

DOKTORI (PhD) ÉRTEKEZÉS

Dr. Vincze Anett

**Komorbiditások vizsgálata idiopathiás inflammatorikus
myopathiás betegekben**

DEBRECENI EGYETEM

PETRÁNYI GYULA KLINIKAI IMMUNOLÓGIAI ÉS ALLERGOLÓGIAI DOKTORI

ISKOLA

Debrecen, 2023

DOKTORI (PhD) ÉRTEKEZÉS

**Komorbiditások vizsgálata idiopathiás inflammatorikus
myopathiás betegekben**

Dr. Vincze Anett

Témavezető: Dr. Griger Zoltán



**DEBRECENI EGYETEM
PETRÁNYI GYULA KLINIKAI IMMUNOLÓGIAI ÉS
ALLERGOLÓGIAI DOKTORI ISKOLA
Debrecen, 2023**

Tartalom

| | |
|--|----|
| Komorbiditások vizsgálata idiopathiás inflammatorikus myopathiás betegekben | 1 |
| 1. Rövidítések jegyzéke..... | 5 |
| 2. Bevezetés..... | 10 |
| 3. Irodalmi áttekintés..... | 12 |
| 3.1. Az Idiopathiás inflammatorikus myopathiák általános ismertetése..... | 12 |
| 3.2. Az oszteoporózis és az idiopathiás inflammatorikus myopathiák kapcsolata..... | 16 |
| 3.3. A viszketések általános összefoglalása..... | 20 |
| 3.4. A viszketés és a szisztémás bőrbetegségek, köztük a dermatomyositis kapcsolata..... | 24 |
| 4. Célkitűzések..... | 26 |
| 5. Betegek és módszerek..... | 27 |
| 5.1. A csonttörés kockázat és csigolyatörések előfordulásának vizsgálata..... | 27 |
| 5.1.1. Rutinlaboratóriumi vizsgálatok..... | 28 |
| 5.1.2. Csont ásványi tartalom meghatározása..... | 29 |
| 5.1.3. Alkalmazott kérdőívek..... | 29 |
| 5.1.4. A thoracolumbalis gerinc röntgen vizsgálatok értékelése..... | 30 |
| 5.1.5. Statisztikai elemzések..... | 31 |
| 5.2. A dermatomyositis asszociált viszketés vizsgálata..... | 32 |
| 5.2.1. Bőrbioopszia..... | 33 |
| 5.2.2. Valós idejű kvantitatív polimeráz láncreakció (RT-qPCR)..... | 34 |
| 5.2.3. Immunhisztokémia..... | 34 |
| 5.2.4. Statisztikai elemzések..... | 36 |
| 6. Eredmények..... | 37 |
| 6.1. A csonttörés kockázat és csigolyatörések előfordulásának vizsgálata..... | 37 |
| 6.2. A dermatomyositis asszociált viszketés vizsgálata..... | 46 |
| 7. Megbeszélés..... | 54 |
| 7.1. A csonttörés kockázat és csigolyatörések előfordulásának vizsgálata..... | 54 |
| 7.2. A dermatomyositis asszociált viszketés vizsgálata..... | 59 |
| 8. Összegzés..... | 64 |
| 9. Summary..... | 66 |
| 10. Új tudományos megállapítások..... | 68 |
| 11. New scientific achievements..... | 69 |
| 12. Irodalomjegyzék..... | 70 |
| 13. Kulcsszavak:..... | 84 |
| 14. Köszönetnyilvánítás..... | 85 |

| | | |
|-----|---------------|----|
| 15. | Függelék..... | 86 |
|-----|---------------|----|

1. Rövidítések jegyzéke

ACR/EULAR: American College of Rheumatology/European League Against Rheumatism

anti-Jo-1: hisztidil-transzfer ribonukleinsav szintetáz elleni antitest

anti-Mi-2: nukleáris helikáz adenzin trifoszfátáz elleni antitest

anti-SAE: anti-small ubiquitin-like modifier activating enzyme

anti-Scl-70: scleroderma antigén ellenes antitest

anti Sm/RNP: Smith/ribonucleoprotein ellenes antitest

anti-SSA: Sjögren A antigén elleni antitest

anti-SSB: Sjögren B antigén elleni antitest

ASSD: anti-szintetáz szindróma

AZA: azathioprin

BMD: bone mineral density; csont ásványi anyag tartalom

BMI: body mass index; testtömeg-index

CADM: klinikailag amyopathiás dermatomyositis

CDASI: Cutaneous Dermatomyositis Disease Area and Severity Index

CK: creatine kinase; kreatin kináz

CRP: C-reactive protein, C-reaktív protein

CSA: cyclosporin A

CTX-I: I. típusú kollagén C-terminális telopeptid

Cyc: cyclophosphamid

DEXA: dual-energy X-ray absorptiometry, kettős energiájú röntgensugárzás abszorpciometria

DIP: distal interphalangeal joint; disztális interphalangealis ízületek

DM: dermatomyositis

DMARD: disease-modifying antirheumatic drugs, betegségfolyást módosító szerek

EDTA: etilén-diamin-tetraacetát

EMG: elektromyographia

ET-1: endothelin-1

FRAX: fracture risk assessment tool; törési kockázat becslés

GC: glükokortikoid

GIOP: glükokortikoid indukálta oszteoporózis

GOT: glutamát-oxálacetát-transzamináz

GPT: glutamát-piruvát-transzamináz

HAQ: Health Assessment Questionnaire

HMGCR: 3-hydroxi-3-methylglutaryl-coenzyme A reductase

IBM: inclusion body myositis, zárványtestes myositis

Ig: immunglobulin

IGF-1: insulin-like growth factor-1, inzulinszerű növekedési faktor

IIM: idiopathiás inflammatorikus myopathia

IL: interleukin

ILD: interstitial lung disease, intersticiális tüdőbetegség

IMNM: immun mediált nekrotizáló myopathia

IQR: interquartilis tartomány

IVIg: intravénás immunglobulin

JDM: juvenile (juvenilis) dermatomyositis

JM: juvenile (juvenilis) myositis

LDH: lactate dehydrogenase; laktát dehidrogenáz

MAA: myositis-associated antibody, myositis-asszociált antitest

MCP: metacarpophalangeal joints; metacarpophalangealis ízület

M-CSF: macrophage colony-stimulating factor, macrofág kolónia-stimuláló faktor

MDA-5: melanoma differentiation-associated gene 5

MDI: myositis damage index

MMF: mycophenolate mofetil, mikofenolát mofetil

MMT: manual muscle test, manuális izomerővizsgálat

MSA: myositis-specific antibody, myositis-specifikus antitest

MTX: methotrexát

NXP-2: nuclear matrix protein 2

OC: oszteocalcin

OP: oszteoporózis

OPG: oszteoprotegerin

PINP: I-es típusú kollagén propeptid

PCR: polimeráz láncreakció

PIP: proximal interphalangeal joints; proximális interphalangealis ízületek

PM: polymyositis

PPAR- γ : peroxisome proliferator-activated receptor-gamma; peroxiszóma proliferátor aktivátor gamma

PTH: parathyreoid hormon

RA: rheumatoid arthritis

RANKL: receptor activator of nuclear factor κ B ligand

mRNA: messenger ribonucleic acid, messenger ribonukleinsav

RTX: rituximab

RUNX2: runt-related transcription factor 2

SD: standard deviáció

SF-36: Short Form-36

SRP: signal recognition particle, szignál felismerő részecske

SLE: systemic lupus erythematosus, szisztémás lupus erythematosus

TBS: trabecular bone score

Tc: cytotoxikus T-sejtek

Th: helper T-sejtek

TIF1 γ : transcriptional intermediary factor 1 gamma

TNF: tumor nekrozis faktor

TRP: tranziens receptor potenciál

TSPL: thymic stromal lymphopoietin; thymus stroma limfopoietin

VAS: vizuális analóg skála

We: Westergren; vérsüllyedés-sebesség

WHO: World Health Organization

2. Bevezetés

Az idiopathiás inflammatorikus myopathiák szisztémás autoimmun betegségek, melyek heterogén klinikai és immunológiai sajátosságokkal rendelkeznek. Jellemzőjük a proximális izmok szimmetrikus gyengesége, az izomfájdalom, következményes immobilitás, dermatomyositis esetén karakterisztikus, gyakran viszkető bőrtünetek (Heliotrop rash, Gottron jel, Gottron papula, V-jel) jelenléte, valamint egyéb extramuszkuláris tünetek. A betegség kezelésében első vonalban glükokortikoidokat alkalmazunk 1 mg/testsúlykilogramm dózisban, de nagyon fontos ennek a mielőbbi csökkentése a számos mellékhatás miatt. A betegcsoportban előforduló többszervi érintettség, immobilizáció, valamint a hosszú távú szteroid terápia következményeképpen kialakuló generalizált osteoporózis, a csonttömeg megfogyatkozása, a csont mikroarchitektúra károsodása gyakori csonttörésekhez vezet, ami jelentősen rontja a betegek életminőségét. A glükokortikoidok analgetikus hatása miatt ezek a törések gyakran tünet nélkül, vertebralis törések formájában jelennek meg, melyek diagnosztikájához elengedhetetlen képalkotó vizsgálat elvégzése. Emellett egy másik, a betegek életminőségét jelentősen befolyásoló, sok esetben alulbecsült tünet a dermatomyositises betegek esetében a gyakran megjelenő, kínzó bőrviszketés. Ez ugyanis akadályt jelenthet a mindennapi tevékenységek elvégzésében, rossz alvásminőséghez vezet, sok esetben a negatív megítélés miatt társadalmilag is megbélyegzi a betegeket.

Mindezek miatt munkánk során igyekeztünk a myositises betegeknél ezt a két fontos manifesztációt mélyrehatóan tanulmányozni, hogy akár primer, akár másodlagos prevencióval, vagy egyéb kezelésekkel megoldást találhassunk a problémákra. Célunk volt a tanszékünkön gondozott IIM-es beteganyag körében a csonttörések rizikójának és a csigolyatörések előfordulásának gyakoriságát felmérni, és olyan klinikai vagy biokémiai prediktív markereket keresni, melyek összefüggésben lehetnek a csonttörésekkel. A bőrviszketés tekintetében vizsgáltuk a pruritus etiológiai tényezőit és olyan molekulákat kerestünk, amelyek szerepet

játszhatnak a dermatomyositis asszociált viszketés kialakulásában, ezáltal potenciális terápiás targetként szolgálhatnak a viszketés kezelésére.

3. Irodalmi áttekintés

3.1. Az Idiopathiás inflammatorikus myopathiák általános ismertetése

Az idiopathiás inflammatorikus myopathiák (IIM) immun-mediált krónikus gyulladással járó kórképek, mely leginkább a proximális izomzatot érintve progresszív és szimmetrikus izomgyengeséget, izomfájdalmat okoznak. A fájdalom és a gyengeség gyakran immobilitás kialakulásához vezethet. Emellett megjelenhet dermatomyositisre jellemző karakterisztikus bőrelváltozás, valamint extramuszkuláris és extraszkeletális érintettség is, mint például bőrviszketés, tüdőérintettség (1,2). A betegség kórlefolása eltérő sajátossággal bír, vannak monofázisos, krónikus progresszív lefolyású, illetve relapszusokkal, remissziókkal jellemezhető formák.

A polymyositis pathomechanizmusában fontos szerepet játszanak a macrophagok, az endomysealis infiltrációt okozó szenzitizált CD8⁺ cytotoxikus T-sejtek, az aktivált T-sejtek proliferációja, mely további macrophagokat és citokineket aktivál (IL-1 α , IL-1 β , TNF- α , IL-6), így alakítva ki a gyulladással járó képet. Dermatomyositis esetén a perivascularis infiltrációt okozó CD4⁺ T-helper sejtek, valamint a B-lymphocyták és szintén a macrophagok játszanak szerepet. Ebben az esetben a citokin és a humorális mechanizmusok az endothelsejtek necrosisát okozzák, emellett megfigyelhető angiopathia és krónikus ischemia is (1). A betegek szérumban 70-80%-ban találhatóak meg különböző autoantitestek, melyek kimutatása segíti a diagnózis felállítását, de szervi manifesztációkat prediktáló, illetve prognosztikai markereknek is tekinthetőek (3).

A klinikai tünetek között a szimmetrikus, proximális végtagizom gyengesége dominál, mely a betegek mindennapi tevékenységeit (lépcsőn járás, fésülködés) megnehezíti. A dermatomyositis általában akutabb módon kezdődik, valamint kifejezett bőrtünetekkel is jár: heliotrop rash, a szemhéjak lilás elszíneződése, melyet kísérhet periorbitális oedema (1. A

ábra); Gottron-papula, mely az MCP és PIP ízületek feletti vörhenyes, pirosas elszíneződés; Gottron-jel, a nagyízületek feletti vörhenyes macula (**1. B ábra**). Emellett bőrtünetként megjelenhet a ruhakivágásnak megfelelően megjelenő erythema (V-jel; **1. C ábra**), a tarkó erythemája (Sál jel), az antiszintetáz szindrómában előforduló szerelőkéz (mechanic's hand), valamint számos esetben teleangiectasiák, subcutan calcinosis, alopecia.



*A, Heliotrop rash és periorbitalis
oedema*



*B. Gottron-papulák az MCP, DIP és
PIP ízületek felett*



C. V-jel a ruhakivágásnak megfelelően

1. ábra: A dermatomyositis jellemző tünetei

A képek a betegek írásos beleegyezésével készültek és kerültek bemutatásra.

A betegségben gyakran láthatunk extramusculáris tüneteket. Leggyakrabban Raynaud-szindróma, arthritis, arthralgia, intersticiális tüdőbetegség fordul elő, de érintett lehet a gasztrointesztinális rendszer (dysphagia, csökkent motilitás, dysphonia), a szívizomzat

(ingerképzesi, -vezetési zavarok, myocarditis, szívelégtelenség). Emellett általános tünetek is jellemzően előfordulnak: rossz közérzet, fogyás, láz, anorexia, kimerültség (1,4).

A betegségnek több formáját különböztetjük meg. Klinikai, immuno-pathológiai és demográfiai jellegzetességek alapján a következő alcsoportok ismertek: polymyositis, nekrotizáló autoimmun myopathia, dermatomyositis, amyopathiás dermatomyositis, juvenilis dermatomyositis/polymyositis, zárványtestes myositis. Az utóbbi időben egyre gyakrabban alkalmazzuk a betegség szerológiai osztályozását, ami a betegek szérumában jelen lévő myositis specifikus, illetve myositis asszociált autoantitestek jelenlétén alapul. A myositis specifikus antitestek közé tartoznak az [1] anti-szintetáz antitestek (anti-Jo1, anti-PL-7, anti-PL-12, anti-OJ, anti-EJ, anti-KS, anti-HA, anti-ZO), [2] a nekrotizáló myopathiára jellegzetes anti-SRP és anti-HMGCR, valamint [3] a dermatomyositisre specifikus anti-Mi-2, anti-MDA5, anti-TIF-1- γ , anti-NXP2 és anti-SAE antitestek. Jellemzően a szérumszint általában korrelál a betegség aktivitásával, meghatározhatja a fenotípusos megjelenést, valamint szintje hónapokkal a betegség aktiválódása előtt már megnőhet. A myositis asszociált antitestek közé az anti-Pm-Scl, anti-SS-A vagy anti-SS-B, anti-U1RNP sorolható. Erre a csoportra az jellemző, hogy más szisztémás autoimmun betegségben, illetve overlap szindrómákban is megjelennek (1,3,5).

Az IIM diagnózisának felállításához a 2017-ben megjelent EULAR/ACR klasszifikációs kritériumrendszert alkalmazzuk. Különböző tényezők figyelembevételével egy pontrendszer segít a helyes diagnózis felállításában; az életkor, klinikai tünetek közül az izomgyengeség, a bőrtünetek, a nyelészavar, vagy a nyelőcső diszmotilitása, valamint laboratóriumi vizsgálatok (anti-Jo-1 antitest, CK, LDH, GOT, GPT), illetve, ha történt, akkor izombiopszia szövettani jellegzetességei alapján. Egy valószínűségi pontszámot kapunk végül, mely alapján beszélhetünk definitív (több, mint 90% a betegség fennállása), valószínű (55-90%) és lehetséges (<55%) IIM-ről. Ezzel a kritériumrendszerrel nagyobb szenzitivitással és specificitással tudjuk a diagnózist felállítani, mint a korábban alkalmazott Bohan és Peter

kritériumok alapján végzett módon. Ezen túlmenően az EULAR/ACR klasszifikációs kritériumrendszer lehetőséget ad arra, hogy ha a betegnek egyértelmű dermatomyositises bőrtünetei vannak, a diagnózis felállítása az izombiopszia elvégzése nélkül is megállapítható. Természetesen bőrtünetek hiánya esetén az izombiopszia elvégzése kötelező, egyrészt a myositist utánzó kórképek kizárása miatt, másrészt a pontos alcsoport meghatározása érdekében (pl. zárványtestes myositis), hiszen azok eltérő terápiás megközelítést igényelnek. (6,7)

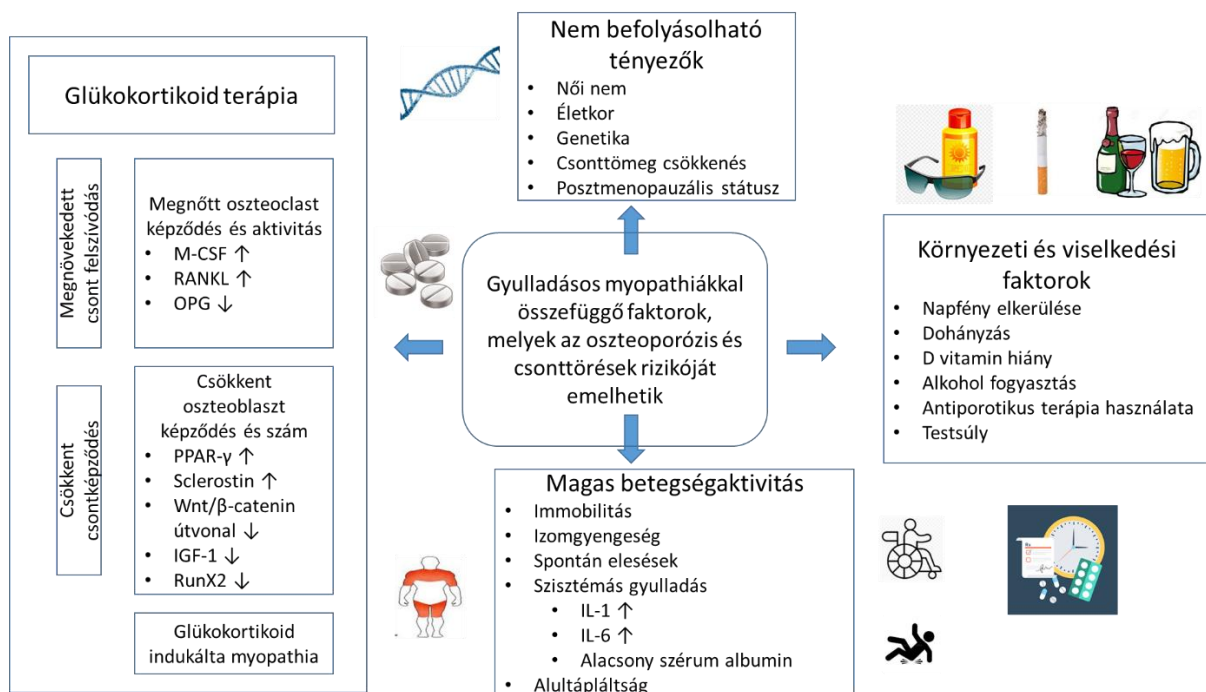
A betegség kezelésében elsődleges célunk az akut izomkárosodás, az ízületi kontraktúrák megakadályozása, a relapszusok megelőzése, ezáltal a betegek életminőségének javítása. Első vonalban glükokortikoidokat alkalmazunk, melyek erőteljes gyulladásgátló hatással rendelkeznek, hatásukra növekedik az izomerő, csökken a gyulladással járó oedema mértéke és az izomenzim szintek rendeződnek. Fontos azonban a dózis folyamatos csökkentése addig a legkisebb mértékig, mellyel fenntartható a remisszió a számos ismert mellékhatás kivédése érdekében. Ezért a szteroid terápia általában kiegészül valamilyen immunszuppresszív kezeléssel, leggyakrabban metotrexát, azatioprin, mikofenolát mofetil, ciklosporin-A vagy ciklofoszfamid adásával. Alkalmazhatunk továbbá intravénás immunglobulint (IVIG), illetve biológiai terápiát, azon belül is a rituximabot, ami a CD20+ B-sejteket gátolja. A gyógyszeres kezelés mellett nem szabad megfeledkezni a fizioterápiáról, és a gyógytorna kiemelkedő szerepéről, mely az izomerő fokozásához, az ízületek mozgásterjedelmének megtartásához szükséges. Több kutatás is az aerob, illetve rezisztenciaedzéssel kombinált aerob torna jótékony hatását támasztja alá (8–11).

A betegség 5 éves túlélése 80% feletti. Kedvezőtlen prognosztikai faktorok a férfi nem, az idős kor, az afro-amerikai rassz, valamint a dysphagia, dysphonia jelenléte, a cardiális érintettség, az anti-Jo-1 vagy az anti-SRP pozitívitás, illetve a késve kezdett kezelés.

3.2. Az oszteoporózis és az idiopathiás inflammatorikus myopathiák kapcsolata

A csonttrikulás (oszteoporózis) egy gyakori csontrendszeri betegség, melyet csökkent csonttömeg és a csontszerkezet romlása jellemez, ezáltal fokozott csonttöréshez vezet (12). Mivel az átlagéletkor és az idős populáció aránya folyamatosan növekszik, az oszteoporózis és a következményes csonttörés világszerte egészségügyi problémává vált (13,14). Széles körben ismert, hogy a reumatoid arthritis (RA) az egyik leggyakoribb oka a szekunder oszteoporózis kialakulásának. Az oszteoporózis okozta csonttörések meghatározó fontossággal bírnak a betegek funkcionális státuszában és életminőségében. A csontvesztés pathogenezise az autoimmun betegségekben több tényezőtől is függ. A szérumban és szövetekben megnő a gyulladáskeltő mediátorok mennyisége, ami az osteoblasztok, T-limfocyták és szinoviális fibroblasztok megnövekedett RANK ligand (receptor activator of nuclear factor kappa-B) expressziójához vezetnek. A RANKL/RANK kötődése az oszteoclasztok képződésének, érésének és működésének alapvető eleme. Más, nem elhanyagolható ok a különböző, csonttömeget negatívan befolyásoló faktorok együttműködése: étrendi sajátosságok (csökkent kalcium és D3 vitamin bevitel), csökkent izomtömeg, izomerő és funkcionális kapacitás, immobilizáció, csökkent intesztinális kálium felszívódás, csökkent szexuális hormonszintek, napfény kerülése, napvédő krémek használata, és nem utolsósorban a glükokortikoidok (GC) alkalmazása (15–21). A krónikus GC használat csökkent kalcium felszívódáshoz, megnövekedett vesén keresztüli kalcium veszteséghez vezet, szekunder mellékpajzsmirigy túlműködést, csökkent nemi hormon szinteket okoz. Jellemző az oszteoblasztok számának és funkciójának csökkenése, ezáltal megnövekedik a csontfelszívódás és csökken a csontépülés (22,23). Rheumatoid arthritisben a szisztémás oszteoporózis lokális csont felszívódással jár együtt, ami a gyulladásos szinovitisz következménye. Idiopathiás inflammatorikus myopathiás betegekben a csonttörések oka multifaktoriális (**2. ábra**). A dermatomyositises bőrtünetek fényérzékenyek, ezért a betegeket az UV-A és UV-B sugárzás kerülésére, és a napfényvédő

krémek alkalmazására figyelmeztetjük, ami elégtelen D3 vitamin-ellátottsághoz vezethet. Az immobilitás szintén fontos oka a csontvesztésnek, mert a csökkent mechanikai terhelés növeli az oszteoclastok aktivitását és csökkenti az oszteoblasztok tevékenységét, ezáltal a csont metabolizmus a formáció helyett a felszívódás irányába tolódik el. Hosszú távon ez vezet a csont mikrostruktúrájának a károsodásához és végül a megnövekedett törékenységhöz, megnövekedett morbiditást és mortalitást eredményezve (24–26). A gyulladásos citokinek (IL-1, IL-6, TNF- α) a betegek szérumban emelkedtek (27,28), ami szintén az oszteoclastok működését stimulálja, míg az oszteoblaszt aktivitást csökkenti (29).



2. ábra Az osteoporózis és csonttörések pathogenezise idiopathiás inflammatorikus myopathiás betegekben

M-CSF: macrophage colony-stimulating factor, RANKL: receptor activator of nuclear factor κ B ligand, OPG: oszteoprotegerin, PPAR- γ 2: peroxisome proliferator-activated receptor-gamma 2, IGF: insulin-like growth factor-1, RUNX2: runt-related transcription factor 2, IL-1: interleukin 1, IL-6 interleukin 6

A csigolyatörések fontos, de sok esetben aluldiagnosztizált következményei az oszteoporózisnak. Lehetnek tünetmentesek is, ami tovább nehezíti a felismerését, így akár évekig észrevétlen maradhat. Klinikai megfigyelések alapján a több, mint 3 éven át szteroid terápiaiban részesülő betegek 30%-a valamilyen oszteoporotikus törést szenved el. Ezen túlmenően irodalmi adatok azt mutatják, hogy a polymyositises / dermatomyositises betegek szignifikánsan alacsonyabb csont ásványi tartalommal rendelkeznek a csípőcsont és a lumbalis gerinc területén az egészséges, korra és nemre illesztett populációhoz viszonyítva (21,30).

Az oszteoporózis diagnózisának felállításában elsődleges szerepe a perifériás és axiális kettős energiájú röntgensugárzás elnyelődésen alapuló DEXA vizsgálatnak van. Kétdimenziós mérés után kapjuk meg a csont ásványi anyag sűrűségét (BMD) g/cm^2 -ben kifejezve. A csonttömeg az életkor előrehaladásával csökken, ennek a csökkenésnek a mértékét a T-score és Z-score statisztikai számjelekkel fejezzük ki. A T-score a fiatalkori átlagos legmagasabb csonttömegtől való eltérés standard deviációja. Az 50 év feletti férfiak és a menopauza utáni nők esetén használjuk a diagnosztikában. A -1 és -2,5 közötti értéknél oszteopéniáról, a -2,5 alatti értéknél oszteoporózisról beszélünk. A Z-score a kornak és nemnek megfelelő átlag csonttömegtől való eltérés standard deviációban kifejezve, általában gyermekkorban és premenopauzában alkalmazzuk. Nemrég fejlesztették ki a trabecularis csont score (TBS) analitikai lehetőségét, mely a trabecularis csontállomány arányát jellemezve igyekszik a csonttörések kockázatának becslésének javításában.

A csonttörések rizikójának becslésében napjainkban több kalkuláció is elérhető, például a qFracture, mely az Egyesült Királyságban került kifejlesztésre, vagy a Garvan, ami Ausztráliához köthető. A legszélesebb körben elfogadott és alkalmazott becslés viszont a Kanis és munkatársai által 2008-ban kifejlesztett algoritmus, a Fracture Risk Assessment Tool (FRAX®), mely az oszteoporotikus törések 10 éven belüli előfordulásának valószínűségét mutatja (31). A FRAX a számítás során figyelembe veszi a csonttörések során releváns

rizikófaktorokat, mint például a rheumatoid arthritis jelenléte, ugyanakkor a myositis jelenlétét nem (3. ábra). A speciális rizikófaktorok (életkor, nem, súly, magasság, korábbi törések, szülőknél előforduló csípőcsont törés, dohányzás, glükokortikoid terápia, rheumatoid arthritis, másodlagos oszteoporózis, több, mint 3 egység napi alkoholfogyasztás, combnyak BMD) megadása után az algoritmus megadja a csípőcsont törés, és egyéb csonttörések (major törések; gerinc, alkar, váll) 10 éves valószínűségét. A számítás során lehetőség van a betegek BMD vagy T-score eredményeinek megadására, de a kalkuláció elvégezhető ezen adat megadása nélkül is.

Az eredeti FRAX számításban a GC alkalmazása csak egy igen/nem tényezőként szerepel. Tudjuk ugyanakkor, hogy az oszteoporózis szempontjából nem mindegy, hogy milyen dózisban alkalmazzuk a szteroid kezelést. Éppen ezért, 2011-ben Kanis és munkatársai által kiegészült a FRAX becslés a szteroid dózissal való korrekció lehetőségével, mely során az életkor és a napi prednisolon ekvivalens dózis megadásával (2,5 mg/nap alatti; 2,5-7,5 mg/nap közötti; vagy 7,5 mg/nap feletti) mind a két töréscsoportban -15%-tól akár +40%-ig módosulhat a törési valószínűség (32). Ez a számítási mód ugyanakkor nincs elterjedve a mindennapi gyakorlatban.

Calculation Tool

Please answer the questions below to calculate the ten year probability of fracture with BMD.

Country: Hungary Name/ID: [About the risk factors](#)

Questionnaire:

1. Age (between 40 and 90 years) or Date of Birth
Age: Date of Birth: Y: M: D:

2. Sex Male Female

3. Weight (kg)

4. Height (cm)

5. Previous Fracture No Yes

6. Parent Fractured Hip No Yes

7. Current Smoking No Yes

8. Glucocorticoids No Yes

9. Rheumatoid arthritis No Yes

10. Secondary osteoporosis No Yes

11. Alcohol 3 or more units/day No Yes

12. Femoral neck BMD (g/cm²)
Select BMD

3. ábra: Frax-score on-line kérdőíve

<https://frax.shef.ac.uk/FRAX/tool.aspx?country=27>

3.3. A viszketések általános összefoglalása

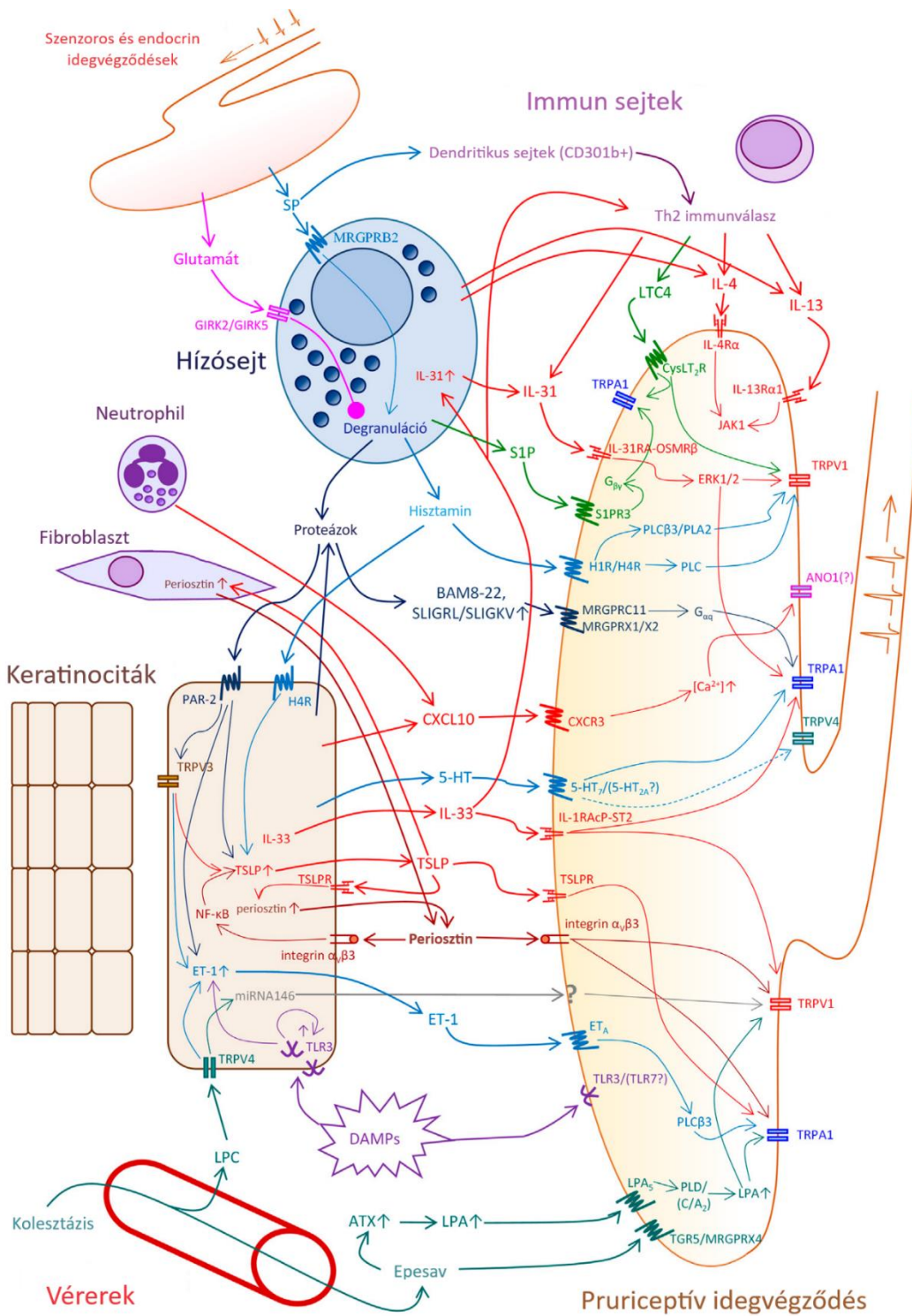
A viszketéseket négy kategóriába sorolhatjuk a különböző mechanizmusok és klinikai megjelenések alapján: [1] pruriceptív, mely a bőrben generálódik lokális pruritogének által, kiválthatja rovarcsípés, növény, bőrirritáció, vagy krónikus viszketést okozó gyulladós bőrbetegségek; [2] neurogén, mely szintén a periférián indul, de a pruritogén mediátorok egy központi forrásból erednek, ezek szisztémás betegségekhez köthetőek, mint például a veseelégtelenség, májelégtelenség, vagy immunológiai betegségek; [3] neuropathiás, amikor a viszketés az érzékelő idegrendszer károsodása miatt jön életre, például neuropathia, idegkompresszió vagy központi idegrendszeri tumor; és végül a [4] pszichogén, pszichiátriai betegségekhez társultan (33).

Az elmúlt évtizedekben az akut viszketés molekuláris mechanizmusának megismerése sokat fejlődött, azonban a krónikus viszketés továbbra sem teljesen tisztázott (34–36). A viszketés létrehozásában a bőr pruriceptív rostjainak van szerepe, melyek endogén és exogén viszketést kiváltó mediatorok hatására a bőr idegvégződéseiben akciós potenciált hoznak létre (mely a fájdalomérzésben is szerepet játszik), majd a hátsó gyöki ganglionokban található neuronokon át a megfelelő receptorok aktivációja által kiváltják a viszketés érzését. Azt feltételezik, hogy a pruriceptív rostok a fájdalomérzők egy alcsoportja, melyek szelektíven aktiválódnak a viszketési stimulusokra (37). Ezt támasztja alá, hogy a TRPV1 (transient receptor potential vanilloid 1) receptor agonista túladagolásával, vagy genetikai ablációjával mind a fájdalom, mind a viszketés érzékelése drámaian redukálódik (38). Jelenleg is kutatások zajlanak a folyamatokban részt vevő molekulák azonosítására, melyek a viszketést érzékelő neuronokból felszabaduló speciális neurotranszmitterek lehetnek, például gasztrin felszabadító peptid (gastrin releasing peptide), vagy natriuretikus polipeptid (natriuretic polypeptide b) (33).

Humán mintákban a pruriceptív rostokat elektrofiziológiai tulajdonságaik alapján is lehet jellemezni (39). A bőrben lévő nem mielinizált C rostok mechanoszenzitív receptorokat tartalmaznak, melyek mechanikai, kémiai és hő stimulusra reagálnak, valamint kisebb számban előfordulnak mechanikai ingerre érzéketlen rostok is, ahová a hisztaminra reagáló idegvégzések is tartoznak (40). A további jelátviteli folyamatokban nagy szerepet tulajdonítanak az ion csatornáknak, köztük is a TRP (transient receptor potential) család tagjainak (41,42).

Újabb kutatások azt igazolták, hogy nem minden esetben az idegvégzések szintjén indul a viszketés kialakulása, hanem a bőrben lévő egyéb sejtek által termelt mediátorok is kiválthatják. Ezek közé tartoznak a keratinociták, melyek különböző receptorokat fejeznek ki (PAR2, TLR3, hisztamin receptorok, és TRP-csatornák receptorait is). Nem tudjuk pontosan még a háttérben végbemenő mechanizmusok pontos útvonalát, de azt feltételezik, hogy két

alapvető receptor típus van. Az egyik a barrier képzésben szerepet játszó molekulák receptorai, ez magyarázza azt, hogy ha sérül a barrier, akkor is tapasztalhatunk viszketést, például vízveszteség vagy száraz bőr esetén, és olyanok, melyek különböző faktorokat szekretálnak, amik az idegvégződések aktiválásával a korábban leírtak megfelelően okoz viszketést (33,43). A másik nagy sejtcsoport az immunsejtek, közülük kiemelkedő a hisztamin termelő hízósejtek szerepe H1 és H4 receptorok aktiválás keresztül (33,44) (**4. ábra**).



4. ábra A viszketés érzetének kialakulása a bőrben

(Forrás: Szöllősi AG, Oláh A, Lisztes E, Griger Z, Tóth BI. Pruritus: A Sensory Symptom Generated in Cutaneous Immuno-Neuronal Crosstalk. *Front Pharmacol.* 2022 Mar 7;13:745658. doi: 10.3389/fphar.2022.745658.)

5-HT: szerotonin, 5-HT_{2A/7}: szerotonin receptor_{2A/7}, ANO1: anoctamine 1, ATX: autotaxin, CXCL10: C-X-C motif chemokine ligand 10, CXCR3: C-X-C motif chemokine receptor 3, DAMPs: damage associated molecular patterns, CysLT2R: cysteinyl leukotriene receptor 2, ERK1/2: extracellular signal-regulated kinase 1/2, ET-1: endothelin 1, ETA: endothelin receptor A, GIRK2/5: glutamate ionotropic receptor kainate type subunit 2/5, IL-13R α 1: Interleukin 13 receptor, alpha 1, IL-1RAcP-ST2: IL-1 receptor accessory protein - ST2 heterodimer, IL-31RA-OSMR β : IL-31 receptor A- oncostatin Mreceptor β heterodimer, IL-4R α : interleukin 4 receptor, JAK1: Janus kinase 1, LPA: lysophosphatidic acid, LPA5: lysophosphatidic acid receptor 5, LPC: lysophosphatidylcholine, LTC4: cysteinyl leukotriene C4, MRGPRB2/C11/X1/X2/X4: mas-related G-protein-coupled receptor B2/C11/X1/X2/X4, NF- κ B: nuclear factor kappa-lightchain- enhancer of activated B cells, PLD/C/C β 3/A2: phospholipase D/C/C β 3/A2, S1P: sphingosine 1-phosphate, S1P3R: sphingosine 1-phosphate receptor 3, SP1: substance P, TGR5: G-protein-coupled bile acid receptor 1 (Takeda G protein-coupled receptor 5), TLR3/7: toll-like receptor 3/7, TRPA1/V1/V3/ V4: transient receptor potential Ankyrin 1/Vanilloid 1/Vanilloid 3/Vanilloid 4, TSLP: thymic stromal lymphopoietin, TSLPR: thymic stromal lymphopoietin receptor.

3.4. A viszketés és a szisztémás bőrbetegségek, köztük a dermatomyositis kapcsolata

Irodalmi adatok alapján a bőrviszketést okozó leggyakoribb betegségekben az alábbi molekulák játszhatnak fontos szerepet: IL-31 és TSL atópiás dermatitisben, IL-17, IL-22 és PPAR- γ a pszoriázisban, IL-33 kontakt dermatitisben és IL-31 dermatomyositisben. Dermatomyositisben kérdőívek alapján a betegek nagy része tapasztal viszketést, mely szignifikánsan befolyásolja az életminőségüket (45), és irodalmi adatok alapján ezek a betegek nagyobb arányban szenvednek bőrviszketéstől, mint a szisztémás lupus erythematosusos betegek, és a viszketés súlyosabb fokú, mint psoriasisban, atópiás dermatitisben, Darier-kórban vagy vitiligóban (46,47).

A viszketés klinikai kezelése az egyik legnagyobb kihívás a mindennapi bőrgyógyászati gyakorlatban (48). A gyulladással járó bőrbetegségekhez társuló akut és krónikus viszketésben szerepet játszó kulcsmolekulák az endothelin-1 (ET-1), interleukin 31 (IL-31), interleukin 6

(IL-6), interleukin 17 (IL-17), interleukin 33 (IL-33), tumor nekrozis faktor α (TNF- α), thymus stroma limfopietin (TSLP), és peroxiszóma proliferátor aktivátor γ (PPAR- γ), melyek képesek közvetlenül vagy közvetetten aktiválni az idegvégződéseket. Egerekben kimutatták, hogy a TNF- α meghatározó szerepet játszik az akut és krónikus viszketés kialakulásában, ezért ezen molekulák célzott terápiája jótékony lehet a viszketés kezelésében (49). További kutatások pszoriázisban PPAR- γ agonisták alkalmazásával értek el csökkenést a viszketésben (50).

Az ioncsatornák a szenzoros neuronok kezdeti depolarizációjában játszanak szerepet, ezáltal felmerül a szerepük a viszketés érzésének felerősítésében is. A leginkább tanulmányozott ion csatornák a tranziens receptor potenciál (TRP) családba tartoznak, és szignifikáns átfedést mutatnak a fájdalomérzés kialakulásában szerepet játszó csatornákkal (33). Ez magába foglalja a tranziens receptor potenciál vanilloid 1 (TRPV1), tranziens receptor potenciál ankyrin 1 (TRPA1), és más TRP tagokat. A fent említett viszketésben szerepet játszó több mediátor is kapcsolatban van a TRP-csatornákkal.

Dermatomyositisben a viszketés érzékelése és a TRP ion csatornák, TNF- α , PPAR- γ és más molekulák közötti kapcsolat kevésbé vizsgált, és ritkák a primer humán bőrmintákból származó adatok.

4. Célkitűzések

Jelen munkánk során a tanszékünkön gondozott beteganyagból egy keresztmetszeti megfigyeléses vizsgálat során a következő kérdésekre kerestük a választ:

1. A csonttörés kockázat és csigolyatörések előfordulásának vizsgálata során:

- Milyen arányban fordul elő az alacsonyabb BMD, a csigolyatörés és a magas csonttörés kockázat a myositises betegek között, összehasonlítva egy rheumatoid arthritises betegcsoporttal?
- Milyen rizikótényezők hozhatóak összefüggésbe a magasabb törési kockázattal myositisesben és rheumatoid arthritisesben?
- Hogyan befolyásolja a csigolyatörés a betegek fizikai funkcióját és életminőségét?

2. A dermatomyositis asszociált viszketés feltérképezése során:

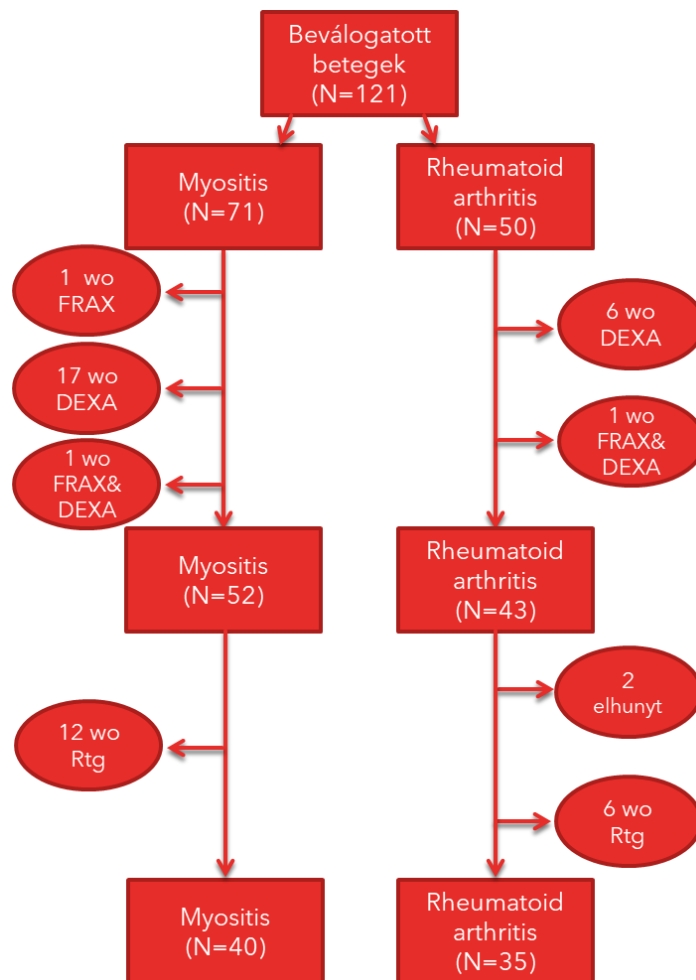
- Van-e kapcsolat a viszketés és a bőrtünetek aktivitása között dermatomyositises betegekben?
- Milyen módon és mely dermatomyositis asszociált citokinek és gyulladásos mediátorok járulnak hozzá a viszketés kialakulásához?
- Mely pruritogén molekulák expressziós mintázata mutat összefüggést a viszketéssel és a betegség aktivitással dermatomyositises betegek bőrmintáiban?

5. Betegek és módszerek

5.1. A csonttörés kockázat és csigolyatörések előfordulásának vizsgálata

Kutatásunk során a Debreceni Egyetem Klinikai Központ Klinikai Immunológiai Tanszékén gondozott myositis és rheumatoid arthritises betegek adatait dolgoztuk fel retrospektív módon 2017. január és 2018. június között. A betegek a klinikai vizsgálatunkba beleegyezésüket adták, és megkaptuk az etikai engedélyeket. A beválasztás során kritérium volt a definitív vagy valószínű idiopathiás inflammatorikus myopathia diagnózisa a Bohan és Peter, valamint az EULAR/ACR myositis kritériumrendszer alapján és a rheumatoid arthritis diagnózisa a 2010-es American College of Rheumatology-European League Against Rheumatism (ACR-EULAR) klasszifikációs kritériuma alapján. A két betegség esetén nem volt beválasztáskor szempont a betegségfennállási idő és a kezelés (különösen a kumulatív szteroid dózisok) egymáshoz illesztése, a betegeket folyamatosan válogattuk be. Azok a betegek, akiknél a csontanyagcserét befolyásoló egyéb tényező állt fenn, kizárásra kerültek: csont ásványi anyag tartalmát befolyásoló gyógyszerek szedése (biszfoszfonát, thiazid típusú diuretikum, antikoaguláns, görcsoldó, gliazon, stb), kivéve D3 vitamin és calcium pótlás, valamint másodlagos osteoporosis, és malignus alapbetegség.

Összesen 121 beteg került bevonásra, melyből 26 beteg került kizárásra valamilyen fennálló kizárási kritérium, vagy hiányzó BMD és/vagy FRAX adat miatt (**5. ábra**).



5. ábra: Betegpopulációnk változása

wo: without, nélkül, rtg: röntgen

5.1.1. Rutinlaboratóriumi vizsgálatok

A rutinlaboratóriumi vizsgálatok során kalcium, alkalikus foszfatáz, C-reaktív protein (CRP), thyroidea stimuláló hormon, szérum totál 25-OH-D vitamin szintek, csont anyagcsere markerek: parathyreoid hormon (PTH), oszteocalcin (OC), I. típusú kollagén C-terminális telopeptid (CTX-I) meghatározása történt meg. A vérvételek éhgyomorrra történtek. A PTH, OC és CTX-I szintek elektrokemiluminescens immunoassay segítségével (Roche Diagnostics GmbH, Mannheim, Németország), míg a plazma totál 25-OH-D szint meghatározás CLIA módszerrel történt a DiaSorin Liaison XL műszeren a Debreceni Egyetem Klinikai Központ

Laboratóriumi Medicina Intézetében. Az interassay szórástényező <7% a parathormon esetében (alsó detekciós limit: 0.127 pmol/L, felső detekciós limit: 530 pmol/L), <4% az oszteocalcin esetében (alsó detekciós limit: 0.5 µg/L, felső detekciós limit: 300 µg/L) és <7% a CTX-I esetében (alsó detekciós limit: 0.010 µg/L, felső detekciós limit: 6 µg/L).

5.1.2. Csont ásványi tartalom meghatározása

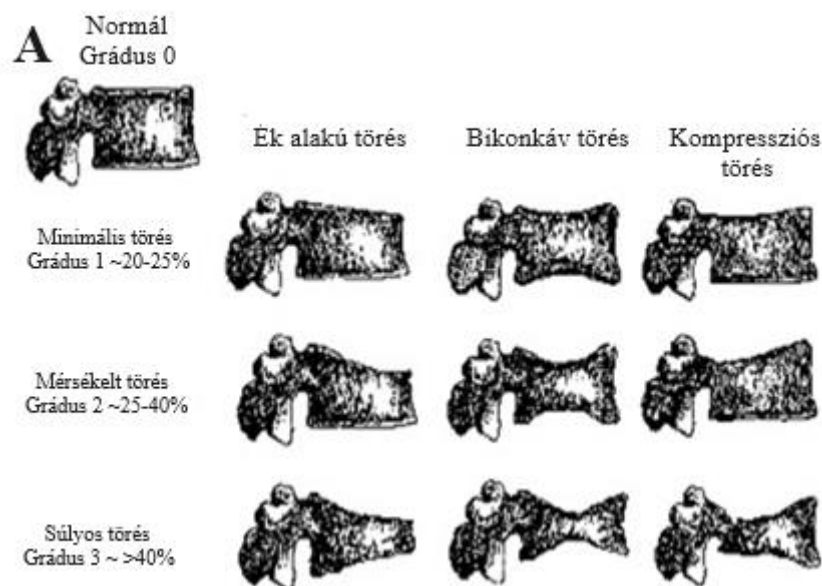
A csontok ásványi anyag tartalmát (BMD) kettős energiájú röntgensugárzás (DEXA) segítségével mértük a lumbalis gerincen (L1-4 csigolyák), és a bal femurnyakon. A felvételek DPX Pro csont denzitométerrel készültek (GELunar Radiation Corporation, Madison, WI, USA). Azoknál a betegeknél, akiknél volt korábbi csípőcsonttörés, csípő protézis került beültetésre, vagy súlyos ízületi destrukció volt megfigyelhető, a jobb femurnyakon történt a mérés. Az oszteoporózis és oszteopénia diagnózisát a World Health Organization (WHO) Study Group definíciója alapján állítottuk fel (51).

5.1.3. Alkalmazott kérdőívek

FRAX, Health Assessment Questionnaire (HAQ) és Short Form 36 (SF-36) kérdőíveket személyes találkozás alkalmával töltöttük ki minden beteggel. A <http://www.shef.ac.uk/FRAX®> web-alapú algoritmus segítségével mértük a betegek FRAX score-ját, a magyarországi populációra vonatkoztatva. A rizikófaktorok megadásával minden beteg esetében megkaptuk a 10 éves törési valószínűséget a csípőcsont és egyéb csonttörések vonatkozásában (major törések; gerinc, alkar, váll). A betegek életminőségét, a mentális egészségét magyarországi populációra validált SF-36 kérdőívvel (52), a fizikai funkciót pedig HAQ kérdőív (53) segítségével mértük fel.

5.1.4. A thoracolumbalis gerinc röntgen vizsgálatok értékelése

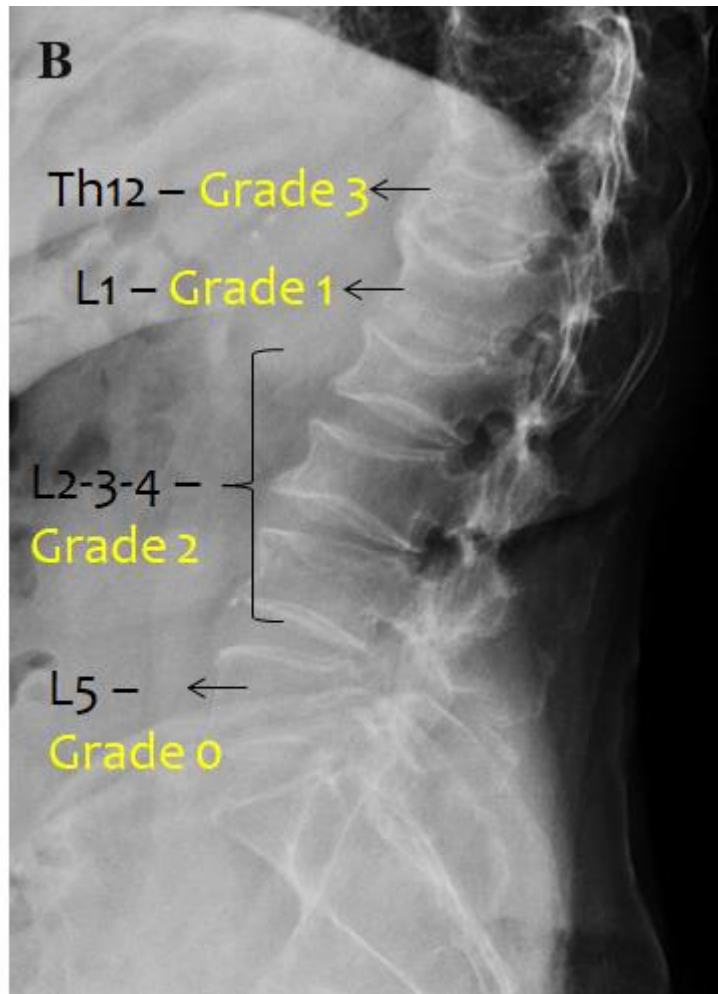
A csigolyatörések előfordulását kétirányú (anteroposterior és laterális) thoracalis és lumbalis gerinc röntgen vizsgálattal mértük fel. Összesen 40 myositises és 35 RA-s beteg vizsgálata készült el. A röntgenfelvételeket Genant szemi-quantitatív módszerrel elemezve mértük fel a csigolyatörések előfordulási gyakoriságát (54): a csigolyák alakja (ék, konkáv, nyomott) és a csökkent anterior-posterior vagy középső csigolyatest magasság (grade 0: nincs a magasságban redukció; grade 1: minimális törés, 20–25% magasságcsökkenés; grade 2: mérsékelt törés, 25–40% magasságcsökkenés; és grade 3: súlyos törés, nagyobb, mint 40% magasságcsökkenés) által (6. A és B ábra).



6. ábra A Genant-szemikvantitatív módszer

Genant szemi-kvantitatív klasszifikáció

(forrás: Genant HK, Wu CY, van Kuijk C, Nevitt MC. Vertebral fracture assessment using a semiquantitative technique. J Bone Miner Res. 1993 Sep;8(9):1137-48.)



6. ábra B Genant-szemikvantitatív módszer

Egyik betegünk reprezentatív thoracolumbalis gerinc röntgen képe

5.1.5. Statisztikai elemzések

Statisztikai elemzéseket az SPSS szoftver segítségével végeztük el (26-os verzió, IBM Corp., Armonk, NY, USA). Az eloszlásvizsgálat folyamatos változók esetén Shapiro-Wilk teszttel történt. A normál eloszlású folytonos változókat átlag és standard deviáció (SD) segítségével írtuk le, a kategórikusan változó adatokat frekvenciával (esetszám) és százalékkal jellemeztük. A csoportok összehasonlításakor független mintás T-tesztet vagy Mann-Whitney

tesztet alkalmaztunk az eloszlás függvényében. Spearman korrelációval többváltozós adatokat vizsgáltunk, Fisher-féle egzakt teszttel pedig kétváltozós adatokat. A csigolyatörések rizikófaktorainak felméréséhez Wilks-tesztet használtunk. Többváltozós lineáris regresszió segítségével vizsgáltuk a HAQ és SF-36 kérdőívekre ható faktorokat. A 0,05 alatti p-értéket tekintettük statisztikailag szignifikáns eredménynek.

5.2. A dermatomyositis asszociált viszketés vizsgálata

Kutatásunk második részében a Debreceni Egyetem Klinikai Központ Klinikai Immunológiai Tanszékén gondozott 17 dermatomyositises beteg vizsgálatát végeztük el 2017. február és 2021. szeptember között. A betegek a klinikai vizsgálatunkba beleegyezésüket adták, és megkaptuk az etikai engedélyeket. A beválasztási kritérium volt a definitív vagy valószínű dermatomyositis diagnózisa Bohan és Peter, vagy a 2017-es EULAR/ACR klasszifikációs kritérium alapján, aktív bőrtünetekkel. A tumor-asszociált dermatomyositis vagy más viszketéssel összefüggő kórképek (kolesztatikus májbetegség, infekció, krónikus veseelégtelenség, vagy más szisztémás bőrbetegség) kizárásra kerültek.

A dermatomyositis betegségaktivitását vizuális analóg skála (VAS), a bőrtünetek aktivitását pedig a dermatomyositisben alkalmazott súlyossági score részeként ismert CDASI (Cutaneous Dermatomyositis Disease Area and Severity Index) segítségével kerültek felmérésre (55). A CDASI aktivitás egy 0-100 közötti pontszám, a károsodási index pedig 0-32 közötti. Az izomgyengeséget manuális izomerő vizsgálattal (manual muscle test - MMT) mértük fel.

A viszketés súlyosságát 5-D viszketési skálával (56) vizsgáltuk (5-25 közötti pontszám), melyet 3 csoportra osztottunk a további vizsgálatokhoz: nincs, vagy enyhe a viszketés [5-10], mérsékelt viszketés [11-15], és súlyos viszketés [16-25].

Laborvizsgálatok során kreatin kináz (CK), laktát dehidrogenáz (LDH), aszpartát-aminotranszferáz (AST/GOT), glutamát-piruvát transzamináz (ALT/GPT), C-reaktív protein (CRP), vérsüllyedés (erythrocyte sedimentation rate - ESR) és kreatinin szintek kerültek meghatározásra.

5.2.1. Bőrbiopszia

A 17 betegtől egy aktív bőrterületről (erythematosus terület) és egy nem aktív területről 4-4 mm-es punch-biopsziás mintát vettünk (7. ábra). Az aktív lezióból vett minták 14 beteg esetén a hát felső régiójából származnak, 2 betegnél a felkarból és egy betegnél a felső comb laterális részéből. A nem lézionális mintákat dermatomyositiszes tünetektől mentes, de a fenti anatómiai területeknek megfelelő pozícióból vettük. A mintákat ezt követően 2 részre vágva egyik részüket real-time kvantitatív PCR vizsgálatra (szöveti homogenizáció, totál RNS izoláció, real-time kvantitatív PCR), másik részüket pedig immunhisztokémiai vizsgálatra használtuk fel.



7. ábra Bőrbiopsziás mintavétel

Egyik betegünk reprezentatív képe a felkarból vett bőrbiopszia előtt és után.

5.2.2. Valós idejű kvantitatív polimeráz láncreakció (RT-qPCR)

A PCR vizsgálatok a Debreceni Egyetem Élettani Intézetében történtek LightCycler 384 System készülék segítségével (Roche, Bazel, Svájc). A teljes RNS izolálása TRIzol reagenssel történt (Life Technologies Corporation, Foster City, CA, USA), majd a gyártó protokollja alapján rekombináns RNase-free DNase-1 kezelést végeztünk (Life Technologies), ezáltal a genomi DNS szennyeződésekkel elimináltuk. A következő lépés során a teljes RNS-ből 1 µg high-capacity cDNA kit (Life Technologies, USA) segítségével cDNS-t állítottunk elő. A vizsgálatban szereplő gének (TRPV1, TRPV2, TRPV3, TRPV4, TRPM2, TRPM3, TRPC1, TRPC6, TRPA1, TNF- α , PPAR- γ , IL-6, and IL-33) amplifikációja specifikus TaqMan primerrel és próbával történt TaqMan Gene Expression Master Mix protokoll (Life Technologies, USA) alkalmazásával. Belső kontroll mind a lézionális és nem lézionális minta esetén a gliceraldehid-foszfát-dehidrogenáz (GAPDH) expresszió szintje volt. Az aktív dermatomyositis betegekben vételezett bőrbioptizás mintákból elvégzett Q-PCR eredmények értékelése során minden beteg esetében a lézionális minták eredményeit ugyanazon beteg nem lézionális mintájának eredményeire normáltuk.

5.2.3. Immunhisztokémia

Az immunhisztokémiai vizsgálatok a Debreceni Egyetem Kenézy Gyula Campus Patológia Osztályán történtek. A vizsgálat során az IL-6 (Novus Biologicals, Littleton, USA), IL-33 (Boster Biological Technology, CA, USA), TNF- α (Sigma-Aldrich, MO, USA), és PPAR- γ (LifeSpan BioSciences, WA, USA) jelenlétét vizsgáltunk formalinnal fixált paraffinba ágyazott bőr metszeteken. Összesen 15 beteg mintáját dolgoztuk fel. Az immunreakciót ugyanazon beteg lézionális és nem lézionális bőrmintáin végeztük el. A procedúra során 4 µm-es vékony metszeteket vágunk le a paraffinba ágyazott blokkokból és az antigénfeltárás hőindukcióval történt a lemezeken. Az IL-6 epitópok 1mM EDTA bufferből (pH 8) lettek

kinyerve, és 20 percig 700 W-on mikrohullámmal kezeltük. Az IL-33, a TNF- α és a PPAR- γ kinyerése EnVision FLEX Target Retrieval Solution High pH (DAKO, Glostrup, Dánia) segítségével 95 C-os 30 perces fürdőben történt. Az endogén peroxidáz aktivitás blokkolására 10 percig 3%-os H₂O₂ oldatot használtunk. A blokkolás után a szövetszeleteket szobahőmérsékleten inkubáltuk a primer antitesttel (DAKO, Glostrup, Dánia): IL-6 (egér, klón: OTI3G9, 1:100, 60 perc), IL-33 (egér, klón: 12B3C4 1:100, 60 perc), TNF- α (egér, klón: M1-C4, 1:300, 60 perc), és PPAR- γ (egér, klón: 8D1H8F4, 1:75, 60 perc). Ezt követően a szeleteket szobahőmérsékleten 30 percig sötétben inkubáltuk másodlagos immunjelölés és előhívás céljából EnVision FLEX Labeled polymer-HRP anti-nyúl és anti-egér rendszerben (DAKO, Glostrup, Dánia), valamint 3,3'-diaminobenzidine (DAB) segítségével. A sejtmagok festése hematoxilinnel történt és a szövetszeletek pedig fedőmédiával kerültek lefedésre (Histolab, Göteborg, Svédország). Egészséges bőr szeletek szolgáltak a festési eljárás optimalizálásához pozitív kontrollként az IL-6, IL-33 és PPAR- γ detektálásához, a TNF- α expressziójának validálásához pedig colitis ulcerosával diagnosztizált vastagbél mintát alkalmaztunk. Negatív kontrollt a primer antitest kihagyásával nyertünk minden esetben.

Az expressziók szemikvantitatív analizálásához ImageJ 1.48v szoftvert használtunk. Két független, a minták státuszát nem ismerő vizsgáló mérte le és pontozta minden minta esetében az átlagos festődési intenzitást, figyelembe véve a különböző sejttípusokat. Az értékelés során 0 esetben nem volt festődés, 1: gyenge festődést, 2: mérsékelt intenzitást és 3: erős festődést jelentett. Eltérő pontozás esetén ismételt vizsgálat és konszenzus alapján került megállapításra a pontszám. Ezt követően az eredmények „dot plot” diagram segítségével kerültek ábrázolásra, ahol minden egyes pont a festődési intenzitást reprezentálja egy beteg bőrmintájánál.

5.2.4. Statisztikai elemzések

Statisztikai vizsgálatok SPSS szoftver segítségével történtek (28-as verzió, IBM Corp., Armonk, NY, USA). A normalitás eloszlásának vizsgálatához a folytonos változóknál Shapiro-Wilk tesztet alkalmaztunk. Normál eloszlás esetén az adatokat átlag és standard deviáció (SD) formájában tüntettük fel, minimum és maximum értékekkel. A nem normál eloszlású adatokat mediánnal és interquartilis tartománnyal (IQR), a kategorikus adatokat frekvenciával (esetszám) és átlaggal jellemeztük. Wilcoxon egzakt teszttel vizsgáltuk a génexpressziós változásokat. Kendall's tau segítségével a konkordáns és diszkonkordáns párok számát hasonlítottuk össze. Hochberg's korrelációval a páronkénti összehasonlítást végeztük el. Az immunhisztokémiai festődés mértékét független mintás T-teszttel hasonlítottuk össze. A különböző vizsketési alcsoportok elemzéséhez Kruskal-Wallis egzakt tesztet és Jonckheere-Terpstra egzakt tesztet végeztünk. A vizsgálatok során szignifikáns eredménynek a 0,05 alatti p-értéket tekintettük.

6. Eredmények

6.1. A csonttörés kockázat és csigolyatörések előfordulásának vizsgálata

A kutatásban 121 kaukázusi beteg vett részt, akik teljesítették a beválasztási kritériumokat, de 26 beteg kizárásra került valamilyen kizárási kritérium fennállása, vagy hiányzó BMD vagy FRAX érték miatt. A végleges betegcsoport 52 myositises beteget (9 férfi, 43 nő, átlagéletkor 57,46 év), és 43 rheumatoid arthritises (2 férfi és 41 nő, 58,58 év átlagos életkorral) beteget foglalt magába. A két csoport alapvető klinikai paraméterei (**1. táblázat**) és laborértékei között (kálcium, alkalikus foszfatáz, CRP, thyroidea stimuláló hormon, szérum 25-OH-D3 vitamin, PTH, OC, CTX-I) nem volt szignifikáns különbség. Ehhez hasonlóan szintén nem volt különbség a két csoportban előforduló kalcium és D vitamin pótlás előfordulásának tekintetében sem (34/52 vs. 29/43 beteg).

| | Myositis | | Rheumatoid arthritis | | P-érték (95% CIoD) |
|--------------------------------------|----------------|------------|----------------------|------------|-----------------------|
| | N=52 | | N=43 | | |
| | Átlag/Medián | SD/Min-Max | Átlag/Medián | SD/Min-Max | |
| Életkor (évek) | 57.46 | 11.17 | 58.58 | 10.49 | 0.618 (-5.6-3.3) |
| Férfi (N) | 9 (17.3%) | | 2 (4.7%) | | 0.104 |
| Nő (N) | 43 (82.7%) | | 41 (95.3%) | | |
| Menopauza a vizsgálat idejében (N) | 33/43 (76.67%) | | 35/41 (85.3%) | | 0.314 |
| Testsúly (kg) | 70.88 | 14.38 | 73.74 | 13.77 | 0.328 (-2.9-2.9) |
| Magasság (cm) | 164.1 | 7.56 | 163.7 | 7.1 | 0.308 (0.4-1.5) |
| BMI (kg/m ²) | 26.39 | 5.58 | 27.5 | 4.6 | 0.318 (-1.1-1.1) |
| D-vitamin és kálicum pótlás (N) | 34 (65.4%) | | 29 (67.4%) | | 0,833 |
| Totál 25-OH-D Vitamin szint (nmol/L) | 59.5 | 15.2-125.2 | 62.5 | 27.5-129.2 | 0.196 |

1. táblázat Myositises és rheumatoid arthritises betegpopulációk demográfiai paramétereinek, és D vitamin ellátottságuknak összehasonlítása

BMI: testtömeg index

Megvizsgálva az átlagos BMD értékeket, nem találtunk a két betegpopuláció között szignifikáns eltérést. A FRAX® score rizikófaktoraik között (korábbi csonttörés, szülőknél előforduló combnyaktörés, dohányzás, alkoholfogyasztás, glükokortikoid terápia) nem volt szignifikáns különbség a két betegcsoport között, kivéve természetesen a rheumatoid arthritis jelenlétét. Ennek ellenére az osteodenzitometriai leletek alapján azt találtuk, hogy a myositises betegek csontsűrűségi eredményei rosszabbak az RA-s betegekéhez képest (Fisher féle egzakt teszt, p=0,045). Nevezetesen a myositises betegcsoportban normál BMD 27%-ban, osteopenia 60%-ban, az oszteoporózis 13,5%-ban fordult elő, míg az RA-s kohorszban a normál BMD

előfordulása 53,5%-nak, az osteopenia 39,5%-nak, az osteoporosis pedig 7%-nak mutatkozott (2. táblázat).

| | Myositis N=52 | | Rheumatoid arthritis N=43 | | P-érték (95% CIoD) |
|---|------------------|------------|------------------------------|------------|-----------------------|
| | Átlag/Medián | SD/Min-Max | Átlag/Medián | SD/Min-Max | |
| BMD L1-4 (g/cm ²) | 1.04 | 0,24 | 1.07 | 0.16 | 0.557 (-0.08-0.07) |
| BMD combnyak (g/cm ²) | 0.83 | 0,11 | 0.85 | 0.13 | 0.294 (-0.09-0.01) |
| Normál (N) | 14 (27%) | | 23 (53.5%) | | |
| Oszteopénia (N) | 31 (60%) | | 17 (39.5%) | | 0.045 |
| Oszteoporózis (N) | 7 (13.5%) | | 3 (7%) | | |

2. táblázat Myositises és rheumatoid arthritises betegek BMD eredményei és a csontok állapota

BMD L1-4: csont ásványi tartalma a lumbalis 1-4-es csigolyákban, BMD combnyak: csont ásványi anyag tartalma a combnyakban, Normál-oszteopénia-oszteoporózis: a T-score eredmények alapján a csontok állapota

A következő lépésben kiszámoltuk a betegek 10 éves csonttörési rizikóit a FRAX score segítségével. A csonttörés kockázat kalkulációja először a BMD értékek megadása nélkül történt meg. Ez alapján a rheumatoid arthritises betegcsoportban mind a major törések, mind pedig a combnyaktörés előfordulási kockázata magasabb volt a myositises betegekhez képest (15.58% vs. 9.68 és 6.23% vs 3.06%; p=0,008 és p=0,022). Másodsorban megismételtük a kalkulációt a BMD eredmények figyelembevételével, és a szignifikáns különbség a két betegcsoport között eltűnt (13.25% vs. 9.44 és 3.57% vs. 2.77%; p=0,053 és p=0,811).

Végezetül a csonttörési rizikót az alkalmazott szteroid dózis korrekciójával is elvégeztük (32). Ezzel a korrekcióval a két csoport közötti különbség nagysága tovább csökkent: 9.96% vs 9.54% (p=0,884) illetve 2.46% vs. 2.87% (p=0,128) (**3. táblázat**).

| | Myositis N=52 | | Rheumatoid arthritis N=43 | | P-érték |
|--|------------------|-------------|------------------------------|--------------|--------------|
| | Átlag/Medián | SD/Min-Max | Átlag/Medián | SD/Min-Max | (95% CIoD) |
| <i>FRAX score: major törés</i> | | | | | |
| DEXA érték nélkül | 9.68% | 7.42 | 15.58% | 10.91 | 0.008 |
| DEXA értékkel együtt | 9.44% | 6.72 | 13.25% | 9.43 | 0.053 |
| Szteroid dózis korrigált DEXA értékkel | 9.54% | 7.48 | 9.96% | 7.97 | 0.884 |
| <i>FRAX score: combnyak</i> | | | | | |
| DEXA érték nélkül | 3.06% | 3.97 | 6.23% | 7.20 | 0.022 |
| DEXA értékkel együtt | 2.77% | 3.01 | 3.57% | 5.08 | 0.811 |
| Szteroid dózis korrigált DEXA értékkel | 2.87% | 3.39 | 2.46% | 3.38 | 0.128 |

3. táblázat A myositises és rheumatoid arthritises betegek FRAX kalkulációnak eredménye

FRAX: 10 éves csonttörési kockázatbecslés, DEXA: kettős energiájú röntgensugárzás

Ahogy korábban említettük, a bevont betegekből 75 esetben (40 myositises: 8 férfi, 32 nő, átlag életkor 60,97 év, és 35 rheumatoid arthritises: 35 nő, átlagéletkor 59,71 év) készült kétirányú gerinc röntgen vizsgálat. A myositises betegcsoportban szignifikánsan hosszabb volt a betegség fennállási idő (13 vs. 7 év, p=0,021) és magasabb volt a kezelés során alkalmazott szteroid kumulatív dózisa (17,6 g vs. 4,1 g, p=0,009) az RA-s betegcsoporthoz viszonyítva. A

röntgen eredményeket megvizsgálva 54 beteg esetében találtunk valamilyen vertebrális törést, összesen 194-et. A myositises betegek 75%-ban (115 törés 30 beteg esetében) és az RA-s betegek 68%-ban (79 törés 24 beteg esetében) fordult elő valamilyen csonttörés, amely statisztikailag nem különbözött szignifikánsan (**4. táblázat**).

| | Myositis N=40 | | Rheumatoid arthritis N=35 | | P-érték (95% CIoD) |
|---------------------------------------|------------------|----------------|------------------------------|-------------|--------------------------|
| | Átlag/Medián | SD/Min- Max | Átlag/Medián | SD/Min-Max | |
| Életkor (évek) | 60.97 | 10.09 | 59.71 | 11.16 | 0.795 |
| Nő/férfi (N) | 32/8 | | 35/0 | | - |
| Betegség fennállási idő (évek) | 13 | 1-28 | 7 | 1-29 | 0.021 |
| Kumulatív szteroid dózis (g) | 17.6 | 0-135,4 | 4.1 | 0-55 | 0.009 |
| Csigolyatörést szenvedett betegek (N) | 30 | | 24 | | 0.375 |
| Összes törés száma (N) | 115 | | 79 | | 0.206 |

4. táblázat A gerinc röntgen vizsgálaton részt vevő betegek általános paraméterei

Következő lépésben a betegcsoportokon belül létrehoztunk 2-2 csoportot a csigolyatörések jelenléte alapján, majd összehasonlítottuk a törést nem szenvedett, illetve törést elszenvedett betegek adatait. Az átlagéletkor a törést szenvedett betegek körében szignifikánsan magasabb volt mindkét betegcsoportban Mann-Whitney teszt alkalmazásával (62,83 vs. 55,4; $p=0,034$ a myositises csoportban, és 63,25 vs. 52,0; $p=0,022$ a RA-s csoportban). Ennek megfelelően az életkor és a törések szignifikáns összefüggését igazolta a lépcsőzetes diszkriminancia analízis

is myositisben ($p=0,042$), de az életkor nem volt független rizikótényező a törések tekintetében a RA-es betegcsoportban. Ezzel ellentétben a RA-es betegcsoportban szignifikánsan alacsonyabb lumbalis és femurnyak BMD volt észlelhető a törést szenvedett ($1,0 \text{ g/cm}^2$ vs $1,19 \text{ g/cm}^2$ és $0,83 \text{ g/cm}^2$ vs $0,94 \text{ g/cm}^2$; $p=0,008$ és $p=0,01$) betegek esetében. A myositissal ellentétben RA-ben a legszorosabb korrelációt a törésekkel az alacsony lumbális BMD mutatott a lépcsőzetes diszkriminancia analízissel ($p=0,001$), míg a femurnyak BMD és az életkor nem bizonyult független rizikófaktoroknak, az egymástól való függésük miatt. Az átlagos totál 25-OH-D vitamin szint nem mutatott korrelációt a csigolyatörések előfordulásával (**5. táblázat**).

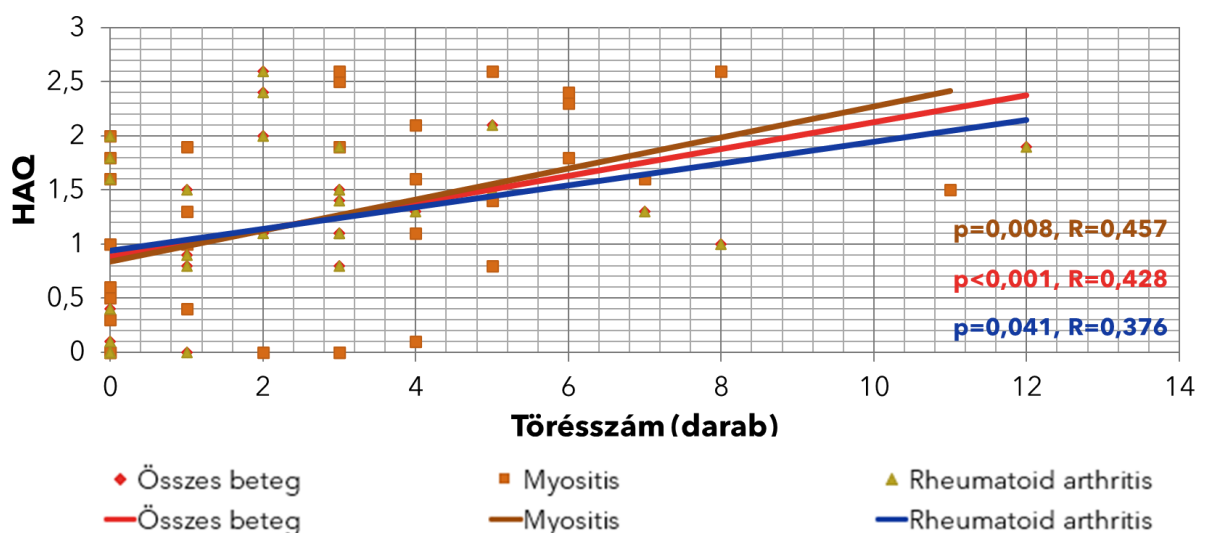
| <i>Myositis</i> betegek | Törést szenvedett betegek N=30 | | Törés nélküli betegek N=10 | | P-érték |
|---|-----------------------------------|------------------|-------------------------------|------------------|--------------|
| | Átlag/Medián | SD/Min-Max | Átlag/Medián | SD/Min-Max | |
| Életkor (évek) | 62.83 | 9.86 | 55.4 | 9.06 | 0.034 |
| Betegség fennállási idő (évek) | 13.5 | 1-28 | 9.5 | 1-21 | 0.16 |
| Kumulatív szteroid (g) | 20.2 | 0-135.4 | 14.6 | 0.2-71.3 | 0.79 |
| BMD L1-4 (g/cm ²) | 1.08 | 0.79-1.54 | 1.04 | 0.84-1.15 | 0.20 |
| BMD femur (g/cm ²) | 0.82 | 0.62-1.05 | 0.84 | 0.67-1.02 | 0.76 |
| Totál 25-OH-D vitamin szint (nmol/L) | 57.4 | 27.8-125.2 | 66.2 | 24.2-90 | 0.61 |
| β-CTx (ug/L) | 0.28 | 0.05-0.81 | 0.21 | 0.1-0.46 | 0.43 |
| <i>RA-s</i> betegek | Törést szenvedett betegek N=24 | | Törés nélküli betegek N=11 | | P-érték |
| Életkor (évek) | 63.25 | 9.18 | 52 | 11.61 | 0.022 |
| Betegség fennállási idő (évek) | 6.5 | 1-29 | 7 | 1-26 | 0.97 |
| Kumulatív szteroid (g) | 4 | 0-55 | 4.3 | 0-28 | 0.430 |
| BMD L1-4 (g/cm²) | 1.00 | 0.85-1.42 | 1.19 | 1-1.41 | 0.008 |
| BMD femur (g/cm²) | 0.83 | 0.7-1.02 | 0.94 | 0.84-1.11 | 0.010 |
| Totál 25-OH-D vitamin szint (nmol/L) | 69.0 | 29.2-129.2 | 53.2 | 27.5-85.5 | 0.11 |
| β-CTx (ug/L) | 0.26 | 0.07-0.57 | 0.22 | 0.07-0.45 | 0.3 |

5. táblázat A röntgen vizsgálat alapján törést szenvedett és a törés nélküli myositis és rheumatoid arthritises betegek klinikai és labor paramétereit

BMD L1-4: csont ásványi tartalma a lumbalis 1-4-es csigolyákban, BMD combnyak: csont ásványi anyag tartalma a combnyakban, β-CTx: I. típusú kollagén C-terminális telopeptid

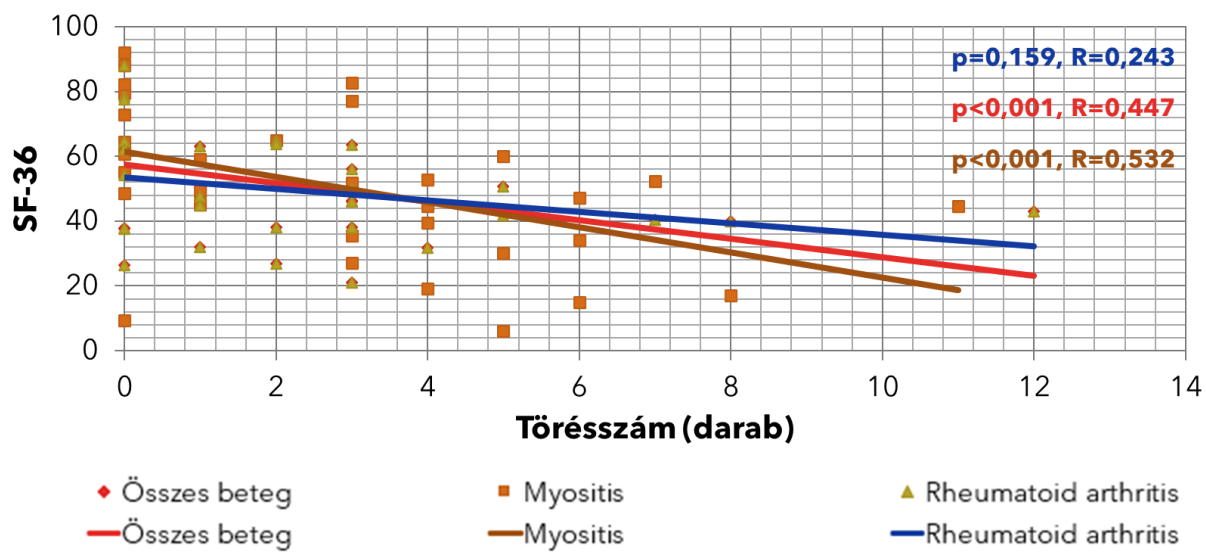
Végezetül megvizsgáltuk a csigolyatörések hatását a betegek életminőségére és fizikális funkcióira az SF-36 és HAQ kérdőívek segítségével (8. A és B ábra). A teljes vizsgálati betegpopulációt vizsgálva a betegek fizikai funkcióit felmérő HAQ érték és az SF36-tal mért életminőség csökkenése szignifikánsan korrelált a vertebrális törések számával. Mindemellett a női nem szignifikánsan összefüggött a rosszabb SF-36 eredményekkel ($p=0,015$). A romló fizikai aktivitás a myositis csoportban kifejezettebb volt, mint az RA-s betegek körében ($R = 0,457$; $p=0,008$ vs. $R = 0,376$; $p=0,041$). Meglepő módon nem találtunk szignifikáns korrelációt a törések és az RA-s betegek SF-36 értékeinél, de myositisben és az összes beteg esetén is a csonttörések erős összefüggést mutattak az alacsonyabb SF-36 eredményekkel. Ezen túlmenően lineáris modell analízis vizsgálattal a RA-s csoportban a korábban előforduló csonttörés ($p=0,024$) és az egyidejű szteroid terápia ($p=0,032$) szignifikánsan összefüggött a rosszabb SF-36 eredménnyel. Hasonló eredményeket találtunk, amikor külön vizsgáltuk a kérdőív mentális és fizikális komponenseit.

A



8. ábra A Csonttörések számának hatása a fizikai funkcióra (HAQ)

B



8. ábra B Csonttörések számának hatása az életminőségre (SF-36)

6.2. A dermatomyositis asszociált viszketés vizsgálata

Összesen 17 dermatomyositises beteg (6 férfi és 11 nő) vett részt a vizsgálatban. Az **6. táblázat**ban láthatóak a betegek demográfiai adatai és a releváns szervi manifesztációi. Az átlag életkor a vizsgálat elvégzésekor $58,82 \pm 9,78$ év volt [43–76], és a betegség fennállási idő 46 hónap [20-78]. Minden beteg a dermatomyositis standard terápiáját kapta, beleértve a glükokortikoidot és az immunszuppresszív terápiát. A globális betegségaktivitás enyhémérsékeltnek mutatkozott a legtöbb beteg esetében (átlag: $2,85 \pm 0,99$ /1–4/), ugyanakkor az átlagos CDASI aktivitási score $26,24 \pm 12,64$ [8–49] volt. A viszketés mértékének felmérése során azt találtuk, hogy a betegek medián 5-D viszketési pontszáma 8 volt [5-14]. Ennek alapján a betegek 59%-a [10/17] enyhe viszketésben szenvedett, 23,5%-ban [4/17] mérsékelt viszketés, és 17,65%-ban [3/17] súlyos viszketés fordult elő.

Klinikai paraméterek (N=17)

| | |
|--|--------------------------|
| Életkor (évek) \pm SD (min-max) | 58.82 \pm 9.78 (43-76) |
| Férfi/Nő (N) | 6/11 (35.3%-64.7%) |
| Betegség fennállási idő (hónapok) (IQR) | 46 (20-78) |
| Viszketés (5-D viszketési skála; min. 5.0, max. 20.0) (IQR) | 8 (5-14) |
| CDASI-aktivitás \pm SD (min-max) | 26.24 \pm 12.64 (8-49) |
| CDASI-károsodás \pm SD (min-max) | 4.18 \pm 2.53 (0-9) |
| MMT (manuális izomerő vizsgálat; max. 150) (IQR) | 138 (133-140.5) |
| Orvosi globális aktivitás (vizuál analóg skála; max. 10.0) \pm SD (min-max) | 2.85 \pm 0.99 (1-4) |

Szervi manifesztációk (N=17)

| | |
|--------------------------------------|---------------|
| Bőrérintettség N (%) | 17/17 (100%) |
| Izomérintettség N (%) | 17/17 (100%) |
| Gasztrointesztinális érintettség (N) | 8/17 (47.05%) |
| Szívérintettség N (%) | 2/17 (11.76%) |
| Tüdőérintettség N (%) | 3/17 (17.64%) |
| Ízületi érintettség N (%) | 3/17 (17.64%) |

6. táblázat A betegek demográfiai és klinikai adatai

SD: standard deviáció, CDASI: Cutaneous Dermatomyositis Disease Area and Severity Index

A **7. táblázat** tartalmazza a betegek laboratóriumi paramétereit a biopsziás mintavételek, valamint a dermatomyositis specifikus autoantitestek előfordulási arányait.

Labortóriumai paraméterek (N=17)

| | |
|--|--------------------------|
| CK mintavételkor (U/l) (IQR) | 80 (51-105) |
| GOT - AST mintavételkor (U/l) (IQR) | 20 (17-25) |
| GPT - ALAT mintavételkor (U/l) (IQR) | 22 (17-39) |
| LDH mintavételkor (U/l) (IQR) | 264 (231-274) |
| Kreatin mintavételkor (umol/l) (IQR) | 62 (53-78) |
| CRP mintavételkor (mg/l) (IQR) | 3.98 (1.6-8.5) |
| We mintavételkor (mm/h) \pm SD (min-max) | 21.19 \pm 13.17 (2-50) |

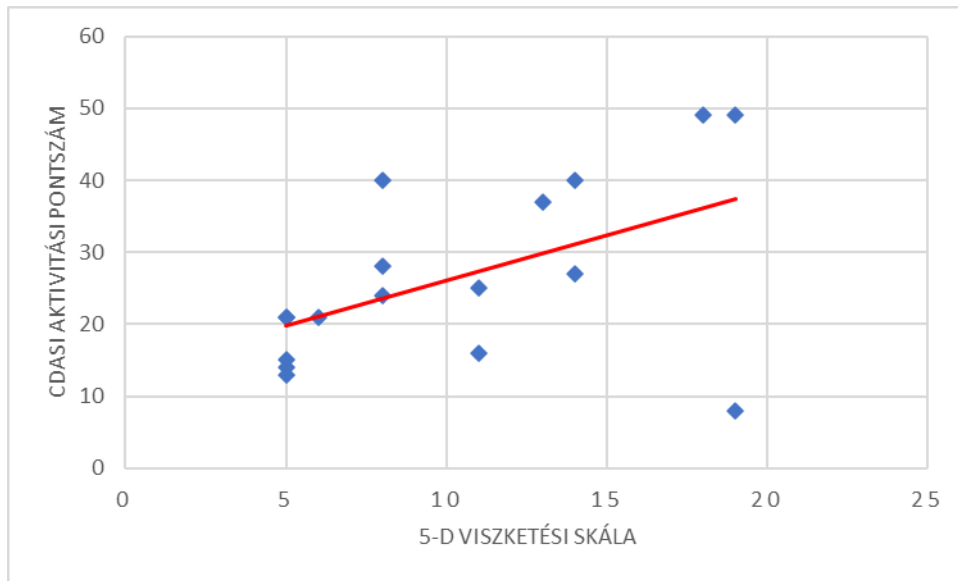
Autoantitestek (N=17)

| | |
|--------------------------|---------------|
| Negatív N (%) | 7/17 (41.17%) |
| Anti-MDA5 N (%) | 0/17 (0%) |
| Anti-TIF1 γ N (%) | 2/17 (11.76%) |
| Anti-NXP2 N (%) | 1/17 (5.88%) |
| Anti-Mi2 N (%) | 3/17 (17.64%) |
| Anti-SAE N (%) | 2/17 (11.76%) |
| Anti-Jo-1 N (%) | 1/17 (5.88%) |
| SSA/Ro52 N (%) | 2/17 (11.76%) |

7. táblázat A laborparaméterek és az antitestek előfordulása a beteg között

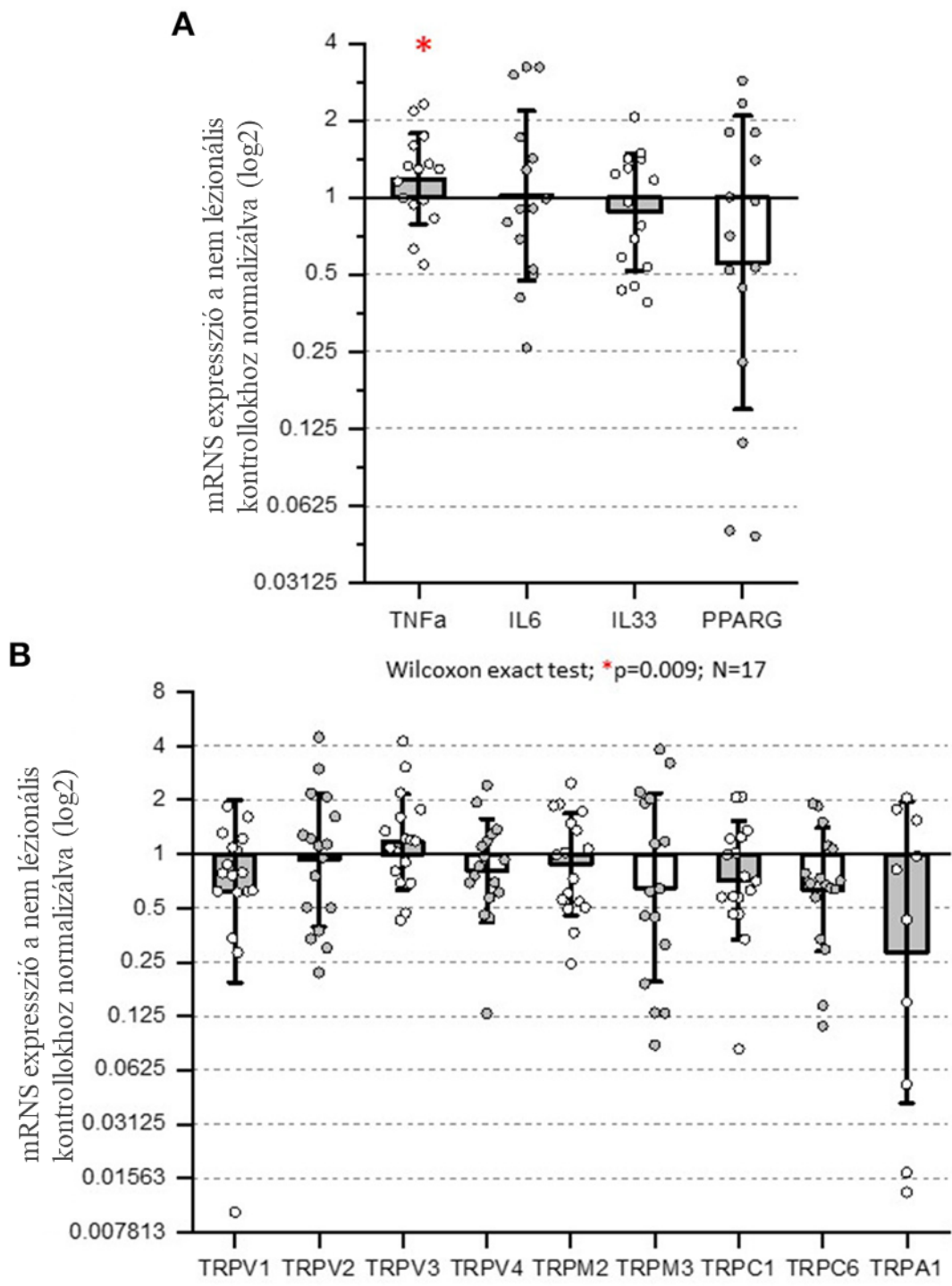
CK: kreatin kináz, GOT/AST: glutamát-oxálacetát aszpartát aminotranszferáz, GPT/ALAT: glutamát-piruvát transzamináz, LDH: laktát dehidrogenáz, CRP: C-reaktív protein, WE: Westergren, vérsüllyedés

Vizsgálatunk első részében megvizsgáltuk a viszketés és a dermatomyositis aktivitásának összefüggését. Eredményeink alapján a viszketés súlyosságát jelző 5-D viszketési score pozitívan korrelált a betegség után aktivitását jelző CDASI aktivitási pontszámmal (Kendall's tau-b=0,571; p=0,003), de a károsodási pontszámmal nem (p=0,21) (**9. ábra**). Nem találtunk ugyanakkor szignifikáns kapcsolatot a betegség globális aktivitását jelző VAS pontszám és az 5-D viszketési score között (Kendall's tau-b=0,27).



9. ábra A viszketés és a betegségaktivitás közötti kapcsolat

Következő lépésben a viszketésben potenciálisan szerepet játszó pruritogén molekulák célzott génexpressziós analízisét végeztük el (**10. A és B ábra**).



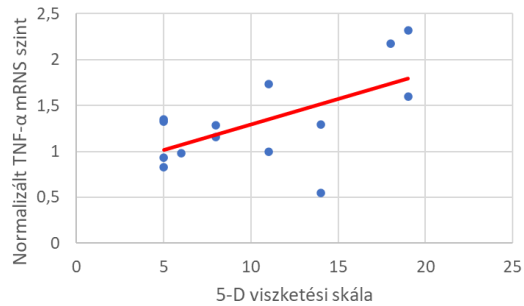
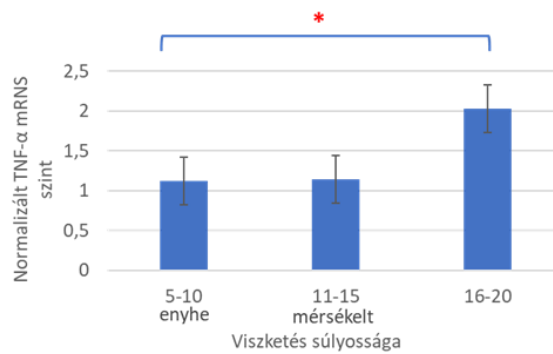
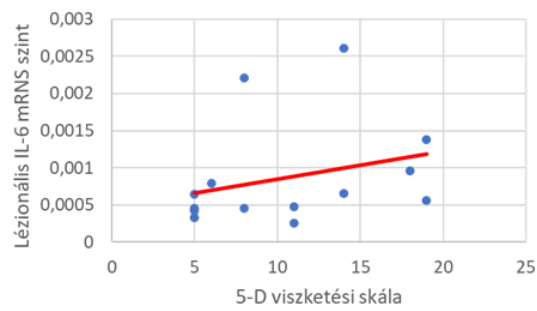
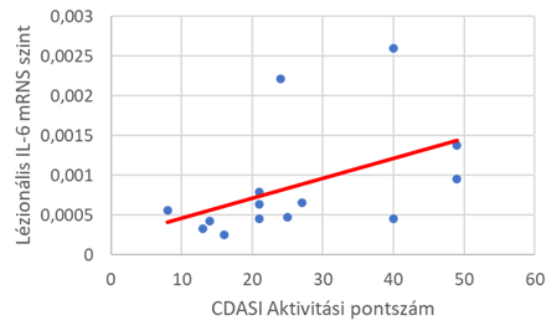
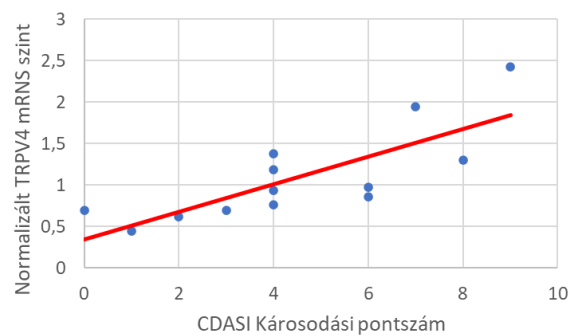
10. ábra A vizketésben feltételezhetően szerepet játszó gének normalizált mRNS expressziója

Minden vizsgálatban szereplő gén valós idejű kvantitatív PCR vizsgálat eredményeit gliceraldehyd-3-foszfát-dehidrogenáz átíratára normalizáltunk és a lézionális mintákból nyert értékek az azonos beteg nem lézionális frakciójaként vannak feltüntetve (normalizált mRNS expresszió).

A legfontosabb eredményeket kiemelve igazoltuk, hogy a TNF- α mRNS szintje szignifikánsan magasabb volt a lézionális bőrmintákban, a nem lézionális mintákhoz képest (Wilcoxon exact; $p=0,009$). Ezzel párhuzamban szignifikáns különbséget találtunk a lézionális TNF- α mRNS szintjeiben a viszketés mértéke alapján besorolt különböző alcsoportokban (Kruskal–Wallis exact; $p=0,038$); ugyanakkor a normalizált TNF- α szintje nem korrelált az 5-D viszketési pontszámmal (Kendall's tau- $b=0,127$; $p>0,1$; **11. ábra A, B**) Az IL-6 mRNS szintje a lézionális dermatomyositises bőrmintákban nem különbözött szignifikánsan a nem lézionális mintákhoz képest (Wilcoxon exact; $p>0,1$). Ugyanakkor a lézionális IL-6 mRNS szintje pozitívan korrelált az 5-D viszketési skála mértékével és a CDASI aktivitási pontszámával is (Kendall's tau- $b=0,585$; $p=0,008$ and $0,45$; $p=0,013$; **11. C és D ábra**).

A PPAR- γ mRNS szintje numerikusan alacsonyabb volt az aktív lézionális DM-es bőrben, azonban statisztikailag nem érte el a szignifikancia szintjét (Wilcoxon exact; $p>0,1$). Továbbá a normalizált PPAR- γ mRNS szintje nem mutatott szignifikáns összefüggést a viszketéssel (Kendall's tau- $b=-0,362$; $p=0,058$), és ehhez hasonlóan a különböző mértékű viszketési kategóriákban sem volt különbség a szintjében (Jonckheere–Terpstra exact; $p=0,053$). Érdekes módon az IL-33 mRNS szintje szintén nem különbözött szignifikánsan a lézionális és nem lézionális bőrmintákban.

A korábbi irodalmi adatok alapján viszketésben fontos szereppel bíró TRP család tagjainak mRNS szintje (TRPV1, TRPV2, TRPV3, TRPV4, TRPM2, TRPM3, TRPC1, TRPC6, és TRPA1) vizsgálatunkban nem különbözött szignifikánsan a lézionális és nem lézionális mintákban, és nem találtunk korrelációt sem a TRP-csatornák sem az 5-D viszketési skála, sem pedig a csatornák és a CDASI aktivitási pontszám között. Ezzel ellentétben szignifikánsan pozitív korreláció volt levonható a normalizált TRPV4 mRNS szintje és a CDASI károsodási pontszáma között (Hochberg's correction; Kendall's tau- $b=0,626$; $p<0,001$; **11. E ábra**).

A**B****C****D****E**

11. ábra A normalizált TNF- α , IL-6 szintek összefüggése a viszketéssel és a betegség aktivitással, valamint a TRPV4 összefüggése a bőrkárosodással

**: $p=0,038$*

A: A viszketés és a normalizált TNF- α szint korrelálása nem lézionális bőrmintákban B: Normalizált TNF- α mRNS szintek a különböző súlyosságú viszketési kategóriákban. C: Az IL-6 és a viszketés közötti korreláció lézionális

mintákban. D: A CDASI aktivitási pontszám és a lézionális IL-6 közötti korreláció. E: Normalizált TRPV4 mRNS szintek a CDASI károsodási pontszámmal korrelálnak

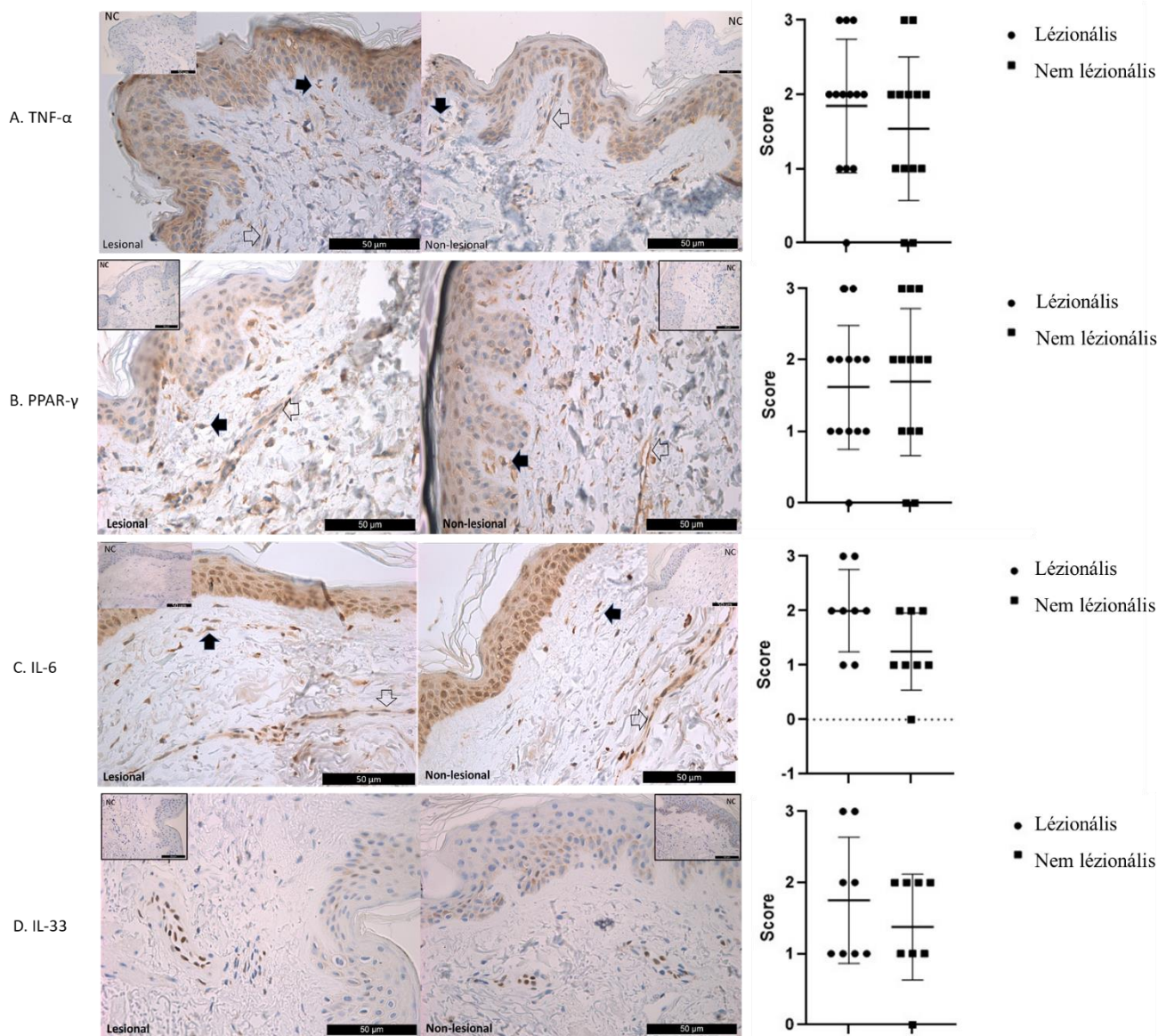
Az immunhisztokémiai analízis során a TNF- α , PPAR- γ , IL-6 és IL-33 festődési intenzitását vizsgáltuk. A szövettani vizsgálat során subepidermalis és perivascularis gyulladással infiltrációt találtunk a lézionális dermatomyositis mintákban.

A TNF- α expressziója leginkább a keratonocyták citoplazmájában, dendritikus sejtekben és endothel sejtekben volt megfigyelhető (**12. A ábra**), ugyanakkor a festődés szemikvantitatív vizsgálata során a lézionális és nem lézionális minták között nem találtunk eltérést (független mintás T-teszt, $p > 0,1$).

PPAR- γ a dendritikus sejtekben, endothel sejtekben volt látható az epidermisben, de itt sem volt különbség a lézionális és nem lézionális minták között (**12. B ábra**).

Az IL-6 expressziója erős citoplazmatikus reakciót mutatott az epidermisben, az endothelben és a dendritikus sejtekben, továbbá az IL-6 kimutatható volt a verejték- és faggyúmirigyekben is, de a lézionális és nem lézionális minták között itt sem találtunk szignifikáns eltérést az expresszió mértékében (**12. C ábra**).

Az IL-33 esetén pozitív reakciót láttunk az endothelben, de itt sem volt szignifikáns különbség a területek között (**12. D ábra**).



12. ábra A TNF- α , PPAR- γ , IL-6 és IL-33 immunhisztokémiai vizsgálata lézionális és nem lézionális dermatomyositises bőrmintákban

Fekete nyilak: dendritikus sejtek, üres nyilak: endothel sejtek. A felső jobb és bal sarokban negatív kontrollok láthatóak, melyeket a primer antitestek nélkül készítettünk. A: A TNF- α citoplazmatikus expressziója hasonló a keratinocitákban, dendritikus és endothel sejtekben. B: A PPAR- γ expressziójában nem volt különbség a két minta között. C: Az IL-6 erős citoplazmatikus és sejtmagi festődést mutat az epidermalis endothel és denritikus sejtekben. D: Az IL-33 pozitív reakciót mutat az endothel sejtekben.

7. Megbeszélés

7.1. A csonttörés kockázat és csigolyatörések előfordulásának vizsgálata

Kutatásunk során csonttörés kockázatot mértünk fel és hasonlítottunk össze idiopathiás inflammatorikus myopathiás és rheumatoid arthritises betegek között, és tudomásunk szerint először hasonlítottuk össze a két csoport BMD és FRAX adatait, valamint a csigolyatöréseik előfordulását.

Alapvetően a BMD nélkül végzett törési rizikóbecslés során a rheumatoid arthritises betegeknek volt magasabb esélyük a csonttörésre, a myositishez képest, azonban, ha a BMD adatokat is megadtuk a kalkuláció során, a korábbi szignifikáns eltérés eltűnt a két csoport között. Ez arra enged következtetni, hogy a myositises betegek alacsonyabb BMD értéke úgymond kikerüli a rheumatoid arthritis, mint rizikótényező hatását a FRAX számítása során. Ha a glükokortikoid korrekciót is figyelembe vesszük a FRAX meghatározása során, akkor az eddig meglévő, nem szignifikáns különbség mértéke még tovább csökken. Mindezek alapján, figyelembe véve a kutatásunkban mért törések előfordulását, a BMD érték nélkül elvégzett FRAX rizikó myositisben jelentősen alulbecsli a valódi törési rizikót, így myositis esetében mindenképpen a BMD értékek ismeretében és a steroid dózis korrigálásával szükséges a törési rizikót megállapítani.

Tekintettel a myositises betegek magas oszteopénia és oszteoporózis előfordulási arányára, mindezek alapján logikusnak tűnik, hogy bevezetésre kerüljön a FRAX score-ba egy, a rheumatoid arthritishez hasonló szorzó, mint rizikótényező, melyet akár más szisztémás muszkuloszkeletális betegség esetén is alkalmazhatunk (SLE, Sjögren szindróma, vasculitis). Természetesen ennek a megalapozásához nagyobb betegpopulációk követéses vizsgálata szükséges.

Kutatásunk során kimutattuk, hogy myositisben a törésekkel a legszorosabb összefüggést az idősebb életkor mutatta, míg RA-ban az alacsonyabb lumbalis BMD szint bizonyult a legmeghatározóbb tényezőnek. Mindkét betegcsoportban a csigolyatörések igen gyakoriak voltak, és nagymértékben befolyásolta a betegek életminőségét, fizikai funkcióját, különösen a többszörös törések esetében. A HAQ kérdőívek alapján a myositises nőbetegek tapasztaltak nagyobb funkciókiesést. Érdekes módon a RA-es betegeknél nem volt a törés szignifikáns tényező a HAQ-ot illetően, melynek oka lehet a kérdőíveket befolyásoló egyéb tényező, például a betegség alapmechanizmusából adódó ízületi károsodás és szekunder fibromialgia is.

Az elmúlt években csak egy pár tanulmány jelent meg a myositises betegek csontjainak egészségéről, ezek eredményeit a **8. táblázat** tartalmazza. Egy irodalmi áttekintő vizsgálat az osteopénia előfordulását 7-75% közé, az osteoporózist 13-27% közé sorolta, a csigolyatörések pedig 11-75 fordultak elő (2). Egy brazil esettanulmányban bebizonyították, hogy az osteoporózis gyakoribb volt dermato- és polymyositises nőkben, mint egészséges kontrollokban combnyakon és lumbális gerincen végzett DEXA vizsgálat alapján egyaránt, továbbá magasabb volt a csonttörések gyakorisága is (17,9 vs. 5,1%, $p=0,040$; OR = 3,92; CI 95%: 1,07–14,33) (30). Egy népesség alapú tajvani retrospektív vizsgálat szintén igazolta, hogy 2,99-szer gyakoribb az osteoporózis prevalenciája dermatomyositises/polymyositises betegek esetében, mint az egészséges populációban, és 13 éves követéses periódus után pedig 5,35%-kal volt magasabb. Érdekes módon az osteoporózis rizikója független volt a glükokortikoidoktól és immunszuppresszív kezelésektől. Fontos ugyanakkor kiemelni, hogy a vizsgálatban néhány fontos adat, úgymint a dohányzás, alkoholfogyasztás, BMI, társadalmi-gazdasági státusz, fizikai aktivitás, D vitaminhiány, kalcium és D vitamin pótlás, egyéb antiprotikus terápiák, nem voltak vizsgálva (20). Egy hongkong-i egy centrumos vizsgálat azt találta, hogy a női nem, a csökkent szérum albuminszint, a kezdeti magas betegségaktivitás (MYOACT által vizsgálva), és a magas kumulatív prednizolon dózis összefügg az alacsonyabb

BMD eredményekkel. Hasonlóan, az Egyesült Királyságban azoknál az IIM-es betegeknél, akik hosszú távon, napi 5 mg feletti prednizolon dózist kaptak, szignifikánsan hamarabb alakult ki oszteopénia vagy oszteoporózis ($p < 0,0001$), mint azoknál, akik kevesebb, mint 5 mg-ot kaptak (57). Egy nemrégiben kiadott kutatásban Gupta és munkatársai, egy relatív fiatal, indiai myositis kohorszban a betegek közel felében találtak tünetmentes csigolyatörést. Ez sokkal magasabbnak mutatkozott, mint az ugyanebben a centrumban, etnikai és környezeti különbség nélküli SLE-s betegek között mért eredmény, ennél fogva valószínű, hogy a magasabb csonttörési rizikó a myositis betegség sajátosságainak köszönhető (58). Gupta és munkatársai vizsgálatában a betegek életkora és a myositis átlagos fennállási ideje a mi betegpopulációnkhoz képest alacsonyabb volt, de ennek ellenére mi nem tapasztaltunk magasabb törési előfordulást a betegeinknél, ami azt sugallja, hogy a törések a betegség kezdeti szakaszán jelennek meg leginkább, amikor a magasabb glükokortikoid dózisok alkalmazása is jellemzőbb. Ez a munkacsoport végezte el az eddig egyedül elérhető longitudinális követést is a fenti vizsgálat betegein. A kezdeti betegcsoport egy kisebb populációját követve 3 év alatt a csonttörés aránya 46%-ról 61,29%-ra nőtt (59). Ezen kívül azon betegek, akik korábban csigolyatörést szenvedtek, magasabb kockázattal szenvedtek el újabb törést összehasonlítva azokkal a betegekkel, ahol nem volt korábban törés (76,5% vs. 14,28%; RR: 5,35). A törések száma szignifikánsan korrelált az életkorral, a lumbális 4-es csigolya és a radius alsó harmadának szintjében mért T-score-ral, és a myositis károsodási index pontszámával (MDI). Sem a hagyományos, sem pedig a betegséggel kapcsolatos változók nem különböztek, és sem a betegségaktivitás, sem pedig a glükokortikoid dózisa nem volt befolyásoló tényező. A leggyakrabban érintett csigolyák az indiai kohorszban a 11-es és 12-es háti csigolyák voltak (30,4%), a mi beteganyagunkban pedig a 7-es és 8-as háti csigolyák, valamint az 5-ös ágyéki csigolya. A különbség oka lehet a populációk különböző életkora, illetve az eltérő etnikum.

| Referencia | Ország | IIM-es betegek száma | Átlag életkor (évek) | Nők (%) | Menopauza a vizsgálatkor (%) | BMI (kg/m ²) | Betegség fennállási idő (évek) | Oszteoporózia (%) | Oszteoporózis (%) | OP-vel összefüggő faktorok | Törések aránya (%) | Töréssel összefüggő faktorok |
|----------------------|--------------------|----------------------|----------------------|---------|------------------------------|--------------------------|--------------------------------|-------------------|-------------------|--|--------------------|---|
| Vincze (2019) | Magyarország | 52 | 57,46 | 82,7 | 76,67 | 26,39 | 13 | 60 | 13,5 | | 75 | (+) életkor (-) fizikai funkció (HAQ) (-) életminőség (SF-36) |
| So (2016) | Kína | 38 | 52,8 | 84,2 | | 23,8 | 4,7 | 47,4 | 23,7 | (+) női nem (-) szérum albumin (+) kumulatív szteroid dózis (+) betegség-aktivitás (MYOACT) | | |
| Gupta (2018) | India | 100 | 35,5 | 82 | 23,5 | 22,2 | 3 | 62,7 | 26,9 | | 46 | (+) életkor (+) postmenopauza (-) T és Z score a radiuson |
| Wei-Sheng Lee (2016) | Tajvan | 1179 | 43,9 | 65,4 | | | | | | (+) DM/PM | 17,5 | (+) életkor |
| de Andrade (2012) | Brazília | 40 | 51,93 | 100 | 77,5 | 27,76 | 9,62 | | 25 | (+) éleket (-) testsúly (+) postmenopauza | | (-) testsúly (+) postmenopauza |
| NG KP (2009) | Egyesült Királyság | 55 | 41 | 66 | | | 9 | 32,7 | | (+) szteroid dózis | | |
| Ponyi (2005) | Magyarország | 105 | 50,6 | 76 | | | 8,9 | | 25 | | | |

8. táblázat *Idiopathiás inflammatorikus myopathiás betegek oszteoporózisának epidemiológiája és prediktorai*

BMI: testtömegindex, HAQ: health assessment questionnaire, SF-36: short form-36, MDAAT: myositis disease activity assessment visial analog scale, OP: oszteoporózis

Vizsgálatunk korlátjaként meg kell említenünk, hogy ez egy egycentrumos, magyar myositises kutatás volt, emiatt a résztvevő betegek száma kevés volt. Nem minden beteg esetén volt lehetőség a gerinc röntgen vizsgálat elvégzésére, ami szelektív torzítást okozhatott. Mivel keresztmetszeti vizsgálatot végeztünk, nem volt lehetőség a becsült és a valós törési rizikó összehasonlítására.

Összességében elmondható, hogy az oszteoporózis előfordulása és kockázata IIM-es betegeknél magasabb, mint egészséges populációkban, és hogy a csonttörések szignifikánsan befolyásolják a betegek életminőségét. A különböző országokban elvégzett kutatások

eredményei is ehhez hasonlítanak, utalva arra, hogy a magas csonttörési prevalencia egy világméretű jelenség a myositises betegekben. Fontos kiemelni, hogy még a fiatalabb betegek esetén is előfordulnak tünetmentes törések, főleg a betegség korai szakaszában, ami emeli a rizikóját egy bekövetkezendő további törésnek. Az eredményeink alapján úgy gondoljuk, hogy a törések megelőzése érdekében nagyon fontos a betegek edukálása is, hiszen vizsgálatunkban csak a betegek kétharmada alkalmazta a kezelés mellett a D-vitamin és kalcium pótlást, és a farmakológiai és nem farmakológiai preventív terápia alkalmazásával csökkenthető a törések kialakulása. A munkánk eredményei alapján készítettünk egy betegtájékoztatót, mellyel a betegek éberségét és a preventív farmakológiai és nem farmakológiai antiporotikus terápia alkalmazását szorgalmazzuk (lsd. függelék 5. sz. melléklete).

7.2. A dermatomyositis asszociált viszketés vizsgálata

A munkánk másik részében célzott génexpressziós vizsgálatokat végeztünk, mely során a viszketésben szerepet játszó mediátorokat és receptorokat vizsgáltuk dermatomyositis betegek körében. Összességében elmondhatjuk, hogy igazoltuk, hogy [1] a viszketés érzése szignifikánsan összefüggött a dermatomyositis betegek bőrtüneteinek aktivitásával a CDASI alapján, [2] az általunk vizsgált legtöbb pruritogén mediátor mRNS expressziója és az immunohisztokémiával vizsgált kifejeződése nem különbözött a lézionális és nem lézionális mintákban, valamint, hogy [3] a TNF- α és IL-6 szerepet játszhat a dermatomyositis betegek viszketésének kialakulásában.

A dermatomyositis egyike a leggyakoribb viszketéssel járó szisztémás autoimmun betegségeknek. Egy 191 dermatomyositis beteg bevonásával készült vizsgálat során a résztvevők 90,6%-a tapasztalt legalább enyhe viszketést, és több, mint 50%-uk mérsékelt vagy súlyos viszketést jelzett vizuális analóg skála alapján (45). Egy másik vizsgálat során a dermatomyositis betegek 84,6%-a tapasztalt bőrvizketést, mely a mindennapi életükre is hatással volt, annak ellenére, hogy nem volt a betegségnek izomérntettség a vizsgálat idején (60).

Irodalmi adatok alapján a dermatomyositis asszociált viszketés pathomechanizmusa nem teljesen ismert, különösen a humán vizsgálatok ritkák. Feltételezhető, hogy a bőrtünetek aktivitása és a következményes bőrgyulladás van kapcsolatban a viszketés érzésének kialakulásával, mely a közvetlen kapcsolatot támasztja alá a betegség pathogenezise és a viszketés között.

Az eredményeink azt mutatják, hogy a betegek viszketés érzése összefüggésben van az érintett területen lévő bőrtünetek manifesztációjának súlyosságával (CDASI), nem befolyásolja viszont a teljes betegség aktivitás és a CDASI károsodási score. Az eredmények a korábbi

irodalmi adatoknak megfelelőek, és azt sugallják, hogy a viszketés döntően a betegség bőrtüneteinek aktivitásával és nem a teljes betegségaktivitással (beleértve az izom, tüdő, szív, és más érintettséget), vagy bőr károsodással függenek össze (45).

A tumor necrosis faktor α sok szisztémás gyulladással járó betegség pathogenezisében játszik főszerepet, melyek kezelésében egyre szélesebb körben alkalmazunk TNF inhibitorokat. Az eredményeink, miszerint a TNF- α mRNS szint szignifikánsan magasabb a lézionális mintákban arra enged következtetni, hogy TNF- α a dermatomyositis pathomechanizmusában is fontos szereppel bír. Az, hogy a különböző súlyosságú viszketési kategóriákban is volt eltérés a TNF- α mRNS expressziójának szintjében (**11. B ábra**) arra utal, hogy akár közvetlen kapcsolat lehet a TNF- α szintje és a viszketés között is, ugyanakkor ezt nem sikerült statisztikailag alátámasztanunk, amikor a TNF- α szintjét a viszketési score-ral hasonlítottuk össze. Mivel a dermatomyositises betegek szérumában, és izomrostjaiban is magasabb TNF- α szintek észlelhetők, több klinikai vizsgálat is volt TNF gátlókkal a DM-es betegek esetében (61,62). Az eddigi eredmények ellentmondásosak (63–65). Néhány esetben a bőrtünetek romlását írták le, vagy bizonyos esetekben a TNF gátló kezelés mellett új DM-es tünetcsoport kialakulását is észlelték (66–68), míg egy nagyobb kohorszban, ahol 60 juvenilis, terápiarefrakter DM-es beteget vizsgáltak, a 3 hónapos adalimumab vagy infliximab terápia mellett a bőrtünetek (beleértve a subcutan calcinosist is) javulását tapasztalták (69).

Ezek az irodalmi adatok, valamint a mi eredményeink együtt azt sugallják, hogy további ismeretlen tényezők is szerepet játszanak a betegség kialakításában, és valószínűleg a dermatomyositisen belül eltérő alcsoportok léteznek eltérő pathomechanizmussal, ami miatt a TNF gátlókkal történő kezelés hatékonysága is különböző DM-ben. A bőrmintákban a TNF- α protein expressziója (**12. A ábra**) és a normalizált TNF- α mRNS szintek (**10. A ábra**) között ellentmondás van, ami a TNF- α poszttranszkripció szabályozását, vagy az ubiquitin rendszeren keresztüli fehérje lebontást vagy más, ismeretlen mechanizmust feltételez.

Az IL-6 egy proinflammatorikus citokin, melynek az expressziója a dermatomyositises betegek szérumban szignifikánsan magasabb, mint az egészséges kontrollok esetében (70). Kutatásunk során nem volt magasabb az IL-6 mRNS szint a lézionális mintákban, ugyanakkor a normalizált IL-6 mRNS szintje összefüggést mutatott az 5-D viszketési skálával és a CDASI aktivitási pontszámmal, ami az IL-6 kitüntetett szerepére utal a gyulladás és a dermatomyositishez kapcsolt viszketés kialakulásában. Ezt támasztja alá az is, hogy egy másik vizsgálatban a szérumban IL-6 szint szignifikánsan korrelált a dermatomyositises betegségaktivitással, tovább erősítve az IL-6 pathogenezisben betöltött szerepét (71). Ehhez kapcsolódóan magasabb IL-6 szintek észlelhetők súlyos urémiás viszketésben is, összehasonlítva viszketést nem tapasztaló urémiás betegekkel (72). Érdekes módon egy nemrég publikált 2-es fázisú vizsgálat során terápia refrakter dermato- és polymyositises betegekben alkalmazott IL-6 gátló tocilizumab biztonságosnak és jól tolerálhatónak bizonyult, de egyik elsődleges, illetve másodlagos hatásosságot igazoló végpont sem teljesült. Hozzá kell tenni, hogy csak 8 dermatomyositises beteg kapott tocilizumabot, és a viszketésre gyakorolt hatását nem vizsgálták (73).

Irodalmi adatok támasztják alá a bőrbetegségek pathogenezisében a PPAR- γ receptorok szerepét (74–76). Úgy tűnik, hogy a gyulladásos interleukinek (IL-1b, IL-2, and IL-6) és a TNF- α szintjének alulszabályozásában van meghatározó funkciójuk (77,78). A viszketést illetően több bőrbetegség esetében is klinikai kutatás támasztotta alá, hogy a PPAR- γ agonisták jótékony hatással bírnak (79–81). Bizonyos PPAR- γ agonistákról, melyeket antidiabetikus gyógyszerként alkalmaznak, bebizonyosodott, hogy nem csak állatmodelleken, hanem psoriasisban szenvedő betegekben is csökkenti a viszketést (82,83). Az eredményeink alapján a viszketés és a lézionális PPAR- γ mRNS szint között nem volt inverz szignifikáns összefüggés, de a statisztikai adatok megközelítették a szignifikancia szintjét ($p=0,053$). Ezért úgy gondoljuk, hogy a PPAR- γ negatív szabályozó szereppel bírhat a dermatomyositis asszociált

vizsketésben, de nagyobb esetszámmal elvégzett további kutatások szükségesek, hogy a PPAR- γ vizsketés pathogenezésében betöltött szerepét pontosan megállapítsuk.

Az IL-31 egy kulcsmolekula, mely szerepet játszhat a dermatomyositis asszociált vizsketésben. Egy korábbi kutatásban emelkedett IL-31 szinteket találtak dermatomyositises bőrmintákban, és ez korrelációt mutatott a vizsketéssel (45).

A jelenlegi tudásunk szerint nincs irodalmi adat a TRP család dermatomyositis asszociált vizsketésben betöltött szerepéről. A kutatásunk alapján úgy tűnik nincs közvetlen kapcsolat a vizsketés vagy a bőrtünetek aktivitása és a különböző TRP ion csatornák mennyisége között az érintett bőrterületeken, mivel az mRNS szintek sem a betegségaktivitási markerekkel, sem pedig az 5-D vizskétési skálával nem függtek össze. Ezzel ellentétben kutatásunkban azt találtuk, hogy a normalizált TRPV4 mRNS expressziója összefüggött a CDASI károsodási pontszámmal, ami arra enged következtetni, hogy ez a csatorna szerepet játszik a bőrgyulladást követő regenerációs folyamatokban. Ezt a hipotézist támasztja alá az a tényező, hogy a TRPV4 aktivációja felgyorsítja a barrier felépülését és az intercellularis junkciók képződését a keratinocyták között, mivel ezek a csatornák co-lokalizációt mutatnak olyan adherens junkciós proteinekkel, mint az E-cadherin és b-catenin (84).

Vizsgálatunk korlátjaként meg kell említenünk, hogy ez egy egycentrumos, magyar myositises kutatás volt, emiatt a résztvevő betegek száma kevés volt, és szelekciós torzítást okozhatott az elvégzett mRNS vizsgálatok kisebb száma. A fehérjeexpressziók meghatározása szemi-kvantitatív módon történt, emellett a kutatásban részt vevő betegek immunszuppresszív kezelésben részesültek, ami hatással lehetett az eredményekre.

Összefoglalva dermatomyositisben a vizsketés egy, a betegség kutan aktivitásával asszociált gyakori, és alulértékelt tünet. Úgy tűnik, hogy a TRP család tagjainak nincs szerepe a dermatomyositis asszociált vizsketésben, de a TRPV4 hatással lehet a bőrregenerálódás

folyamatára. A kutatásunk alapján a TNF- α és az IL-6 szerepet játszanak a viszketésben, de további vizsgálatok szükségesek a PPAR- γ funkciójának tisztázására. Úgy gondoljuk, hogy az eredményeink segítségül szolgálhatnak a dermatomyositis asszociált viszketés terápiájának fejlődéséhez, melyhez természetesen szintén további kutatásokra van szükség.

8. Összegzés

Munkánk során idiopathiás inflammatorikus myopathiás betegek között mértük fel a csonttörési rizikót és a csigolyatörések előfordulási gyakoriságát, valamint a csonttörések hatását a funkcionális képességekre és az életminőségre. Emellett a dermatomyositises betegek körében célzott génexpressziós vizsgálatokat végeztünk a bőrviszketés hátterének kutatására, korrelációkat keresve a vizsgált molekula, a betegség aktivitása és a viszketés súlyossága között.

Első vizsgálatunkban 52 myositises és 43 rheumatoid arthritises beteg vizsgálatával igazoltuk, hogy myositisben gyakoribb az oszteoporózis előfordulása, de a BMD eredmények felhasználásával és a glükokortikoid dózis korrekcióval a FRAX által mért csonttörési rizikó hasonló a vizsgálatba bevont RA-s betegek csonttörési kockázatával. A vertebrális csonttörések előfordulása mindkét csoportban igen gyakori volt (75-68 %), ami szignifikánsan rontotta a betegek életminőségét és fizikai képességeit. A törések myositisben az életkorral, míg RA-ban a BMD eredményekkel mutatták a legszorosabb összefüggést.

Második vizsgálatunkban 17 aktív dermatomyositises beteg vizsgálatával igazoltuk, hogy a viszketés súlyossága pozitívan korrelál a DM bőrtüneteinek súlyosságával. A TNF- α génexpresszió szignifikánsan magasabb volt a lézionális mintákban a nem lézionálisokhoz viszonyítva, és a normalizált mRNS expresszió pozitívan korrelált a viszketés súlyosságával. A lézionális IL-6 mRNS szintje a viszketéssel és a CDASI aktivitással korrelált. A TRP-csatornák kifejeződése nem különbözött a lézionális és nem lézionális mintákban, ugyanakkor a normalizált TRPV4 mRNS expressziója pozitívan korrelált a CDASI károsodási pontszámmal.

Eredményeink arra utalnak, hogy a myositisekben nagyon magas az oszteoporózis és a csonttörések rizikója, ami jelentős betegségterhet eredményez, ezért már a diagnózis felállításától kezdődően minden lehetséges eszközzel küzdeni kell a betegek csontegészségéért.

A dermatomyositis asszociált viszketésben a betegség cutan aktivitása mellett a TNF- α és az IL-6 játszhat meghatározó szerepet, melyek a jövőben újabb terápia célpontként szolgálhatnak, hogy hatékonyabban kontrollálhassuk a betegséget.

9. Summary

In the present work we ascertained and compared fracture risk, the prevalence of vertebral fractures and their effect on patients' function and quality of life in patients with inflammatory myopathies and rheumatoid arthritis. Beside we investigated targeted gene expressions in active dermatomyositis patients to discover the specific molecular pathway in development of DM associated pruritus. We attempted to find correlations between the examined molecules, the disease activity and the severity of itch.

In our first study 52 patients with myositis and 43 patients with rheumatoid arthritis participated. We confirmed the higher prevalence of osteoporosis in patients with myositis. The risk of fracture, applying the FRAX calculation, was similar between the myositis and RA population if we took into account the BMD results and the steroid dose adjustment. The prevalence of vertebral fractures was common in both population (75-68%), which affected the patients' physical function and quality of life significantly. The fractures correlated with older age in myositis and lower BMD results in RA.

In our second study we examined 17 dermatomyositis patients with active skin symptoms. We confirmed the association between the severity of pruritus and the severity of DM associated skin lesions. The expression of TNF- α was significantly higher in lesional DM skin samples compared with non-lesional samples, and the normalized level of TNF- α mRNA expression correlated positively with the severity of pruritus. The lesional IL-6 mRNA levels correlated with the CDASI activity score and the pruritus. The expressions of the TRP ion channels were not different between the lesional and non-lesional skin samples, however the level of the mRNA expression of the normalized TRV4 correlated positively with CDASI damage score.

It can be concluded that the osteoporosis and the risk of fractures in myositis are very common, and they produce major burden of disease. Therefore, it is important to apply all the possible methods to maintain the bone health from the diagnosis of myositis. The dermatomyositis associated itch is affected by the disease activity. The TNF- α and the IL-6 might play a determining role, which may help to develop new treatments to control this excruciating symptom.

10. Új tudományos megállapítások

1. Az oszteoporózis előfordulása és a csonttörési kockázat IIM-es betegeknél igen magas, a rheumatoid arthritishez hasonló mértékű.
2. Az IIM-es betegek esetében a törési rizikó számítása a DEXA vizsgálat eredményével és a szteroid dózissal való korrigálással együtt javasolt a valós rizikó alulbecslésének elkerülése érdekében.
3. A vertebrális csonttörések előfordulása mind myositisben, mind rheumatoid arthritisben igen gyakoriak és jelentősen befolyásolják a betegek életminőségét.
4. A törések myositisben leginkább az idősebb életkorral, míg rheumatoid arthritisben az alacsonyabb lumbális BMD értékkel hozhatók összefüggésbe.
5. A dermatomyositises betegek viszketése összefüggést mutat a betegség bőrtünetinek aktivitásával.
6. A TRP receptor család mRNS expressziói nem különböztek a dermatomyositises betegek lézionális és nem lézionális bőrmintáiban, így valószínűleg nincs meghatározó szerepük a betegség pathomechanizmusában.
7. A TNF- α és az IL-6 expressziós mintázatai és viszketési skálával való összefüggései alapján valószínűleg fontos szerepet játszanak a dermatomyositis asszociált viszketésben.

11. New scientific achievements

1. The prevalence of osteoporosis and the risk of fracture is very common in patients with idiopathic inflammatory myopathies, similarly to rheumatoid arthritis.
2. The calculation of the risk of fracture in patients with IIM we should applicate both the DXA results and the steroid dose adjustment to avoid the underestimation of the real risk.
3. The occurence of the vertebral fractures is also very common both in myositis and rheumatoid arthritis and they affect seriously the patients' quality of life.
4. The most significant factors which associated with fractures was the age in myositis and the lower BMD results in rheumatoid arthritis.
5. The pruritus of the patients with dermatomyositis is associated with the cutaneous disease activity.
6. The mRNA expressions of the TRP family members were not different in the lesional and non-lesional DM skin samples, thus probably they don't have determinig role in the pathomechanism of DM.
7. The TNF- α and the IL-6 might play an important role in the dermatomyositis associated itch according to their mRNA expression and their association with pruritus.

12. Irodalomjegyzék

1. Lundberg IE, Fujimoto M, Vencovsky J, Aggarwal R, Holmqvist M, Christopher-Stine L, et al. Idiopathic inflammatory myopathies. *Nature Reviews Disease Primers* 2021 7:1 [Internet]. 2021 Dec 2 [cited 2023 Sep 14];7(1):1–22. Available from: <https://www.nature.com/articles/s41572-021-00321-x>
2. Cox M, Sandler RD, Matucci-Cerinic M, Hughes M. Bone health in idiopathic inflammatory myopathies. *Autoimmun Rev* [Internet]. 2021 Apr 1 [cited 2023 Sep 14];20(4). Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33609795/>
3. McHugh NJ, Tansley SL. Autoantibodies in myositis. *Nature Reviews Rheumatology* 2018 14:5 [Internet]. 2018 Apr 20 [cited 2023 Sep 14];14(5):290–302. Available from: <https://www.nature.com/articles/nrrheum.2018.56>
4. Khan S, Christopher-Stine L. Polymyositis, Dermatomyositis, and Autoimmune Necrotizing Myopathy: Clinical Features. *Rheumatic Disease Clinics of North America*. 2011 May 1;37(2):143–58.
5. Nakashima R. Clinical significance of myositis-specific autoantibodies. <https://doi.org/10.1080/2578582620181531188> [Internet]. 2018 Jul 3 [cited 2023 Sep 14];41(3):103–12. Available from: <https://www.tandfonline.com/doi/abs/10.1080/25785826.2018.1531188>
6. Lundberg IE, Tjärnlund A, Bottai M, Werth VP, Pilkington C, Visser M de, et al. 2017 European League Against Rheumatism/American College of Rheumatology classification criteria for adult and juvenile idiopathic inflammatory myopathies and their major subgroups. *Ann Rheum Dis* [Internet]. 2017 Dec 1 [cited 2023 Feb

- 10];76(12):1955–64. Available from:
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29079590/>
7. Bohan A, Peter JB. Polymyositis and dermatomyositis (first of two parts). *N Engl J Med* [Internet]. 1975 Feb 13 [cited 2023 Feb 10];292(7):344–7. Available from:
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/1090839/>
 8. Cain DW, Cidlowski JA. Immune regulation by glucocorticoids. *Nat Rev Immunol* [Internet]. 2017 Apr 1 [cited 2023 Sep 14];17(4):233. Available from:
</pmc/articles/PMC9761406/>
 9. Zen M, Canova M, Campana C, Bettio S, Nalotto L, Rampudda M, et al. The kaleidoscope of glucocorticoid effects on immune system. *Autoimmun Rev*. 2011 Apr 1;10(6):305–10.
 10. Lundberg IE, Vencovsky J, Alexanderson H. Therapy of myositis: Biological and physical. *Curr Opin Rheumatol* [Internet]. 2014 [cited 2023 Sep 14];26(6):704–11. Available from: https://journals.lww.com/co-rheumatology/fulltext/2014/11000/therapy_of_myositis__biological_and_physical.17.aspx
 11. Fasano S, Gordon P, Hajji R, Loyo E, Isenberg DA. Rituximab in the treatment of inflammatory myopathies: a review. *Rheumatology* [Internet]. 2017 Jan 1 [cited 2023 Sep 14];56(1):26–36. Available from:
<https://dx.doi.org/10.1093/rheumatology/kew146>
 12. Kanis JA, Melton LJ, Christiansen C, Johnston CC, Khaltsev N. The diagnosis of osteoporosis. *Journal of Bone and Mineral Research* [Internet]. 1994 Aug 1 [cited 2023 Sep 14];9(8):1137–41. Available from:
<https://onlinelibrary.wiley.com/doi/full/10.1002/jbmr.5650090802>

13. Bliuc D, Nguyen ND, Nguyen T V., Eisman JA, Center JR. Compound risk of high mortality following osteoporotic fracture and refracture in elderly women and men. *Journal of Bone and Mineral Research* [Internet]. 2013 Nov 1 [cited 2023 Sep 14];28(11):2317–24. Available from: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/full/10.1002/jbmr.1968>
14. Frost SA, Nguyen ND, Center JR, Eisman JA, Nguyen T V. Excess mortality attributable to hip-fracture: A relative survival analysis. *Bone*. 2013 Sep 1;56(1):23–9.
15. Lacativa PGS, de Farias MLF. Osteoporosis and inflammation. *Arq Bras Endocrinol Metabol* [Internet]. 2010 [cited 2023 Sep 14];54(2):123–32. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20485900/>
16. Rehman Q, Lane NE. Bone loss: Therapeutic approaches for preventing bone loss in inflammatory arthritis. *Arthritis Res* [Internet]. 2001 [cited 2023 Sep 14];3(4):221. Available from: [/pmc/articles/PMC128900/](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/118128900/)
17. Santiago RA, Silva CAA, Caparbo VF, Sallum AME, Pereira RMR. Bone mineral apparent density in juvenile dermatomyositis: the role of lean body mass and glucocorticoid use. *Scand J Rheumatol* [Internet]. 2008 [cited 2023 Sep 14];37(1):40–7. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/18189194/>
18. Van Staa TP, Leufkens HGM, Cooper C. The epidemiology of corticosteroid-induced osteoporosis: A meta-analysis. *Osteoporosis International* [Internet]. 2002 Oct 1 [cited 2023 Sep 14];13(10):777–87. Available from: <https://link.springer.com/article/10.1007/s001980200108>

19. Mazess RB, Whedon GD. Immobilization and bone. *Calcif Tissue Int* [Internet]. 1983 Dec [cited 2023 Sep 14];35(3):265–7. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/6409385/>

20. Lee CWS, Muo CH, Liang JA, Sung FC, Hsu CY, Kao CH. Increased osteoporosis risk in dermatomyositis or polymyositis independent of the treatments: a population-based cohort study with propensity score. *Endocrine* [Internet]. 2016 Apr 1 [cited 2023 Sep 14];52(1):86–92. Available from: <https://link.springer.com/article/10.1007/s12020-015-0756-x>

21. LeBlanc CMA, Ma J, Taljaard M, Roth J, Scuccimarri R, Miettunen P, et al. Incident Vertebral Fractures and Risk Factors in the First Three Years Following Glucocorticoid Initiation Among Pediatric Patients With Rheumatic Disorders. *J Bone Miner Res* [Internet]. 2015 Sep 1 [cited 2023 Sep 14];30(9):1667–75. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25801315/>

22. Book C, Karlsson M, Åkesson K, Jacobsson L. Disease activity and disability but probably not glucocorticoid treatment predicts loss in bone mineral density in women with early rheumatoid arthritis. <http://dx.doi.org/10.1080/03009740801998747> [Internet]. 2009 Jul [cited 2023 Sep 14];37(4):248–54. Available from: <https://www.tandfonline.com/doi/abs/10.1080/03009740801998747>

23. Rouster-Stevens KA, Langman CB, Price HE, Seshadri R, Shore RM, Abbott K, et al. RANKL:Osteoprotegerin ratio and bone mineral density in children with untreated juvenile dermatomyositis. *Arthritis Rheum* [Internet]. 2007 Mar 1 [cited 2023 Sep 14];56(3):977–83. Available from: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/full/10.1002/art.22433>

24. Topp R, Ditmyer M, King K, Doherty K, Hornyak J. The effect of bed rest and potential of prehabilitation on patients in the intensive care unit. *AACN Clin Issues* [Internet]. 2002 [cited 2023 Sep 15];13(2):263–76. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/12011598/>
25. Bloomfield SA. Changes in musculoskeletal structure and function with prolonged bed rest. *Med Sci Sports Exerc* [Internet]. 1997 Feb [cited 2023 Sep 15];29(2):197–206. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/9044223/>
26. Parry SM, Puthuchearry ZA. The impact of extended bed rest on the musculoskeletal system in the critical care environment. *Extrem Physiol Med* [Internet]. 2015 Oct 9 [cited 2023 Sep 15];4(1). Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26457181/>
27. Tripoli A, Marasco E, Cometi L, De Stefano L, Marcucci E, Furini F, et al. One year in review 2019: idiopathic inflammatory myopathies. *Clin Exp Rheumatol* [Internet]. 2020 Jan 1 [cited 2023 Sep 15];38(1):1–10. Available from: <https://www.clinexprheumatol.org/abstract.asp?a=14999>
28. Zou YQ, Jin WD, Li YS. Roles of macrophage migration inhibitory factor in polymyositis: Inflammation and regeneration. *J Int Med Res* [Internet]. 2018 Feb 1 [cited 2023 Sep 15];46(2):732. Available from: </pmc/articles/PMC5971508/>
29. Takayanagi H. New developments in osteoimmunology. *Nat Rev Rheumatol* [Internet]. 2012 Nov [cited 2023 Sep 15];8(11):684–9. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23070645/>
30. De Andrade DCO, De Magalhães Souza SC, De Carvalho JF, Takayama L, Borges CTL, Aldrighi JM, et al. High frequency of osteoporosis and fractures in women with dermatomyositis/polymyositis. *Rheumatol Int* [Internet]. 2012 Jun 16 [cited

2023 Sep 14];32(6):1549–53. Available from:
<https://link.springer.com/article/10.1007/s00296-011-1821-2>

31. Kanis JA, Johnell O, Oden A, Johansson H, McCloskey E. FRAX and the assessment of fracture probability in men and women from the UK. *Osteoporos Int* [Internet]. 2008 Apr [cited 2023 Sep 14];19(4):385–97. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/18292978/>
32. Kanis JA, Johansson H, Oden A, McCloskey E V. Guidance for the adjustment of FRAX according to the dose of glucocorticoids. *Osteoporosis International* [Internet]. 2011 Mar 13 [cited 2023 Sep 14];22(3):809–16. Available from: <https://link.springer.com/article/10.1007/s00198-010-1524-7>
33. Szöllősi AG, Oláh A, Lisztes E, Griger Z, Tóth BI. Pruritus: A Sensory Symptom Generated in Cutaneous Immuno-Neuronal Crosstalk. *Front Pharmacol* [Internet]. 2022 Mar 7 [cited 2023 Feb 8];13. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/35321329/>
34. Kahremany S, Hofmann L, Gruzman A, Cohen G. Advances in understanding the initial steps of pruritoceptive itch: How the itch hits the switch. Vol. 21, *International Journal of Molecular Sciences*. MDPI AG; 2020. p. 1–45.
35. Yang TLB, Kim BS. Pruritus in allergy and immunology. Vol. 144, *Journal of Allergy and Clinical Immunology*. Mosby Inc.; 2019. p. 353–60.
36. Yosipovitch G, Berger T, Fassett MS. Neuroimmune interactions in chronic itch of atopic dermatitis. Vol. 34, *Journal of the European Academy of Dermatology and Venereology*. Blackwell Publishing Ltd; 2020. p. 239–50.

37. Lamotte RH, Dong X, Ringkamp M. Sensory neurons and circuits mediating itch. *Nat Rev Neurosci* [Internet]. 2014 Jan [cited 2023 Sep 16];15(1):19–31. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24356071/>
38. Cavanaugh DJ, Lee H, Lo L, Shields SD, Zylka MJ, Basbaum AI, et al. Distinct subsets of unmyelinated primary sensory fibers mediate behavioral responses to noxious thermal and mechanical stimuli. *Proc Natl Acad Sci U S A* [Internet]. 2009 Jun 2 [cited 2023 Sep 16];106(22):9075–80. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19451647/>
39. Schmelz M, Schmidt R, Weidner C, Hilliges M, Torebjörk HE, Handwerker HO. Chemical response pattern of different classes of C-nociceptors to pruritogens and algogens. *J Neurophysiol* [Internet]. 2003 May 1 [cited 2023 Sep 16];89(5):2441–8. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/12611975/>
40. Namer B, Carr R, Johanek LM, Schmelz M, Handwerker HO, Ringkamp M. Separate peripheral pathways for pruritus in man. *J Neurophysiol* [Internet]. 2008 Oct [cited 2023 Sep 16];100(4):2062–9. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/18562548/>
41. Schmidt R, Schmelz M, Weidner C, Handwerker HO, Torebjörk HE. Innervation territories of mechano-insensitive C nociceptors in human skin. *J Neurophysiol* [Internet]. 2002 [cited 2023 Sep 16];88(4):1859–66. Available from: <https://journals.physiology.org/doi/10.1152/jn.2002.88.4.1859>
42. Bíró T, Tóth BI, Marincsák R, Dobrosi N, Géczy T, Paus R. TRP channels as novel players in the pathogenesis and therapy of itch. *Biochim Biophys Acta* [Internet]. 2007 Aug [cited 2023 Sep 16];1772(8):1004–21. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/17462867/>

43. Bodó E, Kovács I, Telek A, Varga A, Paus R, Kovács L, et al. Vanilloid receptor-1 (VR1) is widely expressed on various epithelial and mesenchymal cell types of human skin. *J Invest Dermatol* [Internet]. 2004 [cited 2023 Sep 16];123(2):410–3. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/15245445/>
44. Shim WS, Oh U. Histamine-induced itch and its relationship with pain. *Mol Pain* [Internet]. 2008 Jul 31 [cited 2023 Sep 16];4:29. Available from: </pmc/articles/PMC2519061/>
45. Kim HJ, Zeidi M, Bonciani D, Pena SM, Tiao J, Sahu S, et al. Itch in dermatomyositis: the role of increased skin interleukin-31. *Br J Dermatol* [Internet]. 2018 Sep 1 [cited 2023 Feb 8];179(3):669–78. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29494763/>
46. Hundley JL, Carroll CL, Lang W, Snively B, Yosipovitch G, Feldman SR, et al. Cutaneous symptoms of dermatomyositis significantly impact patients' quality of life. *J Am Acad Dermatol*. 2006 Feb 1;54(2):217–20.
47. Goreshi R, Chock M, Foering K, Feng R, Okawa J, Rose M, et al. Quality of life in dermatomyositis. *J Am Acad Dermatol*. 2011 Dec;65(6):1107–16.
48. Weisshaar E, Mattered U. Epidemiology of Itch. *ITCH: Mechanisms and Treatment* [Internet]. 2014 Jan 1 [cited 2023 Jan 29];9–18. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK200924/>
49. Miao X, Huang Y, Liu TT, Guo R, Wang B, Wang XL, et al. TNF- α /TNFR1 Signaling is Required for the Full Expression of Acute and Chronic Itch in Mice via Peripheral and Central Mechanisms. *Neurosci Bull* [Internet]. 2018 Feb 1 [cited 2023 Feb 11];34(1):42. Available from: </pmc/articles/PMC5799114/>

50. Ostadhadi S, Nikoui V, Haj-Mirzaian A, Kordjazzy N, Dehpour AR. The role of PPAR-gamma receptor in pruritus. *Eur J Pharmacol*. 2015 Sep 5;762:322–5.
51. Consensus development conference: diagnosis, prophylaxis, and treatment of osteoporosis. *Am J Med* [Internet]. 1993 [cited 2023 Sep 14];94(6):646–50. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/8506892/>
52. Edit V, Eva S, Maria K, Istvan R, Agnes C, Zsolt N, et al. Psychosocial, educational, and somatic factors in chronic nonspecific low back pain. *Rheumatol Int* [Internet]. 2013 Mar 3 [cited 2023 Sep 14];33(3):587–92. Available from: <https://link.springer.com/article/10.1007/s00296-012-2398-0>
53. Fries JF. The hierarchy of quality-of-life assessment, the Health Assessment Questionnaire (HAQ), and issues mandating development of a toxicity index. *Control Clin Trials* [Internet]. 1991 [cited 2023 Sep 14];12(4 Suppl). Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/1663848/>
54. Genant HK, Wu CY, van Kuijk C, Nevitt MC. Vertebral fracture assessment using a semiquantitative technique. *J Bone Miner Res* [Internet]. 1993 [cited 2023 Sep 15];8(9):1137–48. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/8237484/>
55. Klein RQ, Bangert CA, Costner M, Connolly MK, Tanikawa A, Okawa J, et al. Comparison of the reliability and validity of outcome instruments for cutaneous dermatomyositis. *Br J Dermatol* [Internet]. 2008 Oct [cited 2023 Feb 16];159(4):887–94. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/18616782/>
56. Elman S, Hynan LS, Gabriel V, Mayo MJ. The 5-D itch scale: a new measure of pruritus. *Br J Dermatol* [Internet]. 2010 [cited 2023 Feb 11];162(3):587. Available from: [/pmc/articles/PMC2875190/](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/200000000/)

57. Ng KP, Ramos F, Sultan SM, Isenberg DA. Concomitant diseases in a cohort of patients with idiopathic myositis during long-term follow-up. *Clin Rheumatol* [Internet]. 2009 Apr 23 [cited 2023 Sep 15];28(8):947–53. Available from: <https://link.springer.com/article/10.1007/s10067-009-1181-4>
58. Gupta L, Lawrence A, Edavalath S, Misra R. Prevalence and predictors of asymptomatic vertebral fractures in inflammatory myositis. *Int J Rheum Dis* [Internet]. 2018 Mar 1 [cited 2023 Sep 14];21(3):725–31. Available from: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/full/10.1111/1756-185X.13257>
59. Ganguly S, Lawrence A, Gupta L. Prevalent vertebral fractures incur high risk of future fractures in inflammatory myositis. *Clin Rheumatol* [Internet]. 2021 Apr 1 [cited 2023 Sep 14];40(4):1431–6. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32892312/>
60. Shirani Z, Kucenic MJ, Carroll CL, Fleischer AB, Feldman SR, Yosipovitch G, et al. Pruritus in adult dermatomyositis. *Clin Exp Dermatol* [Internet]. 2004 May [cited 2023 Feb 11];29(3):273–6. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/15115510/>
61. Kuru S, Inukai A, Liang Y, Doyu M, Takano A, Sobue G. Tumor necrosis factor- α expression in muscles of polymyositis and dermatomyositis. *Acta Neuropathol* [Internet]. 2000 [cited 2023 Feb 11];99(5):585–8. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/10805105/>
62. Lundberg I, Brengman JM, Engel AG. Analysis of cytokine expression in muscle in inflammatory myopathies, Duchenne dystrophy, and non-weak controls. *J Neuroimmunol* [Internet]. 1995 Dec 1 [cited 2023 Feb 11];63(1):9–16. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/8557829/>

63. Hengstman GJD, De Bleecker JL, Feist E, Vissing J, Denton CP, Manoussakis MN, et al. Open-label trial of anti-TNF-alpha in dermato- and polymyositis treated concomitantly with methotrexate. *Eur Neurol* [Internet]. 2008 [cited 2023 Feb 11];59(3–4):159–63. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/18230873/>
64. Barba T, Fort R, Cottin V, Provencher S, Durieu I, Jardel S, et al. Treatment of idiopathic inflammatory myositis associated interstitial lung disease: a systematic review and meta-analysis. 2018;
65. Amato A. A randomized, pilot trial of etanercept in dermatomyositis. *Ann Neurol* [Internet]. 2011 Sep [cited 2023 Feb 11];70(3):427–36. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21688301/>
66. Kamperman RG, van der Kooi AJ, de Visser M, Aronica E, Raaphorst J. Pathophysiological Mechanisms and Treatment of Dermatomyositis and Immune Mediated Necrotizing Myopathies: A Focused Review. *Int J Mol Sci* [Internet]. 2022 Apr 1 [cited 2023 Feb 11];23(8). Available from: </pmc/articles/PMC9030619/>
67. Solomon AJ, Spain RI, Kruer MC, Bourdette D. Inflammatory neurological disease in patients treated with tumor necrosis factor alpha inhibitors. <http://dx.doi.org/10.1177/1352458511412996> [Internet]. 2011 Aug 3 [cited 2023 Feb 11];17(12):1472–87. Available from: <https://journals.sagepub.com/doi/10.1177/1352458511412996>
68. Takata M, Yamasaki A, Yamada N, Hagino H, Funaki Y, Harada T, et al. A case of clinically amyopathic dermatomyositis that developed during anti-TNF- α therapy for rheumatoid arthritis. *Allergol Int* [Internet]. 2018 Apr 1 [cited 2023 Feb 11];67(2):286–8. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28964642/>

69. Campanilho-Marques R, Deakin CT, Simou S, Papadopoulou C, Wedderburn LR, Pilkington CA, et al. Retrospective analysis of infliximab and adalimumab treatment in a large cohort of juvenile dermatomyositis patients. *Arthritis Res Ther* [Internet]. 2020 Apr 15 [cited 2023 Feb 11];22(1):1–9. Available from: <https://arthritis-research.biomedcentral.com/articles/10.1186/s13075-020-02164-5>
70. Yang M, Cen X, Xie Q, Zuo C, Shi G, Yin G. Serum interleukin-6 expression level and its clinical significance in patients with dermatomyositis. *Clin Dev Immunol* [Internet]. 2013 [cited 2023 Feb 11];2013:1–4. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24082909/>
71. Bilgic H, Ytterberg SR, Amin S, McNallan KT, Wilson JC, Koeth T, et al. Interleukin-6 and type I interferon-regulated genes and chemokines mark disease activity in dermatomyositis. *Arthritis Rheum* [Internet]. 2009 Nov [cited 2023 Feb 11];60(11):3436–46. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19877033/>
72. Kimmel M, Alscher DM, Dunst R, Braun N, Machleidt C, Kiefer T, et al. The role of micro-inflammation in the pathogenesis of uraemic pruritus in haemodialysis patients. *Nephrol Dial Transplant* [Internet]. 2006 Mar [cited 2023 Feb 11];21(3):749–55. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/16249205/>
73. Oddis C V., Rockette HE, Zhu L, Koontz DC, Lacomis D, Venturupalli S, et al. Randomized Trial of Tocilizumab in the Treatment of Refractory Adult Polymyositis and Dermatomyositis. *ACR Open Rheumatol* [Internet]. 2022 Nov 1 [cited 2023 Feb 11];4(11):983–90. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/36128663/>

74. Sertznig P, Seifert M, Tilgen W, Reichrath J. Peroxisome proliferator-activated receptors (PPARs) and the human skin: importance of PPARs in skin physiology and dermatologic diseases. *Am J Clin Dermatol* [Internet]. 2008 [cited 2023 Feb 11];9(1):15–31. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/18092840/>
75. Friedmann PS, Cooper HL, Healy E. Peroxisome proliferator-activated receptors and their relevance to dermatology. *Acta Derm Venereol* [Internet]. 2005 [cited 2023 Feb 11];85(3):194–202. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/16040401/>
76. Boyd AS. Thiazolidinediones in dermatology. *Int J Dermatol* [Internet]. 2007 Jun [cited 2023 Feb 11];46(6):557–63. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/17550551/>
77. Jiang Y hui, Armstrong D, Albrecht U, Atkins CM, Noebels JL, Eichele G, et al. Mutation of the Angelman ubiquitin ligase in mice causes increased cytoplasmic p53 and deficits of contextual learning and long-term potentiation. *Neuron* [Internet]. 1998 [cited 2023 Feb 11];21(4):799–811. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/9808466/>
78. Ricote M, Li AC, Willson TM, Kelly CJ, Glass CK. The peroxisome proliferator-activated receptor-gamma is a negative regulator of macrophage activation. *Nature* [Internet]. 1998 Jan 1 [cited 2023 Feb 11];391(6662):79–82. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/9422508/>
79. Pershadsingh HA, Sproul JA, Benjamin E, Finnegan J, Amin NM. Treatment of psoriasis with troglitazone therapy. *Arch Dermatol* [Internet]. 1998 [cited 2023 Feb 11];134(10):1304–5. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/9801703/>

80. Sepmeyer JA, Greer JP, Koyama T, Zic JA. Open-label pilot study of combination therapy with rosiglitazone and bexarotene in the treatment of cutaneous T-cell lymphoma. *J Am Acad Dermatol* [Internet]. 2007 Apr [cited 2023 Feb 11];56(4):584–7. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/17184879/>
81. Ellis CN, Varani J, Fisher GJ, Zeigler ME, Pershadsingh HA, Benson SC, et al. Troglitazone Improves Psoriasis and Normalizes Models of Proliferative Skin Disease: Ligands for Peroxisome Proliferator-Activated Receptor- γ Inhibit Keratinocyte Proliferation. *Arch Dermatol* [Internet]. 2000 May 1 [cited 2023 Feb 11];136(5):609–16. Available from: <https://jamanetwork.com/journals/jamadermatology/fullarticle/190223>
82. Hundley JL, Carroll CL, Lang W, Snively B, Yosipovitch G, Feldman SR, et al. Cutaneous symptoms of dermatomyositis significantly impact patients' quality of life. *J Am Acad Dermatol*. 2006 Feb 1;54(2):217–20.
83. Ellis EC, Li RG, Yang LZ, Cheng XU. LONG-TERM CHANGE IN VILLAGE-SCALE ECOSYSTEMS IN CHINA USING LANDSCAPE AND STATISTICAL METHODS. *Ecological Applications*. 2000;10(4):1057–73.
84. Chen Y, Fang Q, Wang Z, Zhang JY, MacLeod AS, Hall RP, et al. Transient Receptor Potential Vanilloid 4 Ion Channel Functions as a Pruriceptor in Epidermal Keratinocytes to Evoke Histaminergic Itch. *J Biol Chem* [Internet]. 2016 May 6 [cited 2023 Feb 11];291(19):10252–62. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26961876/>

13. Kulcsszavak:

csonttörési kockázat, csigolyatörések, myositis, rheumatoid arthritis, dermatomyositis, viszketés, TRP ion csatornák, TNF- α , IL-6

Key words:

fracture risk, vertebral fractures, myositis, rheumatoid arthritis, dermatomyositis, itch, TRP channels, TNF- α , IL-6

14. Köszönetnyilvánítás

Hálás köszönettel tartozom témavezetőmnek, **Dr. Griger Zoltán** Tanár Úrnak, aki szakmai, tudományos és magánjellegű témákban egyetemi éveim óta segítséget nyújtott. Köszönöm a támogatást a PhD munkám megtervezésében, az eredmények értékelésében és a disszertáció elkészítésében.

Köszönetemet fejezem ki **Dr. Tarr Tünde** Tanárnőnek és †**Dr. Zeher Margit** Professzor Asszonynak, a Klinikai Immunológiai Tanszék jelenlegi és korábbi vezetőinek, hogy munkámat lehetővé tették.

Köszönöm a támogatást és a segítséget a tanszék myositis munkacsoportjának, †**Dr. Dankó Katalin** Professzor Asszonynak, **Dr. Bodoki Leventének**, **Dr. Nagy-Vincze Melindának**, **Dr. Szabó Katalinnak**, **Dr. Béldi Tibor Gábornak**, **Dr. Szinay Dorottyának**.

Köszönetemet fejezem ki az Élettani Intézet munkatársainak, különösen **Dr. Herczeg-Lisztes Erikának** és **Dr. Tóth István Balázsnak**, valamint a Pathológiai Osztály munkatársainak, különösen **Dr. Pór Ágnesnek** a PCR és immunhisztokémiai vizsgálatokban, valamint ezen eredmények kiértékelésében nyújtott segítségükért.

Köszönettel tartozom cikkeim társszerzőinek a segítségükért: **Dr. Gaál Jánosnak**, **Dr. Szalmás Orsolyának**, **Dr. Biró Tamásnak**.

Hálásan köszönöm **Tanka Chocholova Anitának** és **Nagy Mónikának** a betegek vizsgálatainak szervezésében nyújtott segítségüket.

Köszönöm **Hodosi Katalinnak** és **Varga Józsefnek** a statisztikai elemzésekben nyújtott segítségüket.

Végül, de nem utolsó sorban köszönöm **Férjemnek** és **Családomnak** a sok-sok türelmet és támogatást, amit munkám során tanúsítottak.

15. Függelék

1. Dr. Vincze Anett publikációs listája 2023.09.18-i adatok alapján

2. 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.* 2020 Jul 2;21(1):426. doi: 10.1186/s12891-020-03448-2. PMID: 32616032; PMCID: PMC7333418.

Az értekezés alapjául szolgáló közlemény

3. Vincze A, Gaál J, Griger Z. Bone Health in Idiopathic Inflammatory Myopathies: Diagnosis and Management. *Curr Rheumatol Rep.* 2021 Jul 1;23(7):55. doi: 10.1007/s11926-021-01016-8. PMID: 34196873; PMCID: PMC8249248.

Az értekezés alapjául szolgáló közlemény

4. Vincze A, Herczeg-Lisztes E, Szabó K, Béldi TG, Nagy-Vincze M, Pór Á, Varga J, Dankó K, Biró T, Tóth BI, Griger Z. Pruritogenic molecules in the skin of patients with dermatomyositis. *Front Med (Lausanne).* 2023 May 11;10:1168359. doi: 10.3389/fmed.2023.1168359. PMID: 37250649; PMCID: PMC10213747.

Az értekezés alapjául szolgáló közlemény

5. Tájékoztató az osteoporosis okairól, diagnosztizálásáról, valamint megelőzési, és kezelési lehetőségeiről autoimmun betegek részére



Nyilvántartási szám: DEENK/432/2023.PL
Tárgy: PhD Publikációs Lista

Jelölt: Vincze Anett

Doktori Iskola: Petrányi Gyula Klinikai Immunológiai és Allergológiai Doktori Iskola

A PhD értekezés alapjául szolgáló közlemények

1. **Vincze, A.**, Lisztes, E., Szabó, K., Béldi, T., Nagy-Vincze, M., Pór, Á., Varga, J., Dankó, K., Bíró, T., Tóth, I. B., Griger, Z.: Pruritogenic molecules in the skin of patients with dermatomyositis. *Front. Med. 10*, 1168359, 2023.
DOI: <http://dx.doi.org/10.3389/fmed.2023.1168359>
IF: 3.9 (2022)
2. **Vincze, A.**, Gaál, J., Griger, Z.: Bone Health in Idiopathic Inflammatory Myopathies: diagnosis and Management. *Curr. Rheumatol. Rep. 23 (7)*, 1-11, 2021.
DOI: <http://dx.doi.org/10.1007/s11926-021-01016-8>
IF: 4.686
3. **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

További közlemények

4. 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. 67 (5)*, 371-377, 2023.
DOI: <http://dx.doi.org/10.1002/mus.27811>
IF: 3.4 (2022)





5. 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: 3.7 (2022)
6. 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>
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. **Vincze, A.**, Griger, Z.: Anti-CD20 és egyéb monoklonális készítmények okozta iatrogén hypogammaglobulinaemia.
Focus. Med. 20 (3), 23-27, 2018.
9. 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

A közlő folyóiratok összesített impakt faktora: 20,245

**A közlő folyóiratok összesített impakt faktora (az értekezés alapjául szolgáló közleményekre):
10,948**

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

Debrecen, 2023.09.18.



Hogyan előzhető meg?

Mindenekelőtt fontos a mozgásszegény életmód elkerülése, a rendszeres fizikai aktivitás, valamint az elesés veszélyének mérséklése, esési helyzetek kerülése. Emellett fontos még a megfelelő táplálkozás: savanyított tejtermékek, mák, szeszamamag, mandula, petrezselyem mind kalciumban gazdag élelmiszerek.

Kezelési lehetőségek

A gyógyszeres kezelés elsősorban a **kalcium** és a **D-vitamin** bevitelére, ugyanis Magyarországon a kalcium napi átlagos bevitel 600 mg, a szükséges 1200 mg helyett, a D-vitaminé pedig 80 NE a szükséges 1000 NE helyett. Ezek alkalmazási javaslatáról és az adagolás megfelelő módjáról kérdezze kezelőorvosa véleményét.

Számos gyógyszer áll rendelkezésre, melyet megfelelő feltételek fennállása esetén a Nemzeti Egészségbiztosítási Alapkezelő (NEAK) is támogat. Ezek szükségességéről a vizsgálatok eredménye alapján orvosa adhat felvilágosítást.



Amit a csontritkulásról tudni érdemes autoimmun betegeknek



Készítette:

Vincze Anett
Dr. Griger Zoltán

Jóváhagyta:

Prof. Dr. Zeher Margit

Támogatók:

Debreceni Egyetem Klinikai Központ
Belgyógyászati Klinika
Emberi Erőforrások Minisztériuma
Emberi Erőforrás Támogatáskezelő
Új Nemzeti Kiválóság Program



**DEBRECENI
EGYETEM**

A tájékoztató az Új Nemzeti Kiválóság Program által támogatott projekt keretében készült el.

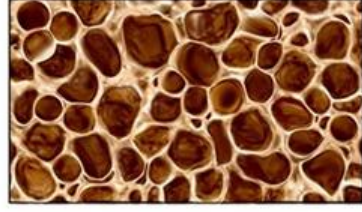
Mi az a csontritkulás?

A csontváz megbetegedése, lényege a csont mennyiségének csökkenése, a csont szerkezetének károsodása, mely **csonttörések** megnövekedett kockázatával jár.

Egészséges csont



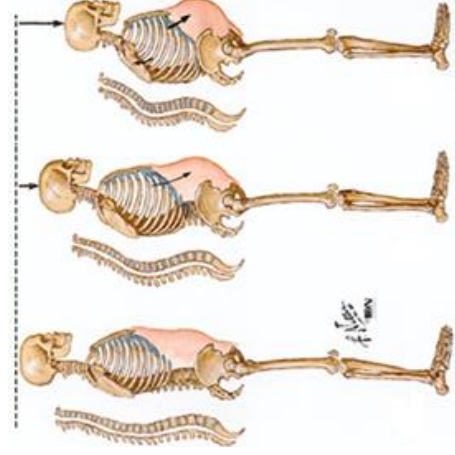
Csontritkulás



Magyarországon 900 ezer embert érint, 2:1 arányban **nőket**, elsősorban változó kort követően. Kevés jellegzetes tünete van, általában a kis trauma hatására bekövetkező csonttörés hívja fel rá a figyelmet. Jelentkezhet háti és deréktáji fájdalom, háti torzulás, testmagasság csökkenés formájában.

Csontritkulás autoimmun betegségekben

Myositisben, reumatoid arthritisben és más autoimmun betegségekben másodlagosan alakul ki a csontritkulás a betegségekkel járó gyulladássos folyamatok, és a szteroid terápia együttes hatásának eredményeképpen.



Mitől alakulhat még ki?

Befolyásolja az életkor, a nem, a testtömeg-index (testsúly és magasság hányadosa); mérőszám, melyet a túlsúly vagy kóros soványság megállapítására használnak), korábban elszívott csonttörés, szülei elszívott combnyaktörése, társuló betegségek, a dohányzás, az alkoholfogyasztás, a helytelen táplálkozás: csökkent kalcium és D-vitamin bevitel; csökkent fizikai aktivitás, mozgásszegény életmód, napfény kerüése.

Hogyan derülhet ki?

Csontritkulás (DEXA) vizsgálattal megállapítható a csont ásványi anyag tartalma. Ez lényegében egy röntgenfelvétellel leggyakrabban az alkar, a combnyak vagy a gerinc területéről, melyet a Nőgyógyászati Klinikán végeznek el. A fiatalkori átlagos csúscsonttömegtől való eltérés alapján megállapítható a T-score: ha ennek értéke kisebb, mint -1, osteopeniáról, vagyis csontvesztésről, ha pedig -2,5 alatti, osteoporosiról, csontritkulásról beszélünk.

Vérvizsgálattal meghatározható a kalcium, a foszfor és a D-vitamin, valamint a csontfelépítést, és csontlebontást jellemző kémiai molekulák szintje, így következtethetünk a csontok állapotára.

Emellett becslés végezhető egy törési rizikót felmérő teszt (**FRAX** score) kitöltésével, mely meghatározza a következő 10 évben a csípőtörés, és nagyobb csontot érintő csontritkulásos törés valószínűségét.

Szteroidok okozta csontritkulás

A szer hatására csökken a kalcium bélből történő felszívódása, fokozódik a vizelettel történő ürülése, és károsodik a csont felépítéséért felelős molekulák működése.

A hosszabb távon (több mint 3 év) szteroid kezelés alatt álló betegek 30%-ában alakul ki szteroid okozta csontritkulást követő csonttörés.

Klinikánkon végzett vizsgálatok alátámasztották, hogy a myositisben, reumatoid arthritisben és más autoimmun betegségekben szenvedők csont ásványi anyag tartalma alacsonyabb egészes emberekhez viszonyítva, és többször fordul elő akár tünetmentes csigolyatörés.