást
- ▶ T1: a zsíros infiltráció krónikus sérülést jelez
- ▶ MRI STIR szekvencia szenzitívebb, de kevésbé specifikus, mint az izombiopsia
- ▶ Az izomkárosodás radiológiai mintázata segít meghatározni a betegség szubtypusát:
 - ▶ Foltos érintettség DM-ben fordul elő, valamint fascia és subcutan oedema
 - ▶ Combfejítő izom érintettség IBM-ben van
 - ▶ NAM-ban gyakran érintett a medence és az adductor izmok, melyek relatíve megkíméltek DM-ben



A képalkotó vizsgálatok jelentősége

▶ Ultrahang:

- ▶ Könnyen elérhető és költséghatékony képalkotó eszköz IIM-ben
- ▶ Magas szenzitivitású a biopsia helyszínének detektálásában
- ▶ Akut esetben: enyhe echogenitás fokozódás, normál/növekedett izomtömeggel (oedema)
- ▶ Krónikus esetben: fokozott echogenitás, csökkent izomtömeg (atrophia)
 - ▶ Fascia elvékonyodás (fasciitis) DM-re típusos
 - ▶ IBM-ben magasabb echogenitás látható a m. flexor digitorum profundus területén

Myositis-specifikus autoantitestek

- ▶ **NAM** esetén magas a szeropozitivitás, kb. 40%-ban **anti-SRP** és 25%-ban **anti-HMGCR** pozitivitás látható
- ▶ Az anti-HMGCR pozitív NAM betegek több, mint 75%-ában volt statin expozíció
- ▶ Statin naív betegek anti-HMGCR pozitivitással a terápiára rezisztensebbek

Kezelés - izomtünetek

- ▶ **1. vonal:** corticosteroid ~1 mg/kg/nap methylprednisolon (súlyos esetben iv. indukció)
- ▶ **1. vonal:** azathioprin (Imuran) 2-3 mg/kg/nap, methotrexat, DM-ben chloroquin
- ▶ **Súlyos myopathia első vonal (iv. GCS mellett): iv. immunglobulin 2g/kg/hónap**
 - ▶ RCT: 78,7% válasz vs 43,8% placebo
 - ▶ 6 hónap majd dóziscsökkentés, elhagyás
- ▶ **Súlyos myopathia 2. vonal: rituximab**
 - ▶ RIM vizsgálat: 88% válasz + steroid-csökkentés
 - ▶ Autoantitest-pozitivitás - anti-SRP különösen
 - ▶ Overlap szindrómák

Refrakter esetek kezelése

- ▶ **Iv. cyclophosphamid**
 - ▶ Elsősorban ILD esetén
 - ▶ Izomerő javul: 52/42 (81%)
- ▶ **Mycophenolát mofetil**
 - ▶ Izom- és tüdőérintettség esetén is
- ▶ **Calcineurin inhibitorok**
 - ▶ Tacrolimus, cyclosporin (tacrolimus hatékonyabb?) 87% javulás
- ▶ **JAK inhibitorok (tofacitinib):** súlyos DM (anti-MDA-5), refrakter cutan manifesztációk és calcinosis, ILD
- ▶ **Többszörös kombinációk** (IVIG + RTX + MMF vagy MTX + JAKi + AZA/RTX)

	Systemic Sclerosis	Myositis	MCTD	Rheumatoid Arthritis	Sjögren's
First-line ILD therapy	<p>Preferred</p> <p>Mycophenolate[†] Tocilizumab Rituximab</p>	<p>Mycophenolate[†] Azathioprine Rituximab CNI</p>	<p>Mycophenolate[†] Azathioprine Rituximab</p>	<p>Mycophenolate[†] Azathioprine Rituximab</p>	<p>Mycophenolate[†] Azathioprine Rituximab</p>
Additional options	<p>Cyclophosphamide Nintedanib Azathioprine</p>	<p>JAKi Cyclophosphamide</p>	<p>Tocilizumab Cyclophosphamide</p>	<p>Cyclophosphamide</p>	<p>Cyclophosphamide</p>
+ Glucocorticoids	<p>Strong recommendation against GCs</p>	<p>Short-term GCs*</p>	<p>Short-term GCs*</p>	<p>Short-term GCs*</p>	<p>Short-term GCs*</p>

People with progression of ILD on first ILD therapy*

- Strong recommendation *against*
- Conditional recommendation *against*
- Conditional recommendation

Add or Switch Therapy[†]

	Systemic Sclerosis	Myositis	MCTD	Rheumatoid Arthritis	Sjögren's
Therapy Options	<p>Mycophenolate Rituximab Nintedanib[†] Tocilizumab Cyclophosphamide AH SCT referral at experienced center</p>	<p>Mycophenolate Rituximab CNI Nintedanib[†] Cyclophosphamide IVIG JAKi[§]</p>	<p>Mycophenolate Rituximab Nintedanib[†] Tocilizumab Cyclophosphamide IVIG</p>	<p>Mycophenolate Rituximab Nintedanib[†] Tocilizumab Cyclophosphamide Pirfenidone</p>	<p>Mycophenolate Rituximab Nintedanib[†] Cyclophosphamide</p>
Additional Considerations	<p>Strong against long-term GCs</p>	<p><u>Against</u> long-term GCs[¶]</p>	<p><u>Against</u> long-term GCs[¶]</p>	<p><u>Against</u> long-term GCs[¶]</p>	<p><u>Against</u> long-term GCs[¶]</p>
<p>Referral for lung-transplant evaluation at appropriate time for progressive disease</p>					

Sjögren syndroma (SS) 2025

- ▶ Sjögren disease?
- ▶ Primer és szekunder Sjögren szindróma helyett: overlap

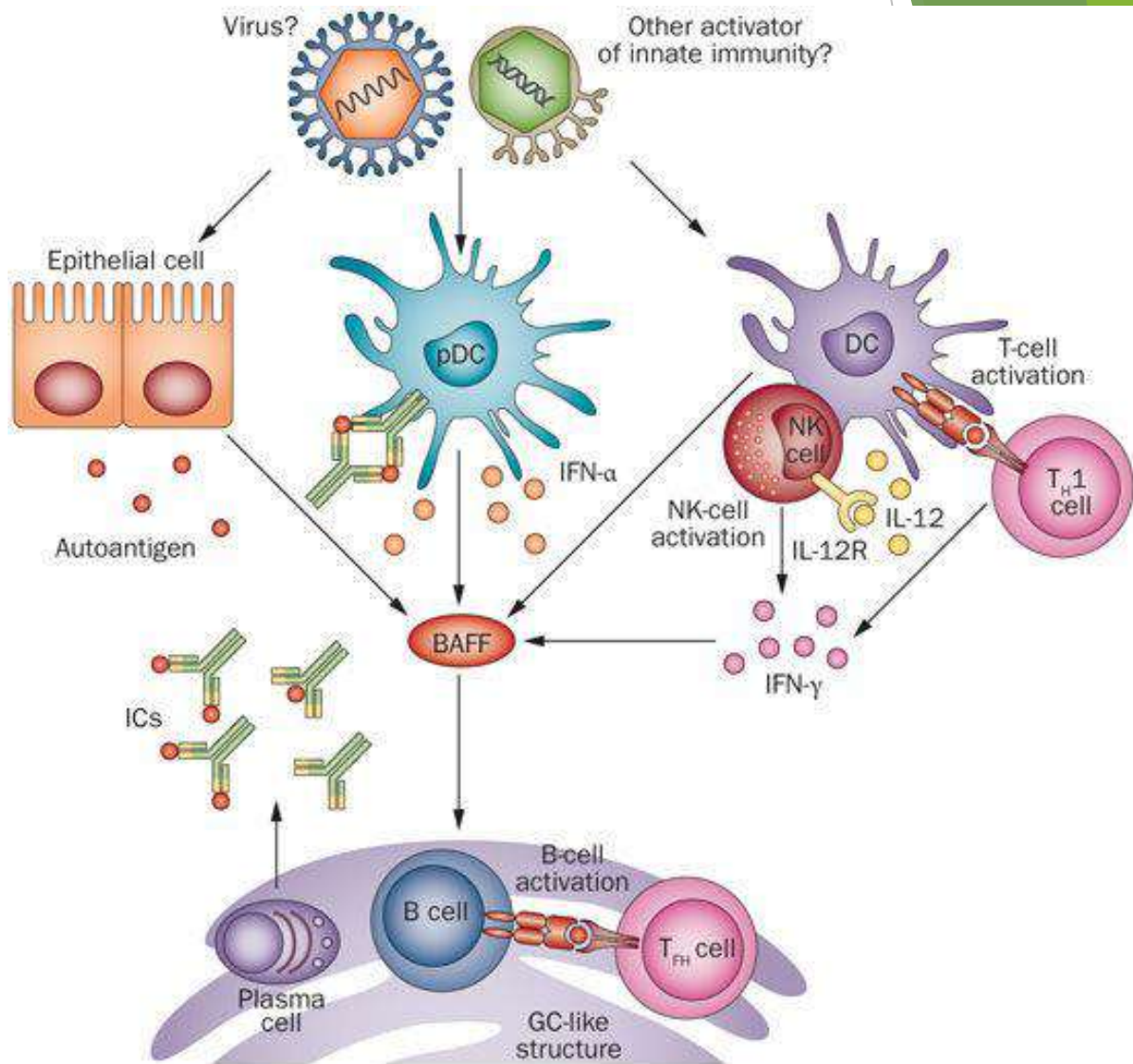
A Sjögren syndroma kialakulásának fő pathofiziológiai folyamatai

Endogén tényezők:

- ▶ Genetikai fogékonyság (HLA-B8, -DR3)
- ▶ Hormonok (ösztrogén)

Exogén faktorok:

- ▶ Gyógyszerek
- ▶ UV-sugárzás
- ▶ Vírusok: EBV, CMV, HSV, HIV, HTLV-1, Coxsackie A13, B4, Parvovírus B19, HCV



A Sjögren syndroma klinikuma

- ▶ **Lokális glandularis** tünetek (szem-, szájszáradás)
- ▶ **További glandularis** tünetek (pharyngitis, laryngitis, bronchitis, vaginitis sicca, gastrointestinalis)
- ▶ **Extraglandularis (periepithelialis)** tünetek (bronchiolitis-ILD, tubulointerstitialis nephritis, cholangio-hepatitis)
- ▶ **Extraglandularis (extraepithelialis)** tünetek
 - ▶ Polyarthritus, Raynaud jelenség
 - ▶ Vasculitis, glomerulonephritis, polyneuropathia, cytopeniák, hepatosplenomegalia, általános tünetek
 - ▶ RF-poz, hypocomplementaemia, paraproteinaemia, cryoglobulinaemia
- ▶ **Lymphoma**

Lymphoma Sjögren syndromában

- ▶ **Malignus, non-Hodgkin B-sejtes lymphoma (NHL).** Gyakorisága 44-szer nagyobb, mint az átlag népességben.
- ▶ Szövettan: többnyire low-grade, ezek többsége **MALT** (mucosa-associated lymphoid tissue) lymphoma
- ▶ Lokalizáció: **többnyire extranodalis** (parotis > gyomor > bronchus), ritkábban nodalis (nyaki > supraclavicularis > axillaris)
- ▶ Kimenetel: nagyobb részt gyógyítható. Többnyire chemo- ill. chemo+radiotherápiát igényel. Halálozás: kb. 25%.
- ▶ Fontos: parotis, nyirokcsomók rendszeres, alapos ellenőrzése. Szokatlan tünet (gyomorpanasz, légúti tünet, fogyás, stb.) esetén gondolni kell malignus lymphomára!

SS- a fokozott NHL kockázat esetei

- ▶ Tapintható purpura, cutan vasculitis
- ▶ Monoclonalis gammopathia
- ▶ Perzisztáló parotis duzzanat
- ▶ Lymphadenopathia
- ▶ Perifériás neuropathia
- ▶ Glomerulonephritis
- ▶ Hypocomplementaemia
- ▶ Cryoglobulinaemia
- ▶ Hepato- splenomegalia

Új kritériumrendszer (primer SS)

- ▶ **2016 American College of Rheumatology/European League Against Rheumatism classification criteria for primary Sjögren's syndrome: A consensus and data-driven methodology involving three international patient cohorts.**
- ▶ Shiboski CH, Shiboski SC, Seror R, et al; International Sjögren's Syndrome Criteria Working Group.
- ▶ *Ann Rheum Dis.* 2017;76(1):9-16. doi: 10.1136/annrheumdis-2016-210571.

ACR/EULAR classification criteria: primary Sjögren syndrome

- ▶ The ACR/EULAR classification of primary Sjögren syndrome applies to any individual who: meets the inclusion criteria, does not have any conditions listed as exclusion criteria, and has a score of ≥ 4 when the weights from the 5 following criteria items are summed:

Item	Score
▶ Labial salivary gland with focal lymphocytic sialadenitis and focus score of ≥ 1 foci/4 mm ²	3
▶ Anti-SSA/Ro-positive	3
▶ Ocular Staining Score ≥ 5 (or van Bijsterveld score ≥ 4) in at least 1 eye ¶	1
▶ Schirmer's test ≤ 5 mm/5 min in at least 1 eye	1
▶ Unstimulated whole saliva flow rate ≤ 0.1 mL/min	1

EULAR ajánlás (2019)

- ▶ **EULAR recommendations for the management of Sjögren's syndrome with topical and systemic therapies.**

Kezelési lehetőségek

▶ Hydroxy-chloroquin

- ▶ Arthralgia, purpura (nem-cryoglobulinaemiás)* - kontrollált vizsgálat: gamma-globulinszintet csökkenti

▶ Methotrexát

- ▶ Arthritis, myositis*

▶ Azathioprin, mycophenolát mofetil

- ▶ Steroid-spóroló: ILD, cytopenia, myositis, vasculitis, mononeuritis multiplex*

▶ Leflunomid

- ▶ Arthritis*. RCT (21 beteg): ESSDAI ↓

*Empirikus, más autoimmun betegségek példája, esetismertetések alapján

Kezelési lehetőségek

▶ Cyclophosphamid

- ▶ Glomerulonephritis, mononeuritis multiplex, súlyos ILD, demyelinizációs központi idegrendszeri érintettség, cryoglobulinaemiás vasculitis*

▶ Intravénás immunglobulin

- ▶ Acut vagy chronicus demyelinizációs polyneuropathia (GBS, CIDP), súlyos motoros (axonalis) ill. ataxiás (ganglionitis) polyneuropathia*
- ▶ Refrakter myositis*

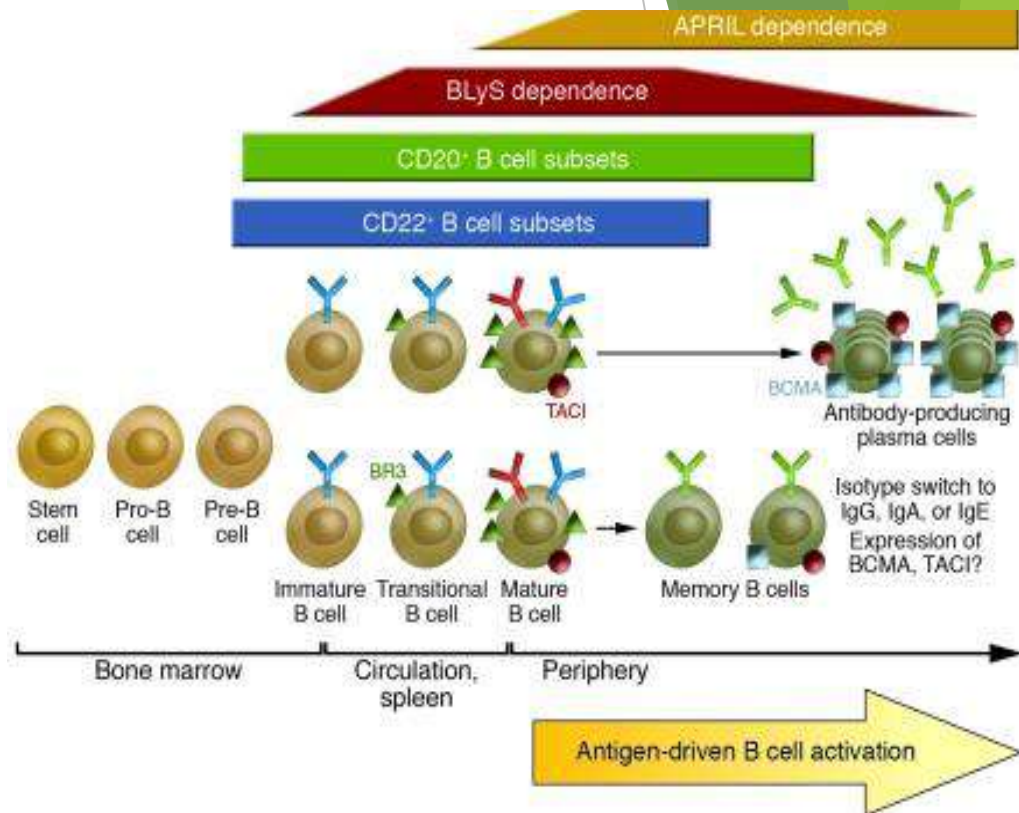
*Empirikus, más autoimmun betegségek példája, esetismertetések alapján

Rituximab

- ▶ 4 RCT - TEARS, TRACTISS...
- ▶ Más végpontok, eredmények
- ▶ A nyálmirigyek struktúrájára és funkciójára is pozitív hatással van
- ▶ A szubjektív sicca tünetek és a fáradékonyság a VAS skálán 30%-al csökkentek
- ▶ Szisztémás tünetek nem (enyhe ill. közép súlyos esetek voltak beválogatva)
- ▶ Hatékony lehet: cryoglobulinaemiás vasculitis, cytopenia, myositis, ILD, súlyos neuropathia vagy demyelinizációs kp-i idegrendszeri manif.

További lehetőségek a terápiában

- ▶ Belimumab + rituximab kombinált th.
 - ▶ Kiindulási BAFF érték összefügg a B-sejt repopuláció megjelenésével
 - ▶ Anti-CD20 mellett RF-termelő klónok aktivitása fokozódik (nem teljes depléció - fokozott fogékonyság BAFF-ra)
 - ▶ Biokémiai hatás, nem-szignifikáns klinikai hatás (ESSDAI) vs monoterápia
- ▶ Anti-BAFFR antitest ivalumab (sikeres fázis II)



További lehetőségek a terápiában

▶ FcRn gátlása

- ▶ Immunglobulinok rendszeres sejten belüli körforgását szakítja meg
- ▶ Keringő Ig-szint csökken
- ▶ Nipocalimab, efgartigimod

▶ TNF-gátlás, tocilizumab

- ▶ (Kisebb) kontrollált vizsgálatok: nem hatékony

▶ Anifrolumab, JAK-gátlók

- ▶ Folyamatban

▶ Ko-stimuláció gátlás

- ▶ **Abatacept:** 2 kontrollált vizsgálat: némi hatékonyság (ESSDAI numerikusan, Ig- és RF-szint csökken) de nem szignifikáns
- ▶ **Iscalimab:** anti-CD40: sikeres fázis II

