

**Egyetemi doktori (PhD) értekezés tézisei**

**IDIOPATHIÁS INFLAMMATORIKUS MYOPATHIÁK TANULMÁNYOZÁSA A  
KLINIKOSZEROLÓGIAI KLASSZIFIKÁCIÓ FÜGGVÉNYÉBEN**

Dr. Váncsa Andrea



**DEBRECENI EGYETEM**  
Klinikai Orvostudományok Doktori Iskola

Debrecen, 2009

**Egyetemi doktori (PhD) értekezés tézisei**

**IDIOPATHIÁS INFLAMMATORIKUS MYOPATHIÁK TANULMÁNYOZÁSA A  
KLINIKOSZEROLÓGIAI KLASSZIFIKÁCIÓ FÜGGVÉNYÉBEN**

**Dr. Váncsa Andrea**

Témavezető: **dr. Dankó Katalin**

DEBRECENI EGYETEM

Klinikai orvostudományok doktori iskola

DEBRECEN, 2009

**Témavezető:** Dr. Dankó Katalin, az MTA doktora

**Klinikai Orvostudományok Doktori Iskola**

Programvezető: Prof. Dr. Zeher Margit, az MTA doktora

**A Szigorlati Bizottság elnöke:**

Prof. Dr. Maródi László, az MTA doktora

**A Szigorlati Bizottság tagjai:**

Dr. Kiss Emese, PhD

Prof. Dr. Kovács Péter, kandidátus

**A Védési Bizottság elnöke:**

Prof. Dr. Maródi László, az MTA doktora

**Opponensek:**

Dr. Molnár Mária, PhD

Dr. Csépany Tünde, PhD

**A Védési Bizottság tagjai:**

Dr. Kiss Emese, PhD

Prof. Dr. Kovács Péter, kandidátus

**Az értekezés védésének időpontja és helye:**

## BEVEZETÉS

### Idiopathiás inflammatorikus myopathia

Az idiopathiás inflammatorikus myopathiák (IIM) ismeretlen etiológiájú heterogén betegségcsoportot képeznek. Jellemzőjük az autoimmun eredetű gyulladás következtében kialakult izomgyengeség, mely elsősorban a harántcsíkolt izmokat érinti, bőrtünettel vagy anélkül illetve biopsziával gyulladásos infiltrációnak megfelelő szövettani elváltozás. Fő alcsoportjait képezik a primer polymyositis (PM), primer dermatomyositis (DM), zárványtestes myositis (inclusion body myositis; IBM), overlap myositis (OM), tumor asszociált myositis (CAM). Irodalmi adatok szerint a primer PM a leggyakrabban előforduló alcsoport, a Bohan és Peter klasszifikáció alapján 45%, míg az overlap myositisek (OM) fordulnak elő legritkábban mintegy 24%-ban. Wagner írta le először 1863-ban az első PM-es esetet illetve Unverricht az első DM-ben szenvedő beteget 1887-ben, és először 1891-ben használta ezt a terminust. Az IBM-et Chou írta le először 1967-ben, és Yunis és Samaha vezette be a terminust 1971-ben. Az IIM ritka betegség, a prevalenciára és incidenciára irányuló vizsgálatok limitáltak. A közölt incidenciac 2-8 eset/1.000.000 lakosra vonatkoztatva évente, mely függ a használt klasszifikációs rendszertől illetve etnikai, geográfiai különbségektől. Az előfordulást tekintve a betegségeloszlás a primer DM-et tekintve bimodális, egyrészt 5-15 illetve 45 és 65 éves kor között jelentkezik, a primer PM főleg 45-65 éves kor között. A nő:férfi arány 2:1-hez, OM-ben 9:1, CAM-ben 1:2, juvenilis myositisekben 1:1, IBM-ben 1:2-höz.

Az etiológia multifaktoriális, génpolimorfizmusok, környezeti és hormonális tényezők egyaránt szerepet játszanak a patomechanizmusban. A patomechanizmust illetően DM-ben a gyulladásos infiltrátum T-helper 2 (Th2) típusú citokineket termelő CD4+ T-lymphocytákat, makrofágokat, dendritikus sejteket tartalmaz, főleg perivascularisan és perimyseálisan. A legkorábbi esemény a patomechanizmusban a komplement kaskád aktivációja, komplement depozíció, mely lytikus membrán attack komplex (MAC) képzésén keresztül vezet microangiopátiához, az endothel sejtek károsodásához, kapillárisvesztéshez. PM-ben az MHC-I-et expresszáló izomrostokat Th1 típusú citokineket termelő CD8+ T-lymphocyták, makrofágok, dendritikus sejtek infiltrálják endomyseálisan, mely főleg a perforin dependens úton keresztül izomrost nekrozishoz vezet. IBM-ben két párhuzamos, egy degeneratív illetve egy citotoxikus T-sejt mediálta folyamat vezet az alapbetegség kialakulásához. A különböző

citokinek szerepe IIM-ben nem teljesen tisztázott. Az izombiopsziás minták immunhisztokémiai vizsgálata demonstrálta az IL-1 expressziót a mononukleáris és endothel sejteken, illetve TNF- $\alpha$  pozitív makrofágok és lymphocyták jelenlétét az endomysiumban és perivascularisan. A transzformáló növekedés faktor  $\beta$  (TGF- $\beta$ ) - melynek antiinflammatorikus és fibrogenezist fokozó hatása van - fokozott expressziója is megfigyelhető myositises betegek izombiopsziás mintáiban.

Az elmúlt évtizedekben a korai diagnózis és az azt követően elkezdett agresszív immunszuppresszív kezelési protolloknak köszönhetően ezen betegek túlélési esélyei világszerte javultak. Az immunológia és molekuláris biológia területén végzett kutatások eredményeként egyre több információ áll rendelkezésre a betegségek patomechanizmusával kapcsolatban, illetve lehetőség nyílt új és specifikusabb biológiai terápiák kifejlesztésére a krónikus gyulladásos izombetegségekben szenvedők számára. Mára világossá vált, hogy az IIM-ben szenvedő betegek esetében a jelenleg is alkalmazott terápiás protollok, nagy dózisú kortikoszteroidok és immunszuppresszív gyógyszerek mellett specifikus és személyre szabott terápiára van szükség, hiszen gyakran a jelenlegi gyógyszeres kezelés mellett is perzisztál és aktív a betegség, és fennáll a tartós maradványtünetekkel, izomatrófiával járó károsodás veszélye.

A jelenleg alkalmazott terápiás protollok főként nem kontrollált vizsgálatokra és esettanulmányokra épülnek, csak kevés kontrollált vizsgálat készült myositises betegek esetében. Ennek egyik oka, hogy nem léteztek egységes, standardizált, validált betegségkimeneteli paraméterek, melyeket az utóbbi években egy kollaboratív myositis hálózat, egy multinacionális és multidiszciplináris csoport, az International Myositis Assessment and Clinical Studies Group (IMACS) fejlesztett ki.

Jelentős probléma a klinikai tanulmányok készítése során a gyulladásos izombetegségek klasszifikációja is. Három különböző diagnosztikus klasszifikációs rendszer is létezik (Bohan és Peter 1975, Tanimoto 1995, Hoogendijk 2004), legtöbbször a Bohan és Peter által alkotott rendszert használják. Ennek a klasszifikációs rendszernek több hátránya van, nem foglalja magában a szérum necroenzimek kvantitatív meghatározását, továbbá az IBM-et sem. Hátránya hogy a myositis specifikus (MSA) és myositis asszociált autoantitestek (MAA) hiányában alkalmazásával nagyszámú OM esetet primer PM-nek minősít. Az izombiopsziás leletek értékelésének szempontjai alapján egyes izomdystrophiák is a myositisek közé sorolhatók. Ezen klasszifikációs rendszer alapján szintén tévesen sorolhatóak be az IBM-ben szenvedő betegek, melyet tévesen primer PM-nek definiáltak, mert az eredeti

klasszifikációs rendszer megalkotásakor ez a terminus még nem létezett. Ennek ellenére ezek a kritériumok még mind a napi gyakorlatban és kutatásban is elfogadottak.

A korábban megalkotott Peter és Bohan szerinti klinikai tüneteken alapuló klasszifikációs rendszerhez a későbbiekben leírt MSA-kat figyelembe vevő klinikuszerológiai csoportosítás tette lehetővé a betegségfolyás pontosabb prognosztizálását, és az immunszuppresszív kezelés várható hatásosságának pontosabb megítélését (1. Táblázat). Az MSA-k kimutatásával jelentősen nőtt az OM közé sorolható betegek száma egyes tanulmányok, mint pl. Troyanov és mtsai közlése alapján és prediktív értékűnek bizonyult társuló overlap betegség kialakulására tekintettel illetve prognosztikai értékű a betegségfolyás és terápiára való reagálás tekintetében.

A juvenilis myositisek diagnosztizálásánál is Bohan és Peter klasszifikációs rendszerét használják, ezért gyermekreumatológusok revideálták a kritériumokat erre a csoportra vonatkozóan (Juvenilis Dermatomyositis Network) is.

Az Európai Neuromuscularis Központ (ENMC) 2003-ban tartott kongresszusán Hoogendijk és mtsai javaslata alapján a biopszia értékeléseinek szempontjait is módosították, illetve ezek alapján két újabb IIM alcsoportot javasoltak:

- nem specifikus myositis (A mintákban nem specifikus perimysealis/perivascularis infiltrátumok vannak jelen egyéb PM/DM-re diagnosztikus biopsziás jelek hiányában)
- immun-mediált nekrotizáló myopathia (gyulladásos infiltráció hiánya jellemzi).

## **Terhesség és myositis**

IIM esetén a terhességek kimenetelére vonatkozóan nincs sok adat az irodalomban. Terhesség során a foetális lymphocyták átjuthatnak az anyai szervezetbe és évekig perzisztálhatnak, ezt a jelenséget hívják microchimerizmusnak. A microchimerizmus során expresszálandó specifikus II. osztályú HLA géneknek (HLADRB1) szerepe van autoimmun betegségek, krónikus graft versus host betegség kialakulásában. Immunológiai háttérüknek megfelelően hormonális hatásokra, terhesség kialakulására a szisztémás autoimmun betegségek remisszióba kerülhetnek, illetve progresszió észlelhető. Közismert, hogy a terhesség során immunológiai szempontból T helper 2 (Th2) túlsúlyú folyamatok zajlanak a gravida szervezetében, ezzel magyarázható, hogy a T helper 1 (Th1) túlsúlyú szisztémás autoimmun betegségek, például a rheumatoid arthritis (RA) aktivitása a terhesség során csökken, azonban a posztpartum időszakban relapsus jelentkezhet. Szisztémás lupus erythematosusban (SLE) szenvedő betegek esetében az amúgyis Th2 túlsúlyú folyamatot a hormonális status megváltozása, a terhesség kifejezetten rontja. Diffúz aktív sclerodermában (dSSc) szenvedő betegek esetén szintén rossz a prognózis a terhesség kimenetelét tekintve. IIM-ben szenvedő betegekben nem ilyen egyértelmű az összefüggés, míg primer DM-ben, tekintettel a Th2 túlsúlyú folyamatra az alapbetegség romlása várható, addig primer PM-ben, ahol Th1 túlsúlyú folyamatok zajlanak, javulhat a betegség.

Terhesség indukálta myositis előfordulása ritka, ennek oka egyrészt abban rejlik, hogy az alapbetegség későbbi életkorban kezdődik, becsült érték alapján az IIM-ben szenvedő nőbetegek kb. 14%-ában indul a betegség 15-30 éves kor között. Amennyiben előfordul, nagy valószínűséggel az első trimeszterben intrauterin elhaláshoz, spontán abortuszhoz, vagy a magzat intrauterin retardációjához, a harmadik trimeszterben halva-, illetve koraszüléshez vezet. A mortalitást illetően, amennyiben a terhesség által indukált myositisről van szó az első trimeszterben a foetalis mortalitás 62%-os is lehet. Amennyiben juvenilis tartósan remisszióban lévő formáról van szó kb. 40% a relapsus esélye, a foetális prognózis elfogadható. Amennyiben felnőttkori kezdetű a betegség és remisszióban van az alkalmazott kortikoszteroid illetve immunszuppresszív terápia mellett kb. 16%-ra csökken a relapsusok aránya, viszont a foetális prognózis kedvezőtlenebb.

## **Interstitiális tüdőérintettség idiopathiás inflammatorikus myopathiában**

1956-ban Mills és Matthews közölte az első DM-szel asszociált interstitiális tüdőérintettséggel járó (ILD) eseteket. Az első leírás óta az összefüggés a myositis és ILD között jól ismert, és a myositises betegek magas mortalitásaért felelős. Prospektív vizsgálatok eddig nem születtek myositises betegekben az ILD incidenciájának meghatározására. Korábbi keresztmetszeti vizsgálatokban a klinikai, radiológiai, funkcionális vagy patológiai kritériumok használatától függően 5-46%-nak bizonyult a myositises betegekben az ILD előfordulási gyakorisága. A variabilitás valószínűleg az egységes diagnosztikai kritériumok hiányának, a betegség különböző stádiumainak és a különböző diagnosztikai metódusok (HRCT-high resolution CT, bronchoalveoláris lavage-BAL) eltérő érzékenységének köszönhető. A klinikai tünetek alapján 3 különböző megjelenési formája lehet az ILD-nek (akut kezdetű /Hamman-Rich betegség/, lassú progresszív, aszimptomatikus). A BAL cytologia alapján 4 fő altípust különböztetünk meg, bronchiolitis obliterans és szervülő pneumonia (BOOP), diffúz alveoláris károsodás (DAD), szokványos interstitialis pneumonia (UIP), nem specifikus interstitialis pneumonia (NSIP). IIM-ben a leggyakrabban előforduló a nem specifikus interstitiális pneumonia (NSIP).

Általában a primer DM-hez társuló formáknak rosszabb a prognózisa és kortikoszteroid terápiára refrakterek. Szintén leírtak agresszív lefolyású, fatális kimenetelű ILD-t amyopathiás DM-ben. Még nem teljesen tisztázott, hogy a myositisben észlelt tüdőérintettség a patomechanizmust tekintve megfelel-e az idiopátiás pulmonáris fibrosisban észlelteknak vagy hasonló immunológiai eltérések állnak-e a háttérben mint az izom- illetve a bőrtünetek háttérében. Az MSA-knak jelentős szerepe van a betegség kialakulásában és meghatározóak a betegséglefolyást tekintve a tüdő, bőr- és izomszövetben. A legerősebb prediktív faktor az ILD kialakulására myositises betegekben a különböző aminoacyl-tRNS szintetázok elleni autoantitestek jelenléte a szérumban. Erős asszociációt írtak le az anti-Jo-1 autoantitest jelenléte és az ILD kialakulása között, az anti-Jo-1 pozitív betegek több mint 70%-ában fordul elő tüdőérintettség. Az anti-Jo-1 és anti-Ro-52 kettős pozitív betegek esetében a szérumban a TNF $\alpha$ /IL-10 arány magasabbnak bizonyult, ennek háttérében olyan genetikai faktorok állhatnak, melyek magyarázhatják ezekben a betegekben a súlyosabb szövettani altípussal társuló tüdőérintettséget. A myositises betegekben kapillármikroszkóppal észlelt microangiopathia szintén utalhat súlyos pulmonalis érintettségre és rossz prognózisra. Ennek következtében ezeknek a betegeknek a prognózisa is rosszabb mivel az

immunszuppresszív terápiára kevésbé reagálnak. Ezért fontos ennek a betegcsoportnak a korai felismerése, hatásos kezelése és ezáltal az irreverzibilis tüdőkárosodás megelőzése. Az ILD optimális terápiája nem ismert, empirikus úton történik, ez irányú kontrollált vizsgálatok nem történtek. Újabb vizsgálatok az sugallják, hogy a konvencionális immunszuppresszív terápiák mellett a tacrolimus, rituximab szintén hatásos az ILD kezelésében. A tüdőtranszplantáció szintén terápiás választási lehetőség végstádiumú tüdőbetegekben. Annak eldöntése, hogy a tacrolimus, TNF $\alpha$ -gátlók, rituximabnak szerepe lehet-e a myositis asszociált ILD kezelésében még további prospektív randomizált vizsgálatokat tesz szükségessé.

### **Myositis overlap szindrómák**

Mára már többé-kevésbé jól ismert a myositisek patomechanizmusa, de a klinikus sok esetben szembesül azzal, hogy a klinikai tünetek szélesebb spektrumú betegséget igazolnak. Ezekben az esetekben, ha a tünetek megfelelnek más autoimmun betegségnek is (RA, SLE, SSc, SS) overlap szindróma áll fenn, ezekben az esetekben a betegség többnyire jelentősebb belszervi tünetekkel, makacsabb lefolyással jár. Az IIM 11-40%-ában van jelen overlap betegség, mely női dominanciával társul. SSc betegekben 5-17%-os az SSc-OM (scleroderma/myositis overlap szindróma) prevalenciája, többnyire a diffúz formával társul, SLE-s betegekben 4-16% az SLE-OM (szisztémás lupus erythematosus-overlap myositis) prevalenciája, illetve RA-s betegek 3-5%-ában fordul elő RA-OM (rheumatoid arthritis-overlap myositis). A korábban megalkotott Peter és Bohan szerinti klinikai tüneteken alapuló klasszifikációs rendszerhez a későbbiekben leírt MSA-kat figyelembe vevő klinikoszerológiai csoportosítás tette lehetővé a betegséglefolyás pontosabb prognosztizálását, és az immunszuppresszív kezelés várható hatásosságának pontosabb megítélését (1. Táblázat). Autoantitestek a myositises betegek 66%-ában vannak jelen irodalmi adatok szerint, két csoportba sorolhatók: myositis specifikus (MSA) és asszociált autoantitestek (MAA). A MSA-k csak IIM-ben fordulnak elő 20-30%-ban, míg az MAA-k egyéb, myositishez társuló overlap szisztémás autoimmun betegségben. MAA-k közül leggyakoribb az anti-Ro antitest 17%-ban mutatható ki myositises betegekben, az anti-Ro-52 antitest 25%-ban, és 58%-ban az anti-Jo-1 pozitív betegekben. Az MSA-k kimutatásával jelentősen nőtt az OM közé sorolható betegek száma egyes tanulmányok, mint pl. Troyanov és mtsai közlése alapján és prediktív értékűnek bizonyult társuló overlap betegség kialakulására és prognosztikai értékű a betegséglefolyás és terápiára való reagálás tekintetében. Betegségspecifikus autoantitestek

jelenléte korán jelezheti az overlap betegséget, figyelmeztetve a klinikust a szükséges szorosabb követésre és adott esetben agresszívabb terápia szükségességére.

1. Táblázat: Myositis specifikus autoantitestek idiopathiás inflammatorikus myopathiákban

| <i>Autoantitestek</i> | <i>Target autoantigének</i>         | <i>Az autoantigén funkciója</i>                                  | <i>Klinikai fenotípus</i>                                            |
|-----------------------|-------------------------------------|------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------|
| <i>Anti-ARS</i>       | tRNA szintetáz                      | Intracitoplazmatikus fehérje szintézis                           | ASS, myositis, ILD, mechanikus kéz, arthritis, láz, Raynaud jelenség |
| <i>Anti-Jo-1</i>      | Hisztidil                           |                                                                  |                                                                      |
| <i>Anti-PL-7</i>      | Treonil                             |                                                                  |                                                                      |
| <i>Anti-PL-12</i>     | Alanil                              |                                                                  |                                                                      |
| <i>Anti-EJ</i>        | Glicil                              |                                                                  |                                                                      |
| <i>Anti-OJ</i>        | Isoleucil                           |                                                                  |                                                                      |
| <i>Anti-KS</i>        | Asparaginil                         |                                                                  |                                                                      |
| <i>Anti-Zo</i>        | Fenilalanil                         |                                                                  |                                                                      |
| <i>Anti-YRS</i>       | Tirozil                             |                                                                  |                                                                      |
| <i>Anti-SRP</i>       | SRP 6 PP és RNP 7SLRNA              | Intracitoplazmatikus fehérje transzlokáció (ER)                  | Súlyos necrotizáló myopathia                                         |
| <i>Anti-Mi-2</i>      | Helikáz, NuRD komplex fehérje része | Nukleáris transzkripció                                          | Felnőtt és juvenilis DM súlyos bőrtünettel                           |
| <i>Anti-p155/140</i>  | p155-TIF1 $\gamma$                  | Nukleáris transzkripció, sejtdifferenciáció                      | Felnőttkori és juvenilis DM súlyos bőrtünetekkel                     |
| <i>Anti-MJ</i>        | NXP-2                               | Nukleáris transzkripció                                          | CAM                                                                  |
| <i>Anti-p140</i>      | P140 (NXP-2)                        | -                                                                | Juvenilis DM                                                         |
| <i>Anti-SAE</i>       | SAE                                 | Nukleáris transzkripciós faktorok, poszttranszlációs modifikáció | Felnőttkori DM, ADM                                                  |
| <i>Anti-CADM-140</i>  | RNS helikáz                         | innate immunitás vírusinfekciókkal szemben                       | CADM, intersticiális pneumonia                                       |
| <i>Anti-PMS1</i>      | PMS1                                | DNS repair enzim                                                 | Specifikus fenotípus még nem került leírásra                         |

## CÉLKITŰZÉSEK

Jelen munka során az IIM-ban szenvedő betegek klinikai jellegzetességeit vizsgáltam, kerestem azokat az immunológiai eltéréseket amelyekből következtethetni lehet a betegség lefolyására, az immunszuppresszív terápiára való reagálásra illetve kimenetelre.

1. Céлом volt az IIM-es betegek esetében kialakult terhességek lefolyásának és kimenetelének, terápiás igényének tanulmányozása az inaktív illetve aktív szakban. Vizsgáltam a terhesség indukálta myositis lefolyását, kimenetelét, terápiás igényét.

2. Az anti-SS-A pozitív és negatív antiszintetáz szindrómás betegek pulmonalis érintettségét hasonlítottam össze. Vizsgáltam, hogy a HRCT mintázatban, immunszuppresszív terápiára való reagálásban, lefolyásban van-e különbség a két betegcsoportban. Vizsgáltam, hogy az anti-SS-A antitest jelenléte antiszintetáz szindrómás betegekben lehet-e prediktora egy súlyosabb szövettani altípusba sorolható tüdőérintettségnek.

3. Overlap myositises betegek klinikai sajátosságait, betegséglefolyást, kimenetelt vizsgáltam, összehasonlítottam a primer myositises esetekkel, meghatároztam ezekben a betegekben a myositis asszociált (MAA) és specifikus (MSA) autoantitest profilt, ezen autoantitestek előfordulási gyakoriságát és társulását ezekben a betegekben a klinikoszerológiai klasszifikációnak megfelelően. Vizsgáltam, hogy a betegek szérumában jelenlévő MSA-k meghatározása mennyiben változtatja meg a hagyományos Bohan és Peter klasszifikációs rendszer szerinti klasszifikációt.

4. Bemutatom egy primer DM-es beteg esetét, akinél a betegséglefolyás során és az alkalmazott immunszuppresszív terápia mellett sarcoidosis és folliculáris B-sejtes non-Hodgkin lymphoma alakult ki.

## BETEGEK ÉS MÓDSZEREK

### Myositis és terhesség

Az IIM-ben szenvedő betegek gondozása 1988-ban indult a DEOEC III. sz. Belgyógyászati Klinika Klinikai Immunológia Tanszéke Dermatomyositis/Polymyositis szakrendelésén. Jelenleg 374 beteg (nő:ffi; 279:95) (212 PM, 63 DM, 18 juvenilis dermatomyositis /JDM/, 39 overlap myositis /OM/, 42 tumor asszociált myositis /CAM/) regisztrált a myositises adatbázis rendszerben. Az IIM diagnózisa a Bohan és Peter 1975-ös klasszifikációs rendszerén alapult illetve az egyéb autoimmun betegséggel társult esetekben az adott kritériumrendszernek megfelelően, RA, SLE esetén az ACR (American College of Rheumatology), SSc esetén a Le Roy, SS szindróma esetén a ECSG (European Community Study Group) kritériumoknak megfelelően. A betegek átlagéletkora 44,72 (PM), 51,53 (DM), 9,21 (JDM), 42,9 (OM), 54,05 (CAM) év volt a diagnózis megállapításakor.

1988 óta 173 definitív IIM-es (134 PM, 39 DM) nőbetegben vizsgáltuk a betegség alatt létrejövő terhességek lefolyását, kimenetelét. Rögzítettük a betegek demográfiai jellemzőit, diagnózisuk időpontját, a betegség formáját, különböző klinikai, laboratóriumi paramétereket. A betegek átlagéletkora 41,91 (10,3-77,3) év volt a betegség diagnózisakor. Normál szülést abban az esetben definiáltunk, amikor egészséges, legalább 2500 g súlyú újszülött jött világra a terhesség 37 hete után. Koraszülést, amennyiben a szülés a terhesség 28-37 hete között történt. Abortuszt abban az esetben, ha a terhesség a 28. hét előtt megszakadt.

### Interstitiális tüdőérintettség vizsgálata idiopathiás inflammatorikus myopathiában

A DEOEC III. sz. Belgyógyászati Klinika Immunológiai Tanszék szakrendelésén 1988 óta rendszeresen gondozás alatt álló 315 IIM-ben szenvedő betegből 27 (nő:ffi; 25:2) esetben tudtunk antiszintetáz szindrómát igazolni (8,6%; 17 primer PM, 5 primer DM, 3 SSc-OM, 2 RA-OM). A betegek átlagéletkora 39,96 (17,9-67,3) év volt a betegség diagnózisakor. Az átlagos betegségtartam 46,6 (4-198) hónap volt. A fenti betegek körében dokumentáltuk az autoimmun betegség fennállásának idejét, a belszervi tünetek jelenlétét. A betegek kivizsgálásakor részletes diagnosztikai, laboratóriumi, képalkotó és kórszövettani eljárásokat alkalmaztunk. A diagnózis megállapításához a non-invazivitást figyelembe véve végeztünk

szűrővizsgálatokat, és természetesen a beteg panaszait figyelembe véve szükség szerint további széles körű diagnosztikus vizsgálatokat.

### **Myositis overlap szindrómák**

A myositis és egyéb autoimmun betegséggel társult myositisek összevetése során 130 (nő:ffi; 95:35) primer és 39 (nő:ffi; 37:2) overlap myositisben szenvedő beteg adatait elemeztem, tekintettel arra, hogy 130 primer és 39 overlap myositises betegben határoztuk meg a teljes myositis specifikus (MSA) és myositis asszociált autoantitest (MAA) panelt. Az átlagéletkor 43,45 (17,9-71,7) év volt a primer és 42,9 (23,3-62) év volt az overlap myositises betegcsoportban. Az átlagos követési idő a myositis diagnózisától 67,5 (0,8 - 372) hónap volt. Az adatokat retrospektív módon a betegek dokumentációjának és a Medsolution rendszerben tárolt adatoknak a feldolgozásával nyertem.

### **Perifériás vérminták, autoantitest meghatározás**

A betegek perifériás vérmintáit szerológiai vizsgálatokhoz a diagnózisuk és kontrolluk során vettük és mérésig -70 °C-on tároltuk. Az anti-dsDNA, topoisomerase-I (Scl-70) és MAA (anti-SS-A, anti-SS-B), illetve az anti Jo-1 meghatározást ELISA vizsgálattal (HYCOR, Biomedical Inc., CA, USA) végeztük. A cut-off érték 10 U/ml volt az anti-Jo-1, -SS-A, -SS-B, -Scl-70 autoantitestekre vonatkozóan. Az anti-Jo-1 pozitív szérumok esetében a reaktivitást immunoblot illetve line immunoassay (LIA) vizsgálattal erősítettük meg (Euroline-WB assay, Euroimmun Laboratory, Luebeck, Germany, Orgentec Diagnostika GmbH, IMTEC-Myositis-LIA). Az egyéb MSA-kat (anti-Mi-2, -PL-7,-PL-12), anti-SRP, anti-Ku, anti-PM/Scl, -U1RNP autoantitesteket szintén immunoblot vizsgálattal határoztuk meg (Euroline-WB assay, Euroimmun Laboratory, Luebeck, Germany). Az összes vizsgálatot a gyártó előírásainak megfelelően végeztük. Az IgM rheumatoid faktor (RF) meghatározást Cobas Mira Plus (Roche, Basel, Svájc) kvantitatív nephelometriával végeztük (Dialab GmbH, Austria). Az anti-CCP antitesteket második generációs ELISA-val mértük (Inova). Az IgM RF és az anti-CCP antitestek normál értékei 50 U/ml illetve 25 U/ml alatti értéket jelentettek. Anti-kardiolipin antitestek jelenlétét ELISA módszerrel határoztuk meg (Orgentec Diagnostika GmbH).

## **Immunfluoreszcencia**

Az antinukleáris antitest (ANA) és anti centromer antitest (ACA) meghatározást indirekt immunfluoreszcens vizsgálattal végeztük Hep-2 sejt kultúrán. A vizsgálandó szérumot hígítottuk, és az eredményt 1:40 hígítás alatt tekintettük pozitívnak. A mintákat mikroszkóp alatt vizuálisan értékeltük értékeltük. Meghatározásra került a pozitivitás mértéke és jellege egyaránt.

## **Izombiopszia**

Az izombiopsziás minták vétele a betegek m. deltoideusából a DEOEC II. Sebészeti Klinikán történt helyi érzéstelenítésben. A mintákat fagyasztott metszet formájában tárolták - 70 Celsius fokon az immunhisztokémiai vizsgálatok végzéséig, melyek kiértékelése a Neurológiai Klinika Szövettani Laboratóriumában történt. Az immunhisztokémiai vizsgálatok során a perivaszkuláris, endomysealis gyulladásos infiltrátumokat, a sarcolemma, perifascicularis rostok MHC-I expresszióját, perifasciculáris rostatrófiát, membrán-attack komplex depozíciót (MAC) a kapilláris falban, necrotikus izomrostok jelenlétét vizsgáltuk, monoklonális antitestekkel meghatároztuk a CD3, CD4, CD8 pozitív T-lymphocyták jelenlétét.

## **EMG**

Az EMG vizsgálatot a Debreceni Egyetem Neurológiai Klinikájának EMG Laboratóriuma végezte.

## **Izomerő meghatározás**

Az izomerő csökkenés meghatározásához a MMT vizsgálatot használtuk a UK Medical Research Council System skálának megfelelő 0-5-ig terjedő pontozással: váll abdukció, könyök flexió, könyök extenzió, ujjak izomereje, csípő flexió, csípő abdukció, térd extenzió, láb dorzálflexió, nyak flexiót vizsgáltuk. Nulla a legalacsonyabb érték, illetve 5 a legmagasabb, a maximum pontszám 85, mely a normál izomerőt jellemzi.

## **Testplethysmographia és HRCT**

Az összes myositises beteg esetében HRCT vizsgálat történt a diagnóziskor illetve az immunszuppresszív terápia alkalmazása után, melyet szemikvantitatívan értékelt egy független radiológus Kazerooni módszere szerint egy 0-5-ig terjedő skálán. Szignifikáns tüdőérintettség abban az esetben állt fent, ha az alveoláris vagy intersticiális pontszám  $\geq 2$ . A testplethysmographiás vizsgálat egy számítógépes alapú rendszerrel történt (Piston, Hungary, PDT-111). Az eredmények közlése százalékos prediktív érték formájában történt a beteg neme, kora, magassága, testsúlya alapján.

## **Statisztikai analízis**

Az adatokat Microsoft Excel táblázatkezelő program segítségével dolgoztuk fel. A statisztikai elemzés az SPSS 15.0 szoftver segítségével történt (SPSS Inc., Chicago, IL, USA).  $\chi^2$  és Fisher féle exact tesztet használtunk a vizsgált két csoport közötti különbség valószínűségnek kiszámítására, azaz a különbség szignifikanciájának meghatározására. A klinikai tünetek előfordulási esélyét bizonyos kockázati tényezők előfordulása (MSA) mellett vagy azok nélkül esélyhányadossal (OR) vizsgáltuk. Az MSA és klinikai manifesztációk közötti összefüggéseket kétváltozós logisztikai regressziós modell segítségével határoztuk meg. A korreláció-analízist normál eloszlás esetén Pearson-féle, non-parametrikus eloszlás esetén Spearman-féle módszerrel végeztük. Statisztikailag szignifikánsnak tekintettük az összefüggést, ha a p érték kisebb volt mint 0,05.

## EREDMÉNYEK

### Terhesség és myositis

173 IIM-ben szenvedő nőbetegben (134 PM, 39 DM) 186 terhesség zajlott, a betegek 11,5% (n=9) esett teherbe a betegség indulása után (4 PM, 5 DM). Társuló egyéb autoimmun betegség egy esetben sem fordult elő. Az átlagéletkor a betegség kezdetekor a 9 betegnél 26,7 (10-42) év volt. Átlagosan a betegség kezdetétől a szülésig, multiparitás esetén az első szülésig eltelt idő 28 (10-56) hónap volt. A 9 betegben 14 terhesség zajlott, ebből 8 egészséges gyermek született (lány:fiú; 5:3), 6 normál szülés és 2 koraszülés zajlott. Összesen 6 sikertelen terhesség zajlott, ebből 4 a betegség aktív szakaszában, a foetalis halálozás oka egy esetben intrauterin elhalás volt a 3. trimeszterben, 3 esetben spontán vetélés, 2 esetben a beteg kérésére történt művi abortus a sikeresen kiviselt terhességek után a myositis inaktív fázisában. Két esetben diagnosztizáltunk antiszintetáz szindrómát anti-Jo-1 antitest pozitivitás és a kísérő klinikai tünetek alapján. A betegség lefolyás 5 esetben poli- (3 PM, 2 DM), 4 esetben monociklusos (1 PM, 3 DM) volt. Egy DM-es esetben a terhesség 3. trimeszterében (28. hét) indult a betegség, nagy dózisú kortikoszteroid (1 mg/kg) adása mellett fokozatosan csökkentett dózisban 37. hétre 2200 g súlyú egészséges leánygyermek született, a szülés után második vonalbeli immunszuppresszív szer (cyclosporin-A /CsA/, azathioprin /Aza/) adása mellett 3 hónap alatt a betegség remisszióba került. Az aktív myositises esetekben a terhességek ideje átlagosan 36,7 (35-38), míg az inaktív esetekben 38,1 (37-40) hét volt. Az újszülött súlya az aktív esetekben 2193 (1680-2700), illetve az inaktív esetekben 3167 (2800-3800) g volt. Hat esetben (2 PM, 4 DM) a betegség kortikoszteroid reszponzív volt, második vonalbeli immunszuppresszív terápia adása nem vált szükségessé. Egy-egy esetben (1 PM, 1 DM) kortikoszteroid refrakteritás illetve bőrérzékenység miatt második vonalbeli immunszuppresszív (ciklofoszfamid /CPH/, Aza, CsA) szer adása vált szükségessé. Remissziót átlagosan 12,6 hónap alatt sikerült elérni. Két monociklusos lefolyású DM-es esetben hosszú távú remissziót sikerült elérni gyógyszermentesen, a másik három beteg esetén, beleértve a terhesség indukálta graviditást alacsony dózisú kortikoszteroid (0,1 mg/kg/nap) adásával kontrollálható volt a betegség (2. Táblázat).

2. Táblázat: Terhességek lefolyása myositises betegeinkben

| <i>Beteg száma</i> | <i>Kor (év)</i> | <i>Terhesség éve</i> | <i>Diagnózis</i> | <i>Betegség aktivitás</i>     | <i>Terhesség kimenetele</i> | <i>Terápia a terhesség alatt</i> |
|--------------------|-----------------|----------------------|------------------|-------------------------------|-----------------------------|----------------------------------|
| <i>1</i>           | 20              | 1999                 | PM               | Aktív                         | Koraszülött, egészséges     | Methylprednisolon, IVIG          |
|                    | 22              | 2001                 | PM               | Inaktív                       | Abortusz első trimeszter*   | methylprednisolon                |
| 2.                 | 32              | 2001                 | PM               | Inaktív                       | Egészséges                  | methylprednisolon                |
| 3.                 | 25              | 1991                 | PM               | Aktív                         | Abortusz                    | methylprednisolon                |
|                    | 26              | 1992                 | PM               | Aktív                         | Abortusz                    | methylprednisolon                |
|                    | 27              | 1993                 | PM               | Aktív                         | Egészséges                  | Methylprednisolon, IVIG          |
| 4.                 | 31              | 1997                 | DM               | Inaktív                       | Egészséges                  | methylprednisolon                |
| 5.                 | 24              | 1991                 | DM               | Inaktív                       | Egészséges                  | methylprednisolon                |
|                    | 35              | 2002                 | DM               | Inaktív                       | Abortusz (7. hét)*          | methylprednisolon                |
| 6.                 | 35              | 1994                 | DM               | Inaktív                       | Egészséges                  | gyógyszermentes                  |
| 7.                 | 37              | 1993                 | DM               | Aktív a terhesség 28. hetében | Koraszülött, egészséges     | Methylprednisolon, IVIG          |
| 8.                 | 35              | 2005                 | DM               | Inaktív                       | Egészséges                  | gyógyszermentes                  |
| 9.                 | 24              | 2004                 | PM               | Aktív                         | Abortusz                    | methylprednisolon                |
|                    |                 | 2005                 | PM               | Aktív                         | Abortusz                    | methylprednisolon                |

\*A beteg kérésére

### **Interstitiális tüdőérintettség vizsgálata idiopathiás inflammatorikus myopathiában**

A 315 IIM-ban szenvedő betegünkben 27 (nő:ffi; 25:2) esetben (17 PM, 5 DM, 3 SSc-OM, 2 RA-OM) tudtunk antiszintetáz szindrómát igazolni (8,6%). A betegek átlagéletkora 39,96 (17,9-67,3) év volt. Az antiszintetáz szindrómás betegek 44,4 %-ában (n=12) észleltünk ANA pozitivitást illetve az anti-Jo-1 pozitivitás mellett anti-SS-A antitest jelenlétét is. Az átlagéletkor az anti-SS-A pozitív csoportban 37,3±10,2 év, az anti-SS-A negatív csoportban 42,5±14,7 év volt. Az átlagos utánkövetési idő 46,6 (4-198) hónap volt. Szignifikáns különbség nem volt a két csoport között a kort, nemet, betegségstartamot illetően.

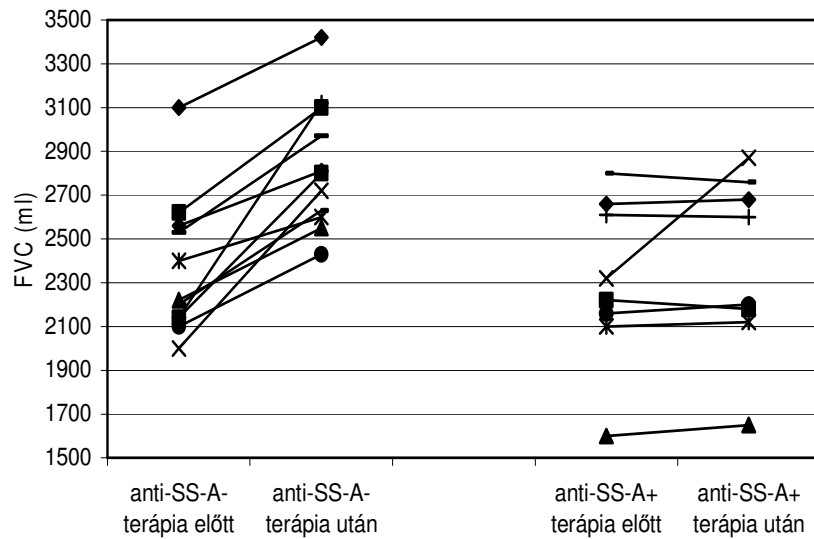
Az ILD prevalenciája a teljes betegcsoportban 21% (n=65) volt, míg az összes overlap szindrómás esetben, 13 PM és 1 DM-es betegben, az anti-Jo-1 pozitív betegek 70,3%-ában (n=19) alakult ki intersticiális tüdőbetegség. Összehasonlítva az anti-SS-A pozitív illetve negatív antiszintetáz szindrómás betegcsoportban az ILD előfordulását, klinikai tüneteket, testplethysmographiás paramétereket, HRCT mintázatot, a terápiára való reagálást a következő eltéréseket észleltük. A betegek 52,6%-ában (n=10) az ILD-t a myositis diagnózisakor igazoltuk, a betegek 30%-a a diagnóziskor az intersticiális tüdőbetegség szempontjából tünetmentes volt, a többi esetben átlagosan a myositis diagnózisa után 3,12 (0,08-6) évvel alakult ki ILD. A betegek 47,4%-ában (n=9) lassan progresszív volt az ILD. Az anti SS-A negatív betegek 54,5%-a volt tünetmentes a diagnóziskor, míg az anti SS-A pozitív betegek 12,5%-a ( $p<0,05$ ). Az ILD előfordulási gyakoriságában szignifikáns különbséget nem találtunk a két betegcsoportban. Az antiszintetáz szindrómára jellegzetes klinikai tünetek előfordulását illetően szignifikáns különbség nem volt a két csoportban kivéve a lázat ( $p<0,05$ ).

A HRCT pontszámokat tekintve az átlag alveoláris pontszám  $1,27\pm 1,34$ , az átlag intersticiális pontszám  $2,27\pm 0,91$  volt az anti-SS-A negatív csoportban a diagnóziskor. Az anti-SS-A pozitív csoportban nem volt olyan beteg aki esetében a HRCT alveoláris pontszám nagyobb volt mint kettő, míg az átlag intersticiális pontszám  $2,75\pm 2,05$  volt, az átlag alveoláris pontszámok szignifikánsan különböztek a két betegcsoportban ( $p<0,05$ ). A HRCT mintázat az anti-SS-A negatív betegekben hasonló volt a nem specifikus intersticiális pneumonia mintázathoz, az anti-SS-A pozitív betegekben hasonló volt a szokványos intersticiális pneumoniához. A FEV1% átlagértéke a terápia előtt  $69,3\pm 5,8\%$  volt az anti-SS-A negatív csoportban és  $80,1\pm 3,8\%$  az immunosuppresszív terápia alkalmazása után ( $p<0,05$ ). A FEV1% átlagértéke  $78,46\pm 5,94\%$  volt a terápia előtt az anti-SS-A pozitív csoportban és  $78,87\pm 3,86\%$  terápia után. A FVC  $2,36\pm 0,61$  l volt az anti-SS-A negatív csoportban terápia előtt és  $2,83\pm 0,72$  l a terápia után. A FVC átlagértéke  $2,3\pm 0,6$  l volt az anti-SS-A pozitív csoportban a terápia előtt és  $2,38\pm 0,72$  l a terápia után (1., 2. Ábra).

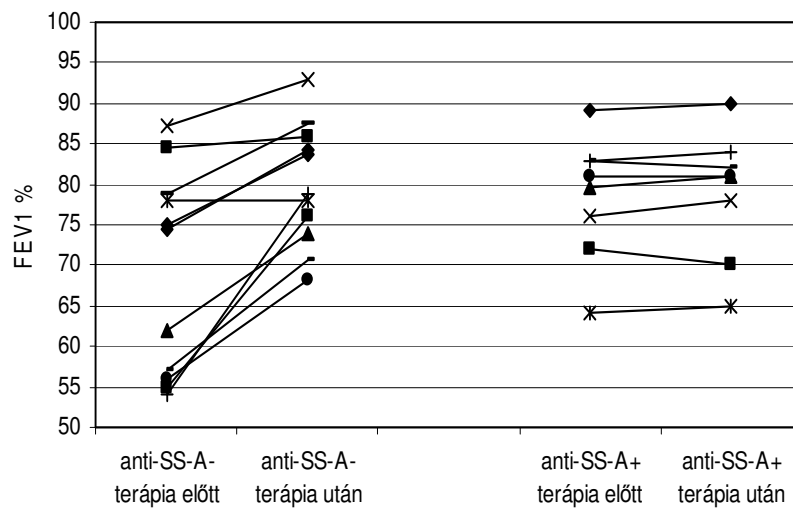
A FEV1%, FVC átlagértékek szignifikánsan javultak terápia után az anti-SS-A negatív csoportban összehasonlítva az anti-SS-A pozitív betegekkel ( $p<0,05$ ) (1., 2. Ábra).

Összességében az anti-SS-A negatív betegek 72,7%-a javult vagy stagnált immunosuppresszív terápia hatására, összehasonlítva az anti-SS-A pozitív betegek 12,5%-ával. Két anti-SS-A pozitív antiszintetáz szindrómás beteg részesült havonta 0,4 g/ttkg intravénás immunoglobulin terápiában kiegészítésként az addigi immunosuppresszív kezelés mellé refrakter progresszív ILD miatt.

1. Ábra: Változás az FVC értékekben az immunoszuppresszív terápia alkalmazása után



2. Ábra: Változás a FEV1% értékében az immunoszuppresszív terápia alkalmazása után



A fekete pontok az egyes betegek mérési eredményeit mutatják

### Myositis overlap szindrómák

Az OM előfordulása 23,1 % (n=39) volt az összes IIM-ben szenvedő betegben. Amennyiben az egész betegcsoportot vizsgáltuk, a betegek 7,7%-a (n=13) szenvedett SSc, 7,1%-a (n=12) RA, 5,3%-a (n=9) SS, 2,9%-a (n=5) SLE-OM-ben. Az overlap myositises

betegek 33,3%-a SSc (n=13), 27,6%-a RA (n=12), 23,1%-a SS (n=9), 12,8%-a (n=5) SLE-OM-ben szenvedett. Az IIM altípusai közül a PM társult leggyakrabban egyéb autoimmun betegséggel (87,2%; n=34), ezek közül az SSc volt a leggyakoribb myositisszel társuló CTD (33,3%; n=13).

Az ANF (61,5%; n=24 vs. 25,4%; n=33) előfordulási aránya szignifikánsan magasabb volt az OM betegcsoportban ( $p<0,05$ ) (2. táblázat). MSA és/vagy MAA a betegek 39,6%-ában (n=67) fordult elő. Antiszinetáz autoantitest a myositises betegek 20,1%-ában fordult elő (n=35), a leggyakrabban előforduló MSA az anti-Jo-1 volt. Az anti-Jo-1 antitest előfordulási gyakoriságában nem volt szignifikáns különbség a primer és overlap myositises betegcsoport között (18,5% vs. 17,9%; ns) (2. táblázat). Az anti-Jo-1 antitest jelenléte 83,8%-ban PM-hez társult (n=26).

3. Táblázat: Myositis specifikus és asszociált autoantitestek 169 idiopathiás inflammatórikus myopathiában szenvedő betegben

|                   | <i>PM/DM</i><br>(n=130) | <i>OM</i><br>(n=39) | <i>SSc</i><br>(n=13) | <i>RA</i><br>(n=12) | <i>SLE</i><br>(n=5) | <i>SS</i><br>(n=9) |
|-------------------|-------------------------|---------------------|----------------------|---------------------|---------------------|--------------------|
| <b>ANA (1:40)</b> | 33 (25,4%)              | 24 (61,5%)*         | 9                    | 7                   | 4                   | 4                  |
| <i>dsDNA</i>      | 13 (10%)                | 7 (17,9%)           | 1                    | 1                   | 5                   | 0                  |
| <i>ENA</i>        | 33 (25,4%)              | 14 (35,9%)          | 5                    | 3                   | 4                   | 2                  |
| <b>MSA</b>        | 38 (29,2% )             | 10 (25,6%)          |                      |                     |                     |                    |
| <i>Jo-1</i>       | 24 (18,5%)              | 7 (17,9%)           | 2                    | 4                   | 1                   | 0                  |
| <i>Pl-7</i>       | 2 (1,5%)                | 1 (2,6%)            | 0                    | 0                   | 0                   | 1                  |
| <i>Pl-12</i>      | 1                       | 0                   | 0                    | 0                   | 0                   | 0                  |
| <i>Mi-2</i>       | 10 (7,7%)               | 1 (2,6%)            | 0                    | 1                   | 0                   | 0                  |
| <i>SRP</i>        | 1 (0,1%)                | 1 (2,6%)            | 0                    | 0                   | 0                   | 1                  |
| <b>MAA</b>        | 29 (22,3%)              | 24 (61,5%)*         |                      |                     |                     |                    |
| <i>SS-A</i>       | 11 (8,5%)               | 11 (28,2%)*         | 5                    | 1                   | 4                   | 1                  |
| <i>SS-B</i>       | 7 (5,4%)                | 6 (15,4%)           | 3                    | 0                   | 2                   | 1                  |
| <i>U1snRNP</i>    | 3 (2,3%)                | 4 (10,3%)*          | 1                    | 1                   | 2                   | 0                  |
| <i>PM-Scl</i>     | 3 (2,3%)                | 2 (5,1 %)           | 1                    | 1                   | 0                   | 0                  |
| <i>Ku</i>         | 5 (3,8%)                | 1 (2,6%)            | 0                    | 0                   | 1                   | 0                  |

\* $p<0,05$

MAA-k az összes alcsoportban előfordultak, leggyakrabban az anti-SS-A és anti-SS-B autoantitestek. A primer myositises betegek 8,5%-ban fordult elő MAA (n=11) így 29,6%-ra nőtt az egész betegcsoportot illetően az OM aránya a klinikoszerológiai klasszifikációnak megfelelően. Mind az anti-SS-A (28,2% vs. 8,5%) illetve anti-U1-snRNP (10,3% vs. 2,3%) antitest szignifikánsan gyakrabban fordult elő a CTD-vel asszociált myositises betegcsoportban ( $p<0,05$ ).

A különböző autoantitest kombinációkat is vizsgáltuk a myositises betegcsoportban. Az antiszintetáz szindrómás betegek 35,5%-ában (n=11) mutattunk ki anti-SS-A antitest pozitivitást. Korreláció analízissel az anti-SS-A és anti-Jo-1 antitestek előfordulása között gyenge, de szignifikáns korrelációt észleltünk ( $r=0,316$ ;  $p=0,001$ ). Egy primer PM-es beteg szérumában együttes anti-Mi-2/Ku antitest pozitivitást, egy DM-es beteg esetében anti-Pl-12/Mi-2 pozitivitást találtunk.

4. Táblázat: Klinikai tünetek, betegséglefolyás, terápiára való reagálás 169 myositises betegben

|                                                 | <i>PM/DM</i>        |                     | <i>OM</i>           |                     | <i>Pl-7</i>  | <i>Mi-2</i>   | <i>Pm-scl</i> | <i>Ku</i>    | <i>U1snRNP</i> |
|-------------------------------------------------|---------------------|---------------------|---------------------|---------------------|--------------|---------------|---------------|--------------|----------------|
|                                                 | <i>Jo-1 pozitív</i> | <i>Jo-1 negatív</i> | <i>Jo-1 pozitív</i> | <i>Jo-1 negatív</i> | <i>(n=3)</i> | <i>(n=11)</i> | <i>(n=5)</i>  | <i>(n=6)</i> | <i>(n=7)</i>   |
|                                                 | <i>(n=24)</i>       | <i>(n=106)</i>      | <i>(n=7)</i>        | <i>(n=32)</i>       | <i>1.7%</i>  | <i>6.5%</i>   | <i>2.9%</i>   | <i>3.5%</i>  | <i>4.1%</i>    |
| <i>Bőrtünet</i>                                 | 4 (16,6%)           | 42 (39,6%)          | 1 (14,3%)           | 4 (12,5%)           | 0            | 3             | 2             | 1            | 3              |
| <i>Calcinosis</i>                               | 2 (8,3%)            | 4 (3,7%)            | 2 (28,6%)           | 4 (12,5%)           | 0            | 1             | 0             | 0            | 0              |
| <i>Dysphagia</i>                                | 5 (20,8%)           | 27 (25,5%)          | 2 (28,6%)           | 7 (21,8%)           | 1            | 0             | 1             | 1            | 1              |
| <i>Láz</i>                                      | 8 (33,3%)*          | 13 (12,3%)          | 3 (42,8%)*          | 2 (6,3%)            | 0            | 2             | 1             | 1            | 0              |
| <i>Arthritis</i>                                | 13 (54,2%)*         | 16 (15,1%)          | 5 (71,4%)           | 15 (46,9%)          | 0            | 2             | 3             | 1            | 4              |
| <i>Mechanikus kéz</i>                           | 6 (25%)*            | 1 (1%)              | 2 (28,6%)           | 1 (3,1%)            | 0            | 0             | 2             | 0            | 0              |
| <i>Intersticiális tüdőbetegség</i>              | 14 (58,3%)*         | 15 (14,1%)          | 4 (57,1%)           | 11 (33,3%)          | 0            | 1             | 3             | 0            | 3              |
| <i>Raynaud jelenség</i>                         | 14 (58,3%)          | 44 (41,5%)          | 3 (42,8%)           | 16 (50%)            | 3            | 3             | 5             | 3            | 2              |
| <i>Monociklusos</i>                             | 6 (25%)*            | 52 (49,1%)          | 3 (42,8%)           | 8 (25%)             | 2            | 5             | 2             | 3            | 1              |
| <i>Policiklusos</i>                             | 16 (66,7%)*         | 39 (36,8%)          | 4 (57,2%)           | 20 (60,1%)          | 1            | 6             | 3             | 3            | 6              |
| <i>Krónikus</i>                                 | 2 (8,3%)            | 15 (14,1%)          | -                   | 4 (12,5%)           | -            | -             | -             | -            | -              |
| <i>Steroid monoterápia</i>                      | 8 (33,3%)           | 52 (49%)            | 3 (42,8%)           | 13 (40,6%)          | 3            | 6             | 2             | 2            | 1              |
| <i>Másodvonalbeli immunszuppresszív terápia</i> | 16 (66,7%)          | 54 (50,9%)          | 4 (57,1%)           | 20 (62,5%)          | -            | 5             | 3             | 4            | 6              |

‡bőrtünetek, \* $p<0,05$

A 4. Táblázat mutatja a különböző autoautoantitestek és tünetek, betegséglefolyás, terápiára való reagálás közötti összefüggéseket. A csillaggal jelölt tünetekben szignifikáns különbséget találtunk az autoantitest pozitív és negatív esetekben. Kétváltozós logisztikus regresszióval igazoltuk, hogy az intersticiális tüdőbetegség, láz, arthritis és mechanikus kéz jelenléte szignifikáns összefüggést mutatott az anti-Jo-1 autoantitest jelenlétével, ezt a Raynaud jelenséget illetően nem tudtuk igazolni ( $p=0,25$ ). Az MAA pozitív primer myositises betegekben társuló overlap jelenséget nem tudtuk kimutatni.

Anti-PI-7 antitest a myositises betegek 1,7 %-ában ( $n=3$ ) fordult elő, egy SS-OM betegben és két PM-es betegben. Ezekben a betegekben intersticiális tüdőbetegséget nem tudunk kimutatni, a betegséglefolyás enyhe volt és kortikoszteroidra jól reagált (4. Táblázat).

Anti-Mi-2 autoantitestet a myositises betegek 6,5%-ában ( $n=11$ ) tudtuk kimutatni, mind DM-ben ( $n=3$ ) és PM-ben ( $n=8$ ) előfordult, ezen betegek 45,4%-a ( $n=5$ ) volt refrakter kortikoszteroid monoterápiára. Anti SRP antitestet egy SS-OM, illetve egy primer DM-es beteg szérumában tudunk kimutatni.

Az anti-PM/Scl antitest a primer myositises betegek 2,3%-ában volt jelen (2 DM, 2 PM) illetve egy SSc-OM betegben is, összesen a betegek 2,9%-ában. Az anti-PM/Scl autoantitest jelenléte a scleroderma specifikus tünetektől eltekintve az antiszintetáz szindrómához hasonló tünetekkel társult. A betegséglefolyás 40%-ban mono- ill. 60%-ban policiklusos volt, és a betegek 60%-ában kortikoszteroidra refrakternek bizonyult az alapbetegség.

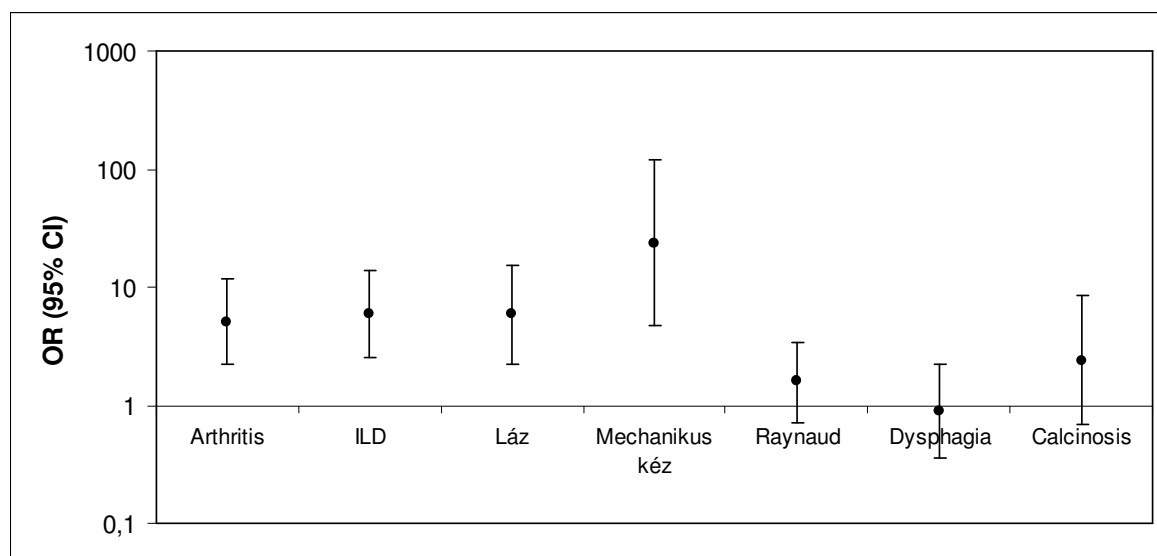
Anti-Ku antitestet a betegek 3,5%-ában ( $n=6$ ) tudunk kimutatni (4PM, 1DM, 1 SLE-OM). Az anti Ku pozitív betegek 33,3%-a bizonyult refrakternek kortikoszteroid monoterápiára. Az anti-PM/Scl és anti-Ku antitest pozitív betegek szérumában anti-centromer illetve anti-scl-70 antitestet nem tudunk kimutatni.

Az anti-U1snRNP pozitivitást 3 primer myositises betegben (4,1%) tudunk kimutatni illetve egy SSc, 2 SLE és 1 RA-OM betegben. A betegek 85,7%-ában kortikoszteroid monoterápiára refrakternek bizonyult a betegség.

A betegséglefolyást illetően az anti-Jo-1 pozitív betegek 64,5%-a refrakternek bizonyult kortikoszteroid monoterápiára összehasonlítva az anti-Jo-1 negatív betegekkel (64,5%; $n=20$  vs. 53,9%; $n=74$ ). Az anti-Jo-1 pozitív myositises betegeknek 1,6-szoros a rizikója arra, hogy második vonalbeli immunszuppresszív terápiát igényelnek (CI:0,7-3,53). Ez a rizikó még fokozottabb, ha csak primer myositises betegek esetében vizsgáljuk (OR:1,95; CI:0,8-4,9). Ugyanakkor az OM-es betegcsoportban ezt nem tudtuk igazolni (OR:0,8; CI:0,1-4,2). Policiklusos betegséglefolyás szignifikánsan gyakoribb volt az anti-Jo-1

pozitív betegekben összehasonlítva az anti-Jo-1 negatív betegekkel a primer myositises betegcsoportban ( $p=0,023$ ). Az anti-U1snRNP autoantitest jelenléte szintén prediktív értékűnek bizonyult egyéb társuló szisztémás autoimmun betegségekre és az arthritis jelenlétére.

3. Ábra: Az anti-Jo-1 antitest és a klinikai tünetek közötti összefüggés



### **Dermatomyositishez társuló késői megjelenésű extranodalis follicularis lymphoma**

Egy 63 éves nőbeteg esetét ismertetem, akinél 36 éves korában definitív DM igazolódott a Bohan és Peter kritériumrendszer alapján. A myositis diagnózisa után előbb I. típusú sarcoidosis, majd folliculáris centrum eredetű B-sejtes NHL alakult ki. Esetemben arra szerettem volna rávilágítani, hogy a szisztémás autoimmun betegségek gyakran társulnak másodlagos lymphomákkal egyrészt az alapbetegség, másrészt az alkalmazott immunszuppresszív terápia következményeként. Ennek oka az immunregulációs zavar, iniciáló tényező (pl: Epstein-Barr vírus) hatására fellépő B-sejt aktivációs antigének megjelenése, poliklonális tartós B-sejt proliferáció bekövetkezése illetve az apoptózis gátlása, így a kóros sejtek immortalizációja, az immunológiai surveillance károsodása. A DM és NHL társulása ritka, a világirodalomban 15-20 esetet említene. Ennek a három, önmagában is nagy jelentőségű kórképnek az egymás utáni lezajlása komplex immunregulációs zavarra utal. Ugyancsak említést érdemel esetünk különösen indolens és kemorezisztens jellege, mely szintén utalhat a háttérben zajló komplex immunológiai eltérésekre.

## **MEGBESZÉLÉS**

### **Terhesség és myositis**

A terhesség és myositis kapcsolatának vizsgálatakor az irodalmi adatokkal összehasonlítva ritkaságnak számít három kiemelt esetünk. Az első esetben graviditás indukálta DM-es betegünk egészséges leánygyermeket szült 37. hétre kortikoszteroid és IVIG terápia mellett. Policiklusos lefolyású PM-es nőbetegünk két sikertelen terhesség után kortikoszteroid és IVIG terápia mellett szült egészséges gyermeket. Antiszipitetáz szindrómás betegünk kortikoszteroid és havonta adott intravénás immunglobulin (IVIG) terápia mellett aktív szakban szült egészséges, bár koraszülött gyermeket.

Összességében az irodalmi adatokkal is összevetve ritka a terhesség alatt induló myositis, amennyiben előfordul a kortikoszteroid dózis emelésével remisszióba hozható, általában második vonalbeli immunszuppresszív szer adása nem válik szükségessé. Amennyiben aktív alapbetegség mellett indul a terhesség havonta adott IVIG terápia ajánlott a spontán vetélés, anyai mortalitás csökkentésére.

A jelenlegi közlést megelőzően csak néhány esetriportot és egy retrospektív vizsgálatot közölt az irodalom, így egy esetben a terhesség 2. trimeszterében kialakult antiszipitetáz szindrómáról ahol anti-treónil-tRNS szintetáz elleni antitestet mutattak ki, ez azonban magzati halálhoz vezetett és kortikoszteroid, azathioprin terápiára is rezisztensnek bizonyult. Tojyo és mtsai közöltek egy másik esetet, melyben hármas ikerterhesség indukálta az anti-Jo-1 pozitív DM kialakulását és a 11. héten sajnos intrauterin elhaláshoz vezetett. Irodalmi adatok leírtak még myositis ossificans, amyopathiás dermatomyositis kialakulását is terhesség során. Mindezen közlések is megerősítik, hogy inaktív esetekben minimális a rizikó, viszont az aktív esetek kifejezetten fokozott rizikót jelentenek mind az anyára, illetve a magzatra nézve és szülész-nőgyógyászból, reumatológusból, belgyógyászból álló multidiszciplináris team odafigyelését igényli.

### **Interstitiális tüdőérintettség vizsgálata idiopathiás inflammatorikus myopathiákban**

Összesen 315 gondozott IIM-es betegben vizsgáltam a pulmonalis érintettség előfordulási arányát, mely az irodalmi adatoknak megfelelt, a teljes betegcsoportot illetően a

betegek 21%-ában fordult elő. A myositisek terápiájában kihívást jelent azon betegek azonosítása akik korai agresszív terápiát igényelnek. Az ILD előfordulása női dominanciát mutatott a saját betegeink esetén, ellentétben egy svéd tanulmánnyal, ahol főleg férfibetegek voltak érintettek. Anti-Jo-1 pozitív antiszintetáz szindrómát 8,6%-ban diagnosztizáltunk, ezen betegek 70%-ában fordult elő ILD, ez megfelel az irodalmi adatoknak. Rámutatok az ILD korai diagnózisának fontosságára, illetve a HRCT szerepére, ugyanis nagy százalékban a betegek tünetmentesek a diagnóziskor, saját betegeink esetében 30%-nak bizonyult az ILD szempontjából tünetmentes betegek aránya, valamivel magasabbnak az irodalmi adatoknál. Céлом volt prediktív faktorok keresése, melyek meghatározhatják az ILD súlyosabb lefolyását, rosszabb terápiás reagálást, korai agresszív immunosuppresszív kezelést. Vizsgálatunkban az anti-Jo-1 és anti-SS-A pozitív betegek esetében az ILD a HRCT eredmények alapján a szokványos intersticiális pneumoniához volt hasonló, agresszívebb kezelést igényelt mint az anti-SS-A negatív betegek esetében. Az anti-SS-A negatív betegek esetében a HRCT mintázat nem specifikus intersticiális pneumoniára volt jellemző, ennek megfelelően kevésbé agresszív kezelés volt szükséges, sok esetben elegendő volt a myositis terápiájában alkalmazott szokásos immunosuppresszív kezelés. Mind a radiológiai kép, a tüdőérintettség lefolyása, a terápiára való reagálás jelentősen különbözött a két betegcsoportban. Ezeket az eredményeket támasztja alá Corte és mtsai tanulmánya is. Tekintettel arra, hogy az ILD előfordulása myositises betegekben kedvezőtlen prognosztikai faktor és jelentősen befolyásolja a kezelést, mindenképp indokolt a myositis kezdeti diagnózisakor a HRCT, testplethysmographiás vizsgálatok elvégzése és az antiszintetáz autoantitestek vizsgálata a klinikai tünetektől függetlenül. Nem teljesen tisztázott még a szubklinikus ILD jelentősége a myositises betegekben és hosszú-távú utánkövetéses vizsgálatok szükségesek a klinikai jelentőség meghatározására.

### **Myositis overlap szindrómák**

Összehasonlítottam 130 primer és 39 overlap myositisben szenvedő beteg szerológiai, klinikai tulajdonságait, betegséglefolyást illetve az immunosuppresszív terápiára adott választ. Az OM előfordulása saját betegcsoportunkban 23,1%-nak bizonyult, ez megfelelt az irodalmi adatoknak, mely esetekben a myositises betegeket a Bohan és Peter klasszifikációs rendszer alapján sorolták be, de jelentősen alacsonyabb volt összehasonlítva azokkal a vizsgálatokkal ahol az új klinikoszerológiai klasszifikáció szerint sorolták be a betegeket a különböző alcsoportokba. Irodalmi adatok szerint az eredeti Bohan és Peter klasszifikáció alapján a PM a

leggyakrabban előforduló alcsoport 45%, míg az overlap myositisek fordulnak elő legritkábban, mintegy 24%-ban. Koenig és mtsai a klinikoszerológiai klasszifikáció alapján revideálták a diagnózisokat, és e szerint a PM-ek aránya 7%-ra csökkent, míg az OM-ek aránya 82%-ra nőtt. A primer myositises betegek 8,5%-ában mutattunk ki MSA-t, így 8,5 %-kal nőtt az OM-ek aránya a klinikoszerológiai klasszifikáció alapján. Az IIM alcsoportjai közül leggyakrabban a PM társult egyéb kötőszöveti betegséggel, ami 33,3%-ban az SSc volt, mely valamivel alacsonyabb százalékban fordult elő az irodalmi adatokhoz képest (42,6%). MSA a myositises betegcsoportban 29%-ban, antiszintetáz antitest 20,1 %-ban fordult elő, ez megfelel az irodalmi adatoknak. Az MSA-k közül az anti-Jo-1 autoantitest jelenléte elsősorban a PM alcsoporthoz társult, és erős asszociáció volt igazolható az ILD-vel, nem erozív polyarthritissel és lázzal. A Raynaud jelenség esetében ugyanakkor ezt nem sikerült igazolni. Az anti-Jo-1 autoantitest jelenléte kortikoszteroidra refrakter, policiklusos lefolyású betegséget jelzett, egy közepesen rossz prognózisú alcsoportot eredményezve, ahogy az irodalmi adatok alapján is látjuk. Az anti-SS-A autoantitest jelenléte az antiszintetáz szindrómás betegek 35,5 %-ában társult az anti-Jo-1 autoantitest pozitivitáshoz, és korreláció analízissel gyenge, de szignifikáns korrelációt tudtunk kimutatni a két autoantitest jelenléte között, mely immunogenetikai korrelációra utal. ILD szignifikánsan magasabb arányban fordult elő OM-ben, mint primer myositisben függetlenül az anti-Jo-1 autoantitest jelenlététől. Egy poly-, illetve egy dermatomyositises betegben mutattunk ki két MSA együttes jelenlétét ellentétben az eddigi irodalmi adatokkal. Saját betegeink esetében az anti-Mi-2 autoantitest előfordulási aránya hasonló volt az irodalmi adatokhoz, de jelenléte nem korlátozódott a primer DM-es betegekre, ahogy Koenig és mtsai is közölték korábban.

Anti-PM/Scl autoantitest 2,3%-ban fordult elő primer myositises betegekben és 7,7 %-ban SSc-OM-ben, ez az érték szignifikánsan alacsonyabbnak bizonyult a korábban közölt irodalmi adatokhoz képest (6-8%; 24%). Az anti-PM/Scl autoantitest pozitív betegegyüttesünkben az antiszintetáz szindrómához hasonló tünetekkel társult, kivéve a sclerodermára specifikus tüneteket, mely erős immunogenetikai korrelációt vet fel az anti-Jo-1 és -PM/Scl pozitív betegek között. Az anti PM/Scl autoantitest pozitív betegek betegséglefolyása monociklusos az irodalmi adatok alapján és a betegek jól reagálnak kis dózisú kortikoszteroid terápiára.

Anti-Ku autoantitest jelenléte több autoimmun betegségben leírásra került és a saját betegek esetében nem találtuk gyakoribbnak az előfordulását OM-ben mint a primer myositises betegcsoportban.

Anti-Jo-1 autoantitest minden alcsoportban kimutatható volt, az SLE-OM betegek 20%-ában, az SSc-OM betegek 15,4%-ában, illetve RA-OM-ben. Az OM alcsoportok közül leggyakrabban a RA-OM-ben fordult elő 33,3%-ban, bár az alacsony betegszám miatt jelentős következtetést ebből nem tudunk levonni. Betegeinkben az MSA előfordulása nem különbözött a primer és OM betegcsoportban, ez ellentmond az irodalmi adatoknak, ahol az antiszintetáz szindrómához társultan elvétve észlelték egyéb kötőszöveti betegség társulását, SSc-OM-ben kevesebb mint 1%-ban fordul elő MSA.

Az OM-ek lefolyása, terápiára való reagálása főleg a különböző MSA-k és MAA-k jelenlététől függ. Ezeknek az autoantitesteknek a korai kimutatása nagy jelentőséggel bír az OM diagnózisában még az overlap klinikai tünetek megjelenése előtt, így lehetővé válik a lehetséges szervi manifesztációk korai felismerése és adott esetben a korai adekvát terápia bevezetése.

## ÚJ MEGÁLLAPÍTÁSOK, ÖSSZEFOGLALÁS

Az idiopathiás inflammatorikus myopathiák klinikai és szerológiai jellegzetességeinek tanulmányozása során a következő eredményeket kaptam:

1. A terhesség indukálta myositis előfordulása ritka, gondozott myositises betegeink esetén egy terhesség indukálta DM alakult ki. Az inaktív myositises esetekben a terhességek ideje átlagosan 38 hét volt, míg az aktív esetekben 36,7 hét. Az inaktív esetekben 3167 g, az aktív esetekben 2193 g volt az újszülöttek átlagsúlya. Az aktív esetekben nagy dóziszú kortikoszteroid illetve preventíven havonta alkalmazott IVIG terápia adásával a betegség jól kontrollálható volt.

2. Pulmonalis érintettség 21% -ban fordult elő a teljes betegcsoportban, illetve 70%-ban az anti-Jo-1 pozitív, antiszintetáz szindrómás betegeknél. Az antiszintetáz szindrómás betegek 44,4%-ában mutattam ki anti-SS-A antitest jelenlétét, valamint igazoltam, hogy az anti-Jo-1/anti-SS-A együttes pozitivitást mutató betegek esetében az ILD lefolyása súlyosabb volt, agresszívebb immunszuppresszív kezelést igényelt, "szokványos" intersticiális pneumoniához volt hasonló a HRCT mintázatot illetően, terápiára nehezebben reagált ( $p < 0,05$ ).

3. Az overlap myositis (OM) előfordulása a saját betegeinkben a Bohan és Peter klasszifikációs rendszer alapján megfelelt az irodalmi adatoknak, 23,1%-nak bizonyult, a klinikoszerológiai klasszifikáció alapján viszont jóval alacsonyabbnak bizonyult az irodalmi adatoknál, 29,6%-nak.

4. Az IIM alcsoportjai közül leggyakrabban a PM társult (87,2%) egyéb autoimmun betegséggel és a leggyakoribb társuló CTD 33,3%-ban az SSc volt.

5. A myositises betegek 39,6%-ában fordult elő MAA vagy MSA, MSA a betegek 29%-ában, antiszintetáz antitest 20,1%-ban, leggyakrabban az anti-Jo-1 autoantitest 18,3%-ban.

6. Az anti-Jo-1 autoantitest jelenléte elsősorban a PM alcsoporthoz társult (83,8%) és erős asszociáció volt igazolható kétváltozós logisztikus regresszióval az ILD, nem erozív polyarthrit és láz mint független prediktív faktorok között.

7. Az anti-Jo-1 autoantitest jelenléte prediktora volt egy kortikoszteroidra refrakter (64,5%), policiklusos lefolyású betegségnek egy közepesen rossz prognózisú alcsoportot

eredményezve, ahogy az irodalmi adatok alapján is látjuk, összehasonlítva az anti-Jo-1 negatív betegekkel (53,9%;  $p=0,023$ ).

8. Anti-Jo-1 autoantitest minden alcsoportban kimutatható volt, egy SLE-OM-es betegben, az SSc-OM-es betegek 15,4%-ában, illetve RA-OM-ben. Az OM alcsoportok közül leggyakrabban RA-OM-ben fordult elő 33,3 %-ban.

9. Korreláció analízissel gyenge, de szignifikáns korrelációt tudunk igazolni az anti-Jo-1 illetve anti-SS-A autoantitest jelenléte között ( $r=0,316$ ;  $p=0,001$ ).

10. Saját betegeink esetén az anti-Mi-2 autoantitest előfordulási aránya (6,5%) hasonló volt az irodalmi adatokhoz, de jelenléte nem korlátozódott a primer DM-es betegekre.

11. Anti-PM/Scl autoantitest 2,9 %-ban fordult elő a teljes betegcsoportot illetően, a primer myositisises betegek 2,3%-ában, a scleromyositisises betegek 7,7%-ában, ez az érték szignifikánsan alacsonyabbnak bizonyult a korábban közölt irodalmi adatokhoz képest. Az anti-PM/Scl autoantitest pozitív betegek betegségfolyása mono-, illetve policiklusosnak bizonyult ellentétben az irodalmi adatokkal, mely szerint monociklusos lefolyással társul, és kortikoszteroid monoterápiára jól reagál a betegség.

12. Anti-Ku autoantitest jelenléte több kötőszöveti betegségben leírásra került és a saját betegeink esetén nem találtuk gyakoribbnak az előfordulását az egyéb autoimmun betegséggel asszociált mint a primer myositisises betegekben (2,6% vs 3,8%).

### **Az értekezés alapjául szolgáló lektorált folyóiratban megjelent közlemények:**

1. **Váncsa A.**, Ponyi A., Constantin T., Dankó K., Zeher M.: Pregnancy outcome in idiopathic inflammatory myopathy. Rheumatology International 2007;27: 435-9.  
**IF: 1,27**
2. **Váncsa A.**, Csípő ., Németh J., Dévényi K., Gergely L., Dankó K.: Characteristics of interstitial lung disease in SS-A/Jo-1 positive inflammatory myopathy patients. Rheumatology International, 2009;29;989-94  
**IF: 1,327**
3. **Váncsa A.**, Ponyi A., Constantin T., Gergely L., Dankó K.: Dermatomyositishez társuló, késői megjelenésű extranodális follicularis lymphoma. LAM 2004;14:139-42.
4. **Váncsa A.**, Dankó K.: Újabb adatok az inklúziós testes myositis pathomechanizmusáról, terápiájáról. Orvosi Hetilap 2008;149;30;1413-1418.
5. **Váncsa A.**, Gergely L., Ponyi A., Lakos G., Németh J., Szodoray P., Dankó K.: Myositis-specific and myositis associated antibodies in overlap myositis in comparison to primary dermatomyositis: relevance for clinical classification: a cross-sectional retrospective study of 169 myositis patients. (*accepted for publication*) Joint Bone Spine 2009.  
**IF: 1,953**

**Impakt faktor: 4,55**

### **A PhD témájához szorosan nem kapcsolódó közlemények jegyzéke:**

1. Ponyi A., Borgulya G., Constantin T., **Váncsa A.**, Gergely L., Dankó K.: Functional outcome and quality of life in adult patients with idiopathic inflammatory myositis. Rheumatology (Oxford). 2005;44:83-8.  
**IF: 4,226**
2. Ponyi A., András C., **Váncsa A.**, Gergely L., Constantin T., Dankó K.: Cancer-associated myositis: clinical features and prognostic signs. Ann N Y Acad Sci. 2005;1051:64-71.  
**IF: 1,97**
3. Bodolay E., Dévényi K., Galuska L., Nemes Z., Garai I., **Váncsa A.**, Szegedi Gy.: Légzőszervi eltérések vizsgálata kevert kötőszöveti betegségben: magas felbontású komputertomográfia és tüdőszcintigráfia alkalmazása a pulmonális érintettség korai felismerésében. MBA 1998;51:261-5.
4. **Váncsa A.**, Gergely L., Nemes Z., Bíró E., Illés Á., Bakó Gy.: Pseudolymphoma orbitae. Magyar Immunológia 2008;7(1-2):2;37-41

**Összesített impakt faktor: 10,747**

### **Idézhető absztraktok:**

1. Szekanecz, Z., **Váncsa, A.**, Szegedi, G., Pearce, W., Koch, A.E.: The role of cytokines, adhesion molecules and angiogenesis in the pathogenesis of atherosclerosis and atherosclerotic aortic aneurysms. *J. Autoimmun.*, 1999; Suppl: 52.
2. Bíró E., **Váncsa A.**, Barta Zs., Bakó Gy.: Rare-associations of Hashimoto thyroiditis: a report on 3 cases. *MBA* 2001;S3:50.
3. **Váncsa A.**, Németh J., Csípő I., Dévényi K., Dankó K.: Intersticiális tüdőbetegség anti SS-A pozitív antiszintetáz szindrómás myositises betegeinkben. *Magyar Reumatológia* 2008;49:133–84.
4. **Váncsa A.**, Tóth B., Maródi L.: X-hez kötött agammaglobulinaemia és juvenilis chronicus polyarthritis társulása. *Magyar Reumatológia* 2008;49;164–165.
5. Szekanecz Z., Kapitány A., Zilahi E., Rass P., Sipka S., **Váncsa A.**, Szabó Z., Végvári A., Szántó S., Szűcs G.: Association of rheumatoid arthritis with HLA-DR1 and HLA-DR4 in Hungary: implications for clinical activity and geographical variations. *Autoimmun Rev* 2004; 3 Suppl 2: 130.
6. Szekanecz, Z., Végvári, A., Szabó, Z., Szántó, S., Csépany, T., Szűcs, G., Surányi, P., Veres, K., Soós, L., Simon, Z., **Váncsa, A.**, Pákozdi, A., Gáspár, L., Soltész, P.: Central nervous system demyelination in rheumatoid arthritis: common pathogenetic pathways ? *Autoimmun Rev* 2004;\_3 Suppl 2: 131.
7. Ponyi A., András C., **Váncsa A.**, Gergely L., Dankó K.: Malignancy in patients with idiopathic inflammatory myositis: clinical features and prognostic signs. *Hung Rheumatol* 2004; Suppl 45.
8. **Váncsa A.**, Ponyi A., Constantin T., M. Zeher, K. Dankó: Pregnancy outcome in idiopathic inflammatory myopathy patients. *Hung Rheumatol* 2005; Suppl. I.

9. **Váncsa A.**, Ponyi A., Constantin T., Zeher M., Danko K.: Clinical results of intravenous immunoglobulin therapy in idiopathic inflammatory myopathy (IIM). Clin. Invest. Med. 2004;27:214C.

10. **Váncsa A.**, Gergely L., Ponyi A., Aleksza M., Lakos G., Németh J., Constantin T., Dankó K.: Clinical and serological characteristics of different myositis overlap syndromes. Ann. Rheum. Dis. 2006;65: Suppl. II.

11. Constantin T., Ponyi A., Lakos G., Aleksza M., **Váncsa A.**, Gergely L., Fekete G., Dankó K.: Cytokine expression of peripheral blood T lymphocytes in patients with juvenile idiopathic inflammatory myopathies. Ann. Rheum. Dis. 2006;65: Suppl. II