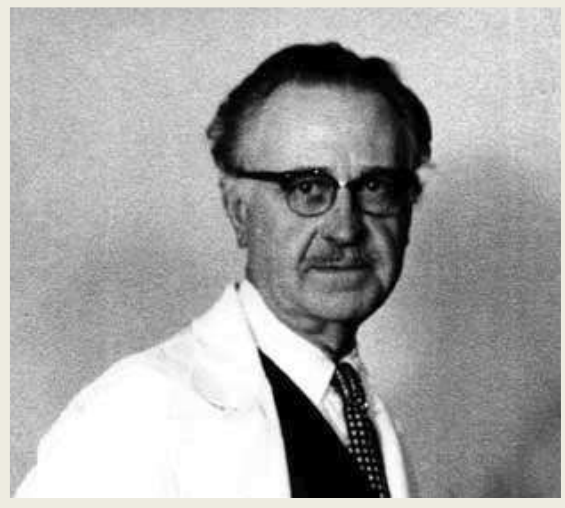


*II Curs de Malalties Autoimmunes 2014*  
Societat Catalana de Reumatologia



***Síndrome de Sjögren primària: aplicabilitat dels criteris SICCA***

Hèctor Corominas

Hospital Moisès Broggi, Sant Joan Despí – Hospital General de L'Hospitalet



# CONFLICTE D'INTERESSOS



*amic de les organitzadores*

## ÍNDEX

- \* *Generalitats*
- \* *Etiopatogènia*
- \* *Laberint dels Criteris de Classificació*
- \* *EU-EEUU vs SICCA ACR*
- \* *Noves dianes terapèutiques*

La síndrome de Sjögren primària és una malaltia sistèmica caracteritzada per la destrucció de glàndules exocrines de manera progressiva, produint clínicament queratoconjuntivitis seca, xerosi bucal i cutània.

Menys freqüentment, s'associa a manifestacions extraglandulars, potencialment més greus i que comporten major morbiditat de la malaltia

SSP

Etiopatogenia desconeguda

Múltiples factors implicats

Infiltració de la glàndula exocrina per limfocitos T  
Hiperestimulació de limfòcits B

Heterogeneïtat clínica

Criteris i proves diagnòstiques

Tractament glandular / sistèmic

Biològics i altres teràpies

# Síndrome de Sjögren

Malaltia autoimmuna sistèmica (9d/1h) (0.5-4%)



Henrick Sjögren (1899-1986)

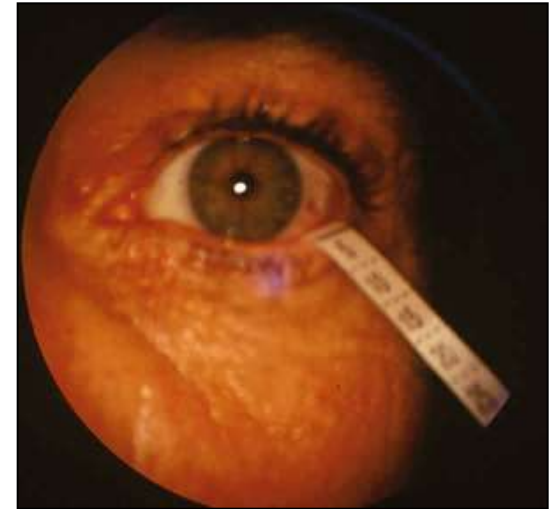
Infiltració de glàndules salivals / llacrimals  
per cèl·lules linfoplasmocitaries autoreactives  
**(epitelitis autoimmuna)**



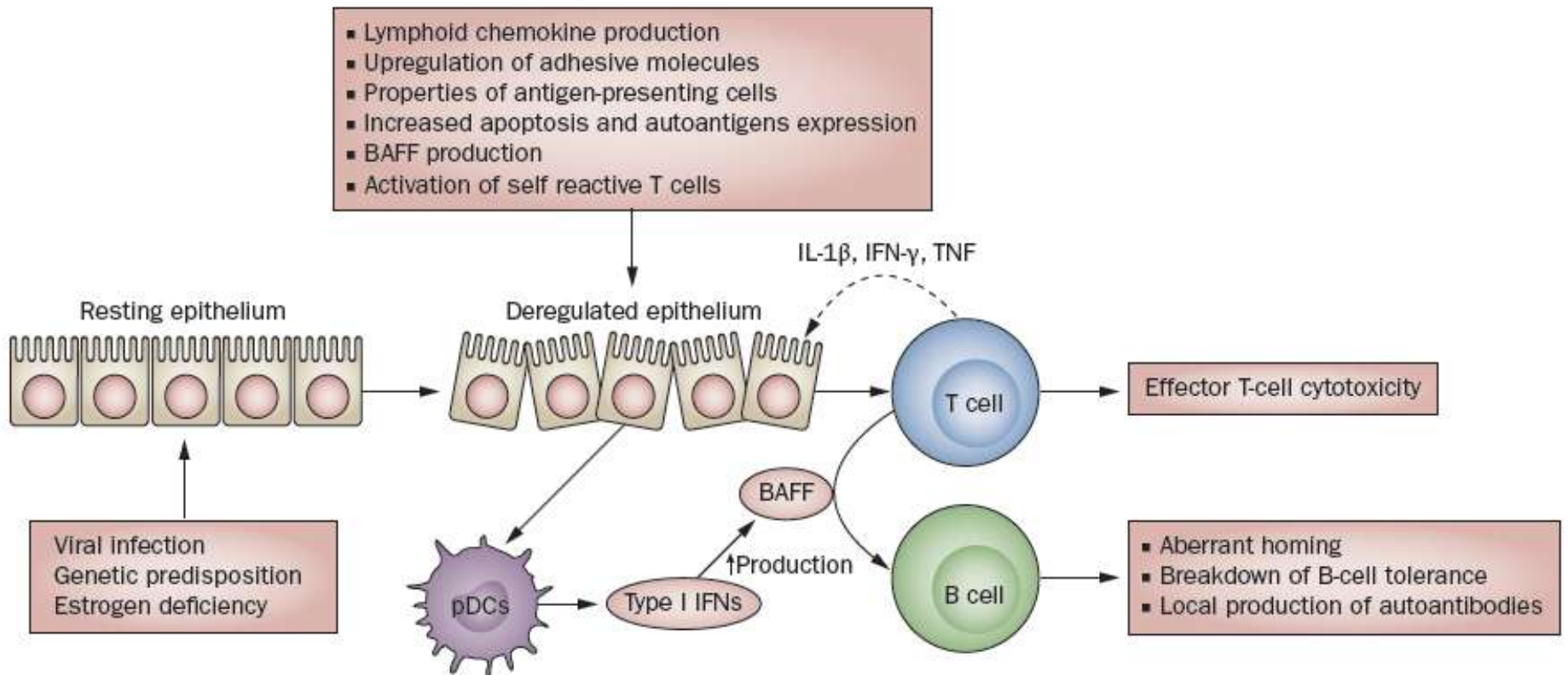
Destrucció progressiva de glàndules exocrines



Sequetat ocular (xeroftamia)  
Sequetat bucal (xerostomia)

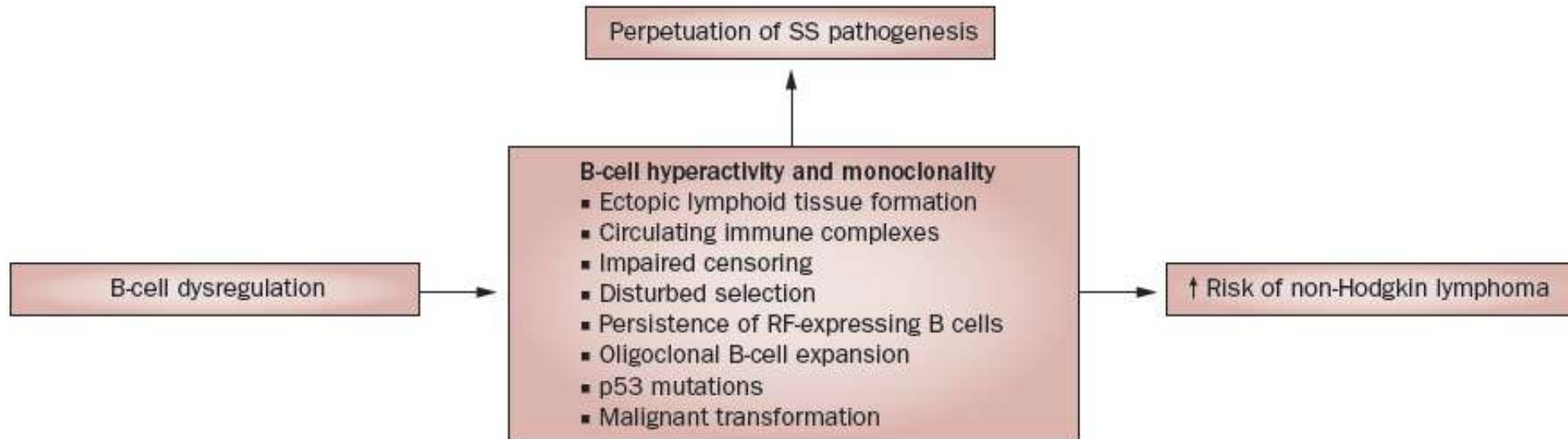


*10% manifestacions extraepitelials per dipòsit de IC en zones extragandulars*



\* *Cèl·lules de l'epiteli glandular apoptòtiques que generen nous autoantígens en individus, genèticament predisposats induïxen a la lesió tisular per un mecanisme autoimmune*

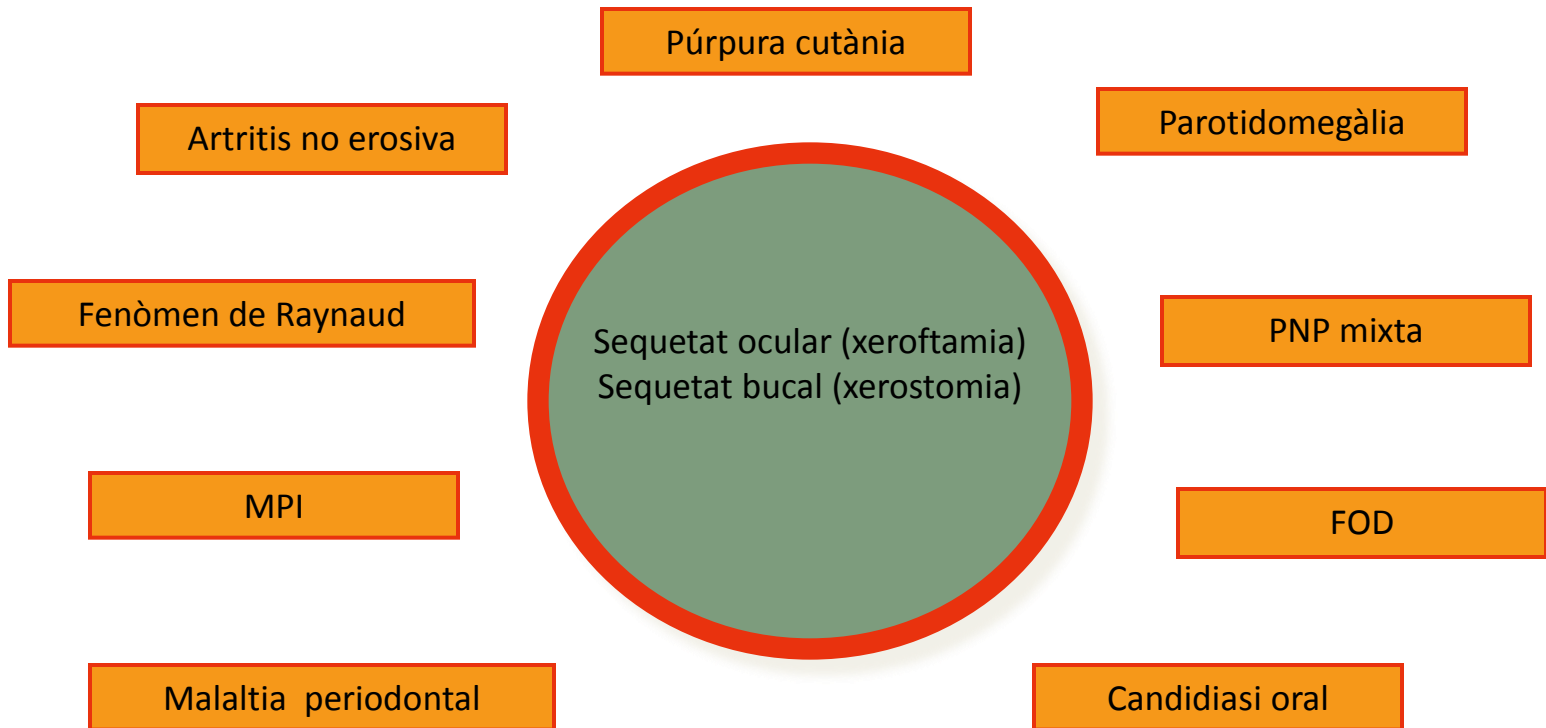
# Disregulació de cèl·lules B → Risc de linfoma



**FR independents de LNH:** augment de glàndula salival, púrpura, nivells baixos de C3/C4, crioglobulinèmia, durada de la malaltia, augment de  $\beta 2$  microglobulina  
Limfopènia, gammapatia policlonal

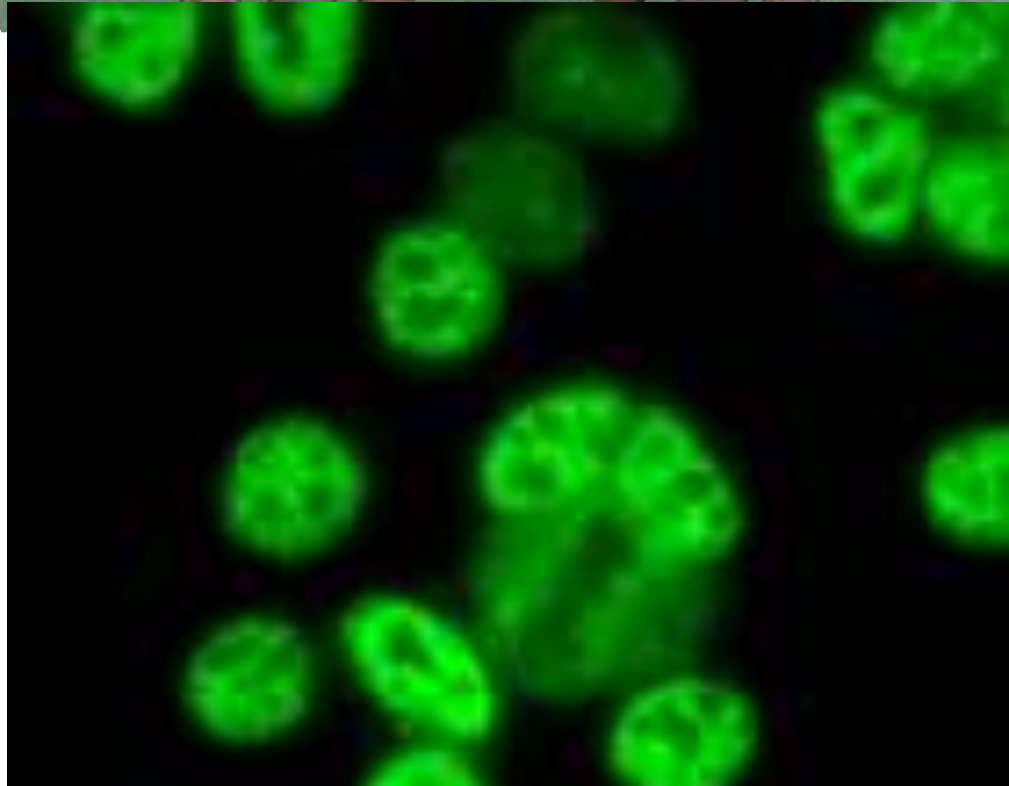
# Sospita diagnòstica

---



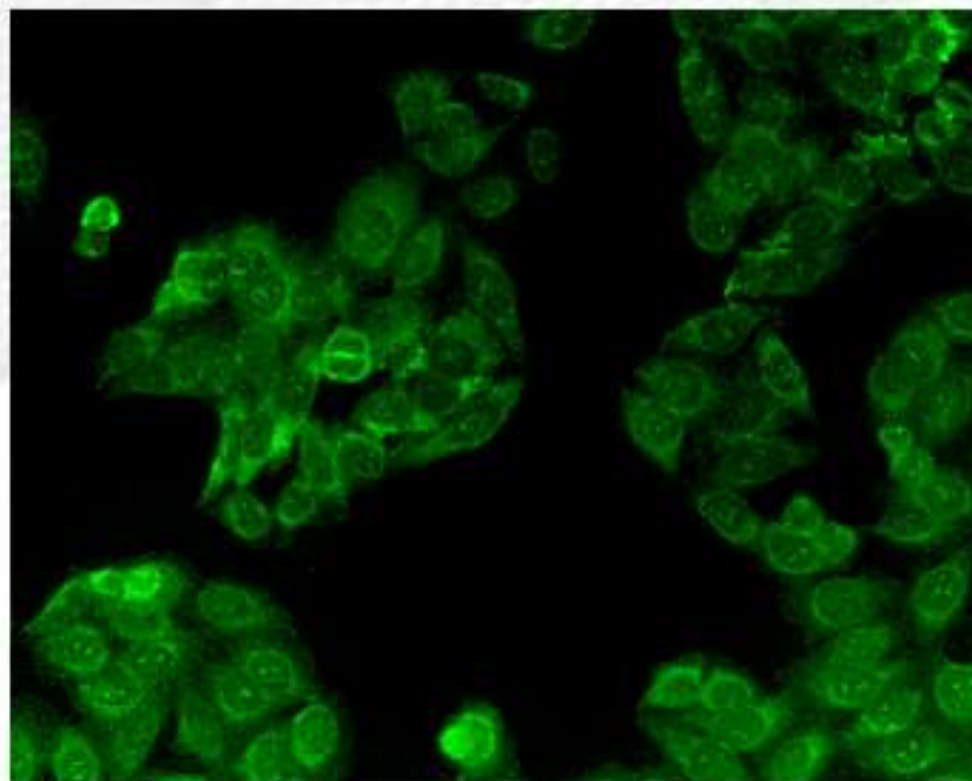
Malalties autoimmunes (AR, LES, ES), HVC, CBP, HIV, Hepatitis autoimmune, Linfoma B, Gammapatia monoclonal quiescent, Tiroiditis de Hashimoto, crioglobulinèmia, bloqueig cardíac congènit





# ***Autoantigens a Síndrome de Sjögren que s'alteran durant l'apoptosi***

<b>Autoantígen</b>	<b>Descripció</b>	<b>Malaltia</b>	<b>Alteració específica de l'apoptosi</b>
SSA/Ro	Ribonucleoproteïna	Sjögren (SS)	Colocalització amb antígens virals
SSB/La	Ribonucleoproteïna	SS	Proteolisi de caspasa Proteolisi de Granzima B Defosforilació
Ki-67	Proteïna associada a proliferació cel·lular	SS	Proteolisi de caspasa Proteolisi de Granzima B
M3M	Receptor muscarínic de acetilcolina tipus 3	SS	Proteolisi de Granzima B
NuMA	Proteïna de l'aparell mitòtic	SS	Proteolisi de caspasa Proteolisi de Granzima B
UBF/NOR-90	Autoantígen associat al nucleol	SS	Proteolisi de caspasa



**Fig.7. Patrón de IFI positivo para Anti-Ro sobre células Hep2: Patrón nuclear moteado fino con ligera tinción de algunos nucléolos (Ro). Los falsos negativos son frecuentes por lo que suelen utilizarse células Hep2000.**



Review

The meaning of anti-Ro and anti-La antibodies in primary Sjögren's syndrome

Gabriela Hernández-Molina\*, Gustavo Leal-Alegre, Martha Michel-Peregrina

*Immunology and Rheumatology Department, Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición SZ, Vasco de Quiroga 15, Colonia Sección XVI, CP 14000, Mexico City, Mexico*

- L'autoantígen **Ro/SSA** és un complex RNP que conté RNA i dues proteïnes: Ro 52 kD i Ro 60 kD
- L'antígen **La** consisteix en una proteïna de 48 kD
- 50-70% de SS amb **anti-Ro/SSA** sol o junt a **anti-La/SSB** (+) en 30-60%
- Positivitat **anti-La/SSB** aïllat és rara

•

- SS amb **anti Ro (45%) / anti-La** presenten una malaltia més precoç que seronegatiu.
- Presenten més manifestacions glandulars i extraglandulars.
- Fins a un 65% malalts amb **anti-Ro (+)** presenten afectació orgànica
- Nivells elevats de **Ro/La** se correlacionen amb: **hipergammaglobulinèmia, ↑ β2 microglobulina, nivells sèrics de BAFF/Blys**
- Els títols i nivells de anti-Ro No canvien amb el tractament

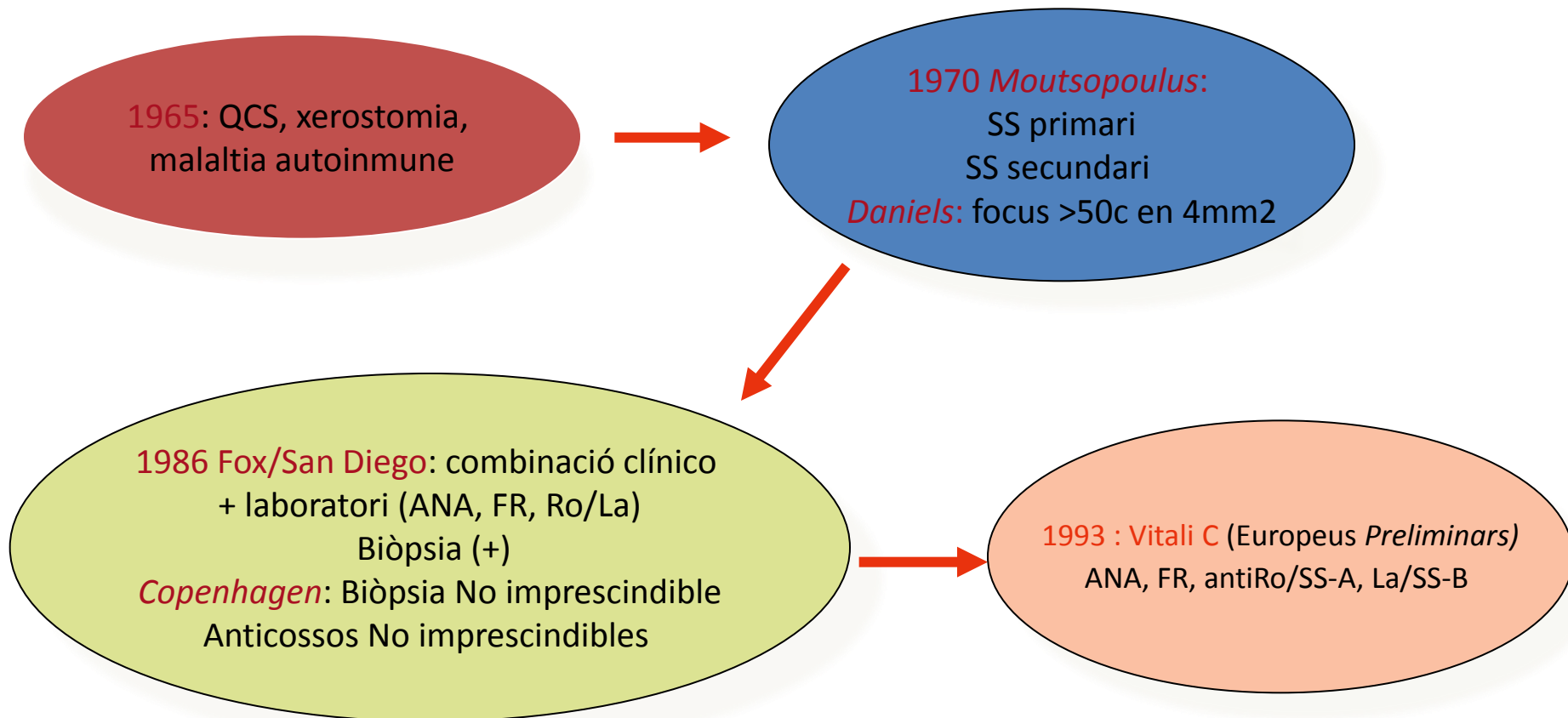
**Table 1**  
Self antigens implicated in systemic autoimmune diseases, according to cellular localization.

Cellular location	Antigen	Diseases	Reference
Plasma membrane-associated	Desmoglein 1 and 3	Pemphigus	[14,15]
	Thyroid stimulating hormone receptor	Graves diseases	[11]
	Platelet-derived growth factor receptor	SSc	[16]
	Parietal cell-associated specific antigen	Chronic autoimmune gastritis	[17]
	Blood cell surface molecules (proteins, glycoproteins, polysaccharides)	ITP, Evans syndrome, AHA	[18–20]
	Acetylcholine receptor	Myasthenia gravis	[21]
Extracellular (matrix-associated or soluble)	Myelin associated protein	Multiple sclerosis, neuropathies	[22]
	Phospholipids	Anti-phospholipid syndrome	[23,24]
	Fc region of Ig, citrullinated protein, collagen	Rheumatoid arthritis	[25,26]
Intracellular	Double stranded DNA	SLE	[12]
	RNP	MCTD, SLE	[27]
	SSA (Ro 60 and 52) and SSB (La)	SS, SLE, congenital heart block	[28]
	Spindle kinesin-like protein	SLE, SS	[29]
	DNA topoisomerase (Scl-70) and centromere-associated proteins	SSc	[30]
	Aminoacyl-tRNA synthetase	Idiopathic myositis	[31]
	Peptidyl arginine deiminase-4	Rheumatoid arthritis	[32]
	Myeloperoxidase (p-ANCA)	Vasculitides (mainly Churg-Strauss, microscopic polyangiitis, necrotizing glomerulonephritis)	[33]
	Proteinase 3 (c-ANCA)	Vasculitides (mainly Wegener granulomatosis)	[34]
	Mitochondrial associated enzyme (from M1 to M9)	Primary biliary cirrhosis	[35,36]
	Glutamic acid decarboxylase-65	Type I diabetes	[37]

ANCA: anti-neutrophil cytoplasmic antibodies; AHA: autoimmune hemolytic anemia; ITP: idiopathic thrombocytopenic purpura; MCTD: mixed connective tissue disease; RNP: ribonucleoprotein; SSc: systemic sclerosis; SS: Sjögren syndrome.



# LABERINT DE CRITERIS DE CLASIFICACIÓ



# CRITERIS CLASSIFICATORIS AMERICANO-EUROPEUS 2002

Cal complir 4/ 6 criteris incloent el 5 ó 6.

Si es compleixen 3 se considera SS probable

EXCLOURE: VHC, VIH, Linfoma, Sarcoidosis, Enf. injerto-huésped, Radioterapia cuello, Anticolinérgicos

## 1. SIMPTOMES ORALS (una resposta positiva)

- Sensació de boca seca > 3 meses
- Parotidomegàlia recurrent
- Ingesta constant de líquids

## 2. SIMPTOMESS OCULARS (una resposta positiva)

- Sensació d'ulls secs > 3 mesos
- Sensació de sorra ulls
- Ús de llàgrimes artificials > 3 cops/dia

## 3. SIGNES OCULARS (una prova positiva)

- Test de Schirmer < o igual a 5mm a los 5 m
- Puntuació 4 o + en tinció rosa de Bengala (Escala Bijsterveld)

## 4. ALTERACIÓ DE GLÀNDULES SALIVALS (una prova positiva)

- Gammagrafia parotídea dèficit difús de captació (III-IV)
- Sialografia amb alteracions difuses ductals i acinars
- Flux salival sense estimular de 1.5ml o menys en 15´

## 5. HISTOPATOLOGÍA

- Biòpsia de glàndula salival (Escala de Chisholm i Mason)

## 6. IMMUNOLOGÍA (una prova positiva)

- Anti Ro / SS-A
- Anti La / SS-B

SINDROME DE SJÖGREN	CRITERIS EU-EEUU	2002
	Sensibilitat	Especificitat
4/6 criteris (sempre Ac antiRo/La i/o biòpsia glàndules )	89.5%	95.2%
3/4 criteris objectius	84,2%	95.2%

\*Aplicats a la gran majoria d'estudis de cohorts, assaigs clínics de noves dianes.

\* DEFECTE: una malalta amb QCS, Schirmer (+), FR (+), Ro/La (-), no vol biòpsia: No té una SSP





**EULAR Sjögren's Syndrome Disease Activity Index (ESSDAI): Development of a consensus systemic disease activity index in primary Sjögren's syndrome.**

*Ann Rheum 2009.11061*

**EULAR Sjögren's Syndrome Patient Reported Index (ESSPRI): development of a consensus patient index for primary Sjögren's syndrome.**

*Ann Rheum Dis 2011;70:968-972*

# American College of Rheumatology Classification Criteria for Sjögren's Syndrome: A Data-Driven, Expert Consensus Approach in the Sjögren's International Collaborative Clinical Alliance Cohort

S. C. SHIBOSKI,<sup>1</sup> C. H. SHIBOSKI,<sup>1</sup> L. A. CRISWELL,<sup>1</sup> A. N. BAER,<sup>2</sup> S. CHALLACOMBE,<sup>3</sup>  
H. LANFRANCHI,<sup>4</sup> M. SCHIØDT,<sup>5</sup> H. UMEHARA,<sup>6</sup> F. VIVINO,<sup>7</sup> Y. ZHAO,<sup>8</sup> Y. DONG,<sup>9</sup> D. GREENSPAN,<sup>1</sup>  
A. M. HEIDENREICH,<sup>4</sup> P. HELIN,<sup>5</sup> B. KIRKHAM,<sup>3</sup> K. KITAGAWA,<sup>6</sup> G. LARKIN,<sup>3</sup> M. LI,<sup>9</sup> T. LIETMAN,<sup>1</sup>  
J. LINDEGAARD,<sup>10</sup> N. McNAMARA,<sup>1</sup> K. SACK,<sup>1</sup> P. SHIRLAW,<sup>3</sup> S. SUGAI,<sup>6</sup> C. VOLLENWEIDER,<sup>4</sup>  
J. WHITCHER,<sup>1</sup> A. WU,<sup>1</sup> S. ZHANG,<sup>9</sup> W. ZHANG,<sup>11</sup> J. S. GREENSPAN,<sup>1</sup> AND T. E. DANIELS,<sup>1</sup>  
FOR THE SJÖGREN'S INTERNATIONAL COLLABORATIVE CLINICAL ALLIANCE (SICCA)  
RESEARCH GROUPS

FINALITAT: Classificar correctament amb criteris objectius, aplicables a assaigs clínics, que englobi FR/ANA (+) amb major especificitat

Arthritis Care & Research  
Vol. 64, No. 4, April 2012, pp 475–487  
DOI 10.1002/acr.21591  
© 2012, American College of Rheumatology

Table 1. Demographic and SS-related phenotypic characteristics among 1,618 participants enrolled in the Sjögren's International Collaborative Clinical Alliance registry as of March 8, 2010\*

	Value
Sources of complete baseline enrollments	
Argentina	280 (17)
China	236 (15)
Denmark	318 (20)
Japan	249 (15)
UK (since May 2007)	109 (7)
US	426 (26)
Women	1,493 (93)
SS-related characteristics	
Symptoms of:	
Dry mouth	1,459 (90)
Dry eyes	1,366 (85)
Both dry mouth and eyes	1,274 (79)
Positive serum	
Anti-SSA/Ro	573 (37)
Anti-SSB/La	368 (24)
Anti-SSA and SSB	354 (23)
Rheumatoid factor	590 (38)
ANA titer $\geq$ 1:40	1,054 (67)
ANA titer $\geq$ 1:320	632 (39)
Anti-hepatitis C	18 (1)
Hypergammaglobulinemia (IgG >1,445 mg/dl)	575 (37)
Unanesthetized Schirmer's test $\leq$ 5 mm/5 minutes	509 (32)
Tear breakup time <10 seconds	1,318 (82)
Ocular staining score $\geq$ 3 (max of left and right)†	1,166 (72)
UWS flow <0.1 ml/minute	898 (56)
Parotid enlargement	
Unilateral	239 (15)
Bilateral	171 (11)
Labial salivary gland biopsy diagnosis results‡	
Nonspecific/sclerosing chronic sialadenitis	578 (36)
Granulomatous inflammation/within normal limits	19 (1)
Mucosa-associated lymphoid tissue lymphoma	1 (0)
Inadequate specimen	28 (2)
Focal lymphocytic sialadenitis (FS assessable on n = 962)	992 (62)
FS >1	636 (66)
FS 1	30 (3)
FS <1	296 (31)
Continuous variables	
Age, median (range) years	54 (21–90)
UWS flow rate, median (25th, 75th percentiles) ml/minute	0.08 (0.03, 0.18)
Stimulated parotid flow, median (25th, 75th percentiles) ml/minute	0.12 (0.03, 0.26)

\* Values are the number (percentage) unless otherwise indicated. Denominators may vary due to missing observations (<3%) for some variables.

SS = Sjögren's syndrome; ANA = antinuclear antibody; UWS = unstimulated whole salivary; FS = focus score.

† Ocular staining score is assessed by fluorescein staining of the cornea and lissamine green staining of the interpalpebral conjunctivae and scored by a system in which  $\geq$ 3 represents the presence of keratoconjunctivitis sicca. Details and results of these examinations are published elsewhere (17).

‡ Details of the histopathologic examination and further analyses of the labial salivary gland biopsy specimens are published elsewhere (15).

## *S. Sjögren: criteris de classificació SICCA-ACR 2012*

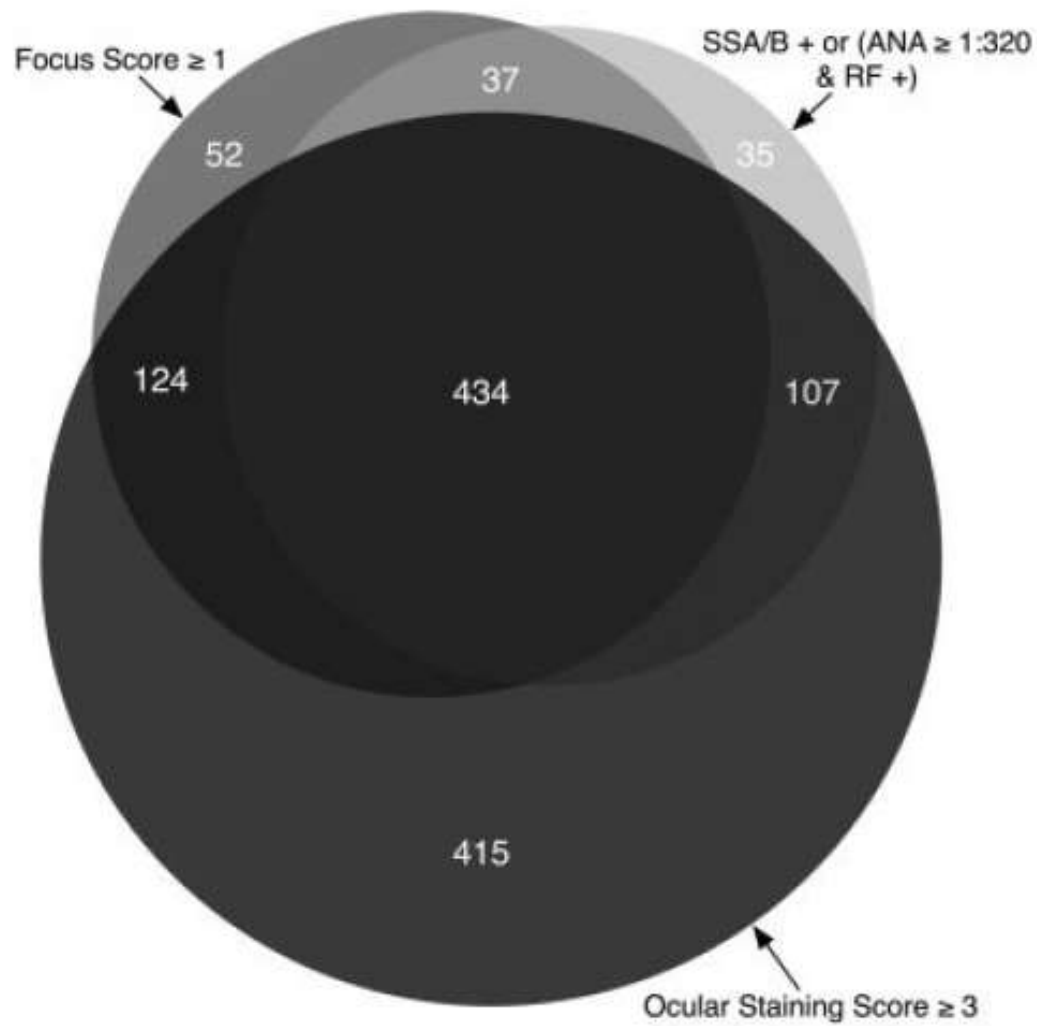
---

*Individus amb signes/símptomes susceptibles de SS, que presenten 2 de 3 Paràmetres objectius:*

1. antiSSA/Ro i/o antiSSB/La positiu o FR positiu + ANA  $\geq$  1/320
2. Biòpsia de glàndula salival amb sialoadenitis focal limfocítica amb score  $\geq$ 1 focus/4mm<sup>2</sup>
3. Queratoconjuntivitis seca amb OSS  $\geq$  3 (assumint que no rep llàgrimes per glaucoma, no cirurgia corneal, o cosmètica durant els últims 5 anys.

OSS (índex de tinció ocular quantitatiu reproduïble): suma 0-6 tinció amb fluoresceïna de la còrnia i tinció amb lissamina verda per avaluar la conjuntiva bulbar

\*\* S'exclouen malalts amb història de RT coll i cap, HVC, HIV, sarcoidosi, Amiloidosi, malaltia injert contra l'hoste, malaltia IgG4



Interrelació entre el OSS, focus >a 1 de glàndula salival menor i antiRo i/o anti La positiu, FR i ANA >1/320 (1507 individus)



# Indice tinción ocular :

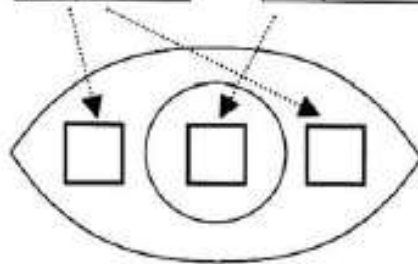
**Verde Lisamina (solo conjuntiva)**      **Fluoresceína (solo córnea)**

Grade   Dots

0	0-9
1	10-32
2	33-100
3	>100

Grade   Dots

0	0
1	1-5
2	6-30
3	>30



Extra points—fluorescein only:  
(Mark all that apply and add to fluorescein score)

- +1 - patches of confluent staining
- +1 - staining in pupillary area
- +1 - one or more filaments

Rosas J. Sdme Sjögren SER 2014

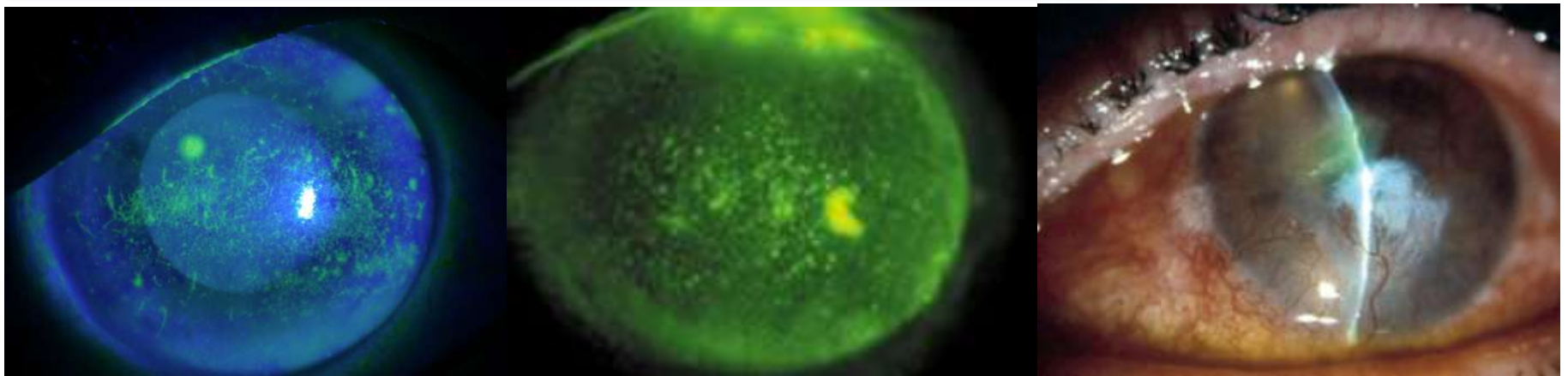


Table 3. Test-specific estimates of sensitivity and specificity in a latent class analysis (18) model\*

Test	Sensitivity (95% CI), %	Specificity (95% CI), %
FLS with FS $\geq 1$	83.5 (79.1–88.2)	82.3 (78.1–85.8)
UWS flow rate <0.1 ml/minute	64.6 (59.8–68.9)	49.7 (46.1–53.6)
Symptom of dry mouth	87.0 (83.7–90.1)	6.6 (4.8–8.6)
OSS $\geq 3$	89.7 (86.4–92.7)	37.8 (34.2–41.2)
TBUT <10 seconds	90.5 (87.9–93.0)	21.4 (17.9–24.3)
Schirmer's test $\leq 5$ mm/5 minutes	42.7 (37.8–47.6)	75.1 (71.7–78.2)
Symptom of dry eyes	80.0 (76.6–84.0)	11.9 (9.6–14.6)
Positive anti-SSA and/or anti-SSB serology	83.7 (78.0–89.3)	91.5 (87.8–94.9)
Positive rheumatoid factor	72.3 (67.7–77.6)	86.4 (83.2–89.9)
ANA titer $\geq 1:320$	72.8 (67.5–77.7)	80.4 (76.9–84.0)

\* 95% CI = 95% confidence interval; FLS = focal lymphocytic sialadenitis (in labial salivary gland biopsy); FS = focus score; UWS = unstimulated whole salivary; OSS = ocular staining score; TBUT = tear breakup time; ANA = antinuclear antibody.

† The OSS is the sum of a 0–6 score for fluorescein staining of the cornea and a 0–3 score for lissamine green staining of the conjunctiva (17).

**SICCA-ACR 2012**

*Shiboski et al. Arthritis Care Res 2012*

Table 3. Test-specific estimates of sensitivity and specificity in a latent class analysis (18) model\*

Test	Sensitivity (95% CI), %	Specificity (95% CI), %
FLS with FS $\geq 1$	83.5 (79.1–88.2)	82.3 (78.1–85.8)
UWS flow rate $< 0.1$ ml/minute	64.6 (59.8–68.9)	49.7 (46.1–53.6)
Symptom of dry mouth	87.0 (83.7–90.1)	6.6 (4.8–8.6)
OSS $\geq 3$	89.7 (86.4–92.7)	37.8 (34.2–41.2)
TBUT $< 10$ seconds	90.5 (87.9–93.0)	21.4 (17.9–24.3)
Schirmer's test $\leq 5$ mm/5 minutes	42.7 (37.8–47.6)	75.1 (71.7–78.2)
Symptom of dry eyes	80.0 (76.6–84.0)	11.9 (9.6–14.6)
Positive anti-SSA and/or anti-SSB serology	83.7 (78.0–89.3)	91.5 (87.8–94.9)
Positive rheumatoid factor	72.3 (67.7–77.6)	86.4 (83.2–89.9)
ANA titer $\geq 1:320$	72.8 (67.5–77.7)	80.4 (76.9–84.0)

\* 95% CI = 95% confidence interval; FLS = focal lymphocytic sialadenitis (in labial salivary gland biopsy); FS = focus score; UWS = unstimulated whole salivary; OSS = ocular staining score; TBUT = tear breakup time; ANA = antinuclear antibody.

† The OSS is the sum of a 0–6 score for fluorescein staining of the cornea and a 0–3 score for lissamine green staining of the conjunctiva (17).

**SICCA-ACR 2012**

*Shiboski et al. Arthritis Care Res 2012*



## SICCA-ACR 2012 vs EU-EEUU 2002

Table 2. Sensitivity and specificity of alternate classification criteria sets (each 2 of 3) compared to SICCA preliminary criteria\*

Alternate sets	Sensitivity (95% CI), %	Specificity (95% CI), %
UWS flow rate <0.1 ml/minute replacing [FLS with FS $\geq$ 1]	89.8 (87.2–92.0)	74.3 (71.0–77.5)
TBUT <10 seconds replacing OSS $\geq$ 3†	94.8 (92.8–96.4)	94.4 (92.4–96.0)
Schirmer's test $\leq$ 5 mm/5 minutes replacing OSS $\geq$ 3†	74.8 (71.3–78.1)	98.9 (97.8–99.5)

**TBUT:** test de trencament llacrimonar

**OSS** (índex de tinció ocular quantitatiu reproduïble): suma 0-6 tinció amb fluoresceïna de la còrnia i tinció amb lissamina verda per avaluar la conjuntiva bulbar

*Shiboski et al. Arthritis Care Res 2012 Kappa 0.88*

*Rasmussen A. Ann Rheum Dis. 2014 Kappa 0.81*



**Table 6. Sensitivity and specificity of preliminary and alternative AECG classification criteria sets compared to LCA classification\***

Alternate sets	Sensitivity (95% CI), %	Specificity (95% CI), %	Kappat
Preliminary criteria‡	96.3 (94.3–97.7)	83.0 (80.3–85.5)	0.76
AECG§	88.6 (85.6–91.1)	81.8 (79.2–84.4)	0.68
AECG: Schirmer's test¶	79.2 (75.5–82.5)	85.8 (83.3–88.0)	0.65
AECG: UWS flow#	74.4 (70.5–78.0)	94.9 (93.3–96.3)	0.72
AECG: UWS flow and Schirmer's test**	59.1 (54.8–63.3)	96.0 (94.5–97.2)	0.59

\* AECG = American–European Consensus Group; LCA = latent class analysis; 95% CI = 95% confidence interval; UWS = unstimulated whole salivary.

† Kappa measure of agreement with LCA classification.

‡ Sjögren's International Collaborative Clinical Alliance preliminary criteria defined as at least 2 of 3 of focus score  $\geq 1$ ; ocular staining score  $\geq 3$ ; or positive anti-SSA and/or SSB serology or (positive RF and antinuclear antibody titer  $\geq 320$ ).

§ AECG defined using all available tests.

¶ AECG defined using only Schirmer's test  $\leq 5$  mm/5 minutes to represent the ocular component.

# AECG defined using only UWS flow to represent the oral/salivary component.

\*\* AECG defined using UWS flow and Schirmer's test  $\leq 5$  mm/5 minutes to represent the oral/salivary and ocular components.

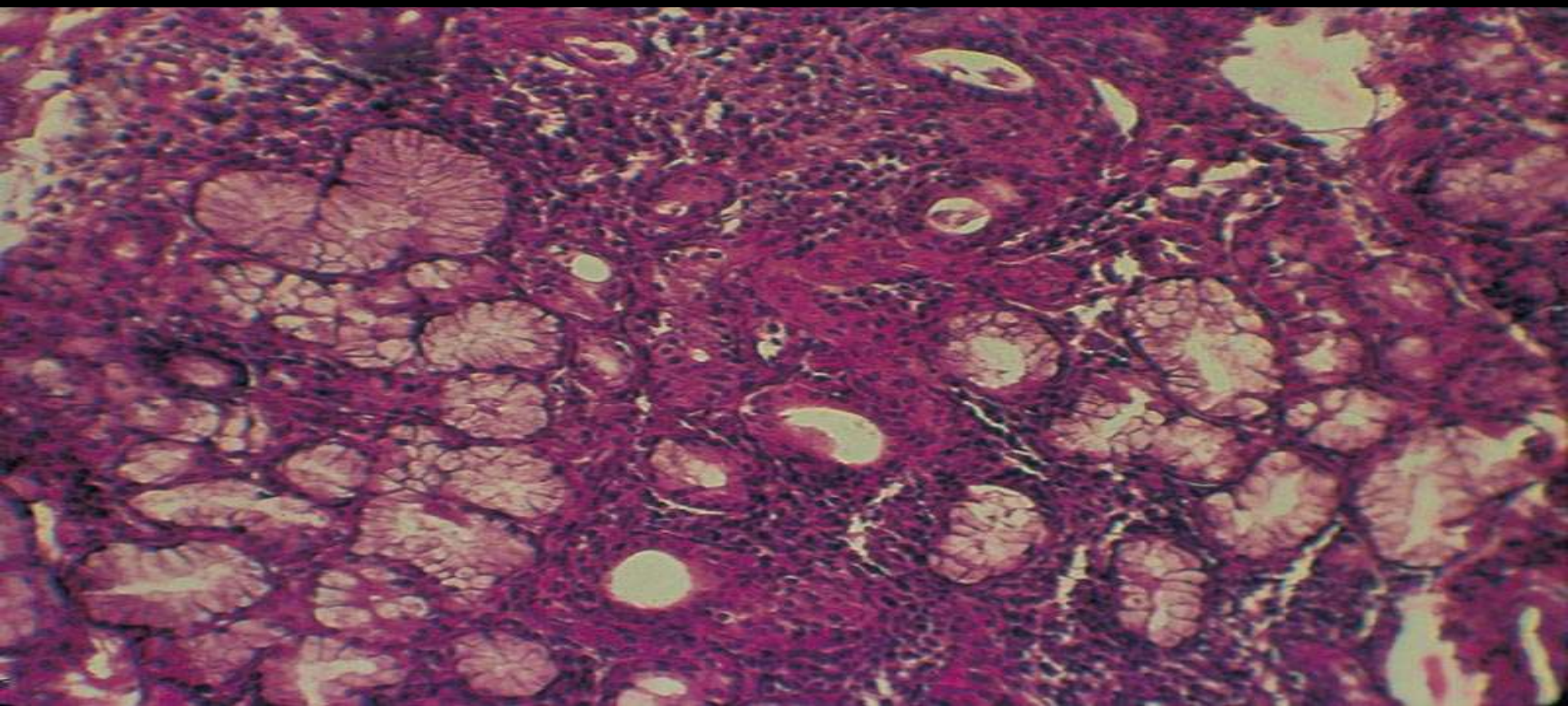
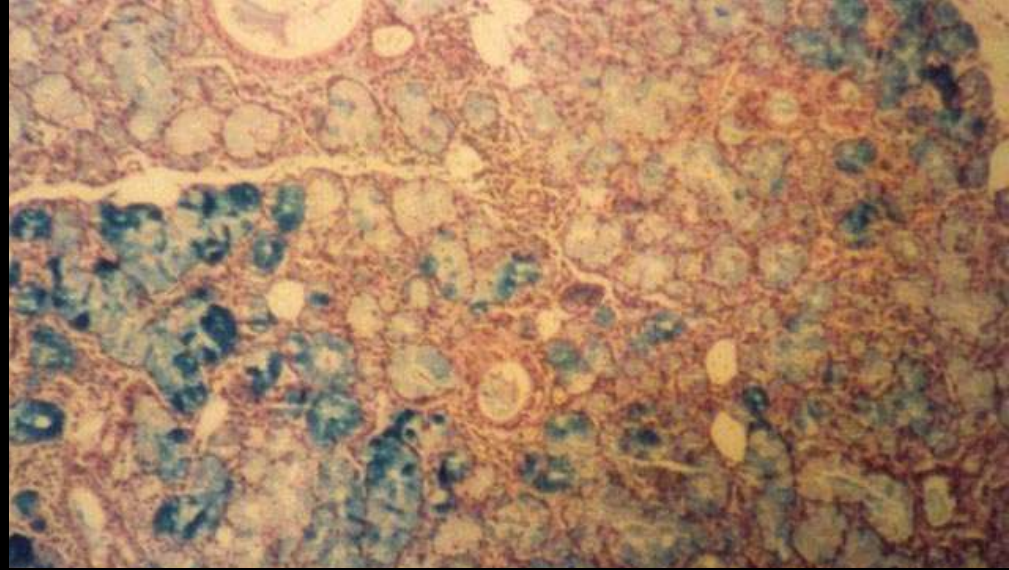
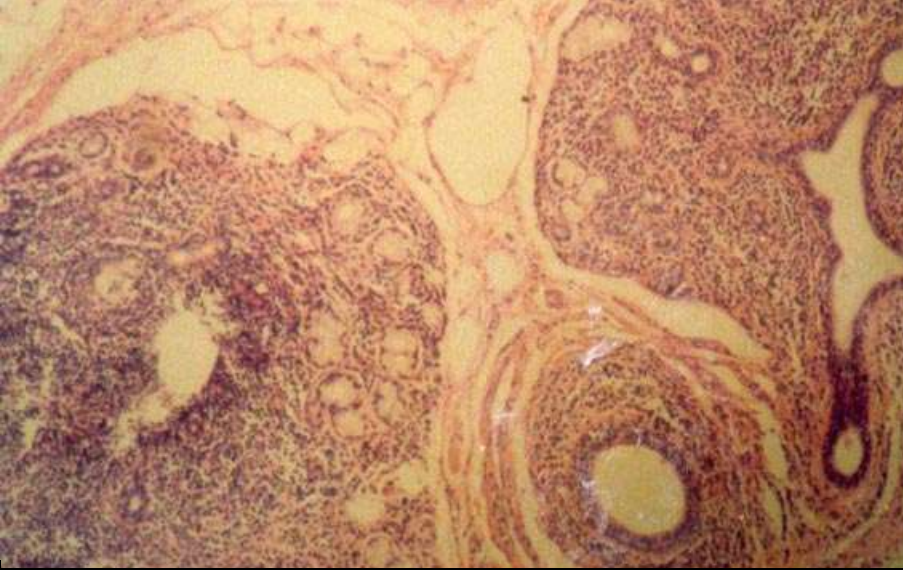
## SICCA-ACR 2012 vs EU-EEUU 2002

	EU-USA 2002	SICCA-ACR 2012
Sensibilitat	0.91 (0.87-0.94)	0.87 (0.83-0.91)
Especificitat	0.91 (0.87-0.93)	0.93 (0.90-0.96)
VPP	0.87 (0.83-0.91)	0.91 (0.87-0.94)
VPN	0.93 (0.90-0.96)	0.90 (0.87-0.93)

Comparison of the American-European Consensus Group Sjogren's syndrome classification criteria to newly proposed American College of Rheumatology criteria in a large, carefully characterised sicca cohort. *Ann Rheum Dis.* 2014 Jan;73(1):31-8 Rasmussen A.









# *Laberint dels criteris*

1. Els criteris abans 2002 no incorporaven malalts, massa subjectius
  2. Els criteris EU-EEUU 2002 “actuals”
  3. Els SICCA-ACR incorporen malalts amb ANA i FR, però Ro/La (-)
  4. Major complicació aplicació de índexs OSS ?
  5. Retirar Sialografia i gammagrafia parotídea (FALSOS POSITIUS)
  6. Excloure síndrome IgG4
  7. Malaltia no organoespecífica. Avaluació pulmonar poc incorporada
1. Rendibilitat biòpsia glàndules salivals en mans expertes
  2. Síndrome de Sjögren: fer sempre Schirmer, serologia +/- biòpsia, ecografia glandular ?
  3. Independentment dels criteris de Classificació: infradiagnòstic

**DIRIGIDES DIRECTAMENT CONTRA A CEL B**

**ANTIGEN CD20**

- RITUXIMAB (Ac. monoclonal quimèric)
- OCRELIZUMAB (Ac. monoclonal humanitzat)
- OFATUMUMAB (Ac. monoclonal humà)
- VELTUZUMAB (Ac. monoclonal humanitzat)
- SBI-087 (proteïna dissenyada)

**ANTIGEN CD22**

- EPRATUZUMAB (Ac monoclonal humanitzat)

**DIRIGIDES INDIRECTAMENT CONTRA A CEL B**

**BAFF**

- BELIMUMAB (Ac monoclonal humà dirigit contra BAAF)
- TABALUMAB (Ac monoclonal humà Igg4. neutralitza BAAF soluble i de membrana)

**IL-6**

- TOCILIZUMAB (ac monoclonal humanitzat contra el receptor de IL-6)
- SIRUKUMAB, SILTUXIMAB, SARILUMAB (Ac. humanitzats contra IL-6)

**LIMFOTOXINA B**

- BAMINERCEPT (Proteïna de fusió Ig-Fc contra el receptor de Limfotoxina  $\beta$ )

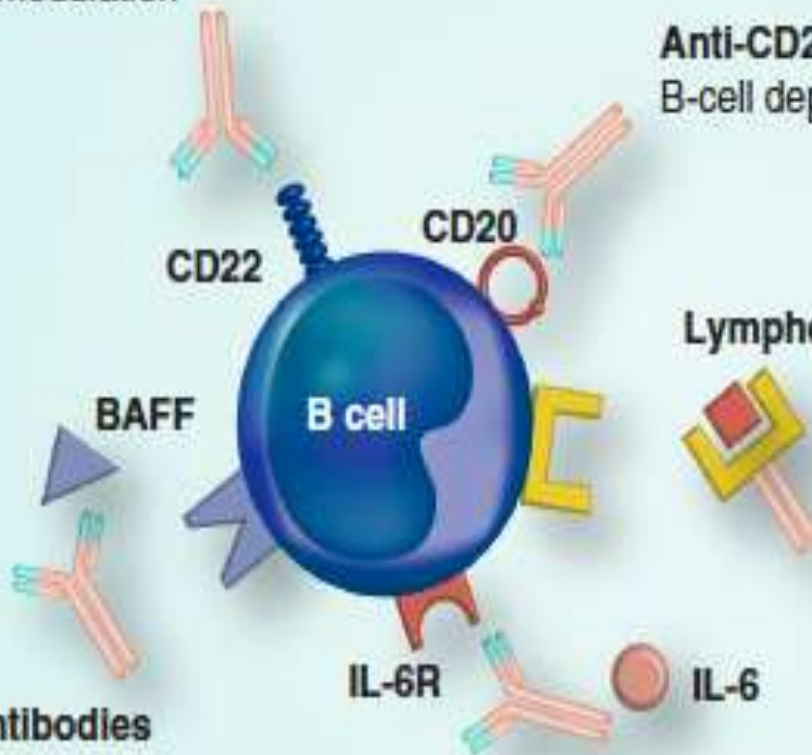
**Teràpies biològiques i medicaments  
hospitalaris de dispensació  
ambulatoria en malalties sistèmiques**

*Document de consens  
Societat Catalana de Reumatologia*

*Juny 2014*

**Anti-CD22 antibody (epratuzumab)**  
Partial B-cell depletion  
B-cell modulation

**Anti-CD20 antibodies (rituximab)**  
B-cell depletion



**Lymphotoxin-β**

**Lymphotoxine-β receptor fusion protein (baminercept)**  
Inhibition of ectopic lymphoid structure organization

**Anti-BAFF antibodies (belimumab, tabalumab)**  
Inhibition of B-cell survival

**Anti-IL-6R antibody (tocilizumab)**  
Inhibition of B-cell activation

*Immunotherapy* © Future Science Group (2013)

Mecanisme molecular implicat en el disseny de les noves molècules potencials pel tractament de la Síndrome de Sjögren primària.





100% PURE NATURAL  
**Cure+Herbals**™


**SJOGREN'S SYNDROME**  
REMEDY



**NO SIDE EFFECTS**

ULED  
SCARS  
3  
OS  
MANU  
DE  
vite.com  
bait.com

W  
Q  
H  
Y  
H  
P  
I  
D  
T  
O  
P  
Q  
E  
I  
P  
L  
E  
U



“ La diferencia entre el passat, el present i el futur  
és només la il·lusió persistent “

A.Einstein