

DOKTORI (PhD) ÉRTEKEZÉS

Dr. Mogyoróssy Sándor Lajos

**Az anti-MDA5 pozitív dermatomyositis komplex vizsgálata:
diagnosztikai módszerek, klinikai kórlefolyás és kimenetel**

DEBRECENI EGYETEM

**PETRÁNYI GYULA KLINIKAI IMMUNOLÓGIAI ÉS
ALLERGOLÓGIAI DOKTORI ISKOLA**

Debrecen, 2026

DOKTORI (PhD) ÉRTEKEZÉS

**Az anti-MDA5 pozitív dermatomyositis komplex vizsgálata:
diagnosztikai módszerek, klinikai kórlefolyás és kimenetel**

Dr. Mogyoróssy Sándor Lajos

Témavezető: Dr. Bodoki Levente, PhD



DEBRECENI EGYETEM

**PETRÁNYI GYULA KLINIKAI IMMUNOLÓGIAI ÉS
ALLERGOLÓGIAI DOKTORI ISKOLA**

Debrecen, 2026

Tartalomjegyzék

Rövidítések jegyzéke.....	5
1. Bevezetés.....	7
2. Irodalmi áttekintés.....	9
2.1. Az idiopathiás gyulladásos myopathiák általános jellemzése és klasszifikációja.....	9
2.2. A myositis-specifikus autoantitestek (MSA) szerepe és jelentősége	10
2.3. Az anti-MDA5 autoantitest és a célantigén (MDA5) biológiája	12
2.4. Az anti-MDA5 pozitív dermatomyositis klinikai spektruma	12
2.4.1. Izomérintettség: A klinikai amyopathia jelensége.....	13
2.4.2. Bőr- és nyálkahártya-manifesztációk	13
2.4.3. Ízületi érintettség	13
2.4.4. Klinikai fenotípusok	13
2.5. Az intersticiális tüdőbetegség és a gyorsan progrediáló forma	14
2.5.1. Radiológiai mintázatok	14
2.5.2. A gyorsan progrediáló ILD definíciója és jelentősége	15
2.5.3. Földrajzi és immunogenetikai eltérések	15
2.5.4. Az anti-Ro52 antitest prognosztikai szerepe	16
2.6. A laboratóriumi diagnosztika kihívásai	16
2.6.1. Immunprecipitáció	16
2.6.2. Enzim-kapcsolt immunoszorbens vizsgálat	17
2.6.3. Line immunoblot	17
3. Célkitűzések	19
3.1. Első vizsgálat: Az anti-MDA5 pozitív dermatomyositis klinikai, szerológiai és prognosztikai jellemzőinek vizsgálata egy hazai, multicentrikus kohorszban.....	19
3.2. Második vizsgálat: Az anti-MDA5 autoantitest kimutatásának klinikai relevanciája és módszertani összehasonlítása	20
4. Betegek és módszerek	21
4.1. Első vizsgálat: A multicentrikus klinikai kohorsz módszertana	21
4.1.1. Betegek beválogatása és az adatgyűjtés	21
4.1.2. Klinikai és radiológiai definíciók	21
4.1.3. Laboratóriumi vizsgálatok.....	22
4.1.4. Statisztikai analízis	22
4.2. Második vizsgálat: A módszertani összehasonlítás metodikája	22
4.2.1. Vizsgálati elrendezés és betegkiválasztás.....	22

4.2.2. Lokális immunoblot és indirekt immunfluoreszcencia	23
4.2.3. Immunprecipitáció és megerősítő ELISA	23
4.2.4. Statisztikai analízis a pilot vizsgálatban	23
4.3. <i>Etikai engedély</i>	24
5. Eredmények.....	25
5.1. <i>Első vizsgálat: A multicentrikus klinikai kohorsz eredményei</i>	25
5.1.1. Demográfiai adatok és klinikai alcsoportok.....	25
5.1.2. Klinikai manifesztációk.....	27
5.1.3. Az intersticiális tüdőbetegség és a gyorsan progrediáló forma	27
5.1.4. Laboratóriumi eredmények és szerológiai profil	28
5.1.5. Terápiás menedzsment és túlélési adatok	29
5.2. <i>Második vizsgálat: A laboratóriumi módszertan retrospektív és feltáró értékelése</i>	31
5.2.1. A rutin immunoblot kérések retrospektív elemzése	31
5.2.2. A pilot kohorsz (IB vs. IP) összehasonlító elemzése.....	32
5.2.3. Az indirekt immunfluoreszcencia (IIF) kiegészítő szerepe.....	35
6. Diskusszió.....	38
6.1. <i>Az anti-MDA5 pozitív DM hazai fenotípusa és prognózisa (Első vizsgálat)</i>	38
6.1.1. Epidemiológia és klinikai heterogenitás	38
6.1.2. A laboratóriumi biomarkerek disszociációja	40
6.1.3. A tüdőérintettség, a ko-expresszió és az immunológiai háttér	40
6.1.4. Túlélés, terápiás tanulságok	41
6.1.5. A klinikai vizsgálat korlátjai.....	42
6.2. <i>A laboratóriumi módszerek klinikai relevanciája (Második vizsgálat)</i>	42
6.2.1. Az immunoblot tesztek értékelése és a fals pozitivitás dilemmája	42
6.2.2. Módszertani összehasonlítás: IB vs. IP diszkordancia és a terápia hatása	43
6.2.3. Az indirekt immunfluoreszcencia korlátjai	44
6.2.4. A módszertani vizsgálat korlátjai	44
7. Új megállapítások.....	45
8. Összefoglalás.....	46
9. Irodalomjegyzék.....	48
10. Tárgyszavak.....	55
11. Köszönetnyilvánítás	56
12. Közlemények – Hitelesített publikációs lista	57

13. Függelék – Az értekezés alapjául szolgáló közlemények	59
---	----

Rövidítések jegyzéke

ACR	American College of Rheumatology
ADM	Amyopathiás dermatomyositis
ALT	Alanin-aminotranszferáz
ANA	Antinukleáris antitest
ASS	Anti-szintetáz szindróma
AST	Aszpartát-aminotranszferáz
CADM	Klinikailag amyopathiás dermatomyositis
CAM	Malignitással asszociált myositis (Cancer-associated myositis)
CI	Konfidencia intervallum (Confidence interval)
CK	Kreatin-kináz
CRP	C-reaktív protein
DLCO	Szén-monoxid diffúziós kapacitás
DM	Dermatomyositis
dsRNS	Kettős szálú ribonukleinsav (double-stranded RNA)
ELISA	Enzyme-linked immunosorbent assay
EULAR	European Alliance of Associations for Rheumatology
FVC	Forszírozott vitálkapacitás (Forced vital capacity)
GC	Glükokortikoid
HEp-2	Humán epithelióma 2-es típusú sejtvonal
HLA	Humán leukocita antigén
HRCT	High-resolution computed tomography
IB	Immunoblot
IBM	Zárványtestes myositis (Inclusion body myositis)
IFIH1	Interferon induced with helicase C domain 1
IIF	Indirekt immunfluoreszcencia
IIM	Idiopathiás gyulladásos myopathia
ILD	Intersticiális tüdőbetegség (Interstitial lung disease)
IMACS	International Myositis Assessment and Clinical Studies Group
IP	Immunprecipitáció
LDH	Laktát-dehidrogenáz
MAA	Myositis-asszociált autoantitest
MDA5	Melanóma differenciálódással asszociált gén 5
MSA	Myositis-specifikus autoantitest

NAM	Nekrotizáló autoimmun myopathia
NDC	Nem differenciált autoimmun betegség
NPV	Negatív prediktív érték (Negative predictive value)
NSIP	Nem-specifikus intersticiális pneumonia
OM	Overlap myositis
OP	Organizáló pneumonia
OR	Esélyhányados (Odds ratio)
paO2	Artériás parciális oxigénnyomás
PID	Primer immundeficiencia
PM	Polymyositis
PPV	Pozitív prediktív érték (Positive predictive value)
RA	Rheumatoid arthritis
RNS	Ribonukleinsav
RP-ILD	Rapidly progressive (gyorsan progrediáló) ILD
SDS-PAGE	Nátrium-dodecil-szulfát poliakrilamid gélelektroforézis
SLE	Szisztémás lupus erythematosus
SSc	Szisztémás szklerózis
UIP	Szokványos intersticiális pneumonia

1. Bevezetés

Az idiopathiás gyulladásos myopathiák a szisztémás autoimmun betegségek ritka és rendkívül heterogén csoportját alkotják, amelyeket hagyományosan a harántcsíkolt izomzat és a bőr gyulladásos érintettsége jellemez. Az elmúlt évtizedekben a kórkép klasszifikációja és diagnosztikája alapvető paradigmaváltáson ment keresztül. Az új autoantitest-rendszerek felfedezése rávilágított arra, hogy a myositis-specifikus és myositis-asszociált autoantitestek nem csupán egyszerű diagnosztikus markerek. Sokkal inkább kulcsfontosságú indikátorok, amelyek jól körülírható klinikai fenotípusokat, sajátos szervérintettségi mintázatokat és eltérő prognosztikai csoportokat határoznak meg, ezáltal lehetővé téve a betegek korai és precíz rétegzését.

A myositis-specifikus antitestek egyik legkiemelkedőbb klinikai jelentőséggel bíró képviselője az anti-melanóma differenciálódással asszociált gén 5 (anti-MDA5) antitest. A célpontjául szolgáló intracelluláris RNS-specifikus helikáz a humán veleszületett immunválasz és a virális szenzoros folyamatok alapvető eleme. Az anti-MDA5 pozitivitás egy teljesen egyedi dermatomyositis alcsoportot definiál. A klinikai képet sok esetben a klasszikus izomgyengeség hiánya vagy csupán minimális jelenléte, kifejezett, esetenként rheumatoid arthritist (RA) utánzó ízületi gyulladás, valamint jellegzetes és súlyos bőrtünetek dominálják. A fenotípus legrettegettebb, a betegek életkilátásait alapvetően meghatározó szövődménye azonban az intersticiális tüdőbetegség, különös tekintettel annak gyorsan progrediáló, sokszor terápiarezisztens formájára.

A kórkép epidemiológiája és kimenetele szempontjából jelentős, máig nem teljesen tisztázott földrajzi és etnikai eltérések figyelhetők meg. Míg a kelet-ázsiai populációkban az anti-MDA5 pozitivitás viszonylag gyakori, és a fulmináns tüdőérintettség miatt a prognózis történelmileg kifejezetten kedvezőtlen, addig a nyugat-európai megfigyelések ritkább előfordulásra és egy megengedőbb, inkább az ízületi és bőrrendszeri tünetek által dominált betegségfolyás felé mutatnak. Közép-Kelet-Európában, ezen belül a hazai populációban eddig hiányoztak azok az átfogó, multicentrikus adatok, amelyek tisztáznák az ázsiai betegeknél leírt agresszív betegségfolyás hazai adaptálhatóságát. Szintén nem volt kellően feltérképezve a ko-expresszált autoantitestek, kiemelten az anti-Ro52 antitest prognosztikai szerepe a tüdőérintettség kockázatának becslésében.

A klinikai heterogenitás jelentette kihívások mellett az anti-MDA5 antitest pontos és megbízható laboratóriumi kimutatása komoly diagnosztikus dilemmát jelent a mindennapi gyakorlatban. Bár a nemzetközi szakirodalom az immunprecipitációt tekinti az autoantitest-diagnosztika arany standardjának, az eljárás költség- és időigénye, valamint speciális

infrastrukturális feltételei miatt a rutin ellátásban alig hozzáférhető. Ez az űr vezetett a kereskedelmi forgalomban lévő immunoblot tesztek széles körű elterjedéséhez. A tesztek specifitátsábeli korlátaí miatt azonban a fals pozitív – vagy a klinikailag nehezen interpretálható, határérték körüli – eredmények mindennapos fejtörést okoznak a klinikusoknak. Egy tévesen pozitívnak ítélt laboratóriumi lelet jelentős diagnosztikus bizonytalanságot szül, felesleges szorongáshoz és indokolatlan, költséges többletvizsgálatokhoz (például ismételt nagyfelbontású mellkasi CT és légzésfunkciós vizsgálatok) vezethet. Ezzel szemben egy álnegatív eredmény megnehezítheti a specifikus fenotípus azonosítását és a prognózis pontos felmérését; bár a súlyos, manifeszt szervérintettség (például a progrediáló alveolitis) immunszuppresszív kezelését a negatív szerológiai lelet önmagában természetesen nem késlelteti, a kórkép pontos klasszifikációjának hiánya megfoszthatja a beteget a betegség specifikumaira szabott, optimális nyomon követési és gondozási stratégiától.

Jelen doktori értekezés célkitűzése éppen ezért kettős. Egyrészt arra vállalkozik, hogy egy hazai multicentrikus kohorsz adatainak elemzésével feltérképezze az anti-MDA5 pozitív dermatomyositis klinikai és szerológiai sajátosságait, a tüdőérintettség rizikótényezőit, a valós életben alkalmazott terápiás stratégiákat és a betegség hosszú távú kimenetelét a hazai populációban. Másrészt célul tűztük ki a rutin diagnosztikában használt immunoblot módszer retrospektív klinikai értékelését, és annak az arany standard immunprecipitációs eljárással való összehasonlítását egy feltáró vizsgálat keretében. Ezen eredmények integrálása reményeink szerint hozzájárul a hazai anti-MDA5 pozitív betegek jövőbeli diagnosztikai és terápiás algoritmusainak optimalizálásához és biztonságosabbá tételéhez.

2. Irodalmi áttekintés

2.1. Az idiopathiás gyulladásos myopathiák általános jellemzése és klasszifikációja

Az idiopathiás gyulladásos myopathiák (idiopathiás inflammatorikus myopathiák, IIM, a myositis-spektrum betegségei) a harántcsíkolt izomzat, a bőr, valamint számos belső szerv krónikus, immunmediált gyulladásával járó szisztémás kórképek [1]. A betegségcsoport klasszifikációja hosszú és rendkívül összetett fejlődési utat járt be. A modern osztályozás és diagnosztika alapjait Bohan és Peter fektették le, akik a klinikai kép és a hisztopatológiai eltérések alapján elsőként alkották meg a polymyositis (PM) és a dermatomyositis (DM) dedikált kritériumrendszerét (Bohan és Peter, 1975) [2]. Bár ez a felosztás évtizedekig a klinikai és kutatói gyakorlat vitathatatlan sarokköve maradt, az idő előrehaladtával hiányosságai egyre nyilvánvalóbbá váltak. Az eredeti kritériumok nem tartalmazták a később önálló entitásként azonosított zárványtestes myositist (IBM), a nekrotizáló autoimmun myopathiát (NAM), és értelemszerűen teljes mértékben figyelmen kívül hagyták a szerológiai markereket [3].

Az egyre kifinomultabb hisztopatológiai és immunológiai eljárások térnyerésével a hagyományos PM/DM dichotómiát fokozatosan felváltotta a klinikopathológiai csoportosítás. Ez a rendszer már finomabb rétegzést tesz lehetővé, és a klasszikus PM, illetve DM mellett önálló kategóriaként kezeli az overlap myositist (OM), a malignitással asszociált formákat (CAM), az IBM-et, valamint az egyéb, ritkább manifesztációkat, köztük a gyors progressziójú NAM-ot [4]. Bár a klinikopathológiai felosztás prognosztikai és terápiás szempontból egyaránt jelentős előrelépést jelentett, a mindennapi klinikai gyakorlatban alkalmazott besorolás továbbra is túlzottan heterogén betegségcsoportokat eredményezett [3, 4].

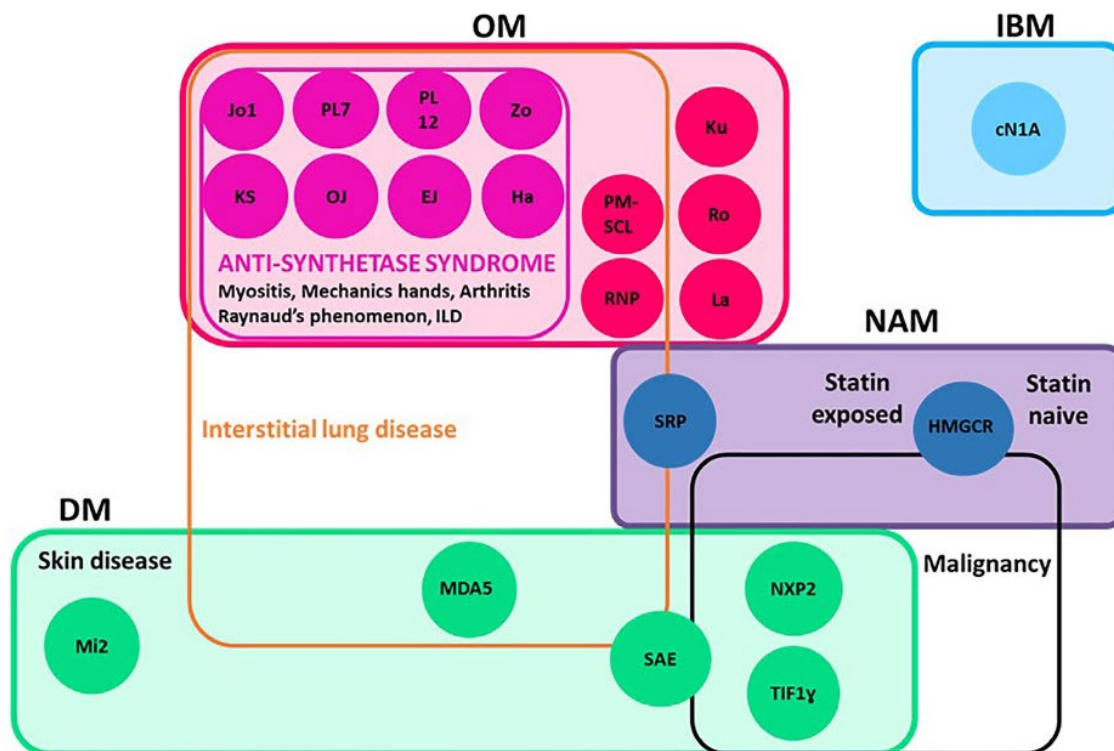
A klasszifikáció legutóbbi nagy, paradigmaváltó mérföldkövét a 2017-es EULAR/ACR (European Alliance of Associations for Rheumatology / American College of Rheumatology) kritériumrendszer publikálása jelentette [5]. Ez a validált, többváltozós pontozási rendszer a klinikai tünetek, a laboratóriumi paraméterek és a szövettani eltérések integrálásával minden korábbinál objektívebben képes az IIM fennállásának valószínűsítésére és a fő alcsoportok elkülönítésére. Bár az EULAR/ACR rendszer a leggyakoribb anti-Jo-1 antitest pozitivitását már markáns pontszámmal ismeri el, a teljes – ma már rutin diagnosztikában is elérhető – autoantitest-panelt továbbra sem integrálja. Mindez a kliniko-szerológiai klasszifikáció előtérbe kerüléséhez vezetett.

2.2. A myositis-specifikus autoantitestek (MSA) szerepe és jelentősége

Autoantitestek szinte minden szisztémás autoimmun betegségben kimutathatóak, az IIM-ek esetében azonban nem csupán a patológiás immunfolyamat markerei, hanem a klasszifikáció felbecsülhetetlen értékű eszközei. Napjainkban a betegek többségénél azonosítható valamilyen autoantitest [6]. A nemzetközi nómenklatúra ezeket két nagy kategóriába sorolja: myositis-asszociált (MAA) és myositis-specifikus (MSA) autoantitestekre [7].

Az MAA-k (például az anti-PM-Scl, anti-Ku, anti-U1-RNP, anti-Ro52) gyakran más szisztémás autoimmun kórképekkel alkotott átfedő (overlap) szindrómákban mutathatók ki, és együttesen is előfordulhatnak más markerekkel [8-13]. Különösen fontos a klinikai gyakorlatban az anti-Ro52 antitest, amely specifikus MSA-kkal (kiemelten az anti-MDA5-tel) társulva az intersticiális tüdőbetegség független prognosztikai tényezője [9, 14-17].

Ezzel szemben az MSA-k kizárólag idiopathiás gyulladásos myopathiákban vannak jelen. Kiemelkedő sajátosságuk a kölcsönös kizárólagosságuk (mutual exclusivity): egy betegben egyszerre több MSA jelenléte extrém ritka, ami ezen antitesteket önálló kórképeket definiáló biomarkerekké teszi [6, 18]. Az MSA-k alapján jól elkülöníthető kliniko-szerológiai fenotípusok határozhatók meg (1. ábra, [19]). Ilyen önálló entitásként kezeljük a mindennapi gyakorlatban az anti-szintetáz szindrómát (ASS, leggyakoribb markere az anti-Jo-1) [20], a NAM-ot [21], a zárványtestes myositist (IBM) [22], valamint a klasszikus dermatomyositist [23].



1. ábra. Az MSA-k kapcsolata az idiopathiás inflammatorikus myopathiák altípusaival és fő klinikai manifesztációival. (Átvéve: Ashton et al. [19])

Rövidítésjegyzék: DM: dermatomyositis, IBM: inclusion body myositis, zárványtestes myositis, ILD: intersticiális tüdőbetegség, MDA5: melanóma differenciálódással asszociált gén 5, NAM: nekrotizáló autoimmun myopathia, OM: overlap myositis

A disszertáció fókuszát képező dermatomyositis (DM) spektrumán belül az egyes specifikus antitestek jellegzetes klinikai lefolyást jósolnak:

- Az anti-Mi-2 hagyományosan a klasszikus, terápiára jól reagáló DM markere [24].
- Az anti-TIF1 γ és az anti-NXP2 felnőttkorban erősen asszociálnak a malignitással társuló myositissal (CAM), míg juvenilis formában speciális bőrtünetekkel és kiterjedt calcinosissal járnak [25, 26].
- Az anti-SAE kezdetben domináns bőrtünetekkel, majd a későbbiekben progrediáló izomérintettséggel jelentkezik [27].
- Az anti-MDA5 antitest pedig egy rendkívül sajátos, gyakran izomgyengeség nélküli (amyopathiás) klinikai képet határoz meg, amelynek legfőbb ismérve a magas rizikójú intersticiális tüdőbetegség. Ennek patológiáját a disszertáció következő fejezetei részletesen tárgyalják.

2.3. Az anti-MDA5 autoantitest és a célantigén (MDA5) biológiája

Az anti-melanóma differenciálódással asszociált gén 5 (anti-MDA5) antitestet – eredeti nevén anti-CADM-140 – elsőként Sato és munkatársai azonosították 2005-ben, klinikailag amyopathiás dermatomyositisben (CADM) szenvedő japán betegek szérumában [28]. Felfedezése korszakalkotó lépés volt, hiszen egy olyan betegcsoport szerológiai azonosítását tette lehetővé, amelynél a klasszikus izomgyulladás hiánya miatt a diagnózis felállítása korábban jelentős nehézségekbe ütközött.

Az antitest célpontja egy 140 kDa molekulatömegű, a sejt citoplazmájában elhelyezkedő RNS-specifikus helikáz enzim, amelyet az *MDA5* (más néven *IFIH1* - interferon induced with helicase C domain 1) gén kódol [29]. Biológiai funkcióját tekintve az MDA5 protein egy intracelluláris virális szenzor, amelynek elsődleges feladata a vírusreplikáció során keletkező kettős szálú RNS (dsRNS) molekulák felismerése. A patogén RNS kötődését követően az MDA5 komplex iniciálja a veleszületett immunválaszt, amelynek legfontosabb lépése az I-es típusú interferon útvonalak erőteljes aktivációja [30]. Ez a domináns „interferon szignatúra” a dermatomyositis patogenezisének egyik alapvető mozgatórugója.

Noha az antitestek pontos patogenetikai szerepe (tehát hogy közvetlenül szövetkárosítók-e, vagy csupán az immunrendszer túlzott aktivációjának melléktermékei) jelenleg is kutatás tárgyát képezi, klinikai és laboratóriumi hasznosságuk megkérdőjelezhetetlen. Számos vizsgálat igazolta, hogy az anti-MDA5 antitestek - jellemzően enzim-kapcsolt immunoszorbens vizsgálattal (ELISA) mért – szérumszintje szoros korrelációt mutat a betegség klinikai aktivitásával, a terápiás válasszal, valamint a relapszusok kockázatával, így az antitest titer monitorozása objektív támpontot nyújthat a betegkövetés során [31].

2.4. Az anti-MDA5 pozitív dermatomyositis klinikai spektruma

Az anti-MDA5 pozitivitás prevalenciája kifejezett etnikai és földrajzi variabilitást mutat: míg az ázsiai myositises kohorszokban a betegek 15-30%-ában is jelen lehet, addig az európai populációban sokkal ritkább [32, 33]. A több mint ezerhatszáz beteget vizsgáló EuroMyositis regiszter adatai alapján az európai betegek mindössze 1,3%-ában mutatható ki [6]. Ez a ritka autoantitest azonban egy rendkívül egyedi, a klasszikus PM/DM képtől eltérő, dominánsan extramuszkuláris tünetekkel járó szindrómát határoz meg, amely három fő alappillérre - a bőr-, az ízületi- és az izomrendszeri eltérésekre -, valamint a kritikus tüdőérintettségre épül.

2.4.1. Izomérintettség: A klinikai amyopathia jelensége

Az anti-MDA5 szindróma egyik legfőbb paradoxona, hogy a primer izomgyengeség gyakran teljesen hiányzik, vagy csupán minimális mértékben van jelen (hypomyopathiás fenotípus). A betegek jelentős része a CADM kategóriába sorolható [34]. Laboratóriumi szempontból jellemző a szisztémás gyulladásos markerek és az izomenzimek disszociációja: a kreatin-kináz (CK) és a C-reaktív protein (CRP) szintje a kifejezett szervérintettség (például aktív tüdőfolyamat) ellenére is gyakran normál tartományban marad [35]. Ezzel szemben a laktát-dehidrogenáz (LDH) emelkedése sokkal érzékenyebb indikátora a betegség aktivitásának [36].

2.4.2. Bőr- és nyálkahártya-manifesztációk

A bőrtünetek az anti-MDA5 pozitív betegek szinte mindegyikénél megjelennek, és gyakran ezek hívják fel a figyelmet a kórképre. A klasszikus dermatomyositis specifikus tünetei – a Gottron-papulák, a heliotrop rash, a V-kivágás jele és a periungualis erythema – mellett a fenotípusra jellemzőek a súlyos, mélyebb szöveteket is érintő vaszkulopathiás eltérések. Ilyenek az iszkémiás bőrfekélyek (ulcerációk), a fájdalmas palmaris papulák, az orális nyálkahártya-fekélyek, valamint a kezujjak radiális felszínén megjelenő, hyperkeratosissal és fissurákkal járó „szerelőkéz” [37].

2.4.3. Ízületi érintettség

A muszkuloszkeletális manifesztációk közül kiemelkedik a kifejezett, sokszor szimmetrikus polyarthrititis vagy arthralgia jelenléte, amely klinikailag és radiológiailag is megtévesztésig utánozhatja a rheumatoid arthritist. A domináló ízületi tünetek - különösen, ha az izomgyengeség diszkrét és az intersticiális tüdőbetegség (ILD) még nem manifesztálódott – gyakran vezetnek kezdeti téves diagnózishoz [37].

2.4.4. Klinikai fenotípusok

A kórkép rendkívüli heterogenitását felismerve a nemzetközi irodalom az anti-MDA5 pozitív betegeket három fő klinikai alcsoportba (fenotípusba) sorolja [37, 38]:

1. **Reumatológiai fenotípus:** A klinikai képet a domináns ízületi érintettség (arthrititis/arthralgia) uralja, enyhébb lefolyással és kedvezőbb prognózissal.
2. **Súlyos, vaszkulopathiás és RP-ILD fenotípus:** Gyorsan progrediáló intersticiális tüdőbetegséggel (RP-ILD), kiterjedt bőrfekélyekkel és magas rövid távú

mortalitással járó csoport. Ez a forma különösen a kelet-ázsiai populációban gyakori.

3. **Intermedier fenotípus:** Átmenetet képez, klasszikus DM börtünetekkel, mérsékelt izomgyengeséggel és lassabban progrediáló tüdőérintettséggel jellemezhető.

Az európai és észak-amerikai kohorszokban a betegek gyakrabban tartoznak a reumatológiai vagy az intermedier csoportba, míg a fulmináns tüdőérintettséggel járó esetek aránya alacsonyabb, mint az ázsiai populációkban. A morbiditást és mortalitást azonban minden etnikum esetében a tüdőérintettség jelenléte és dinamikája határozza meg, amelyet a következő alfejezet tárgyal részletesen.

2.5. Az intersticiális tüdőbetegség és a gyorsan progrediáló forma

Az anti-MDA5 pozitív dermatomyositis legsúlyosabb, a morbiditást és mortalitást alapvetően meghatározó szövődménye az intersticiális tüdőbetegség. Az ILD jelenléte ebben a betegcsoportban kiemelkedően magas: irodalmi adatok alapján a prevalencia a 50%-tól akár a 100%-ig is terjedhet, jelentős földrajzi és etnikai eltéréseket mutatva [39]. A tüdőérintettség nem csupán gyakoriságában, hanem dinamikájában és terápiás válaszában is eltér a többi myositis-asszociált ILD formától.

2.5.1. Radiológiai mintázatok

A magas felbontású mellkasi komputertomográfia (HRCT) a diagnosztika alappillére. Az anti-MDA5 pozitív betegeknél a leggyakrabban azonosított radiológiai mintázatok az organizáló pneumonia (organizing pneumonia, OP) és a nem-specifikus intersticiális pneumonia (non-specific interstitial pneumonia, NSIP) [40]. Az OP mintázatot típusosan perifériás túlsúlyú konszolidációk és tejüvegszerű (ground-glass) homályok jellemzik, míg az NSIP esetén a tejüveghomályok mellett finom retikuláris rajzolatfokozódás dominál. Ritkábban, a betegség előrehaladott stádiumában a klasszikus, lépesméz-képződéssel (honeycombing) és trakciós bronchiectasiával járó szokványos intersticiális pneumonia (usual interstitial pneumonia, UIP) mintázat is kialakulhat.

2.5.2. A gyorsan progrediáló ILD definíciója és jelentősége

A klinikai kimenetel szempontjából a leginkább rettegett forma az RP-ILD, amely drámai légzésromláshoz és magas mortalitáshoz vezet. Az RP-ILD nemzetközileg elfogadott definíciója az alábbi négy kritérium valamelyikének teljesülését követeli meg a DM első tüneteinek megjelenésétől számított egy hónapon belül [41]:

1. Akut, progresszív dyspnoe, amely kórházi felvételt vagy kiegészítő oxigénterápiát tesz szükségessé.
2. A légzésfunkciós paraméterek gyors romlása (a forszírozott vitálkapacitás [FVC] több mint 10%-os, vagy a szén-monoxid diffúziós kapacitás [DLCO] több mint 15%-os csökkenése).
3. Gyors radiológiai progresszió a HRCT-n (az intersticiális eltérések kiterjedésének több mint 20%-os növekedése).
4. Artériás vérgáz-eltérések (légzési elégtelenség kialakulása, vagy az artériás parciális oxigénnyomás [paO₂] több mint 10 Hgmm-es csökkenése).

2.5.3. Földrajzi és immungenetikai eltérések

A prognózis történelmileg az ázsiai kohorszok adatai alapján vált közismerten rosszá. Kínai és japán tanulmányok az anti-MDA5 pozitív betegek körében 47-54%-os RP-ILD prevalenciát és drámai, egy éven belüli mortalitást jelentettek, ahol a halálok szinte kizárólag a fulmináns légzési elégtelenség volt [42, 43]. Ezzel szemben a kaukázusi (észak-amerikai és nyugat-európai) populációkban az RP-ILD incidenciája alacsonyabb (20-57%), és a túlélési adatok is jóval kedvezőbbek [44].

Ezeket a markáns fenotípusos különbségeket a legújabb kutatások immungenetikai háttérrel magyarázzák. Ázsiai populációkban a *HLA (humán leukocita antigén)-DQA1*06:01*, valamint a *DRB1*04:01* és **12:02* allélokat azonosították az anti-MDA5 pozitív DM és a magas RP-ILD kockázat genetikai markereként [45, 46]. A kaukázusi kohorszokban ezzel szemben gyakori a *HLA-DRB1*03:01* allél jelenléte, amely feltételezhetően protektív szerepet tölt be a súlyosabb, fulmináns pulmonális szövődményekkel szemben [47]. Ezek a genetikai megfigyelések rávilágítanak arra, hogy a kórkép globális, egységes rizikóbesorolása téves lehet, és régió-specifikus adatokra van szükség.

2.5.4. Az anti-Ro52 antitest prognosztikai szerepe

A klinikai paraméterek mellett az ILD kialakulásának egyik legfontosabb szerológiai rizikótényezője a ko-expresszált anti-Ro52 (anti-TRIM21) antitest. Bár az anti-MDA5 pozitivitás izoláltan is jelentős kockázatot hordoz, a párhuzamos anti-Ro52 pozitivitás jelenléte több független vizsgálat - köztük ázsiai és európai kohorszok - alapján szignifikánsan növeli mind az ILD, mind a terápiára refrakter RP-ILD kialakulásának valószínűségét [15, 16]. Ezen együttes pozitivitás észlelése így elengedhetetlen a betegek korai, agresszív monitorozási és terápiás stratégiájának megtervezéséhez.

2.6. A laboratóriumi diagnosztika kihívásai

Az IIM-ek kliniko-szerológiai klasszifikációjának térnyerése és a specifikus autoantitestekhez – mint az anti-MDA5 - társuló eltérő prognózisok felismerése paradigmaváltást hozott a diagnosztikában. Az antitestek megbízható és pontos laboratóriumi kimutatása azonban napjainkban is az egyik legnagyobb kihívás, mivel az eltérő metodikák szenzitivitása és specifitása jelentős variabilitást mutat. Az egyes technikák előnyeinek és korlátjainak ismerete elengedhetetlen a klinikai döntéshozatal során.

2.6.1. Immunprecipitáció

A nemzetközi szakirodalom a radiolabelled protein immunprecipitációt (IP) tekinti a myositis autoantitestek kimutatásának arany standardjának [48]. Az eljárás során a beteg szérumában lévő antitesteket radioaktív izotóppal (leggyakrabban [35S]-metioninnal) jelölt sejt-kivonattal (például K562 sejtvonallal) reagáltatják. A képződő antigén-antitest komplexeket izolálják, majd gélelektroforézis (nátrium-dodecil-szulfát poliakrilamid glélektroforézis, SDS-PAGE) és autoradiográfia segítségével azonosítják a specifikus fehérjesávokat molekulatömegük alapján [49].

Az IP-t széles körben referencia-módszernek tekintik magas analitikai teljesítménye miatt [30, 48-50]. Képes felismerni a natív, konformációs epitópokat is, amelyeket más technikák esetleg elpusztítanak. További előnye, hogy korábban nem karakterizált autoreaktivitások felismerését is lehetővé teheti (ismeretlen molekulatömegű sávok megjelenése). Ugyanakkor az IP rendkívül munka- és időigényes, drága, radioaktív anyagok használatát teszi szükségessé, és magas szintű szakértelmet igényel az eredmények (a sávok mintázatának) értékelése, így a rutin laboratóriumi gyakorlatban – néhány kiemelt referenciaközpontot leszámítva - nem hozzáférhető [38, 48, 51, 52]. Fontos korlátja továbbá,

hogy nem kvantitatív, és bizonyos antitestek (például az anti-Ro52) detektálása standard K562 sejt-kivonattal esetenként nehézségekbe ütközik.

2.6.2. Enzim-kapcsolt immunoszorbens vizsgálat

Az enzim-kapcsolt immunoszorbens vizsgálat (ELISA) technikák in-house vagy kereskedelmi forgalomban lévő rekombináns antigéneket használnak. Előnyük, hogy standardizálhatók, nagy áteresztőképességűek (high-throughput), és ami a legfontosabb: képesek a specifikus antitestek (például az anti-MDA5) mennyiségi (titer) meghatározására [53]. Ez utóbbi, ahogy korábban említettük, a betegség aktivitásának monitorozásában kiemelt jelentőségű [31]. Hátrányuk a „single-plex” (egyidejűleg csak egy antitestet mérő) jelleg, amely az IIM-ek széleskörű szűrését költségesebbé teszi, valamint az a tény, hogy a kereskedelmi anti-MDA5 ELISA kitek hozzáférhetősége regionálisan limitált lehet [48, 50].

2.6.3. Line immunoblot

Az IP és a specifikus ELISA technikák nehézkes elérhetősége miatt a mindennapi klinikai gyakorlatban globálisan a kereskedelmi forgalomban lévő, szilárd fázisú multiplex immunoblot (IB) tesztek - mint például a line blot rendszerek - terjedtek el leginkább. Ezek a tesztek költséghatékonyak, gyorsak, és lehetővé teszik akár 16-20 különböző MSA és MAA egyidejű, szemikvantitatív meghatározását egyetlen szérummintából [48, 50, 52].

Ezzel a hatalmas logisztikai előnnyel azonban komoly diagnosztikus kompromisszumok járnak. A kereskedelmi IB tesztek a nitrocellulóz membránra fixált, denaturált, lineáris rekombináns antigéneket használnak. Ez az antigén-prezentáció egyrészt elrejtetheti a natív, konformációs epitópokat (fals negatív eredményt okozva), másrészt olyan „rejtett” (kriptikus) epitópokat is szabaddá tehet, amelyek *in vivo* nem hozzáférhetőek, vagy kereszt-reakciót mutathatnak más antitestekkel, ezáltal növelve a fals pozitív eredmények arányát [52, 54].

A szakirodalom egyre gyakrabban számol be az IB és az arany standard IP eredményei közötti eltérésről. Különösen a határérték körüli (borderline) vagy gyenge IB pozitivitás esetén merül fel a fals pozitivitás gyanúja, amely - megfelelő klinikai korreláció hiányában – indokolatlan betegszorongáshoz, költséges kivizsgálásokhoz és potenciálisan toxikus immunszuppresszív terápia felesleges indításához vezethet [55]. Gono és munkatársai nemrégiben publikált meta-analízisükben felhívták a figyelmet arra, hogy a kereskedelmi

myositis tesztek analitikai teljesítményének folyamatos és kritikus újraértékelése elengedhetetlen a biztonságos betegellátás érdekében [55].

Ezen diagnosztikai dilemmák feloldása kritikus fontosságú, különösen egy olyan magas morbiditási kockázattal járó entitás esetében, mint az anti-MDA5 szindróma. Ennek az irodalmi kontextusnak az ismerete alapozza meg jelen értekezés módszertani fókuszú, feltáró jellegű vizsgálatait.

3. Célkitűzések

Jelen doktori értekezés alapvető célja az anti-MDA5 antitesttel jellemezhető idiopathiás gyulladásos myopathiák mélyebb hazai megismerése. A betegségcsoport ritkasága és a nemzetközi irodalomban leírt jelentős etnikai-földrajzi variabilitása miatt elengedhetetlenné vált a hazai populáció specifikus sajátosságainak feltérképezése. A kutatási programunkat ezen kettős – klinikai és laboratóriumi-módszertani – kihívás mentén építettük fel.

Célkitűzéseinket ennek megfelelően két, szervesen egymásra épülő, de fókuszában eltérő vizsgálat keretein belül fogalmaztuk meg:

3.1. Első vizsgálat: Az anti-MDA5 pozitív dermatomyositis klinikai, szerológiai és prognosztikai jellemzőinek vizsgálata egy hazai, multicentrikus kohorszban

Mivel Közép-Kelet-Európában, és különösen a hazai populációban az anti-MDA5 pozitív myositis klinikai jellemzőiről és betegségfolyásáról hiányoztak az átfogó adatok, elsődleges célunk egy retrospektív multicentrikus kohorszvizsgálat lefolytatása volt. Vizsgálatunk az alábbi specifikus célkitűzések megválaszolására irányult:

1. **Prevalencia és fenotípusos spektrum meghatározása:** Célunk volt meghatározni az anti-MDA5 pozitivitás előfordulási gyakoriságát a hazai (kaukázusi) IIM populációban, és részletesen leírni a betegek demográfiai jellemzőit, valamint a betegség klinikai fenotípusait (domináns bőr-, ízület- és izomérintettség mintázatokat).
2. **Az intersticiális tüdőbetegség és a ko-expresszált antitestek szerepének vizsgálata:** Kiemelt célként tűztük ki a pulmonális érintettség (ILD), illetve a gyorsan progrediáló forma (RP-ILD) gyakoriságának, valamint radiológiai (HRCT) mintázatainak elemzését. Részletesen vizsgálni kívántuk a párhuzamosan előforduló autoantitestek (ko-expresszió) prognosztikai súlyát, különös tekintettel az anti-Ro52 pozitivitás és a tüdőérintettség (ILD/RP-ILD) közötti lehetséges összefüggésre.
3. **A biomarker-profil értékelése:** Célunk volt a rutin laboratóriumi paraméterek (kreatin-kináz, laktát-dehidrogenáz, C-reaktív protein) betegségaktivitást jelző képességének és összefüggéseinek kritikai elemzése ebben a specifikus alcsoportban.
4. **Terápiás stratégiák és túlélés (kimenetel) felmérése:** A valós klinikai gyakorlat (real-world data) alapján elemezni kívántuk a hazai centrumokban alkalmazott immunszuppresszív és biológiai terápiás stratégiákat. Alapvető célunk volt meghatározni a betegségspecifikus, illetve az összmortalitást a hazai kohorszban, és

az eredményeket összevetni a nemzetközi – elsősorban az extrém magas mortalitást mutató ázsiai – adatokkal.

3.2. Második vizsgálat: Az anti-MDA5 autoantitest kimutatásának klinikai relevanciája és módszertani összehasonlítása

A klinikai munka során szerzett tapasztalataink arra engedtek következtetni, hogy a rutin diagnosztikában használt kereskedelmi immunoblot tesztek – különösen a határérték (borderline) és gyenge pozitivitás tartományában – gyakran okoznak differenciáldiagnosztikai nehézséget. Második, feltáró vizsgálatunk ezért szorosan a laboratóriumi metodikára fókuszált:

1. **Az immunoblot módszer retrospektív klinikai értékelése:** Célunk volt egy öt éves periódus (2019-2023) teljes laboratóriumi adatbázisának elemzése, hogy meghatározzuk a rutin kérések alapján végzett anti-MDA5 IB tesztek pozitivitási arányait, és azokat szigorúan korreláltassuk a betegek végső, megerősített klinikai diagnózisaival (valódi myositis prevalencia az IB pozitívak körében).
2. **Módszertani összehasonlítás az arany standarddal (Pilot vizsgálat):** Egy célzottan válogatott, definitív myositisben szenvedő és legalább egy alkalommal anti-MDA5 IB pozitivitást mutató hazai betegcsoport (pilot kohorsz) bevonásával célul tűztük ki a lokálisan alkalmazott IB eredmények közvetlen összehasonlítását a nemzetközi arany standardnak tekintett radiolabeled protein immunprecipitációs (IP) technikával.
3. **A diszkordáns eredmények értékelése:** Fel kívántuk tárni az IB és az IP módszerek közötti egyezést, és kritikusan elemezni kívántuk a diszkordáns (például IB határérték-pozitív, de IP negatív) esetek lehetséges klinikai és laboratóriumi magyarázatait.
4. **Az indirekt immunfluoreszcencia (IIF) kiegészítő szerepének vizsgálata:** Feltáró jelleggel meg kívántuk vizsgálni a HEp-2 sejteken mutatott klasszikus citoplazmatikus immunfluoreszcens mintázatok gyakoriságát és azok korrelációját az IB/IP eredményekkel.

4. Betegek és módszerek

4.1. Első vizsgálat: A multicentrikus klinikai kohorsz módszertana

4.1.1. Betegek beválogatása és az adatgyűjtés

Első, retrospektív multicentrikus vizsgálatunk során négy hazai tercier reumatológiai és immunológiai centrum (Debrecen, Budapest, Pécs, Szeged) adatbázisait elemeztük a 2020. január 1. és 2025. december 31. közötti időszakban. A vizsgált periódusban a négy centrumban összesen 742 idiopathiás gyulladásos myopathiában szenvedő beteget gondoztak. Ebből a populációból szelektáltuk azokat a betegeket, akiknél az anti-MDA5 autoantitest pozitivitása egyértelműen igazolást nyert.

Minden bevont beteg definitív myositis diagnózissal rendelkezett, amely megfelelt a klasszikus Bohan és Peter féle, illetve az újabb ACR/EULAR klasszifikációs kritériumoknak. A demográfiai, klinikai és laboratóriumi adatok gyűjtése a kórházi informatikai rendszerekből és a medikai dokumentációból történt. A klinikai tüneteket (az izomrendszeri és extramuszkuláris manifesztációkat) az IMACS (International Myositis Assessment and Clinical Studies Group) ajánlásainak megfelelően, a betegségaktivitási alpmérések (Core Set Measures) alapján kategorizáltuk.

4.1.2. Klinikai és radiológiai definíciók

Az intersticiális tüdőbetegség diagnózisát szigorú hármas kritériumrendszerhez kötöttük. A diagnózis felállításához egyidejűleg kellett jelen lennie: (1) a jellegzetes légzőszervi tüneteknek (száraz köhögés, terheléses dyspnoe); (2) a nagyfelbontású komputertomográfiás (HRCT) eltéréseknek (tejüveghomály, konszolidáció, retikuláció, lépesméz-képződés); valamint (3) a légzésfunkciós vizsgálattal igazolt restriktív ventillációs zavarnak (FVC és DLCO < 80%) és/vagy az auszkultáció során észlelt bazális finomhólyagos, hóropogás-szerű szörtyzörejeknek, kizárva az infekciós vagy gyógyszer-indukálta eredetet.

A gyorsan progrediáló (RP-ILD) forma diagnózisát a tünetek kezdetétől számított egy hónapon belüli akut progresszió határozta meg: kórházi felvételt igénylő légzésromlás, az FVC >10%-os vagy a DLCO >15%-os csökkenése, a radiológiai eltérések kiterjedésének >20%-os növekedése, vagy objektív vérgáz-eltérések (légzési elégtelenség) kialakulása.

4.1.3. Laboratóriumi vizsgálatok

Az anti-MDA5 és a ko-expresszált antitestek (pl. anti-Ro52) detektálása a négy centrum helyi laboratóriumaiban azonos metodikával, a kereskedelmi forgalomban lévő Autoimmune Inflammatory Myopathies 16 Ag (Euroimmun AG, Lübeck, Németország) line immunoblot reagenskészlet segítségével történt. A vizsgálatot a gyártói utasításoknak megfelelően (1:101 szérumhígítás) végeztük el. A csíkok értékelése a EuroLineScan szoftverrel történt, amely az intenzitást szemikvantitatív skálán határozta meg. Ebben a klinikai kohorszban kizárólag a gyenge (+), közepes (++), illetve erős (+++) pozitivitást mutató betegeket vontuk be, a határérték (+/-) eredményeket az első, kliniko-fenotípusos elemzés során a specificitás maximalizálása érdekében negatívnak tekintettük.

4.1.4. Statisztikai analízis

Az adatok statisztikai elemzéséhez az IBM SPSS Statistics 27.0 (IBM Corp., Armonk, NY, USA) szoftvert használtuk. A nem normál eloszlást mutató folytonos változókat (pl. CK, LDH, CRP) medián és tartomány (minimum-maximum) formájában adtuk meg. A független alcsoportok (pl. ILD vs. nem-ILD) összehasonlítására folytonos változók esetén Mann-Whitney U-tesztet, míg kategorikus változók esetén - a kis esetszámról való tekintettel - Fisher-féle egzakt tesztet alkalmaztunk. Az összefüggések erősségének meghatározására esélyhányadosokat (Odds Ratio, OR) és 95%-os konfidencia intervallumokat (95% CI) számoltunk. A $p < 0,05$ értéket tekintettük statisztikailag szignifikánsnak.

4.2. Második vizsgálat: A módszertani összehasonlítás metodikája

4.2.1. Vizsgálati elrendezés és betegkiválasztás

Második vizsgálatunk egy kétfázisú - retrospektív és feltáró keresztmetszeti - elrendezést követett. A retrospektív fázisban a Debreceni Egyetem Laboratóriumi Medicina Intézetének adatbázisából lekérdeztük egy öt éves időszak (2019. január 1. – 2023. december 31.) összes szakorvosi indikáció alapján történt anti-MDA5 immunoblot vizsgálatának eredményét (összesen 3272 meghatározást). Az elemzés során megvizsgáltuk a nem-negatív leletek klinikai korrelációját.

A vizsgálat második, feltáró (pilot) fázisába a Debreceni Egyetemen gondozott definitív myositis betegek közül választottunk ki tíz (kezdetben tizenegy, preanalitikai hiba miatt egy esetben kizárt) olyan beteget, akiknél a betegségút során legalább egy alkalommal nem-negatív

(akár csak határérték körüli) anti-MDA5 IB eredmény született. Az így kialakított pilot kohorsz esetében a betegektől egy előre meghatározott időpontban friss perifériás vérmintát vettünk. A vizsgálat metodikai érvényességének biztosítása érdekében a levett szérummintát azonnal kettéosztottuk: az egyik feléből párhuzamosan elvégeztük a lokális IB ismétlését, míg a másik, -80°C-on fagyasztott felét szárazjégen elküldtük az IP elemzés elvégzésére. Ezzel a lépéssel garantáltuk, hogy a két eltérő módszer összehasonlítása szigorúan azonos antitest-titerű, azonos időpontból származó biológiai mintán történjen.

4.2.2. Lokális immunoblot és indirekt immunfluoreszcencia

A friss minták IB vizsgálatát a fentebb részletezett Euroimmun 16 Ag kittel végeztük. Ebben az elemzésben a szoftver által megadott számszerű küszöbértékeket is rögzítettük (jelintenzitás <5: negatív; 6-10: borderline; 11-25: gyenge pozitív; 26-50: közepes pozitív; >50: erős pozitív). Emellett a mintákat indirekt immunfluoreszcencia módszerrel is vizsgáltuk HEp-2 sejteken (Euroimmun AG). A szűrési hígítás 1:80 volt, a leolvasást automata szoftveres támogatás mellett független, vakosított szakértői mikroszkópos értékelés erősítette meg.

4.2.3. Immunprecipitáció és megerősítő ELISA

A lokális IB vizsgálatnál párhuzamosan a szérumminták arany standard radiolabelled protein immunprecipitációs elemzése nemzetközi kollaboráció keretében, a University of Bath (Egyesült Királyság) laboratóriumában történt. A folyamat során a szérumot protein-A-Sepharose gyöngyökkel inkubálták, majd [35S] metioninnal jelölt K562 sejt kivonattal reagáltatták. Az antigén-antitest komplexeket SDS-PAGE (10%) segítségével szeparálták, majd az eredményeket autoradiográfiával vizualizálták. Mivel az immunprecipitáció során az anti-MDA5 és az anti-NXP2 antitestek egyaránt 140 kDa molekulatömegű sávot adnak, a specifikus azonosítás érdekében a pozitív mintákat in-house anti-MDA5 és anti-NXP2 ELISA módszerrel is megerősítették a bathi laboratóriumban.

4.2.4. Statisztikai analízis a pilot vizsgálatban

A módszertani egyezés értékelésére – tekintettel a kis esetszámú feltáró jellegre – leíró statisztikákat alkalmaztunk. Meghatároztuk az IB és IP módszerek közötti általános százalékos egyezést és a Cohen-féle kappa (κ) együtthatót. Kiszámítottuk az IB módszer pozitív (PPV) és negatív prediktív értékét (NPV), amelyekhez a 95%-os konfidencia intervallumokat a Wilson-féle pontozási módszerrel határoztuk meg.

4.3. Etikai engedély

A kutatási programot az Egészségügyi Tudományos Tanács Tudományos és Kutatásetikai Bizottsága (ETT TUKEB) hagyta jóvá (engedélyszám: BM/11321-3/2023/EKU). A vizsgálatok a Helsinkai Nyilatkozat és annak módosításainak szigorú betartása mellett zajlottak. A retrospektív adatelemzés jellegéből adódóan a klinikai kohorsz esetében az etikai bizottság engedélyezte a betegbeleegyező nyilatkozatok mellőzését, míg a prospektív jellegű, friss vérvétellel járó feltáró vizsgálatba bevont betegek mindegyike előzetes, írásbeli tájékoztatott beleegyező nyilatkozatot tett.

5. Eredmények

5.1. Első vizsgálat: A multicentrikus klinikai kohorsz eredményei

5.1.1. Demográfiai adatok és klinikai alcsoportok

A vizsgált hatéves periódus alatt a négy hazai centrumban összesen 742 beteget kezeltek definitív idiopathiás gyulladásos myopathia (IIM) diagnózissal. Közülük 24 betegnél (3,23%) igazolódott az anti-MDA5 autoantitest jelenléte. A kohorsz valamennyi tagja kaukázusi származású volt. A betegek medián életkora a diagnózis felállításakor 49,5 év volt (szélsőértékek: 24–81 év). A nemek arányát tekintve női dominancia érvényesült: 15 nő és 9 férfi alkotta a csoportot, ami 1,67:1 nő:férfi arányt jelent.

A klasszikus klinikopatológiai alcsoportok szerinti megoszlás a következőképpen alakult: 18 betegnél (75,0%) klasszikus dermatomyositist (DM), 3 betegnél (12,5%) amyopathiás dermatomyositist (ADM), míg 3 betegnél (12,5%) polymyositist (PM) diagnosztizáltak. Overlap szindrómát négy esetben azonosítottak: három betegnél DM és rheumatoid arthritis, egy betegnél pedig PM és szisztémás szklerózis (SSc) együttes fennállását észlelték. Egy további PM-es betegnél lokalizált scleroderma (lineáris scleroderma) volt megfigyelhető. Figyelemre méltó, hogy a dermatomyositis két esetben primer immundeficienciával (PID) társult. Egy malignitással asszociált (CAM) esetben a beteg emlő adenokarcinómája a betegség lefolyása során három alkalommal relabált. A kohorsz részletes demográfiai, klinikai, szerológiai és laboratóriumi jellemzőit az 1. táblázat foglalja össze.

1. táblázat. Az anti-MDA5 pozitív kohorsz (N=24) demográfiai, klinikai, szerológiai és laboratóriumi jellemzői

Jellemzők	Érték (N=24)
Demográfiai adatok	
Életkor a diagnóziskor, medián (tartomány)	49,5 (24–81) év
Nem, nő:férfi, n (%)	15:9 (62,5%:37,5%)
Klinikai alcsoportok, n (%)	
Dermatomyositis (DM)	18 (75,0%)
Amyopathiás DM (ADM)	3 (12,5%)
Polymyositis (PM)	3 (12,5%)
Általános és szisztémás tünetek, n (%)	
Láz	5 (20,8%)
Raynaud-jelenség	5 (20,8%)
Szerelőkéz	4 (16,7%)
Szubkután calcinosis	1 (4,2%)
Recidiváló malignitás (emlőrák)	1 (4,2%)
Szervérintettség, n (%)	
Izomgyengeség (minden nem-ADM betegnél)	21 (87,5%)
Bőrtünetek (minden nem-PM betegnél)	21 (87,5%)
Arthritis / Arthralgia	18 (75,0%)
Intersticiális tüdőbetegség (ILD)	14 (58,3%)
Dysphagia	5 (20,8%)
Myocarditis	3 (12,5%)
Laboratóriumi paraméterek (diagnóziskor)	
CK szint, medián (tartomány)	193,5 (21–3463) U/L
CK <500 U/L, n (%)	17 (70,8%)
LDH szint, medián (tartomány)	377,0 (233–1538) U/L
Emelkedett LDH (>250 U/L), n (%)	22 (91,7%)
GOT szint, medián (tartomány)	36,0 (18,0-78,0) U/L
GPT szint, medián (tartomány)	29,0 (12,0-86,0) U/L
CRP szint, medián (tartomány)	4,24 (0,66–33,0) mg/L
Szerológia, n (%)	
Anti-Ro52 pozitivitás	11 (45,8%)
Anti-SAE pozitivitás	3 (12,5%)
Anti-NXP2 pozitivitás	2 (8,3%)
Anti-PL-7 pozitivitás	1 (4,2%)
Anti-PL-12 pozitivitás	2 (8,3%)
Anti-SRP pozitivitás	1 (4,2%)
ANA pozitivitás	8 (33,3%)
Kimenetel, n (%)	
Összmortalitás	3 (12,5%)
Betegség-specifikus mortalitás	0 (0%)

Rövidítésjegyzék: ADM: amyopathiás dermatomyositis, ANA: antinukleáris antitest, CK: kreatin-kináz, CRP: C-reaktív protein, DM: dermatomyositis, GOT: glutamát-oxálacetát-aminotranszferáz, GPT: glutamát-piruvát-aminotranszferáz, ILD: intersticiális tüdőbetegség, LDH: laktát-dehidrogenáz, PM: polymyositis

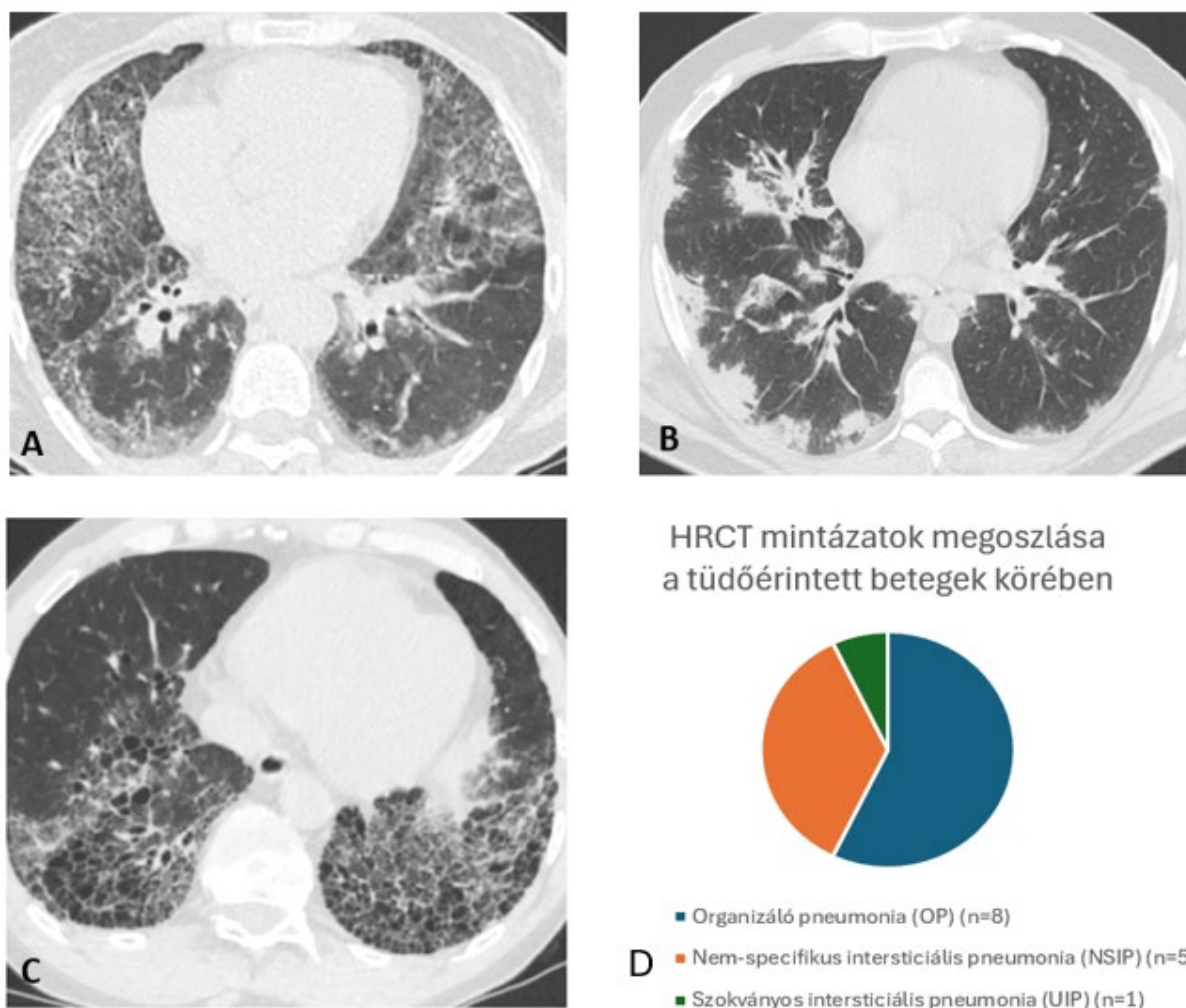
5.1.2. Klinikai manifesztációk

A klasszikus izomgyengeség 21 betegnél (87,5%) volt jelen; ez az összes beteget érintette, kivéve az ADM alcsoport tagjait. A DM-re specifikus bőrtüneteket (heliotrop rash, Gottron-papulák, Gottron-jel, V-kivágás jele, fekélyek) szintén 21 beteg (87,5%) mutatta, amely a PM alcsoporton kívül mindenkit érintett. A betegségsspecifikus bőrtüneteken túl 4 betegnél (16,7%) figyelték meg a radiális ujjszéleken jelentkező „szerelőkéz” jelenséget, míg szubkután calcinosis egy esetben (4,2%) fordult elő.

A mozgásszervi érintettség domináns volt: ízületi gyulladás vagy arthralgia a betegek háromnegyedét (18 beteg, 75,0%) érintette. A szisztémás és szervspecifikus manifesztációk közül a láz ($n = 5$, 20,8%), a Raynaud-jelenség ($n = 5$, 20,8%), valamint a dysphagia ($n = 5$, 20,8%) emelhető ki. Myocarditist 3 betegnél (12,5%) igazoltak.

5.1.3. Az intersticiális tüdőbetegség és a gyorsan progrediáló forma

A vizsgált kohorszban az ILD gyakorisága rendkívül magas, 58,3% volt (14 érintett beteg). Az ILD csoportban a nő:férfi arány 1,33:1-nek adódott (8 nő, 6 férfi). A magas felbontású mellkasi CT vizsgálatok változatos radiológiai mintázatokat mutattak: az esetek többségében, 8 betegnél (57,1%) organizáló pneumonia (OP) mintázatot, 5 betegnél (35,7%) nem-specifikus intersticiális pneumonia (NSIP) mintázatot, míg 1 betegnél (7,1%) szokványos intersticiális pneumonia (UIP) mintázatot írtak le. A rettegett, drámai légzésromlással járó RP-ILD forma a kohorszban mindössze 2 betegnél (8,3%) alakult ki, mindkét esetben klasszikus DM klinikai kép mellett. A különböző azonosított radiológiai mintázatokat és azok megoszlását a 2. ábra szemlélteti.



2. ábra. Az intersticiális tüdőbetegség radiológiai manifesztációi anti-MDA5 pozitív betegeknél. (A–C) Reprezentatív nagyfelbontású komputertomográfiai képek, amelyek a különböző ILD mintázatokat mutatják be. (A) Nem-specifikus intersticiális pneumonia (NSIP) mintázat kiterjedt tejüveghomállyal és finom retikulációval. (B) Organizáló pneumonia (OP) mintázat jellegzetes perifériás túlsúlyú konszolidációkkal és tejüveghomállyal. (C) Szokványos intersticiális pneumonia (UIP) mintázat lépesméz-képződéssel és trakciós bronchiectasiával. (D) Kördiagram, amely a HRCT mintázatok megoszlását illusztrálja a tüdőérintett betegek körében (n=14). A leggyakoribb az OP mintázat volt (n=8, 57,1%), amelyet az NSIP (n=5, 35,7%) és az UIP (n=1, 7,1%) követett.

5.1.4. Laboratóriumi eredmények és szerológiai profil

A laboratóriumi paraméterek elemzése éles disszociációt mutatott a szisztémás gyulladásos markerek/izoenzimok és a sejtpusztulást jelző laktát-dehidrogenáz (LDH) között. A diagnózis felállításakor a medián kreatin-kináz (CK) szint mindössze 193,5 U/L (tartomány: 21–3463 U/L) volt, és a betegek jelentős részénél (n = 17, 70,8%) a CK érték nem haladta meg az 500 U/L-t. Ehhez hasonlóan a C-reaktív protein (CRP) medián értéke is alacsony, 4,24 mg/L (tartomány: 0,66–33,0 mg/L) volt, 5 mg/L feletti emelkedést csupán a betegek 41,7%-ánál

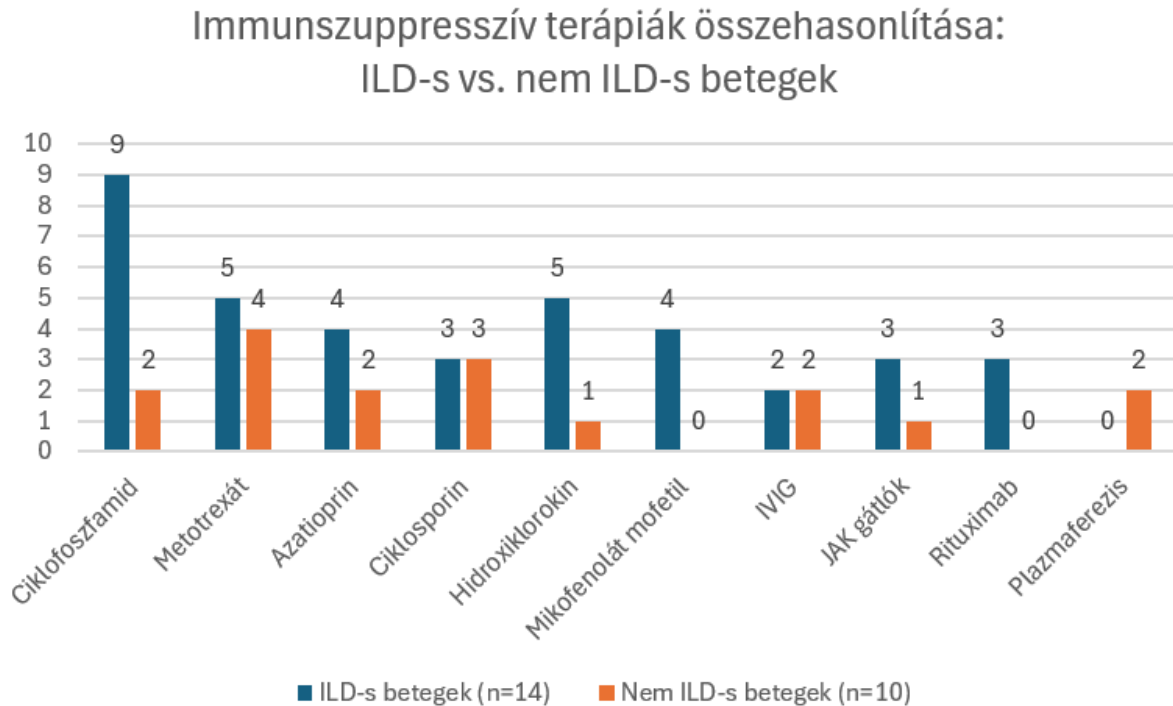
észleltek, még aktív ILD jelenléte esetén is. Ezzel szemben az LDH medián értéke 377,0 U/L (tartomány: 233–1538 U/L) volt, és a betegek elsőprő többségénél (n = 22, 91,7%) meghaladta az emelkedettnak tekintett 250 U/L-es küszöbértéket.

A szerológiai profilvizsgálat során minden betegnél (100%) igazolódott az anti-MDA5 antitest. A leggyakrabban ko-expresszált antitest az anti-Ro52 volt, amely 11 betegnél (45,8%) volt jelen. Kiemelkedő eredmény, hogy az anti-Ro52 pozitivitás szignifikáns prediktív asszociációt mutatott az ILD jelenlétével: a tüdőérintett betegek 71,4%-a (10/14) anti-Ro52 pozitív volt, míg az ILD-mentes csoportban ez az arány csupán 10% (1/10) volt (Odds Ratio: 22,5; 95% CI: 2,10–240,48; p = 0,0045). Ezen felül mindkét RP-ILD-ben szenvedő beteg anti-Ro52 pozitív volt.

Az egyéb azonosított myositis-specifikus és asszociált antitestek közé tartozott az anti-SAE (n = 3, 12,5%), az anti-NXP2 (n = 2, 8,3%), az anti-PL-7 (n = 1, 4,2%), az anti-PL-12 (n = 2, 8,3%), az anti-SRP (n = 1, 4,2%), valamint az anti-PM-Scl és az anti-Ku (egyenként n = 3, 12,5%). Antinukleáris antitest (ANA) pozitivitást a betegek egyharmadánál (n = 8, 33,3%) figyeltek meg.

5.1.5. Terápiás menedzsment és túlélési adatok

Az összes beteg (100%) részesült kezdeti szisztémás glükokortikoid (metilprednizolon) terápiában. A fenntartó immunszuppresszív terápia megválasztását alapvetően az extramuszkuláris szervérintettség, elsősorban az ILD jelenléte határozta meg. A leggyakrabban alkalmazott másodvonalbeli szer a ciklofoszfamid (n = 11, 45,8%) és a metotrexát (n = 9, 37,5%) volt, de gyakori volt az azatioprin, a ciklosporin és a hidroxiklorokin (egyenként 25,0%) használata is. Súlyos vagy terápia-refrakter esetekben, különösen tüdőérintettség esetén biológiai és célzott szintetikus DMARD terápia is alkalmazásra kerültek: mycophenolate mofetil (n = 4, 16,7%), intravénás immunglobulin (IVIG) (n = 4, 16,7%), JAK-gátló (tofacitinib) (n = 4, 16,7%) és rituximab (n = 3, 12,5%). Két, nem ILD-asszociált betegnél plazmaferezis (PLEX) (8,3%) is történt. Az alkalmazott immunszuppresszív terápiás stratégiák tüdőérintettség szerinti megoszlását a 3. ábra mutatja be.



3. ábra. Az immunszuppresszív terápiaák összehasonlítása a tüdőérintettség alapján. Csoportosított oszlopdiagram, amely az immunszuppresszív szerek alkalmazását mutatja be az intersticiális tüdőbetegséggel (ILD, n=14) rendelkező és a nem-ILD fenotípusú (n=10) betegek körében. Szisztémás glükokortikoidot minden beteg kapott. A ciklofoszfamidot dominánsan az ILD csoportban alkalmazták (n=9, 64,3%) a nem-ILD csoporthoz (n=2, 20,0%) képest, ami a pulmonális manifesztációk kockázat-vezérelt, agresszív terápiaák megközelítését tükrözi. Hasonlóképpen, a biológiai terápiát (rituximab) kizárólag a tüdőérintett betegeknél alkalmazták.

Rövidítésjegyzék: ILD: intersticiális tüdőbetegség, IVIG: intravénás immunglobulin, JAK: Janus-kináz

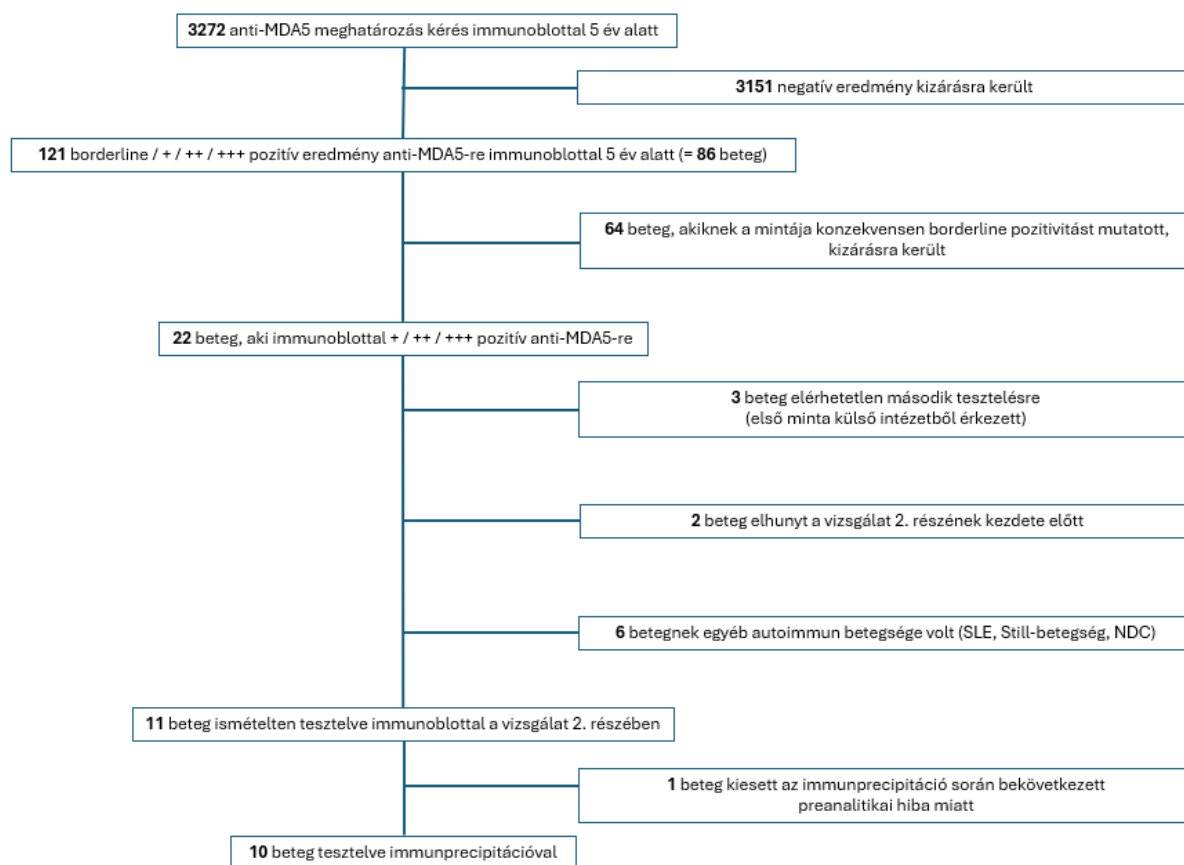
A betegek medián utánkövetési ideje a diagnózis felállításától számítva 72,0 hónap (szélsőértékek: 0-tól 336 hónapig) volt. Bár a kumulatív öszzmortalitás 12,5% (3 haláleset) volt a vizsgálati periódus alatt, figyelemre méltó, hogy egyik haláleset sem volt közvetlenül a myositishez vagy annak szövödményeihez (pl. RP-ILD) köthető. A halálokok között hirtelen szívhalál (ILD mentes betegnél), áttétes emlőrák progressziója, valamint retroperitoneális vérzés talaján kialakult hypovolaemiás sokk szerepelt. Ennek megfelelően a kohorszban a betegség-specifikus túlélés kiválónak, 100%-osnak bizonyult.

5.2. Második vizsgálat: A laboratóriumi módszertan retrospektív és feltáró értékelése

5.2.1. A rutin immunoblot kérések retrospektív elemzése

A Debreceni Egyetemen az öt éves vizsgált periódus (2019-2023) alatt összesen 3272 alkalommal történt szakorvosi kérésre anti-MDA5 autoantitest meghatározás line immunoblot módszerrel. Az elemzés eredményei alapján a minták túlnyomó többsége, 3151 minta (96,3%) negatív eredményt adott.

Nem-negatív (határérték vagy afölötti) anti-MDA5 eredmény 121 esetben (3,7%) született, amely ismételt vérvételek miatt összesen 86 egyedi beteget érintett (4. ábra).



4. ábra. A vizsgálat folyamatábrája

Rövidítésjegyzék: NDC: nem differenciált kollagenózis, SLE: szisztémás lupus erythematosus

A 121 pozitív vagy határérték lelet megoszlása a line blot intenzitáskategóriái szerint a következő volt: 84 (2,57%) határérték (borderline), 16 (0,49%) gyenge pozitív (+), 5 (0,15%) közepes pozitív (++) és 16 (0,49%) erős pozitív (+++) eredmény.

A határérték (borderline) pozitivitást mutató leletek rendkívül magas aránya miatt részletesen megvizsgáltuk az ezen kategóriába eső betegek (64 egyedi páciens) végső klinikai

diagnózisát. Eredményeink megdöbbentő aránytalanságra mutattak rá: a 64 határérték-pozitív esetből mindössze 1 betegnél (1,56%) igazolódott definitív dermatomyositis, míg a maradék 63 esetben (98,44%) a myositis diagnózisát a klinikai követés során elvetették.

A pozitivitás intenzitásának növekedésével azonban a definitív myositis (DM, PM vagy ADM) diagnózisának valószínűsége is szignifikánsan nőtt: a gyenge pozitív betegek 50%-a (7/14), a közepes pozitívak 66,7%-a (2/3), és az erős pozitívak szintén 66,7%-a (6/9) szenvedett definitív IIM-ben. A fennmaradó, „fals pozitív” vagy diszkordáns esetek háttérében leggyakrabban egyéb szisztémás autoimmun kórképek (pl. SLE, NDC, polymyalgia rheumatica, Still-betegség) álltak.

5.2.2. A pilot kohorsz (IB vs. IP) összehasonlító elemzése

A retrospektív adatokból leszárt klinikai tapasztalatok alapján egy feltáró, 10 betegből álló pilot kohorszot hoztunk létre. Ebben a csoportban a diagnózis felállításakor minden beteg definitív myositisben szenvedett, és az IB eredményük az alábbiak szerint oszlott meg: öt erős pozitív (+++), egy közepes pozitív (++), három gyenge pozitív (+) és egy határérték (borderline) lelet.

A betegek többsége klasszikus DM diagnózissal (n=8) és ehhez társuló, jellegzetes bőrtünetekkel (heliotrop rash, Gottron-jel/papula) rendelkezett, míg két beteg a polymyositis (PM) alcsoportba tartozott. Fontos kiemelni, hogy az IB metodika az egyik betegnél (2. beteg) az anti-MDA5 pozitivitást extrém magas, 57-es jelintenzitással, míg egy másiknál (5. beteg) 92-es intenzitással mutatta ki a 0-5 közötti normál tartományhoz képest (a pilot kohorsz klinikai jellemzőit a 2. táblázat, a kezdeti és a vizsgálat során ismételt IB eredményeket pedig a 3. táblázat részletezi).

2. táblázat. Az anti-MDA5 pozitív pilot kohorsz (n=10) klinikai jellemzői és fenotípusai

Beteg sorszám	Életkor a 2. mintavételkor / Nem	Diagnózis (Év)	ILD / RP-ILD	Bőrtünetek	Izomérintettség	Terápia a 2. mintavételkor
1	48 / F	DM (2019)	Alveolitis, fibrózis	Gotttron-papula, Heliotrop rash, szerelőkéz	Hypomyopathiás	Nincs (Remisszió)
2	58 / N	DM (2020)	Nincs	Periorbitális ödéma	Enyhe gyengeség	Nincs
3	67 / F	DM (2008)	Nincs	Heliotrop rash, Gotttron-jel, V-jel	Gyengeség, izomfájdalom	GC
4	57 / N	PM (2005)	Fibrózis	Nincs	Gyengeség, izomfájdalom	GC
5	48 / N	DM (2022)	Nincs	Heliotrop rash, Gotttron-jel, Szubkután calcinosis	Gyengeség	GC + metotrexát
6	66 / N	DM (2013)	Alveolitis	Periorbitális ödéma	Gyengeség	Nincs
7	55 / N	DM (2020)	Alveolitis, fibrózis	Szerelőkéz, Gotttron-jel	Gyengeség	GC + ciklosporin
8	63 / N	PM (1998)	Nincs	Nincs	Gyengeség izomfájdalom	GC
9	61 / N	DM (2020)	Alveolitis, fibrózis	Erythema, szerelőkéz	Gyengeség, atrófia	Mikofenolát mofetil
10	47 / N	DM (2020)	Alveolitis, fibrózis	Gotttron-papula, Ödéma, V-jel	Gyengeség	GC + metotrexát

Rövidítésjegyzék: DM: dermatomyositis, F: férfi, GC: glükokortikoid, ILD: intersticiális tüdőbetegség, N: nő, PM: polymyositis, RP-ILD: rapidan progrediáló ILD

3. táblázat. Az anti-MDA5 antitest kimutatás eredményei immunoblot módszerrel

Beteg sorszám	Első kimutatás (a myositis diagnózisakor)	Második kimutatás (a vizsgálat során)
1	+	-
2	+++	+++
3	+/-	-
4	+	+
5	+++	+++
6	++	++
7	+++	+++
8	+	-
9	+++	+/-
10	+++	-

Lábjegyzet: -: negatív, +/-: határérték, +: gyenge pozitív, ++: közepes pozitív, +++: erős pozitív.

A pilot vizsgálat során az azonos időpontban levett, majd kettéosztott friss szérumminták párhuzamos elemzése a helyi IB és a nemzetközi referencialaborban (Bath, UK) végzett immunprecipitáció között markáns diszkordanciára világított rá. A 10 mintából

mindössze 3 esetben (2., 5. és 7. beteg) igazolta az arany standard IP eljárás az anti-MDA5 antitest jelenlétét. Mindhárom IP-pozitív esetben a kezdeti és a friss IB teszt is erős (+++) pozitivitást mutatott. Ezen három minta esetében a specifikus, in-house anti-MDA5 ELISA vizsgálat is megerősítette a pozitivitást. Ezzel szemben a gyenge (+) és határérték eredmények esetében az IP kivétel nélkül negatív volt az anti-MDA5 tekintetében, viszont két esetben más, alternatív autoantitestek (anti-RuvBL1/2, illetve anti-U1RNP) jelenlétét mutatta ki. Tovább bonyolította a képet, hogy több IP-negatív minta (pl. a 6-os és 10-es beteg) ismeretlen, jelenleg nem azonosított fehérjesávokat mutatott az autoradiográfián. A pilot kohorsz betegeinek részletes friss IB és IP eredményeit a 4. táblázat mutatja be (a minták közötti időintervallum a betegség diagnosziskor és a pilot vizsgálat során vett mintákra vonatkozik, években).

4. táblázat. Az anti-MDA5 kimutatás összehasonlítása immunoblot (IB) és immunprecipitáció (IP) segítségével

Beteg sorszám	IB anti-MDA5 kategória	IB anti-MDA5 színintenzitás (ref.: <5)	IP anti-MDA5	Egyezés	A minták közötti időintervallum (év)
1	Negatív	2	Negatív	Igen	4
2	+++	57	Pozitív	Igen	3
3	Negatív	5	Negatív	Igen	4
4	+	16	Negatív	Nem	4
5	+++	92	Pozitív	Igen	1
6	++	26	Negatív	Nem	4
7	+++	67	Pozitív	Igen	1
8	Negatív	3	Negatív	Igen	4
9	+/-	7	Negatív	Nem	3
10	Negatív	4	Negatív	Igen	4

Rövidítésjegyzék: IB: immunoblot, IP: immunprecipitáció

A két laboratóriumi módszer (IB és IP) közötti átfogó diagnosztikai egyezést az alábbi kontingencia-táblázat (5. táblázat) foglalja össze:

5. táblázat. Diagnosztikai egyezés az immunoblot és az immunprecipitáció között

	IP pozitív	IP negatív	Összesen
IB pozitív*	3	3	6
IB negatív	0	4	4
Összesen	3	7	10

Rövidítésjegyzék: IB: immunoblot, IP: immunprecipitáció

*Az „IB pozitív” kategória az eredeti vizsgálati küszöbértékek alapján magában foglalja a határérték, a gyenge, a közepes és az erős eredményeket is.

A statisztikai egyezés (agreement) az IB és IP módszerek között a 10 fős kohorszban 70,0% volt (95% CI: 39,7–89,2%). A Cohen-féle kappa együttható ($\kappa = 0,44$) statisztikai értelemben mérsékelt egyezést mutatott. A határérték feletti IB eredményeket pozitívnak tekintve a módszer pozitív prediktív értéke (PPV) ebben a válogatott populációban 50,0% (95% CI: 18,8–81,2%), míg a negatív prediktív érték (NPV) – a negatívvá vált kontrollok alapján – 100,0% (95% CI: 51,0–100,0%) volt.

5.2.3. Az indirekt immunfluoreszcencia (IIF) kiegészítő szerepe

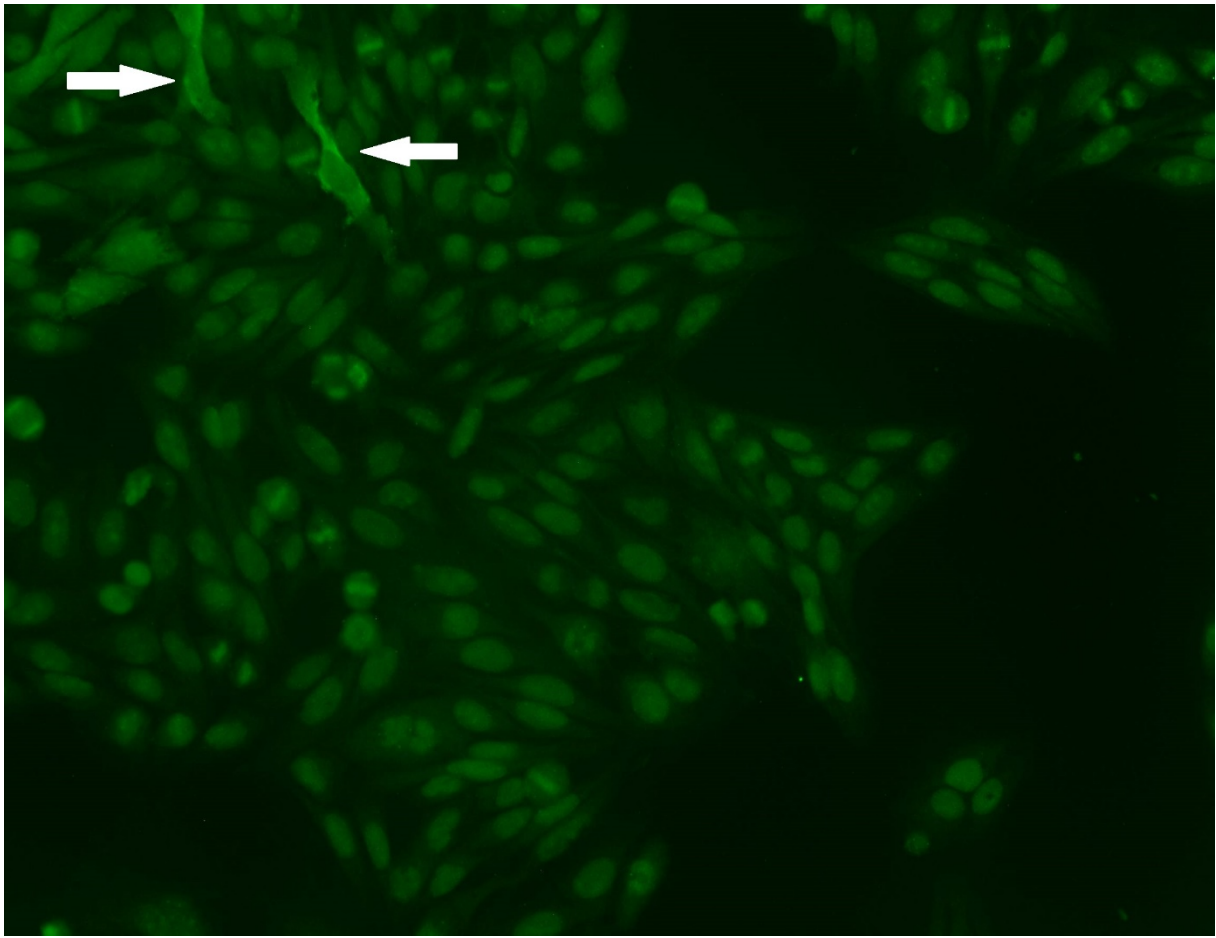
A HEp-2 sejteken végzett IIF szűrés során a 10 betegből három teljesen negatív volt, míg hat minta klasszikus nukleáris mintázatot (pl. homogén vagy pettyes, magas, akár 1:640 titerű) mutatott. Az MDA5 molekula intracelluláris lokalizációjából adódóan elvárható finom granuláris/pettyes citoplazmatikus mintázatot (amely az anti-MDA5 jelenlétére specifikusabb) a teljes kohorszban mindössze két esetben (a 5. és a 6. betegnél) sikerült egyértelműen azonosítani. Érdekesség, hogy míg az 5. betegnél ez tökéletesen korrelált az IB és IP által igazolt erős anti-MDA5 pozitivitással, addig a 6. beteg esetében – a pozitív citoplazmatikus festődés ellenére – a referenciának számító IP vizsgálat anti-MDA5 negatívnak bizonyult. Ezzel szemben a 7. betegnél, ahol mind az IB, mind az IP erős pozitivitást mutatott, az IIF vizsgálat nem tárt fel specifikus citoplazmatikus mintázatot (a részletes autoantitest profilokat és IIF mintázatokot a 6. táblázat foglalja össze). Az anti-MDA5 pozitivításra jellemző citoplazmatikus festődést a 5. ábra szemlélteti.

6. táblázat. További autoantitest profilok és HEp-2 indirekt immunfluoreszcencia (IIF) mintázatok

Beteg sorszám	IB egyéb antitestek	IP egyéb antitestek	HEp-2 IIF nukleáris mintázat/titer	HEp-2 IIF: Anti-MDA5-nek megfelelő citoplazmatikus mintázat
1	mind negatív		nukleoláris 1:80 titer	negatív
2	Ro-52 +++ NXP2 +/-	ismeretlen 32kDa és 34kDa sávok*	negatív	negatív
3	mind negatív		nukleáris homogén 1:320 és nukleoláris 1:320 titer	negatív
4	PM/Scl-75 +	anti-RuvBL1/2	nukleáris pettyes 1:640 titer	negatív
5	PL-7 +/- PM/Scl-100 +/-	ismeretlen 24kDa, 23kDa és 21kDa sávok*	negatív	pozitív
6	Ku +/-	ismeretlen 54kDa sáv*	nukleáris homogén 1:80 és nukleáris pettyes 1:80 titer	pozitív
7	Ro-52 +++	ismeretlen 56kDa sáv*	nukleáris pettyes 1:640 és nukleáris homogén 1:320 titer	negatív
8	mind negatív		negatív	negatív
9	Ro-52 +++	anti-U1 és ismeretlen 139kDa és 160kDa sávok*	negatív	negatív
10	Ro-52 +++	ismeretlen 63kDa sáv*	nukleáris homogén 1:160 titer	negatív

Rövidítésjegyzék: HEp-2: Human Epithelial type 2, IIF: indirekt immunfluoreszcencia, kDa: kilodalton, PM: polymyositis, Scl: scleroderma

* Ismeretlen sávok, amelyek nem feleltethetők meg a jelenleg ismert myositis autoantitestek egyikének sem.



5. ábra. Az 5. beteg HEp-2 indirekt immunfluoreszcencia (IIF) vizsgálatának képe 1:80-as hígításban. Az anti-MDA5 jelenlétére viszonylag jellemzőnek tartott citoplazmatikus mintázat sűrű, finom szemcsés citoplazmatikus festődésként látható két sejtben (fehér nyilak).

6. Diskusszió

6.1. Az anti-MDA5 pozitív DM hazai fenotípusa és prognózisa (Első vizsgálat)

6.1.1. Epidemiológia és klinikai heterogenitás

A vizsgált hatéves periódus alatt a négy nagy hazai tercier centrumban az anti-MDA5 pozitívitas prevalenciája 3,23% volt az IIM betegpopulációban. Ez az adat éles kontrasztban áll az ázsiai tanulmányokban leírt 11-30%-os előfordulási gyakorisággal [32, 46], ugyanakkor kiválóan harmonizál a nagy európai kohorszok eredményeivel, amelyek 1,3–2% körüli prevalenciáról számolnak be [6, 56].

A hazai betegek klinikai fenotípusa megerősítette azt a nemzetközi megfigyelést, miszerint az anti-MDA5 pozitívitas egy rendkívül heterogén szindróma. Bár a betegek 12,5%-a klasszikus amyopathiás képet mutatott, a kohorsz többségénél (75%) jelen volt az izomérítettség, jóllehet az esetek nagy részében (70,8%) csak enyhe vagy mérsékelt CK-szint emelkedés formájában. Ez a megfigyelés alátámasztja, hogy a diagnosztika során nem szabad kizárólag a masszív izomenzim-emelkedésre hagyatkozni.

A klinikai tünetegyüttes retrospektív besorolása alapján a betegeket a nemzetközi irodalomban javasolt három fenotípusba osztottuk. Amint az a táblázatos összehasonlításból (7. táblázat) is kitűnik, kohorszunkban a betegek elsöprő többsége (75%) az intermedier (2-es típusú) fenotípusba tartozott, amelyet domináns bőrtünetek, mérsékelt izomgyengeség és jelenlévő, de kevésbé fulmináns ILD jellemez. Az RA-szerű ízületi tünetekkel domináló 1-es fenotípus 16,6%-ban volt jelen, míg az ázsiai populációkban magas mortalitású RP-ILD (3-as típus) csupán a betegek 8,3%-át érintette. Érdekes hazai sajátosság volt, hogy a férfi betegek szinte kizárólag az intermedier csoportban koncentráálódtak, míg a gasztrointesztinális érintettség (különösen a dysphagia) a magasabb kockázatú, RP-ILD fenotípus felé mutatott asszociációt.

7. táblázat. Az anti-MDA5 pozitív betegek klinikai fenotípusainak jellemzői: kohorszunk összevetése az irodalmi adatokkal

<u>Anti-MDA5 pozitív betegek</u>			
	<u>1-es fenotípus</u>	<u>2-es fenotípus</u>	<u>3-as fenotípus</u>
<i>Nombel és mtsai. (2021) alapján [38]</i>			
Gyakoriság	≈20%	≈50%	≈30%
Nem	nők > férfiak	férfiak > nők	nők > férfiak
Főbb klinikai tünetek	arthralgia / arthritis	- bőr vaszkulopathiák - súlyos proximális izomgyengeség	- RP-ILD - szerelőkéz
<i>Saját eredményeink</i>			
Gyakoriság	4 beteg (16,67%)	18 beteg (75%)	2 beteg (8,33%)
Nem	nők > férfiak (4:0)	nők ≈ férfiak (10:8)	nők = férfiak (1:1)
Főbb klinikai tünetek	RA-szerű ízületi tünetek	- DM-specifikus bőrtünetek - izomgyengeség - dysphagia (n=5) - diagnóziskori magasabb CK - Anti-SAE ko-expresszió (n=3)	- DM - RP-ILD

Rövidítésjegyzék: CK: kreatin-kináz, DM: dermatomyositis, RA: rheumatoid arthritis, RP-ILD: rapidan progrediáló intersticiális tüdőbetegség

A klinikai besorolás kapcsán kiemelten kell kezelnünk a kohorszunkban azonosított három polymyositis (PM) diagnózissal rendelkező beteg esetét. A modern myositis klasszifikációban a „tisztá” PM entitás jelentősen visszaszorult; a korábbi PM esetek nagy részét ma már zárványtestes myositisként, nekrotizáló myopathiaként vagy overlap

szindrómaként azonosítják [5]. Mivel az anti-MDA5 szigorúan dermatomyositis-specifikus marker, a PM diagnózis látszólagos ellentmondást hordoz. Valószínűsíthető, hogy ezen retrospektív esetek valójában a *dermatomyositis sine dermatitis* kategóriába tartoznak, vagy olyan atípusos overlap esetek, ahol a specifikus bőrtünetek nagyon diszkrétek, tranziensek voltak, vagy a diagnózis felállításának időpontjában még nem manifestálódtak. Ez a mindennapi klinikai gyakorlatból származó megfigyelés is rávilágít a hagyományos, tisztán tünetalapú besorolás korlátaira, és megerősíti a specifikus autoantitest-profilra épülő modern klasszifikáció gyakorlati jelentőségét.

6.1.2. A laboratóriumi biomarkerek disszociációja

Vizsgálatunk egyik gyakorlati jelentőségű eredménye a gyulladásos biomarkerek disszociációjának azonosítása volt. A betegek döntő többségénél (91,7%) észleltünk jelentős LDH-emelkedést, miközben a CRP (medián: 4,24 mg/L) még az aktív tüdőérintettséget (ILD) mutató betegek esetében is alacsony, sokszor normál tartományban maradt. Ez a jelenség arra utal, hogy az LDH a sejtkárosodás sokkal érzékenyebb és megbízhatóbb markere ebben a betegcsoportban, mint a hagyományos szisztémás gyulladást jelző CRP. A CRP szintjének „fals nyugalma” indokolatlan terápiás várakozáshoz vezethet, ezért a nemzetközi ajánlásoknak megfelelően [36] az LDH rutinszerű, fokozott monitorozását javasoljuk anti-MDA5 pozitivitás esetén.

6.1.3. A tüdőérintettség, a ko-expresszió és az immunológiai háttér

A hazai kohorszban az ILD incidenciája 58,3% volt, a leggyakrabban OP és NSIP mintázattal a HRCT-n. Kutatásunk egyik fókuszpontja az anti-Ro52 antitest markáns prediktív szerepének hazai elemzése volt. Megállapítottuk, hogy a tüdőérintett betegek 71,4%-a anti-Ro52 pozitív volt, és ez a ko-expresszió szignifikánsan emelte az ILD kialakulásának esélyét (OR: 22,5; $p = 0,0045$). Ugyanakkor kritikusan kell értékelnünk a kapott 22,5-es esélyhányadost (OR): a kórkép ritkaságából fakadó alacsony esetszám miatt az ehhez tartozó konfidencia intervallum rendkívül széles (95% CI: 2,10–240,48). Ez a széles tartomány alacsony becslési precizitásra utal. Ez azt jelenti, hogy bár a rizikónövelő hatás (asszociáció) ténye statisztikailag igazolt, a kockázatnövekedés pontos, számszerű mértékének megítélése jelentős bizonytalansággal terhelt, így a 22,5-es értéket nem általánosítható irányszámként, hanem a magasabb kockázat indikátoraként kell értelmeznünk. Ezt az óvatosabb interpretációt támasztja alá az is, hogy bár mindkét életveszélyes légzésromlással járó RP-ILD eset egyaránt anti-Ro52 pozitív volt, a kis

minta nem tesz lehetővé robusztus következtetéseket. Eredményeink ugyanakkor egybevágóak a nemzetközi tapasztalatokkal [15, 16], és aláhúzzák a szoros pulmonológiai követés szükségességét. Ezért az anti-Ro52 státusz rutinszerű értékelése az anti-MDA5 pozitív betegek kezdeti rizikóbecslésének integráns része kell legyen.

A kohorszunkban észlelt egyéb myositis-specifikus antitestek (anti-SAE, anti-NXP2, anti-SRP, anti-PL-7, anti-PL-12) jelenléte kapcsán fontos kitérnünk egy kritikus módszertani dilemmára. Noha az MSA-k nemzetközi irodalomban leírt kölcsönös kizárólagossága [6] alapján az egyidejű ko-pozitivitás rendkívül ritka, vizsgálatunkban több esetben is észleltünk többszörös MSA-reaktivitást. Ez a jelenség kétféleképpen interpretálható: egyrészt tükrözhet valódi, a kaukázusi populációra esetlegesen jellemző ritka ko-expressziós mintázatokat, másrészt viszont - értekezésünk második felének eredményeivel összhangban – felveti a módszertani artefaktumok és az immunoblot technológiából adódó keresztreakciók lehetőségét is. Mivel a klinikai kohorsz esetében rutinszerűen nem állt rendelkezésre megerősítő immunprecipitációs vizsgálat, ezen többszörös pozitivitásokat kritikus fenntartással kell kezelnünk. Elképzelhető, hogy az immunoblot teszt során alkalmazott denaturált antigének olyan rejtett epitópokat tettek hozzáférhetővé, amelyek fals polireaktivitást eredményeztek, így ezen esetekben a szerológiai profil klinikai korrelációja (például az anti-NXP2-re jellemző calcinosis vagy az anti-SRP-re jellemző masszív CK-emelkedés megléte) elengedhetetlen a lelet validálásához.

Az anti-Ro52 mellett a kohorszban egyéb figyelemre méltó társulásokat is azonosítottunk. Az anti-SAE ko-expressziója (12,5%) minden érintettnél kiterjedt, súlyos bőrtünetekkel (erythema, fekélyek) társult. Szintén egyedülálló megfigyelés a dermatomyositis és a primer immundeficiencia együttes fennállása két beteg esetében; ez a jelenség egy rendkívül komplex patofiziológiai kapcsolatra utal, amelynek hátterében feltételezhetően az interferon-útvonalak mindkét kórképben szerepet játszó, közös diszregulációja áll [57, 58].

6.1.4. Túlélés, terápiás tanulságok

Míg az ázsiai irodalom az anti-MDA5 pozitív DM-et gyakran magas egy éven belüli mortalitással járó kórképként írja le [42], a hazai kohorszunk rendkívül kedvező képet mutatott. A medián 72 hónapos utánkövetés alatt a betegség-specifikus mortalitás 0%-nak adódott.

Ezt a kedvező túlélési mutatót az immungenetikai különbségekkel (pl. a kaukázusi populációra jellemző protektív HLA allélekkel) és a korán indított, agresszív multimodális immunszuppresszióval (glükokortikoidok kombinálása ciklofoszfamiddal, calcineurin-gátlókkal vagy JAK-gátlókkal) magyarázzuk. A hazai eredményekből kiindulva – tekintettel az

azonnal indított, mély immunszuppressziós protokollokra – hangsúlyozandó, hogy az anti-MDA5 pozitivitás igazolásakor a betegek vakcinációs státuszának azonnali felmérése és lehetőség szerinti frissítése még a biológiai terápia indítása előtt kiemelt betegbiztonsági prioritás.

6.1.5. A klinikai vizsgálat korlátjai

Értekezésünk korlátjainak értékelésekor ugyanakkor több tényezőt is figyelembe kell venni. A kutatás legfőbb statisztikai korlátja a retrospektív jelleg és az extrém ritka kórképből fakadó kis esetszám (n=24). Ahogy azt az anti-Ro52 antitest prediktív értékének elemzésénél láthattuk, a kis minta nagyon széles konfidencia intervallumokat eredményez, ami meggátolja a kapott esélyhányadosok (OR) pontosságának széles körű általánosíthatóságát. Mivel az adatgyűjtés tercier referenciaközpontokból történt, számolni kell egy úgynevezett beutalási torzítással (referral bias), hiszen a legenyhébb esetek talán el sem jutnak ezekbe a centrumokba. Ezzel párhuzamosan jelen lehet a túlélési torzítás (survival bias) is, amennyiben a leggyorsabb lefolyású, fulmináns esetek egy része már az egyetemi klinikákra történő transzfer előtt exitál. Végezetül, bár a túlélési adatok kaukázusi immungenetikai protekcióra utalnak, a rutin klinikai gyakorlatból származó adatbázisunkban dedikált genetikai (HLA) tipizálás nem állt rendelkezésre, így ennek molekuláris szintű bizonyítása a jövőbeli, prospektív vizsgálatok feladata marad.

6.2. A laboratóriumi módszerek klinikai relevanciája (Második vizsgálat)

6.2.1. Az immunoblot tesztek értékelése és a fals pozitivitás dilemmája

A retrospektív adatbázis elemzése rávilágított a mindennapi rutin diagnosztika egyik legkritikusabb problémájára. Az 5 év alatt elvégzett 3272 IB vizsgálat 3,7%-ában kaptunk határérték (borderline) vagy pozitív eredményt, ami arányaiban összhangban van a szakirodalomban közölt európai adatokkal. A problémát az jelentette, hogy a „nem-negatív” esetek több mint kétharmadát kitevő 64 borderline esetből mindössze egyetlen betegnél (1,56%) igazolódott definitív dermatomyositis, míg a többi esetben a myositis diagnózisát a követés során elvetették. Ezzel szemben a jelintenzitás növekedésével (gyenge, közepes, erős pozitivitás) a definitív myositis diagnózisának valószínűsége 50-66% közé emelkedett.

Ezek az adatok egyértelműen bizonyítják, hogy az immunoblot technikával detektált határérték, vagy alacsony intenzitású anti-MDA5 lelet a klasszikus klinikai tünetek hiányában

nagy valószínűséggel fals pozitív eredményt takar. További érdekessége a retrospektív elemzésnek, hogy az alacsony intenzitású IB pozitivitást mutató, de nem myositises betegek között több esetben azonosítottunk más szisztémás autoimmun kórképet (pl. NDC, SLE, polymyalgia rheumatica). Ez a klinikai megfigyelés rávilágít arra, hogy a rutin IB kittekkel detektált anti-MDA5 reaktivitás a mindennapi gyakorlatban - különösen alacsony titerek esetén - talán nem olyan szigorúan „myositis-specifikus” (MSA), mint ahogy azt a klasszikus irodalom feltételezi, és fokozott differenciáldiagnosztikai körütekintést igényel.

6.2.2. Módszertani összehasonlítás: IB vs. IP diszkordancia és a terápia hatása

A laboratóriumi módszerek validálására létrehozott 10 fős pilot kohorszunk (ahol szigorúan azonos időpontban vett, majd kettéosztott szérummintákat vizsgáltunk párhuzamosan) eredményei igazolták a fenti klinikai aggodalmakat. Bár a két módszer (IB és IP) között 70%-os általános egyezés volt kimutatható, a statisztikailag „mérsékeltnek” minősülő Cohen-féle kappa együttható ($\kappa = 0,44$) egy arany standardhoz viszonyított diagnosztikai vizsgálat esetében valójában kifejezetten alacsony klinikai konkordanciának tekinthető, ami súlyos bizonytalanságra utal. Ennek megfelelően markáns eltérés jelentkezett a gyenge és határérték körüli tartományokban.

Míg az IB-n erős (+++) intenzitást mutató mintákat az arany standard IP és a célzott ELISA vizsgálat is megerősítette, addig az alacsonyabb jelintenzitású mintákat az IP kivétel nélkül negatívnak minősítette. A szakirodalom alapján ez a diszkordancia elsősorban a tesztek gyártási technológiájából fakad. A kereskedelmi IB tesztek során használt denaturált, lineáris rekombináns antigének elfedhetnek natív konformációs epitópokat, de fel is tárhatnak olyan „kriptikus” régiókat, amelyek *in vivo* nem hozzáférhetők, így kereszt-reakciókat generálva fals pozitivitáshoz vezethetnek [52, 54]. Ezt támasztja alá az a megfigyelés is, hogy két IB határérték/gyenge pozitív betegünk esetében az IP valójában egészen más antitesteket (anti-RuvBL1/2 és anti-U1RNP) azonosított.

Fontos metodikai és klinikai szempont a szerológiai profil időbeli dinamikája. A keresztmetszeti vizsgálat idején levett friss IB eredmények több betegnél is (pl. 1-es, 3-as, 8-as, 10-es beteg) negativizálódást mutattak a diagnózis felállításakor mért korábbi pozitív IB lelethez képest. Ez a jelenség jól ismert az irodalomban: az adekvát immunszuppresszív kezelés hatására az autoantitestek szintje lecsökkenhet, akár a detektálhatósági határ alá is, ami visszaigazolja az antitest-titerek és a betegségaktivitás közötti korrelációt [31, 55]. Ez egyúttal alátámasztja azt a gyakorlati tézist is, hogy a negatív vagy alacsony titerű szerológiai lelet önmagában nem zárja ki a myositis diagnózisát egy már kezelt beteg esetében.

6.2.3. Az indirekt immunfluoreszcencia korlátjai

Noha a HEp-2 sejteken mutatott finom granuláris citoplazmatikus festődés az MDA5 intracelluláris (RNS-helikáz) lokalizációja miatt specifikus minta lehet [59], pilot kohorszunkban ez az IIF mintázat csekély érzékenységet mutatott. A mintázat csak az esetek kis részében volt azonosítható, és előfordult, hogy erős IB/IP anti-MDA5 pozitivitás mellett a HEp-2 teszt negatív maradt. Ennek megfelelően az IIF szűrés önmagában nem tekinthető megbízható eszköznek sem a diagnózis felállításában, sem a módszertani diszkordanciák (IB vs. IP) feloldásában.

6.2.4. A módszertani vizsgálat korlátjai

A második, laboratóriumi fókuszú vizsgálatunk eredményeinek értelmezésekor a fenti eredmények mellett figyelemmel kell lenni bizonyos korlátokra. A retrospektív fázisban elemzett minták kifejezetten szakorvosi indikáció alapján (physician-requested tests) érkeztek a laboratóriumba, ami behoz egyfajta szelekciós és spektrum torzítást. A feltáró pilot vizsgálatunk legfőbb korlátja a kis esetszám ($n=10$), amely az anti-MDA5 antitest hazai ritkaságából fakad, és bár iránymutatásként kiváló, megakadályozza a megfelelő statisztikai erejű korrelációs analízisek elvégzését. Továbbá, mivel a pilot fázisba – a klinikai dilemma feloldása céljából – eleve csak a „nem-negatív” (határérték vagy pozitív) IB eredménnyel rendelkező betegeket válogattuk be, az eredendően IB-negatív esetek hiányában a módszer valódi szenzitivitása, specificitása és a fals-negatív ráta nem volt pontosan kiszámítható. Végezetül meg kell említeni, hogy a valós klinikai (real-world) laboratóriumi protokolloknak megfelelően a diagnosztikai tesztek egysegi mérésenként, és nem technikai replikátumokban végeztük el, ami egy kisebb, de a transzlációs kutatásoknál megemlíthető metodikai korlát.

7. Új megállapítások

Bár a közép-kelet-európai populáció anti-MDA5 pozitív eseteinek átfogó klinikai leírása önmagában is hiánypótló, értekezésünk legfőbb tudományos értéke az alábbi három megállapításban foglalható össze.

1. A kaukázusi fenotípus kedvezőbb prognózisának regionális megerősítése

Míg az ázsiai irodalom az anti-MDA5 pozitivitást történelmileg az extrém magas mortalitású, fulmináns RP-ILD-vel azonosítja, adataink regionális szinten is megerősítették, hogy a kaukázusi betegek körében a fenotípus lényegesen kedvezőbb életkilátásokkal bír. Ez a megfigyelés fontos támpontot nyújt a betegek valós prognózisának megítéléséhez, és megerősíti a specifikus, hazai viszonyokra adaptált betegkövetési protokollok létjogosultságát.

2. Az immunoblot határérték eredményeinek klinikai értékelése

Kiterjedt retrospektív elemzésünk egyértelműen bizonyította, hogy a mindennapi gyakorlatban észlelt határérték (borderline) és alacsony intenzitású IB pozitivitás – típusos klinikai kép hiányában – szinte soha nem jelent valódi myositist. Bár a klinikai döntéshozatal és a terápiás stratégia alapja minden esetben a beteg objektív státusza, ez az eredmény felhívja a figyelmet arra, hogy az izolált, alacsony titerű laboratóriumi pozitivitást kritikus óvatossággal kell kezelni az indokolatlan diagnosztikus lépések, a felesleges többletvizsgálatok és a téves kórismézés elkerülése érdekében.

3. Az IB és IP módszerek diszkordanciájának demonstrálása azonos mintából:

Módszertanilag szigorúan ellenőrzött körülmények között, azonos időpontban vett és azonnal kettéosztott szérummintákon demonstráltuk a rutin IB és az arany standard IP közötti markáns különbséget. Ezzel a metodikai lépéssel maradéktalanul kizártuk az időbeli eltérésekből vagy az immunszuppresszív terápia hatásából fakadó bizonytalanságot, egyértelműen a tesztek technológiai különbségeire vezetve vissza a fals pozitivitást.

8. Összefoglalás

Jelen doktori értekezés az anti-MDA5 autoantitesttel jellemezhető idiopathiás gyulladásos myopathia hazai sajátosságait, prognosztikai tényezőit és laboratóriumi diagnosztikájának kihívásait vizsgálta. Mivel az irodalmat domináló ázsiai adatok eltérnek a kaukázusi tapasztalatoktól, kutatásunk egy klinikai és egy laboratóriumi vizsgálat keretében térképezte fel a közép-kelet-európai fenotípust. Klinikai elemzésünk alapján a hazai prevalencia az európai trendekkel egyezik. A heterogén betegpopuláció döntő többsége az intermedier csoportba tartozik, melyet markáns bőrtünetek és mérsékelt izomérintettség jellemez. Igazoltuk a biomarkerek disszociációját: az LDH a betegek többségénél emelkedett volt, míg a CRP aktív szervérintettség mellett is gyakran normális maradt, így az LDH megbízhatóbb aktivitási indikátor. Legfőbb szövődményként az intersticiális tüdőbetegség (ILD) emelhető ki. Kiemelt eredményünk, hogy az anti-Ro52 ko-expressziója szoros összefüggést mutatott a tüdőérintettség és az életveszélyes, gyorsan progrediáló forma kialakulásának kockázatával. Az ázsiai adatokkal ellentétben a hazai kohorsz a korai multimodális immunszuppressziónak és a feltételezett kaukázusi immungenetikai protekciónak köszönhetően kiváló prognózist mutatott, regionálisan is megerősítve a kaukázusi fenotípus lényegesen kedvezőbb lefolyását. Módszertani vizsgálatunkban a rutin klinikai gyakorlatban alkalmazott immunoblot (IB) tesztek megbízhatóságát értékeltük. A retrospektív laboratóriumi szűrés rávilágított: az IB határérték és gyenge pozitív eredmények mögött – típusos klinikai kép hiányában – szinte soha nem áll valódi myositis. Bár a klinikai döntéshozatal alapja mindig a beteg objektív státusza, ezen izolált laboratóriumi leleteket kritikus óvatossággal kell kezelni a felesleges többletvizsgálatok és a téves kórismézés elkerülése érdekében. Ezt a megfigyelést egy válogatott pilot kohorsz arany standard immunprecipitációval (IP) történő összehasonlító elemzése is alátámasztotta. Szigorúan ellenőrzött körülmények között, azonos időpontban vett és azonnal kettéosztott biológiai mintákból demonstráltuk a módszertani diszkordanciát: míg az erős IB pozitivitást az IP mindig megerősítette, az alacsony intenzitású és határérték leleteket rendre negatívnak minősítette. Ezt az eltérést feltehetően a tesztek technológiai különbségeiből, elsősorban a denaturált antigének okozta keresztreakciókból fakadó fals pozitívítás magyarázza. Összességében a hazai fenotípus kedvezőbb lefolyású, de az anti-Ro52 pozitívítás és az LDH emelkedés szoros pulmonológiai követést indokol. Emellett a rutin IB vizsgálatok határérték eredményeit a mindennapi gyakorlatban fenntartással kell kezelni a biztonságos, célzott és indokolatlan terhektől mentes betegellátás érdekében.

Summary

This doctoral dissertation investigated the specific characteristics, prognostic factors, and laboratory diagnostic challenges of anti-MDA5 autoantibody-associated idiopathic inflammatory myopathies in Hungary. Since the predominantly Asian data in the literature differ from Caucasian experiences, our research mapped the Central-Eastern European phenotype through a clinical and a methodological study. Based on our clinical analysis, the domestic prevalence aligns with European trends. The vast majority of the heterogeneous patient population belongs to the intermediate group, characterized by marked skin symptoms and moderate muscle involvement. We confirmed the dissociation of biomarkers: LDH was elevated in most patients, whereas CRP frequently remained normal despite active organ involvement, establishing LDH as a more reliable indicator of disease activity. The most prominent complication is interstitial lung disease. Our key finding is that the co-expression of anti-Ro52 showed a strong association with the risk of developing ILD and the life-threatening, rapidly progressive form. In contrast to Asian data, the Hungarian cohort demonstrated an excellent prognosis, attributed to early multimodal immunosuppression and presumed Caucasian immunogenetic protection, thereby regionally confirming the significantly more favorable disease course of the Caucasian phenotype. In our methodological study, we evaluated the reliability of immunoblot tests utilized in routine clinical practice. Retrospective laboratory screening revealed that borderline and weak positive IB results – in the absence of a typical clinical presentation – almost never reflect true myositis. Although clinical decision-making is always based on the patient's objective status, these isolated laboratory findings must be treated with critical caution to prevent unnecessary additional testing and misdiagnosis. This observation was further supported by a comparative analysis of a selected pilot cohort using the gold standard immunoprecipitation. Under strictly controlled conditions, using biological samples collected simultaneously and immediately divided, we demonstrated methodological discordance: while IP consistently confirmed strong IB positivity, it systematically classified low-intensity and borderline findings as negative. This discrepancy is presumably explained by technological differences between the assays, primarily false positivity stemming from cross-reactivity caused by denatured antigens. In summary, the Hungarian phenotype is associated with a more favorable disease course, though anti-Ro52 positivity and elevated LDH levels warrant close pulmonary monitoring. Furthermore, borderline results from routine IB testing should be interpreted with reservation in everyday clinical practice to ensure safe, targeted patient care free from unnecessary burdens.

9. Irodalomjegyzék

1. IE Lundberg, M Fujimoto, J Vencovsky, R. Aggarwal, M. Holmqvist, L. Christopher-Stine, et al. Idiopathic inflammatory myopathies. *Nat Rev Dis Primers*. 2021 Dec 2;7(1):86. doi: 10.1038/s41572-021-00321-x.
2. A Bohan, JB Peter. Polymyositis and dermatomyositis (first of two parts). *N Engl J Med*. 1975 Feb 13;292(7):344-7. doi: 10.1056/NEJM197502132920706.
3. NJ McHugh, SL Tansley. Autoantibodies in myositis. *Nat Rev Rheumatol*. 2018 Apr 20;14(5):290-302. doi: 10.1038/nrrheum.2018.56.
4. FL Mastaglia, BA Phillips. Idiopathic inflammatory myopathies: epidemiology, classification, and diagnostic criteria. *Rheum Dis Clin North Am*. 2002 Nov;28(4):723-41. doi: 10.1016/s0889-857x(02)00021-2.
5. IE Lundberg, A Tjärnlund, M Bottai, VP Werth, C Pilkington, M de Visser, et al. 2017 European League Against Rheumatism/American College of Rheumatology classification criteria for adult and juvenile idiopathic inflammatory myopathies and their major subgroups. *Ann Rheum Dis*. 2017 Dec;76(12):1955-1964. doi: 10.1136/annrheumdis-2017-211468.
6. Z Betteridge, S Tansley, G Shaddick, H Chinoy, RG Cooper, RP New, et al. Frequency, mutual exclusivity and clinical associations of myositis autoantibodies in a combined European cohort of idiopathic inflammatory myopathy patients. *J Autoimmun*. 2019 Jul;101:48-55. doi: 10.1016/j.jaut.2019.04.001.
7. NA Allameen, AI Ramos-Lisbona, LR Wedderburn, IE Lundberg, DA Isenberg. An update on autoantibodies in the idiopathic inflammatory myopathies. *Nat Rev Rheumatol*. 2025 Jan;21(1):46-62. doi: 10.1038/s41584-024-01188-4.
8. R La Corte, A Lo Mo Naco, A Locaputo, F Dolzani, F Trotta. In patients with antisynthetase syndrome the occurrence of anti-Ro/SSA antibodies causes a more severe interstitial lung disease. *Autoimmunity*. 2006;39:249-53. doi: 10.1080/08916930600623791.
9. A Váncsa, I Csípő, J Németh, K Dévényi, L Gergely, K Dankó. Characteristics of interstitial lung disease in SS-A positive/Jo-1 positive inflammatory myopathy patients. *Rheumatol Int*. 2009;29:989-994. doi: 10.1007/s00296-009-0884-9.
10. F Franceschini, I Cavazzana, D Generali, M Quinzanini, L Viardi, A Ghirardello, et al. Anti-Ku antibodies in connective tissue diseases: clinical and serological evaluation of 14 patients. *J Rheumatol*. 2002;29:1393-1397.

11. M Mohanna, O Distler, H Sprott, T Kündig, LE French, G Hofbauer. Skin lesions in anti-Pm-Scl-70 positive systemic sclerosis-dermatomyositis overlap syndrome improve during local PUVA phototherapy. *Eur J Dermatol.* 2013;23:730-731. doi: 10.1684/ejd.2013.2136.
12. SL Tansley, ZE Betteridge, NJ McHugh. The diagnostic utility of autoantibodies in adult and juvenile myositis. *Curr Opin Rheumatol.* 2013;25:772-777. doi: 10.1097/01.bor.0000434664.37880.ac.
13. ZE Betteridge, H Gunawardena, NJ McHugh. Novel autoantibodies and clinical phenotypes in adult and juvenile myositis. *Arthritis Res Ther.* 2011;13:209. doi: 10.1186/ar3275.
14. S Wu, X Tang, L Wu, LJ Lu, X Feng. Association of anti-Ro52 autoantibodies with interstitial lung disease in connective tissue diseases. *Ann Rheum Dis.* 2021 Sep;80(9):e151. doi: 10.1136/annrheumdis-2019-216372.
15. X Xing, A Li, C Li. Anti-Ro52 antibody is an independent risk factor for interstitial lung disease in dermatomyositis. *Respir Med.* 2020 Oct;172:106134. doi: 10.1016/j.rmed.2020.106134.
16. X Gui, S Shenyun, H Ding, R Wang, J Tong, M Yu, et al. Anti-Ro52 antibodies are associated with the prognosis of adult idiopathic inflammatory myopathy-associated interstitial lung disease. *Rheumatology (Oxford).* 2022 Nov 2;61(11):4570-4578. doi: 10.1093/rheumatology/keac090.
17. A Xu, Y Ye, Q Fu, X Lian, S Chen, Q Guo, et al. Prognostic values of anti-Ro52 antibodies in anti-MDA5-positive clinically amyopathic dermatomyositis associated with interstitial lung disease. *Rheumatology (Oxford).* 2021 Jul 1;60(7):3343-3351. doi: 10.1093/rheumatology/keaa786.
18. L Bodoki, M Nagy-Vincze, Z Griger, Z Betteridge, L Szöllösi, R Jobanputra, et al. Rare myositis-specific autoantibody associations among Hungarian patients with idiopathic inflammatory myopathy. *Acta Reumatol Port.* 2015 Oct-Dec;40(4):337-47.
19. C Ashton, S Paramalingam, B Stevenson, A Brusch, M Needham. Idiopathic inflammatory myopathies: a review. *Intern Med J.* 2021 Jun;51(6):845-852. doi: 10.1111/imj.15358.
20. S Faghihi-Kashani, A Yoshida, F Bozan, G Zanframundo, D Rozza, A Loganathan, et al. Clinical Characteristics of Anti-Synthetase Syndrome: Analysis From the Classification Criteria for Anti-Synthetase Syndrome Project. *Arthritis Rheumatol.* 2025 Apr;77(4):477-489. doi: 10.1002/art.43038.

21. C Li, H Liu, L Yang, R Liu, G Yin, Q Xie. Immune-mediated necrotizing myopathy: A comprehensive review of the pathogenesis, clinical features, and treatments. *J Autoimmun.* 2024 Sep;148:103286. doi: 10.1016/j.jaut.2024.103286.
22. NC Anderson, TE Lloyd. Inclusion body myositis: an update. *Curr Opin Rheumatol.* 2025 Jan 1;37(1):80-85. doi: 10.1097/BOR.0000000000001060.
23. ME DeWane, R Waldman, J Lu. Dermatomyositis: Clinical features and pathogenesis. *J Am Acad Dermatol.* 2020 Feb;82(2):267-281. doi: 10.1016/j.jaad.2019.06.1309.
24. L Liang, Y Zhang, H Chen, L Ye, S Li, X Lu, et al. Anti-Mi-2 antibodies characterize a distinct clinical subset of dermatomyositis with favourable prognosis. *Eur J Dermatol.* 2020 Apr 13. doi: 10.1684/ejd.2020.3750.
25. BWY Ho, DY Wang. Cutaneous features of anti-TIF1- γ -associated dermatomyositis. *Clin Rheumatol.* 2021 Mar;40(3):1191-1192. doi: 10.1007/s10067-020-05424-6.
26. Z Ristianto, PO Ugwu-Dike, MR Martin, AN Femia, KIL Sicco, P Rackoff, et al. Anti-MDA5-like ulcerated Gottron's papules in anti-NXP2 dermatomyositis. *Clin Rheumatol.* 2026 Jan;45(1):593-594. doi: 10.1007/s10067-025-07864-4.
27. J Demortier, M Vautier, O Chosidow, L Gallay, D Bessis, A Berezne, et al. Anti-SAE autoantibody in dermatomyositis: original comparative study and review of the literature. *Rheumatology (Oxford).* 2023 Dec 1;62(12):3932-3939. doi: 10.1093/rheumatology/kead154.
28. S Sato, M Hirakata, M Kuwana, A Suwa, S Inada, T Mimori, et al. Autoantibodies to a 140-kd polypeptide, CADM-140, in Japanese patients with clinically amyopathic dermatomyositis. *Arthritis Rheum.* 2005 May;52(5):1571-6. doi: 10.1002/art.21023.
29. Y del Toro Duany, B Wu, S Hur. MDA5-filament, dynamics and disease. *Curr Opin Virol.* 2015 Jun;12:20-5. doi: 10.1016/j.coviro.2015.01.011.
30. X Lu, Q Peng, G Wang. Anti-MDA5 antibody-positive dermatomyositis: pathogenesis and clinical progress. *Nat Rev Rheumatol.* 2024 Jan;20(1):48-62. doi: 10.1038/s41584-023-01054-9.
31. S Sato, M Kuwana, T Fujita, Y Suzuki. Anti-CADM-140/MDA5 autoantibody titer correlates with disease activity and predicts disease outcome in patients with dermatomyositis and rapidly progressive interstitial lung disease. *Mod Rheumatol.* 2013 May;23(3):496-502. doi: 10.1007/s10165-012-0663-4.
32. Y Hamaguchi, M Kuwana, K Hoshino, M Hasegawa, K Kaji, T Matsushita, et al. Clinical correlations with dermatomyositis-specific autoantibodies in adult Japanese

- patients with dermatomyositis: a multicenter cross-sectional study. *Arch Dermatol*. 2011 Apr;147(4):391-8. doi: 10.1001/archdermatol.2011.52.
33. D Fiorentino, L Chung, J Zwerner, A Rosen, L Casciola-Rosen. The mucocutaneous and systemic phenotype of dermatomyositis patients with antibodies to MDA5 (CADM-140): a retrospective study. *J Am Acad Dermatol*. 2011 Jul;65(1):25-34. doi: 10.1016/j.jaad.2010.09.016.
 34. M McPherson, S Economidou, A Liampas, P Zis, K Parperis. Management of MDA-5 antibody positive clinically amyopathic dermatomyositis associated interstitial lung disease: A systematic review. *Semin Arthritis Rheum*. 2022 Apr;53:151959. doi: 10.1016/j.semarthrit.2022.151959.
 35. Y Yang, Y Li, W Yuan, S Zhang, Xing He, J Ji. Risk factors for mortality in anti-MDA5 antibody-positive dermatomyositis with interstitial lung disease: a systematic review and meta-analysis. *Front Immunol*. 2025 Jul 17;16:1628748. doi: 10.3389/fimmu.2025.1628748.
 36. G Wang, D Yan, Y Zhang, C Liu, Z Liu. Serum lactate dehydrogenase and rapidly progressive interstitial lung disease are associated with increased mortality in anti-melanoma differentiation-associated gene 5 antibody-positive dermatomyositis. *Front Immunol*. 2025 Nov 10;16:1642682. doi: 10.3389/fimmu.2025.1642682.
 37. Y Allenbach, Y Uzunhan, S Toquet, G Leroux, L Gallay, A Marquet, et al. Different phenotypes in dermatomyositis associated with anti-MDA5 antibody: Study of 121 cases. *Neurology*. 2020 Jul 7;95(1):e70-e78. doi: 10.1212/WNL.0000000000009727.
 38. A Nombel, N Fabien, F Coutant. Dermatomyositis With Anti-MDA5 Antibodies: Bioclinical Features, Pathogenesis and Emerging Therapies. *Front Immunol*. 2021 Oct 20;12:773352. doi: 10.3389/fimmu.2021.773352.
 39. M Li, X Zhao, B Liu, Y Zhao, X Li, Z Ma, et al. Predictors of rapidly progressive interstitial lung disease and prognosis in Chinese patients with anti-melanoma differentiation-associated gene 5-positive dermatomyositis. *Front Immunol*. 2023 Aug 24;14:1209282. doi: 10.3389/fimmu.2023.1209282.
 40. X Chen, W Jiang, Q Jin, Q Peng, L Zhang, S Lin, et al. Clinical, radiological and pathological features of anti-MDA5 antibody-associated interstitial lung disease. *RMD Open*. 2023 May;9(2):e003150. doi: 10.1136/rmdopen-2023-003150.
 41. Y Wu, Y Wang, Y Qiu, C Lv, Y Zhu, L Wang, et al. Anti-MDA5 antibody IgG1 subtype is associated with rapidly progressive interstitial lung disease in anti-MDA5-positive

- dermatomyositis. *Orphanet J Rare Dis*. 2025 Aug 15;20(1):434. doi: 10.1186/s13023-025-03921-y.
42. Q Jin, L Fu, H Yang, X Chen, S Lin, Z Huang, et al. Peripheral lymphocyte count defines the clinical phenotypes and prognosis in patients with anti-MDA5-positive dermatomyositis. *J Intern Med*. 2023 Apr;293(4):494-507. doi: 10.1111/joim.13607.
 43. Y Zuo, L Ye, F Chen, Y Shen, X Lu, G Wang, et al. Different Multivariable Risk Factors for Rapid Progressive Interstitial Lung Disease in Anti-MDA5 Positive Dermatomyositis and Anti-Synthetase Syndrome. *Front Immunol*. 2022 Mar 7;13:845988. doi: 10.3389/fimmu.2022.845988.
 44. L Cavagna, F Meloni, A Meyer, G Sambataro, M Belliato, E De Langhe, et al. Clinical spectrum time course in non-Asian patients positive for anti-MDA5 antibodies. *Clin Exp Rheumatol*. 2022 Feb;40(2):274-283. doi: 10.55563/clinexprheumatol/di1083.
 45. X Yang, C Yu, X Zhang, C Wu, Z Peng, Y Gai, et al. The Prospective Registry of Myositis (PROMIS): I. Next-generation sequencing identifies HLA-DQA1 as a novel genetic risk of anti-MDA5 antibody-positive dermatomyositis. *Ann Rheum Dis*. 2025 Jul;84(7):1221-1230. doi: 10.1016/j.ard.2025.02.017.
 46. Z Chen, Y Wang, M Kuwana, X Xu, W Hu, X Feng, et al. HLA-DRB1 Alleles as Genetic Risk Factors for the Development of Anti-MDA5 Antibodies in Patients with Dermatomyositis. *J Rheumatol*. 2017 Sep;44(9):1389-1393. doi: 10.3899/jrheum.170165.
 47. H Chinoy, S Adimulam, F Marriage, P New, M Vincze, E Zilahi, et al. Interaction of HLA-DRB1*03 and smoking for the development of anti-Jo-1 antibodies in adult idiopathic inflammatory myopathies: a European-wide case study. *Ann Rheum Dis*. 2012 Jun;71(6):961-5. doi: 10.1136/annrheumdis-2011-200182.
 48. A Loganathan, F McMorro, H Lu, D Li, B Mulhearn, NJ McHugh, et al. The use of ELISA is comparable to immunoprecipitation in the detection of selected myositis-specific autoantibodies in a European population. *Front Immunol*. 2022 Sep 8;13:975939. doi: 10.3389/fimmu.2022.975939.
 49. EH Kang, M Kuwana, Y Okazaki, EY Lee, YJ Lee, EB Lee, et al. Comparison of radioimmunoprecipitation versus antigen-specific assays for identification of myositis-specific autoantibodies in dermatomyositis patients. *Mod Rheumatol*. 2014 Nov;24(6):945-8. doi: 10.3109/14397595.2014.896494.

50. Y Liu, Y Zheng, H Hao, Y Yuan. Narrative review of autoantibodies in idiopathic inflammatory myopathies. *Ann Transl Med.* 2023 Apr 15;11(7):291. doi: 10.21037/atm-21-475.
51. PD Burbelo, JA Huapaya, Z Khavandgar, M Beach, I Pinal-Fernandez, AL Mammen, et al. Quantification of autoantibodies using a luminescent profiling method in autoimmune interstitial lung disease. *Front Immunol.* 2024;15:1462242. doi: 10.3389/fimmu.2024.1462242.
52. F Angeli, E Pedretti, E Garrafa, M Fredi, A Ceribelli, F Franceschini, et al. Comparison of lineblot and immunoprecipitation methods in the detection of myositis-specific and myositis-associated antibodies in patients with idiopathic inflammatory myopathies: Consistency with clinical diagnoses. *Diagnostics (Basel).* 2024;14(20):2192. doi: 10.3390/diagnostics14202192.
53. S Sato, A Murakami, A Kuwajima, K Takehara, T Mimori, A Kawakami, et al. Clinical utility of an enzyme-linked immunosorbent assay for detecting anti-melanoma differentiation-associated gene 5 autoantibodies. *PLoS One.* 2016;11(5):e0154285. doi: 10.1371/journal.pone.0154285.
54. I Cavazzana, M Fredi, A Ceribelli, C Mordenti, F Ferrari, N Carabellese, et al. Testing for myositis specific autoantibodies: Comparison between line blot and immunoprecipitation assays in 57 myositis sera. *J Immunol Methods.* 2016 Jun;433:1-5. doi: 10.1016/j.jim.2016.02.017.
55. T Gono, A Gil-Vila, A Selva-O'Callaghan, A van Royen-Kerkhof, A Vincze, C Mecoli, et al. Analytical performance of commercial myositis-specific autoantibody tests evaluated against immunoprecipitation assays as a reference standard: A systematic review and meta-analysis. *Semin Arthritis Rheum.* 2025;75:152858. doi: 10.1016/j.semarthrit.2025.152858.
56. A Ceribelli, M Fredi, M Taraborelli, I Cavazzana, F Tincani, A Selmi, et al. Prevalence and clinical significance of anti-MDA5 antibodies in European patients with polymyositis/dermatomyositis. *Clin Exp Rheumatol.* 2014;32(6):891-7.
57. A Yoshida, T Gono, Y Okazaki, M Shimizu, Y Igarashi, Y Kitahara, et al. Dysregulated type I/III interferon system in circulation from patients with anti-MDA5-positive dermatomyositis. *Sci Rep.* 2025 Jul 15;15(1):25537. doi: 10.1038/s41598-025-10895-1.
58. J Rodríguez-Ubreva, J Calafell-Segura, CL Calvillo, B Keller, L Ciudad, L Handfield, et al. COVID-19 progression and convalescence in common variable immunodeficiency

patients show dysregulated adaptive immune responses and persistent type I interferon and inflammasome activation. *Nat Commun.* 2024 Nov 28;15(1):10344. doi: 10.1038/s41467-024-54732-x.

59. J Damoiseaux, CA von Mühlen, I Garcia-De La Torre, OG Carballo, W de Melo Cruvinel, PL Carvalho Francescantonio, et al. International consensus on ANA patterns (ICAP): The bumpy road towards a consensus on reporting ANA results. *Autoimmun Highlights.* 2016;7(1):1. doi: 10.1007/s13317-016-0075-0.

10. Tárgyszavak

Tárgyszavak (magyar):

anti-MDA5, dermatomyositis, idiopathiás gyulladásos myopathia, intersticiális tüdőbetegség, gyorsan progrediáló ILD, anti-Ro52, immunoblot, immunprecipitáció.

Keywords (English):

anti-MDA5, dermatomyositis, idiopathic inflammatory myopathy, interstitial lung disease, rapidly progressive ILD, anti-Ro52, immunoblot, immunoprecipitation.

11. Köszönetnyilvánítás

Köszönöm, Isten nyugosztalja; Dr. Dankó Katalin Professzor Asszonynak, hogy bízva bennem, elindított az úton.

Köszönöm Dr. Bodoki Levente Adjunktus Úrnak, témavezetőmnek, hogy csüggedés nélkül végigmentünk és célba értünk.

Köszönöm Dr. Szűcs Gabriella Professzor Asszonynak és Dr. Szekanecz Zoltán Professzor Úrnak, valamint Dr. Domján Andreának a bizalmat, támogatást, a rengeteg segítséget.

Köszönöm Dr. Szántó Antónia Tanárnőnek a mindenkori biztatást.

Köszönet Dr. Nagy-Vincze Melindának és Dr. Griger Zoltán Tanár Úrnak tanácsaiért.

Köszönöm Dr. Szegedi Andrea Professzor Asszonynak, Lajszné Dr. Tóth Beátának, Oláh Zsuzsannának munkám során nyújtott támogatását.

Köszönöm Dr. Bodoki Monika és Csige Dóra segítségét.

Köszönöm kollégáimnak helytállását, szeretetét, barátaimnak az ösztönzését.

Köszönöm Családomnak.

12. Közlemények – Hitelesített publikációs lista



**DEBRECENI
EGYETEM**

**DEBRECENI EGYETEM
EGYETEMI ÉS NEMZETI KÖNYVTÁR**

H-4002 Debrecen, Egyetem tér 1, Pf.: 400
Tel.: 52/410-443, e-mail: publikaciok@lib.unideb.hu

Nyilvántartási szám: DEENK/320/2026.PL
Tárgy: PhD Publikációs Lista

Jelölt: Mogyoróssy Sándor

Doktori Iskola: Petrányi Gyula Klinikai Immunológiai és Allergológiai Doktori Iskola

MTMT azonosító: 10082377

A PhD értekezés alapjául szolgáló közlemények

1. **Mogyoróssy, S.**, Nagy, G., Griger, Z., Nagy-Vincze, M., Bodoki, M., Csige, D., Tarr, T., Zöld, É., Pfliegler, G., Brúgós, B., Lu, H., Tansley, S., Antal-Szalmás, P., Domján, A., Szamosi, S., Szűcs, G., Szekanecz, Z., Horváth, Á., Bodoki, L.: Clinical Relevance and Methodological Comparison of Anti-MDA5 Antibody Detection: a Five-Year Retrospective and Exploratory Pilot Study.
Biomolecules. 16 (5), 1-14, 2026.
DOI: <http://dx.doi.org/10.3390/biom16050698>
IF: 4.8 (2024)
2. **Mogyoróssy, S.**, Griger, Z., Tarr, T., Zöld, É., Pfliegler, G., Brúgós, B., Nagy, G., Mangel, K. Z., Kumánovics, G., Bakai, R., Kovács, L., Rideg, A., Nagy, E., Farkas, O., Nagy, G., Antal-Szalmás, P., Szűcs, G., Szamosi, S., Szekanecz, Z., Rákóczi, É., Bodoki, L.: Management and Prognosis of Anti-MDA5 Dermatomyositis: Insights from a National Multicenter Cohort.
Biomedicines. 14 (3), 1-14, 2026.
DOI: <http://dx.doi.org/10.3390/biomedicines14030709>
IF: 3.9 (2024)

További közlemények

3. **Mogyoróssy, S.**, Nagy-Vincze, M., Griger, Z., Dankó, K., Szabó, N. A., Szekanecz, Z., Szűcs, G., Szántó, A., Bodoki, L.: Novel aspects of muscle involvement in immune-mediated inflammatory arthropathies and connective tissue diseases.
Autoimmun. Rev. 22 (5), 1-7, 2023.
DOI: <http://dx.doi.org/10.1016/j.autrev.2023.103311>
IF: 9.2





4. Szabó, N. A., Nagy-Vincze, M., Griger, Z., **Mogyoróssy, S.**, Dankó, K., Bazsó, A., Kiss, E., Szántó, A.: Idiopathiás inflammatorikus myopathiában alkalmazott rituximabkezeléssel szerzett tapasztalataink.
Magyar Reumatol. 63 (2), 85-89, 2022.

A közlő folyóiratok összesített impakt faktora: 17,9

A közlő folyóiratok összesített impakt faktora (az értekezés alapjául szolgáló közleményekre): 8,7

A DEENK a Jelölt által a Tudóstérbe feltöltött adatok bibliográfiai és tudományometriai ellenőrzését a tudományos adatbázisok és a Journal Citation Reports Impact Factor lista alapján elvégezte.

Debrecen, 2026.05.20.



13. Függelék – Az értekezés alapjául szolgáló közlemények