

**Egyetemi doktori (Ph.D.) értekezés tézisei**

**Idiopathiás inflammatorikus myositisek alcsoportjainak, kórlefolyásának és kimenetelének tanulmányozása experimentális és klinikai vizsgálatok alapján**

Dr. Ponyi Andrea

Témavezető: Dr. Dankó Katalin, Ph.D.  
egyetemi docens

Debreceni Egyetem, Orvos- és Egészségtudományi Centrum  
III. sz. Belgyógyászati Klinika  
Klinikai Immunológia Tanszék  
Debrecen, 2005.

## 1. Bevezetés

Az idiopathiás inflammatorikus myositisek (IIM) a szisztémás autoimmun betegségek közé sorolt kórképek; közös jellegzetességük a harántcsíkolt izmok immun-mediált gyulladása, amely progresszív izomgyengeség kialakulásához vezet. A dermatomyositis esetében típusos bőrelváltozások vannak jelen. Az esetek nagy részében a vázizomzaton kívül egyéb szervek érintettsége is jelentkezik.

Az IIM-k csoportjába ritka és igen heterogén kórképek tartoznak. Sokszor már a diagnózis felállítása is nehézségbe ütközhet, hiszen nemegyszer kevésbé típusos formában jelentkezik a kórkép, vagy előfordulhat, hogy egy ritkább alcsoportba tartozó myositisszel áll szemben a klinikus. A betegség sikeres kezelése az esetek nagy részében még a XXI. században is kihívást jelenthet számunkra. Sajnos szembe kell néznünk azzal, hogy myositises betegeink nem minden esetben nyerik vissza teljes mértékben egészségüket. Sokszor a kezelés - különösen a hosszú távú glükokortikoid terápia - szövődményei is súlyosak, és jelentősen korlátozhatják a mindennapi életvitelt. Ezért is fontos, hogy a betegség fennállása minél előbb felismerésre kerüljön, és a myositisben szenvedő betegek gondozása az IIM-ek kezelésében nagy tapasztalattal rendelkező centrumokban történjen.

A DEOEC III. sz. Belgyógyászati Klinikán 1985-ben indult a Dermatomyositis/Polymyositis szakrendelés. Az azóta eltelt időben több, mint 300 beteg myositise került felismerésre. Egy számítógépes adatbázis létrehozásának segítségével a nagy beteglétszám révén lehetőségünk nyílt a betegek diagnosztizálása, kezelése és követése során felhalmozódott tapasztalatok elemzésére és a mindennapi klinikai gyakorlatban is felhasználható következtetések levonására.

**Munkám elsődleges célja az IIM-k klinikai aspektusainak átfogó elemzése volt, különös tekintettel a kórlefolyás jellegzetességeinek és a túlélésnek a tanulmányozására, a betegség prognózisát befolyásoló tényezőkre, a myositisek közép- és hosszú távú kimenetelére, illetve a betegek életminőségét befolyásoló hatására, valamint az egyes ritka alcsoportok klinikai és immunológiai különbözőségének vizsgálatára.**

## 2. Célkitűzések

1. Kórlefolyás sajátosságainak tanulmányozása IIM-es betegekben.
  - a. Betegeink között hogyan oszlik meg az egyes kórlefolyástípusok gyakorisága?
  - b. Milyen gyakori a relapszusok jelentkezése? Milyen tényezők befolyásolhatják jelentkezésüket?
  - c. Léteznek-e a kórlefolyás típusát befolyásoló prognosztikai faktorok?
2. Az IIM-k kimenetelének tanulmányozása
  - a. Milyen a túlélési valószínűség ezekben a kórképekben?
  - b. Kimutatható-e különbség az egyes klinikopathológiai alcsoportok között?
  - c. Milyen mértékben befolyásolják az egyes szisztémás tünetek a túlélést?
  - d. Melyek a leggyakoribb halálokok? Melyek a legfontosabb prognosztikai faktorok?
3. Az IIM-k funkcionális kimenetelének és a betegek életminőségének tanulmányozása
  - a. Mennyire akadályozott a betegek mindennapi fizikai aktivitása? Mely tényezők befolyásolják a funkcionális kimenetelt?
  - b. Milyen az IIM-ben szenvedő betegek életminősége? Hosszú távú hatással bír-e a betegség az egyes betegek életminőségére?
4. Munkám kiemelt célja volt a juvenilis dermatomyositisben szenvedő betegek kórlefolyásának tanulmányozása. Érdeklődésünk elsősorban arra irányult, hogy különböznek-e a kórlefolyás jellegzetességei gyermek- és felnőttkorban. Tekintettel a betegség ritkaságára, a klinikai jellegzetességek vizsgálata érdekében a legnagyobb hazai tapasztalattal rendelkező centrumokban gondozott betegeket (Országos Reumatológiai és Fizioterápiás Intézet Gyermekreumatológiai Osztály, Heim Pál Kórház Gyermekbőrgyógyászati Osztálya, Semmelweis Egyetem II. sz. Gyermekgyógyászati Klinika) is bevontuk a vizsgálatba.
5. A tumor-asszociált myositis klinikai és immunológiai jellegzetességeinek vizsgálata.
  - a. Milyen a tumor-asszociált myositis gyakorisága betegeink között?
  - b. Mely klinikai jellemzőkben térnek el egymástól a tumor-asszociált és primer myositisek?
  - c. Léteznek-e prognosztikai tényezők, amelyek egy myositis betegben okkult malignitás jelenlétére utalnak?

### 3. Irodalmi áttekintés

Az IIM-ket több alcsoportra osztjuk, ezek pathomechanizmusukban, szövettani jellegzetességeikben, tüneteikben, kórlefolyásukban és prognózisukban is alapvetően eltérnek egymástól. Leggyakrabban a polymyositis (PM) és a dermatomyositis (DM) fordul elő. Overlap myositisben (OM) a myositis más szisztémás autoimmun betegséggel, vagy azok bizonyos tüneteivel együttesen, átfedő formában jelentkezik. Sajnos egyre gyakrabban találkozunk a legrosszabb prognózisú, rosszindulatú daganatos betegségekhez társult formával is (cancer-associated myositis, CAM). Ritkább az ún. zárványtestes myositis (inclusion body myositis, IBM). Ismert ezen kórképek juvenilis formája is.

Magyarországon a DEOEC III. sz. Belgyógyászati Klinikája gondozza a legtöbb IIM-es beteget. A nagy beteganyag révén vált lehetővé, hogy megvizsgáljuk a kórkép prognózisát magyar betegek körében; ezáltal is lemérve a kezeléssel szerzett hazai tapasztalatokat. Munkám egyik fontos célja volt meghatározni saját beteganyagunkban az egyes kórlefolyástípusok megoszlását, illetve olyan prognosztikai tényezőket keresni, amelyek esetlegesen befolyásolhatják az adott betegben a kórlefolyást. A betegeket kórlefolyás szempontjából 4 alcsoportba lehet besorolni. Az akut-fulmináns lefolyású eseteket súlyos izomgyengeség fellépése jellemzi gyakran szisztémás manifesztációval. A monofázisos formában egyetlen myositises epizódot figyelhetünk meg. A myositises betegek jelentős hányadában lép fel relapszus a sikeres kezelés ellenére is. Erre a polifázisos formára tehát a relapszusok és remissziók váltakozása jellemző. A polifázisos kórlefolyás gyakorisága igen változó, 6-60% közötti. A krónikus kórlefolyású betegeket nem sikerül remisszióba hozni, aktivitási tüneteik évek elteltével is folyamatosan fennállnak. Fontos kérdés a betegség prognózisának meghatározásakor a túlélési valószínűségek vizsgálata is. Ezt alapvetően befolyásolja a klinikopathológiai, illetve szerológiai alcsoport, valamint az egyes szisztémás manifesztációk jelenléte. A gyakori extraskeletalis és extramuscularis érintettség ugyanis nagymértékben hozzájárul a betegség morbiditásához és mortalitásához.

Jelen munkában rendszeresen követett myositises betegekben mértem fel a betegség közép- és hosszú távú kimenetelét a funkcionális képességekre és az életminőségre. Megvizsgáltam a rosszabb funkcionális kimenetel és kedvezőtlenebb életminőség prediktív faktorait is. Az IIM-k kimenetelének teljes értékeléséhez nélkülözhetetlen a kezelés és a betegség szélesebb körű hatásainak vizsgálata. Mint azt a későbbiek során is látni fogjuk, az utóbbi évtizedekben az IIM-k túlélése világszerte progresszíven javult, ennek ellenére ez a betegség sajnos továbbra is hosszú távú hatással van az egyes betegek mindennapi életére.

Minden terápiás próbálkozás ellenére az IIM-ben szenvedő betegek jelentős hányadában az izomerő visszatérése nem tekinthető teljesnek. Az egészségi állapot felmérésére különféle eljárások állnak rendelkezésünkre. A betegség aktivitásának és az általa okozott károsodásnak a megítélése szubjektív és objektív mérőeszközök segítségével történhet. A myositises betegek fizikális funkciójának felmérésére is alkalmazható a rheumatoid arthritises betegek vizsgálatára kifejlesztett Stanford Health Assessment Questionnaire (HAQ). Nemcsak a funkcionális status, hanem az élet minősége is alapvető aspektusa a betegség kimenetelének. Az orvostudomány mind több területén egyre nagyobb figyelmet fordítunk az egészséggel összefüggő életminőség vizsgálatára. Objektív, mérhető adatokat nyújt arról, hogyan befolyásolja egy adott betegség az egyén mindennapi életét. normálértékeit az egészséges populációra meghatározták. Az egyik legelterjedtebb, általános életminőséget vizsgáló kérdőív az SF-36, mely Magyarországon validált, normálértékeit az egészséges populációra meghatározták.

Gyermekkorban az IIM-k többségét a DM-es esetek teszik ki; egyébként a kórkép klasszifikációja hasonlós a felnőttkori IIM-hez. A felnőtt és gyermekkorban jelentkező DM klinikai jellemzői között jelentős eltérések találhatóak, ugyanakkor a prognózis hasonló. Munkám egyik célja volt, hogy megvizsgáljam a juvenilis IIM kórlefolyásának jellegzetességeit és a kórforma sajátosságait összevetni a felnőttkori jellemzőkkel.

Az IIM-k rosszindulatú daganatokkal való együttes előfordulása évtizedek óta foglalkoztatja a kutatókat és a klinikusokat. Az elmúlt évtizedben több populációs kohorsz vizsgálatot is végeztek a rizikó valós felmérésére; ezek eredményeképpen mára bebizonyosodott, hogy elsősorban DM-ben, de PM-ben és IBM-ben is nagyobb a daganat kialakulásának valószínűsége, mint az egészséges populáció tagjaiban. Munkám egyik célja volt meghatározni gondozott IIM-es betegeink között a CAM gyakoriságát, az al csoport klinikai jellemzőit és prognosztikai faktorait.

#### 4. Betegek és módszerek

A vizsgálatokban a DEOEC III. sz. Belgyógyászati Klinika, Klinikai Immunológia Tanszék Dermatomyositis/Polymyositis szakrendelése által gondozott IIM-es betegek vettek részt. Munkám során cél volt egy betegregiszter létrehozása is, amely révén lehetővé válik az IIM-es betegek nemzetközi kutatásába bekapcsolódni (NIH, National Institute of Environmental Health Sciences, Environmental Autoimmunity Group). Elemeztük a demográfiai jellemzőket, a klinikai és laboratóriumi paramétereket, az alkalmazott terápiás módszereket, az arra bekövetkező válaszokat, a fellépő szövődményeket és rögzítettük az egyes betegek követési idejét, illetve az esetlegesen bekövetkezett halál időpontját és okát.

##### I. Az IIM diagnózisának felállítása, a betegek kivizsgálása

A diagnózis felállítása Bohan és Peter kritériumrendszerén alapult. A betegek állapotának felmérésére az alábbi vizsgálatokat végeztük el: I. mozgásszervi status, illetve izomerő felmérése (MMT), II. laboratóriumi vizsgálatok, III. szisztémás érintettség kivizsgálása, IV. funkcionális status felmérése, V. életminőség felmérése. Az IIM-k funkcionális kimenetelének és a betegek életminőségének vizsgálatában való részvételhez minden esetben a beteg tájékozott írásos beleegyezését kértük. A vizsgálat kivitelezése, az adatok kezelése igazodik a Magyarországon jelenleg érvényes etikai alapelvekhez.

##### II. Módszerek

###### 1. MMT meghatározása

Az izomerő csökkenés mértékének meghatározásához a MMT vizsgálatot használtunk a UK Medical Research Council System skálának megfelelő 0-5-ig terjedő pontozással. Az eljárás segítségével lehetőségünk van megítélni az egyes izomcsoportok működésének erejét a beteg által végrehajtott gyakorlatoknak megfelelően. A mozgás erejét 0-tól 5-ig terjedő pontszámokkal értékeltük. Az MMT vizsgálat értékelése a következő: 0 pont, amennyiben nincs kontrakció, 1 pont, ha szemmel látható kontrakciót észlelünk, de mozgást nem, 2 pont a gravitáció segítségével, 3 pont a gravitáció ellenében végrehajtott mozgás, 4 pont az erős ellenállással szemben jól kivitelezett manőver, 5 pont a normál izomerő. A maximálisan elérhető pontszám 85, amely a normális izomerőt tükrözi.

###### 2. HAQ

A funkcionális képességet a Stanford HAQ önkitöltő kérdőív magyarra fordított és validált változatának segítségével állapítottuk meg. Ez a korlátozottságot 8 kategóriában vizsgálja: öltözködés és testápolás; felkelés; étkezés; járás és séta; tisztálkodás; tárgyakért nyúlás; tárgyak megfogása; és egyéb, mindennapi tevékenységek. Minden kérdésre

négyféle válasz lehetséges, amit 0-tól 3-ig pontozunk (0=nehézség nélkül képes elvégezni az adott tevékenységet, 1=kis nehézséggel tudja elvégezni, 2=nagyon nehezen tudja elvégezni, 3=képtelen elvégezni). Ha a beteg valamilyen segédeszközt használ vagy egy másik személy segítségét veszi igénybe, az plusz 1 pontot jelent, de a pontszám maximálisan 3 lehet. Az egyes kategóriák értékét a benne szereplő kérdésekre adott pontok közül a legnagyobb jelenti. Végül a HAQ Disability Index (DI) pontszámot az egyes kategóriákban kapott pontok átlagaként számítjuk, értéke 0,0-3,0 pontig terjedhet. A betegek funkcionális képességeinek osztályozása a HAQ DI értéke alapján: 0,0-1,0: enyhén korlátozott; 1,01-2,0: mérsékeltén korlátozott; 2,01-3,0: súlyosan korlátozott aktivitás. A HAQ kérdőív referencia ideje a kérdőív kitöltését megelőző 1 hét volt.

### 3. SF-36

Az SF-36 önkitöltős kérdőív, amely 36 kérdést tartalmaz. Ezek 8 dimenziót reprezentálnak: fizikai működés, fizikai szerep, testi fájdalom, általános egészség, vitalitás, szociális működés, érzelmi szerep, mentális egészség. Az SF-36 értékek egy olyan skálán kerülnek kiszámításra, ahol a 0% jelenti a legrosszabb, a 100% pedig a legjobb eredményt. Az SF-36-ot a magyar viszonyoknak megfelelően fordították és validálták, magyar populációs normálértékeit meghatározták. Az SF-36 kérdőív referencia ideje a kérdőív kitöltését megelőző 1 hét volt.

### III. Statisztikai elemzés

A statisztikai elemzés az SPSS 10.0 szoftver segítségével történt (SPSS Inc., Chicago, IL, USA). A betegcsoportok jellegzetességeinek vizsgálata során rutin deskriptív statisztikai módszereket alkalmaztunk, összehasonlításuk Student-féle t-próba, ANOVA, Mann-Whitney teszt, Fisher-féle egzakt próba, illetve  $\chi^2$ -próba segítségével történt. A változók korrelációs struktúrájának felmérésére a  $\chi^2$ -próbát alkalmaztuk. A túlélés vizsgálata során Kaplan-Meier módszere alapján számítottuk ki a túlélési valószínűséget. A betegcsoportok görbéi közötti különbségeket a log-rank teszt segítségével határoztuk meg. A prognosztikai faktorok meghatározása Cox-regressziós vizsgálattal történt. A funkcionális kimenetel vizsgálata során a változók korrelációjának analízise után (Pearson-, vagy Spearman korreláció) lineáris regressziós modellt alkalmaztunk azon változók meghatározására, amelyek legjobban becslik a HAQ, illetve SF-36 értékeket. Az SF-36 betegek között mért értékei és a normál populációra vonatkozó értékek között észlelt különbség statisztikai szignifikanciájának eldöntésére Z-tesztet használtunk. A statisztikai elemzések során a  $p \leq 0,05$  valószínűségi szintet tekintettük szignifikánsnak.

## 5. Eredmények

### I. Kórlefolyás jellegzetességei

A vizsgálatban 111, primer PM-es (62 beteg), DM-es (29 beteg), illetve OM-es (20 beteg) vett részt. A betegek követése minimum 24, maximum 274 hónap tartott (medián 98 hónap). A betegség szezonális jelentkezését vizsgálva azt tapasztaltuk, hogy minden alcsoportban szignifikánsan ( $P=0,032$ ) gyakrabban alakult ki az őszi hónapokban. A kórlefolyás 5 beteg (4%) esetében volt akut-fulmináns, 51 betegben (46%) monofázisos, 42-ben polifázisos (38%) és 13 esetében (12%) krónikus. A kórlefolyás típusok gyakoriságának megoszlását tekintve az egyes alcsoportok között nem találtunk szignifikáns különbséget. A krónikus és a polifázisos kórlefolyású betegeknél szignifikánsan nagyobb volt a diagnózis késése, mint a monofázisos betegeknél ( $P=0,008$ ). A kezdeti CK és LDH emelkedésének mértéke nem mutatott különbséget az egyes kórlefolyástípusok között, azonban a kezdeti izomerő csökkenés szignifikánsan nagyobb volt az akut-fulmináns lefolyású esetekben ( $P<0,001$ ). A szisztémás tünetek jelenléte, az anti-Jo-1 pozitivitás és a kórlefolyás típusa között összefüggés nem mutatkozott. A diagnózis felállításától az első remisszióig eltelt idő a monofázisos (medián 5 hónap, 1-13 hónapig) és polifázisos betegeknél (medián 4 hónap, 1-12 hónapig) hasonló volt. Mindegyik alcsoportban a legnagyobb gyakorisággal az első 24 hónapban következett be az első relapszus. A polifázisos kórlefolyású betegeknél az évi relapszus ráták tekintetében sem tapasztaltunk szignifikáns különbséget a klinikopathológiai alcsoportok között. Leggyakrabban a fenntartó kezelés során, valamint annak leépítésekor következett be a relapszus.

### II. Az IIM-sek kimenetele: túlélés és prognosztikai faktorok

A vizsgálatban 162 beteg adatait elemeztük (75 PM-es, 42 DM-es, 29 OM-es, 7 CAM-es és 9 juvenilis myositis beteg). A medián követési idő túlélő betegeinkben 101,5 hónap volt. Összesen 20 beteget veszítettünk el, 18 esetben volt a halál oka betegség specifikus. Betegeink közül 8-at veszítettünk el a diagnózist követő 12 hónapon belül, további 7 betegünk a diagnózistól számított 5 éven belül hunyt el. A halálokok a következők voltak: cardialis 11 esetben, pulmonalis 4 esetben, gastrointestinalis szövődmény 1 esetben, rák 2 CAM-es betegünkben. A pulmonalis szövődmények miatti halálozás elsősorban a diagnózist követő 1 éven belül jelentkezett, míg a cardialis komplikációk jelentős része a kórlefolyás késői szakaszában vezetett halálhoz ( $>5$  év). Az összes beteg túlélési valószínűségét tekintve az 1 éves túlélés 95%-os, az 5 éves 92%-os és a 10 éves túlélés 89%-osnak adódott. Juvenilis

betegeink közül egyet sem veszítettünk el, ugyanakkor a legrosszabb túléléssel a CAM-ben szenvedő betegeink bírtak ( $P=0,03$ ). Habár az OM-es betegeink rendelkeztek a juvenilis betegeket követően a legjobb túlélési valószínűségekkel, ez a különbség statisztikailag nem bizonyult szignifikánsnak. A PM-es és DM-es betegek görbéje szignifikánsan nem különbözött egymástól. A szisztémás manifesztációk tekintetében a PM-es betegek között a dysphagia és a cardialis érintettség szignifikánsan rontotta a túlélést ( $P<0,01$  és  $P<0,01$ ). A DM-es betegek között a férfiak ( $P=0,0382$ ), a 45 év felettiak ( $P=0,0217$ ) túlélése volt szignifikánsan rosszabb, valamint azoké a betegeké, akikben ILD ( $P=0,0228$ ), illetve cardialis érintettség ( $P<0,01$ ) volt jelen. Az összes beteget tekintve az alábbi prognosztikai faktorokat azonosítottuk: cardialis érintettség (koefficiens=3,182;  $P<0,01$ ) és légzőizom-érintettség (koefficiens=1,16;  $P=0,045$ ). A primer PM/DM csoportjában a cardialis érintettség volt a fő prognosztikai faktor (koefficiens=3,553;  $P<0,01$ ).

### III. Az IIM-k funkcionális kimenetele és a betegek életminősége

A betegség közép- és hosszú távú kimenetelét 87 felnőtt, definitív IIM-es betegben tanulmányoztuk (52 PM-ben, 21 DM-ben, illetve 14 OM-ben szenvedett), akiknél a követési idő minimum 36 hónap volt. A funkcionális kimenetelt tekintve a HAQ DI medián értéke 0,875-nek adódott (0-2,875 tartományban). A HAQ mérések alapján 14 betegben (17,5%) nem volt korlátozott a funkcionális képesség (HAQ DI=0), 31 beteg (38,8 %) volt enyhén korlátozott, 25 beteg (31,2 %) volt mérsékelten korlátozott és 10 beteg (12,5 %) volt súlyosan korlátozott. A PM, DM és OM betegek HAQ DI pontszámai között nem volt szignifikáns eltérés, ezzel szemben a kórlefolyás szignifikáns hatással bírt a funkcionális képességre. A polifázisos és a krónikus kórlefolyású betegek HAQ DI pontszámai szignifikánsan magasabbak voltak, mint a monofázisos betegeké ( $P=0,029$  és  $P=0,013$ ). Továbbá a betegség aktivitása és az MMT-vel mért izomerő korrelált a HAQ DI értékével ( $r=0,28$ ,  $P=0,009$  és  $r=-0,61$ ,  $P<0,001$ ). Regressziós analízissel számos faktort tanulmányoztunk, melyek előrejelzik a magasabb HAQ DI pontszámot. Ezek közül kiemelném a női nem, a polifázisos és krónikus kórlefolyás, valamint az osteoporosis szerepét, ezek jelenléte esetén szignifikánsan nagyobb volt a HAQ DI érték, azaz korlátozottabb volt a funkcionális képesség. Az életminőséget vizsgálva azt tapasztaltuk, hogy a populációs normálértékektől szignifikáns eltérés volt látható az SF-36 összes dimenziójában ( $P<0,001$ ). Érdekes, hogy sem a klinikopathológiai alcsoportnak, sem a kórlefolyás típusának megfelelően nem mutatkoztak különbségek. A különböző SF-36 dimenziók prediktív változói közül kiemelném, hogy számos dimenzióban a női nem, az arthralgia/arthritis, valamint az osteoporosis jelenléte, illetve a hosszabb

betegségfennállás kedvezőtlenebb életminőséggel járt. Az SF-36 egyes dimenziói korreláltak a HAQ DI-vel. Szignifikáns összefüggést mutattunk ki: I. a HAQ DI és a fizikális funkció dimenzió ( $r=-0,71$ ,  $P<0,001$ ); II. a HAQ DI és a fizikai szerep dimenzió ( $r=-0,52$ ,  $P<0,001$ ); III. a HAQ DI és a testi fájdalom dimenzió ( $r=-0,52$ ,  $P<0,001$ ) valamint IV: a HAQ DI és a érzelmi szerep dimenzió ( $r=-0,42$ ,  $P<0,001$ ) között. A munkaképesség tekintetében figyelembe véve a korábbi és jelenlegi foglalkoztatottságot, 87 betegből 37 (42%) nem volt képes dolgozni myositisének köszönhetően. A korlátozott betegek aránya nem különbözött a PM, DM és OM alcsoportokban. Érdekes, hogy nem mutatkozott összefüggés a munkaképesség és az életminőség között.

#### IV. Juvenilis myositisek kórlefolyásának jellegzetességei

A JDM-es betegek közül 23/38 beteg (60%) kórlefolyása monofázisos volt, 12/38-é polifázisos (32%), és 3/38-é pedig krónikus (8%). A felnőtteknél hasonló volt az egyes kórlefolyástípusok megoszlása: 18/35 betegben monofázisos (51%), 13/35 polifázisos (37%), 1/35 krónikus (3%), és 3 betegben (9%) akut, fulmináns volt a betegség lefolyása.

Megvizsgáltuk a kezdeti terápia és a későbbi kórlefolyás közötti lehetséges összefüggéseket is. 20/37 JDM-es betegünkben (54%) glükokortikoidok alkalmazásával el lehetett érni a remissziót. Ebben a csoportban 12 gyermeknek (60%) volt monofázisos, 8-nak pedig polifázisos a kórlefolyása (1-4, átlagosan 1,9 relapsussal). 17/37 JDM-es betegben (46%) volt szükség a terápia kezdetén egyéb immunszuppresszív szerre is. Ebben a csoportban 10 beteg volt monofázisos, 4 beteg polifázisos (1-2, átlagosan 1,25 relapsussal) és 3 beteg krónikus kórlefolyású. A felnőttekben hasonló arányban, 20/35 beteg (57%) esetében elegendő volt a glükokortikoid kezelés a remisszió eléréséhez. Itt 12 beteg (60%) kórlefolyása bizonyult monofázisosnak és 8 betegé (40%) polifázisosnak (1-8, átlagosan 3,25 relapsussal). 15 betegben (43%) kellett második vonalbeli immunszuppresszív terápiát is alkalmazni, itt 3 betegben (20%) akut kórlefolyást mutatott a betegség, 6 betegben volt (40%) monofázisos, 5 betegben (33%) polifázisos (1-3, átlagosan 2,2 relapsussal) és 1 betegben pedig krónikus (7%) volt. A polifázisos kórlefolyás hasonló arányban jelentkezett a gyermekekben és a felnőttekben. A relapsusok kialakulásának esélye mindkét csoportban a diagnózis utáni első évben volt a legnagyobb.

#### V. Tumorhoz-asszociált myositis jellegzetességei

92 DM-es betegünk között 24 beteg esetében fordult elő malignus daganat. Mivel a tumor és a myositis asszociációját illetően a pontos időbeli megjelenés határai nem ismertek, ezért

betegeinket akkor értékeltük CAM-es betegként, ha a malignitás a myositis diagnózisa előtt 2 évvel, illetve a myositis diagnózisának felállítása utáni 5 éven belül jelentkezett. Ez a feltétel 16 beteg esetében teljesült. Primer DM-es és CAM-es betegeink klinikai és laboratóriumi jellemzőinek összehasonlítva azt tapasztaltuk, hogy a CAM-es betegek a myositis diagnózisának időpontjában idősebbek voltak, mint a DM-es betegek ( $P=0,005$ ). A bőrtünetek megjelenése mindkét csoportban hasonló volt, de CAM-es betegeinkben azok sokkal súlyosabb formában jelentkeztek. A CAM betegcsoportban gyakrabban jelentkezett nemcsak proximális, de distalis típusú izomgyengeség is ( $P=0,007$ ). A szisztémás manifesztációk közül az ILD, az arthritis és Raynaud-jelenség gyakoribb volt a primer DM-es betegek között ( $P=0,031$  és  $P=0,038$ ), míg a dysphagia, az oropharyngealis dysfunctio és a légzőizom-érintettség a CAM betegek között volt gyakoribb. A laboratóriumi eltérések közül a szérumban a CK és LDH aktivitás emelkedése a primer DM-es betegeinkben kifejezettebb volt, mint a CAM betegek esetében ( $P=0,039$  és  $P=0,047$ ). Az immunszerológiai eltérések ritkábbak voltak CAM betegeinkben. A tumormarkerek vizsgálata érdekes módon azt mutatta, hogy a CA 15-3 kivételével nem jelezték előre a betegeinkben a malignitás fennállását. A CAM betegek myositisre sokkal agresszívebb kezelést igényelt, gyakran másodvonalbeli immunszuppresszív szerrel kombináltan. A háttérben álló daganatos betegség sikeres kezelése alapvető feltétele volt a myositises bőr- és izomtünetek javulásának.

## 6. Megbeszélés

A kórlefolyás vizsgálata során arra a következtetésre jutottunk, hogy a diagnózis időpontja évszakfüggő, míg a relapszusok előfordulása nem. A betegség kezdetének időpontját illetően számos tanulmány felvette a szezonális jelleget, azonban az eddig tapasztaltakkal ellentétben betegeink többségében a myositis inkább az őszi hónapokban indult. Irodalmi adatok szerint felnőtt DM-es betegeknél az izom és bőrtünetek reaktivációja nyáron és tavasszal gyakoribb, PM-es betegnél nincs különbség a betegség szezonális megjelenését illetően. Gyermekekben is kimutatták, hogy a JDM leggyakrabban a nyári hónapokban indul. A DM szezonális megjelenését illetően releváns szerepet tulajdonítanak a tavaszi és nyári napfény expozíciónak. Betegeink között a monofázisos és a polifázisos kórlefolyás fordult elő leggyakrabban, közel azonos arányban. A klinikopathológiai alcsoportok között az egyes kórlefolyástípusok megoszlása statisztikailag nem mutatott különbséget. Vizsgálati eredményeink azt jelzik, hogy a relapszusok előfordulása gyakoribb az IIM-ek mindhárom formájában a korábban közölt eredményekhez képest. A három klinikopathológiai alcsoportban hasonló eredményeket kaptunk a relapszus ráták meghatározásakor. A betegek döntő többségében többszörös relapszusok voltak megfigyelhetőek. Relapszusok leggyakrabban fenntartó terápia során, illetve annak leépítésekor következtek be. A betegek hosszú távú követése és gondozása mindenképpen fontos, mert relapszusok a kórlefolyás késői szakaszában is előfordulhatnak, de legnagyobb valószínűséggel a diagnózis felállítását követő 24 hónapon belül következtek be.

A túlélési valószínűségek vizsgálata során lehetőségünk nyílt a magyarországi legnagyobb myositises betegpopuláció adatainak elemzésére, mely létszámát tekintve a nemzetközi irodalomban is relevánsnak számít. Betegeink túlélése sokkal kedvezőbb, mint azt az eddigi vizsgálatokban tapasztalták. Az egyik legfontosabb ok, amiért kedvezőbb túlélést tapasztaltunk betegeink között, az a myositisek diagnosztikájában és kezelésében az utóbbi évtizedekben végbement jelentős előrelépésének köszönhető. Az IIM-k diagnosztikájában, kezelésében és követésében jártas immunológiai centrumban történő gondozás szerepe is kiemelkedően fontos tényező. A halálozás a diagnózist követő első évben volt a legjelentősebb mértékű. Kiemelnénk, hogy a korai mortalitásban elsősorban a pulmonalis szövődmények játszottak szerepet, míg a késői halálozásban inkább a cardialis szövődményeknek volt meghatározó szerepük. A myositises betegek halálozásában tehát a legjelentősebb szerepe a pulmonalis és cardialis szövődményeknek van; illetve CAM betegek esetében magának a malignus betegségnek. Az egyes alcsoportok közül a legkedvezőbb a

juvenilis, illetve az OM-es betegek túlélése volt, míg a legrosszabb prognózissal a CAM-es betegek bírtak. Annak ellenére, hogy saját vizsgálatunkban nem tudtunk a primer PM és DM között a túlélésben statisztikailag szignifikáns különbséget kimutatni, a PM-es betegek túlélése az irodalmi adatok szerint kedvezőbb. Saját vizsgálatunkban a legjelentősebb prognosztikai faktornak a légzőizom-érintettség és a cardialis érintettség jelenléte bizonyult. Korábbi adatok szerint IIM-ek esetében klasszikusan kedvezőtlen prognosztikai faktor az időskor, a férfi nem, az afro-amerikai rasszhoz való tartozás, a dysphagia, dysphonia, cardialis, illetve pulmonalis érintettség (különösen az ILD), az anti-Jo-1 és anti-SRP autoantitest pozitivitás, a társuló malignitás, és a késői vagy nem megfelelő terápia alkalmazása.

A XXI. század követelményeinek megfelelően igen fontos, hogy ne csak az orvos, hanem a beteg szemszögéből is értékeljük terápiás próbálkozásainkat. Mivel a glükokortikoidok és a korszerű immunszuppresszív szerek bevezetése óta az IIM-k túlélési rátái jelentősen emelkedtek, így a myositises betegek ellátásában napjaikban újabb kihívást jelent a nemcsak rövid-, de hosszútávon is sikeres, minél kevesebb szövődményt előidéző kezelés. A betegek szemszögéből az egészség egyik legfontosabb aspektusa a mindennapi élet feladatainak ellátására való képesség. Ugyanilyen fontos az élet minősége is, amely a beteg saját fizikai, szociális és lelki állapotáról alkotott véleménye. A funkcionális kimenetel vizsgálata során a HAQ DI pontszámok eloszlása azt mutatta, hogy a betegek nagy részében az enyhétől a mérsékelt fokig volt korlátozott a funkcionális képesség. Emiatt kedvezőtlennek tekinthetjük a funkcionális kimenetelt, tekintetbe véve, hogy a betegek csupán 13 %-ában volt aktív a betegség a vizsgálat idején. Bár az egyes klinikopathológiai alcsoportok, valamint az anti-Jo-1 pozitív betegek prognózisa eltérő lehet, mi nem tapasztaltunk különbséget a PM, DM, és OM, illetve az anti-Jo-1 pozitív és negatív betegek funkcionális kimenetelét illetően. Azok a betegek, akiknek a kórlefolyása polifázisos vagy krónikus volt, vagy betegségük már hosszabb ideje állt fenn (>5 év), magasabb HAQ DI értéket értek el. Összevetve eredményeinket az irodalmi előzményekkel, mások is a funkcionális képességek hosszú távú károsodását találták a betegek jelentős részében. Az életminőség tekintetében az SF-36 kérdőív minden dimenziójában szignifikáns különbségek mutatkoztak a magyar populációs normálértékekhez viszonyítva. Nem észleltünk különbséget az egyes klinikopathológiai alcsoportok között, és érdekes módon a kórlefolyás típusa szerint sem volt különbség az SF-36 pontszámokban, tehát a remisszióban lévő monofázisos és polifázisos betegek, illetve az aktivitást mutató krónikus betegek is egyaránt kedvezőtlennek ítélték meg életminőségüket. Az egyes klinikai jellemzők közül a legjelentősebb prognosztikai faktoroknak a nem, a

követés időtartama és a polyarthrititis vagy az osteoporosis jelenléte bizonyultak. A kedvezőtlenebb kimenetelhez a glükokortikoid kezeléshez köthető szövődmények is hozzájárulnak. Ezért a myositises betegek kezelése során a lehető legkevesebb mellékhatással, szövődménnyel járó kezelési formákat kell előnyben részesíteni, így még inkább indokolt a többnyire kedvezőbb mellékhatás profillal rendelkező második vonalbeli szerek alkalmazása. Az osteoporosis megelőzésére pedig különös figyelmet kell fordítani a myositises betegek gondozása során.

Vizsgálatunk során a gyermekek és felnőttek között is leggyakrabban a betegség monofázisos lezajlásával talákoztunk. A polifázisos lefolyás előfordulása is hasonlóan mutatkozott mindkét korcsoportban. Ugyanakkor érdekes módon a betegség krónikussá válása inkább a JDM betegekre volt jellemző. Mindkét korcsoportban nagyobb volt a relapszusok kockázata a remisszió elérése utáni első év során, mint a betegség későbbi időszakában. Gyermekkorú és felnőtt DM-ben szenvedő betegek jelentős része polifázisos, illetve krónikus lefolyású betegségben szenved, így gyakran hosszú éveken keresztül folyamatos kezelésre és követésre szorul.

Több nagy beteglétszámú tanulmányban is emelkedettnek találták myositises betegekben a rosszindulatú daganat megbetegedések relatív rizikóját az egészséges populációhoz képest. A rosszindulatú daganatok széles spektruma társulhat IIM-kel. A DM számos tumoros betegben paraneopláziás szindrómaként jelentkezik. Összehasonlítva a CAM-es betegek, valamint a primer DM-es betegek adatait, több klinikai és immunológiai eltérést is találtunk a két csoport között. Irodalmi adatok és saját eredményeink is azt igazolják, hogy a daganattal társuló myositises betegek idősebbek, de a rizikó a 45 évnél fiatalabbakban is emelkedett a normál populációhoz képest. A DM bőrtünetei CAM-es betegekben sokkal kifejezettebb és nagyobb kiterjedésűek, valamint kezelésük nehéz problémát jelent. A pruritus, a cutan leukocytoclasticus vasculitis, és a bőrnecrosis több szerző szerint is gyakori CAM-es betegekben. Rosszindulatú daganat együttes jelenlétére tehát számos prognosztikai faktor jelenléte is utalhat: időskor, terápiaerezisztens erythroderma, kiterjedt vagy atípusos bőrtünetek, gyorsan progrediáló súlyos izomgyengeség, nekrotizáló bőrijelenségek, kínzó bőrviszketés, gyorsult süllyedés, immunszerológiai eltérések hiánya. Az IIM-k közül a tumorhoz társuló myositisek bírnak a legrosszabb prognózissal és a legszerényebb túlélési rátákkal. A myositisek daganattal történő társulása esetén a betegellátás és kezelés során a legfontosabb, hogy a daganat minél korábban felismerésre kerüljön, és ha lehetséges, akkor a műtéti eltávolítás, illetve kezelés minél hamarabb megtörténjen.

## 7. Összefoglalás - Új megállapítások

Az idiopathiás inflammatorikus myositisek (IIM) a szisztémás autoimmun betegségek közé sorolt heterogén kórképek; közös jellegzetességük a harántcsíkolt izmok immun-mediált gyulladása, amely progresszív izomgyengeség kialakulásához vezet. Mivel az IIM-k ritka megbetegedések, nagyon fontos, hogy a betegeket speciálisan képzett orvosok lássák el és rendszeres gondozásuk centrumokban, illetve szakambulanciákon történjen. Magyarországon a DEOEC III. sz. Belgyógyászati Klinikája gondozza és követi a legtöbb myositises beteget; eddig több, mint 300 beteg myositise került felismerésre, amely nemzetközi viszonylatban is tekintélyesnek számít. Munkánkban arra törekedtünk, hogy elemzéseink révén olyan következtetéseket tudjunk levonni, amelyek a mindennapi klinikai gyakorlatban is felhasználhatók.

A betegség kórlefolyását tanulmányozva azt tapasztaltuk, hogy a myositis jelentkezése betegeinkben **őszi szezonalitást** mutat. A monofázisos és polifázisos kórlefolyás közel azonos arányban volt megfigyelhető; relapszus legnagyobb valószínűséggel az első két éven belül lépett fel. **Betegeink túlélési valószínűsége a nemzetközi adatokkal összevetve sokkal kedvezőbb, ám a szisztémás manifesztációk, elsősorban a pulmonalis és cardialis érintettség jelentős mértékben befolyásolták a mortalitást.** A juvenilis myositises betegek kórlefolyása hasonlatos volt a felnőttekéhez, itt is az esetek mintegy felében jelentkezett a kórkép polifázisos formában. Tumorhoz-asszociált myositis sajnos a dermatomyositises betegek akár egyötödében is előfordulhat, ezért a diagnózis felállításakor a tumorkutatás elvégzése mindenképpen indokolt.

A mozgásszervi betegek gondozásában az eredményes kezelés mellett igen fontos szempont a funkcionális képességek és az életminőség lehetőleg minél teljesebb megőrzése. A betegség hosszú távú funkcionális kimenetelét vizsgálva azt találtuk, hogy **a betegek jelentős részében még inaktív stádiumban is valamilyen szinten korlátozott a mindennapi tevékenység ellátása.** Polifázisos és krónikus formában zajló betegség esetén a hosszú távú funkcionális kimenetel rosszabb, mint a monofázisos kórlefolyás esetén. **Az életminőség hosszú távon is több aspektusában kedvezőtlenebb az egészséges populációhoz képest,** azonban az egyes klinikopathológiai alcsoportok és kórlefolyástípusok tekintetében nem volt különbség a betegek között. Bár a túlélést tekintve a myositisek prognózisa kedvező, a betegség és a kezelés, illetve ezek szövődményei hosszú távú hatással bírnak az IIM-ban szenvedők életére.

## 8. Közlemények jegyzéke

### Az értekezés témakörében készült saját közlemények jegyzéke

1. András C, **Ponyi A**, Constantin T, Csiki Z, Illés Á, Szegedi G, Dankó K. Myositisek tumorra történő társulása. Magyar Onkológia. 2002, 46: 253-259.
2. **Ponyi A**, Constantin T, Dankó K. Az anti-szintetáz szindróma. Magyar Immunológia. 2002, 1: 13-19.
3. Constantin T, **Ponyi A**, Garami M, Gergely L, Fekete G, Dankó K. A juvenilis dermatomyositis klinikai jellemzői. Orvosi Hetilap. 2003, 144: 1245-1250.
4. Dankó K, **Ponyi A**, Constantin T, Zeher M, Szegedi G. Tumorra asszociált myositis. Allergológia és Klinikai Immunológia. 2003, 6: 64-70.
5. Dankó K, **Ponyi A**, Constantin T, Borgulya G, Szegedi G. Long-term prognosis and survival of patients with idiopathic inflammatory myopathies. Medicine (Baltimore). 2004, 83: 35-42.

**IF: 4.500 (2003)**

6. Constantin T, **Ponyi A**, Bense T, Sallai Á, Gergely L, Garami M, Fekete G, Dankó K. A juvenilis dermatomyositis klinikai sokszínűsége – esetismertetés és klinikai összefoglaló. Gyermekgyógyászat. 2004, 55: 65-73.
7. Tállai B, Morshed AS, Flaskó T, **Ponyi A**, Dankó K, Tóth Cs. Prostatacarcinomával társult akut dermatomyositis. Lege Artis Medicinae. 2004, 14: 139-142.
8. **Ponyi A**, Constantin T, Dankó K. Antiphospholipid and antisynthetase syndrome in a patient with polymyositis-rheumatoid arthritis overlap. Clin Rheumatol. 2004, 23: 371-372.

**IF: 0.850 (2003)**

9. Vánca A, **Ponyi A**, Constantin T, Gergely L, Dankó K. Dermatomyositishez társuló, késői megjelenésű extranodalis follicularis lymphoma. Lege Artis Medicinae. 2004, 14: 489-493.
10. **Ponyi A**, Borgulya G, Constantin T, Vánca A, Gergely L, Dankó K. Functional outcome and quality of life in adult patients with idiopathic inflammatory myositis. Rheumatology. 2005, 44: 83-88.

**IF: 3.760 (2003)**

11. **Ponyi A**, Constantin T, Balogh Z, Szalai Z, Borgulya G, Molnar K, Teffner I, Garami M, Fekete G, Dankó K. Disease course, frequency of relapses and survival of 73 patients with juvenile or adult dermatomyositis. Clin Exp Rheumatol. 2005, 23: 65-71.

**IF: 1.919 (2003)**

12. **Ponyi A**, Constantin T, Müller J, Borgulya G, Zeher M, Fekete G, Dankó K. A juvenilis dermato/polymyositis szerológiája. Allergológia és Klinikai Immunológia. 2005, közlésre elfogadva.

13. Tállai B, Flaskó T, Salah MA, **Ponyi A**, Tóth Cs, Dankó K. Prostate cancer in the background of acute, definitive dermatomyositis: successful treatment with radical perineal prostatectomy. Clin Rheumatol. 2005, közlésre elfogadva.

**IF: 0.850 (2003)**

14. **Ponyi A**, Garami M, Constantin T, András C, Tállai B, Váncsa A, Gergely L, Dankó K. Cancer-associated myositis: clinical features and prognostic signs. Ann NY Acad Sci. 2005, közlésre felkért és benyújtott közlemény.

**IF: 1.892 (2003)**

### **Az értekezés témakörében megjelent idézhető absztraktok jegyzéke**

1. Dankó K, **Ponyi A**, Constantin T, Borgulya G, Szegedi G. Long-term prognosis and survival of patients with idiopathic inflammatory myopathies in Hungary. Ann Rheum Dis. 2003, 62(S1): 303.

**IF: 3.827**

2. **Ponyi A**, Borgulya G, Constantin T, Váncsa A, Gergely L, Dankó K. Functional outcome and quality of life in patients with idiopathic inflammatory myositis. Ann Rheum Dis. 2004, 63(S1): 241.

**IF: 3.827 (2003)**

3. Constantin T, **Ponyi A**, Balogh Z, Szalai Z, Fekete G, Dankó K. Disease course of 72 patients with juvenile and adult dermatomyositis. Ann Rheum Dis. 2004, 63(S1): 241.

**IF: 3.827 (2003)**

4. **Ponyi A**, András C, Váncsa A, Gergely L, Constantin T, Dankó K. Cancer-associated myositis: clinical features and prognostic signs. Autoimmunity Reviews. 2004, 3(S2): 76.

5. Constantin T, **Ponyi A**, Teffner I, Molnár K, Balogh Z, Szalai Z, Fekete G, Dankó K. Initial treatment and subsequent relapse rate of patients with juvenile and adult dermatomyositis. Autoimmunity Reviews. 2004, 3(S2): 145.

### **Egyéb közlemények jegyzéke**

1. Dankó K, Constantin T, **Ponyi A**, Szegedi G. Emelkedett szérum neopterin szintek polymyositises/dermatomyositises betegekben. Focus Medicinae. 2001, 3: 12-16.

2. Constantin T, Varga E, Kovács V, **Ponyi A**, Koós R, Kovács G. Antifoszfolipid-szindróma ritka klinikai manifesztációja gyermekkori szisztémás lupus erythematosesben. Gyermekgyógyászat. 2004, 55: 221-228.

3. Gergely L, Aleksza M, Váróczy L, **Ponyi A**, Sipka S, Illés Á, Szegedi G. Intracellular IL-4/IFN-gamma producing peripheral T lymphocyte subsets in B cell non-Hodgkin's lymphoma patients. Eur J Haematol. 2004, 72: 336-341.

**IF: 1.714 (2003)**

4. Constantin T, **Ponyi A**, Balázs G, Sallai Á, Dankó K, Fekete G, Karádi Z. Az MR vizsgálatok szerepe és helye a juvenilis dermatomyositis diagnosztikájában. Magyar Immunológia. 2004, 3: 33-39.
5. Constantin T, **Ponyi A**, Fekete G. Clinical relevance of anti-phospholipid antibody tests in childhood. Eur J Pediatr, 2004, 163(8): 507.  
**IF: 1.157 (2003)**
6. Dankó K, Constantin T, **Ponyi A**. A polymyositis és dermatomyositis korszerű kezelése. Focus Medicinae. 2005, 6: 17-22.
7. Constantin T, **Ponyi A**, Karádi Z, Kovács G. A gyermekkori szisztémás lupus erythematosus új, innovatív terápiás lehetőségei. Focus Medicinae. 2005, 6: 26-32.
8. Gergely P, Blazsek A, Dankó K, Ponyi A, Sallai K, Nagy E, Poór G. Detection of TT virus in patients with idiopathic inflammatory myopathies. Ann NY Acad Sci. 2005, közlésre felkért és benyújtott közlemény.  
**IF: 1.892 (2003)**

### **Egyéb absztraktok**

1. Constantin T, **Ponyi A**, Garami M, Sallai Á, Dankó K. Juvenilis dermatomyositis. Allergológia és Klinikai Immunológia. 2002, 5: 46.
2. **Ponyi A**, Constantin T, Dankó K. Polymyositis-rheumatoid arthritis overlap szindróma. Magyar Reumatológia. 2002, 43: 151.
3. Constantin T, **Ponyi A**, Garami M, Gergely L, Dankó K. Juvenilis dermatomyositis. Magyar Reumatológia. 2002, 43: 138.
4. **Ponyi A**, Constantin T, Dankó K. Cyclosporin A treatment of idiopathic inflammatory myopathies. Ann Rheum Dis. 2003, 62(S1): 304.  
**IF: 3.827**
5. **Ponyi A**, Constantin T, Borgulya G, Dankó K. Idiopathias inflammatoricus myopathiákban szenvedő betegek túlélésének vizsgálata. Allergológia és Klinikai Immunológia. 2003, 6: 116-117.
6. Constantin T, **Ponyi A**, Molnár K, Tefner I, Szalai Z, Balogh Z, Fekete G, Dankó K. Juvenilis idiopathias inflammatoricus myopathiák kezelése során szerzett tapasztalataink. Allergológia és Klinikai Immunológia. 2003, 6: 102-103.
7. Constantin T, Karádi Z, Balázs G, Sallai Á, **Ponyi A**, Fekete G. Modern képalkotó vizsgálatok szerepe és helye a juvenilis idiopathias inflammatoricus myopathiák diagnosztikájában. Gyermekgyógyászat. 2003, 54(1S): 101.
8. **Ponyi A**, Constantin T, Borgulya G, Dankó K. Idiopathias inflammatoricus myopathiákban szenvedő betegek túlélésének vizsgálata. Magyar Reumatológia. 2003, 44: 171. (legjobb poszter)

9. Constantin T, **Ponyi A**, Karádi Z, Balázs G, Sallai Á, Dankó K, Fekete G. Az MRI vizsgálat szerepe és helye a juvenilis dermatomyositis diagnosztikájában. Magyar Reumatológia. 2003, 44: 172.
10. Constantin T, **Ponyi A**, Teffner I, Molnár K, Balogh Z, Szalai Z, Müller J, Dankó K, Fekete G. Hungarian registry of children with juvenile dermatomyositis – first steps and preliminary results. Magyar Reumatológia. 2004, 45S: 71-72.
11. Karádi Z, Constantin T, **Ponyi A**, Varga E, Jókúti L, Balázs G, Fekete G. Diagnostic value of magnetic resonance imaging on the detection of muscle improvement in patients with juvenile dermatomyositis. Magyar Reumatológia. 2004, 45S: 72.
12. **Ponyi A**, András C, Vánca A, Gergely L, Constantin T, Dankó K. Cancer-associated myositis: clinical features and prognostic signs. Magyar Reumatológia, 2004, 45S.
13. Constantin T, **Ponyi A**, Varga E, Kiss E, Fekete G, Kovács G. Antifoszfolipid szindróma juvenilis szisztémás lupus erythematosesban. Allergológia és Klinikai Immunológia. 2004, 7: 73-74.
14. **Ponyi A**, Constantin T, Dankó K. Idiopathiás inflammatoricus myopathiák intravénás immunglobulin kezelésével szerzett tapasztalataink. Allergológia és Klinikai Immunológia. 2004, 7: 92.
15. Constantin T, **Ponyi A**, Pállinger É, Dankó K, Tomsits E, Müller J, Fekete G, Kovács G. Cytokine expression changes and altered distribution of T helper and T cytotoxic lymphocytes in a patient suffering from autoimmune hepatitis. Tissue Antigens. 2004, 64: 367.  
**IF: 1.737 (2003)**
16. Müller J, Constantin T, Hauser P, **Ponyi A**, Csóka M, Szendrői M, Garami M. Rare coincidence of chronic monoarthritis and Ewing sarcoma in a seventeen years old female (case report). Tissue Antigens, 2004, 64: 387.  
**IF: 1.737 (2003)**
17. Constantin T, **Ponyi A**, Karádi Z, Fekete G. Peditop – online gyermekgyógyászati kurzusok. Gyermekgyógyászat. 2004, 55(S2): 14.
18. Constantin T, **Ponyi A**, Varga E, Koós R, Kovács V, Fekete G, Kovács G. Juvenilis antifoszfolipid-szindróma. Gyermekgyógyászat. 2004, 55(S2): 14-7.
19. Müller J, Constantin T, Erlaky H, Hauser P, **Ponyi A**, Szendrői M, Garami M. Ewing-sarcoma kialakulása hat évvel krónikus monoarthritist követően. Gyermekgyógyászat. 2004, 55(S2): 70.
20. Müller J, Schuler D, Hauser P, **Ponyi A**, Szendrői M, a Magyar Gyermekonkológiai Hálózat, Garami M. A magyar és a német eredmények összehasonlítása a gyermekkori Ewing-sarcoma kezelésében. Gyermekgyógyászat. 2004, 55(S2): 71-2.

21. **Ponyi A**, Constantin T, Molnár K, Tefner I, Szalai Z, Balogh Z, Dankó K, Fekete G. Juvenilis dermatomyositisben szenvedő betegek kórlefordulásának jellemzése. *Gyermekgyógyászat*, 2004, 55 (S2): 87.
22. Constantin T, **Ponyi A**, Pállinger É, Dankó K, Tomsits E, Müller J, Fekete G, Kovács G. Immunophenotyping of T lymphocytes in a patient with autoimmune hepatitis. *Autoimmunity Reviews*. 2004, 3(S2): 129.
23. Müller J, Constantin T, Hauser P, **Ponyi A**, Csóka M, Szendrői M, Garami M. Chronic monoarthritis followed by Ewing sarcoma in a seventeen year old girl. *Autoimmunity Reviews*. 2004, 3(S2): 130-131.
24. Constantin T, **Ponyi A**, Varga E, Müller J, Kovács V, Fekete G, Kovács G. Antiphospholipid syndrome accompanied by a silent splenic infarct in a patient with juvenile systemic lupus erythematosus. *Autoimmunity Reviews*. 2004, 3(S2): 140.
25. Karádi Z, Constantin T, **Ponyi A**, Dankó K, Varga E, Jókúti L, Balázs G, Fekete G. Diagnostic value of MRI on the detection of myositis relapses in patients with juvenile dermatomyositis. *Autoimmunity Reviews*. 2004, 3(S2): 144-145.
26. Sümegi A, Dankó K, Kiss E, Szegedi A, Tar T, **Ponyi A**, Szegedi G, Antal-Szalmás P. A CD14, TLR2 és TLR4 gének polimorfizmusainak vizsgálata autoimmun és immunpatomechanizmusú betegségekben. *Magyar Immunológia*. 2004, 3: 69.
27. Müller J, Schuler D, Hauser P, **Ponyi A**, Szendrői M, a Magyar Gyermekonkológiai Hálózat, Garami M. Ewing sarcomas gyermekek kezelésével elért hazai eredményeink. *Magyar Onkológia*. 2004, 48(S1): 17.

### **Egyéb szakmaspecifikus alkotások**

#### **Pályamunkák**

##### **Ponyi A.**

Rosszindulatú daganatokhoz társuló idiopathiás inflammatoricus myopathiák.

Tüdőgyógyászati, Allergológiai és Immunológiai Megbetegedések (TAIM) Közhasznú Nemzetközi Alapítvány által kiírt pályázat II. díja, 2003.

#### **Ismeretterjesztő kiadványok**

##### **Ponyi A**, Constantin T, Dankó K.

Dermatomyositis és polymyositis.

Ismeretterjesztő kiadvány betegek számára.