

Egyetemi doktori (PhD) értekezés tézisei

**KLINIKAI MEGFIGYELÉSEK SZISZTÉMÁS
SCLEROSISBAN**

Dr. Szamosi Szilvia

Témavezető: Dr. Szűcs Gabriella



DEBRECENI EGYETEM

Klinikai Orvostudományok Doktori Iskola

Debrecen, 2009

EGYETEMI DOKTORI (Ph.D.) ÉRTEKEZÉS TÉZISEI

KLINIKAI MEGFIGYELÉSEK SZISZTÉMÁS SCLEROSISBAN

Dr. Szamosi Szilvia

DEBRECENI EGYETEM
Klinikai Orvostudományok Doktori Iskola

Debrecen, 2009

Témavezető: **Dr. Szűcs Gabriella, Ph.D.**

Klinikai Orvostudományok doktori iskola

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

A Szigorlati Bizottság elnöke:

Prof. Dr. Berta András, az MTA doktora

A Szigorlati Bizottság tagjai:

Dr. Dankó Katalin, az MTA doktora

Dr. Gyulai Rolland, Ph.D, egyetemi docens

A Védési Bizottság elnöke:

Prof. Dr. Berta András, az MTA doktora

Opponensek:

Dr. Szegedi Andrea, Ph.D.

Dr. Sütő Gábor, Ph.D.

A Védési Bizottság tagjai:

Dr. Dankó Katalin, az MTA doktora

Dr. Gyulai Rolland, Ph.D.

Az értekezés védésének időpontja és helye:

2009. június 23. 13.00h: I. sz. Belgyógyászati Klinika tanterme

BEVEZETÉS

A szisztémás sclerosis

A szisztémás sclerosis (SSc) a szisztémás autoimmun betegségek közé tartozó ritka betegség. Az első tünetek leggyakrabban a 40-es életévekben jelennek meg, és jelentős női túlsúly figyelhető meg. Két fő formáját különítjük el; a diffúz cutan szisztémás sclerosist (dcSSc) és a limitált cutan szisztémás sclerosist (lcSSc). Ez a két csoport mind a klinikai tüneteket, mind a prognózist tekintve is alapvetően eltér egymástól. A betegség diagnózisa az Amerikai Reumatológiai Társaság 1980-ban megalkotott kritériumrendszerén alapul.

Az etiológiai igen komplex, teljes egészében még ma sem ismert. A patogenezisben alapvetően három fő tényező játszik szerepet. A vasculopathia alapja az endothel sérülése, mely több lépcsőn keresztül, gyulladáshoz vezet. Az immunrendszer kóros reakciója megnyilvánul mind a humorális, mind pedig a celluláris vonalon. SSc-s betegek körében a perifériás vérben lévő leukocyták, a bőrbioptiás mintákból nyert CD4⁺ sejtek, és az alveolaris CD8⁺ sejtek egyaránt Th2 típusú citokineket termelnek túlsúlyban. A humorális immunválasz eltéréseinek is jelentős szerepe van az SSc patogenezisében. A sclerodermás betegek vérében magas specificitású autoantitesteket lehet kimutatni. Az úgynevezett Scl-70 antigén elleni autoantitest a DNS topoisoméráz I enzim ellen irányul, és a súlyosabb klinikai tünetekkel járó diffúz scleroderma formára jellemző, csakúgy, mint a nukleoláris autoantitestek közül az anti-RNS polimeráz I-III és antifibrillar autoantitestek. Az anticentromer autoantitest pedig az lcSSc csoportban fordul elő. A B-sejtek nemcsak az autoantitestek termelése révén, hanem az általuk termelt interleukinok, pl. IL-6 segítségével direkt fibroblast stimuláció útján járulnak hozzá a fibrogenézishez. A fenti eltérések következtében fibroblast proliferáció, és az extracelluláris mátrix progresszív, strukturális átrendeződése figyelhető meg. A fibroblast aktiváció egyik központi molekulája a TGF- β , de számos egyéb növekedési faktor és citokin szerepe is bizonyított. A fibrosis folyamata a legprominensebb a bőrben és bizonyos belső szervekben, de emellett egy diffúz, perivascularis fibrosis is megfigyelhető. Az említett szervek fibroticus károsodása az, amely nagyrészt felelős a scleroderma morbiditásáért és mortalitásáért. A klasszikus patogenetikai triász mellett génpolimorfizmusoknak, környezeti ártalmaknak, és a foetomaternalis mikrokimerizmusnak is szerepe lehet a betegség patogenezisében.

A klinikumban a bőrtünetek dominálnak, az ujjak bőre vastagabbá, feszesebbé válik, sclerodactylia alakul ki. A bőrérzékenység az acrális részeken szinte minden betegen jelen van, de ha a végtagok proximális része és/vagy a törzs bőre is érintett, akkor diffúz cután szisztémás sclerosisról van szó. Egyéb bőrtünetek lehetnek még a teleangiectasiák, subcutan calcinosis, melyek inkább a lcSSc-re jellemző eltérések, valamint az ujjbegyfekélyek, melyek csillag alakú heggel gyógyulnak. A bőreltérések jelenléte a betegek életminősége szempontjából is meghatározó jelentőségű.

A betegek 90-95%-ánál alakul ki Raynaud-jelenség, melynek következményeként ezeknél a betegeknél a sclerodermára jellemző kapillármikroszkópos mintázatot észleljük. A betegség mortalitásáért döntően a belső szervi tünetek felelősek, a tüdő érintettsége az egyik vezető halálok. Két fő patológiai entitás a pulmonalis fibrosis és a pulmonalis hypertonia. A gyomor-bél rendszer szintén gyakran, a betegek 80-90%-ában érintett, leggyakrabban a nyelőcső funkcionális károsodása van jelen. A szív érintettsége elsősorban a bal kamra diastoles funkciózavarával, ritmuszavarok jelentkezésével jár, valamint az endothel diszfunkció mellett akcelerált atherosclerosis is jelen van. A manifeszt sclerodermás vesebetegség a diffúz formában fordul elő gyakrabban.

Az alapbetegség oki kezelésére valódi betegségmódosító terápia nem áll rendelkezésre. A cél, a patogenezisben szereplő három tényező befolyásolása. A vascularis tünetek kezelésében az utóbbi években nagy fejlődés következett be a foszfodiészteráz gátlók és az endothelin-1 receptor antagonisták bevezetésével. Az immunszuppresszív kezelést gyorsan progrediáló bőrtünetek, fibrotizáló alveolitis, vagy társuló overlap szindrómák esetén alkalmazzuk. Az anti-fibroticus kezelésben igazán hatékony gyógyszer egyelőre nem áll rendelkezésre. Az egyes belszervi tünetek kezelése fontos feladata a gondozó reumatológusnak, és ebben szoros multidiszciplináris együttműködésre van szükség a társszakmák képviselőivel.

A juvenilis szisztémás sclerosis jellegzetességei

A SSc ritkán jelentkezik gyermekkorban, a betegség incidenciája a 40-es életévekben a legmagasabb. 2001-ben, az első Olaszországban megrendezett Nemzetközi Juvenilis Scleroderma Workshop alkalmával egy külön kritériumrendszert dolgoztak ki a juvenilis SSc (jSSc) diagnosztikájához. Ez néhány apró momentumban eltér a felnőttkori SSc-re alkalmazott ACR kritériumoktól, a gyermekreumatológiai szakmai kollégiumok jelenleg is vizsgálják az alkalmazhatóságát. Az elmúlt időszakban egyre több információ gyűlt össze a

felőtt SSc-s betegek túlélésével és a prognosztikai faktorok meghatározásával kapcsolatban, azonban ugyanez nem mondható el a jSSc csoporttal kapcsolatban. A belszervi eltérések közül a pulmonalis, cardialis és renalis manifesztációk, valamint a diffúz bőrtünetek jelenléte egyaránt rossz prognosztikai faktornak tekinthetők, és egyben az előbbiek a fő mortalitási tényezők is. A mortalitási rizikót tekintve azonban jelentős heterogenitás figyelhető meg a betegek bizonyos csoportjai között. A betegség indulásának ideje mindenképpen fontos faktornak tekinthető mind a jSSc, mind pedig a felnőttkori SSc prognózisában és a belszervi tünetek kialakulásának valószínűségét is meghatározza.

Szisztémás sclerosis és rheumatoid arthritis overlap szindróma

A rheumatoid arthritis autoimmun patomechanizmusú progresszív sokízületi gyulladás. Döntően a kisízületeket érintő szimmetrikus polyarthritis formájában jelentkezik, mely később az ízületek destrukciójához vezet. A kórképre jellemző specifikus autoantitestek jelenléte is; a rheumatoid faktor (RF) mellett a ciklikus citrullinált peptid ellenes antitest (anti-CCP) 95% feletti specificitással bír.

SSc-RA overlap szindrómáról akkor beszélünk, ha mindkét betegség kritériumtünetei együttesen teljesülnek.

A SSc-s betegek között az SSc-RA overlap szindróma prevalenciáját 4,3 és 5,2% között adják meg, ezt azért is fontos ismerni, mert irodalmi adatok alapján az SSc-s betegekben magasabb ez az érték, mint a normál populációban. Az RA korai diagnózisa ugyanakkor nem egyszerű, mert sclerodermában is gyakran előfordul arthralgia, arthritises tünetcsoport. Szimmetrikus polyarthritis, ízületi kontraktúrák mindkét betegségben előfordulnak, ugyanakkor a klinikai, patológiai és radiológiai jellemzők eltérhetnek egymástól. Míg RA-ban a kontraktúrák létrejöttében a gyulladást követő hegesedés dominál, sclerodermában elsősorban a bőrérzékenység, valamint az inak fibroticus beszűrődése okozza. A radiológiailag észlelt ízületi destrukció RA-ban általában súlyosabb, mint SSc-ben. A kezelés is kihívást jelenthet a kezelőorvos számára a szteroid potenciális scleroderma renalis krízist provokáló hatása miatt.

Macrovascularis eltérések, homocisztein szint és a MTHFR gén polimorfizmus lehetséges szerepe sclerodermában

A SSc pathogenezisében fontos tényező a microvasculatura károsodása ennek számos klinikai következményével. Az utóbbi években a microvascularis károsodások mellett egyre nagyobb figyelem irányult a scleroderma macrovascularis eltéréseinek megismerésére, melyeknek rendkívül fontos szerepe van a betegség mortalitásában is. Ismert, hogy a hagyományos rizikófaktorok mellett az emelkedett plazma homocisztein koncentráció a macrovascularis betegségek önálló rizikófaktorának tekinthető, valamint a kísér thrombosis kialakulásának rizikója is magasabb ezekben az esetekben. A homocisztein elősegíti a thrombocyta-aktivációt, hypercoagulabilitást okoz, az oxidatív stressz, lipidperoxidáció által az endothel diszfunkció kialakulásában szerepet játszik, elősegíti a simaizomsejtek proliferációját. A kéntartalmú aminosavat tartalmazó homocisztein a metionin metabolizmusa során keletkezik, a visszaalakulás pedig remetilációval történik az 5-metiltetrahidrofolát segítségével, mely metildonorként szolgál ehhez. Az MTHFR enzim központi szerepet tölt be a fenti folyamatban, ezáltal befolyásolja a homocisztein szintet egyéb, nutricionális tényezőkkel együtt. Az MTHFR gén ritka pontmutációja az enzim súlyos működési zavarát, egy termolabil variáns keletkezését idézi elő. A gént alkotó DNS 677. bázishelyén egy gyakori polimorfizmus fordul elő, ilyenkor a citozin helyén timin van (C677T). Az MTHFR gén polimorfizmus lehetséges patológiai következményei az idegcsőzáródási rendellenességek, bizonyos rosszindulatú daganatokra való fokozott hajlam, valamint a szívinfaktus, agyi érkatasztrófa, perifériás érbetegségek gyakoribb előfordulása

CÉLKITŰZÉSEK

A SSc klinikumának és patogenezisének vizsgálata kapcsán az alábbi célkitűzéseim voltak:

1. Fel kívántuk mérni a SSc-s betegek körében előforduló gastrointestinalis manifesztációk gyakoriságát, összehasonlítva az átlag populációval és más centrumok adataival.

2. Jellemezni kívántuk a SSc ritka klinikai formáját, a juvenilis sclerodermát. Feldolgozva a klinikánkon előforduló eseteket megvizsgálni, hogy ez a forma hordoz-e olyan ismérveket, klinikai, vagy laboratóriumi jellemzőket, mely megkülönbözteti a felnőttkorban jelentkező szisztémás sclerosistól és lehet-e ezeknek szerepe a prognózis meghatározásában.

3. Arra a kérdésre is választ kerestünk nagyszámú SSc-RA overlap szindrómás beteg vizsgálata kapcsán, hogy van-e valamilyen klinikai, immunológiai vagy genetikai jellegzetesség, amely megkülönbözteti a RA és a SSc társulását a két betegség különálló, primer formájától.

4. Vizsgálni kívántuk a SSc-hoz társuló macrovascularis eltéréseket, valamint ennek egyik független rizikótényezőjét, a hyperhomociszteinaemia és az MTHFR gén polimorfizmus lehetséges patogenetikai szerepét.

BETEGEK ÉS MÓDSZEREK

Gastrointestinalis érintettség vizsgálata

A DEOEC III. Belklinika Reumatológiai Tanszékén 1994 és 2004 között gondozott 246 SSc-s beteg adatait tekintettük át. A SSc diagnózisa az ACR diagnosztikus kritériumrendszere alapján történt. Rögzítettük a betegek nemét, életkorát, diagnózisuk időpontját, a betegség formáját, különböző klinikai jellegzetességeit, a betegeknek a fenti eltérésekkel összefüggésben jelentkező panaszait, és az egyéb szerológiai (anti-Scl70 antitest, anticentromer antitest, antinukleáris autoantitest, antimitokondriális autoantitest (AMA), máj-vese mikroszóma elleni autoantitest (LKM)) leleteket. A betegek kivizsgálásakor részletes diagnosztikai, laboratóriumi, képalkotó, endoszkópos és kórszövettani eljárásokat alkalmaztunk. A diagnózis felállításához a költség-hatékonyságot, non-invazivitást figyelembe véve végeztünk szűrővizsgálatokat, és természetesen a beteg panaszait figyelembe véve szükség szerint további széles körű diagnosztikus vizsgálatokat.

Juvenilis szisztémás sclerosis vizsgálat

A DEOEC III. sz. Belgyógyászati Klinika Reumatológiai- és a DEOEC Gyermekimmunológiai Tanszék szakrendelésein 2005-ben rendszeresen gondozás alatt álló 230 SSc-s beteg közül 8 juvenilis sclerodermás beteget választottunk ki. A juvenilis scleroderma (jSSc) diagnózisát azokra a betegekre alkalmaztuk, akik teljesítették a SSc ACR kritériumait, és a betegség kezdetekor még nem múltak el 18 évesek. A 8 beteg között 7 nő, 1 férfibeteg volt, az átlagéletkoruk a vizsgálat időpontjában 30,1 év (13-47 év között). A betegség fennállási ideje 3 és 37 év között volt (átlag: 19,25 év). A betegség kezdete óta eltelt idő a tanulmány készítésének időpontjában 10,87 év (3-17 éves terjedelemben) volt, ugyanebben az időben 2 betegünk volt még 18 alatti életkorban, a többi 6 betegünk már felnőttkorú volt.

A fenti betegek körében dokumentáltuk az autoimmun betegség fennállásának idejét, szubtypusát (dcSSc vagy lcSSc), a belszervi tünetek jelenlétét. Vizsgáltuk a 8 beteg esetében az autoantitest profilt, a sclerodermában leggyakrabban előforduló antitestek közül az ANA, ACA, anti-Scl70 jelenlétét, és egyéb autoantitestek (RF, ENA, CL, B2GP, SS-A, SS-B, dsDNS) pozitivitását. A belső szervi eltérések azonosítására és követésére a betegek tüneteitől függően szintén részletes képalkotó diagnosztikát használtunk.

SSc-RA overlap szindróma

A SSc-RA overlap szindrómás betegeket a DEOEC III. sz. Belgyógyászati Klinika Reumatológiai Tanszékén és a Pécsi Tudományegyetem Reumatológiai és Immunológiai Klinikáján 1991 és 2006 között gondozott 477 SSc-s betegből gyűjtöttük össze. Összesen 22 SSc-RA overlap szindrómás beteg teljesítette egyszerre a két kórkép ACR kritériumait. A betegeknél dokumentáltuk a klinikai tünetek jelenlétét, pulmonalis, cardialis, nyelőcső és egyéb szervi érintettséget.

Az immunszerológiai tesztek közül ANA, ACA, anti-Sc170, RF, anti-CCP, anti-U1RNP antitestek meghatározása történt minden beteg esetében.

A HLA-DR genotipizálást minden RA-SSc overlap szindrómás betegnél elvégeztük, valamint három kontrollcsoportot állítottunk fel, akiknél úgyszintén megtörtént a genotipizálás. Az egyik kontrollcsoportban 38 SSc-s beteg volt (31 nő és 7 férfibeteg; átlagéletkor: $49,3 \pm 9,8$ év). A másik csoportban 100 RA-s beteg (75 nő, 25 férfi, átlagéletkoruk: $46,7 \pm 7,9$ év). A kontrollcsoportok tagjai külön-külön teljesítették a SSc és RA ACR kritériumait. A laboratóriumi vizsgálatokat 50, nemben és korban a vizsgált populációhoz illesztett, egészséges egyénnél is elvégeztük.

Macrovascularis eltérések és homocisztein vizsgálata

A Tanszékünkön gondozott SSc-s betegek közül 152 beteget vontunk be a vizsgálatba. Összesen 133 nőbeteget és 19 férfibeteget vizsgáltunk, az átlagéletkoruk 54,2 év volt. A betegeknél a dcSSc illetve lcSSc alcsoportba való tartozást meghatároztuk. A sclerodermás betegcsoport mellett nemben és korban illesztett, 58 főből álló egészséges kontroll csoportot is bevontunk a vizsgálatba (46 nő, 12 férfi, átlagéletkor: 49,9 év). Ezen betegek körében történt serum homocisztein szint meghatározás, valamint a MTHFR gén polimorfizmus vizsgálata.

Autoantitestek és homocisztein meghatározása

Az ANA-t és ACA-t Hep-2 sejteken indirekt immunfluoreszcens módszerrel határoztuk meg. Az ANA eredményt 1:40-es hígítás alatt tekintettük pozitívnak. Az anti-Sc170, anti-CCP és anti-U1RNP kimutatása ELISA módszerrel. IgM RF meghatározása

nephelometriával történt. Az IgM RF és az anti-CCP antitestek normál értékei 50 U/ml és 25 U/ml alatti értéket jelentettek.

Az anti-Ro/SS-A és az anti-La/SS-B antitestek kimutatása kereskedelmi forgalomban lévő ELISA kitékkel történt. A cut-off érték mindkét autoantitest esetén 10 U/ml volt.

A homocisztein szintek mérésére nagy teljesítményű folyadékkromatográfiás módszert alkalmaztunk. A normál plazma homocisztein szint felső határának értéke 12,5 $\mu\text{mol/l}$ volt.

Genetikai vizsgálatok

A DNS izolálást EDTA-val alvadásgátolt vér buffy coat-jából végeztük. Polimeráz láncreakció (PCR) alapú HLA-DRB (DRB1*01-DRB1*-16) tipizálás történt, alacsony felbontású HLA-DR kit felhasználásával. A DNS amplifikációt Hybrid PCR express thermal cycler és rekombináns Taq DNS polimeráz felhasználásával végeztük. A HLA genotípusokat 2%-os agaróz gél elektroforézis során nyert polimeráz láncreakciós minta alapján határoztuk meg. A különböző DNS-sávokat Alpha Imager MultiImage fénykabin segítségével detektáltuk

A MTHFR gén C677T mutációjának vizsgálata EDTA-val alvadásgátolt vérből, restrikciós fragmentumhossz polimorfizmus (RFLP) módszerrel, majd agaróz gél elektroforézissel történt. A SSc-os betegeknél és a kontroll csoport tagjainál a következő genotípusokat különböztettük meg: homozigóta (TT), heterozigóta (CT) génmutáció és a vad típus (CC).

Statisztikai analízis

Az adatokat Microsoft Excel táblázatkezelő program segítségével dolgoztuk fel. A statisztikai próbákat SPSS szoftverrel végeztük (15.0 verzió). A normál eloszlás vizsgálatára Kolgomorov-Smirnov tesztet használtunk. A nem normál eloszlást mutató folytonos paraméterekhez Mann-Whitney próbát, a normál eloszlású függvényekhez kétmintás t próbát használtunk. A diszkrét paramétereket χ^2 próbával illetve Fisher-féle exact teszttel elemeztük. A 0,05 alatti p értékeket fogadtuk el statisztikailag szignifikánsnak. A korreláció-analízist normál eloszlás esetén Pearson-féle, non-parametrikus eloszlás esetén Spearman-féle módszerrel végeztük.

EREDMÉNYEK

Gastrointestinalis eltérések vizsgálata sclerodermában

A betegek átlagéletkora $54,2 \pm 9,6$ év volt a vizsgálat időpontjában, a betegség átlagos fennállási ideje $9,1 \pm 6,3$ év volt, a betegek közül a LeRoy által meghatározott klasszifikáció alapján 50 beteg (20,3%) dcSSc-s, 196 beteg (79,7%) lcSSc-s volt.

A belső szervi eltérések megoszlását a 1. táblázat foglalja össze. Gastrointestinalis érintettséget 177 beteg esetében (71,9%) találtunk az elvégzett vizsgálatokkal a gastrointestinum legalább egy, olykor több szakaszán.

1. táblázat: A belső szervi manifesztációk prevalenciája a 246 SSc-s betegnél

<i>Szervi lokalizáció</i>	<i>Prevalencia</i>
<i>Tüdő</i>	182/246 (74,0%)
<i>Gastrointestinalis traktus</i>	177/246 (71,9%)
<i>Szív</i>	133/246 (54,1%)
<i>Vese</i>	17/246 (6,9%)

2. táblázat: A gastrointestinalis érintettségre utaló panaszok előfordulása betegeinknél

<i>Gastrointestinalis tünetek</i>	<i>Betegek száma/ SSc csoportok</i>	
	<i>dcSSc n=50</i>	<i>lcSSc n=196</i>
sicca tünetcsoport	14 (28%)	67 (34,2%)
mellkasi égő érzés	28 (56%)	121 (61,7%)
dysphagia	32 (64%)	124 (63,2%)
hányinger/hányás	31 (62%)	110 (56,1%)
hasi fájdalom/puffadás	30 (58,3%)	84 (42,8%)
fogyás	32 (62,5%)	67 (34,1%)
postprandialis teltségérzet/epigastrialis dyscomfort	22 (44%)	85 (43,3%)
hasmenés	34 (66,6%)	85 (43,3%)
székrekedés	10 (20%)	70 (35,7%)
székletartási nehezítettség	3 (6,0%)	1 (0,5%)

Diagnosztikus vizsgálatokkal összesen 177 SSc-s betegnél tudunk a gyomor-bél rendszert érintő szignifikáns eltérést kimutatni. Az általunk talált funkcionális és morfológiai eltéréseket a 3. táblázat szemlélteti.

3. táblázat: A 246 SSc-s beteg gastrointestinalis érintettségének funkcionális és morfológiai megnyilvánulásai

Lokalizáció	Funkcionális és morfológiai eltérések	Betegek száma/SSc csoportok	
		dcSSc n=50	lcSSc n=196
Nyelőcső		154 (62,6%)	
	dysmotilitas	18 (36%)	111 (56,6%)
	reflux esophagitis	10 (20%)	48 (24,4%)
	dilatáció	5 (10%)	27 (13,7%)
	stenosis	2 (4%)	3 (1,5%)
	ulcus esophagei	1 (2%)	1 (0,5%)
	Barrett metaplasia	0 (0%)	1 (0,5%)
Gyomor		78 (31,7%)	
	chronicus gastritis	17 (34%)	28 (14,2%)
	H.pylori pozitivitás	10 (20%)	30 (15,3%)
	ulcus ventriculi	5 (10%)	15 (7,6%)
	hiatus hernia	3 (6%)	8 (4%)
	cardia stenosis	1 (2%)	2 (1%)
Vékonybél		2 (0,8%)	
	malabsorptio	2 (4%)	1 (0,5%)
Colon, anorectum		26 (11%)	
	diverticulosis coli	4 (8%)	6 (3%)
	Crohn-betegség	0 (0%)	3 (1,5%)
	analis sphincter dysfunctio	2 (4%)	1 (0,5%)
Pancreas és eputak		24 (10%)	
	primer biliaris cirrhosis	0 (0%)	4 (2%)
	krónikus cholangitis	2 (4%)	7 (3,5%)
	eputak fibrosisa	2 (4%)	3 (1,5%)
	Vater papilla sclerosis	1 (2%)	2 (1%)
	chronicus pancreatitis	2 (4%)	1 (0,5%)

A nyelőcső eltérései voltak a leggyakoribbak, motilitászavar a diffúz sclerodermások körében 36%-ban, a limitált csoportban 56,6%-ban fordult elő. Gastroscopos vizsgálattal igazolt reflux oesophagitis a betegek 23,5%-ában volt jelen, illetve egy esetben nyelőcsődaganat, laphámcarcinoma is jelentkezett. A gyomor 31,7%-ban volt érintett, néhány esetben gyomorfekély, és cardia stenosis is kialakult, de gyomorrák előfordulását nem

észleltük. Különböző mértékű felszívódási zavar a klinikai tünetek (fogyás, hasmenés) alapján a betegek egy jelentős részénél fennállt, de súlyos malabszorpciós szindróma három esetben fordult elő, akiknél totál parenteralis táplálás (TPN) bevezetésére is sor került. A vastagbél érintettségét 11%-ban tapasztaltuk. Crohn-betegség társulása a limitált sclerodermás betegeink közül 3 esetben volt megfigyelhető. Az analis sphincter dysfunctióját rutinszerűen nem vizsgáltuk, kis számú betegnél történt meg a manometriás vizsgálat, mely ezekben az esetekben a zárógyűrű károsodását igazolta. A pancreato-biliaris traktus esetén is jelentős, döntően fibroticus eltéréseket találtunk (10%), illetve néhány esetben primer biliaris cirrhosis társulása volt megfigyelhető, akik mindegyike a lcSSc csoportból került ki.

Juvenilis szisztémás sclerosis klinikai és laboratóriumi jellegzetességei

A nyolc juvenilis kezdetű sclerodermás betegünk demográfiai és klinikai adatait a 4. táblázatban tüntettük fel.

4. táblázat: Juvenilis SSc-s betegeink klinikai és demográfiai jellemzői

<i>Beteg</i>	<i>Nem</i>	<i>Kor</i>	<i>SSc kezdet (év)</i>	<i>Forma</i>	<i>R/U</i>	<i>Tüdő</i>	<i>Szív</i>	<i>GI</i>	<i>secunder Sjögren szindróma</i>
1.	Nő	47	10	lcSSc	R/U	-	+	-	+
2.	Nő	46	17	lcSSc	R/U	+	+	+	-
3.	Férfi	34	3	lcSSc	R	-	-	-	+
4.	Nő	29	13	lcSSc	R	+	+	+	-
5.	Nő	40	16	lcSSc	R	-	-	+	-
6.	Nő	13	7	dcSSc	R	-	-	-	-
7.	Nő	14	11	dcSSc	R	-	-	-	-
8.	Nő	18	10	lcSSc	R	-	-	-	-

R: Raynaud szindróma, U: ulcus (ujjfekély)

A 8 beteg közül 2 dcSSc-s, 6 lcSSc-s volt. Raynaud-szindróma az összes betegünkönél jelentkezett, de az ujjakon fekély csak 2 esetben volt. A belső szervi eltérések tekintetében mindössze 2 esetben alakult ki pulmonalis fibrosis a követés során, ebből 1 esetben (4. beteg) HRCT vizsgálattal alveolitis is igazolódott. 3 betegnél (1-es, 2-es, 4-es betegek) volt jelen cardialis manifesztáció, echocardiographiás vizsgálattal igazolt diastolés dysfunctio. Szintén 3 betegnél (2-es, 4-es, 5-ös betegek) jelentkezett gastrointestinalis károsodás, bárium kontrasztanyagot nyeletéses vizsgálattal látható nyelőcső dysmotilitas. Végül secunder Sjögren szindrómát 2 betegnél (1-es, 3-as) tudunk igazolni. Veseérintettséget egy betegnél sem észleltünk a vizsgálat követési ideje alatt.

Betegeink autoantitest analízisét a 5. táblázat tartalmazza. Látható, hogy 7 betegünk volt ANA pozitív, az ACA csak 2 esetben volt jelen, míg anti-Scl70 autoantitestet egyik betegnél sem tudunk kimutatni.

5. táblázat: Autoantitestek jelenléte a 8 juvenilis jSSc-s betegünkönél

<i>Beteg</i>	<i>ANA</i>	<i>ACA</i>	<i>anti-Scl70</i>	<i>Egyéb autoantitestek</i>
1.	+	-	-	RF, ENA, CL, β 2GP, SS-A
2.	+	+	-	-
3.	+	-	-	SS-A, SS-B, β 2GP
4.	+	-	-	β 2GP
5.	-	+	-	RF
6.	+	-	-	dsDNA
7.	+	-	-	-
8.	+	-	-	dsDNA

Szisztémás sclerosis és rheumatoid arthritis overlap szindróma genetikai, szerológiai és klinikai jellemzői

A SSc-s betegek közül 5 betegünk tartozott a dcSSc, a többi 17 beteg pedig a lcSSc alcsoportba. A 22 betegből 19 esetében (86,4%) az SSc kialakulása megelőzte a RA diagnózisát, míg a maradék 3 esetben (13,6%) az RA jelentkezett hamarabb.

A belszervi manifesztációkat tekintve a 22 betegből 17 esetben (77,3%) jelentkezett pulmonalis fibrosis, 12 betegnél (54,5%) nyelőcső dysmotilitas, 11-nél (50%) cardialis eltérés és 5 beteg (22,7%) esetében renalis érintettség is volt. A 22 SSc-RA overlap szindrómás beteg közül 2 esetben (9,1%) jelentkezett pulmonalis artériás hypertonia (PAH). Renalis érintettség 5 betegnél volt észlelhető, ez chronicus veseelégtelenségben nyilvánult meg. Egyik esetben sem alakult ki renalis hypertensio, vagy scleroderma renalis krízis. A lcSSc betegek közül 3 beteg (13,6%) merítette ki a CREST szindróma (calcinosis cutis, Raynaud syndrome, eosophagus dysmotilitás, sclerodactylia, teleangiectasia) kritériumait, és úgyszintén 3 betegnél volt jelen szekunder Sjögren-szindróma. A RA-ra jellemző, jelentős proximális interphalangealis (PIP), metacarpophalangealis (MCP), intercarpalis és az ulna fejecsét érintő ízületi destrukcióval és eróziókkal találkoztunk 18 beteg (81,8%) esetében.

A szerológiai leleteket illetően minden SSc-RA overlap szindrómás betegben észleltünk ANA pozitivitást (100%). Anti-topoizomeráz pozitivitás 5 betegnél (22,7%), RF IgM pozitivitás 16 (72,7%), anti-CCP pozitivitás 18 betegnél (81,8%) volt jelen, ugyanakkor a betegek mindössze 9,1 %-a (2 beteg) volt ACA pozitív. Betegeinknél az IgM RF és anti-CCP átlagértékei 81,8 U/ml (16-250 U/ml) és 105,1 U/ml (3-455 U/ml) voltak.

Az overlap szindrómás betegek HLA-DR genotípusát összehasonlítottuk a SSc-s, RA-s, és egészséges kontroll betegcsoportok genotípusaival is. Ennek eredményei a 6. táblázatban láthatóak.

6. táblázat: A HLA-DR genotípusok előfordulása az SSc-RA overlap, SSc és RA betegcsoportokban

<i>HLA-DRB1 genotípus</i>	<i>SSc-RA (n=22)</i>	<i>SSc (n=38)</i>	<i>RA (n=100)</i>	<i>Kontroll (n=50)</i>
DRB1*1	7 (32%)	4 (10,5%)	46 (46%)	8 (16%)
DRB1*3	8 (36%)	18 (47%)	5 (5%)	9 (18%)
DRB1*4	6 (27%)	6 (16%)	31 (31%)	7 (14%)
DRB1*7	2 (9%)	7 (18%)	4 (4%)	13 (26%)
DRB1*8	2 (9%)	2 (5,3%)	1 (1%)	3 (6%)
DRB1*11	8 (36%)	16 (42%)	7 (7%)	10 (20%)
DRB1*12	1 (4,5%)	2 (5,3%)	0 (0%)	8 (16%)
DRB1*13	4 (18%)	3 (7,9%)	3 (3%)	9 (18%)
DRB1*14	1 (4,5%)	1 (2,6%)	1 (1%)	1 (2%)
DRB1*15	2 (9%)	4 (10,5%)	2 (2%)	6 (12%)

DRB1*16	2 (9%)	6 (16%)	1 (1%)	9 (18%)
---------	--------	---------	--------	---------

Az eredmények alapján látható, hogy a HLA-DR3 és a HLA-DR11 allélek frekvenciája szignifikánsan magasabb volt (36-36% egyenként) az SSc-RA overlap szindrómás betegekben összevetve az RA-s betegcsoporttal (5% és 7%), illetve az egészséges kontroll csoporttal (18% és 20%) ($p < 0,05$). A fenti allélok gyakorisága szintén szignifikánsan magasabb volt a sclerodermás betegeknél (47% és 42%) az RA-s csoporthoz (5% és 7%), valamint az egészséges kontroll csoporthoz (18% és 20%) viszonyítva ($p < 0,05$). Ugyanakkor a HLA-DR1 és HLA-DR4 allélek - melyek az ún. „shared epitóp“-ként ismertek – szignifikánsan magasabb gyakorisággal találhatóak meg az SSc-RA overlap szindrómás betegeinknél (32% és 27%) és a RA-s betegcsoportban is (46% és 31%), mint a SSc-os betegeknél (10,5% és 16%), vagy a kontroll csoportunkban (16% és 14%), $p < 0,05$.

Macrovascularis eltérések, plazma homocisztein szint és C677T MTHFR génpolimorfizmus vizsgálata szisztémás sclerosisban

Ezen betegcsoportban a SSc-s betegek 78%-ában találtunk pulmonalis és 39%-ában myocardialis érintettséget. A PAH prevalenciája 9,8%-osnak bizonyult. A PAH szűrésére doppler echocardiographiát használtunk, mely alapján akkor tekintettük kórosnak a nyomásértéket, ha a becsült jobb kamrai nyomás 45 Hgmm, vagy a feletti értéket mutatott. Macrovascularis eltéréseket a SSc-os betegek 20%-ánál figyeltünk meg, 24 esetben limitált, 7 esetben diffúz sclerodermás betegnél. Ezek megoszlása a következőképpen alakult: 26/31 betegnél (84%) alsó végtagi obliteratív arteriosclerosis, 8 betegnél (26%) szív koszorúsér-betegség volt jelen, 2 betegnek (6,4%) volt agyi ischaemiás történet, stroke az anamnézisében, és 3 betegnek (9,7%) zajlott korábban mélyvénás thrombosisa.

A plazma homocisztein szint mérések során a SSc-os betegcsoportban ennek átlagértéke 9,3 $\mu\text{mol/l}$ volt, a kontroll csoportban pedig 10,1 $\mu\text{mol/l}$. A homocisztein szint tekintetében nem találtunk szignifikáns különbséget sem az SSc és kontrollcsoport között, sem pedig a lcSSc vagy dcSSc altípusok között.

A MTHFR genotípusok elemzése során nem találtunk statisztikailag szignifikáns eltérést a sclerodermás betegek és egészséges kontroll populáció között. A betegek 49%-a volt „vad” (CC) típusú, 36%-a heterozigóta (CT), 15%-uk homozigóta (TT) genotípusú. A kontroll

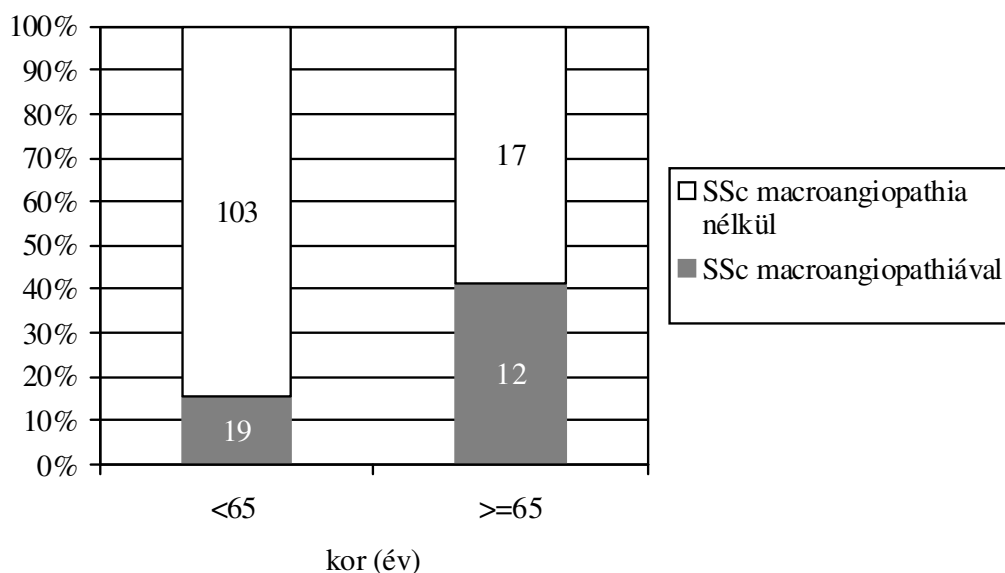
csoportban 40%-ban volt „vad” típus, 47% heterozigóta, míg 13% homozigóta genotípus fellelhető.

Megvizsgálva azokat a SSc-s betegeket, akiknél anamnesztikusan macroangiopathiás/thromboemboliás esemény zajlott, szignifikánsan magasabb volt a plazma homocisztein koncentráció ($10,5 \pm 7,1 \mu\text{mol/l}$), mint azoknál, akiknél korábban nem volt ilyen klinikai eltérés ($9,1 \pm 7,6 \mu\text{mol/l}$) ($p < 0,05$).

A macroangiopathiás/thromboemboliás szövődményeket hordozó csoportba összesen 31 beteg tartozott, ezek közül 6 beteg (19%) volt homozigóta (TT) MTHFR variáns, 16 beteg (52%) heterozigóta (CT) és 9 beteg (29%) vad genotípusú (CC).

A sclerodermás betegek életkora és a macrovascularis eltérések jelenléte között szignifikáns korrelációt lehet kimutatni (1. ábra).

1. ábra: Az SSc-s betegek életkora és a macroangiopathiás szövődmények közötti összefüggés



A macrovascularis eltérések jelenléte szoros asszociációt mutatott a hosszabb betegségfennállási idővel is. Végül az SSc-s betegek betegség fennállásának ideje és a plazma homocisztein szintek között is pozitív korrelációt találtunk ($r = 0,164$, $p = 0,043$).

A klinikai paramétereket megvizsgálva, a pulmonalis artériás hypertensio prevalenciája magasabb volt azonál a betegeknél, akiknek a plazma homocisztein koncentrációja $15 \mu\text{mol/l}$ felett volt. A 22 beteg esetében, akiknél a koncentráció $> 15 \mu\text{mol/l}$ felett volt, 10-nél volt jelen PAH (45%).

MEGBESZÉLÉS

Gastrointestinalis eltérések vizsgálata sclerodermában

Vizsgálatunk a SSc emésztőrendszeri eltéréseiről az első nagy átfogó tanulmány a magyarországi és közép-kelet-európai régióban. Egyéb nemzetközi áttekintő tanulmányok is 70-90% között adják meg a gastrointestinalis manifesztáció előfordulását sclerodermában, ez saját eredményeink alapján 71,9%-os volt. Vizsgálatunk során a lokalizációt tekintve a nyelőcső volt a leggyakrabban érintett szerv. A legtöbb esetben a bárium kontrasztanyagos röntgen vizsgálattal könnyen diagnosztizálható nyelőcső dysmotilitast tapasztaltunk, ez szignifikánsan gyakoribb volt a limitált sclerodermások körében. Ez valószínűleg a lcSSc csoport hosszabb betegségfennállási idejével magyarázható. Gyakori a GERD kialakulása, melyet saját beteganyagunkban 23,5%-ban észleltünk; a limitált és diffúz cutan formában csaknem egyforma gyakorisággal. A GERD mellett egyéb súlyosabb eltérések, pepticus, erosiv oesophagitis, ritkán Barrett- oesophagus alakulhat ki. A protonpumpa gátló terápia bevezetése előtti érában a sclerodermás betegek egyharmadánál jelentkeztek ilyen súlyos szövődmények, oesophagus stricturák. Azonban manapság ezek már ritkák, saját beteganyagunkban mindössze 2 esetben fordult elő ulcus a nyelőcsőben. A vékonybél eltérései szintén gyakoriak SSc-ben, azonban a valódi prevalencia nem ismert. A diagnosztika sokszor nehéz, mert invazív módszereket foglal magában, így gyakran csak a klinikai tünetekre hagyatkozva indítunk empirikus terápiát. Saját gondozott betegeink gyakorta panaszkodtak hasi fájdalomról, puffadásról, és a periódikusan jelentkező hasmenéses panaszok is a vékonybél érintettségére utaltak. Valójában súlyos malnutritióval összesen 3 esetben találkoztunk, akiknél totál parenteralis táplálást kellett bevezetni. 2 betegünk a súlyos cachexia, további szövődmények jelentkezését követően meghalt. Jelen tanulmányunkban a colon és anorectum mindössze 11%-ban volt érintett, ez a szám a nemzetközi értékek alatt marad. Mindössze 3 betegünk panaszkodott széklet inkontinenciáról, ennek hátterében mindhárom betegnél igazolták az anusgyűrű elégtelen működését manometriás vizsgálattal és a hiányzó rectoanális inhibitoros reflexet. Az alacsony prevalencia hátterében vélhetően az áll, hogy a betegek szégyellik elmondani ezeket a panaszokat, vagy nem az alapbetegséghez asszociálják az eltérést. Mindenesetre a súlyosabb esetek prognózisa rossz, kezelésük nagyon nehéz, és a konvencionális terápiára aligha reagálnak.

Crohn-betegség társulása 3 lcSSc-s esetben igazolódott, ez koincidencia lehet, az irodalomban néhány ilyen esetet közölnek.

A GI eltérések tehát gyakoriak a SSc-s betegek körében. Rendkívül fontosnak tartjuk a diagnózis mielőbbi felállítását, annak érdekében, hogy a megfelelő terápiás protokollt megtervezhessük, hiszen a sclerodermás beteg életkilátásait, életminőségét nagyban befolyásolják ezek a tényezők. Kiemelendő a rendszeresen végzett non-invazív szűrővizsgálatok haszna, de munkánk egyben tanulságos esetekre és a diagnosztikus vizsgálati lehetőségeink insufficiens voltára is rávilágít.

Juvenilis szisztémás sclerosis klinikai és laboratóriumi jellegzetességei

Egyetlen betegünkönél sem jelentkezett súlyos pulmonalis, cardialis, vagy egyéb belső szervi manifesztáció, betegek jelenleg is teljes, aktív életet élnek. Ezek az adatok arra utalnak, hogy jSSc-ben nem prominens tényező a belső szervi manifesztációk jelentkezése, és az autoantitestek jelenléte. Hasonló tapasztalatokról számol be Foeldvari illetve Goldberg munkacsoportja is, akik 324 gyermekreumatológiai centrumból összegyűjtött adatok alapján 135 jSSc-s beteget vizsgáltak egy nemzetközi multicentrikus tanulmány keretein belül. Az azonban továbbra is nagy kérdés, hogy az általunk észlelt kedvezőbb „mintázat” vajon az indolens betegséglefolyás vagy annak a következménye, hogy gyermekkorban egyébként is kevesebb a komorbiditási tényező. Ahhoz, hogy erre a kérdésre választ kapjunk, további multicentrikus vizsgálatokra és hosszabb betegkövetési időre van szükség.

Szisztémás sclerosis és rheumatoid arthritis overlap szindróma genetikai, szerológiai és klinikai jellemzői

Vizsgálatunk az eddigi legnagyobb beteganyagot bemutató tanulmány, melynek során az SSc-RA overlap szindróma genetikai, szerológiai és klinikai jellegzetességeit vizsgáltuk.

Az SSc-RA overlap szindrómás betegekönél mindkét betegségre karakterisztikus belső szervi tünetek együttes kialakulását figyeltük meg, valamint látható, hogy egy kevert szerológiai mintázatot hordoznak, mely magában foglalja mind a sclerodermára, mind az RA-ra karakterisztikus jegyeket. Az egyes autoantitest mintázatok azonban eltérnek az irodalomban eddig közölt esetektől. A különbözőségek oka lehet az eltérő számú beteg az egyes kohorszokban, vagy esetleg a földrajzi heterogenitás.

A HLA-DR3 és HLA-DR11 előfordulását szignifikánsan gyakoribbnak találtuk SSc-RA overlap szindrómában, mint az RA-s betegcsoportban, illetve az egészséges kontroll csoportban. Ezen kívül érdekes lelet az is, hogy HLA-DR1 és HLA-DR4 „shared epitóp” frekvenciája nemcsak az RA-s, hanem az SSc-RA overlap szindrómás csoportban is szignifikánsan magasabb volt, mint az SSc vagy kontrollok esetében. A SSc-ben gyakoribb HLA-DR3 jelenléte és a topoizomeráz I antitest pozitívitas egyaránt szoros kapcsolatot mutat a tüdőfibrosis jelenlétével. A HLA-DR3 és/vagy a topoizomeráz I antitest jelenléte SSc-s betegekben 16,7-szeres rizikót jelent a pulmonális fibrosis kialakulására. Jelen vizsgálatunkban a HLA-DR3 allél a SSc-RA overlap szindrómás betegeink egyharmadánál volt jelen, és ezek döntően lcSSc-s betegek voltak.

Az SSc-RA betegek sok tekintetben különböznek az RA-s és SSc-s betegektől, így ezeknek az eredményeknek számos fontos klinikai következménye lehet. Alapos klinikai, radiológiai és laboratóriumi vizsgálatokkal szükséges követni ezeket a betegeket, és speciális figyelmet igényelnek a terápia megválasztásánál is. Ez a tanulmány emellett arra is rámutat, hogy hazai centrumok kollaborációja révén nemzetközileg is nagynak mondható adatbázis gyűjthető össze.

Macrovascularis eltérések, plazma homocisztein szint és C677T MTHFR génpolimorfizmus vizsgálata szisztémás sclerosisban

A MTHFR gén C677T pontmutációjának gyakoriságát más munkacsoportok is a mi eredményeinkhez hasonlóan találták, a homozigóta forma 10-13%-os, a heterozigóta forma 45%-os gyakorisággal fordul elő a kaukázusi populációban.

Összefüggést keresve a szérum homocisztein szintek és a macroangiopathiás/thromboemboliás események előfordulása között azt állapítottuk meg, hogy azoknál az egyéneknél, akiknél korábban vascularis vagy thromboemboliás esemény zajlott, szignifikánsan magasabb volt a homocisztein koncentráció, mint azokban az esetekben, ahol nem volt macrovascularis eltérés.

A macrovascularis manifesztációval rendelkező betegek 71%-ában volt kimutatható vagy homozigóta (TT), vagy heterozigóta (CT) MTHFR mutáció. Ezek az adatok arra utalnak, hogy a MTHFR C677T mutációnak (TT vagy CT formában) szerepe lehet a sclerodermában megjelenő macrovascularis abnormitások kialakulásában. Bár SSc-ben elsődlegesen a microvasculatura érintett, a nagyereket involváló eltérések is egyre gyakoribbak, és ez utóbbiaknak szerepe lehet a betegség kimenetelének, mortalitásának alakulásában.

Korábban publikált adatok szerint a MTHFR gén polimorfizmus nem tekinthető önálló rizikófaktornak a vascularis eltérések kialakulásában. Ezen megfontolás és saját eredményeinkből azt a következtetést vonhatjuk le, hogy egyéb fontos rizikófaktoroknak is lehet szerepe a SSc-ban megfigyelhető nagyérfkárosodások kialakulásában. Munkánk során pozitív korrelációt figyeltünk meg betegeink életkora és a macrovascularis szövődmények jelentkezése között SSc-ben. Ezen felül, szintén szignifikáns korreláció látható a hosszabb betegségfennállási idő és a macrovascularis szövődmények gyakorisága között. Tehát elmondható, hogy SSc-ban nemcsak életkorfüggő a macrovasculatura érintettsége, hanem egyéb, betegségspecifikus tényezők is befolyásolják annak megjelenését. Végül a PAH-ban szenvedő SSc-s betegek esetében magas arányban, mintegy 45%-ban mértünk $>15 \mu\text{mol/l}$ -es plasma homocisztein koncentrációt, melynek klinikai gyakorlati vonzatai is lehetnek.

ÖSSZEFOGLALÁS

A szisztémás sclerosis klinikumának és immunszerológiai és genetikai sajátosságainak vizsgálata során a következő új eredményeket kaptam:

1. Összesen 246 gondozott SSc-s beteg vizsgálata során a gastrointestinális eltérések gyakoriságát, az irodalmi adatokhoz hasonlóan, 72%-nak találtuk. A hazai és közép-európai irodalomban ez volt az első ilyen jellegű felmérés.

2. A vékonybél és a colorectum érintettségének prevalenciáját beteganyagunkban alacsonyabbnak találtuk (11%), mint az a nemzetközi adatok alapján várható lett volna. Ez felhívja figyelmünket arra, hogy a sclerodermás betegek gondozása során nagyon fontos a rendszeresen végzett non-invazív szűrő- és szükség esetén kiterjesztett vizsgálatok elvégzése a korai diagnózis és terápiás stratégia felállításának érdekében.

3. Néhány kórkép (Crohn-betegség, PBC) gyakoribb társulását figyeltük meg sclerodermában, mely szintén a részletes diagnosztikus vizsgálatok szükségességét, és a gondozó immunológus egyéb társszakmákkal való szoros együttműködésének fontosságát jelzi.

4. A juvenilis sclerodermás betegek klinikai és szerológiai jellemzőinek tanulmányozása kapcsán megállapítottuk, hogy a belszervi eltérések és az autoantitestek jelenléte nem prominens tényező a jSSc-s betegek körében és ezek alapján valószínűsíthető, hogy a jSSc-s betegek prognózisa, túlélési rátája jobb, mint a felnőttkorban jelentkező sclerodermás betegeké.

5. Vizsgálatunk az SSc-RA overlap szindróma genetikai, szerológiai és klinikai jellegzetességeiről az eddigi legnagyobb betegszámot öleli fel. Az SSc-RA overlap szindrómás betegeinknél mindkét betegségre karakterisztikus belszervi tünetek együttes kialakulását figyeltük meg. Az SSc-RA overlap szindrómás betegek egy kevert szerológiai mintázatot hordoznak, mely magában foglalja mind a sclerodermára, mind az RA-ra karakterisztikus jegeket.

6. Megállapítottuk, hogy az SSc-RA betegek gyakrabban hordozzák mind a SSc-asszociált HLA-DR3 és HLA-DR11, mind pedig az RA-asszociált, shared epitóp jellegű HLA-DR1 és HLA-DR4 alléleket.

7. A fenti eredmények alapján megállapítottuk, hogy a SSc-RA overlap egy külön klinikai, szerológiai és genetikai entitásnak tekinthető.

8. Az SSc-s betegek és az egészséges kontroll csoport szérum homocisztein koncentrációja között nem találtunk szignifikáns különbséget, és a MTHFR gén polimorfizmus sem mutatott a két csoport között lényeges eltérést.

9. A macrovascularis eltérésekkel jellemezhető SSc csoportban szignifikánsan magasabb Hcy koncentrációt és 71%-ban MTHFR génmutációt is kimutattunk. Ezek az adatok arra utalnak, hogy a MTHFR C6777T mutációnak is szerepe lehet a sclerodermában megjelenő macrovascularis abnormitások kialakulásában az egyéb faktorok mellett.

10. SSc-ban nemcsak életkorfüggő a macrovasculatura érintettsége, hanem a betegség fennállásának ideje is befolyásolja annak megjelenését, így ezen eltérések szűrése a betegek gondozásának részét kell, hogy képezze.

Publikáció:

Az értekezést megalapozó közlemények jegyzéke:

1. **Szamosi S**, Csiki Z, Szomják E, Szolnoki E, Szőke G, Szekanecz Z, Szegedi G, Shoenfeld Y, Szűcs G.: Plasma homocysteine levels, the prevalence of methylenetetrahydrofolate reductase gene C677T polymorphism and macrovascular disorders in systemic sclerosis: Risk factors for accelerated macrovascular damage? Clin Rev Allergy Immunol. 2008 Dec 18 (Epub ahead of print)

IF: 2,077

2. Szűcs G, Szekanecz Z, Zilahi E, Kapitány A, Baráth S, **Szamosi S**, Végvári A, Szabó Z, Szántó S, Czirják L, György Kiss C.: Systemic sclerosis-rheumatoid arthritis overlap syndrome: a unique combination of features suggests a distinct genetic, serological and clinical entity. Rheumatology (Oxford). 2007;46 (6): 989-93.

IF: 4,045

3. **Szamosi S.**, Szekanecz Z., Szűcs G.: Gastrointestinal manifestations in Hungarian scleroderma patients. Rheumatol Int 2006;26 (12): 1120-4.

IF: 1,477

3. **Szamosi S.**, Maródi L., Czirják L., Ellenés Z., Szűcs G: Juvenile systemic sclerosis: a follow-up study of eight patients. Ann NY Acad Sci 2005;105 (1): 229-34.

IF: 1,971

Impakt faktor: 9,570

A PhD témájához szorosan nem kapcsolódó közlemények jegyzéke:

1. Szekanecz Z, Aleksza M, Antal-Szalmás P, Soltész P, Veres K, Szántó S, Szabó Z, Végvári A, **Szamosi S**, Lakos G, Sipka S, Szegedi G, Varga J, Szűcs G.: Combined plasmapheresis and high-dose intravenous immunoglobulin treatment in systemic sclerosis for 12 months: follow-up of immunopathological and clinical effects. *Clin Rheumatol.* 2009 Mar;28 (3): 347-50
IF:1,644
2. Szekanecz É, Szűcs G., Szekanecz Z, Tarr T, Antal-Szalmás P, **Szamosi S**, Szántó J, Kiss E.: Tumor-associated antigens in systemic sclerosis and systemic lupus erythematosus: associations with organ manifestations, immunolaboratory markers and disease activity indices. *J Autoimmun* 2008; 31(4): 372-6 **IF: 2,154**
3. Szekanecz É, **Szamosi S**, Gergely L, Keszthelyi P, Szekanecz Z, Szűcs G: Incidence of lymphoma in systemic sclerosis: a retrospective analysis of 218 Hungarian patients with systemic sclerosis. *Clin Rheumatol.* 2008; 27(9): 1163-6
IF: 1,459
4. Tímár O, Soltész P, **Szamosi S**, Dér H, Szántó S, Szekanecz Z, Szűcs G: Increased arterial stiffness as the marker of vascular involvement in systemic sclerosis. *J Rheumatol* 2008;35(7): 1329-33.
IF: 3,151
5. Szűcs G, Tímár O, Szekanecz Z, Dér H, Kerekes G, **Szamosi S**, Shoenfeld Y, Szegedi G, Soltész P: Endothelial dysfunction precedes atherosclerosis in systemic sclerosis--relevance for prevention of vascular complications. *Rheumatology (Oxford)* 2007;46(5):759-62.
IF: 4,045
6. Szűcs G, **Szamosi S**, Aleksza M, Veres K, Soltész P: Plazmaferézis kezelés szisztémás sclerosisban. *Orv Hetil* 2003;144(45): 2213-7.
7. **Szamosi S**, Szűcs G, Zeher M, Szegedi Gy: Reaktív makrofág aktivációs szindróma. *Orv Hetil* 2003;144(37): 1803-8.

Összesített impakt faktor: 22,023