

Doktori (PhD) értekezés tézisei

Az anti-Jo-1 pozitív antiszintetáz és a myositis-scleroderma overlap szindróma klinikai és genetikai sajátosságai

Dr. Szabó Katalin

Témavezető: Dr. Griger Zoltán



DEBRECENI EGYETEM

Petrányi Gyula Klinikai Immunológiai és Allergológiai Doktori Iskola

Debrecen, 2023

Az anti-Jo-1 pozitív antiszintetáz és a myositis-scleroderma overlap szindróma klinikai és genetikai sajátosságai

Értekezés a doktori (PhD) fokozat megszerzése érdekében
a klinikai orvostudományok tudományágban

Írta: Dr. Szabó Katalin, okleveles orvos

Készült a Debreceni Egyetem Petrányi Gyula Klinikai Immunológiai és Allergológiai doktori iskolája keretében

Témavezető: Dr. Griger Zoltán, PhD

Az értekezés bírálói:

Dr. Szamosi Szilvia, PhD
Dr. Balog Attila, PhD

A bírálóbizottság:

elnök: Prof. Dr. Szegedi Andrea, MTA doktora
tagok: Dr. Szamosi Szilvia, PhD
Dr. Balog Attila, PhD
Prof. Dr. Szántó Sándor, MTA doktora
Dr. Végh Judit, PhD

Az értekezés védésének időpontja: Debreceni Egyetem ÁOK, Belgyógyászati Klinika „A” épület, 2023. július 6., 13:00

Bevezetés

1. Idiopathiás inflammatorikus myopathiák:

Az idiopathiás inflammatorikus myopathiák (IIM) ritka betegségek, Magyarországi viszonylatban a betegség átlagos incidenciája 0,95/100 ezer fő/év, prevalenciája 1-6/100 ezer lakosra tehető. Az ázsiai, európai és észak-amerikai legnagyobb vizsgálatok alapján az incidencia átlagos becsült értéke évente 11-660 újonnan diagnosztizált IIM-s beteg/1 millió személy és összesen 2,9-34/100 ezer ember érintett a betegségben.

A betegség kialakulásáért genetikai és környezeti faktorok közötti speciális interakciók lehetnek felelősek. Habár, a pontos folyamatok nem teljesen tisztázottak, de úgy tűnik, hogy veleszületett és szerzett immunfolyamatok és a nem immun mechanizmusok (hypoxia, endoplazmatikus retikulum stressz, reaktív oxigén gyökök, autophagia) is egyaránt részt vesznek az eltérő kimenetelű IIM-k kialakulásában. Mindezek következtében az immuntolerancia áttörése alakul ki és ez patológiás autoantitestek megjelenését eredményezi. Gyulladás, következményes szervi károsodás, majd funkciókiesés jön létre.

Az IIM-kat manapság 4 fő csoportba sorolhatjuk: dermatomyositis, polymyositis, zárványtestes myositis, valamint a nekrotizáló autoimmun myopathia. Mai ismereteink szerint azonban további javasolt alcsoportok lennének még a tumor asszociált myositisek, az antiszintetáz szindróma (ASSD) és az overlap myositisek (OM).

A diagnózis felállítására a 2017-ben megjelent EULAR/ACR klasszifikációs kritériumrendszert használjuk. Ez egy pontozásos rendszert használó valószínűségi modell, mely a különböző meghatározó tényezőket (életkor, izomgyengeség, bőrtünetek, nyelészavar, vagy nyelőcső diszmotilitás, anti-Jo-1 antitest jelenléte, CK, LDH, GOT, GPT, illetve az izombiopszia szövettani jellegzetességei) eltérő pontszámmal értékeli, és a pontok összeadása során következtethetünk arra, hogy van-e a páciensnek myositise, vagy sem.

Az idiopathiás inflammatorikus myopathiákat változatos klinikai manifesztációkkal, terápiás válasszal és prognózissal, a harántcsíkolt izmok krónikus gyulladása jellemez. A betegség során gyulladásos beszűrődés jön létre az izomban, aminek következtében az izom gyulladása és károsodása, majd ennek következtében izomgyengeség alakul ki. Ezeken kívül általános tünetek (fáradékonyság, láz, a testsúly 5%-ánál nagyobb akaratlan súlyvesztés), valamint extramusculáris szervi tünetek is megjelenhetnek. Utóbbiak közé sorolhatjuk a bőrtüneteket, tüdőérintettséget, ízületi érintettséget, gastrointestinális tüneteket (nyelészavar, reflux, diszmotilitás), kardiális érintettséget is (myocarditis, szívelégtelenség, arrhythmia), így összességében szisztémás inflammatorikus kórképről beszélhetünk.

Az utóbbi évek kutatásai alapján lehetőségünk nyílik az idiopathiás inflammatorikus myopathiákat a betegek szérumában megjelenő antitestek alapján immunszerológiai is csoportosítani. Jelenlétük segítséget nyújthat a diagnózis felállításában, valamint prognosztikai és terápiás markerek lehetnek. Két fő csoportot különböztetünk meg, myositis specifikus (MSA), illetve myositis asszociált (MAA) autoantitesteket, melyek a betegek szérumában 70-80%-ban is kimutathatóak.

A myositis kezelése ritka volta, heterogén megjelenése, többszervi, szisztémás érintettsége, valamint változatos betegségfolyása miatt számos kihívással jár. Fontos kiemelni, hogy a betegség gyakran malignitással társul, így a diagnózis felállításakor nélkülözhetetlen az alapvető tumorkutatás elvégzése, ugyanis daganat igazolása esetén elsődleges a tumor kezelése.

2. Antiszinetáz szindróma

A citoplazmatikus aminoacyl-tRNS szintetáz ellen irányuló ARS antitestek megjelenése esetén jellegzetes klinikai tünetegyüttes alakul ki, amit antiszinetáz szindrómának nevezünk. Ilyenkor a myositis egyéb extramusculáris tünetekkel,- lázzal, interstitialis tüdőbetegséggel,

Raynaud jelenséggel, szimmetrikus, non-erozív arthritis-szel, illetve szerelőkéz-szel társul. A betegeknel továbbá dermatomyositisre jellegzetes bőrtünetek is megjelenhetnek.

Mint ahogy a myositis más formáinál, a patogenezisben genetikai és környezeti faktorok kölcsönhatása tehető felelőssé, de a kóros immunválasz pontos triggerei nem teljesen tisztázottak. Bizonyos human leukocyta antigénekkal (HLA-DRB1*0301, HLA-DQA1*0501) szoros összefüggést mutattak ki az anti-Jo-1 antitest megjelenésével kapcsolatban a kaukázusi populációban. A HLA-DQA1*0501 és HLA-DQA1*0401 szoros asszociációt mutat ezen antitest megjelenésével az afro-amerikai és hispán populációban. Kimutatták ezen túl, hogy a dohányzás és a HLA-DRB1*03:01 együttes jelenléte predisponáló tényező lehet az anti-Jo1 antitest megjelenése szempontjából.

Kutatások szerint a histidyl-tRNS szintetáz ellen irányuló anti-Jo1 autoantitest már hónapokkal a klinikai tünetek megjelenése előtt megemelkedik a myositises pácienseknél. Ezen túlmenően gyakori autoepitopokat képes megkötni és a szérumban a titer szintje is korrelál a myositis aktivitásával. Összefüggés mutatható ki a szérumban mérhető anti-Jo-1 titer és a CK szintek, valamint az aktivitást mérő vizuális analóg skála (VAS) között is. Mindezek alapján azt feltételezhetjük, hogy az anti-Jo-1 nem csak egy marker, hanem szerepet játszik a betegség patogenezisében.

3. Myositis-overlap szindróma

A myositis gyakran társul egyéb kötőszöveti betegséggel (CTD), mint például SLE-vel (4-16%), szisztémás sclerosis (5-43%), Rheumatoid arthritissel (3-5%), míg Sjögren szindrómával való társulása ritkább. Ha a páciensnél az idiopathiás inflammatorikus myopathia diagnosztikus kritériuma mellett teljesül a másik CTD diagnosztikus kritériuma is, akkor ezekben az esetekben overlap myositisről beszélhetünk. Más szerzők az overlap myositis diagnózisát már akkor is felállítják, amikor a myositis mellett megjelenik egy másik overlap klinikai tünet, vagy bizonyos myositis specifikus antitest (overlap antitest), anélkül, hogy

mindkét betegség diagnosztikus kritériumrendszere teljesülne. Az overlap myositisek mind a klinikai, mind pedig a szövettani jellegzetességeit tekintve egy nagyon heterogén alcsoportot képeznek. Ilyenkor a leggyakrabban megtalálható antitestek az anti-U1RNP, anti-Ku, anti-PM-Scl, anti-RuvBL1, anti-RuvBL2, anti-SSA és anti-SSB. Az overlap myositisek mortalitási gyakorisága nagyon változó az irodalomban, ami leginkább a fent említett változó beválasztási kritériumoknak, másrészt pedig az alacsony betegszámú vizsgálatoknak tudható be.

Az egyik leggyakrabban előforduló overlap myositis forma, a scleroderma-myositis társulásából adódik. A sclerodermán belül előforduló izombetegségeknek vagy myopathiának nincs külön klasszifikációs kritériuma, mely miatt a prevalenciája is széles skálát mutat. Sajnos gyakran nem nyilvánítanak neki olyan nagy jelentőséget, mint az egyéb szervi érintettségeknek. Nincs egyértelmű megegyezés abban a tekintetben sem, hogy mikor beszélünk a scleroderma izomérintettségéről és mikor scleroderma myositis overlapról. A scleroderma mellett megjelenő izombetegségek esetén rosszabb prognózis várható, beleértve a rokkantságot és a mortalitást is. Emiatt, a kliniko-szerológiai meghatározás és az IIM-SSc overlap szindróma diagnózisának mielőbbi megállapítása elengedhetetlen a megfelelő terápia kiválasztása, a betegek megfelelő gondozása szempontjából.

Célkitűzés

Jelen dolgozatban a gyulladásos myopathiákon belül heterogén betegekből 2 homogén betegcsoport létrehozásával a következő célok elérésére törekedtünk.

I. Az anti-Jo-1 pozitív antiszintetáz szindrómás betegcsoporton belül célunk volt:

- Demográfiai, klinikai, szerológiai, laboratóriumi és genetikai sajátosságok meghatározása.
- Választ kapni arra, hogy a HLA-DRB1*03 genotípus a meghatározó az antiszintetáz szindróma kialakításában, vagy az anti-Jo-1 antitest jelenléte.
- A HLA-DRB1*03 pozitív, illetve HLA-DRB1*03 negatív Jo-1 pozitív betegek klinikai képének, prognózisának, illetve terápiás válaszának összehasonlítása.
- Összefüggések keresése az anti-Jo-1 titer és a betegség aktivitását jelző paraméterek között.
- Olyan klinikai, vagy laboratóriumi markerek keresése, amelyek a betegség kezdetekor prediktálhatják a myositis progresszióját, illetve a terápiára adott várható választ.

II. A myositis-scleroderma overlap szindrómás betegcsoporton belül célunk volt:

- Demográfiai, klinikai, szerológiai, laboratóriumi és genetikai sajátosságok meghatározása.
- Az overlapes populáció HLA haplotípusának meghatározása és összehasonlítása a fent vizsgált anti-Jo-1 pozitív antiszintetáz szindrómás betegcsoport és egészséges kontroll csoport genetikai eredményeivel.
- Olyan klinikai, vagy laboratóriumi markerek keresése, amelyek a betegség kezdetekor prediktálhatják a myositis progresszióját, vagy egyéb fő szervi érintettségek kialakulását.

Betegek és módszerek

1. Betegek beválasztása a vizsgálatba

Az **anti-Jo-1 pozitív antiszintetáz szindrómás csoport** vizsgálata során összesen 49 anti-Jo-1 pozitív myositises beteg beválasztása történt meg, akiknek az adatait retrospektív módon értékeltük, az orvosi dokumentációjuk áttekintését követően. Mindegyik páciens a Debreceni Egyetem, Klinikai Immunológiai Tanszéken volt gondozva, a medián követési idő $10,1 \pm 6,51$ év volt. Klinikai vizsgálatunkba a betegek tájékozott beleegyezésüket adták, az etikai engedélyeket ehhez megkaptuk. A myositis diagnózisának felállítása a Bohan és Péter, valamint az EULAR/ACR myositis kritériumrendszer alapján történt, miszerint minden esetben definitív, vagy valószínű idiopathiás inflammatorikus myopathia volt igazolható. Egyik páciens sem szenvedett egyéb kötőszöveti megbetegedésben, vagy myopathiában, társuló Sjögren szindróma is kizárásra került. Interstitialis tüdőbetegség megjelenését HRCT-vel, valamint légzésfunkciós teszttel vizsgáltuk. A rosszabb prognózis a követési idő alatti mortalitással, valamint a magasabb szteroid igénnyel és a többféle immunszuppresszáns terápia (beleértve cyclophosphamid) szükségességével volt jellemezve. A pácienseken megjelenő klinikailag jellegzetes purpurák és/vagy a bőrfekélyek esetén vasculitises bőrtünetek jelenlétét igazoltuk, azonban ezekből szövettani mintavétel nem minden esetben történt.

Kutatásunk másik részét képező **myositis-scleroderma overlap szindrómás betegcsoport** vizsgálata is retrospektív módon történt a MedSol adatbázis segítségével. Kiszűrésre került minden olyan beteg, aki 2001 és 2019 január között legalább kétszer megjelent a Debreceni Egyetem, Klinikai Immunológiai vagy Reumatológiai Tanszékén, és egyszerre rendelkeztek a myositis és scleroderma BNO kódjaival. 414 beteg került így kiszűrésre, akiknek dokumentációit kritikusan áttekintve csak azokat a pácienseket választottuk ki, akiknél Bohan és Péter/EULAR/ACR szerint definitív, vagy valószínű volt a myositis diagnózisa, tehát az izomgyengeség és izoenzim szérumszint emelkedés mellett, vagy pozitív volt az EMG,

és/vagy az izombiopszia, vagy DM esetén jellegzetes bőrtünetekkel rendelkeztek, valamint teljesült a scleroderma (ARA 1980 vagy EULAR 2013 szerinti) kritériumai. Ezek alapján 414-ből mindössze 39 esetben állt fenn ténylegesen a myositis-scleroderma overlap. Az interstitialis tüdőérintettség megállapítása radiológiai vizsgálattal (HRCT), illetve légzés funkciós tesztekkel (spirometria, diffúziós kapacitás teszt) történt. A nyelési nehezítettséget bárium tartalmú kontrasztanyaggal végzett nyelőcső passage vizsgálattal objektivizáltuk. Felszívódási zavar, krónikus hasmenés/kontaminált vékonybél szindróma (SIBO), vagy motilitási zavar esetén intesztinális érintettséget (kivéve nyelési nehezítettség) véleményeztünk. Kardiális érintettség megállapítása EKG és kétdimenziós echocardiographia segítségével történt, pericarditis, myocarditis, vezetési zavar, EKG-n észlelt myocardialis ischaemia, vagy visszatérő aritmia esetében. Szintén Doppler echocardiographiával vizsgáltuk a pulmonalis artériás systolés nyomást (PASP). Pulmonális artériás hipertónia diagnózisát akkor állítottuk fel, amikor a PASP superior a 30 Hgmm-t meghaladta.

2. Immunszerológia

Immunológiai analízisek során az autoantitestek kimutatása történt. Az anti-nukleáris antitest (ANA), anti-centromer antitest (ACA), anti-hisztin antitest és anti-citoplazmatikus antitest kimutatását indirekt immunfluoreszcenciával végeztük a Hep-2 sejteken (Viro-Immun Labordiagnostika GmbH, Oberursel, Németország). ANA pozitivitásról 1:40 dilutio esetén beszélhettünk. Anti-Jo-1, anti-Pm-Scl, anti-Mi-2, anti-Ku antitest kimutatását membrán-fixált immunoblot segítségével végeztük (Orgentec Diagnostika GmbH, Mainz, Németország). Anti-Scl-70, anti-Sm/RNP, anti-Sm, Sjögren A (SSA) és B (SSB) antigén elleni antitestek, anti-Jo-1 titer meghatározása ELISA módszerrel történt (Hycor Biomedical Inc, Garden Grove, CA, USA), csakúgy, mint az anti-U1-RNP, anti-DNS, anti-beta-2-glikoprotein (B2GPI), anti-cardiolipin és anti-phospholipid antitestek (Orgentec Diagnosztika GmbH, Mainz, Németország), valamint az anti-CCP (Eurodiagnostica AB, Lundvagen, Svédország).

Rheumatoid factor (RF) IgM kimutatására nephelometria szolgált (Dialab GmbH, Neudorf, Ausztria). Ezen kereskedelembe elérhető technikák a gyártó által előírt protokolloknak megfelelően voltak alkalmazva. Az endotheliális sejt elleni antitest (AECA) kimutatása a Debreceni Egyetem, Laboratóriumi Medicina Intézete által készített saját ELISA módszerével történt.

3. Genotipizálás

29 anti-Jo-1 pozitív antiszintetáz szindrómás, 17 myositis-scleroderma overlap szindrómás és 69 egészséges egyéntől perifériás vérvétel történt EDTA vérvételi csövekbe. A perifériás vérből QIAamp DNA Blood Mini Kit-QIAGEN GmbH (Németország) felhasználásával, a gyártó ajánlása alapján történt a genomi DNS kinyerése. A DNS quantifikáláshoz UV abszorpciót használtunk -20 °C-on az analízis alatt. 260 és 280 nm-en megmértük az abszorbanciát, és a kapott értékekből képzett hányadosból következettünk az izolált DNS tisztaságára. Humán leukocita antigén (HLA) II allélok kerültek genotipizálásra a HLA-DQA1, HLA-DQB1 és HLA-DRB1 helyeken szekvencia-specifikus primerek felhasználásával (GenoVision, Olerup SSP, Oslo, Norvégia). Minden minta PCR technikával került feldolgozásra, betartva a gyártói előírást. HLA genotípusok a PCR termék sablon alapján lettek specifikálva, 2%-os agaróz gél elektroforézis segítségével.

4. Statisztikai analízis

A statisztikai analízis SPSS 27 statisztikai software segítségével történt. Többváltozós adatoknál Fisher-féle egzakt tesztet, vagy Chi-négyzet tesztet (χ^2) használtunk. Folytonos adatok esetében a normalitás vizsgálat (Shapiro-Wilk) eredményétől függően a különböző csoportok összehasonlítása vagy Welch-féle d- tesztel, vagy nem parametrikus adatok esetén Mann-Whitney tesztel történt. Több, mint két csoport összehasonlításakor Bonferroni-féle,

illetve Hochberg-féle korrelációt alkalmaztunk. Az analízis alatt $p \leq 0.05$ értéket tekintettük statisztikailag szignifikánsnak.

Eredmények

1. Anti-Jo-1 pozitív antiszintetáz szindróma

Demográfiai adatok és genetikai eredmények:

Az általunk vizsgált 49 anti-Jo-1 pozitív antiszintetáz szindrómás beteget demográfiai adatait áttekintve megállapíthatjuk, hogy nemek eloszlása tekintetében domináló volt a női nem (7/42). A betegség kezdetekor az átlagéletkor $\pm$ SD (legfiatalabb-legidősebb) $43,4 \pm 13,28$ (18-70) évre tehető. Az átlagos követési idő $10,1 \pm 6,51$ év volt. Mortalitás 10%-nak mutatkozott.

29 anti-Jo-1 pozitív antiszintetáz szindrómás betegről bejegyzésüket követően vérvételek történtek DNS izoláció céljából. Ezt követően HLA-DQA1, HLA-DQB1 és HLA-DRB1 genotipizálás történt specifikus primerek felhasználásával PCR technikával. A HLA-DQA1*05:01-DQB1*02:01 haplotípus a betegek 58,62%-ban (17/29) volt azonosítható, de ebben az esetben nem találtunk semmilyen szignifikáns különbséget sem a klinikai sem pedig a laboratóriumi paramétereket illetően a HLA-DQA1*05:01-DQB1*02:01 negatív betegekhez viszonyítva.

HLA-DRB1*03 pozitivitás a betegek 68,96%-ában (20/29) volt jelen, náluk a diagnóziskori CK szintek szignifikánsan alacsonyabbnak bizonyultak ($2816,3 \pm 2417,36$ U/l vs. $5969,44 \pm 3842,89$ U/l; $p=0,045$), mint a HLA DRB1*03 negatív pácienseknél. Szervi érintettségek, illetve egyéb laboratóriumi, szerológiai státuszt tekintve nem találtunk szignifikáns különbséget a fenti csoportok között.

Mindezek alapján megállapíthatjuk, hogy az általunk vizsgált populációban a betegség fenotípusát nem befolyásolta a HLA-DRB1*03:01 genotípus jelenléte, bár a diagnóziskor mért CK szint különbözött.

Klinikai és laboratóriumi eredmények:

Szervi érintettségek tekintetében minden anti-Jo-1 pozitív antiszintetáz szindrómás betegnél igazolható volt a myositis (100%), mely mellett 73%-ban ILD, 88%-ban arthritis/artralgia, 12%-ban nyelési nehezítettség, 43%-ban láz, 65%-ban Raynaud szindróma, 33%-ban szerelőkéz és 6%-ban subcután calcinosis is jelentkezett.

A diagnóziskori átlag CK szint $3003,25 \pm 3101,8$ U/l, míg a betegség kezdetekor mérhető LDH szint $922,33 \pm 635,32$ U/l volt. A diagnózis felállításakor magasabb gyulladásos paramétereket is észlelhattunk, átlag CRP $22,49 \pm 22,09$ mg/l, míg az átlag ESR $24,24 \pm 15,96$ mm/h volt.

Munkánk során összefüggések után kutattunk az anti-Jo-1 titer és a betegség aktivitását jelző paraméterek között is. Kimutatható volt, hogy a kezdeti anti-Jo-1 titer szignifikáns korrelációt mutat mind a kezdeti CK ($p=0,03$; $R=0,328$), mind pedig a kezdeti CRP ($p=0,016$; $R=0,374$) szintekkel.

Mindemellett, megvizsgáltuk a kórlefolyás során mért anti-Jo-1 titer, illetve az ezekkel egy időben mért CK és CRP szinteket. Az adatpárok eredményeit elemezve igazoltuk, hogy a CK értékek szignifikáns korrelációt mutatnak az anti-Jo-1 titerrel a kórlefolyás során ($p<0,001$). Ehhez hasonlóan az anti-Jo-1 titer és CRP értékek között is szignifikáns korrelációt mutattunk ki ($p<0,001$).

Autoantitestek:

Kutatásunk során megvizsgáltuk az anti-Jo-1 pozitív antiszintetáz szindrómás betegek szérumában jelen lévő egyéb antitesteket is, melyek körében nagyon heterogén elosztást figyelhattunk meg. A leggyakrabban előforduló antitest az anti-SSA (17/49, 35%) volt, ami 17 páciensnél erős pozitivitást mutatott, míg 11 betegnél az alacsony titer szám miatt kétes pozitív eredményt kaptunk. A jobb karakterizálás érdekében úgy döntöttünk, hogy a kétes pozitív eredményeket is az anti-SSA negatív csoportba soroljuk. Ezt követően összevetettük az SSA pozitív és az SSA negatív betegcsoport klinikai, illetve laboratóriumi adatait. Azt találtuk, hogy

az SSA pozitív betegcsoportnál szignifikánsan ritkábban fordult elő intersticialis tüdőbetegség (53% vs. 81%; $p=0,039$), illetve alacsonyabb volt a diagnóziskori átlagéletkor ($36,12\pm 11,08$ vs. $47,22\pm 12,87$; $p=0,004$), ugyanakkor magasabb volt a betegség remissziójának fenntartásához szükséges legkisebb szteroid dózis átlaga ($9,53\pm 12,56$ mg vs. $3,47\pm 3,95$ mg; $p=0,031$), az SSA negatív csoporthoz képest. A nemek eloszlása, illetve egyéb szervi érintettségek tekintetében nem kaptunk szignifikáns különbséget a két csoport adatai között. A bőrtüneteket illetően észrevehető, hogy az erozív bőrtünetek kizárólag az SSA pozitív csoportnál fordultak elő, így a két csoport között e tekintetben szignifikáns különbséget kaptunk (18% vs. 0%; $p=0,037$).

Terápia:

Gyógyszeres terápia tekintetében majdnem az összes elérhető IIM-ben használatos terápiás lehetőség volt alkalmazva a vizsgált populációban, mely mellett minden páciens speciális gyógytornát is megtanulhatott. A gyógyszereket illetően 10 páciens (20,41%) részesült csak szteroid kezelésben, további két beteg (4,08%) ezt a kezelési lehetőséget megtagadta. A vizsgált populációban a páciensek többségénél bázisterápia alkalmazására is szükség volt. Ezek közül leggyakrabban methotrexátot (21 beteg), cyclophosphamid-ot (20 beteg), azathioprint (17 beteg), cyclosporin A-t (13 beteg), hydroxychloroquine-t (HQ: 7 beteg), illetve sulfasalezine-t (6 beteg) alkalmaztunk. A betegség lefolyása során a 10 páciens (18,37%) részesült IVIG kezelésben, közülük 1 betegnél ez (2%) rituximabbal is kombinálva volt.

Az egyik legerélyesebb immunszuppresszív hatással bíró *cyclophosphamid* összesen 20 beteg (40,81%) esetében került alkalmazásra, míg a betegek közel 30%-ánál volt szükség *több mint két bázisterápiás szer* használatára a kórlefolys során. Kutatásunk során összehasonlítottuk cyclophosphamid kezelésben részesült, illetve nem részesült betegek diagnóziskor észlelt klinikai adatait és laboratóriumi eredményeit. Ehhez hasonlóan prediktív faktorok keresése céljából szintén összehasonlítottuk az egyszeri, illetve a kettő, vagy annál több bázisterápiára szoruló betegek diagnóziskori adatait. Azt találtuk, hogy a cyclophosphamide terápiában

részesülő csoportban a ILD előfordulása (90% vs. 60%, $p=0,024$), láz (60% vs. 31%, $p=0,044$), Raynaud jelenség (85% vs. 51%, $p=0,016$) és a vasculitises bőrtünetek megjelenése (25% vs. 3.4%, $p=0,035$) szignifikánsan gyakoribb a diagnózis felállításakor, mint a Cyc kezelésben nem részesülő betegek esetében. Laboratóriumi eredményekre fókuszálva a kezdeti CRP szint ($31,18 \pm 21,77$ mg/l vs. $16,921 \pm 20,85$ mg/l, $p=0,042$) szignifikánsan magasabbnak bizonyult a Cyc terápiát kapó páciensek körében, a Cyc-ot nem kapó betegekhez képest. Másrészt, azoknál a pácienseknél, akik kettő, vagy annál több bázisterápiára szorultak, szignifikánsan gyakoribb volt a diagnóziskori láz (68% vs. 22%, $p=0,001$) és a vasculitises bőrtünetek megjelenése (27% vs. 0%, $p=0,005$), valamint magasabb kezdeti CRP ($30,46 \pm 21,5$ mg/l vs. $16,25 \pm 20,9$ mg/l, $p=0,039$) és RF gyakoribb pozitivitása (59% vs. 18%, $p=0,003$) volt mérhető a csak egy bázisterápiára szoruló betegekhez képest.

Végezetül, a remisszió fenntartásához szükséges legkisebb szteroid dózis alapján két csoportra osztottuk a pácienseket. 32 betegnél (65%) 8 mg-nál kevesebb szteroid dózis is elegendő volt, míg 15 esetben (35%) ez a dózis 8 mg-nál nagyobb volt. Összehasonlítottuk a fent említett két csoport klinikai és laboratóriumi sajátosságait. A nemek eloszlását és az átlagéletkort illetően, valamint klinikai tünetek közül, a myositis, az arthritis, a Raynaud jelenség, a nyelési nehezítettség, illetve a bőrtünetek megjelenési gyakorisága között nem találtunk szignifikáns különbséget a két csoport között. Kimutattuk azonban, hogy a 8 mg –nál nagyobb dózisú szteroidot igénylő betegeknél szignifikánsan magasabb volt a diagnóziskori CRP ($17,84$ mg/l $\pm 18,32$ mg/l vs. $36,43$ mg/l $\pm 25,39$ mg/l, $p=0,014$) és süllyedés ($19,81$ mm/h $\pm 10,4$ mm/h vs. $33,87$ mm/h $\pm 22,11$ mm/h, $p=0,032$) átlaga, az ettől kevesebb methylprednisolont igénylő csoporthoz képest. Ehhez hasonlóan szignifikánsan gyakrabban észleltünk diagnóziskori lázat (34% vs. 67%; $p=0,038$) akiknél később, a betegség remissziójának fenntartásához ≥ 8 mg szteroidra volt szükség. Érdekes módon sem a CK, sem

LDH, sem pedig az interstitialis tüdőbetegség jelenléte nem volt számottevően különböző a két csoportban.

2. Myositis-scleroderma overlap

Demográfiai adatok:

Az általunk vizsgált betegpopuláció demográfiai adatait áttekintve láthatjuk, hogy itt is domináló volt a női nem (9 férfi vs. 30 nő). A diagnóziskori átlagéletkor $42,0 \pm 14$ (13-76) év volt. 22 esetben (56,41%) limitált cutan (lcSSc), 17 esetben (43,59%) diffúz cutan SSc (dcSSc) igazolódott. Ezekből összesen 3 betegnél (7,69%) jelent meg DM, a maradék 36 páciensnél (92,31%) PM volt igazolható. 23 esetben (58,97%) a két betegség egyszerre jelentkezett, míg 4 betegnél (10,26%) a myositis, 12 páciensnél (30,77%) pedig a scleroderma volt a kiindulási diagnózis. A második diagnózis átlagosan 2,9 (1-6) évvel követte az elsőt.

Klinikai és laboratóriumi eredmények:

Szervi érintettségek tekintetében 24 páciensnél (71,79%) ILD, 32 esetben (82,05%) arthritis/arthralgia, 26 betegnél (66,67%) nyelési nehezítettség, 11 esetben (28,21%) intesztinális érintettség, 7 esetben (17,95%) diagnóziskori láz, 38 páciensnél (97,44%) Raynaud jelenség, 5 esetben (12,82%) renális érintettség, míg 16 esetben (41,03%) kardiális érintettség és 12 esetben (30,77%) PAH volt igazolható. Bőrtünetek közül kiemelhető volt a 5 esetben (12,82%) a szerelőkéz, 8 betegnél (20,51%) a subcutan calcinosis, illetve 1 páciensnél (2%) a livedo reticularis megjelenése. A renális érintettséggel kapcsolatban fontos megjegyezni, hogy az általunk vizsgált csoportban ez a 12,82% a scleroderma renális manifesztációját tükrözi, és mindössze 1 esetben alakult ki renális krízis, annak ellenére, hogy minden beteg részesült szteroid kezelésben. A diagnóziskori átlag CK szint $1542,37 \pm 1975,33$ U/l, míg a betegség kezdetekor mérhető LDH szint $725,67 \pm 360,58$ U/l volt.

Ezt követően az adatainkat összehasonlítottuk az anti-Jo1 pozitív antiszintetáz szindrómás betegcsoportunk klinikai adataival. Azt találtuk, hogy az antiszintetáz szindrómához képest az overlap esetekben gyakrabban fordult elő Raynaud szindróma (97,44% vs. 65,31%; $p=0,00013$), nyelési nehezítettség (66,67% vs. 12,24%; $p=8,55E-08$), valamint az intesztinális érintettség (28,21% vs. 10,2%; $p=0,03$), viszont ritkább volt a livedo reticularis (5,13% vs. 32,65%; $p=0,00135$) előfordulása. A nemek eloszlását, a diagnóziskori átlagéletkort, és a kezdeti CK és LDH értékeket tekintve mindkét csoportban hasonló eredmények születtek.

Autoantitestek:

Megvizsgálva az immunszerológiai sajátosságokat nagyon heterogén eredményeket kaptunk, és egyik antitest megjelenése sem volt kórjelző. Mindegyik páciens esetében ANA pozitivitás volt észlelhető, anti-Ku és anti-U1-RNP pozitivitás egyik esetben sem volt detektálható. Érdekes módon 12 esetben anti-DNS pozitivitás volt kimutatható, de csak 3 esetben volt az SLE diagnózisa is kimondható.

Genetikai eredmények:

17 rendszeresen gondozott myositis-scleroderma overlap szindrómás betegről és 69 egészséges egyéntől beleegyezésüket követően vérvételek történtek DNS izoláció céljából. Ezt követően HLA-DQA1 és HLA-DRB1 genotipizálás történt specifikus primerek felhasználásával PCR technikával. A leggyakrabban megjelenő allél a HLA-DRB1*03 volt, mely 14 (82,35%) overlap betegnél, valamint 19 (27,54%) egészséges egyénnél volt kimutatható. Emellett, HLA-DQA1*05:01 allél 15 (88,24%) myositis-SSc overlap szindrómás páciensnél és 19 (30,16%) kontroll személynél volt detektálható. Az adatok összehasonlítása során azt az eredményt kaptuk, hogy a HLA-DRB1*03 szignifikánsan gyakoribb az overlap populációban, az egészséges kontrollokhoz képest (Fisher-féle egzakt teszt, $p<0,0001$; OR: 12,3; 95% CI: 3,2-47,6).

Hasonló eredményeket láthatunk a HLA-DQA1*05:01 megjelenése esetén (Fisher-féle egzakt teszt, $p < 0,0001$; OR: 17,4; 95% CI: 3,6-83,5). Ezt követően összehasonlítottuk az overlapes betegcsoport genetikai eredményeit, a korábban vizsgált anti-Jo-1 pozitív antiszintetáz szindrómás populáció adataival, de nem találtunk szignifikáns eltérést, sem a HLA-DRB1*03, sem pedig a HLA-DQA1*05:01 allél megjelenési gyakorisága között (Fisher-féle egzakt teszt, $p > 0,1$). Ezt követően megvizsgáltuk, hogy van-e olyan genotípus, amit szignifikáns összefüggésbe lehet hozni valamilyen az overlap szindrómásoknál észlelhető klinikai tényező, vagy laboratóriumi paraméter (pl. CK szint, antitest jelenléte) megjelenésével, de egyik allél megjelenése sem bizonyult szignifikánsan kórjelzőnek.

Pulmonalis artériás hypertónia:

A PAH előfordulása az általunk vizsgált myositis-SSc overlap populációban 30,77% -nak adódott (12/39 beteg). Irodalmi adatokból ismert, hogy a PAH jelentős szerepet játszik a scleroderma kórlefolrásában, ezért prediktív faktorok után kezdtünk kutatni, amellyel előre jelezhetjük a PAH kialakulásának veszélyét, elősegítve ezáltal a korai diagnózis felállítását és mielőbbi hatékony terápia megkezdését.

Összehasonlítottuk a PAH-ban szenvedő és nem szenvedő betegeink klinikai és laboratóriumi eredményeit. Azt találtuk, hogy azon betegeknél, akiknek PAH-juk volt, szignifikánsan gyakoribb volt a szívérintettség (83,33% vs. 22,22%, $p = 0,0008$), illetve a diagnóziskori láz (41,67% vs. 7,41%, $p = 0,0046$), hattyúnyak deformitás (25% vs. 11,11%, $p = 0,00016$) és a subcután calcinosis (41,67% vs. 11,11%, $p = 0,01146$) megjelenése a PAH-ban nem szenvedő betegekhez képest. Nem volt különbség azonban a nem, életkor, mortalitás, egyéb szervi érintettségek előfordulásában.

Terápia:

Az immunszuppresszív kezelés a szervi manifesztációnak megfelelően történt. A betegek 100%-a részesült kortikoszteroid kezelésben. A maximális szteroid dózis átlaga 54,14 mg, míg

a minimális szteroid dózis átlaga 3,7 mg volt. A kórlefolyás során mindössze 31%-ban sikerült a kortikoszteroid terápiát teljesen elhagyni.

Megbeszélés

Összegezve a jelenlegi munkáinkat elmondható, hogy az anti-Jo-1 pozitív betegcsoporton belül a fenotípus nem különbözött a HLA-DRB1*0301 pozitív és negatív páciensek között, habár a diagnóziskori CK szint szignifikánsan magasabbnak bizonyult a HLA-DRB1*0301 negatív populációban. Az anti-Jo-1 titer, valamint a CK és CRP szintek között pozitív korreláció mutatkozott mind a betegség diagnózisakor, mind a követési periódus alatt. Az anti-Jo-1 pozitív antiszintetáz szindrómás betegeink vizsgálata során megállapítottuk, hogy bizonyos diagnóziskor mért laboratóriumi paraméterek (magas CRP, magas süllyedés, anti-SSA pozitivitás, RF pozitivitás), illetve klinikai tünetek (láz, vasculitises bőrtünetek) jelenléte egy súlyosabb kórlefolyásra utalhat, ahol nagyobb dózisú fenntartó szteroid és többféle immunszuppresszív szer adására lehet szükség.

A genetikai eredményekre alapozva úgy tűnik, hogy a betegség fenotípusának kialakításában az anti-Jo-1 antitest jelenléte jobban meghatározó, és kevésbé függ a bizonyos haplotípusok megjelenésétől. Az anti-Jo-1 pozitív populációban a HLA-DRB1*03 pozitív és negatív betegek között nem találtunk különbséget a klinikai tünetek, szervi érintettségek, minimális fenntartó szteroid dózis, vagy a diagnóziskori gyulladásos paraméterek tekintetében. Ezek alapján a HLA-DRB1*03 pozitivitás, bár lehet egy meghatározó faktor az anti-Jo-1 antitest és a betegség megjelenésében, de ha ez kifejeződik, akkor a szervi érintettségek megjelenése, illetve a betegség fő fenotípusa is hasonló. Érdekes módon a diagnóziskori CK szint szignifikánsan magasabbnak bizonyult a HLA DRB1*03 negatív csoportban, ami súlyosabb myositisre is utalhatna, de az egyéb paramétereket is figyelembe véve (izomerő, gasztrointesztinális érintettség, ILD előfordulása) ez nem igazolható ebben a csoportban a HLA-BRB1*03 pozitív betegekhez viszonyítva.

Ezek miatt olyan további nagyobb betegszámú vizsgálatok lennének szükségesek, amik magukba foglalják a betegségaktivitást is mérő pontszámokat, melyek segítségével pontosabban meg tudnánk határozni a fenti tényezők fenotípusra való hatását.

Munkánk során további célunk volt olyan potenciális prediktív markerek és klinikai tünetek után kutatni, amik a betegség kezdetekor előre jelezhetik a terápiás választ. Ez különösképpen fontos lehet, hiszen a kórkép alacsony incidenciája és az altípusok heterogenitása miatt erre vonatkozó kontrollált gyógyszeres tanulmányok nem történtek. Mindezek miatt az ajánlások főleg a klinikai megfigyeléseken alapszanak. Az immunszuppresszáns terápia (AZA, MTX, Cyc, CSA) korai bevezetése megfontolandó az első vonalban alkalmazandó glükokortikoidokkal együtt, kihasználva szteroid spóroló tulajdonságaikat is, habár használatuk csak korlátozott evidenciával rendelkezik. Mivel nincs egyértelműen meghatározva elsődlegesen választandó ágens, az immunszuppresszáns terápiák közüli választás egyéni mérlegelés alapján, klinikai preferenciákon alapul. Kutatások eredményei alapján, a cyclophosphamid növelheti a vitálkapacitást és a diffúziós kapacitást, valamint csökkentheti az alveolitis kiterjedését, továbbá növeli az izomerőt és annak funkcióját. Cyclosporine hatásos lehet az anti-Jo-1 pozitív antiszintetáz szindrómás pácienseknél, valamint a szteroid refrakter ILD kezelésében. Egy vizsgálat alapján azoknál az anti-Jo-1 pozitív betegeknél, ahol súlyos nyelőcső érintettség is manifesztálódik, kombinált magas szteroid dózisú terápia és IVIG kezelés ajánlott első vonalbeli kezelésként. Rituximab myositisben való alkalmazását vizsgáló tanulmány szerint az elsődleges és másodlagos végpontokon sem volt szignifikáns különbség a két terápiás karon lévő betegeknél. Ugyanakkor, rituximabbal a felnőtt és juvenilis refrakter myositis páciensek 83%-ánál egyértelmű javulás volt elérhető a myositis javulási kritériumokat (DOI) alkalmazva. További vizsgálatok bebizonyították, hogy hatására antiszintetáz szindrómában jobb volt a válaszkészség, valamint a rituximab ASS-hoz asszociált ILD progressziójának gátlásáról is vannak korlátozott, de biztató eredmények.

A másik új megállapításunk az volt, hogy azok a páciensek, akik a későbbiekben legalább két különböző immunszuppresszív terápiát igényeltek, a betegség megjelenésekor szignifikánsan gyakrabban voltak lázasak és a CRP szintjük is szignifikánsan magasabbnak bizonyult. Hasonlóan gyakoribb láz és magas CRP szint volt a diagnóziskor azoknál a pácienseknél, akik cyclophosphamid terápiában részesültek. Náluk ezen kívül a RF megjelenése és a vasculitises bőrtünetek is gyakoribbnak bizonyultak. A mortalitás a vizsgált populációban nem mutatott szignifikáns összefüggést egyik vizsgált paraméterrel sem, amiért valószínűleg az alacsony betegszám felelős. Mégis, a vizsgálati eredményeink arra utalnak, hogy magasabb szteroid dózis igényűek azok a betegek, akik a betegség kezdetekor magasabb gyulladásos értékekkel (CRP, ESR) rendelkeztek, vagy láz jelentkezett. Ezek alapján, ezen faktorok megjelenése lehetséges prognosztikai markerek lehetnek a betegség kezdetekor. Ezekben az esetekben a vizsgáló orvos előre jelezheti egy súlyosabb betegségfolyás megjelenését, mely magasabb szteroid igényre, több immunszuppresszáns alkalmazására hívhatja fel a figyelmet, ami végül rosszabb prognózissal és terápiás sikertelenségekkel fenyegethet.

További longitudinális, ideálisan prospektív terápiás válasz kritériumokat alkalmazó vizsgálatok lennének szükségesek, hogy a fenti paraméterek pontos prediktív értéke, a prognózis és a terápiás válaszkészség szempontjából is megállapítható legyen.

Az anti-Jo-1 pozitív populációnk eredményeinek összehasonlítása más munkacsoportok vizsgálataival nagy kihívást jelent, hiszen maga az ASS egy komplex megbetegedés, ahol a klinikai kép kiteljesedése lehet, hogy csak a beteg követése során fejeződik ki. Mivel nincsen egy jól meghatározott klasszifikációs kritériumrendszer kidolgozva, így a kutatásokban a beteg beválasztási kritériumok is változóak. Néhány munkacsoport az antiszintetáz szindrómás páciensek kiválasztása során csak olyan betegeket vesz figyelembe, ahol van izomérzékenység, míg más vizsgálatokban ebbe a csoportba sorolják a betegeket, ha az anti-Jo-1 antitest

megjelenése legalább egy klinikai tünettel társul az alábbiak közül: arthritis, myositis vagy ILD. Ez az egyik oka annak, hogy a myositis előfordulása az ASS-s populációkban jelentős különbséget mutat. A mi vizsgálatunkban, csak azok a betegek kerültek beválasztásra, akik a Bohan és Peter diagnosztikai kritériumrendszer alapján definitív vagy valószínű myositissal rendelkeztek, míg az anti-Jo-1 pozitív myositis nélküli betegek kizárásra kerültek. Ez magyarázza a betegcsoportunkban a myositis 100%-os előfordulását. Mindezeket figyelembe véve a betegek fenotípusának összehasonlítása nagy nehézségekbe ütközik. Ennek ellenére úgy tűnik, hogy a fő demográfiai (átlagéletkor a diagnóziskor) és több klinikai adat is hasonló az irodalomban leírt eredményekhez az általunk vizsgált betegcsoportban. A különbségek okai lehetnek, bizonyos genetikai és környezeti tényezők, illetve a fent említett nem egységes beteg beválasztási kritériumok. Fontos lenne emiatt, hogy mihamarabb kidolgozásra kerüljön egy, a különböző klinikai, patológiai és szerológiai különbségeket is figyelembe vevő klasszifikációs kritériumrendszer az ASS pontos elkülönítése céljából.

Intenzív kutatások folynak arról, hogy az anti-Jo-1 antitest megjelenése nem csak egy marker, hanem szerepet játszik a betegség patomechanizmusában, így a szérum szintje szintén kórjelző lehet. Egyes publikációk azt hangsúlyozzák, hogy az anti-Jo-1 antitestnek szerepe van a betegség progressziójában is. Az általunk vizsgált betegpopulációnál is szignifikáns korrelációt tudunk kimutatni a kezdeti CK és CRP szintek, valamint a diagnóziskori anti-Jo-1 titer között. A betegség lefolyása során ez az erős összefüggés az anti-Jo-1 titer és egyidőben mért CK és CRP szintek között szintén kimutatható volt. Ezek az adatok is alátámasztják azt a feltételezést, hogy az anti-Jo-1 titer nem csak egy diagnosztikai marker, hanem összefüggést mutat a betegség aktivitásával. Ezért úgy véljük, hogy az anti-Jo-1 titer egy jól használható, kiegészítő vizsgálata lehet az antiszintetáz szindrómás betegek követése során a standard betegség aktivitás megállapításának.

Az anti-Jo-1 pozitív myositises páciensek szérumában gyakran megjelenő antitest az anti-SSA. Az anti-SSA/Ro megjelenése befolyásolhatja az antiszintetáz szindróma prognózisát. Marie és munkatársai kutatása során nem találtak szignifikáns különbséget az ILD progressziója és az anti-Ro52 antitest megjelenése között antiszintetáz szindrómás betegekben, de az anti-Jo-1 és anti-Ro52 együttes kifejeződése esetén súlyosabb myositis, ízületi érintettség és magasabb tumorizikó volt kimutatható. Az általunk elvégzett vizsgálat során azt találtuk, hogy az anti-Jo-1 pozitív betegpopulációnkon belül az anti-SSA pozitív egyének fiatalabbak, gyakrabban jelennek meg rajtuk bőr eróziók, viszont az ILD előfordulása ritkábbnak bizonyult az anti-SSA negatív betegekhez képest. Az SSA pozitív antiszintetáz szindrómások körében a szteroid igény magasabb volt, ami felhívhatja a figyelmet egy progresszívebb betegséglefolyásra. Habár az ILD megjelenése ritkább volt ebben a csoportban, kutatásunk során nem vizsgáltuk annak súlyosságát. Mindenesetre úgy tűnik, hogy az anti-SSA antitest megjelenése lehetőséget adhat egy további alcsoport elkülönítésére az antiszintetáz szindrómán belül. Ezen csoport pontosabb karakterizálásához azonban további vizsgálatok lesznek még szükségesek, amikkel a még személyre szabottabb kezelés lenne elérhetőbb.

Munkánk során megvizsgált SSc-myositis overlap szindrómás betegek HLA-DRB1 és DQA1 genotípusa tisztán elkülöníthető az egészséges populáció genetikai jellegzetességétől, de nem különbözik szignifikánsan az általunk vizsgált anti-Jo-1 pozitív populáció genetikai sajátosságától. Kijelenthető, hogy a myositis-scleroderma overlap egy önálló klinikai fenotípussal bíró entitás, mely heterogén immunszerológiai sajátosságokkal bír, de mindkét betegség klinikai jellemzőivel rendelkezik. Antiszintetáz szindrómás populációkhoz képest szignifikánsan gyakrabban fordult elő Raynaud szindróma, nyelési nehezítettség, sclerodactilia, viszont ritkább volt a livedo reticularis kialakulása. Bizonyos, a betegség kezdetekor megjelenő klinikai paraméterek (diagnóziskori láz, subcutan calcinosis, szívér érintettség, ujjak hattyúnyak deformitása) utalhatnak a későbbiek során PAH kialakulásának veszélyére.

Az irodalomban kevés tanulmány van a scleroderma-myositis overlap szindrómáról, ezen kívül ezeknek az eredményei többnyire a kis betegszámok miatt korlátozottnak tekinthetők. Az adataink összehasonlítása más munkacsoportok eredményeivel nehézkes, hiszen nincs egyértelmű megállapodás abban a tekintetben, hogy mikor beszélünk a scleroderma izomérintettségéről és mikor önálló myositis betegségről. A klinikai kép tekintetében azt találtuk, hogy a limitált és a diffúz cutan scleroderma eloszlása nagyon hasonló, míg az IIM fenotípusában inkább a polymyositis dominált a dermatomyositis felett a SSc-myositis overlap szindrómás páciensek körében. Amellett, hogy mindkét betegség klinikai tünetei megfigyelhetők, felvetődik a lehetősége annak, hogy jellegzetes autoantitest pozitivitás jelenik meg az overlapes esetekben. SSc-myositis overlap szindrómában elsősorban a Pm-Scl protein komplex elleni autoantitesteknek lehet szerepe. Az általunk vizsgált magyar overlapes populációban az autoantitestek eloszlása nagyon heterogén volt és egyik autoantitestet sem lehetett klinikailag kórjelzőnek tekinteni. Érdekes módon 12 betegnél anti-DNS pozitivitás is kimutatható volt, de csak 3 esetben teljesült az SLE diagnosztikus kritériuma is. Egyéb szisztémás autoimmun betegség társulása, mint például rheumatoid arthritis, vagy Sjögren-szindróma nem volt megfigyelhető. Figyelemre méltó módon sem anti-Ku, sem pedig anti-U1-RNP pozitivitás nem volt kimutatható a vizsgált kohortban, annak ellenére, hogy ezek azok a myositis-asszociált antitestek, amelyeket az overlapes esetekben irodalmi adatokban leírnak.

A genetikai vizsgálat során kimutattuk, hogy a SSc-myositis overlap szindrómában a HLA-DRB1*03 és HLA-DQA1*05:01 allél megjelenési gyakorisága az anti-Jo-1 pozitív antiszintetáz szindrómásokéhoz hasonló, ami egyértelműen különbözik az egészséges egyének genetikai eredményétől. Fontos továbbá hangsúlyozni, hogy mind az anti-Jo-1 pozitív antiszintetáz szindrómás kohortban, mind pedig az overlapes eseteinkben a szervi érintettségek és a klinikai kép jelentős hasonlóságot mutatott. Úgy tűnik ugyanakkor, hogy a dysphagia és a Raynaud jelenség jobban jellemző, míg a livedo retikularis kevésbé típusos az IIM-SSc

overlapes pácienseknél, az anti-Jo-1 pozitív ASSD betegekhez viszonyítva. A két kohortban észlelhető hasonlóságokért legalább részlegesen az is felelős lehet, hogy az általunk vizsgált populációban minden anti-Jo-1 pozitív páciens myositises volt. Ez különbözhet más ASSD vizsgálatoktól, hiszen más munkacsoportoknál az ASSD betegek kiválasztásánál ez nem mindig feltétel.

Szisztémás sclerosis tekintetében leggyakrabban a HLA-DRB1*11 és HLA-DQB1*03 genetikai társulásáról számolnak be az európai és észak-amerikai népesség körében, míg myositis esetében a HLA-DRB1*03:01 és -DQA1*05:01 ismert. IIM-ban jól megkülönböztethető HLA asszociációkról is beszámolnak különböző populációkban, melyek alapján klinikai alcsoportok hozhatóak létre specifikus klinikai tünetekkel, habár a legerősebb ilyen HLA asszociáció mégis csak akkor volt detektálható, amikor az autoantitest profil alapján hozták létre a csoportokat. Kaukázusi myositises populációban az anti-PM/Scl autoantitest megjelenése erős asszociációt mutatott a HLA-DQB1*02:01, az anti-Jo-1 antitest pedig a HLA-B*08:01 és HLA-DRB1*03:01 allélekkel. Az általuk vizsgált overlapes populációban nem találtunk jellegzetes autoantitest profilt és a megjelenő autoantitestek nagy variációt mutattak. Mindemellett, a genetikai eredmények nagyban hasonlítottak az anti-Jo-1 ASSD páciensekéhez, ami kapcsolatot jelezhet a genetikai hajlam, autoantitestek és betegség fenotípusa között.

A PAH egy fontos tényező a morbiditás és mortalitás tekintetében a myositises és/vagy sclerodermás páciensek esetében. A vizsgált myositis-SSc overlap populációnkban ennek az előfordulási gyakorisága 30.77% volt, ami magasabb, mint a tisztán szisztémás sclerosis (7-12%) (67,97,98), és a csak myositises (5-17%) betegcsoportokban. Ez az érdekes eredmény mutathatja azt, hogy a myositis megjelenése gyakoribb kardiális érintettséggel járhat együtt szisztémás sclerosisos betegeknél. A szekunder PAH gyakran kiterjedtILD következménye, de klinikailag nem különbözik az idiopathiás PAH-tól. A vizsgált overlapes kohortunkban

azonban az ILD előfordulása hasonlóan mutatkozott a PAH pozitív és negatív betegeknél, ami a PAH-nak egy alternatív megjelenésére hívhatja fel a figyelmet. Fontos megjegyezni ugyanakkor, hogy az ILD és fibrosis súlyossága és kiterjedtsége nem volt összehasonlítva a két csoportban. Mindemellett, eredményeink azt sugallják, hogy a diagnóziskori láz, subcután calcinosis és hattyúnyak deformitás megjelenésekor gyakrabban alakulhat ki a későbbiekben PAH, ami az említett esetekben egy körültekintőbb követést igényel, hogy a PAH-t minél korábbi stádiumban diagnosztizálni és effektívebben kezelni tudjuk. Kutatásunk során a mortalitás nem különbözött a PAH-ban szenvedő, -és nem szenvedő betegcsoportokban, ami valószínűleg az alacsony betegszámnak és a kis követési időnek tudható be.

Vizsgálatunk korlátait megemlítve el kell mondanunk, hogy ez egy egycentrumos magyar myositises kutatás volt és a résztvevő betegek száma emiatt kevésnek tekinthető. Nem minden beteg esetén történt meg a genetikai analízis, ami szelekciós torzítást okozhatott a genetikai eredmények interpretálásában. A PAH megítélésére nem- invazív módszereket alkalmaztunk, a pontosabb és egyértelmű diagnózist eredményező Swan-Ganz katéterezés nem történt meg minden betegnél.

ÖSSZEGZÉS, ÚJ TUDOMÁNYOS MEGÁLLAPÍTÁSOK

Kutatásunk során elsősorban két myositises alcsoportot igyekeztünk elkülöníteni és elemezni ezen betegcsoportok klinikai és laboratóriumi paramétereit, valamint a terápiára adott választ és prognózist. Prognosztikai és prediktív faktorok után kutatva, eredményeink értékelésével igyekeztünk következtetéseket levonni, hogy ezen betegek a későbbiek során minél személyre szabottabb terápiában részesülhessenek.

Munkánk eredményeképpen a főbb új tudományos megállapításaink a következők:

1. **Az anti-Jo-1 pozitív betegeknél** a szervi érintettség nem különbözött a HLA-DRB1*03 pozitív és negatív betegeknél, kivéve a diagnóziskori CK értéket.
2. Pozitív korreláció mutatható ki az anti-Jo-1 titer és a CK, valamint CRP szintek között mind a betegség kezdetekor, mind pedig a kórlefolyás során, így ezek mindegyike alkalmas a betegek követésére.
3. Bizonyos diagnóziskori laboratóriumi paraméterek (magasabb CRP, magasabb ESR, RF pozitivitás) és egyes klinikai tünetek (láz, vasculitises bőrtünetek) megjelenése a későbbiekben magasabb szteroid igényre és súlyosabb betegség lefolyásra hívhatja fel a figyelmet.
4. A **SSc-myositis overlap szindróma** vizsgálatokor a PAH megjelenése esetén gyakoribb a diagnóziskori láz, hatyúnyak deformitás és subcután calcinosis előfordulása, ami szorosabb követésre hívja fel a figyelmet.
5. A SSc-myositis overlap szindrómás betegek nagyban hasonlítottak az anti-Jo-1 pozitív antiszintetáz szindrómás páciensekhez a HLA allélek és fő klinikai tulajdonságok szempontjából néhány kivétellel, úgymint Raynaud szindróma, nyelési nehezítettség, intesztinális érintettség, illetve livedo reticularis előfordulási gyakorisága.

Reméljük, hogy eredményeink lehetséges segítséget nyújtanak az ASS és myositis-scleroderma overlap szindrómás betegek gondozása során, bár tudjuk, hogy ezeknek a

paramétereknek a pontosabb értelmezéséhez, prognózisban nyújtott szerepéhez, valamint a jobb terápiás választás meghatározásához még további vizsgálatok lesznek szükségesek.



Nyilvántartási szám: DEENK/102/2023.PL
Tárgy: PhD Publikációs Lista

Jelölt: Szabó Katalin

Doktori Iskola: Petrányi Gyula Klinikai Immunológiai és Allergológiai Doktori Iskola

A PhD értekezés alapjául szolgáló közlemények

1. **Szabó, K.**, Bodoki, L., Nagy-Vincze, M., Béldi, T., Vincze, A., Zilahi, E., Varga, J., Szűcs, G., Dankó, K., Griger, Z.: Clinical, Serological, and Genetic Characteristics of a Hungarian Myositis-Scleroderma Overlap Cohort.
Biomed Res. Int. 2022, 1-9, 2022.
DOI: <http://dx.doi.org/10.1155/2022/6251232>
IF: 3.246 (2021)
2. **Szabó, K.**, Bodoki, L., Nagy-Vincze, M., Vincze, A., Zilahi, E., Szodoray, P., Dankó, K., Griger, Z.: Effect of Genetic and Laboratory Findings on Clinical Course of Antisynthetase Syndrome in a Hungarian Cohort.
Biomed Res. Int. 2018, 1-9, 2018.
DOI: <http://dx.doi.org/10.1155/2018/6416378>
IF: 2.197

További közlemények

3. Nagy-Vincze, M., Béldi, T., **Szabó, K.**, Vincze, A., Miltényi-Szabó, B., Varga, Z., Varga, J., Griger, Z.: Incidence, features and outcome of disease relapse after Covid-19 vaccination in patients with idiopathic inflammatory myopathies.
Muscle Nerve. [Epub ahead of print], 2023.
DOI: <http://dx.doi.org/10.1002/mus.27811>
IF: 3.852 (2021)
4. Béldi, T., Vincze, A., Miltényi-Szabó, B., Varga, Z., **Szabó, K.**, Griger, Z., Nagy-Vincze, M.: The effect of COVID-19 pandemic on idiopathic inflammatory myositis patients: a single centre experience.
Clin. Exp. Rheumatol. 41 (2), 254-260, 2023.
DOI: <http://dx.doi.org/10.55563/clinexprheumatol/eisexh>
IF: 4.862 (2021)





5. Griger, Z., Dankó, K., Németh, G., Hassan, Z., Aszalos, Z., **Szabó, K.**, Bodoki, L., Gesztelyi, R., Zsuga, J., Szodoray, P., Kemény-Beke, Á.: Anterior segment parameters associated with extramuscular manifestations in polymyositis and dermatomyositis.
Int. J. Ophthalmol. 13 (9), 1443-1450, 2020.
DOI: <http://dx.doi.org/10.18240/ijo.2020.09.17>
IF: 1.779
6. Vincze, A., Bodoki, L., **Szabó, K.**, Nagy-Vincze, M., Szalmás, O., Varga, J., Dankó, K., Gaál, J., Griger, Z.: The risk of fracture and prevalence of osteoporosis is elevated in patients with idiopathic inflammatory myopathies: cross-sectional study from a single Hungarian center.
BMC Musculoskelet. Disord. 21 (1), 1-8, 2020.
DOI: <http://dx.doi.org/10.1186/s12891-020-03448-2>
IF: 2.362
7. **Szabó, K.**, Vincze, A., Nagy-Vincze, M., Dankó, K., Griger, Z.: Multiplex tüdőtályoggal társuló súlyos polymyositis esete.
Lege Artis Med. 29 (6-7), 313-316, 2019.
DOI: <http://dx.doi.org/10.33616/lam.29.032>
8. **Szabó, K.**, Nagy-Vincze, M., Bodoki, L., Hódosi, K., Dankó, K., Griger, Z.: Az anti-Jo-1-pozitív antiszintetáz szindróma jellegzetességei gondozott betegeink alapján.
Orvosi Hetilap. 157 (15), 575-583, 2016.
DOI: <http://dx.doi.org/10.1556/650.2016.30400>
IF: 0.349

A közlő folyóiratok összesített impakt faktora: 18,647

A közlő folyóiratok összesített impakt faktora (az értekezés alapjául szolgáló közleményekre):
5,443

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

Debrecen, 2023.04.05.

