

EGYETEMI DOKTORI (PhD) ÉRTEKEZÉS

Klinikai vizsgálatok idiopáthiás inflammatorikus myopáthiákban

Dr. Nagy-Vincze Melinda

Témavezető: Prof. Dr. Dankó Katalin



DEBRECENI EGYETEM
PETRÁNYI GYULA KLINIKAI IMMUNOLÓGIAI ÉS ALLERGOLÓGIAI
DOKTORI ISKOLA
DEBRECEN, 2018

TARTALOMJEGYZÉK

Rövidítések jegyzéke	3
Irodalmi áttekintés.....	6
1. Idiopáthiás inflammatorikus myopathiák/myositisek	
1.1 Etiológia, epidemiológia, pathogenezis	
1.2 Diagnózis, klasszifikációs kritériumok	
1.3 Autoantitestek	
1.4 Klinikopathológiai alcsoportok	
1.5 Myositisek tumorra társulása	
1.6 Overlap szindrómák	
1.7 Betegségaktivitás, terápiakövetés	
1.8 Terápia	
1.9 Myositisek Magyarországon	
2. Vascularis eltérések IIM-ben	
3. A terhesség IIM betegeknél	
3.1 Az anyai betegség a terhesség során	
3.2 Az IIM hatása a magzatra	
3.3 Pathomechanizmus a komplikációk mögött...	
Célkitűzések	33
Betegek és módszerek.....	34
Eredmények.....	42
Megbeszélés	61
Összefoglalás (magyar és angol nyelvű).....	77
Új megállapítások.....	81
Irodalomjegyzék.....	82
Köszönetnyilvánítás.....	94
Tárgyszavak.....	95

Függelék: Publikációk listája és az értekezés alapjául szolgáló közlemények lenyomata

RÖVIDÍTÉSEK

abFMD	ÁRAMLÁS MEDIÁLTA VAZODILATÁCIÓ AZ ARTERIA BRACHIALISON
acIMT	ARTERIA CAROTIS COMMUNIS INTIMA-MEDIA RÉTEGÉNEK VASTAGSÁGA
ADM	AMYOPATHIÁS DERMATOMYOSITIS
AIX	AUGMENTÁCIÓS INDEX
anti-DNS	DEZOXIRIBONUKLEINSAV ELLENES ANTITEST
ALD	ALDOLÁZ
ANTI-CCP	ANTI-CITRULLINÁLT ANTITEST
ANTI-JO-1	HISZTIDIL-TRANSZFER RIBONUKLEINSAV SZINTETÁZ ELLENI ANTITEST
ANTI-MI-2	NUKLEÁRIS HELIKÁZ ADENOSZIN TRIFOSZFATÁZ ELLENI ANTITEST
APS	ANTIFOSZFOLIPID SZINDRÓMA
aSCL-70	SCLERODERMA ANTIGÉN ELLENES ANTITEST
aSM	SMITH ANTIGÉN ELLENI ANTITEST
ASS	ANTI-SZINTETÁZ SZINDRÓMA
AZA	AZATHIOPRINE
BNO	BETEGSÉGEK NEMZETKÖZI OSZTÁLYOZÁSA
CADM	KLINIKAILAG AMYOPATHIÁS DERMATOMYOSITIS
CAM	TUMORRAL TÁRSULT MYOSITIS
CDASI	CUTANEOUS DISEASE ACTIVITY SCORE
CHOL	KOLESZTERIN
CI	KONFIDENCIA INTERVALLUM
CK	KREATIN KINÁZ
CMV	CITOMEGALOVÍRUS
CPH	CYCLOPHOSPHAMIDE
CS	KORTIKOSZTEROID
CYSA	CYCLOSPORINE A
DEKKBI	DEBRECENI EGYETEM KLINIKAI KÖZPONT BELGYÓGYÁSZATI INTÉZET
DM	FELNŐTTKORI DERMATOMYOSITIS
DNS	DEZOXIRIBONUKLEINSAV
EKG	ELEKTROKARDIOGRAPHIA

ELISA	ENZIMHEZ KAPCSOLT IMMUNSZORBENS VIZSGÁLAT
EMG	ELEKTROMYOGRAPHIA
GOT	GLUTAMÁT-OXÁLACETÁT TRANSZAMINÁZ
GPT	GLUTAMÁT-PIRUVÁT TRANSZAMINÁZ
HAQ	HEALTH ASSESSMENT QUESTIONNAIRE
HAQDI	HEALTH ASSESSMENT QUESTIONNAIRE DISABILITY INDEX
HBV	HEPATITIS B VÍRUS
HDL-C	HIGH DENSITY LIPOPROTEIN
HEP-2 SEJT	HUMÁN EPITHELIOMA 2-ES TÍPUSÚ SEJT
HIV	HUMAN IMMUNDEFICIENCIA VÍRUS
HMGCR	3-HYDROXI-3METHYLGLUTARYL-COENZIME A REDUCTASE
HLA	HUMÁN LEUKOCYTA ANTIGÉN
HP	HEWLETT-PACKARD
HRCT	NAGY FELBONTÁSÚ KOMPUTERTOMOGRÁFIA
HTLV-1	HUMAN T-SEJTES LEUKEMIA, LYMPHOMA VÍRUS
IBM	INCLUSION BODY MYOSITIS
IG	IMMUNGLOBULIN
IIM	IDIOPÁTHIÁS INFLAMMATORIKUS MYOPATHIA
IL	INTERLEUKIN
ILD	INTERSTITIÁLIS TÜDŐBETEGSÉG
IMACS	INTERNATIONAL MYOSITIS ASSESSMENT & CLINICAL STUDIES GROUP, NEMZETKÖZI MYOSITIS KUTATÓCSOPORT
IMNM	IMMUN-MEDIÁLT NEKROTIZÁLÓ MYOPATHIA
ISZB	ISHAEMIÁS SZÍVBETEGSÉG
IU	NEMZETKÖZI EGYSÉG
IUGR	INTRAUTERIN NÖVEKEDÉSI RETARDÁCIÓ
IVIG	INTRAVÉNÁS IMMUNGLOBULIN
JDM/PM	JUVENILIS DERMATOMYOSITIS/POLYMYOSITIS
KU	P70/P80 ANTIGÉN
LDH	LAKTÁT-DEHIDROGENÁZ
LDL-C	LOW DENSITY LIPOPROTEIN
MAA	MYOSITIS-ASSZOCIÁLT ANTITEST
MAC	MEMBRÁNKÁROSÍTÓ KOMPLEX
MCTD	KEVERT KÖTŐSZÖVETI BETEGSÉG
MDAAT	MYOSITIS DISEASE ACTIVITY ASSESSMENT TOOL
MHC	FŐ HISZTOKOMPATIBILITÁSI GÉNKOMPLEX
MMF	MYCOPHENOLATE MOFETIL

MMT	MANUÁLIS IZOMERŐ VIZSGÁLAT
MSA	MYOSITIS-SPECIFIKUS ANTITEST
MRI	MÁGNESES REZONANCIA KÉPALKOTÓ VIZSGÁLAT
MTX	METHOTREXATE
NAM	NEKROTIZÁLÓ AUTOIMMUN MYOPATHIA
NDC	NEM-DIFFERENCIÁLT KOLLAGENÓZIS
NO	NITROGÉN-OXID
OEP	ORSZÁGOS EGÉSZSÉGBIZTOSÍTÁSAI PÉNZTÁR
OM	OVERLAP MYOSITIS
OR	ESÉLY HÁNYADOS
OTM	EGYÉB (OTHER) MYOSITIS
PAD	PERIFÉRIÁS ÉRBETEGSÉG
PM	PRIMER, FELNŐTTKORI POLYMYOSITIS
PM/SCL	POLYMYOSITIS-SCLERODERMA ANTIGÉN
pSS	SJÖGREN SZINDRÓMA
PWV	PULZUSHULLÁM TERJEDÉSI SEBESSÉG
RA	RHEUMATOID ARTHRITIS
RNP	RIBONUKLEOPROTEIN
RR	RELATÍV RIZIKÓ
SF-36	SHORT FORM 36 KÉRDŐÍV
SSc	SZISZTÉMÁS SZKLERÓZIS
SSA	SJÖGREN A ANTIGÉN ELLENI ANTITEST
SSB	SJÖGREN B ANTIGÉN ELLENI ANTITEST
SLE	SZISZTÉMÁS LUPUS ERYTHEMATOSUS
SPA	SPONDYLOARTHROPATHIÁK
TAJ	TÁRSADALOMBIZTOSÍTÁSI AZONOSÍTÓ JEL
TC-SEJT	CITOTOXIKUS T-SEJT
TG	TRIGLICERID
TGF- β	TRANSZFORMÁLÓ NÖVEKEDÉSI FAKTOR-BÉTA
TH-SEJT	HELPER T-SEJT
TNF- α	TUMORNEKRÓZIS FAKTOR-ALFA

IRODALMI ÁTTEKINTÉS

1. Idiopáthiás inflammatorikus myopathiák/myositisek

1.1 Etiológia, epidemiológia, pathogenezis

Az idiopáthiás inflammatorikus myopathiák krónikus, immun-mediált kórképek, melyek közös jellemzője a progresszív proximalis végtagizomgyengeség. Ez a betegségcsoport több különböző szindrómát foglal magában, melyek patomechanizmusukban, tüneteikben, kórlefordulásukban és prognózisukban, valamint szövettani jellegzetességeikben lényegesen eltérnek egymástól. Abban azonban megegyeznek, hogy a krónikus gyulladás minden esetben az izomrostok károsodását és pusztulását, fibrosis kialakulását eredményezi következményes izomgyengeséggel [1-7].

2011-ig a klinikopathológiai klasszifikáció alapján 7 alcsoportot különítettünk el az IIM-kon belül [5]:

1. Primer, felnőttkori polymyositis (PM)
2. Primer, felnőttkori dermatomyositis (DM)
3. Juvenilis myositis (JDM vagy JPM)
4. Overlap myositis (OM)
5. Tumor-asszociált myositis (CAM)
6. Zárványtestes myositis (IBM)
7. Egyéb típusú myositis (amyopathiás dermatomyositis (ADM), eosinophil myositis, giant cell myositis, stb.)

Az utóbbi 1,5 évtized hisztopathológiai, szerológiai, genetikai és klinikai kutatásainak köszönhetően az IIM-ák pathomechanizmusa egyre jobban ismert. Mindezek alapján jelenleg 4 klinikai alcsoportot különböztetünk meg az IIM-kon belül [6-7]:

1. Polymyositis (PM, felnőttkori és gyermekkori forma)
2. Dermatomyositis (DM, felnőttkori és gyermekkori forma)
3. Zárványtestes myositis (IBM)
4. Necrotizáló autoimmun myopathia (NAM) vagy immun-mediált nekrotizáló myopathia (IMNM)

Ez a klinikai besorolás még mindig heterogén betegségcsoportokat hoz létre. Az alcsoportok számának csökkenése, valamint az egyes csoportok jellegzetességeinek (klinikai tünetek, társuló autoantitestek, hisztopathológia) pontosabb meghatározása azonban a betegség

kimenetelének megítélését, az alkalmazott terápia megválasztását és a késői szövődmények megelőzését is segíti [3-7]. A rendszer szenzitivitása és specificitása a kutatási eredmények alapján 74-100% [3-4].

Az IIM-ek ritka betegségek, incidenciájuk 2,8–7,7/millió, prevalenciájuk 5–10/ millió. A betegek nem és kor szerinti megoszlása változó. A legtöbb alcsoportban női dominancia mutatható ki, ami gyakoriság tekintetében 1:2 vagy 1:3 arányban nyilvánul meg [1-5].

Az IIM etiológiája csak részben ismert, genetikai és környezeti tényezők egyaránt szerepet játszanak a kialakulásukban [1-7]. Olyan autoantigéneket, melyek egyértelműen kiváltó faktorként játszanak szerepet a myositisek kialakulásában, még nem sikerült azonosítani, de a patomechanizmusban szerepet játszó humorális és celluláris immunológiai folyamatokat egyre részletesebben ismerjük. A környezeti ágensek közül az infekciók, a dohányzás, egyes gyógyszerek szedése, illetve az ultraibolya sugárzás kóroki szerepét sikerült igazolni. A betegek vérszérumában sok esetben kimutatható egyes vírusok jelenléte, vagy lezajlott fertőzés (Coxsackie B, humán T-sejtes leukaemia-lymphoma vírus 1 (HTLV-1), influenzavírus, echovírus, adenovírusok, toxoplasma, borellia, hepatitis B vírus (HBV), humán immundeficiencia vírus (HIV)) [8-12].

A genetikai faktorok szerepe mellett szól a családi halmozódás, a betegségek gyakoribb előfordulása bizonyos etnikai csoportokban – például az afroamerikai lakosság körében - és szoros HLA-asszociációja [12-14]. Az IIM-kal társult genetikai faktorok közül elsőként az MHC-I alosztályba tartozó HLA-B8 és az MHC-II alosztályba sorolt HLA-DR3 gént azonosították. Az úgynevezett MHC 8.1 ősi haplotípusban kapcsoltan öröklődő génekről (HLA-A1-B8-Cw7-DRB1*0301-DQA1*0501-C4A*Q0) tudjuk, hogy Észak-és Nyugat Európa kaukázusi népcsoportjaiban igen gyakran előfordulnak és számos immun-mediált és autoimmun kórkép kialakulásában játszanak szerepet [15]. IIM-ben is több tanulmány igazolta, hogy a 8.1 ősi haplotípus hordozása jelentősen fokozza a tünetek megjelenésének rizikóját [16-24]. Egyes myositis-specifikus (MSA) myositis asszociált (MAA) autoantitestek szoros HLA asszociációja is ismert, különösen szoros kapcsolat van a leggyakoribb MSA-k, az anti-szintetáz autoantitestek kialakulása és a 8.1 ősi haplotípus bizonyos alléleinek jelenléte között [16, 21, 25-28]. Ezt követően bizonyították, hogy szoros kapcsolat áll fenn az MHC-II alosztályba tartozó HLA-DRB1*0301 és a vele kapcsoltan öröklődő DQA1*0501 génekkel. JDM-ben a TNF α -308A allél előfordulása esetén magasabb TNF α szint mutatható ki a betegeknél, melyhez a fenotípust tekintve krónikus kórlefolyás és calcinosis társul. Myositises betegeknél a HLA allélek bizonyos kombinációi gyakrabban fordulnak elő. Ilyenek például a DRB1*03, DQA1*0501, DQB1*0201, illetve a DRB1*07, DQA1*0201, DQB1*0202

kombinációk [12-28]. Kapcsolódó szignifikáns fenotípusbeli eltérést még nem sikerült igazolni, viszont 2012-ben a DR4 allél autoantitest szintézist befolyásoló szerepét is kimutatták IIM-ban [7].

Az izombiopszia elengedhetetlen a pontos diagnózis feállításához, valamint az alcsoportok közötti differenciáláshoz, egyéb izombetegségek kizárásához. PM-ben, DM-ben és IBM-ben közös hisztopathológiai eltérés a mononuclearis sejtes infiltrátum a harántcsíktolt izmokban, mely lymphocytákból és macrophagokból áll. PM-ben az izomrostok károsodását CD8+ cytotoxicus T sejtek (Tc) idézik elő, míg DM-ben T helper (Th) sejtek mediálta citokin és B sejtek által kiváltott humorális mechanizmusok vezetnek az izom-és bőrtünetek kialakulásához. A krónikus gyulladás mindkét kórképben az izomrostok károsodásához vezet, következményes atrophia és fibrosis kialakulásával. PM-ben a gyulladással infiltrátum endomyseálisan mutatható ki, két fő sejtje a macrophag és a Tc sejt. A macrophagok pro-inflammatorikus citokinek (interleukin 1 (IL-1), tumor nekrozis faktor α (TNF- α) termelése révén a gyulladással sejtek további toborzásában, helyszíntre vonzásában, valamint a Tc sejtek aktiválásában vesznek részt. Emellett számos citokin, kemokin és ko-stimulatorikus molekula (IL6, IL8, IL15, MCP1, RANTES), valamint az egészséges izomrostokra jellemző állapottal szemben az infiltrált, illetve a távoli izomsejtek felszínén is fokozott az MHC-I, illetve MHC-II expressziója is szerepet játszik a Tc sejtek adhézíójában, aktiválásában és differenciálódásában. PM-ben a T helper1 (Th1)-T helper2 (Th2) egyensúly a Th1 populáció javára változik meg [29-41].

DM-ben az immunfolyamat az intramuscularis microvasculatura endotheliuma ellen irányul. A gyulladással infiltrátum a PM-mel ellentétben perimyseálisan és perivascularisan jelenik meg. A CD4+ T-helper sejt mediálta citokin mechanizmusok és B sejtek által kiváltott humorális mechanizmusok szerepét támasztják alá a perivascularis infiltrátumban megfigyelhető Th sejtek, B-lymphocyták, macrophagok és neutrophil sejtek. A perifériás vérben a Th1-Th2 egyensúly PM-mel ellentétben a Th2 típusú sejtek irányába tolódik el. A kemokinek a gyulladással sejtek toborzása mellett a betegség késői fázisában elősegítik a fibrosis kialakulását is. Emellett emelkedett immunoglobulin (Ig) szintek, komplement, IgG, IgM depositio mutatható ki a kapillárisok falában. A komplementekből és immunoglobulinokból álló, úgynevezett „membrane attack complex” (C5b-9 MAC komplex) rakódik le az izom és bőr kapillárisok falában, mely a sejtfalra lítikus hatást kifejtve kapilláris pusztulást okoz. A krónikus hypoperfúzió, ischaemia pedig perifasciculáris atrófiához vezet. A mononuclearis és kapillárisendothel sejtek fokozott citokin expressziója (IL1, TGF béta, ICAM-1 és VCAM-1) szintén megerősíti a vascularis károsodások szerepét a DM pathomechanizmusában [29-41].

Krónikus myositisben a fent említett gyulladásos infiltrátumok már nincsenek jelen. Ellenben az izomrostok fokozott MHC-1, illetve IL-1 β és IL-1 α expressziója mutatható ki [29-41].

IBM esetében az izombiopszia típusosan a PM-hez hasonló endomysialis gyulladást mutatja, mononukleáris sejtek inváziójával a non-nekrotikus rostokban. Emellett az izomrostokban kerek, úgy nevezett „rimmed” vakuólumokat is láthatunk [7]. Mindez azt sugallja, hogy a gyulladás és a rostdegeneráció együtt van jelen a betegség kialakulásakor. Irodalmi adatok szerint egy beta-amyloid és egyéb fehérjék kóros lerakódásával kapcsolatos degeneratív mechanizmus és/vagy immundiszreguláció (aktivált CD8+ citotoxikus T-lymphocyták) állhat a betegség hátterében. Emellett a koleszterin és a mitokondriális DNS mutációja, következményes mitokondriumdiszfunkció is vezethet az izmok gyengeségéhez és atrófiájához IBM-ben [42].

NAM esetekben az izombiopsziás mintában nem látható sem a polymyositisre (a nem-nekrotikus izomrostok inváziója CD8+ T-sejtek által), sem a dermatomyositisre jellemző kép (perfascicularis atrófia és perivaszkuláris gyulladásos infiltrátum CD4+ T-sejtekkel), hanem a nekrotikus izomrostok dominálnak, arányuk akár 50% is lehet. Fokozott MHC-I expresszió sem látható az izomrostokon. A nekrotikus rostok körül elszórtan makrofágok láthatóak. A pathomechanizmus alapja a makrofágok által indukált izomrost necrosis, melyet különböző faktorok – autoantitestek, tumor jelenléte, statin terápia vagy infekció - indukálhat. Egy antitestfüggő komplement-mediált lízis lehet a felelős a sejtpusztulásért, melyben a makrofágok mint végső effektor sejtek szerepelnek. A nekrozis mellett az izomrost kaliberingadozás, hypertrophia is megjelenhetnek. MAC depozíció is látható lehet a kis ereken. [30,43-45].

1.2. Diagnózis, klasszifikációs kritériumok

IIM-ban a fő panasz az izomgyengeség, valamint az izomtömeg csökkenése, de nem ritka az izomfájdalom sem. A betegek számára nehézséget okoz azon mindennapi tevékenységeik elvégzése, melyek a proximális végtagizmokat veszik igénybe (fésülködés, borotválkozás, guggolás, lépcsőn járás). DM-ben jellegzetes bőrtünetek is megfigyelhetők (1-4 képek, 1. táblázat).

<i>Pathognomikus</i> Tünetek	Gottron-papula (3. kép)
	Gottron-jel
<i>Karakterisztikus</i> Tünetek	Heliotrop rash (1.kép)
	Periungualis teleangiectasia
	Periorbitalis oedema (1.kép)
	Sál jel
	V-jel (2.kép)
	Facialis erythema
	Holster vagy pisztolytok jel (4.kép)
	Szimmetrikus erythema
<i>Ritkább</i> Tünetek	Poikiloderma atrophicans vasculare
	Teleangiectasia, superficialis atrophia
	Subepidermalis bullák, felszínes erosiók
	Calcinosis cutis
	Raynaud jelenség

1. táblázat: Dermatomyositisben megfigyelhető bőrtünetek.



1



2



3



4

1. ábra: Bőrtünetek dermatomyositisben: 1: periorbitalis oedema, 2: V-jel, 3: Gottron-papula, 4: piszolytok jel (A képek Dr. Nagy-Vincze Melinda saját anyagából származnak)

Mindemellett általános tünetek (rossz közérzet, gyengeség, aluszékonyság, hőemelkedés/láz és akaratlan testsúlyvesztés (>5%)), illetve extramuscularis érintettség: arthralgia, arthritis, gastroesophagealis reflux, dysphagia, a bélrendszer dysmotilitása, interstitialis alveolitis, pulmonalis fibrosis, atelectasia és myocarditis is megfigyelhető. Ez utóbbiak jelenléte, illetve a többszervi érintettség rosszabb prognózishoz, súlyos szövődményekhez vezethet [1-7].

A diagnózis felállításához a klinikai gyakorlatban még a Bohan és Peter által 1975-ben közölt kritériumrendszert [2] használjuk (2. táblázat).

1. kritérium: a proximalis végtagizmok szimmetrikus <i>gyengesége</i>
2. kritérium: pozitív <i>izombiopszia</i>
3. kritérium: az <i>izoenzimek</i> - elsősorban a kreatin kináz (CK), laktát dehidrogenáz (LDH) valamint az aldoláz (ALD), glutamát-oxálacetát transzamináz (GOT), glutamát-piruvát transzamináz (GPT) szérumszintjének emelkedése
4. kritérium: az elektromyogramon (EMG) a myopathiára jellegzetes triász jelenléte: rövid tartamú, kis amplitúdójú, polifázisos hullámok; magas frekvenciájú tüskék; spontán fibrilláció és pozitív meredek hullámok
5. kritérium: karakterisztikus <i>bőrtünetek</i> (heliotrop rash, Gottron papula és Gottron-tünet, V-jel) jelenléte DM esetén.

2. táblázat: DM/PM diagnosztikus kritériumrendszere

Ha az első négy kritériumból mindegyik fennáll, akkor definitív, ha három, akkor valószínű polymyositisről beszélünk. Amennyiben az első 4 kritérium közül csak kettő teljesül, az esetet lehetséges polymyositisnek tekintjük. A dermatomyositis esetében definitív a diagnózis, ha az első 4 kritériumból 3 teljesül és bőrtünet is jelen van. Valószínű a DM, ha 1-4 kritériumok közül kettő teljesül és bőrtünet is észlelhető. Lehetséges DM-ről pedig akkor beszélünk, ha a bőrtünetek mellett csak egy másik kritérium teljesül [1-7, 46].

A diagnózis megerősítésében, az izombiopszia helyének lokalizálásában segíthet az izmok – leggyakrabban combizomzat - mágneses rezonancia képalkotó vizsgálata (MRI) [7]. Az extramuscularis érintettség pontosan nincs definiálva, kimutatásához nagy felbontású “high resolution” computer tomográfiát (HRCT), légzésfunkció és/vagy diffúziós kapacitás vizsgálat, EKG, echocardiographia, szívizom MRI, nyelőcső röntgen, endoscopia elvégzése lehet szükséges. Az izoenzim szintek kimutatása mellett számos laboratóriumi vizsgálatot végzünk, melyek közül a részletes vírusserológia az etiológiai eredetről adhat információt, illetve segít kizárni az infekcióhoz társuló nem autoimmun myopathiát/myositist (pl.: HIV esetében). Az autoantitestek, komplement-és immunglobulinszintek vizsgálata az overlap szindrómák felismerése mellett a prognózis megítélését segíti, belső szervi manifesztációt jelezhet [3-7, 46-48]. A kardialis troponin T és troponin I emelkedett szérumszintje együtt myocardium érintettségre utalhat [49]. Dermatomyositis diagnózisának felállítását követően ajánlott és a klinikai gyakorlatban megszokott a részletes tumorkutatás (mellkas röntgen, hasi ultrahang, endoscopos vizsgálatok, nőgyógyászati, urológiai vizsgálat, laboratóriumi vizsgálatok).

A betegek kórlefolyásának jellemzésére 3 csoportot képezhetünk. Monofázisos kórlefolyásról beszélünk, ha a betegnek csak egyetlen alkalommal voltak IIM-re jellemző tünetei, melyek az alkalmazott kezelés hatására megszűntek és 24 hónappal a diagnózis felállítása után sem tértek vissza. Relabáló–remittáló kórlefolyás esetén a tünetek az alkalmazott terápia mellett is visszatértek 6 hónapos vagy hosszabb tünetmentes periódusok után. Krónikus progresszív a betegség, ha a terápia ellenére a tünetek folyamatosan perzisztálnak és/vagy rosszabbodnak és tünetmentességet 24 hónappal a diagnózis felállítása után sem sikerült elérni [50].

1.3 Autoantitestek

Mint a legtöbb autoimmun betegségben, IIM-ben is megfigyelhetők antitestek, melyek két nagy csoportra oszthatóak: a myositis-asszociált (MAA) és a myositis-specifikus (MSA) autoantitestekre. Autoantitestek a betegek 66-85%-ában jelennek meg és a sejtek citoplazmájában vagy sejtmagjában található fehérjék ellen irányulnak [1-7,46]. A MAA - anti-PM/Scl, anti-Ku, anti-U1, U2, U3-RNP, anti-SSA, anti-SSB – gyakori azokban a betegekben, akik overlap myositisben szenvednek. Ezzel szemben MSA-kat kizárólag IIM-ben találunk és a betegek 20-38%-ában kimutathatóak [1-7,46,51-53]. Minden páciens szérumában csak egy MSA van általában. Az MSA-k pathomechanizmusban betöltött döntő szerepét támasztja alá, hogy az MSA a betegség megjelenése előtt már hónapokkal kimutatható lehet, a szérumszintek korrelálhatnak a betegség aktivitásával és az MSA eltűnését egyes szerzők a komplett remisszió jelének tekintik. Az antitestekhez jellegzetes klinikai kép társul [51-52](3. táblázat).

Myositis specifikus autoantitestek	Célantigén	Klinikai jellemzők	Gyakoriság felnőttekben (IIM%)	Gyakoriság gyermekekben (IIM%)
1. Anti-amino-acyl-tRNS szintetáz autoantitestek			30-40%	1-3%
anti-Jo-1	Histidyl-tRNS	anti-szintetáz-szindróma -myositis -szimmetrikus nonerózív arthritis -Raynaud-jelenség -intersticiális tüdőbetegség -láz -szerelő kéz	15-20%	
anti-PL-7	Theronyl-tRNS	-évekkel az izomtűnetek előtt tüdőfibrozis	<5%	
anti-PL-12	Alanyl-tRNS	-évekkel az izomtűnetek előtt tüdőfibrozis	<5%	
anti-EJ	Glycyl-tRNS	-krónikus, terápiára nehezen reagáló tüdőfibrozis	<5%	
anti-OJ	Isoleucyl-tRNS	-krónikus, terápiára nehezen reagáló tüdőfibrozis	<5%	
anti-KS	Asparaginyl-tRNS		<5%	
anti-HA	Tyrosyl-tRNS		<1%	
anti-Zo	Phenylalanyl-tRNS		<1%	
2. Anti-Mi-2	Nukleoszóma remodelling deacetyláz komplex (NuRD)	-klasszikus dermatomyositis -általában enyhe lefolyás -konvencionális terápiára jól reagál	<10%	4-10%
3. Anti-SRP	Signal recognition particle (SRP), szignál felismerő részecske	nekrotizáló autoimmun myopathia (NAM) -súlyos myositis -gyors progresszió -súlyos szívérintettség -súlyos dysphagia	5-10%	<3%
4. Anti-SAE	Small ubiquitin-like modifier activating enzyme (SAE)	-súlyos dermatomyositis -felnőttekben dysphagia társul	<5%	<1%
5. Anti-p155/140 (Anti-TIF1γ)	Transcriptional intermediary factor 1 gamma (TIF1γ)	-felnőttekben dermatomyositis és malignitás -gyermekekben dermatomyositis és fekélyek	13-21%	23-29%

Myositis specifikus autoantitestek	Célantigén	Klinikai jellemzők	Gyakoriság felnőttekben (IIM%)	Gyakoriság gyermekekben (IIM%)
6. <i>Anti-CADM-140 (anti-MDA-5)</i>	Melanoma differentiation-associated protein 5 (MDA-5)	Távol-Kelet: - amyopathiás DM - ILD - rossz prognózis - USA: - enyhe myositis - fekélyek - arthritis - ILD	15-35%	7%
7. <i>Anti-p140 (anti-NXP2)</i>	Nuclear matrix protein 2 (NXP2)	-felnőttkorban dermatomyositis és tüdőfibrózis -gyermekkorban dermatomyositis és calcinózis	1,6-7%	23-25%
8. <i>Anti-HMGCR</i>	3-hidroxi-3-metilglutaril-coenzim A (HMGCR) reduktáz (200/100 kDa-os protein)	statin indukálta NAM	6%	
9. <i>Anti-Mup44</i>	cytosolic 5'-nucleotidase 1A (cN1A)	zárványtestes myositis	4% (IBM-ben 33%)	

3. táblázat: Myositis-specifikus autoantitestek, target autoantigének és klinikai tünetek

Az MSA meghatározása által klinikai tünetekben és prognózisukban különböző, homogén alcsoportok képezhetők a gyulladásos izombetegségeken belül. Ez a megállapítás az immunszerológiai klasszifikáció alapja, mely révén 3 csoportba soroljuk az idiopathiás inflammatorikus myopathiákat:

1. myositis-specifikus autoantitestek jelenléte,
2. myositis-asszociált autoantitestek jelenléte,
3. myositis-specifikus és -asszociált autoantitestek hiánya.

A leggyakoribb MSA-k az aminoacil-transzfer-RNS-szintetázok ellen irányuló autoantitestek, amelyek különböző funkciójú citoplazmatikus enzimek (úgy mint hisztidil-, treonil-, alanil-, izoleucil-, glicil-transzfer-RNS-szintetázok) ellen termelődnek. A mai napig 8 különböző "szintetáz" ellen termelődő autoantitestet írták le: anti-Jo-1, anti-PL-7, anti-PL-12, anti-EJ, anti-HL, anti-KS, anti-YRS, és anti-Zo. Az antiszintetáz antitestek közül a leggyakoribb az anti-Jo-1; előfordulása, gyakorisága 15-20 % közé tehető. Ezekhez az antitestekhez jellegzetes klinikai kép, anti-szintetáz-szindróma társul, melynek tipikus

jellemzői a myositis, a szimmetrikus, non-erozív arthritis, Raynaud-jelenség, intersticiális tüdőbetegség (ILD), láz és szerelő kéz. Az anti-szintetáz szindróma legsúlyosabb tünete az ILD, mely klinikailag dyspnoe, improduktív köhögés és hypoxaemia formájában nyilvánul meg. Súlyos intersticiális pulmonalis fibrosis kialakulása ezekben a betegekben gyakori és a halálos szövődmények kialakulásában is az ILD-é a főszerep. Az 5-éves túlélés csak 70%. Tavasszal jelentkező, súlyos forma, melynek prognózisa rossz, agresszív kezelést igényel. A ritkább anti-szintetáz antitestek esetében is az ILD a vezető tünet, anti-PL-7 antitest pozitív esetekben emellett a pericarditisek gyakoribb előfordulását igazolta egy nemzetközi vizsgálat [56]. Az anti-SRP-szindrómára a szignál felismerő részecske elleni autoantitestek jelenléte mellett őszi indulás, súlyos izomgyengeség és kardialis érintettség jellemző. Rossz prognózisú, agresszív terápiát igénylő forma.

Anti-Mi-2 pozitívitás klasszikus dermatomyositises tünetekkel társul. Szezonalitás itt nem jellemző, benignus lefolyású, jó prognózisú alcsoport [51-58].

Anti-SAE antitestek a dermatomyositises esetek kb. 5%-ban mutathatók ki. Az antitest pozitív betegek leginkább bőr- és izomtüneteket mutatnak, extramuscularis érintettség, főként dysphagia gyakori [59].

Az anti-p155/140 pozitív myositisek a dermatomyositisen belül nemrég elkülönített csoport, igen gyakoriak a jellegzetes bőrtünetek: V-jel, heliotrop rash, Gottron-papula, periungualis erythema, ezek szinte minden pozitív esetben megjelennek. Figyelemreméltó továbbá ebben az alcsoportban a daganattal való gyakoribb társulás is. Juvenilis DM-ben viszont az említett antitest jelenléte a tumor kockázatát nem, de a vasculitis, ulcusok gyakoriságát növeli [54, 60-61].

Az anti-CADM-140 autoantitest gyermekkori dermatomyositisekben fordul elő. Tünetei a heliotrop rash, az arthritis, az intersticiális tüdőbetegség. Izomgyengeség ritkán jelentkezik az anti-CADM-140 pozitív betegeknél [62].

Az anti-p140 antitestek is főleg dermatomyositisben fordulnak elő, tipikusan calcinosissal, izomatropiával és ízületi kontraktúrák kialakulásával társulnak.

Az anti-200/100 pozitív myositisek egy olyan myositis alcsoportról, melynek gyakran sztatinkezelés indukálja a megjelenését, és tipikusan a nekrotizáló autoimmun myopathia tüneteit mutatja [51].

1.4 Klinikopathológiai alcsoportok

I. Polymyositis: a leggyakoribb forma. Női dominancia figyelhető meg a kórképben, 45 és 60 éves kor között jelentkezik. Jellemző PM-re a fokozatos kezdet, három-hat hónapos

bevezető szakasszal, tipikus a szimmetrikus izomgyengeség a proximális izmokban és a nyaki izmokban, de myalgia ritkán fordul elő. Mindemellett általános és extramusculairs tünetek is megfigyelhetők. Polymyositisben is észlelhetünk bőrtüneteket; mint a szerelő kéz, illetve a Raynaud-jelenség [1-7,46].

II. Dermatomyositis: felnőttek esetében a második, gyermekkorban a leggyakoribb kórkép. A betegek átlagéletkorát tekintve két gyakorisági csúcs van, 5-10 éves kor között és 45-50 éves kor között. Mind a felnőttkori, mind a gyermekkori formára női dominancia jellemző. A juvenilis myositis klasszikusan bőrtünetekkel kezdődik. Gyakrabban fordul elő az izmok kalcifikációja, súlyos izomatrophia. JDM-ben ritka a malignitás és az egyéb kötőszöveti betegségekkel való társulás előfordulása. Felnőttkori dermatomyositis esetén is a bőrtünetek általában megelőzik az izomgyengeség kialakulását, de gyakoribb a tumorról társulás, illetve az overlap formák. A többi tünet a polymyositisnél tapasztaltakhoz hasonlóan jelentkezik, mind az izom, mind a szisztémás tüneteket figyelembe véve. Ritkábban előforduló entitás, melyet gyakran a dermatomyositishez sorolnak az amyopathiás dermatomyositis (CADM). Ebben az esetben a pathognomikus és karakterisztikus bőrtünetek jelentkeznek izomgyengeség és izoenzim emelkedés nélkül. Szubklinikus izomérzékenység ultrahanggal, MRI-vel, elektromyographiával és izombiopsziával gyakran kimutatható. Kialakulása lappangó, éveket vesz igénybe [1-7,46,62].

III. Zárványtentes myositis/ Inclusion body myositis: ötven év felett a leggyakoribb krónikus progresszív izombetegség. Többnyire férfiakat érint (férfi: nő arány 3:1). Lassú progresszió jellemzi, az első tünetek megjelenésétől a diagnózisig akár 5-6 év is eltelhet. Általában az alsó végtagok proximális izomgyengeségével indul, majd a felső végtagokat és distalis izomcsoportokat is érinti. Az izomgyengeség 10–15%-ban aszimmetrikus. Az izomatrófia a betegség tartamával és a gyengeség súlyosságával párhuzamosan progrediál. Dysphagia a cricopharyngealis izomzat érintettsége következtében a betegek felében, egyharmadában fordul elő. Vezető tünet is lehet, akár meg is előzheti az izomgyengeség jelentkezését. Egyéb extramuscularis érintettség nem jellemző [1-7,46].

IV: Nekrotizáló autoimmun myopathia: tüneteiben PM/DM-hez nagyon hasonló. Több különböző etiológiájú, de szövettani megjelenésében és tüneteiben hasonló alcsoportot foglal magába, melyek az antitesthez kapcsolt NAM, a statin indukálta NAM, illetve paraneopláziás NAM. Az antitesthez kötődő formákban leggyakrabban az anti-SRP, illetve az anti200/100 (anti-HMGCR) autoantitestek mutathatók ki [63-68]. A statinok közül legnagyobb rizikó myopathiára fluvastatin és pravastatin alkalmazása esetén mutatkozott [67]. A részletes patogenezis nem ismert, de azt tudjuk, hogy a 3-hydroxi-3methylglutaryl-coenzyme A reductase

(HMGCR) enzim „up-regulálva” van azokban a nekrotizáló autoimmun myopathiás betegekben, akiket korábban statin kezelésben részesültek [68]. Leggyakrabban a deltoid- és a psoasizom érintett. Az izmok gyengesége rövid idő alatt egyre fokozódik. Extramuszkuláris tünetek jelentkezhetnek, de mind az interstitiális tüdőbetegség (ILD), mind a szívérintettség ritka. Jellegzetes a magas CK érték (több tízezer IU/ml). A diagnózis leginkább az izombiopszián alapszik. Korábban a NAM eseteket valószínűleg a PM esetek közé sorolták, 2004-ben teljesen különálló csoportként azonosították [63-68].

1.5. Myositisek tumorról társulása

Az irodalomban paraneopláziás myositisként és tumor-asszociált myositisként is emlegetett csoportosítás, melynek leggyakoribb formája a tumor-asszociált dermatomyositis. Myositisek malignus betegségekkel való társulásának gyakorisága 7-66%, malignitás előfordulásának rizikója dermatomyositisben 3-szoros, polymyositisben 1.3-szeres. A társuló daganat megjelenhet a myositis kialakulása után (3-5 év), azzal egy időben vagy azt megelőzően (1-3 év). Egyes szerzők az 1 éven belül megjelenő formákat tekintik csupán valódi paraneopláziás myositisnek. A malignus betegségekkel társuló myopathiák prognózisa igen rossz, mortalitása magas. Lokalizáció szerint az emlő és tüdő rosszindulatú daganatai polymyositisben és dermatomyositisben hasonló gyakorisággal jelennek meg. A petefészek, hasnyálmirigy, gyomor és vastagbél daganatai dermatomyositishez gyakrabban társulnak. Polymyositishez társulva gyakoribb a húgyhólyag daganatainak és a non-Hodgkin lymphomának az előfordulása. Szöveti típus szerint míg dermatomyositisben leggyakrabban adenocarcinoma alakul ki, polymyositisben a vérképzőrendszer malignus megbetegedései nagyobb gyakorisággal fordulnak elő. Tumorról társuló myositisek esetében a tünetek gyakran hirtelen jelentkeznek és gyorsan progrediálnak. Az izomtünetek nagyon súlyosak lehetnek, akár mozgásképtelenségig fokozódnak. Magasabb életkor a myositis diagnózisakor, férfi nem, fogyás, magas láz, thrombotikus folyamatok és szövődényeik jelenléte felveti paraneopláziás myositis lehetőségét. Daganattal társuló dermatomyositisben a bőrtünetek súlyosabbak és gyakran rezisztensek az alkalmazott terápiára [69-74].

1.6. Overlap szindrómák

Overlap myositisben a PM vagy DM mellett más szisztémás autoimmun kórkép tünetei is észlelhetők a betegeken. Leggyakoribb a PM/DM szisztémás sclerosissal (SSc), és kevert kötőszöveti betegséggel (MCTD) történő együttes megjelenése. Ritkábban társulhat myositis

szisztémás lupus erythematosus-szal (SLE), Sjögren szindrómával (pSS) és reumatoid arthritis-szel (RA) is [1-7,46].

1.7.Betegségaktivitás, terápiakövetés

A nemzetközi myositis kutatócsoport (IMACS) ajánlása alapján a betegség aktivitásának megállapítása és terápiakövetés ma már nem csak a CK értéken és az izomerő megítélésén alapul. 6 részből álló, úgynevezett „core set measures” teszteket használunk, melyek értékelik az izomerőt, az izomenzimszinteket (CK és LDH), az extramuscularis tüneteket, valamint a beteg és a kezelőorvos által megítélt változásokat (kérdőívek és vizuális analóg skálák segítségével) is a terápia során [75-78]. A bőrtüneteket a Cutaneous disease activity score (CDASI) pontrendszer segítségével ítéldhetjük meg [77-79].

A manuális izomerő mérés (MMT8) során a vizsgáló 8 izomcsoport erejét vizsgálja a gravitáció, majd a tesztet végző orvos által kifejtett erő ellenében. A vizsgált izmok a következők: m. deltoideus, m. biceps brachii, csuklók feszítő izmai, a nyak hajlító izmai, boka dorsalflexiójában részt vevő izmok, m. quadriceps femoris, m. gluteus maximus és m. gluteus medius. A gravitáció, illetve erő ellenében végzett izommunkát 0-10 pont között értékeljük, majd a kapott pontokat összegezzük [76,77].

A kezelőorvos által megbecsült betegségaktivitást 0-10cm közötti skálán jelöljük, valamint 5 pontos skálán külön is értékeljük, ahol 0 jelenti azt, hogy nem aktív a myositis, az 5 pedig súlyos betegséget jelöl. 20%-nál nagyobb javulást esetén a tünetek regressziója kimondható [77]. A beteg által megbecsült betegség aktivitást szintén 0-10cm közötti skálán jelöli a páciens. Az értékelés az előbbihez hasonló, 20%-nál nagyobb javulás regresszióra utal.

A Myositis disease activity assessment tool (MDAAT) több kérdéscsoportból álló, összetett kérdőív a kérdések egyik csoportjában eldöntendő kérdések segítségével mérjük fel, hogy az általános (pl. láz, súlyvesztés), izom-és extramuscularis (pl. dyspnoe, dysphagia, palpitatio, stb) tünetek közül a vizsgálatot megelőző 4 hétben mi és milyen gyakran fordult elő. Ezt követően a vizsgáló vizuális analóg skálák segítségével is értékeli az egyes tünetcsoportok aktivitását. Összességében itt is 20%-nál nagyobb javulást tekinthetünk pozitív változásnak [77].

A HAQ egy a beteg által kitöltött kérdőív, ami a mindennapi tevékenységek végrehajtásában jelentkező nehézségeket vizsgálja, így a betegek fizikai, funkcionális státuszáról ad képet. A válaszokhoz tartozó pontértékekből számítható a HAQ Disability index (HAQDI), mely 0-3 közötti értékeket vehet fel. 0,1-1,0 közötti pontérték enyhén, 1,01-2,0 közötti mérsékelt, 2,01-3,0 közötti érték erősen csökkent funkcionális aktivitást jelöl. Az SF-36 kérdőív a válaszadó szubjektív véleményét méri fel a saját egészségi állapotával kapcsolatban. Segítségével nyomon

követhető hogyan érzi magát a beteg és mennyire képes korábban megszokott életvitelét folytatni. Az általános közérzeten kívül a hangulatra, a társas kapcsolatok változására is vonatkoznak a kérdések. Az SF-36 kérdőív bizonyos szempontból átfedést is mutat a HAQ kérdéseivel. Az SF-36 2. kérdéscsoportja szintén a fizikai teljesítőképesség felmérésére alkalmas. Mindkét kérdőívet már régóta sikeresen használják egyéb kórképekben, például rheumatoid arthritisben, szisztémás lupus erythematosusban [77]. A kérdőívek rendszeres kitöltésével az SF-36 a betegek életminőségében bekövetkező változások megítélését, míg a HAQ a betegség progressziójának mérését szolgálja.

A „Core set measures” összpontszámát tekintve ≥ 20 pontnyi növekedés esetén minimális, ≥ 40 pontszám-növekedés esetén közepes mértékű, ≥ 60 pont esetén jelentős állapotjavulásról beszélhetünk [78].

1.8. Terápia

A terápia megválasztásánál a muscularis és extramuscularis tüneteket is figyelembe vesszük, valamint a beteg társbetegségeit és általános fizikális statusát, gyakran compliance-t is. Elsővonalbeli terápiaként nagy dózisú kortikoszteroidok (Prednisolone, Methylprednisolone, $\frac{1}{2}$ -1 mg/kg/nap) adása javasolt néhány héten keresztül, ezt követően lassan mérsékeljük a dózist. Igen súlyos esetekben a kezelést 1g/nap adaggal kezdjük, melyet három napig alkalmazunk. Ha egy hónapig tartó kortikoszteroid kezelés hatására az izomerő növekedés nem következik be, akkor a kezelés hatástalannak tekinthető és kiegészítő immunszuppresszív terápia alkalmazása szükséges. Ebben az esetben úgynevezett másodvonalbeli gyógyszerek alkalmazhatók: azathioprin (AZA), mycophenolat mofetil (MMF), methotrexat (MTX), cyclosporin A (CysA), cyclophosphamide (CPH). Szintén másodvonalbeli gyógyszerre van szükség akár az első napokban, ha a beteg általános állapota gyorsan romlik, anti-szintetáz szindróma igazolható vagy súlyos extramuscularis érintettség észlelhető. Immunszuppresszív kezelés megkezdése előtt a tumorról társult formák kizárására részletes tumorkutatás szükséges. A másodvonalbeli szerek lassan (napok-hetek alatt) fejtik ki hatásukat, emiatt ha a szteroid a súlyos, rapidan progresszív esetekben nem idéz elő remissziót, intravénás immunglobulin (IVIG) kezelést kell előnyben részesítenünk. Olyan DM/PM/JDM-es betegeknél is javasolt, akiknél a kortikoszteroid, vagy más immunszuppresszív terápia nem hatásos. A szteroidra reagáló betegeknél az a célunk, hogy a legalacsonyabb, úgynevezett „fenntartó” adagra csökkentsük a dózist, amellyel a betegség még kontrollálható. Ez oly módon is elérhető, hogy „szteroidot spóroló” immunszuppresszív terápiát indítunk el [80-82].

A terápia rezisztens myositises betegek kezelésében is számos új eredmény látott napvilágot az utóbbi években. Jó eredményeket mutat a B sejtek elleni terápia (anti-CD20/Rituximab), ami DM-ben JDM-ben, PM-ben is hatékony, különös tekintettel az antitest pozitív esetekre. Ezen belül is legjobb eredményeket az anti-szintetáz szindrómás betegeknél érték el [80, 83]. Egyéb biológiai terápiákkal is egyre több tapasztalat áll rendelkezésre IIM-ben. Jó eredményeket érték el DM-ben a TNF α gátló etanercept alkalmazásával, a T-sejtek aktiválását gátló abatacept PM-ben és DM-ben is hatékonyak bizonyult [84]. Klinikai tünetek javulását írták le mind PM-ben, mind DM-ben az első vizsgálatok alapján az interferon gátló sifalimumab és esetriportok alapján a T-sejt depletáló alemtuzumab alkalmazása esetén [85,86,87].

Az IBM az egyéb inflammatorikus myopathiákkal ellentétben rezisztens a konvencionális immunszuppresszív terápiára, az izomerő minimálisan reagál kortikoszteroidra vagy egyéb terápiára. Amennyiben 3 hónap után az izomerő tovább hanyatlik, kortikoszteroidra nonreszpondernek véleményezzük a beteget, és egyéb immunszuppresszív terápia bevezetését javasoljuk, methotrexatot, illetve azathioprint 6 hónapig. Ha ezután sincs javulás, sokan a terápia elhagyását javasolják [80,88]. Számos biológiai terápiás szerről olvashatjuk, hogy az IBM betegek esetében sikeresen alkalmazták, ilyen például az alemtuzumab, az etanercept, az anakinra. Randomizált, kontrollált vizsgálatok hiányában nem ítélték meg egyelőre, hogy az izomgyengeség hosszú távú progresszióját, hogyan befolyásolják ezek a gyógyszerek. A rövid távú alkalmazás eredményei jók, hosszabb követési idő esetén a betegség progresszióját figyelték meg. Hasonlóan ellentmondásos eredmények olvashatók az IVIG kezelés hatékonyságáról IBM-ben [88].

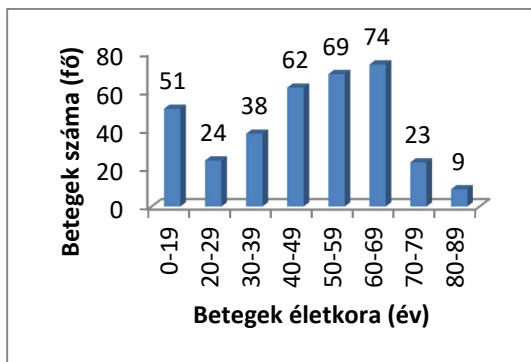
A gyógyszeres terápia mellett a rendszeres és megfelelő gyógytorna segít az izomerő visszanyerésében, a progresszió lassításában, az életminőség javításában, a mindennapi tevékenységek ellátásában. Lényeges, hogy a gyakorlatokat mindig a betegség aktivitásához, a mozgáskorlátozottság fokához mérten válasszuk meg [89].

1.9. Myositisek Magyarországon

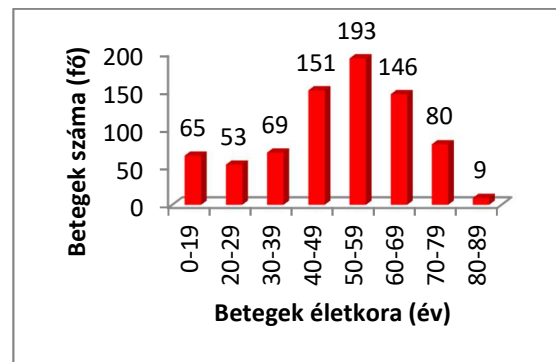
Mivel úgy gondolom, hogy hasznos a ritka betegségek megismerésében a gyakoriság vizsgálata, így PhD munkám kezdetén igyekeztem felmérni az IIM-ák epidemiológiai sajátosságait Magyarországon [90]. Azért is tartottam fontosnak ezt a témát, mivel epidemiológiai tanulmányok kis számban állnak rendelkezésre és az eltérő felépítésük miatt nehezen összehasonlíthatóak, illetve volt egy olyan hipotézisünk, mely szerint a myositisek

Magyarországon gyakrabban fordulnak elő. Európában vizsgálatom előtt csupán egy spanyol [91], később egy norvég [92] és egy svéd [93] munkacsoport készített ilyen felmérést. Az OEP és a Debreceni Egyetem Klinikai Immunológia Tanszék adatbázisai alapján megálapítottam, hogy 1999 és 2010 között 1119 új beteget kezeltek IIM diagnózissal Magyarországon. Összességében elmondható, hogy a magyar IIM betegek epidemiológiai adatai korrelálnak az irodalmi adatokkal. A gyakorisági mutatók, nemek aránya, klinikopathológiai alcsoportok tekintetében nincs jelentős eltérés az Egyenlítőől északra élő, kaukázusi dominanciájú népcsoportok adataihoz viszonyítva.

Az átlagos incidencia 0,95/100.000 fő/év. Az életkor szerinti megoszlás az 2-3. ábrán látható. Mind a férfiak, mind a nők esetében az életkori csúcs a középkorúak csoportjában látható, 40-69 év között, illetve megfigyelhető egy másik életkori csúcs a juvenilis DM eseteknek köszönhetően a 0-19 éves korcsoportban. Gyermekes esetében a nemek aránya 1:1-nek tekinthető, míg felnőttek esetében a férfi / nő arány 1:2,3.

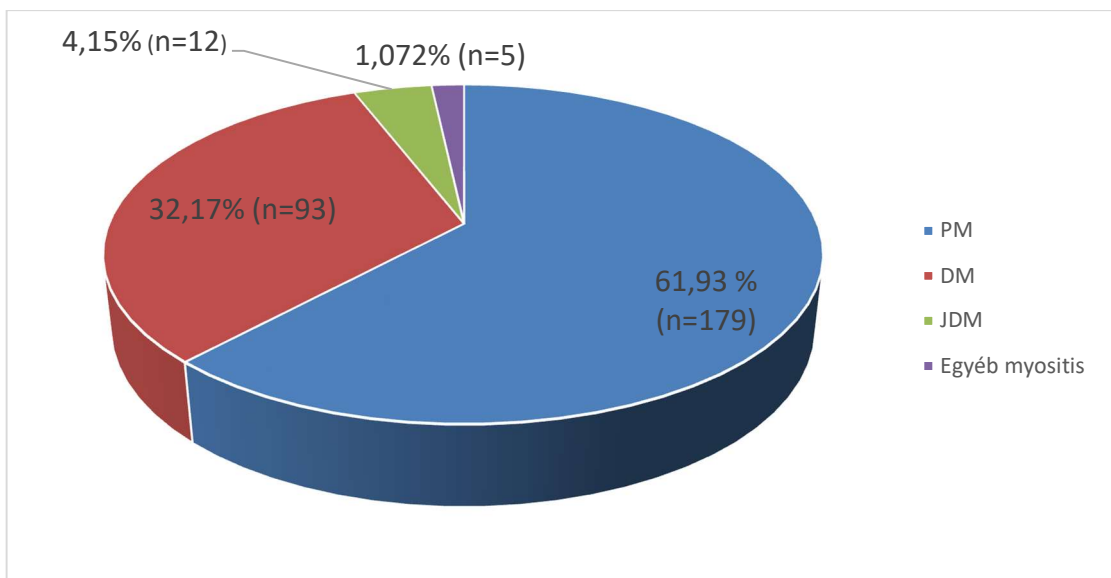


2. ábra: A férfi IIM betegek életkor szerinti megoszlása Magyarországon



3. ábra: A nő nemű IIM betegek életkor szerinti megoszlása Magyarországon

Az 1999-2010 között Magyarországon myositis miatt hospitalizáltak közül 289 új beteget kezeltünk Klinikánkon. A betegek átlagéletkora 47,73 év volt. Az életkori csúcs mind a férfi, mind a nőbetegek esetében a 40-59 éves korosztályban mutatkozott. Az országos adatokkal ellentétben a mi betegeinknél JDM-ben is női dominancia figyelhető meg (12:1). A felnőtteknél a férfi:nő arány az országos adatokhoz közelít, 1:2,45. A páciensek klinikopathológiai alcsoport szerinti megoszlása a 4. ábrán látható. Betegeinknél észlelt leggyakoribb fenotípus a polymyositis (61,93%) és a dermatomyositis (32,17%). Érdekes, hogy ebben a 12 évben nem diagnosztizáltunk inklúziós testes myositist (IBM) egy alkalommal sem, holott az előző és a 2010-2012 közötti években is vizsgáltunk IBM betegeket.



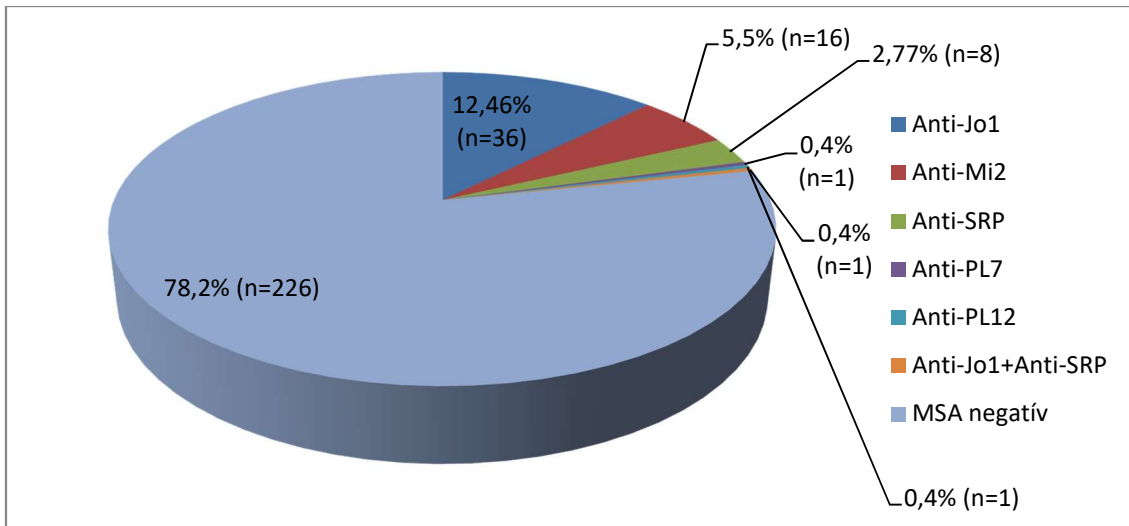
4. ábra: IIM alcsoportok gyakorisága a klinikánkon gondozott betegek között

Overlap myositis 14 esetben fordult elő, 5 esetben a Sjögren szindróma, 6 betegnél a Progresszív szisztémás sclerosis, 3 páciensnél a Rheumatoid arthritis diagnózisa is felállítható volt. A 14 overlap szindróma közül 11 esetben PM, 3 esetben DM volt a myositises komponens.

Tumoral társult myositist betegeink 10,72%-ában találtunk, mely gyakoriság szempontjából az irodalmi adatoknak megfelel. A CAM betegek átlagéletkora 53,51 év volt. Paraneoplasia kétszer gyakoribb volt DM-ben, mint PM-ben (67,7% vs. 32,3%). 1 eset kivételével, ahol a tumoros betegség 20 évvel a myositis diagnózisa után jelentkezett, mindegyik valódi paraneopláziának tekinthető, azaz a myositis diagnózisához képest 0-3 – 0-5 éven belül igazolódott malignus betegség. A leggyakoribb daganattípusok emlő (25,8%; n=8) és tüdő (19,4%; n=6) eredetűek voltak. Szövettani diagnózis tekintetében az adenocarcinoma (35,5%; n=11) és a ductalis carcinoma (25,8%; n=8) volt a leggyakoribb.

Autoantitesteket a betegek 57,43 %-ban tudtunk kimutatni (n=166). Myositis-asszociált autoantitestek 35,64%-ban (n=103) jelentek meg betegeink szérumában. A három leggyakoribb MAA az anti-SSA (16,9%), az anti-SSB (4,5%), illetve az anti-Sm/RNP voltak.

Myositis specifikus autoantitest pozitivitást pácienseink 21,79%-ban (n=63) észleltünk a 5. ábrán látható megoszlásban.



5.ábra: Myositis specifikus autoantitestek gyakorisága betegeink szérumában

2. Vascularis eltérések IIM-ben

Számos szisztémás autoimmun betegségben igazolták az akcerlerált atherosclerosis és egyéb vasculopathiák jelenlétét, melyek fokozott cardiovascularis rizikót jelentenek a betegek számára. A vascularis érintettségnek az alapbetegségtől függően több eltérő típusa ismert. Míg rheumatoid arthritisben (RA), szisztémás lupus erythematosusban (SLE) vagy spondyloarthropathiákban (SpA) az akcelerált atherosclerosis klasszikus formája figyelhető meg, szisztémás sclerosisban (SS) és kevert kötőszöveti betegségben (MCTD) dominálónan obliteratív vasculopathia fordul elő. Emellett SLE-ben, antifoszfolipid szindrómában (APS), RA-ban és MCTD-ben az antifoszfolipid antitestek is szerepet játszanak a vascularis károsodás kialakulásában [94-102]. Szisztémás autoimmun kórképekben a tradicionális rizikófaktorok – hypertonia, diabetes mellitus, dyslipidaemia, dohányzás és mozgásszegény életmód – mellett a szervezetben jelen lévő krónikus gyulladás, valamint az endothel diszfunkció is hozzájárul a cardiovascularis rizikó és mortalitás növekedéséhez [103-105].

IIM-kal kapcsolatban ismert, hogy a cardiovascularis rendszer is érintett lehet, bár sem a cardialis, sem a vascularis érintettség, sem az endothel dysfunctio szerepe a szövődmények kialakulásában nincs pontosan definiálva. Irodalmi adatok alapján a cardialis érintettség IIM-ban 3-100%-os gyakoriságú. Több szerző is egyet ért abban, hogy a cardialis érintettség felmérése – anamnézis felvétel és eszközös vizsgálatok révén – az IIM diagnózisakor és a betegség előrehaladtával is fontos és elengedhetetlen. Az egyetlen betegség specifikus cardialis eltérésnek a myocarditis tekinthető, mely gyakran társul anti-SRP autoantitest pozitivitással [106]. Szövettani vizsgálatok során a harántcsíkolt izmokhoz hasonlóan a myocardiumban gyulladásos infiltrátum, necrosis és fibrosis figyelhető meg. Emellett nem-specifikus eltérések: myocardialis infarctus, ingerületvezetési zavarok, arrythmiák, mitralis prolapsus, pangásos szívelégtelenség, dilatatív és restriktív cardiomyopathia, pulmonalis hypertonia és pericarditis is kialakulhat [106]. Az érrendszer hisztopathológiai vizsgálata során a coronáriákban vasculitist, az érfal intima rétegének proliferációját, a media retag sclerosis-át, illetve vasospasmusra utaló eltéréseket is leírtak [107]. Ismert, hogy a myocardium fibrosisa, illetve a calcium homeosztázis zavarai a myocardium rigiditását fokozva bal kamrai elégtelenséghez vezethetnek [108]. Emellett a harántcsíkolt izmokat ellátó erekben – főként DM-ben – ismert az úgy nevezett “membrane attack complex”-ek lerakódása, mely komplement és immunglobulin depositumok az érfal lyticus károsodása révén az erek pusztulásához vezetnek.

Tudjuk továbbá, hogy a tumoros és infektív eredetű betegségek mellett a cardiovascularis kórképek társulása az egyik leggyakoribb, jelentősen növelve mortalitási kockázatot [108].

Mindezek ellenére IIM-ben a vascularis károsodást non-invazív módszerekkel, mint az áramlás mediálta vasodilatáció az arteria brachialis-on (abFMD), az arteria carotis intima-media vastagsága (acIMT) még kevesen vizsgálták. Egy esetismertetést találtam az irodalomban, ahol egy JDM betegnél csökkent áramlás mediálta vasodilatációt mértek az arteria brachialison [109], illetve egy másik tanulmányban az acetilkolin infúzió hatására megfigyelhető endothel dependens áramlás mediálta vasodilatációt vizsgálták PM és DM betegeknél [110]. Bár az említett non-invazív angiológiai vizsgálmódszerek nem részei a rutin kivizsgálásnak sem más szisztémás autoimmune kórképek, sem IIM esetén, a szakirodalom adatai szerint az abFMD mérése kiválóan alkalmas cardiovascularis rizikóbecslésre [102-105].

3. A terhesség IIM betegek esetében

A szakirodalomban csak néhány esetbemutató és összefoglaló cikk foglalkozik a témával [111-140], így a terhesség kimeneteléről és lefolyásáról IIM betegek esetében kevés információ van. Ez egyrészt adódhat a betegségek ritka mivoltából, illetve abból, hogy főként a középkorú és idős populációt érintik, az esetek mindössze 12-14%-ban indul a betegség reprodukív életkorban vagy az előtt [111,112]. Megállapítható, hogy mint minden autoimmun betegség, a myositisek is befolyásolják a terhesség kimenetelét mind a magzat, mind az édesanya szempontjából. Azonban egy adott terhesség alatt jelentkező tünetek nem feltétlenül befolyásolják a betegség lefolyását, sem a későbbi terhességek kimenetelét. A szerzők abban egyetértenek, hogy a myositises betegek esetében legfontosabb a terhesség megtervezése. Legkedvezőbb kimenetel mind az édesanya, mind a magzat szempontjából akkor várható, ha a magzat az IIM remissziója alatt fogant. A terhesség és az IIM kölcsönösen hatást gyakorolnak egymásra. A terhesség az alábbi módokon hathat az édesanya betegségére:

1. a korábban meglévő betegség exacerbációja a terhesség során
2. terhesség indukálta myositis (bár pontos definíció nem ismert, az esetriportok alapján ez főként az I. és III. trimeszterben indul, illetve a szülést követő 6 hónapon belül)
3. postpartum kezdődő myositis tünetek vagy postpartum exacerbáció

A myositis hatása a terhesség kimenetelére pedig függ attól, hogy a terhesség aktív vagy inaktív anyai betegség mellett fogant [111-140].

3.1. Az anyai betegség a terhesség során

Az édesanyák szempontjából a terhesség kimenetele általában jó, függetlenül attól, hogy a betegség a terhesség előtt, alatt vagy után indul. Egy esetben számoltak be anyai halálról postpartum exacerbáció miatt, illetve néhány riportban említenek gestációs hypertóniát. Előfordul, hogy a kortikoszteroidok és immunszuppresszív szerek dózisa csökkenthető - relapszus jelentkezése nélkül - a terhesség során. Néhány esetben a myositis spontán gyógyulását is leírják a szülés után. A terápia megválasztása itt még nagyobb odafigyelést igényel, mivel számos immunszuppresszív szer teratogén mellékhatása ismert. A kortikoszteroidok, mint általában, terhesség esetén is az elsőként választandó szerek. A szteroid kezelés indításának, illetve a dózis módosításának indikációi nem különböznek a terhes és nem

terhes betegek esetében. A szteroid mellékhatásai megegyeznek a nem terhes nőknél tapasztalt mellékhatásokkal, azaz avascularis csont necrosis, osteoporosis, testsúlygyarapodás, fokozott infekció hajlam, hyperglycaemia, hypertonia, cataracta előfordulhat [141]. Egyes szerzők a szülés után preventív hydrocortisone adását javasolják az anyai mellékvesekéreg elégtelenség elkerülésére [141-143]. Mivel a placenta enzimek a prednisonot inaktíválják, a methylprednisolone koncentrációját pedig jelentősen csökkentik a magzati vérben, így gyakorlatilag nem jelent rizikót a gyógyszer szedése a magzatra nézve. A dexamethasone viszont teljes egészében átjut a placentán, emiatt alkalmazása nem javasolt. A magzat szempontjából az anyai szteroid szedés okozhat koraszülést, újszülöttkori mellékvesekéreg elégtelenséget és fokozza a citomegalovírus (CMV) fertőzés rizikóját [141-143].

Az IVIG kezelés a legjobb választás akut fulmináns vagy steroid rezisztens myositis kezelésére terhesség mellett is. Ezen kívül havonta 1-2 mg/tskg dózisú IVIG adása segíthet az abortusz, valamint a magzati és anyai komplikációk megelőzésében [141-143].

A biológiai terápiás szerekkel kapcsolatban igen sok tapasztalatot gyűjtöttek össze RA-s és SLE-s betegek terhességei során. Míg korábban a legtöbb szerző a bizonytalan mellékhatásprofil miatt a biológiai terápia leállítását javasolta a terhesség tervezésekor, ma már tudjuk TNF α gátlók többsége alkalmazható egészen a 2. trimeszterig [141-144].

Az 5. táblázatban röviden összegzem a terhesség során alkalmazható, illetve kontraindikált immunosuppresszív készítményeket.

Gyógyszer	Hatásmechanizmus	Placenta...	Lehetséges mellékhatás	Terhesség tervezésekor	Terhesség alatt	Anyatejes táplálás mellett
azathioprine (Imuran)	purin analóg	átjut, de inaktív formában	IUGR, magzati csontvelő- és immunszuppresszió,	szedhető	folytatható, mx. dózisa: 1,5-2 mg/tskg	folytatható
chloroquin (Delagil)	IL-2 szintézist és a sejtproliferációt gátolja	átjut	jelentős mellékhatás nem ismert	szedhető	folytatható, dóziskorlátozás nélkül	folytatható
Cyclosporine A (Sandimmun Neoral)	DNS transzkripció gátlása	átjut	koraszülés, kis születési súly	szedhető	folytatható, dóziskorlátozás nélkül	folytatható
sulfasalazin (Salazopyrin)	folsav szintézist gátolja	átjut	jelentős mellékhatás nem ismert	szedhető	folytatható, dóziskorlátozás nélkül	folytatható
cyclophosphamide (Endoxan, Cytoxan)	alkilálószer	átjut	teratogén, IUGR, késői magzati halálozás	le kell állítani legalább 3 hónappal a terhesség tervezése előtt	kontra-indikált	csecsemőben neutropeniát és thrombopeniát okoz, kontra-indikált
methotrexate (Trexan)	folsav antagonist	átjut	teratogén, abortust okozhat	le kell állítani legalább 3 hónappal a terhesség tervezése előtt	kontra-indikált	kiválasztódik az anyatejbe, kontra-indikált

mycophenolate mofetil (Cellcept)	purin szintézist gátolja	átjut	teratogén, abortust okozhat	le kell állítani	kontra-indikált	nincs adat, de nem javasolt
Infliximab	TNF α gátló	átjut	jelentős mellékhatás nem ismert	adható	16. hétig le kell állítani	adható
Adalimumab	TNF α gátló	átjut	jelentős mellékhatás nem ismert	adható	3.trimeszterben nem javasolt	adható
Certolizumab-pegol	TNF α gátló	átjut	jelentős mellékhatás nem ismert	adható	adható	adható
Etanercept	TNF α gátló	átjut	jelentős mellékhatás nem ismert	adható	adható	adható
Golimumab	TNF α gátló	nincs adat	nincs adat	nincs adat	nincs adat	nincs adat
Rituximab	anti-CD20	átjut	neonatalis B-sejt depléció, teratogén	6 hónappal a terhesség tervezése előtt leállítandó	nem javasolt	nincs adat
Tocilizumab	IL-6 receptor antagonist	nincs adat	nincs adat	3 hónappal a terhesség tervezése előtt leállítandó	nem javasolt	nincs adat
Anakinra	IL-1 receptor antagonist	nincs adat	nincs adat	nem javasolt	nem javasolt	nincs adat
Abatacept	T-sejt inhibitor	nincs adat	nincs adat	nem javasolt	nem javasolt	nincs adat
Belimumab	B-sejt aktiváló faktor (BAFF) gátló	nincs adat	nincs adat	nem javasolt	nem javasolt	nincs adat

4. táblázat: Myositis kezelésében alkalmazható immunszuppresszív gyógyszerek javaslatai terhesség esetében [141-144]

Anyai szempontból nincs olyan általános vagy nőgyógyászati komplikáció, ami az eddigi eredmények alapján myositis specifikusnak mutatkozik. A simaizmok, így az uterus

kontraktilitása sem érintett IIM-ben, ugyanakkor a harántcsíkolt izmok gyengesége, az anyai kimerülés elkerülése, a rhabdomyolysis és myoglobinuria, valamint a következményes veseelégtelenség veszélye miatt számos esetben javasoltak császármetszést a terhesség befejezésére [131]. Az édesanya szempontjából fontos még megjegyezni, hogy a hosszú távú közepes-nagy dózisú kortikoszteroid szedés növeli a gesztációs diabetes és hypertonia, valamint az infekciók és korai burokrepedés kockázatát [131]. Nincs adat arra vonatkozóan, hogy az IIM befolyásolná a szoptatást. Természetesen vannak olyan immunosuppresszív gyógyszerek, melyek szedése ablactatio indikációját képezi, pl. cyclophosphamide, methotrexate.

3.2. A IIM hatása a magzatra

A magzat szempontjából a terhesség kimenetele akkor a legjobb, ha az anyai betegség remissziós periódusában fogant, bár komplikációk ilyen esetekben is előfordulnak. Terhesség indukálta myositis, aktív anyai betegség vagy annak exacerbációja esetén szignifikánsan rosszabb magzati prognózis várható. Abortusz, intrauterin elhalás és növekedési retardáció (IUGR), koraszülés, valamint csecsemőkori halálozás szerepelnek az ismert komplikációk között. Aktív anyai betegség esetén Dimitri és mtsai adatai alapján a terhességek 43%-a végződött magzati halállal, míg ez egészséges édesanyák esetében 3,5-13,6% [133]. Szintén aktív anyai betegség esetén IUGR 33%-ban fordul elő myositises édesanyák gyermekeinél, míg egészséges anyák csecsemőinél csak 13,6%-ban jelentkezik. Az esetek 24%-ban született egészséges újszülött IIM beteg édesanyától, míg egészséges anyák esetén ez az arány 73% [133]. A myositis az újszülöttekben nem okoz tüneteket, bár egy esetben leírtak tünetmentes, néhány hónapig fennálló CK enzimemelkedést [128].

3.3. Pathomechanizmus a komplikációk mögött...

Mivel a legtöbb esetismertetés és tanulmány is retrospektív jellegű, valamint a gravidákon végzett vizsgálatok morális és etikai nehézségei miatt az IIM-ben megfigyelhető terhességi komplikációkat kiváltó okokat homály fedi. Számos hypothesis felállításával próbálták a kutatók a magzati károsodások, illetve a myositis kialakulásának vagy exacerbációjának pathomechanizmusát magyarázni. A terhesség során bekövetkező hormonális változások, a Th-2 sejtek predominanciája, illetve az anyai szervezetben perzisztáló magzati sejtek

(microchimerizmus), mint antigének által indukált immunválasz magyarázhatják az IIM kialakulását, reaktiválódását terhesség során és a post-partum időszakban [111-150].

Emellett bizonyos myositis asszociált autoantitestek direkt pathogén szerepe is ismert, például az anti-SSA antitestek által okozott kongenitális ingerületvezetési zavarok Sjögren szindrómában, vagy az anti-foszfolipid antitesteké SLE-ben és APS-ben. MSA-k teratogén szerepéről eddig nincs adat [111-150].

Egyes szerzők szerint virális antigének által (Coxsackie vírus, Parvovírusok, Enterovírusok, Retrovírusok) kiváltott kóros immunválasz és a humoralis rendszer diszregulációja az anyai szervezetben áll mind a magzati komplikációk, mind a myositis tüneteinek jelentkezése mögött [111-150].

Másfelől IIM betegek esetében csökkent fertilitási ráta is megfigyelhető. Ennek és a magzati komplikációknak a hátterében a krónius gyulladás, a hosszan tartó kortikoszteroid és immunszuppresszív kezelés szerepe is felmerül [111,112,141,147].

CÉLKITŰZÉSEK

1. A dohányzás és a HLA-DRB1*03 allél szerepe az anti-Jo1 autoantitestek kialakulásában IIM-ban

Diplomamunkám során IIM betegeink genetikai sajátságait, illetve életminőségének változását vizsgáltam. A munka folytatása és bővítése során egy nemzetközi összefogás keretében azt a hipotézist kívántuk alátámasztani, miszerint egyes genetikai és környezeti rizikófaktorok kölcsönhatása, nevezetesen a dohányzás és a HLA-DRB1*03 allél jelenléte jelentős szerepet játszik az anti-Jo1 autoantitestek kialakulásában IIM-ekben.

2. Vascularis eltérések vizsgálata IIM-ban

A vascularis eltérések vizsgálata során céloom volt felmérni az arteria brachialison mérhető áramlás mediálta vasodilatáció mértékét, az arteria carotis communis intima-media rétegének vastagságát, az aortán mérhető pulzushullám terjedési sebességet és augmentációs indexet IIM betegeinknél. A vascularis eltérések különbözőségét is vizsgáltam PM és DM betegeinknél egy egészséges kontrollcsoport értékeivel összehasonlítva. Összefüggést kerestem a vascularis paraméterek, illetve az atherosclerosis tradicionális rizikófaktorai közül a hyperlipidaemia és a dohányzás jelenléte és a társuló egyéb cardiovascularis betegségek között PM/DM-ben. Emellett szerettem volna kapcsolatot találni a myositis specifikus autoantitestek jelenléte, illetve a myositisben alkalmazott kezelés és a mért vascularis paraméterek, valamint a cardiovascularis társbetegségek között.

Elsődleges célunk az volt, hogy a non-invazív angiológiai vizsgálómódszerek hasznosságát és szerepét mérjük fel a myositises betegek diagnózisának felállításában.

3. A terhesség kimenetelének vizsgálata IIM-ban

Nemzetközi együttműködésünk koordinálása során lehetőségem nyílt a terhesség kimenetelének, a magzati és anyai komplikációk gyakoriságának vizsgálatára saját és a nemzetközi myositis munkacsoport betegeinek esetében. Célul tűztük ki lehetséges prognosztikai markerek, például laboratóriumi eltérések, auto-antitest szintek, klinikai tünetek elemzését is. Emellett vizsgáltuk a terhesség előtt, alatt és után alkalmazott terápia hatását a megfigyelt magzati komplikációkra.

BETEGEK ÉS MÓDSZEREK

1. A dohányzás és a HLA-DRB1*03 allél szerepe az anti-Jo1 autoantitestek kialakulásában IIM-ban

Kutatásunk során a Manchesteri Egyetem kordinálásával, Dr. Hector Chinoy vezetésével 557 felnőttkorú (18 éves vagy idősebb a diagnózis idején) IIM beteg klinikai adatait és szérummintáit gyűjtöttük össze.

Vizsgálatainkba 4 országból (Egyesült Királyság, Svédország, Csehország és Magyarország) származó olyan betegek kerültek be, akik

- i) a Bohan és Peter kritériumrendszer szerint valószínű vagy definitív IIM-ben szenvedtek és
- ii) a diagnózis idején MSA és/vagy MAA pozitívak voltak.

A magyar betegek esetében a diagnózishoz szükséges izombiopsziák a musculus deltoideusból vagy a musculus quadriceps femorisból történtek a Debreceni Egyetem, Sebészeti Intézetében, általában azon az oldalon, ahol a beteg jelentősebb izomgyengeséget jelzett. Az immunhisztokémiai vizsgálatok és ezek kiértékelése a Debreceni Egyetem Patológiai Intézet Neuropathológiai Tanszék szövettani laboratóriumában történt. Az EMG vizsgálatokat a Debreceni Egyetem Neurológiai Klinika EMG laboratóriumában végezték. Az izomenzimek szérumszintjének kimutatása a Debreceni Egyetem Laboratóriumi Medicina Intézetében történt. Az alábbi normál tartományok szerint értékeltem az eredményeket:

- CK: 24-195 U/L,
- LDH: 135-220 U/L,
- GOT: <40 U/L,
- GPT: <40U/L

Az izomgyengeséget manuális izomerő vizsgálat (MMT80) segítségével értékeltük. Extramuszkuláris manifesztációk kimutatása, a szívizom érintettségének vizsgálata EKG és echokardiográfia, néhány esetben szívizom MRI segítségével történt. A tüdőérintettség objektív vizsgálása érdekében HRCT és diffúziós kapacitást mérő (DLCO) vizsgálatokat végeztünk. A gasztrointesztinális tünetek megítélésére a dysphagia anamnesztikus felmérése mellett nyelőcső röntgen vizsgálatok is történtek. Az ízületi érintettséget fizikális vizsgálat segítségével mértük fel. Erozív arthritisek kizárására, amennyiben az anmnézis és fizikális vizsgálat alapján szükséges volt, röntgen vizsgálatot végeztünk.

Antitestvizsgálatok a Debreceni Egyetem Regionális Immunológiai laboratóriumában történtek:

MSA meghatározás: az anti-Jo-1, anti-PL-7, anti-PL-12, anti-Mi-2 és anti-SRP autoantitestek meghatározása membránalapú immunoblot segítségével történt, a gyártó (Orgentec Diagnostika GmbH) utasításai szerint.

MAA meghatározás: az anti-Ku és anti-Pm-Scl antitesteket szintén immunoblot eljárással határozták meg (Orgentec Diagnostika GmbH). Az anti-SSA, anti-SSB, anti-Scl-70, anti-Sm, anti-Sm/RNP antitesteket ELISA technikával mutatták ki (Hycor Biomedical Inc., Garden Grove, CA, USA). Az anti-U1RNP antitestet ELISA módszerrel mutatták ki (Orgentec Diagnostika GmbH, Mainz, Deutschland).

Megerősítő és kiegészítő vizsgálatok Londonban (Kennedy Institute) rekombináns fehérje blot technikával, „line-immuno assay”-vel (Euroimmun, Lubeck, Germany) történtek.

A cseh és svéd betegek mintáinak esetében az autoantitest kimutatást szintén line-immuno assay segítségével végezték. Az angol páciensek esetében ezek a vizsgálatok radio-immunprecipitációval történtek.

Dohányzási szokások szempontjából, dohányosnak azokat a betegeket tekintettük, akik igennel válaszoltak az alábbi kérdésre: „Előfordult-e legalább 1 éven keresztül folyamatosan, hogy legalább napi 1 szál cigarettát elszívott?”

HLA allélek vizsgálata:

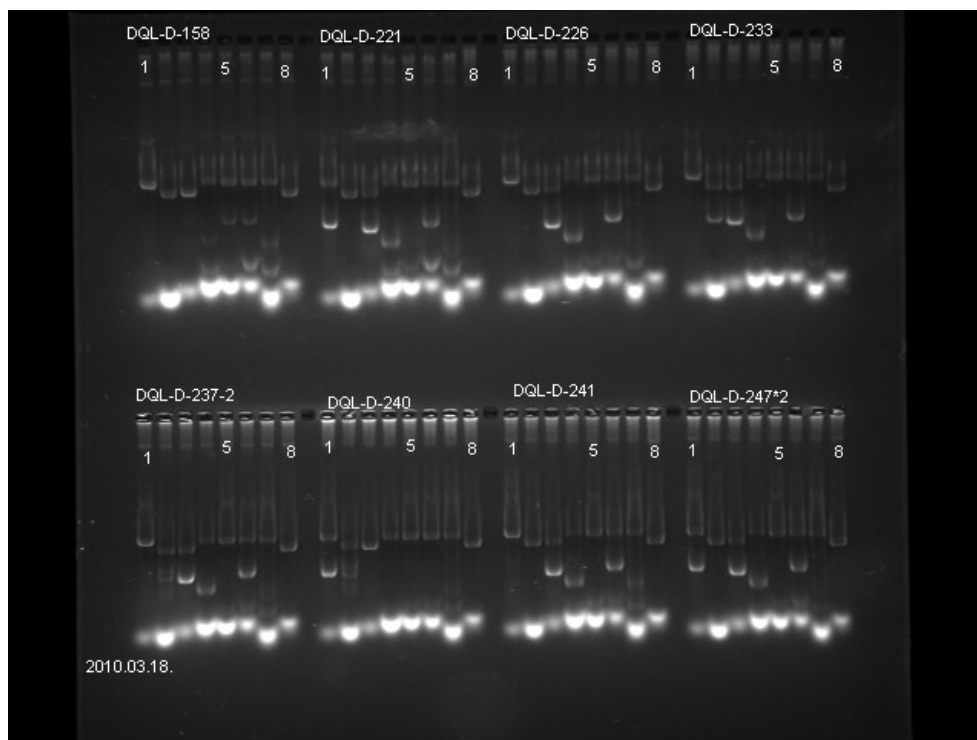
A genotípus vizsgálata mind a 4 betegcsoport esetében a helyi laboratóriumokban történt. Ezt követően a DRB1 locus ismételt vizsgálatát Manchesterben is elvégezték szekvencia specifikus oligonucleotid kit segítségével.

A magyar betegek esetében a teljes perifériás vérből DNS-t izoláltunk proteináz K, etanol és többféle pufferoldat (AE, PBS) hozzáadásával. Többször szobahőmérsékleten centrifugálva kaptuk meg a végleges 200 mikroliternyi mintát, amiben már csak DNS és a hígító pufferoldat található.

A DNS mintában az MHC-II alléleket, a HLA-DBR1, DQA1, DQB1 haplotípust Polymerase Chain Reaction (PCR) és SDS-Polyakrilamid gélelektroforézis (PAGE) segítségével azonosítottuk. PCR során a tisztított DNS minta 5 mikroliteréhez különböző, előre

elkészített „Master Mixeket” adva PCR készülékben amplifikáltuk a DNS-t. Az egyes HLA allélek amplifikálásához különböző Master Mixeket használunk. Ezek a mixek tartalmazzák a Taq polimeráz enzimet, nukleotidokat, puffert, glicerolt és színezőanyagot.

SDS-PAGE lépései: az agaróz gél elkészítése után a PCR-val kapott mintákat felvittük a géltre, majd 15-20 percig 8-10 V áramerősség mellett futtattuk. A gél-képről az eredményeket egy leolvasó táblázat segítségével értékeltük. Az értékelésnél azt vettük figyelembe, hogy az egyes sávok hol és meddig futottak a gélen (2. kép).



6. ábra: Fotó a SDS-PA gélelektroforézis során kapott HLA-DQ eredményekről (Dr. Nagy-Vincze Melinda saját anyagából)

Statistikai analízis során chi-négyzet próbát és Fischer-féle egzakt próbát alkalmaztunk, valamint logisztikus regressziós analízist is végeztünk a Stata szoftver segítségével (verziószám: 9.2, Stata Corp., College Station, TX).

A vizsgálat a betegek tájékozott beleegyezésével a helyi etikai szabályozások, illetve a Helsinki Deklaráció elveinek megfelelően zajlott.

7. Vascularis eltérések vizsgálata IIM-ban

A vascularis paraméterek vizsgálatának első eredményeit 27 IIM betegen (21 nő és 6 férfi) történt mérések után összegeztem. A betegek átlagéletkora a diagnózis idején 39,48 év volt. 14-en DM-ben (9 nő és 5 férfi), 13-an PM-ben szenvedtek (12 nő és 1 férfi). 2-2 PM és DM nőbeteg esetében overlap szindróma is igazolódott, de őket a kis esetszám miatt a PM/DM csoportba soroltam. Felmértem a cardiovascularis betegségek, nevezetesen a hypertonia, perifériás érbetegség, ischaemiás szívbetegség, illetve cerebrovascularis kórképek, valamint az atherosclerosis tradicionális rizikófaktorai közül a dyslipidaemia és a dohányzás jelenlétét betegeinknél. A cardiovascularis társbetegségek meglétét a rendelkezésre álló klinikai dokumentáció és ismételt anamnézis felvétel alapján értékeltem. A lipidszintek laboratóriumi meghatározása a vascularis vizsgálatok napján történt.

A kontrollcsoportot nemben a betegekhez illesztve választottuk meg, 38 nem dohányzó, egészséges (25 nő és 13 férfi) személyből állt. A referencia csoport átlagéletkora 50,3 év. Egyiküknek sem volt sem atherosclerosisra, sem cerebro-, sem cardiovascularis betegségre utaló panasz vagy perifériás érbetegsége.

A myositis diagnózisának felállítása Bohan és Peter kritériumai alapján történt a „Betegek és módszerek” fejezet 1. pontjában részletezett diagnosztikus tesztek követően.

A triglicerid, koleszterin, LDL-C és HDL-C szérumszintek kimutatása a DE Laboratóriumi Medicina Intézetében történtek. Az alábbi referenciatartományokat vettem figyelembe:

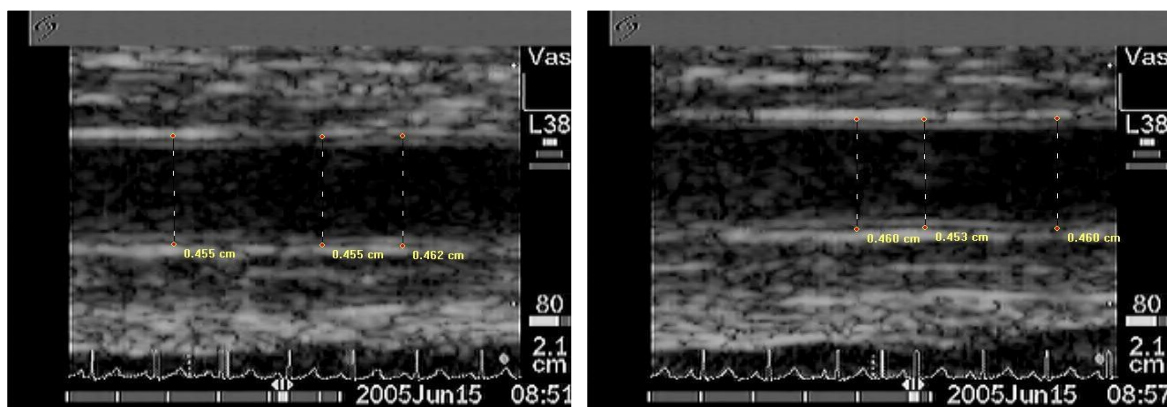
Triglicerid:	<1,70 mmol/L
Koleszterin:	<5,2 mmol/L
LDL-C:	<3,4 mmol/L
HDL-C:	férfi: >1,0 mmol/L nő: >1,3 mmol/L

A vascularis paraméterek vizsgálata során a mérések a reggeli órákban, 21°C-os szobahőmérsékleten, éhgyomorra történtek. A vizsgálatok előtt a betegeket és a kontroll személyeket is 30 percre nyugalomba, háton fekvő pozícióba helyeztük az erős fény- és hanghatásokat lehetőség szerint kiiktattuk. Megkértük őket, hogy a mérések előtti 24 órában sem kávé, sem teát, sem antioxidánsokat ne fogyasszanak és a betegek az érendszerre ható gyógyszereiket se vegyék be.

Az alábbi méréseket végeztük:

Áramlás mediálta vasodilatatio mérése az arteria brachialis-on (abFMD)

Az abFMD mérését a hazai és nemzetközi ajánlások szerint a beteg jobb karján Hewlett-Packard (HP) Sonos 5500 nagy felbontású duplex ultrahangos készülékkel (Soma Technology, Bloomfield, CT, USA) 10 MHz-es lineáris transzducerrel végeztük EKG kapuzás mellett. Az egyéni anatómiai viszonyoktól függően, a könyökhajlattól proximálisan, 4-7 cm-re hosszmetzeti képet készítettünk, melynek segítségével az arteria brachialis nyugalmi átmérőjét mértük meg. Az átmérőt 3 különböző mérés átlagából számoltuk ki. Majd az alkaron elhelyezett vérnyomásmérő mandzsetta segítségével a nyomást 4-5 percen keresztül 50 Hgmm-rel a szisztolés érték felett tartva pangást idéztünk elő az artériában. Ezt követően a mandzsetta hirtelen leengedésével reaktív hyperaemiát váltottunk ki, melynek következtében a nyíróerők az endothel sejtek nitrogen-oxid (NO) szintézisét fokozva vasodilatatiohoz vezetnek. A mandzsetta felengedését követően 60 másodperccel digitálisan rögzítettük az arteria brachialis (ab) átmérőjét, melynek segítségével később az átmérő változásának százalékos értékét ki tudtuk számolni az AVITA képelemző szoftver segítségével (Gtech Information Systems, Oak Brook, IL, USA). Élettani endothel funkció esetén a dilatáció 8% vagy e fölötti, 5-8 közötti átmérő növekedés valószínű, 5% alatti különbség egyértelmű endothel dysfunctiót jelez.



7-8. ábra: Arteria brachialis nyugalmi- és dilatált átmérő mérése digitalizált képanalízissel (a képek a DE KK Angiológiai Tanszék anyagából származnak)

Az arteria carotis communis intima-media rétegei vastagságának meghatározása (acIMT)

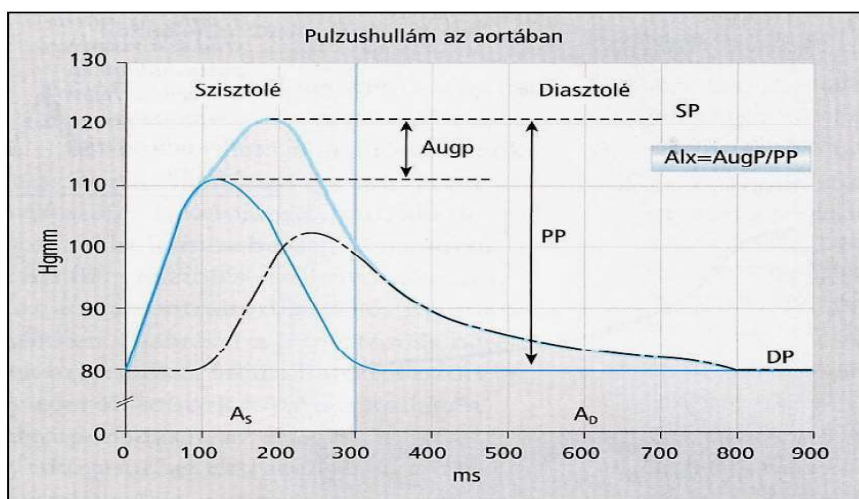
Az acIMT mérése szintén a HP Sonos 5500 készülékkel történt 5-10 MHz-es transzducerrel. Első lépésben hosszmetzeti és keresztmetzeti képeket készítettünk, hogy kizárjuk az esetleges atheroscleroticus plakkok jelenlétét, mivel azok torzítják az érfal

vastagságának mérését. Amennyiben plakk nem volt látható, végdiastole alatt a carotis communis oszlásától 10 mm-re proximalisan hosszanti képeket készítettünk, melyeket az AVITA szoftver segítségével értékeltünk. Az acIMT két echogén sáv – a lumen-intima határ, illetve a media adventitia határa – közötti távolságból adódik, amit milliméterben adunk meg. Mindkét oldalon 10-10 mérést végeztünk, melyek átlagát tekintettük acIMT értékének.

Az augmentációs index és a pulzushullám terjedési sebesség mérése

Az úgynevezett stiffness paraméterek, mint az augmentációs index és a pulzushullám terjedési sebesség az érfal rugalmasságáról adnak információt, szintén jelzik az atherosclerosis jelenlétét. A méréseket TensioClinic arteriográf (TensioMed Kft., Debrecen) segítségével végeztük, ami egy hagyományos, felkarra helyezhető mandzsetta segítségével képes a szervezet hemodinamikai változásaink feltérképezésére, mely hűen tükrözi az aorta működését. Az információkat az artéria brachialis 35 Hgmm-es suprasystolés nyomással leszorított oszcillometriás adataiból nyeri. A mérési módszer azon alapul, hogy a myocardium kontrakciója az aortán tovaterjedő pulzushullámot hoz létre. Az első hullám a bifurkáció magasságában az aortáról visszaverődik és ráakódik a kezdeti pulzushullámra, mint egy második, késői systoles csúcs emelve annak amplitúdóját. Ez utóbbi, ráakódó hullám morfológiája függ az aorta falának rugalmasságától, illetve a perifériás erek ellenállásától is. Az augmentációs index (Aix) alatt a pulzusingörbe első (P1), korai, (a szívösszehúzódnás által keltett) és második (P2), késői, (az első, szívösszehúzódnás keltette hullám reflexiója következtében megjelenő) systolés csúcsának amplitúdója közötti különbséget értjük a pulzusnyomás (PP) százalékában kifejezve:

$$\text{Aix (\%)} = (P2 - P1)/PP \times 100.$$



9. ábra: Az aorta pulzushulláma és elemzése

Az ábra „Érfali merevség: a bal kamrai hypertrophia és a szívelégtelenség új kockázati tényezője? J. Baulmann, R. Homs, S. Ün, H. Vetter, R. Düsing, T. Mengden *Orvostovábbképző Szemle* 2005, 12 (3): 76-83” cikkből származik.

Egészséges érrendszer esetén a visszavert hullám (P2) nagysága mindig kisebb, mint a kiindulási hullám (P1), így az Aix negatív értéket vesz fel. Kóros érfali merevség esetén a P2 értéke eléri vagy meghaladja a P1-ét, így az Aix nulla vagy pozitív lesz.

A késői systoles hullám megjelenésének ideje a reflexiós idő. A pulzushullám terjedési sebessége (PWV) a szegycsont és a szeméremcsont felső széle közötti távolság (jugulum-symphysis) és a reflexiós idő hányadosa. A jugulum-symphysis távolság anatómiailag gyakorlatilag megegyezik az aortagyök és a bifurcatio közötti távolsággal. A vizsgálat reprodukálhatósága érdekében fontos, hogy előtte a beteg legalább 5 percig nyugodt (zavaró hang-, fény- és egyéb hatásoktól mentes) környezetben pihenjen.

A statisztikai analízis az SPSS 17.0 szoftver segítségével történt. Az adatok eloszlásának vizsgálata Kolmogorov–Smirnov teszt segítségével történt. Normál eloszlású változók esetén Pearson féle korreláció analízist, nem normál eloszlású változók esetében Spearman-féle tesztet végeztem. Statisztikailag szignifikánsnak a $p \leq 0,05$ értéket tekintettem.

8. A terhesség kimenetelének vizsgálata IIM-ban

A munkám harmadik részében a terhesség kimenetelét a terhesség során megfigyelhető klinikai tüneteket, laboratóriumi eltéréseket vizsgáltam IIM betegeinknél. Betegeink közül 9 nőbetegnél alakult ki terhesség a myositis diagnózisa után vagy azzal egy időben. Az ő adataik mellett még 8 cseh, 5 svéd és 1 lengyel beteg adatait gyűjtöttem össze. A 23 nőbeteg összesen 33 terhességének lefolyását vizsgáltam. A klinikai adatbázisok adatainak retrospektív elemzése mellett betegeink egy az együttműködésben résztvevő orvosok által közösen szerkesztett kérdőívet is kitöltöttek. A diagnózis felállítása szintén Bohan és Peter kritériumai alapján történt.

A betegség aktivitásának jellemzésére a nemzetközi myositis munkacsoport (IMACS) ajánlása alapján a szérum CK, LDH értékeket, a bőrtünetek jelenlétét, illetve az izomgyengeség megítélésére a manual muscle test (MMT) értékeit használtam.

A magzati kimenetel meghatározásánál érett újszülöttnek tekintetem a 2500gramm (g) feletti súllyal és 37. terhességi hét után világra jött gyermekeket. Koraszülésnek véleményeztem a 28. és 37. hét között terminálódott terhességeket. Abortuszról a 12. hét előtt terminálódott terhességek esetén beszélek, az indukált és spontán abortuszokat egy csoportban sorolva vizsgáltam a kis esetszámok miatt.

Az autoantitestek meghatározása a helyi klinikai laboratóriumokban történt. MSA meghatározások (anti-Jo-1, anti-PL-7, anti-PL-12, anti-Mi-2 és anti-SRP) ELISA technikával vagy membránalapú immunoblot segítségével történt. Az anti-TIF1 γ , anti-NXP2, anti-SAE, anti-MDA5 és anti-Zo antitestek kimutatása az angliai Bathban történt, radioaktív izotóppal jelzett fehérje immunprecipitációval (IPP). MAA meghatározást szintén immunoblottal vagy ELISA technikával végezték. ANA meghatározást indirekt immunfluoreszcens vizsgálattal, Hep2 sejt kultúrán végezték. Az eredményt 1:40 hígítás alatt tekintették pozitívnak. Anti-dsDNS és anti-foszfolipid antitestek vizsgálata ELISA-val történt. Az anti-centromer, anti-hiszton, anti-citoplazmatikus antitesteket indirekt immunfluoreszcenciával, Hep2 sejtvonalon határozták meg.

A statisztikai analízis során Fisher-féle egzakt tesztet és logisztikus regresszió analízist végeztem SPSS 17.0 szoftver segítségével. Statisztikailag szignifikánsnak a $p \leq 0,05$ értéket tekintettem.

EREDMÉNYEK

1. A dohányzás és a HLA-DRB1*03 allél szerepe az anti-Jo1 autoantitestek kialakulásában IIM-ban

A vizsgálatban 557 kaukázusi rasszba tartozó, felnőttkori IIM-ban szenvedő beteg vett részt: 181 beteg Magyarországról, 183 Csehországból, 94 Svédországból és 99 az Egyesült Királyságból. A betegek klinikopathológiai alcsoportok szerinti megoszlása az 5. táblázatban látható. A páciensek 75%-a nőnemű volt, átlagéletkoruk a diagnózis idején 48 év (37-58 év). A különböző nemzetiségű betegcsoportoknál nem találtunk szignifikáns különbséget sem a nemek arányát, sem az életkort tekintve ($p=0.065$). A betegek 50%-a PM-ben, 38%-a DM-ben 12%-a overlap myositisben szenvedett. A klinikopathológiai alcsoportokat vizsgálva a magyar populációban a többi beteghez képest szignifikánsan kevesebb DM eset fordult elő (esélyhányados (OR): 0.36, 95%-os konfidencia intervallum (CI) mellett (0.24-0.54), $p<0.0001$). Az overlap esetek viszont szignifikánsan gyakoribbnak mutatkoztak (OR 3.06, CI: 1.83-5.14, $p<0.0001$). A cseh betegcsoportban a DM esetek száma szignifikánsan több (OR 2.34, CI:1.63-3.37, $p<0.0001$), az overlap eseteké szignifikánsan kevesebb (OR 0.17, CI:0.07-0.40, $p<0.0001$) volt a másik 3 populációhoz viszonyítva.

	Polymyositis n (%)	Dermatomyositis n (%)	Overlap n (%)	Összesen n (%)
Magyarország	101 (56)	42 (23)	38 (21)	181
Csehország	82 (45)	95 (52)	6 (3)	183
Svédország	53 (56)	37 (39)	4 (4)	94
Egyesült Királyság	40 (40)	39 (39)	20 (20)	99
Összesen	276 (50)	213 (38)	68 (12)	557

5. Táblázat: IIM klinikopathológiai alcsoportjainak megoszlása a vizsgálatban részt vevő betegcsoportokban

A HLA-DRB1 allélek megoszlása a 6. táblázatban látható. A vizsgálatban kulcsszerepet betöltő HLA-DRB1*03 allél gyakoriságában nem találtunk szignifikáns különbséget a 4 betegcsoportban. A magyar betegek 32%-ban, a csehek 43,2%-ban a svédok 54,3%-ban és az angolok 52,5%-ban volt kimutatható a DRB1*03 allél.

	Magyarország	Csehország	Svédország	Egyesült Királyság	Összesen
DRB1*01	15.5	17.5	22.3	22.2	24.1
DRB1*02	32.6	28.4	20.2	17.2	34.4
DRB1*03	32.0	43.2	54.3	52.5	56.2
DRB1*04	26.0	18.0	31.9	32.3	33.3
DRB1*07	16.6	21.3	8.5	21.2	23.0
DRB1*08	5.5	6.0	8.5	0.0	6.8
DRB1*09	2.2	1.1	2.1	2.0	2.3
DRB1*10	1.1	1.6	2.1	0.0	1.6
DRB1*11	29.8	20.8	8.5	10.1	25.8
DRB1*12	2.2	1.6	0.0	3.0	2.3
DRB1*13	17.1	21.3	23.4	15.2	25.1
DRB1*14	5.0	7.7	5.3	5.1	7.7

6. Táblázat: a HLA-DRB1 allélek gyakorisága (%-ban) a vizsgált betegpopulációkban.

Anti-Jo1 autoantitest pozitívítást a betegek 21%-ban igazoltunk. A magyar betegek 16%-ban mutattunk ki anti-Jo1 antitestet (7. táblázat). Az antitest gyakoriság tekintetében nem volt szignifikáns különbség a 4 alcsoportban.

Betegeink 39%-a dohányzott, legtöbben az Egyesült Királyságból, legkevesebben a magyarországi betegek közül. A 4 alcsoportban szignifikáns különbség mutatkozott a dohányzók megoszlásában ($p < 0.0001$). A klinikopathológiai alcsoportok függvényében vizsgálva a dohányosok számát, nem találtunk szignifikáns különbséget a 4 kohorszban.

Ország	Anti-Jo-1 pozitivitás n (%)	Dohányos n (%)
Magyarország	29 (16)	39 (22)
Csehország	50 (27)	71 (39)
Svédország	14 (15)	51 (54)
Egyesült Királyság	22 (22)	55 (56)
Összesen	115 (21)	216 (39)

7.Táblázat: Anti-Jo1 pozitivitás és a dohányzás gyakorisága betegeinknél

Az anti-Jo1 pozitív páciensek között, a 4 betegcsoportot együtt vizsgálva szignifikánsan magas volt a dohányzók aránya. Az antitest pozitív betegek 50%-a dohányos volt, míg az anti-Jo1 negatív csoportban csupán 36% cigarettázott (OR: 1.83, 95%-os CI:1.18-2.83, p=0.004). A 4 betegpopuláció közül csak a magyar betegcsoportban mutattunk ki szignifikáns különbséget az anti-Jo1 pozitív és negatív betegek dohányzási szokása között. Antitest pozitív betegeink 45%-a dohányzott, ezzel szemben az antitest negatív betegcsoportban csupán 17% (OR: 3.94, 95%-os CI: 1.53-9.89, p=0.0009).

A genetikai háttér vizsgálata során a HLA-DRB1*03 allél hordozása és az anti-Jo1 antitest pozitivitás között szoros kapcsolat igazolódott. Az antitest pozitív IIM betegek 74%-ában mutattuk ki a HLA-DRB1*03 allél jelenlétét (OR 5.55, CI: 3.42-9.14, p=1.3x10⁻¹⁴). A HLA-DRB1*03 allél gyakorisága a dohányzó betegek esetében nagyobb volt, mint nemdohányzó társaik esetében. A különbség szintén csak a magyar betegek esetében volt statisztikailag szignifikáns, 59% vs. 25% (OR: 4.39, CI: 1.96-9.92, p<0.00001).

Ezt követően azt vizsgáltuk meg, hogy a dohányzás és a HLA-DRB1*03 allél jelenléte együtt milyen kapcsolatban van az anti-Jo1 autoantitest pozitivitással. Annak érdekében, hogy az egyes csoportok alacsony mintaszáma ne befolyásolja a kapott eredmények statisztikai szignifikanciáját, ebben az esetben nem nemzetiség szerint osztottuk csoportokra a betegeket. Mivel mind a 4 nemzetiségű csoport a kaukázusi rasszba tartozik, így a genetikai tulajdonságok vizsgálatánál nem befolyásolja a kapott eredményt, ha különböző nemzetiségű egyéneket 1 csoportba sorolunk és kizárólag a nem, a dohányzás, illetve az anti-Jo1 pozitivitás alapján képezünk csoportokat. A HLA-DRB1*03 negatív és nemdohányzó betegeket tekintettük kontroll csoportnak, az ő eredményeiket hasonlítottuk össze a többiekével.

A kontrollcsoporthoz viszonyítva a HLA-DRB1*03 allélt hordozók csoportjában, legyenek dohányosok vagy sem, gyakoribb volt az anti-Jo1 pozitivitás (8. táblázat). Nem dohányzó, HLA-DRB1*03 pozitív betegeknél 39 esetben igazoltunk antitest pozitivitást, ez 2,1-szoros gyakoriság növekedés a kontrollcsoporthoz képest (ahol n=18, p<0,0001). Az allél pozitív dohányzók esetében ez a szám 47 (2,6-szor gyakoribb, mint a kontrollcsoportban p<0,0001).

Ehhez hasonlóan gyakoribb antitest pozitivitás igazolódott a DRB1*03 allélt hordozó dohányos betegek esetében a DRB1*03 allélt hordozó nem-dohányzókhoz viszonyítva, bár az eredmény nem szignifikáns (p:0,08).

Dohányzás	DRB1*03 allél	Anti-Jo-1 pozitív n (%)	Anti-Jo-1 negatív n (%)	OR, 95% CI	p érték
Negatív	Negatív	18 (8)	196 (92)	1.0	
Negatív	Pozitív	39 (31)	88 (69)	4.83, 2.62-8.90	<0.0001
Pozitív	Negatív	11 (11)	92 (89)	1.30, 0.59-2.87	0.51
Pozitív	Pozitív	47 (42)	66 (58)	7.75, 4.21-14.28	<0.0001

8. Táblázat: Anti-Jo1 antitest gyakoriság a dohányzás és a HLA-DRB1*03 státusz függvényében

Hasonló tendenciát figyeltünk meg a férfi és női betegek összehasonlítása során is (9. táblázat). Mind a férfi (4 vs. 15), mind a nőbetegek (14 vs. 32) közül több dohányos, DRB1*03 allélt hordozó betegben alakult ki anti-Jo1 autoantitest. Férfiaknál a kontrollcsoporthoz (nem dohányzó, DRB1*03 negatív férfi) viszonyítva 3,75-szörös az anti-Jo1 antitest gyakorisága a dohányzó, DRB1*03 pozitív csoportban (p=0,005). Nők esetében a DRB1*03 allélt hordozása önmagában is növeli az anti-Jo1 antitest megjelenésének esélyét (n=33 és 32 vs n=14). A DRB1*03 negatív betegek esetében nem volt szignifikáns különbség az anti-Jo1 antitest

gyakoriságát tekintve dohányzók és nem-dohányzók között. Férfiaknál ez a szám 4 vs. 6, nőknél 14 vs 5.

Dohányzás	DRB1*03 allél	Anti-Jo-1 pozitív n (%)	Anti-Jo-1 negatív n (%)	OR, 95% CI	p érték
Férfiak					
Negatív	Negatív	4 (10)	35 (90)	1.0	
Negatív	Pozitív	6 (25)	18 (75)	2.92, 0.73-11.67	0.13
Pozitív	Negatív	6 (16)	32 (84)	1.64, 0.42-6.35	0.47
Pozitív	Pozitív	15 (39)	23 (61)	5.70, 1.68-19.37	0.005
Nők					
Negatív	Negatív	14 (8)	161 (92)	1.0	
Negatív	Pozitív	33 (32)	70 (68)	5.42, 2.73-10.75	<0.0001
Pozitív	Negatív	5 (8)	60 (92)	0.96, 0.33-2.78	0.94
Pozitív	Pozitív	32 (43)	43 (57)	8.56, 4.20-17.5	<0.0001

9. Táblázat: Anti-Jo1 státusz a dohányzás, DRB1*03 allél hordozása és a nemek függvényében

Összefoglalva tehát, a HLA-DRB1*03 allél jelenléte fokozza az anti-Jo1 antitest előfordulásának gyakoriságát betegeinknél. Ez az eredmény nőknél önmagában és a dohányzással együtt is szignifikáns, míg férfiak esetében csak a dohányzással együtt növelte szignifikánsan az antitest gyakoriságot.

2. Vascularis eltérések vizsgálata IIM-ban

A klinikai adatok áttekintése során IIM betegeink cardiovascularis társbetegségei a következők voltak: 66,7% (n=18; 13 nő és 5 férfi) szenvedett magas vérnyomás betegségben, 29,6% (n=8; 6 nő és 2 férfi) igazolódott ischaemiás szívbetegsége (ISZB) és/vagy perifériás érbetegsége (PAD). Ez utóbbi betegeket a kis esetszám, illetve a vélhetően azonos pathomechanizmusú vasculopathia miatt egy csoportba soroltam és a továbbiakban ISZB+PAD csoportként jelölöm. Major cardio-és cerebrovascularis esemény (akut myocardialis infarctus, stroke) egy esetben sem fordult elő. ISZB jelenlétének tekintettem, ha a betegnek angininiform panaszai, illetve ischaemiára utaló EKG és/vagy echocardiographiás eltérése és/vagy pozitív terheléses EKG eredménye volt. Ishaemiára utaló EKG jelnek tekintettem a QRS amplitúdójának növekedését, a tengelyállás megváltozását, a QRS kiszélesedését, illetve a kamrai ST-T strain mintát (ST szakasz depressziója és negatív T hullámok). PAD jelének az ultrahanggal vagy angiográfiával igazolt artériás és/vagy vénás okklúziót illetve vascularis fekélyek jelenlétét tekintettem. Felmértem emellett betegeinknél a Raynaud jelenség, a myocarditis, pericarditis és a szívbillentyű betegségek (insufficiencia és stenosis) gyakoriságát is. A cardio-és cerebrovascularis társbetegségek megoszlása a 10. táblázatban látható.

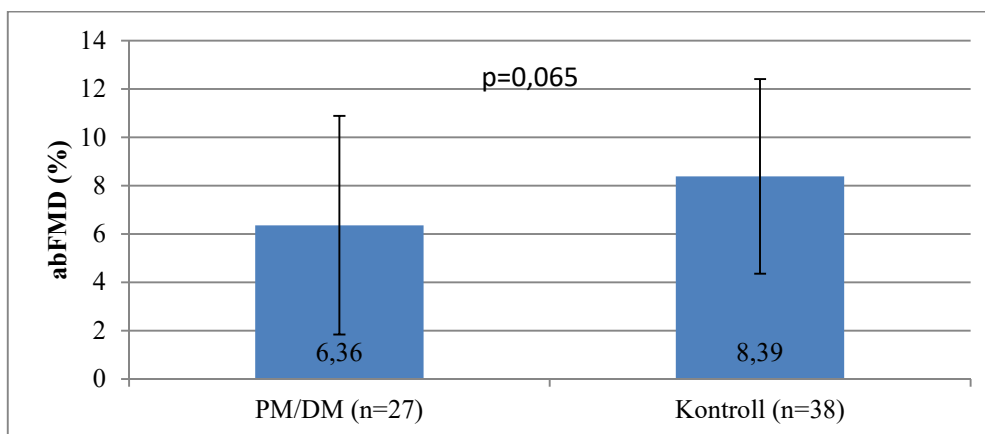
Diagnózis	Raynaud jelenség	Myo-carditis	Peri-carditis	Valvulo-pathia	Hyper-tonia	ISZB	PAD	ISZBés PAD együtt	TIA	Stroke	AMI
PM	6/13	0/13	1/13	2/13	7/13	1/13	1/13	1/13	0/13	0/13	0/13
DM	7/14	1/14	0/14	2/14	11/14	2/14	1/14	2/14	0/14	0/14	0/14

10. táblázat: a cardio-és cerebrovascularis társbetegségek gyakorisága PM és DM betegeinknél

A 27 IIM beteg közül 8-an (4 DM és 4 PM beteg) dohányoztak a vizsgálat idején vagy korábban.

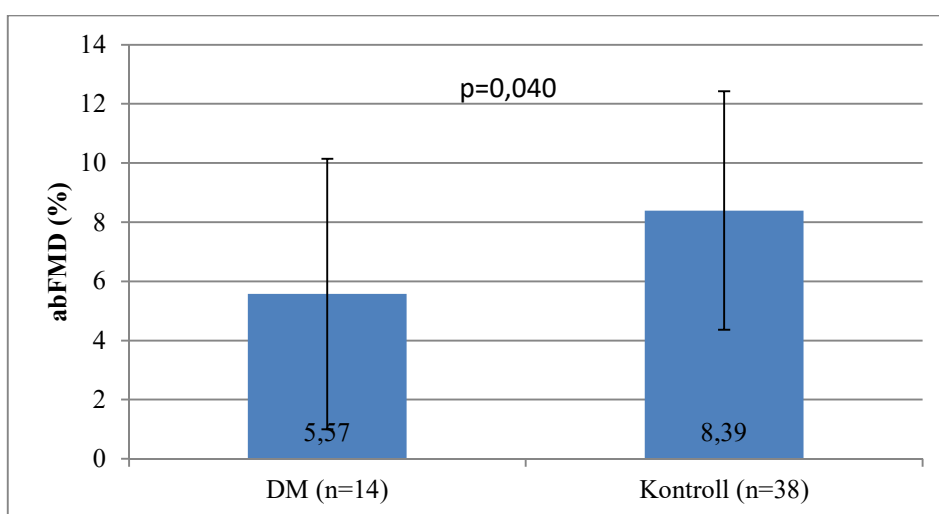
Áramlás mediálta vasodilatáció az artéria brachialisban

Az egészséges kontrollcsoporthoz képest csökkent abFMD értékeket mértem betegeinknél (10. ábra). Az eredmény azonban nem szignifikáns ($p=0,065$). A betegek áramlás mediál vasodilatációjának átlagos mértéke 6,36%, ami endothel dysfuncióra utalhat.



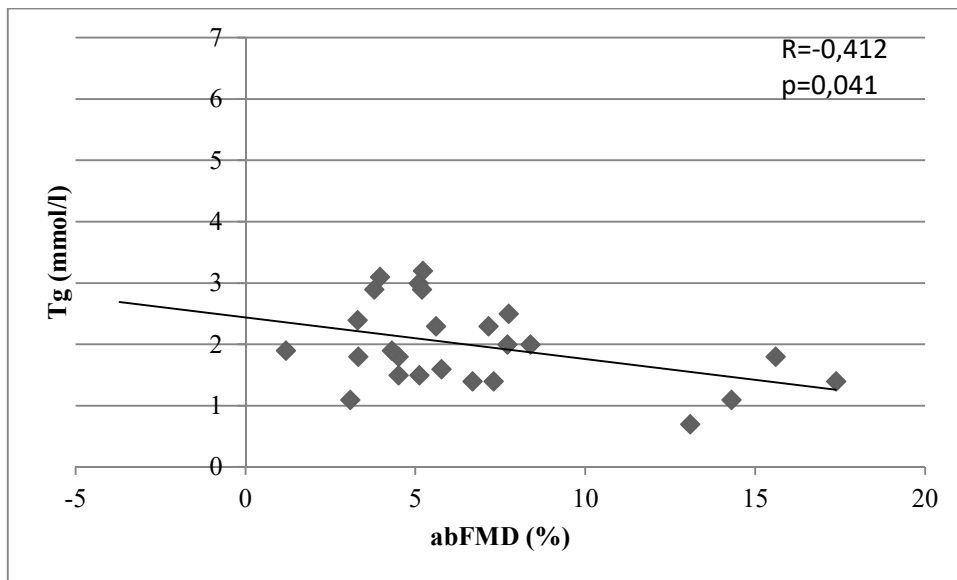
10. ábra: Az abFMD átlagértékei és standard deviációja a betegeink, illetve az egészséges kontrollok esetében. P a szignifikancia szintet jelöli.

A két betegcsoportot (PM/DM) külön vizsgálva azonban szignifikánsan csökkent ($p=0,04$) abFMD mutatható ki DM betegeinknél az egészséges csoporthoz viszonyítva (11. ábra). Az ab átmérő növekedésének átlagos értéke 5,57%, ami szintén endothel dysfuncióra utalhat.



11. ábra: Az abFMD átlagértékei és standard deviációja a DM betegek, illetve az egészséges kontrollok esetében. P értéke a szignifikancia szintet jelöli.

A cardio-és cerebrovascularis társbetegségek és a lipidparaméterek tekintetében betegeinknél kizárólag a triglicerid értékek és az abFMD között találtam szignifikáns negatív korrelációt ($R:-0,412$, $p:0,041$), azaz a magasabb triglicerid értékekhez szignifikánsan alacsonyabb FMD érték társult (12. ábra).



12. ábra: A betegeinknél mért triglicerid szintek, illetve az ab FMD közötti szignifikáns negatív korreláció. R a korrelációs koefficiens, P a szignifikancia szintet jelöli.

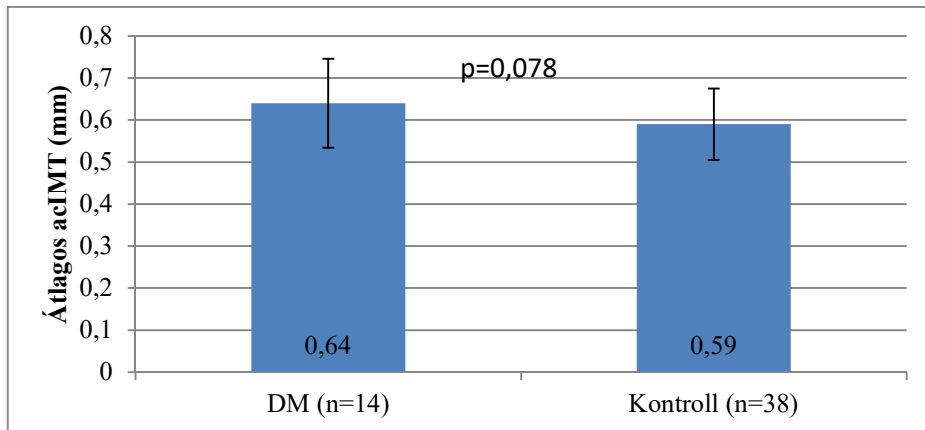
Sem a hypertonia, sem az ISZB+PAD, sem a Raynaud jelenség, sem a myocarditis, sem a pericarditis, sem a valvulopathiák jelenléte nem mutatott összefüggést az abFMD értékeivel. Betegeink esetében sem a koleszterin, LDL-C, HDL-C értékek, sem a dohányzás és az abFMD között nem találtam összefüggést. Pácienseink vizsgálat előtt mért vérnyomásértékei és az abFMD között sem találtam összefüggést.

A kontrollcsoport lipidparaméterei és a vizsgálat előtt mért vérnyomásértékei nem mutattak korrelációt az abFMD értékekkel.

Arteria carotis communis intima–media rétegének vastagsága

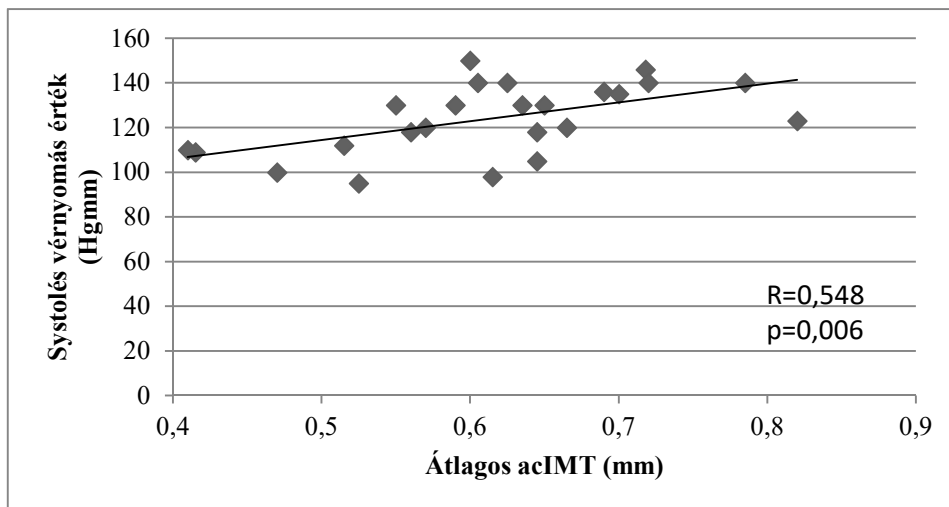
Az egészséges csoporthoz viszonyítva acIMT értékei myositises betegek esetében nagyobbak (0,61 mm vs. 0,59 mm), azaz az érfal vastagabb, bár az eredmény nem szignifikáns ($p=0,288$).

DM betegek esetében a különbség még jelentősebb (0,64 mm vs. 0,59 mm), de az eredmény ebben az esetben sem szignifikáns ($p=0,078$; 13. ábra).



13. ábra: Az acIMT átlagértékei és standard deviációja DM betegek, illetve az egészséges kontrollok esetében. P értéke a szignifikancia szintet jelöli.

A betegek vizsgálat előtt mért vérnyomásának systoles értékei és az acIMT értékei között szignifikáns pozitív korrelációt ($p=0,006$) tudtam kimutatni, azaz magasabb systoles vérnyomásértékeket mértünk a vizsgálat előtt azoknál a betegeknél, akiknek az érfal IMT is szélesebbnek mutatkozott (14. ábra).

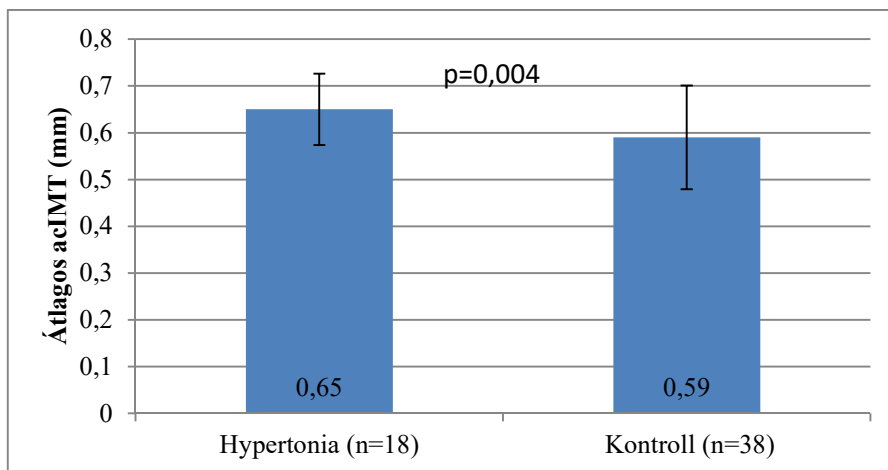


14. ábra: Betegeink vizsgálat előtt mért systolés vérnyomás értékei, illetve az acIMT átlagos vastagsága közötti szignifikáns pozitív korreláció. R a korrelációs koefficiens, P a szignifikancia szintet jelöli.

Betegeink esetében sem a triglicerid, koleszterin, LDL-C, HDL-C értékek, sem a dohányzás és az acIMT között nem találtam összefüggést. Pácienseink vizsgálat előtt mért diastoles vérnyomásértékei és az acIMT között sem mutatható ki összefüggés.

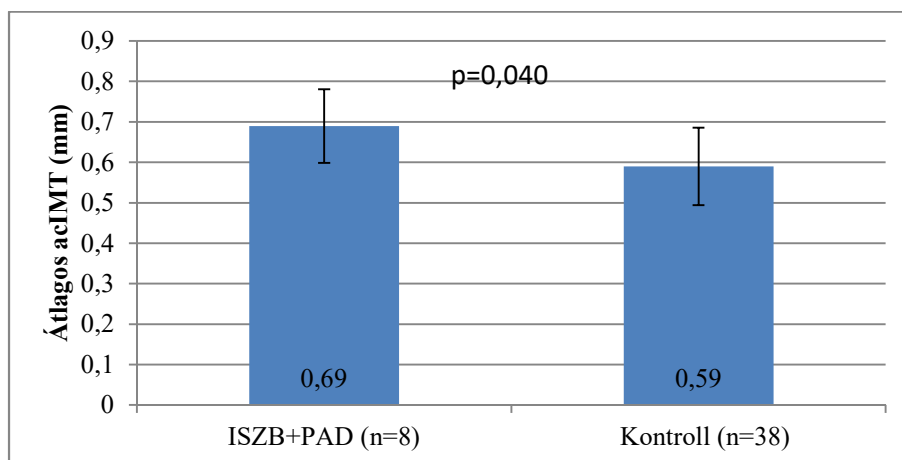
A kontrollcsoport lipidparaméterei és a vizsgálat előtt mért vérnyomásértékei nem mutattak korrelációt az acIMT értékekkel.

A hypertóniában szenvedő myositises betegek acIMT értékei szignifikánsan nagyobbak bizonyultak az egészséges személyekhez viszonyítva (0,65 mm vs 0,59 mm; 15. ábra).



15. ábra: Az acIMT átlagértékei és standard deviációja a hypertóniában szenvedő IIM betegek, illetve az egészséges kontrollok esetében. P értéke a szignifikancia szintet jelöli.

Hasonlóan szignifikáns különbséget találtam, amikor az ISZB+PAD csoport acIMT értékeit az egészségesekéhez hasonlítottam (0,69 mm vs 0,59 mm; 16. ábra)



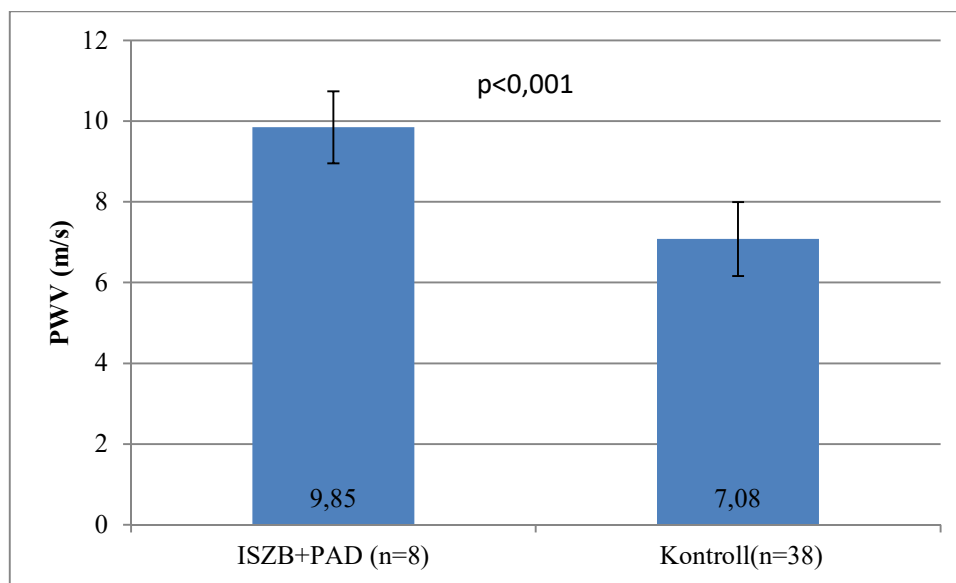
16. ábra Az acIMT átlagértékei és standard deviációja az ischaemiás szívbetegségben és/vagy perifériás érbetegségben szenvedő IIM betegek, illetve az egészséges kontrollok esetében. P értéke a szignifikancia szintet jelöli.

A Raynaud jelenség, a myocarditis, a pericarditis és a valvulopathiák jelenléte nem mutatott összefüggést az acIMT értékeivel.

Augmentációs index és pulzushullám terjedési sebesség

A pulzushullám terjedési sebesség tekintetében alacsonyabb értékeket találtam a myositis betegek vs kontrollcsoport (8,79 m/s vs 8,43 m/s; $p=0,68$) és a DM betegek vs kontrollcsoport (8,78 m/s vs. 8,43 m/s; $p=0,78$) összehasonlítása során is, de egyik eredmény sem volt statisztikailag szignifikáns. IIM betegeinknél sem a lipidértékek, sem a dohányzás, sem a vizsgálat előtt mért tenzióértékek nem mutattak összefüggést a PWV értékeivel. A kontrollcsoport lipidparamétereit és a vizsgálat előtt mért vérnyomásértékeit sem voltak befolyással a PWV-re.

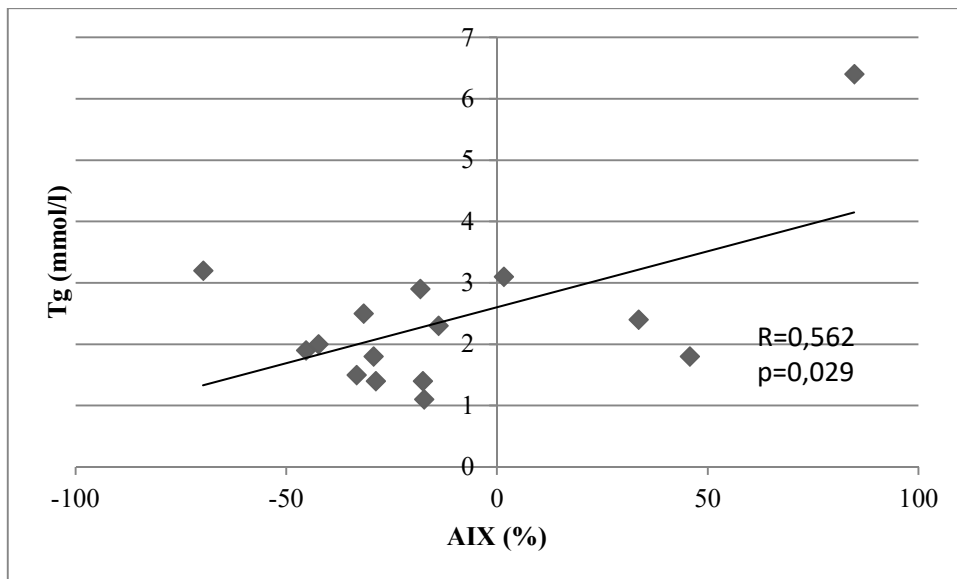
Az ISZB+PAD csoport esetében a pulzushullám terjedési sebesség értékei a kontrollcsoportéhoz viszonyítva szignifikánsan magasabbak ($p<0,001$; 17. ábra)



17. ábra A pulzushullám terjedési sebesség átlagértékei és standard deviációja az ischaemiás szívbetegekben és/vagy perifériás érbetegségben szenvedő IIM betegeink, illetve az egészséges kontrollok esetében. P értéke a szignifikancia szintet jelöli.

Sem a hipertónia, sem a Raynaud jelenség, sem a myocarditis, sem a pericarditis, sem a valvulopathiák jelenléte nem mutatott összefüggést a pulzushullám terjedési sebesség értékeivel.

A dyslipidaemia tekintetében szignifikáns pozitív korreláció mutatható ki a betegek triglicerid szintje és az augmentációs index között ($R:0,567$, $p:0,029$; 18. ábra).



18. ábra: Betegeink triglicerid értékei és az augmentációs index közötti szignifikáns pozitív korreláció. R a korrelációs koefficiens, P a szignifikancia szintet jelöli.

Az augmentációs index átlagértékei nem különböztek jelentősen a betegek és egészséges kontrollok esetében. IIM betegeinknél sem a koleszterin, LDL-C, HDL-C értékek, sem a dohányzás, sem a vizsgálat előtt mért vérnyomás nem mutatott összefüggést az AIX értékeivel. A kontrollcsoport lipidparamétereit és a vizsgálat előtt mért tenzióértékeit sem voltak befolyással az AIX-re.

Sem a hipertónia, sem az ISZB+PAD, sem a Raynaud jelenség, sem a myocarditis, sem a pericarditis, sem a valvulopathiák jelenléte nem mutatott összefüggést az AIX értékeivel.

Vizsgáltam a MSA-k és a vascularis eltérések közötti kapcsolatot is IIM betegeink esetében. 8 betegnél találtam MSA pozitívitást (5 PM és 3 DM). Anti-Jo-1 autoantitestet 6 beteg (5 PM és 1 DM), anti-Mi2 antitestet 2 DM beteg szérumból tudtunk kimutatni. Az anti-Jo1 pozitívitást mutató betegek egyikénél súlyos pulmonalis fibrosis alakult ki következményes pulmonalis hipertóniával, ami progresszív, végül fatális bal kamrai elégtelenséghez vezetett. Emellett egy esetben találtam még balkamra dysfunctionra utaló echocardiographiás leletet, ami szintén pulmonalis fibrosis és hipertónia talaján alakult ki. Egyéb cardiovascularis betegség az anti-Jo1 pozitív csoportban nem fordult elő. A két anti-Mi2 pozitív DM betegnek sem volt cardiovascularis betegsége. Az antitest pozitív betegeknek sem az antitest negatív betegekhez, sem a kontrollcsoporthoz viszonyítva nem volt jellegzetes vascularis eltérése a mért paraméterek alapján.

Az IIM kezelése során alkalmazott terápia nem befolyásolta szignifikánsan a mért vascularis paramétereket. Az alkalmazott terápia nem különbözött szignifikánsan a PM és DM betegek esetében. Összességében több cardiovascularis betegség alakult ki azon betegek esetében, akik kombinált immunszuppresszív kezelésre szorultak, de szignifikáns összefüggést itt sem találtam.

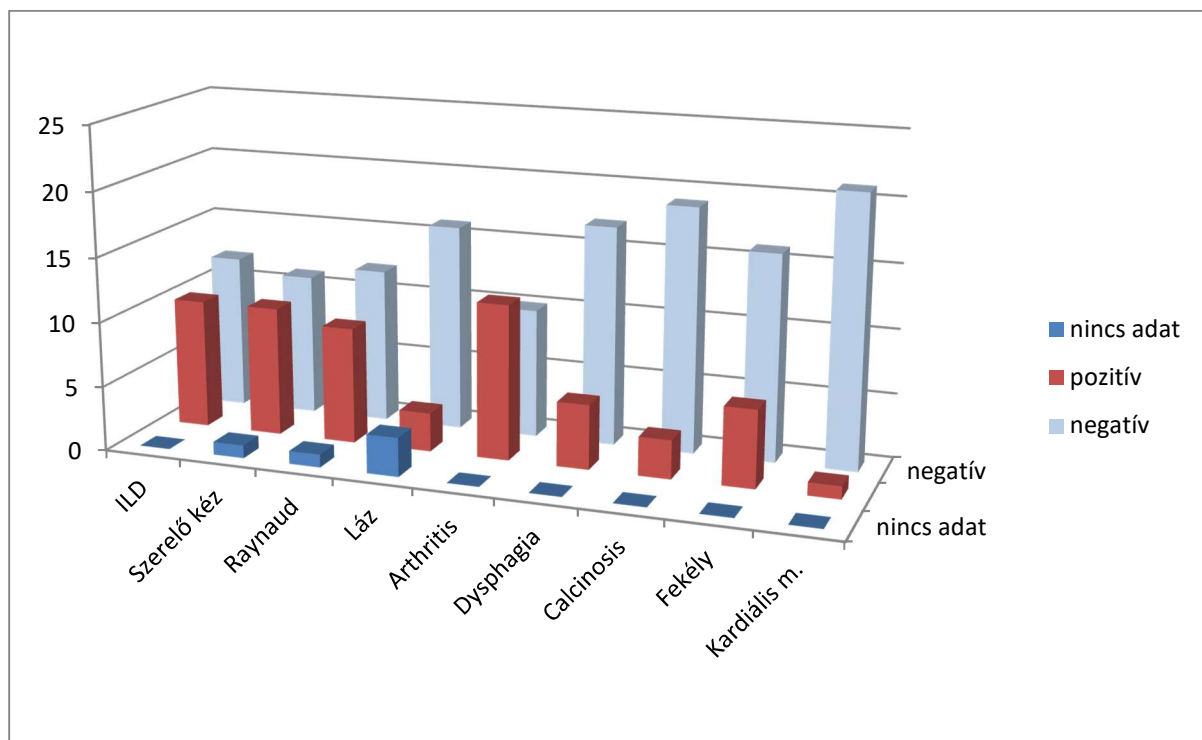
	Kortikoszteroid monoterápia	Kombinált immunszuppresszív kezelés
PM	2/13	11/13
DM	3/14	11/14

11. táblázat: Betegeink esetében alkalmazott immunmoduláns terápia

3. Terhesség kimenetele IIM-ben

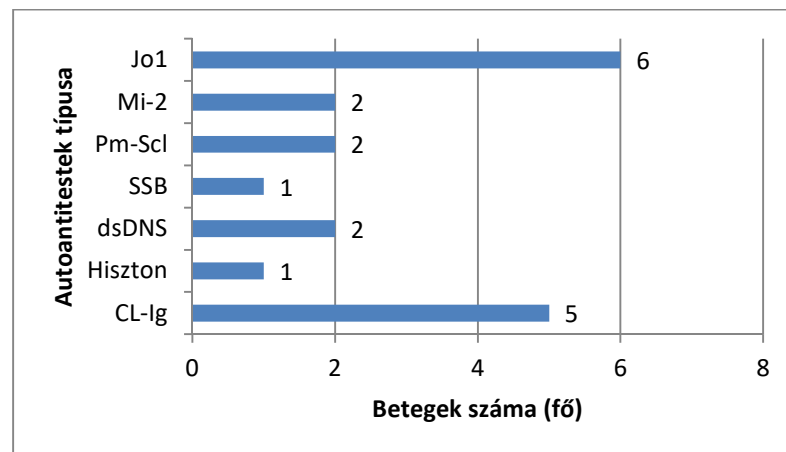
9 magyar, 8 cseh, 5 svéd és 1 lengyel, összesen 23 nőbeteg, 33 terhességének adatait elemeztem. A betegek átlagéletkora a diagnózis idején 23,3 év (7-37 év) volt. 22 páciens kaukázusi, 1 latin rasszba tartozik. PM diagnózisa 10 esetben, DM szintén 10, JDM 3 esetben igazolódott. Három esetben overlap szindróma is megállapítható volt. 2 esetben PM-hez SLE, illetve SSc társult, 1 esetben a DM mellett a RA kritériumai is teljesültek. Tumorral társult myositis egy esetben sem fordult elő.

Klinikai tünetek tekintetében, a diagnózis idején leggyakoribb panasz az izomgyengeség volt, ami a betegek 95,6%-nál (n=22) jelentkezett. Emellett a 19. ábrán látható megoszlásban extramuscularis manifesztációk is megfigyelhetők voltak. Ezek közül leggyakrabban az arthritis (52,17%; n=12), az intersticiális alveolitis (43,48%; n=10) és a szerelő kéz (43,48%; n=10) fordult elő.



19. ábra: Extramuscularis tünetek gyakorisága betegeinknél a diagnózis idején.

Myositis specifikus autoantitestek 8 nőbeteg szérumában voltak kimutathatóak a diagnózis idején, ezek 6 esetben anti-Jo1, 2 esetben anti-Mi2 antitestek voltak. A myositis asszociált autoantitestek közül anti-Pm/Scl (n=2) és anti-SSB (n=1) antitesteket hordoztak a páciensek. Az egyéb autoantitestek közül 1 esetben hiszton elleni, 2 esetben kettős szálú DNS elleni (dsDNA), 5 esetben anti-foszfolipid, nevezetesen anti-cardiolipin antitest pozitívitás igazolódott (20. ábra).



20. ábra: Autoantitestek gyakorisága betegeinknél

23 betegünk esetében összesen 33 terhesség alakult ki, az átlagéletkor a teherbeeséskor 29, 04 év volt. A myositis diagnózisa és az első teherbeesés között átlagosan 68,8 hónap (0-228) telt el. Terhesség indukálta myositist 3 esetben, a terhesség 8, 17, 28. hetében észleltünk 1-1 SS-PM, RA-DM és DM esetben. Az édesanyákat érintő általános (pl. gestatio hypertonia, diabetes) vagy szülészeti komplikációt nem találtunk. A terhességek legfontosabb adatait a 12. táblázat tartalmazza.

Beteg	Alcsoport	Életkor a terhesség idején (év)	Terhesség kimenetele	Anyai betegség aktivitása a terhesség alatt	Újszülött neme	Újszülött súlya (g)	Terhesség terminusa (hét)	Anyai betegség aktivitása szülés után	Terápia a terhesség előtt	Terápia a terhesség alatt	Terápia a szülés/vetélés után
1	PM	25	abortusz	aktív	-	-	8	aktív	CS+CPH+AZA	CS+CPH+AZA	CS+CPH+AZA
		26	iu.elhalás	aktív	-	-	15	aktív	CS+AZA	CS+AZA	CS+CysA
		27	egészséges	aktív	fiú	2700	38	remisszióban	CS+CysA (CysA-t a terhesség felismerésekor elhagyták)	CS	CS+CysA
2	PM	20	koraszülött	aktív	fiú	1680	34	remisszióban	CS+CysA	CS	CS
		22	abortusz	remisszióban	-	-	7	remisszióban	CS	CS	CS
3	PM	24	abortusz	aktív	-	-	6	aktív	CS	CS	CS
		25	extrauterin graviditás	aktív	-	-	10	aktív	CS	Cs	CS+MTX
4	DM	32	egészséges	remisszióban	leány	3200	40	remisszióban	Cs	CS	CS
5	DM	31	egészséges	remisszióban	leány	3000	40	remisszióban	CS	CS	CS
6	DM	35	egészséges	remisszióban	fiú	3800	40	remisszióban	CS	-	-
7	DM	37	koraszülött	terhesség indukált	leány	2200	36	aktív	-	CS	CS+MTX
		31	egészséges	remisszióban	leány	3005	40	remisszióban	CS	CS	CS
8	DM	31	abortusz	remisszióban	-	-	8	remisszióban	CS	CS	CS
9	DM	40	egészséges	remisszióban	leány	2800	41	remisszióban	CS	-	-
10	PM-Ass	24	iu.elhalás	aktív	-	-	16	aktív	CS	CS	CS+MTX
			koraszülött	aktív	leány	2300	36	remisszióban	CS+MTX	CS	CS+MTX
11	DM/RA	31	egészséges	terhesség indukált	fiú	3500	41	aktív	-	CS	CS

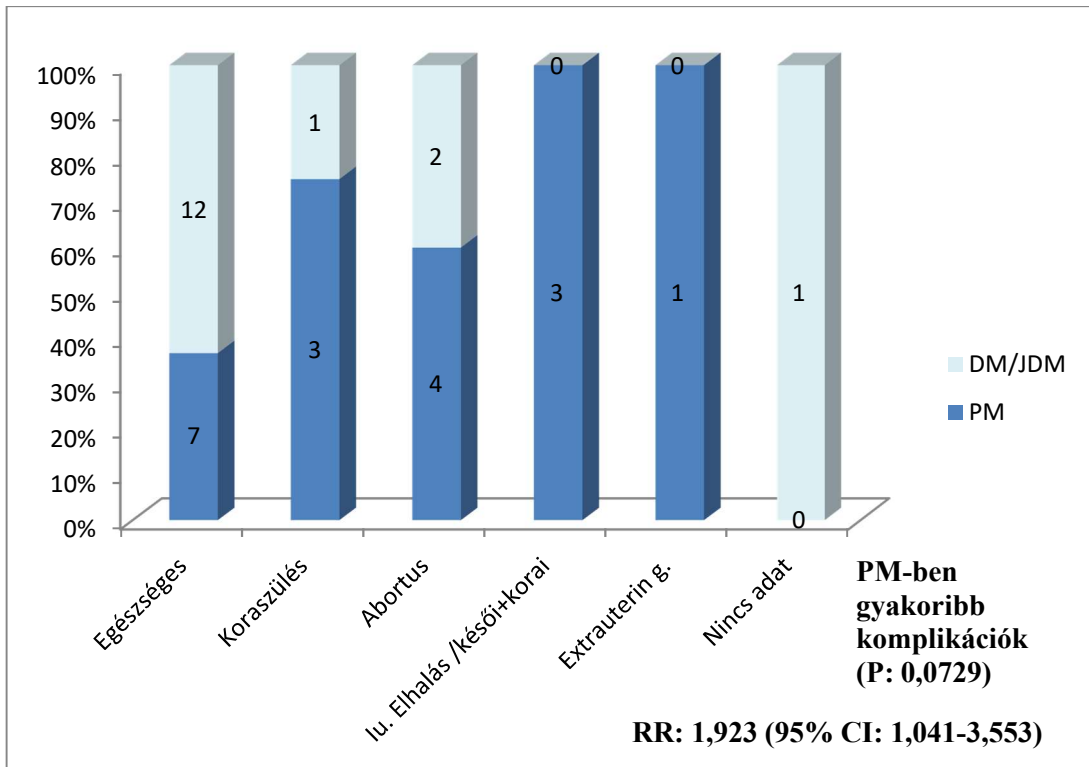
Beteg	Alcsoport	Életkor a terhesség idején (év)	Terhesség kimenetele	Anyai betegség aktivitása a teherbe-eséskor	Újszülött neme	Újszülött súlya (g)	Terhesség terminusa (hét)	Anyai betegség aktivitása szülés után	Terápia a terhesség előtt	Terápia a terhesség alatt	Terápia a szülés/vetelés után
12	DM	36	abortusz	terhesség indukált	-	-	11	remisszióban	-	-	CS
13	PM	36	iu.elhalás	aktív	-	-	23	aktív	CS+MTX	CS	CS
		37	abortusz	aktív	-	-	31	aktív	CS+MMF	CS	CS+MMF
14	JDM	32	egészséges	remisszióban	fiú	3670	41	remisszióban	CS	-	-
15	DM/SLE	30	egészséges	aktív	leány	2680	37	aktív	CS	CS	CS
		32	egészséges	aktív	fiú	2660	38	aktív	Cs	CS	CS+chloroquin
16	PM	25	egészséges	remisszióban	leány	3520	41	aktív	Cs	CS	CS+MTX+CysA
17	PM/SS	25	egészséges	remisszióban	leány	3560	41	aktív	Cs	Cs	Cs+AZA+CysA
18	DM	26	egészséges	remisszióban	iker leányok	3020-2830	41	remisszióban	-	-	-
19	PM	24	egészséges	aktív	fiú	2600	37	aktív	CS	CS	CS+MTX
20	JDM	26	egészséges	remisszióban	leány	3540	41	remisszióban	CS	CS	CS
		28	egészséges	remisszióban	fiú	3620	41	remisszióban	CS	CS	CS
21	PM	27	egészséges	aktív	leány	2550	37	aktív	CS	CS	CS
		30	egészséges	aktív	leány	3000	38	aktív	CS	CS	CS+MTX
22	PM	25	koraszülött	aktív	fiú	3220	36	aktív	CS	CS	CS
23	DM	26	egészséges	remisszióban	leány	3930	41	remisszióban	CS	CS	CS

12.táblázat: Betegeink terhességeinek legfontosabb adatai

A terhességek 42,4%-ban (n=14) alakult ki magzati komplikáció. Ezek a terhességek a 7. és 31. gesztációs hét között terminálódtak. 3 esetben intra-uterin elhalás, 6 esetben vetélés következett be, ez utóbbiak közül 4 spontán és 2 indukált abortusz volt. Az indukált abortuszra mindkét esetben immunológiai javallatra, az anya súlyos, aktív betegsége és a magzat szempontjából kontraindikált immunszuppresszív szer szedése, illetve magzati malformatio miatt került sor. Ezekon kívül 1 esetben extra-uterin graviditás igazolódott, valamint 4 koraszülés is történt. A komplikált terhességekből született csecsemők átlagos születési súlya 2350 g (168-3220g) és átlagosan a 35,5 hétre születtek (35-36). Információink szerint a megszületett gyermekek később egészségesen fejlődtek.

A fent említett 14 magzati komplikációval szövődött terhességet 9 betegünkönél figyeltük meg, közülük 6 PM-ben, 3 nőbeteg DM-ben vagy JDM-ben szenvedett. Aktív betegsége miatt 7 páciens (PM=5, DM=2) igényelt a kortikoszteroid mellett immunszuppresszív kezelést a terhesség előtt, alatt vagy után. 3 esetben tudunk anti-Jo1 autoantitest pozitivitást kimutatni ezeknek a betegeknek a szérumában, illetve anti-cardiolipin és anti-Pm/Scl autoantitesteket is detektáltunk 1-1 esetben. A komplikált graviditások közül 10 esetben a fogantatás az anyai betegség aktív periódusában, 2 alkalommal remisszióban történt. 2 terhesség indukálta myositis zajlott, melyek egyike spontán abortusszal, a másik koraszüléssel végződött. Egyik esetben sem szanálódott a myositis a szülés után.

Eredményeink alapján a magzati komplikációk polymyositisben gyakrabban fordultak elő, mint dermatomyositisben ($p=0,0729$; 21. ábra). A magzati komplikáció relatív rizikója PM-ben 1,923 (95%-os konfidencia intervallum mellett; 1,041-3,553). Valószínűleg a PM alcsoport mellett az anyai betegség aktivitása terhesség előtt vagy alatt és az autoantitestek jelenléte szerepelhet rizikófaktorként a magzati komplikációk kialakulása szempontjából. A logisztikus regresszió analízis során az ízületi érintettség (OR: 7,5; p : 0,032; 95% CI (1,19-47,77)) és az anti-Jo1 autoantitest pozitivitás (OR: 8,9; p : 0,023; 95% CI (1,34-58,88)) mutatott összefüggést a komplikációk kialakulásával.



21. ábra: Magzati komplikációk előfordulása IIM alcsoportok szerint betegeink esetében. RR a komplikációk előfordulásának relatív rizikója PM alcsoportban, P értéke a szignifikancia szintet jelöli.

1. A dohányzás és a HLA-DRB1*03 allél szerepe az anti-Jo1 autoantitestek kialakulásában IIM-ban

Mivel az IIM-ek ritka betegségek, nagyobb betegcsoport jellegzetességeit nemzetközi összefogás keretében tudjuk sikeresen vizsgálni. Négy független európai felnőttkori IIM-ben szenvedő betegcsoport megfigyelése során arra a kérdésre kerestük a választ, hogy az RA-ban leírt dohányzás-genotípus-autoantitest kapcsolathoz hasonló kimutatható-e IIM-ban is [151,152]. Korábbi vizsgálatok igazolták, hogy a dohányzás autoimmun és reumatológiai kórképekben is fokozza a betegség kialakulásának rizikóját [151, 161]. Számos esettanulmány és kohorszvizsgálat kimutatta a dohányzás jelentőségét a RA kialakulásában. Ezenkívül egy jelentős betegcsoportot vizsgáló eset-kontroll vizsgálat megerősítette, hogy a dohányzás és a HLA-DR shared epitóp gének kölcsönhatása jelentősen emeli az anti-citrullinált antitest-pozitív (anti-CCP) RA megjelenésének rizikóját [152]. Számunkra érdekes eredmény ugyanebben a vizsgálatban, hogy egészséges dohányos egyének bronchoalveolaris mosófolyadékában is kimutattak citrullin-pozitív sejteket. Egy másik munkacsoport kimutatta, hogy összefüggés van a dohányzás és a szisztémás lupus erythematosus, pontosabban az anti-dsDNA antitestek megjelenése között [153].

Munkánk során a HLA-DRB1*03 allél jelenléte és a dohányzás szerepét vizsgáltuk a leggyakoribb myositis-specifikus autoantitest kialakulásában myositis betegeinknél. Az anti-Jo1 autoantitest a leggyakoribb MSA, antigénje elsősorban a tüdőszövetben expresszálódik [154, 155], ám intersticiális tüdőbetegség az antitest pozitív betegek legfeljebb 70%-ánál jelentkezik [156]. Azonban a Jo1 antigénről az is ismert, hogy nem-IIM beteg egyéneknél is expresszálódik normál és tumoros tüdőszövetben is [154]. Tudjuk, hogy a granzym B-nek, ami egy szerin-proteáz, a legtöbb autoantigén, amely szisztémás autoimmun betegségekben szerepet játszik, beleértve számos aminoacil-tRNS szintetáz is, szubsztrátja [159]. Emellett a granzym B fontos szerepet játszik a citotoxikus T-sejt granulom-exocitózis folyamatában [157] és feltételezhető, hogy izomsejt-apoptózist közvetít [158]. Ezen kívül az alveoláris hámban egyedülállóan kimutatható a Jo1 antigén granzim B által hasítható formája, míg ugyanez nincs jelen az izomszövetben [155]. Valamint az oldható granzym B expressziója a perifériás vér CD8 + T sejtjeiben úgy tűnik, hogy fokozott a COPD-ben szenvedő dohányosok körében [160]. A dohányzás, főként a

dohányfüstben levő kátrány és nikotin révén számos változást indukál az alveolaris hámsejtekben, a surfactans termelést is befolyásolja, illetve citotoxikus immunválszt indukál, ami a CD8+ T sejtek és NK sejtek aktivációja révén fokozott perforin és granzym B expressziót okoz [161, 162, 163]. Ez a fokozott granzym expresszió szerepet játszhat az anti-Jo1 antitestek kialakulásában.

Mindezek alapján felmerül a kérdés, hogy a dohányzás lehet-e etiopatológiai jelentőségű az IIM-ák szempontjából például azért, hogy immunmoduláló hatást vált ki a tüdőszövetben.

Tudjuk továbbá, hogy bizonyos HLA allélek jelenléte fokozza mind az IIM-ák, mind a MSA-ák kialakulásának rizikóját. A 8.1 ősi haplotípus és az MHC II alosztályba tartozó gének szerepét az anti-Jo1 antitest kialakulásában számos kutatás megerősítette [16,21,22,164], bár azt is tudjuk, hogy más antitestek, pl. anti-PM-Scl megjelenésével is kapcsolatba hozható [165]. A szerológiai alcsoportok és a genotípus közötti összefüggéseket a betegek etnikuma is befolyásolja. Például az afro-amerikai rasszba tartozó IIM betegekben nem igazolódott olyan szoros kapcsolat a 8.1 ősi haplotípus és az IIM kialakulása között, mint kaukázusi betegek esetén. Ennek ellenére egy nagy betegszámú amerikai vizsgálat eredménye szerint a HLA-DRB1*0301 allél hordozása mind DM, mind anti-Jo1 autoantitestek kialakulása szempontjából azonos rizikót jelent az afro-amerikai betegeknél, mint a kaukázusi rasszba tartozóknál [164]. A kutatócsoportunk korábbi vizsgálatai kimutatták, hogy a HLA-DRB1*03, DQA1*05, DQB1*02 haplotípus hordozása rizikófaktort jelent az ILD kialakulása szempontjából [16].

E korábbi eredmények alapján feltételeztük, hogy a dohányzás, a genotípus és az anti-Jo1, valamint az IIM-ák kialakulása között pozitív korrelációt találunk majd. Az alcsoportok egyedi genetikai eredményei, korábbi irodalmi adatok és a DRB1*03 allél ismert jelentősége miatt választottuk a HLA-DRB1 allélek részletes vizsgálatát.

Betegeink körében az anti-Jo-1 autoantitest előfordulásának gyakorisága átlagosan 20% körülnek adódott, ami megfelel az irodalomban fellelhető adatoknak. Érdekes módon mind a 4 kohorszban megfigyelhető, hogy az anti-Jo1 pozitív IIM betegek körében több a dohányos, szignifikáns gyakoriság csak a magyar betegek körében igazolódott. A HLA-DRB1*03 allél hordozása szintén csak a magyar, dohányzó IIM betegeknél volt szignifikánsan gyakoribb. Összességében az anti-Jo-1 antitest megjelenésének gyakorisága a legmagasabb a HLA-DRB1*03 pozitív dohányos betegek csoportjában.

Munkánk során a vizsgálat értékelése szempontjából több korlátozó tényezőre is fény derült. Ismert, hogy a környezeti rizikófaktorok az IIM tüneteinek megjelenése előtt évekkal,

évtizedekkel is hatást gyakorolhatnak az egyénre. A dohányzás, mint rizikófaktor felmérésére az anti-Jo1 autoantitestek vagy az IIM-ák kialakulása szempontjából szerencsésebb lett volna bővebb információt gyűjteni a betegek dohányzási szokásairól (pl. mióta, mennyi ideig dohányzott és naponta hány szál cigarettát szívott el az adott beteg). Ezeknek a kérdéseknek a vizsgálata egy következő, részletes prospektív tanulmány feladata lesz.

A vizsgálat során tett megállapításaink azt sugallják, hogy a dohányzás valószínűleg a HLA-DRB1*03 allélt hordozó egyéneknél fokozza az IIM kialakulásának rizikóját. A jelenlegi vizsgálatunk kimutatta, hogy az anti-Jo1 autoantitestek kialakulásának rizikója magasabb olyan IIM betegeknél, akik vagy dohányoznak és / vagy hordozzák a HLA-DRB1*03 allélt, de a korban és nemben illesztett egészséges kontrollpopuláció hiányában nem jelenthetjük ki, hogy a dohányzás – mint korábban más autoimmun betegségekben, pl. RA-ban is igazolódott [152,161] - fokozza az IIM megjelenésének rizikóját is. Eredményeink arra is utalnak, hogy azok HLA-DRB1*03 allélt hordozó egyének, akik valaha dohányoztak hajlamosabbak anti-Jo1 autoantitest termelésre, bár statisztikailag szignifikáns összefüggést e 3 paraméter között nem tudtunk igazolni. Lehetséges továbbá az is, hogy ebben az esetben a HLA-DRB1*03 egy másik, vele kapcsolatos öröklődő allél markere, nem önállóan befolyásolja az anti-Jo1 antitestek megjelenését. Emellett a HLA II. alcsoport allélmegoszlásának heterogenitása a különböző európai népcsoportokban szintén hatással lehet eredményeink konzisztenciájára.

Összességében úgy véljük, hogy a HLA-DRB1*03 allél jelenléte és a dohányzás együttesen jelenthet rizikót az IIM kialakulása tekintetében. Valószínűsítjük azt is, hogy az anti-Jo-1 antitestek megjelenésének kockázata tovább emelkedik azokban az IIM betegeknél, akik dohányozók, és egy vagy több HLA-DRB1*03 kópiával is rendelkeznek. Ezek a megállapítások nagy jelentőséggel bírnak az IIM etiológiájának megismerése szempontjából és a már korábban leírt környezeti és genetikai rizikófaktorok interakciójának tényét támasztják alá.

A jövőben célunk, az itt igazolt összefüggések alaposabb és részletes vizsgálata, valamint szeretnénk az egyéb myositis specifikus autoantitestek és a dohányzás interakcióját is feltérképezni.

2. Vascularis eltérések vizsgálata IIM-ban

Szisztémás autoimmun kórképekben a tradicionális rizikófaktorok - a hipertonia, diabetes mellitus, dyslipidaemia, dohányzás és mozgásszegény életmód – mellett a krónikus gyulladás jelenléte és az endothel dysfunctio is hozzájárul a cardiovascularis rizikó, valamint a mortalitás növekedéséhez [94]. Nem-invazív vascularis vizsgálatok, mint az áramlás mediálta vazodilatáció mérése az artéria brachialison, az arteria carotis communis intima-media rétegvastagságának meghatározása, az augmentációs index és a pulzushullám terjedési sebesség számítása segítségünkre lehet a betegek cardiovascularis rizikójának becslésében.

Antifoszfolipid szindrómában (APS), nem-differenciált kollagenózisban (NDC), korai RA-ban, MCTD-ben és szisztémás vasculitisekben is leírtak csökkent abFMD értékeket [94-97]. Az egészséges kontrollcsoportjhoz viszonyítva fokozott acIMT-t pedig SLE-ben, MCTD-ben és SS-ban igazoltak [94, 99]. A várakozásokkal ellentétben az előbb említett vizsgálatokban a vascularis eltérések nem mutattak korrelációt sem az alapbetegség aktivitásával, sem az autoantitestek jelenlétével, sem a belső szervi érintettséggel. Ennek ellenére szisztémás vasculitisekben a gyulladáscsökkentő kortikoszteroid terápia hatására kimutatható javulás az abFMD értékeiben arra utalhat, hogy a gyulladásos folyamatok jelentős szerepet játszanak az endothel dysfunctio kialakulásában [100]. Klinikánk vascularis munkacsoportja korábban összefüggést igazolt NDC-s betegek esetében a csökkent abFMD értékek és az anti-DNS autoantitestek jelenléte között, mely alapján feltételezhető, hogy az antitestek is hatással vannak az endothel funkcióra [102]. Szintén vascularis munkacsoportunk mutatta ki, hogy az egészséges kontrollcsoporthoz viszonyítva csökkent endothel-dependens vazodilatáció és stiffnes paraméterek mérhetőek szisztémás autoimmun kórképekben (APS, RA, SS, PM) [94]. Emellett APS-ben a stiffness paraméterek csökkenése összefüggést mutatott az autoimmun gyulladás sejtes és humoralis mediátorainak jelenlétével [166].

IIM-kal kapcsolatban ismert, hogy a cardiovascularis rendszer is érintett lehet, bár sem a cardialis, sem a vascularis érintettség, sem az endothel dysfunctio szerepe a szövődmények kialakulásában nincs pontosan definiálva. Tudjuk továbbá, hogy a tumoros és infektív eredetű betegségek mellett a cardiovascularis kórképek társulása az egyik leggyakoribb, jelentősen növelve mortalitási kockázatot. Mindezek ellenére IIM-ben a vascularis károsodást non-invazív módszerekkel kevesen vizsgálták.

IIM betegeinken végzett vascularis vizsgálataim igazolták, hogy más szisztémás autoimmun betegségekhez hasonlóan az egészséges kontrollokhoz képest myositisben is csökkent abFMD és PWV, valamint emelkedett acIMT mérhető, mely az érrendszer

érintettségére utalhat és fokozhatja a cardiovascularis rizikót. A DM és PM betegek vascularis eltéréseiben mutatkozó különbségek alapján feltételezhető, hogy DM-ben a szív-és érrendszer érintettsége fokozott. A két betegcsoportot (PM/DM) külön vizsgálva szignifikánsan csökkent abFMD mutatható ki DM betegeinknél az egészséges csoporthoz viszonyítva. Emellett DM-ben a PWV csökkenésének mértéke kifejezettebb, valamint az acIMT is vastagabb érfalat jelez. Mivel a PM és DM alcsoportokban a lipidparaméterekben és a társuló cardiovascularis betegségekben sem volt szignifikáns különbség, a két alcsoport közötti eltérés valószínűleg a pathomechanizmus különbözőségével magyarázható. Bár az autoimmun gyulladás fő támadáspontja mindkét csoportban a harántcsíkolt izomzat, PM-ben sokkal inkább az izomrostokban, míg DM-ben az intramuscularis kapillárisokban figyelhető meg a jellegzetes gyulladásos infiltrátum. DM-ben a kapillárisok falában leírt MAC depozitumok, az endomysealis kapillárisokban található micro-vakuolumok még megtartott izomerő mellett is kimutathatóak.

Betegeinknél sem myositis specifikus, sem major cardiovascularis eseményt (akut myocardialis infarktus, stroke, kritikus végtagischaemia) nem találtam. A tradicionális rizikófaktorok közül a hypertrigliceridaemia, illetve a hypertoina, a társuló cardiovascularis betegségek közül pedig az ischaemiás szívbetegség, illetve a perifériás érbetegség gyakorolt jelentős befolyást IIM betegeink vascularis eltéréseire. A betegek triglicerid értékei és az abFMD között szignifikáns negatív, a tg szintek és az augmentációs index között szignifikáns pozitív korrelációt igazoltam. A magas triglicerid szintek hátterében a táplálkozási szokások és genetikai hajlam mellett felmerül az alapbetegségből adódó mozgásszegény életmód, illetve jelentősen csökkent fizikai aktivitás szerepe is. A betegek vizsgálat előtt mért vérnyomásának systoles értékei és az acIMT értékei között szignifikáns pozitív korrelációt mutattam ki. A hypertoniában szenvedő myositises betegek acIMT értékei szignifikánsan nagyobbak bizonyultak az egészséges kontrollcsoporthoz viszonyítva. Az ISZB+PAD csoportban mind az acIMT, mind a PWV értékei szignifikánsan különböztek a betegek és az egészséges személyek esetében.

Eredményeim alapján a myositis kezelésében használt immunszuppresszív gyógyszerek nem befolyásolták a vascularis eltéréseket. Ennek ellenére nem zárható ki, hogy az alkalmazott terápia hatással van az endothel dysfunciora mind myositisekben, mind krónikus gyulladásos kórképekben.

Munkacsoportunk első alkalommal vizsgálta az endothel dysfunctio mértékét objektív módszerekkel nagyobb betegcsoporton. Megállapítható, hogy az általunk végzett non-invazív vizsgálatok hasznosak lehetnek a betegek cardiovascularis státuszának felmérésében, illetve a

cardiovascularis rizikóbecslésben egyaránt. Vizsgálatom alapján nem igazolódott, hogy a myositis önmagában befolyásolná a betegek érstatuszát. Úgy gondolom, hogy az alapbetegség mellett a társuló cardiovascularis betegségek és a tradicionális rizikófaktorok egyaránt szerepet játszanak a betegeink vascularis eltéréseinek kialakulásában. Ez felhívja a figyelmet a rendelkezésre álló prevenciók lehetőségeink pl. dohányzásról való leszokás, a megfelelő lipidszintek elérése (ezetimibe, fibrátok alkalmazása), tenziókontroll, rendszeres cardiovascularis státusz értékelés fontosságára.

3. A terhesség kimenetele IIM-ban

A myositisek ritka autoimmun kórképek, melyekre női dominancia jellemző, de csak az esetek 12-14%-ban érint fogamzóképes korú nőket a betegség [111,112]. IIM-ban a terhességek magzati és anyai kimeneteléről is kevés információ áll rendelkezésünkre. A szakirodalomban összesen 89 beteg, 121 terhességéről találtam adatokat, akik közül 25,8% (n=23) az én vizsgálatomban vett részt (13. táblázat)

Szerzők	Megjelenés éve	Myositis alcsoport	Terhesség száma	Anyai betegség	Terhesség kimenetele		Terápia
					Anyai	Magzati	
Glickman	1958	DM (n=1)	1	enyhe tünetek	jó	egészséges	kortikoszteroid
Masse	1962	DM (n=2)	2	1 terhesség indukált, 1 inaktív	jó	1 IUGR, 1 abortusz	kortikoszteroid
Tsai et al	1973	DM (n=1)	1	terhesség indukált	jó	újszülött korában elhunyt	nem kapott kezelést
Bauer KA	1979	PM (n=1)	1	terhesség indukált	jó	koraszülött	kortikoszteroid
Katz et al	1980	PM (n=1)	1	terhesség indukált	jó	egészséges	kortikoszteroid
Gutierrez G et al	1984	PM (n=1)	1	terhesség indukált	jó	IUGR, újszülött korában elhunyt	kortikoszteroid
		DM (n=6)	9	4 terhesség indukált, 3 inaktív, 2 exacerbáció a terhesség alatt	jó	3 abortusz, 4 IUGR, 2 egészséges	nem ismert

Szerzők	Megjelenés éve	Myositis alcsoport	Terhesség száma	Anyai betegség	Terhesség kimenetele		Terápia
					Anyai	Magzati	
King CR, Chow S.	1985	DM (n=3)	5	4 inaktív, 1 aktív	jó	4 egészséges, 1 IUGR	kortikoszteroid vagy nem kapott kezelést
Emy P et al	1986	PM (n=1)	1	terhesség indukált	jó	IUGR, szülés után reanimáció történt, ezután egészségesen fejlődött	nem kapott kezelést
England MJ et al	1986	DM (n=1)	1	terhesség indukált	postpartum hypertonia és rapidan progresszív myositis következtében elhunyt	egészséges	kortikoszteroid
Houck W et al	1987	PM (n=1)	1	exacerbáció a terhesség alatt	jó	koraszülött	kortikoszteroid
Huong Du	1988	PM (n=1)	1	aktív	jó	IUGR	kortikoszteroid
Ditzian-Kadanoff R et al	1988	PM (n=1)	1	exacerbáció a terhesség alatt	jó	IUGR	kortikoszteroid
Ishii N et al	1991	DM (n=1)	1	exacerbáció a terhesség alatt	jó	egészséges	kortikoszteroid
Suwa A et al.	1992	DM (n=1)	1	terhesség indukált	jó	egészséges	nem kapott kezelést

Szerzők	Megjelenés éve	Myositis alcsoport	Terhesség száma	Anyai betegség	Terhesség kimenetele		Terápia
					Anyai	Magzati	
Pinheiro Gda R et al.	1992	DM (n=1)	1	terhesség indukált	jó	magzati distressz miatt 37. héten császármetszés történt, ezt követően egészséges	nem ismert
Steiner et al.	1992	PM (n=3)	5	3 terhesség indukált, 2 inaktív	jó	egészséges	kortikoszteroid , MTX, Cyclosporine A
Satoh M et al.	1994	PM-ASS (n=1)	1	terhesség indukált	progresszió az abortusz után is	abortusz	kortikoszteroid , MTX azathioprin
Harris A et al.	1995	DM (n=1)	1	terhesség indukált	jó	egészséges	kortikoszteroid
Papapetro poulos et al.	1998	PM (n=1)	3	exacerbáció a 2. terhesség során	jó	2 egészséges 1 abortusz	kortikoszteroid
Kofteridis DP et al.	1999	DM (n=1)	1	terhesség indukált	jó	abortusz	kortikoszteroid
Ishikawa S et al.	2000	PM (n=1)	1	terhesség indukált	sürgősségi császármetszést követően javult	egészséges	kortikoszteroid
Takei R et al	2000	PM (n=1)	1	terhesség indukált	jó	intrauterin elhalás	nem ismert
Tojyo K et al.	2001	DM (n=1)	1	terhesség indukált	jó	abortusz	kortikoszteroid
Messina S et al.	2002	PM (n=2)	2	terhesség indukált	jó	egészséges (magas CKszint, tünetmentes)	kortikoszteroid

Szerzők	Megjelenés éve	Myositis alcsoport	Terhesség száma	Anyai betegség	Terhesség kimenetele		Terápia
					Anyai	Magzati	
Park IW et al.	2003	DM (n=1)	1	terhesség indukált	jó	abortusz	IVIG, kortikoszteroid
Juárez-Azpilcueta A et al	2003	DM (n=1)	1	inaktív	jó	egészséges	nem ismert
Silva CA et al.	2003	DM (n=2)	2	1 inaktív, 1 aktív	jó	1egészséges, 1 abortusz	kortikoszteroid, kortikoszteroid +MTX
		PM (n=2)	2	1 inaktív, 1 aktív	jó	1 egészséges, 1 intrauterin elhalás	kortikoszteroid
Mosca M et al	2005	DM (n=1)	1	nem ismert	jó	egészséges	IVIG
Hung NA et al	2006	PM (n=1)	1	terhesség indukált	jó	intrauterin elhalás	kortikoszteroid +MTX
Williams L et al	2007	DM (n=1)	1	terhesség indukált	jó	egészséges	IVIG
Nozaki Y et al.	2008	DM (n=1)	1	terhesség indukált	jó	IUGR	kortikoszteroid, IVIG
Chopra S et al.	2008	DM (n=1)	2	inaktív	gestációs hypertonia	1 egészséges, 1 IUGR	nem kapott kezelést
		PM (n=1)	1	inaktív	jó	IUGR	kortikoszteroid
Yassae et al	2009	DM (n=1)	2	inaktív, post partum exacerbáció	jó	1 abortusz, 1 egészséges (IVF)	kortikoszteroid, hidroxichloroquin
Iba-Ba J et al.	2009	DM (n=1)	1	nem ismert	jó	IUGR	nem kapott kezelést
Okada R et al	2010	PM (n=1)	1	terhesség indukált	jó	abortusz	kortikoszteroid, tacrolimus, abortuszt követően cyclophosphamide

Szerzők	Megjelenés éve	Myositis alcsoport	Terhesség száma	Anyai betegség	Terhesség kimenetele		Terápia
					Anyai	Magzati	
Linardaki G et al	2011	DM (n=1)	1	terhesség indukált	jó	egészséges	IVIG és kortikoszteroid
Kaddour N et al	2012	DM (n=4)	10	inaktív	jó	3 abortusz, 5 egészséges, 1 intrauterin halás, 1 IUGR	nem ismert
		PM (n=1)		terhesség indukált			
Nagy-Vincze et al	2014	DM (n=13)	16	2 terhesség indukált, 8 inaktív, 1 aktív, 5 esetben nincs pontos adat	jó	12 egészséges, 1 IUGR, 1 abortusz, 1 esetben nincs adat	kortikoszteroid, azathioprin, MTX
		PM (n=10)	17	1 terhesség indukált, 6 inaktív, 8 aktív, 2 esetben nincs pontos adat	jó	7 egészséges, 3 IUGR, 3 abortusz, 3 intrauterin elhalás, 1 extrauterin terhesség	kortikoszteroid, IVIG, azathioprin, MTX, MMF
Pinal-Fernandez I et al.	2014	PM/DM (n=8)	14	2 betegnél jelentkezett exacerbáció a terhesség során	jó	nem ismert	nem ismert
Hafeez N et al	2015	PM (n=1)	1	terhesség indukált	jó	nem ismert	kortikoszteroid

13. táblázat: A szakirodalomban található IIM betegeknél megfigyelt terhességek legfontosabb adatai.

48 esetben DM-ben, 33 esetben PM-ben szenvedett az édesanya, 8 esetben nincs pontos adat a myositis alcsoportot illetően. Terhességi komplikációkról gyakran beszámolnak a szerzők mind PM-ben, mind DM-ben aktív, illetve terhesség indukált anyai betegség esetén. Ezzel ellentétben a fogantatás idején jól kontrollált vagy remisszióban levő anyai betegség esetében kisebb a magzati és az anyai szövődmények rizikója. 34 esetben nem áll rendelkezésre minden adat, vagy az anyai betegségről, vagy a magzati kimenetelről hiányosak az információk. A többi 97 eset közül 40 esetben PM-ben, 57 esetben DM-ben szenvedett az édesanya. A DM betegek esetében 23 terhesség során az anya myositise inaktív, 8 esetben aktív stádiumban volt. 16 esetben terhesség indukálta DM igazolódott. PM-es édesanyák esetén 12 inaktív, 13 aktív, 15 terhesség indukált esetet találtam az irodalomban. DM-es édesanyák terhességei folyamán 22, PM-ben 21 magzati komplikációt írtak le [111-140]. Silva és mtsai közöltek először több IIM beteget érintő, 1966-2000 években zajlott retrospektív vizsgálatot. 33 nőbeteg (köztük 4 saját eset) 43 terhességének adatait vizsgálta során megállapították, hogy inaktív anyai betegség esetén várható a legjobb terhességi kimenetel mind a magzat, mind az édesanya szempontjából. Aktív anyai betegség esetén a terhességek 43%-ban figyeltek meg magzati halálozást, illetve 33%-ban intrauterin növekedési retardációt. Inaktív anyai betegség esetén mind magzati halálozás, mind IUGR csupán 13,6%-ban jelentkezett. Arról is beszámolnak, hogy ezekben az esetekben az édesanyák kortikoszteroid dózisa is csökkenthető volt relapsus jelentkezése nélkül, illetve alig igényeltek egyéb immunszuppresszív kezelést a terhességük alatt. Terhesség indukálta myositisben, illetve az alapbetegség várandósság során jelentkező exacerbációjánál viszont szignifikánsan rosszabb magzati kimenetel várható [131].

Összességében az irodalmi adatok alapján nincs jelentős különbség a magzati kimenetel tekintetében PM-ben és DM-ben szenvedő édesanyák esetében. A magzati komplikációk tekintetében egyedül az aktív vagy terhesség indukált anyai myositis jelent rizikófaktort [111-140]. Myositis specifikus magzati komplikációt nem tudtak eddig azonosítani, leggyakoribb szövődmény az abortusz, illetve az intrauterin magzati retardáció volt. Az újszülöttek nem mutatták az IIM-ek tüneteit, sem bőrtünetről, sem izomgyengeségről nem számolnak be a szerzők. Egy esetben írtak le átmeneti, néhány hónapig tartó CK enzimemelkedést a csecsemőnél [128]. Myositis specifikus és myositis asszociált autoantitestek szerepére a magzati komplikációk tekintetében nincs adat.

Saját eredményeim megerősítik az irodalmi adatokat, miszerint aktív anyai betegség esetén a magzati komplikációk gyakorisága növekszik. Myositis specifikus magzati komplikációt nem találtunk. Sem a komplikáció természetét, sem a jelentkezésének idejét illetően nem térnek el az általunk megfigyelt komplikációk más szisztémás immunbetegségekben leírtaktól. Leggyakoribb foetalis komplikációk az abortusz, illetve a koraszülés voltak. Összességében az újszülöttek születési súlya kisebb aktív, illetve terhesség indukált anyai myositis esetén. Emellett aktív vagy terhesség indukált myositises betegek terhességei hamarabb terminálódtak, mint a tünetmentes betegeké. Nem igazolódott szignifikáns különbség a magzati komplikációk típusát tekintve PM és DM beteg anyák között sem. A betegség aktivitás mértéke (enyhe tünetektől a súlyosig) nem befolyásolta szignifikánsan a magzati kimenetelt. A megszületett csecsemők egyike sem mutatta myositis tüneteit, emiatt izomenzim mérések nem történtek.

Az irodalmi adatoktól eltérően logisztikus regresszió analízis, illetve Fisher-féle egzakt tesztek alapján betegek esetében a magzati komplikációk polymyositisben gyakrabban fordultak elő, mint dermatomyositisben ($p=0,0729$). A magzati komplikáció relatív rizikója PM-ben 1,923. Mindezek háttérben számos tényező állhat. Mivel a retrospektív analízis miatt sem hisztopathológiai, sem részletes immunológiai laboreredmények nem álltak minden beteg esetében rendelkezésünkre, a PM-ben gyakoribb magzati komplikációk okát csak feltételezni tudom. A háttérben a krónikus gyulladás, másrészt a magzati antigének által kiváltott immunválasz a legvalószínűbb, de felmerül a myositis specifikus és asszociált autoantitestek szerepe is. A szakirodalomban található adatok alapján a méhizomzat érintettsége nem valószínű. Ennek ellenére mégsem kizárható, hogy az abortuszok és koraszülések háttérben a myometrium érintettsége, esetleg a krónikus gyulladás miatt kialakuló beágyazódási zavar áll. Egy esetriportot találtam, ahol a polymyositises betegnél a placentában fibrin depositumok, a szerzők szerint villitisre utaló gyulladásos infiltrátum látható [149]. A lepényt érintő krónikus gyulladás szintén magyarázhatja az általam megfigyelt komplikációk többségét PM-ben (koraszülés, abortusz, intrauterin elhalás).

A 33 terhesség közül 26 esetben az édesanyák kortikoszteroid monoterápiában részesültek, illetve nem kaptak kezelést a terhesség felismerését megelőzően, így az immunszuppresszív szerek teratogén mellékhatásai oki tényezőként kizárhatóak. Egy esetben került sor indukált abortuszra az anya MMF kezelése, valamint UH vizsgálat során felismert magzati malformatio miatt.

A logisztikus regresszió analízis során az ízületi érintettség (OR: 7,5; p: 0,032; 95% CI (1,19-47,77)) és az anti-Jo1 autoantitest pozitivitás (OR: 8,9; p: 0,023; 95% CI (1,34-58,88)) mutatott összefüggést a magzati komplikációk kialakulásával. Az anti-Jo1 autoantitestről tudjuk, hogy a súlyos klinikai tünetekkel járó anti-szintetáz szindrómában fordul elő leggyakrabban, mely szindrómának része a szimmetrikus, non-erosiv arthritis. Ezen túl is gyakori az arthritis és arthralgia mindkét myositis alcsoportban. A legújabban javasolt klasszifikációs kritériumok [152] alapján a PM pathomechanizmusában betöltött szerepe és gyakorisága miatt diagnosztikus kritérium is lehetne az antitest jelenléte. Ezek tudatában nem meglepő, hogy az anti-Jo1 pozitivitás, a klinikai tünetek közül pedig ízületi érintettség volt leggyakoribb a magzati komplikációval szövődött betegeink esetében.

A terhességek kimenetele az édesanya szempontjából általában jó. Sem általános, sem szülészeti komplikációk nem gyakoriak az IIM-ben szenvedő anyák terhességei során. Az alapbetegség indulása, illetve exacerbációja okozza általában a komplikációt a anyák szempontjából. Az IIM exacerbációjának többsége a szteroid dózisének emelésével uralható a szülésig. Néhány esetben a szülés után az IIM tünetei megszűntek, további kezelésre nem volt szükség. Súlyos, rapidan progrediáló esetekben az IVIG kezelés jelenthet megoldást [111-150]. A gravidákban a T helper sejtek aránya a Th2 csoport felé tolódik, emellett a foetalis antigének expozíciója révén az anyai immunrendszer aktivitása folyamatosan változik. Mindez magyarázhatja az IIM exacerbációját a terhesség során, illetve a terhesség indukált eseteket is [131,141].

A tanulmányomba bevont IIM betegek esetében anyai komplikációt nem figyeltünk meg. Sem hypertonia, sem gesztációs diabetes, sem egyéb betegség nem jelentkezett gravidáinknál. A szülések döntő többsége problémamentesen zajlott. Egy esetben került sor császármetszésre ikerterhesség miatt. Sem rhabdomyolysisról, sem myoglobulinuriáról, sem fájásgyengeségről nincsenek információim.

2 eset kivételével a terhesség során az édesanya alapbetegsége kortikoszteroid monoterápiával uralható volt. 33,3%-ban (n=11) került sor immunszuppresszív kezelés bevezetésére a terhesség terminálódását vagy a szülést követően.

Véleményem szerint eredményeim is igazolják, hogy az IIM betegeknél létrejött terhességek mind a magzat, mind az édesanya szempontjából nagy rizikójúnak tekintendők és fokozott obszervációt, valamint multidiszciplináris együttműködést (belgyógyász, nőgyógyász

és neonatológus) igényelnek. Különösen igaz ez az aktív anyai betegség mellett fogant terhességekre a komplikációk és a koraszülések gyakoriságának növekedése miatt. Mind az anya, mind a magzat szempontjából optimális, ha a terhességet a kezelőorvossal konzultálva tervezi a beteg, illetve a fogantatás az IIM remissziós periódusában történik.

Anyagi támogatás:

A genetikai vizsgálatok a Myositis Support Group (UK), a Swedish Research Council, the Swedish Rheumatism Association, King Gustaf V 80 Year Foundation, és az ETT 2 FAE 1 KCOO90819 számú pályázati forrásból, illetve a Cseh Nemzeti Oktatási Minisztérium támogatásával valósultak meg.

A vascularis vizsgálatok a TÁMOP 4.2.4.A/2-11-1-2012-0001 azonosító számú Nemzeti Kiválóság Program – Hazai hallgatói, illetve kutatói személyi támogatást biztosító rendszer kidolgozása és működtetése konvergencia program című kiemelt projekt keretében zajlott. A projekt az Európai Unió támogatásával, az Európai Szociális Alap társfinanszírozásával valósult meg.

A terhesség kimenetelét vizsgáló projekt az European Science Foundation „EuMyoNet Research Networking Programme” keretei között valósult meg.

ÖSSZEFOGLALÁS

Az Idiopáthiás Inflammatorikus Myopathiák ritka betegségek, melyek közös jellegzetessége a proximális végtagizmok szimmetrikus gyengesége, amit változatos extramuscularis- és bőrtünetek kísérhetnek. Az IIM-ák kutatásában számos lehetőség rejlik, mivel mind az etiológia, mind a pathogenezis, mind a kórlefolyás tekintetében vannak még megválaszolatlan kérdések.

Ritka betegségek esetében nagyobb betegcsoport jellegzetességeit nemzetközi összefogás keretében tudjuk sikeresen vizsgálni. Négy független európai felnőttkori IIM-ben szenvedő betegcsoport megfigyelése során kimutattuk, hogy az anti-Jo1 autoantitestek kialakulásának rizikója magasabb olyan IIM betegeknél, akik vagy dohányoznak és / vagy hordozzák a HLA-DRB1*03 allélt. Valószínű, hogy a dohányzás és a HLA-DRB1*03 allél hordozása együttesen az IIM-ák megjelenésének rizikóját is fokozza. A magyar betegcsoportban volt a legtöbb eredmény statisztikailag szignifikáns, így esetünkben az említett rizikófaktorok nagy jelentőséggel bírnak. Ezek a megállapítások különösen fontosak az IIM etiológiájának megismerése szempontjából és a már korábban leírt környezeti és genetikai rizikófaktorok interakciójának tényét támasztják alá.

A IIM-ák extramuscularis tünetek közül leginkább feltérképezetlen a cardiovascularis érintettség kérdése. Sem a cardialis, sem a vascularis érintettség nincs pontosan definiálva. Munkám során első alkalommal vizsgáltam az endothel dysfunctio mértékét objektív módszerekkel nagyobb betegcsoporton. IIM betegeinken végzett non-invazív vascularis vizsgálataim igazolták, hogy myositisben – különösen dermatomyositisben - megfigyelhető az érfal rugalmasságának csökkenése, melynek hátterében a betegségek pathomechanizmususa (DM-ben jellegzetes kapilláris károsodás) mellett a krónikus gyulladás, az endothel dysfunctio, valamint a társuló cardiovascularis betegségek és a tradicionális cardiovascularis rizikófaktorok is állhatnak. Eredményeim rámutatnak arra, hogy nemcsak a szív, hanem az érrendszer is érintett a betegségben és a myositis tüneteinek kezelése mellett a betegek cardiovascularis státuszának rendszeres felmérése, illetve a rendelkezésünkre álló prevenciók lehetőségei kihasználása is fontos a gondozás során.

Szintén kevés adat áll rendelkezésre a myositisek és a terhesség kölcsönhatásáról. Eddigi tanulmányok közül a legtöbb beteget vizsgáló nemzetközi együttműködésünk keretében kimutattuk, hogy az aktív anyai betegség mellett a polymyositis, az anti-Jo-1 pozitivitás és ízületi érintettség jelenthet fokozott rizikót a magzati szövődmények kialakulása

szempontjából. A magzati komplikációk egyike sem mutat betegség specificitást. Az édesanyák szempontjából a terhesség kimenetele többnyire jó, az alapbetegség indulása, illetve exacerbációja okozza az egyetlen komplikációt. Sem általános, sem szülészeti komplikációk nem gyakoriak. Összességében elmondható, hogy az IIM betegeknél létrejött terhességek fokozott obszervációt, valamint multidiszciplináris együttműködést igényelnek.

SUMMARY

Idiopathic Inflammatory Myopathies are rare diseases commonly characterized by symmetric proximal muscle weakness that can be accompanied by various extramuscular and skin symptoms. There are many promising opportunities in IIMs research, as there are still unanswered questions also regarding etiology, pathogenesis and disease course.

In rare diseases, we can successfully investigate the characteristics of a larger patient group in an international context. In the observation of four independent European adult IIM patient group smoking appears to be associated with increased risk for possession of anti-Jo-1 in HLA-DRB1*03 positive IIM cases. We hypothesise that an interaction between HLA-DRB1*03 and smoking may prime the development of anti-Jo-1 antibodies. Most results were statistically significant in the Hungarian population, so we have to consider this risk. These findings are particularly important for the understanding of the etiology of the IIM and support the interaction between the environmental and genetic risk factors already described.

In IIM the most controversial extramuscular symptom is cardiovascular involvement. Neither cardiac nor vascular involvement is precisely defined. Our group is the first who measured objectively the endothelial dysfunction on such a large myositis population. With non-invasive vascular measurements I can describe several vascular changes reflecting increased vascular stiffness in myositis patients compared to healthy controls. Vascular changes were more impressive in dermatomyositis which findings can be explained with the differences in pathomechanism (typical capillary damage in DM). Beside the myositis, chronic inflammation, endothelial dysfunction, associated cardiovascular diseases and traditional cardiovascular risk factors may also impact vascular stiffness. My results show that not only the heart, but also the vascular system are affected by the disease. I haven't found any correlation between vascular changes and the treatment of myositis. My observations highlight the importance of regular assessment of the cardiovascular status of myositis patients and the use of the available prevention options are important all along the disease course.

Beside the cardiovascular involvement there is also few data about the interaction between myositis and pregnancy. Working in an international collaboration we have shown that beside active maternal disease, polymyositis, anti-Jo-1 positivity and joint involvement may represent an increased risk for fetal complications during myositis patients' pregnancy. None of the fetal complications showed disease specificity. Speaking of the mothers, the outcome of pregnancy is usually good, the onset of the underlying disease or exacerbation causes the only

complication. Neither general nor obstetrical complications are common. Overall, pregnancies in IIM patients require increased observation and multidisciplinary collaboration.

ÚJ MEGÁLLAPÍTÁSOK

1. A HLA-DRB1*03 allél hordozása a magyar IIM betegek, esetében szignifikánsan fokozza az anti-Jo1 antitest kialakulásának rizikóját, ezt a rizikót férfiak esetében a dohányzás tovább növeli.
2. Myositisben fokozott érfali merevség mutatható ki, ami endothel diszfunkcióra utal és fokozhatja a cardiovascularis rizikót.
3. DM-ben a vascularis eltérések kifejezettebbek, mint PM-ben.
4. Az alapbetegség mellett a társuló cardiovascularis kórképek és a tradicionális rizikófaktorok is szerepet játszanak a myositises betegek vascularis eltéréseinek kialakulásában.
5. A magzati komplikációk polymyositisben gyakrabban fordulnak elő, mint dermatomyositisben ($p=0,0729$). A magzati komplikáció relatív rizikója PM-ben 1,923.
6. Az édesanya betegségének jellemzői közül az ízületi érintettség és az anti-Jo1 autoantitest pozitivitás negatívan befolyásolja a terhesség kimenetelét a magzat szempontjából.

IRODALOMJEGYZÉK

1. Plotz, P.H. et al. Myositis: immunologic contributions to understanding cause, pathogenesis, and therapy. *Ann Intern Med.* 1995; 122, 715-24.
2. Bohan, A., Peter J. B. Polymyositis and dermatomyositis, *N. Eng. J. Med.*, 1975, 292, 344-407. és 403-407.
3. Rider G.L, Miller W.F. Idiopathic inflammatory muscle disease: clinical aspects. *Balliere's Clinical Rheumatology* 2000;14:37-54.
4. Dorph C, Lundberg IE. Idiopathic inflammatory myopathies - myositis. *Best Pract Res Clin Rheumatol.* 2002 Dec;16(5):817-32. Review.
5. Briani C, Doria A, Sarzi-Puttini P, Dalakas MC. Update on idiopathic inflammatory myopathies *Autoimmunity.* 2006 May;39(3):161-70.
6. Dalakas MC. Review: An update on inflammatory and autoimmune myopathies *Neuropathology and Applied Neurobiology* (2011), 37, 226–242
7. Tieu J, Lundberg IE, Limaye V. Idiopathic Inflammatory Myopathies *Best Pract Res Clin Rheumatol.* 2016 Feb;30(1):149-68.
8. Zampieri S et al. Infections and poymyositis-dermatomyositis. *Infection and autoimmunity.* Amsterdam: Elsevier BV, 2004; p.583-590.
9. de Souza A, Rebello O. Dermatomyositis presenting with quadriparesis in association with H1N1 influenza. *J Clin Neurosci.* 2011;18:733.
10. Gómez Rodríguez N, Ibáñez Ruán J, González Rodríguez M. Coxsackie virus infection associated with myositis and polyarthritis. *An Med Interna.* 2008;25:90-92.
11. Okada S et al. Global surface ultraviolet radiation intensity may modulate the clinical and immunologic espression of autoimmune muscle disease. *Arthritis Rheum,* 2003; 48:2285-2293.
12. Chinoy H et al. Interaction of HLA-DRB1*03 and smoking for the development of anti-Jo-1 antibodies in adult idiopathic inflammatory myopathies: a European-wide case study. *Ann Rheum Dis.* 2012 Jun;71(6):961-5.
13. Shamim EA et al. Update on the genetics of the idiopathic inflammatory myopathies. *Curr Opin Rhreumatol,* 2000; 12:482-91.
14. Rothwell S, Cooper RG, Lundberg IE et al Myositis Genetics Consortium Dense genotyping of immune-related loci in idiopathic inflammatory myopathies confirms HLA alleles as the strongest genetic risk factor and suggests different genetic background for major clinical subgroups *Ann Rheum Dis.* 2016 Aug;75(8):1558-66.
15. Price P, Witt C, Allcock R et al. The genetic basis for the association of the 8.1 ancestral haplotype (A1, B8, DR3) with multiple immunopathological diseases. *Immunol Rev* 1999;167:257-74.

16. Chinoy H, Salway F, Fertig N et al. In adult onset myositis, the presence of interstitial lung disease and myositis specific/associated antibodies are governed by HLA class II haplotype, rather than by myositis subtype. *Arthritis Res Ther* 2006;8:R13.
17. Reed AM, Pachman LM, Hayford J et al. Immunogenetic studies in families of children with juvenile dermatomyositis. *J Rheumatol* 1998;25:1000-1002.
18. Hausmanowa-Petrusewicz I, Kowalska-Oledzka E, Miller FW et al. Clinical, serologic, and immunogenetic features in Polish patients with idiopathic inflammatory myopathies. *Arthritis Rheum* 1997;40:1257-66.
19. Rider LG, Shamim E, Okada S et al. Genetic risk and protective factors for idiopathic inflammatory myopathy in Koreans and American whites: a tale of two loci. *Arthritis Rheum* 1999;42:1285-90.
20. Rider LG, Gurley RC, Pandey JP et al. Clinical, serologic, and immunogenetic features of familial idiopathic inflammatory myopathy. *Arthritis Rheum* 1998;41:710-719.
21. Arnett FC, Targoff IN, Mimori T et al. Interrelationship of major histocompatibility complex class II alleles and autoantibodies in four ethnic groups with various forms of myositis. *Arthritis Rheum* 1996;39:1507-18.
22. O'Hanlon TP, Carrick DM, Arnett FC et al. Immunogenetic risk and protective factors for the idiopathic inflammatory myopathies: distinct HLA-A, -B, -Cw, -DRB1 and -DQA1 allelic profiles and motifs define clinicopathologic groups in caucasians. *Medicine (Baltimore)* 2005;84:338-49.
23. Mamyrova G, O'Hanlon TP, Monroe JB et al. Immunogenetic risk and protective factors for juvenile dermatomyositis in Caucasians. *Arthritis Rheum* 2006;54:3979-87.
24. Wedderburn LR, McHugh NJ, Chinoy H et al. HLA class II haplotype and autoantibody associations in children with juvenile dermatomyositis and juvenile dermatomyositis-scleroderma overlap. *Rheumatology (Oxford)* 2007;46:1786-91
25. Arnett FC, Hirsch TJ, Bias WB et al. The Jo-1 antibody system in myositis: relationships to clinical features and HLA. *J Rheumatol* 1981;8:925-30.
26. Love LA, Leff RL, Fraser DD et al. A new approach to the classification of idiopathic inflammatory myopathy: myositis-specific autoantibodies define useful homogeneous patient groups. *Medicine (Baltimore)* 1991;70:360-374.
27. Goldstein R, Duvic M, Targoff IN et al. HLA-D region genes associated with autoantibody responses to histidyl-transfer RNA synthetase (Jo-1) and other translation-related factors in myositis. *Arthritis Rheum* 1990;33:1240-1248.
28. O'Hanlon TP, Carrick DM, Targoff IN et al. Immunogenetic risk and protective factors for the idiopathic inflammatory myopathies: distinct HLA-A, -B, -Cw, -DRB1, and -DQA1 allelic profiles distinguish European American patients with different myositis autoantibodies. *Medicine (Baltimore)* 2006;85:111-27.

29. Dalakas MC. Pathogenesis and therapies of immune-mediated myopathies. *Autoimmun Rev.* 2012;11:203-206.
30. Schmidt J, Dalakas MC. Pathomechanisms of inflammatory myopathies: recent advances and implications for diagnosis and therapies. *Expert Opin Med Diagn.* 2010;4:241-250.
31. Gherardi RK. Pathogenic aspects of dermatomyositis, polymyositis and overlap myositis. *Presse Med.* 2011 Apr;40(4 Pt 2):e209-18.
32. Jain A, Sharma MC, Sarkar C et al. Detection of the membrane attack complex as a diagnostic tool in dermatomyositis. *Acta Neurol Scand.* 2011 Feb;123(2):122-9.
33. Kissel JT et al. Microvascular deposition of complement membrane attack complex in dermatomyositis. *N Engl J Med.* 1986, 6;314(6):329-334
34. Emslie-Smith AM, Engel AG. Microvascular changes in early and advanced dermatomyositis: a quantitative study. *Ann Neurol.* 1990, 27(4):343-356.
35. Civatte M et al. Expression of the beta chemokines CCL3, CCL4, CCL5 and their receptors in idiopathic inflammatory myopathies. *Neuropathol Appl Neurobiol.* 2005, 31(1):70-79.
36. Illa I et al. Signal transducer and activator of transcription 1 in human muscle: implications in inflammatory myopathies. *Am J Pathol.* 1997, 151 (1):81-88.
37. Tews DS, Goebel HH. Expression of cell adhesion molecules in inflammatory myopathies. *J Neuroimmunol.* 1995, 59(1-2):185-194.
38. De Bleecker JL, Engel AG. Expression of cell adhesion molecules in inflammatory myopathies and Duchenne dystrophy. *J Neuropathol Exp Neurol.* 1994, 53 (4):369-376.
39. Murata K, Dalakas MC. Expression of the costimulatory molecule BB-1, the ligands CTLA-4 and CD28, and their mRNA in inflammatory myopathies. *Am J Pathol.* 1999;155:453-460.
40. Das L, Blumbergs PC, Manavis J, Limaye VS. Major histocompatibility complex class I and II expression in idiopathic inflammatory myopathy. *Appl Immunohistochem Mol Morphol.* 2013;21:539-542.
41. Sugiura T, Kawaguchi Y, Harigai M, Takagi K, Ohta S, Fukasawa C, et al. Increased CD40 expression on muscle cells of polymyositis and dermatomyositis: role of CD40-CD40 ligand interaction in IL-6, IL-8, IL-15, and monocyte chemoattractant protein-1 production. *J Immunol.* 2000;164:6593-6600.
42. Engel W. K., Askanas, V.: Inclusion-body myositis. Clinical, diagnostic and pathologic aspects. *Neurology*, 2006, 66 (2 Suppl. 1), S20–29.
43. Liang C, Needham M, Necrotizing autoimmune myopathy *Current Opinion in Rheumatology* 2011 Nov, 23(6):612-9
44. Miller T et al. Myopathy with antibodies to the signal recognition particle: clinical and pathological features. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2002; 73:420–428.
45. Basharat P, Christopher-Stine L. Immune-Mediated Necrotizing Myopathy: Update on Diagnosis and Management. *Curr Rheumatol Rep.* 2015 Dec;17(12):72.

46. Czirják, L. Klinikai immunológia. Medicina Könyvkiadó Zrt. 2006, 178–190.
47. Day J, Patel S, Limaye V. The role of magnetic resonance imaging techniques in evaluation and management of the idiopathic inflammatory myopathies. *Semin Arthritis Rheum.* 2016 Nov 5. pii: S0049-0172(16)30259-1.
48. Gupta R, Wayangankar SA, Targoff IN, Hennebry TA. Clinical cardiac involvement in idiopathic inflammatory myopathies: a systematic review. *Int J Cardiol.* 2011;148:261-270.
49. Hughes M, Lilleker JB, Herrick AL, Chinoy H. Cardiac troponin testing in idiopathic inflammatory myopathies and systemic sclerosis-spectrum disorders: biomarkers to distinguish between primary cardiac involvement and low-grade skeletal muscle disease activity. *Ann Rheum Dis.* 2015 May;74(5):795-8
50. Constantin T, Ponyi A, Kálovics T et al. Disease course, frequency of relapses and survival of patients with juvenile or adult dermatomyositis *Orv Hetil.* 2007 Oct 21;148(42):1989-97.
51. Betteridge ZE et al. Novel autoantibodies and clinical phenotypes in adult and juvenile myositis. *Arthritis Res Ther.* 2011 Mar 18;13(2):209.
52. Tansley SL, Betteridge ZE, McHugh NJ. The diagnostic utility of autoantibodies in adult and juvenile myositis. *Curr Opin Rheumatol.* 2013;25:772-777.
53. Brouwer R, Hengstman GJ, Vree Egberts W, Ehrfeld H, Bozic B, Ghirardello A, et al. Autoantibody profiles in the sera of European patients with myositis. *Ann Rheum Dis.* 2001;60:116-123.
54. Chinoy H et al. The diagnostic utility of myositis autoantibody testing for predicting the risk of cancer-associated myositis. *Ann Rheum Dis.* 2007 Oct;66(10):1345-9.
55. Targoff IN: Update on myositis-specific and myositis-associated autoantibodies *Current Opinion in Rheumatology* 2000; 12:475-481.
56. Labirua-Iturburu A. et al. ANTI-PL-7 (ANTI-THREONYL-tRNA SYNTHETASE) ANTISYNTHEASE SYNDROME Clinical Manifestations in a Series of Patients from a European Multicenter Study (EUMYONET) and Review of the Literature *Medicine (Baltimore).* 2012 Jul;91(4):206-11
57. Miller T et al. Myopathy with antibodies to the signal recognition particle: clinical and pathological features. *J Neurol Neurosurg Psychiatry.* 2002 Oct;73(4):420-8.
58. Kowalska-Oledzka E, Stern LZ. Myositis specific autoantibodies as a new diagnostic criterion for idiopathic inflammatory myopathies. *Neurol Neurochir Pol.* 2000 Mar-Apr;34(2):339-47.
59. Tarricone E et al. Anti-SAE antibodies in autoimmune myositis: identification by unlabelled protein immunoprecipitation in an Italian patient cohort. *J Immunol Methods.* 2012 Oct 31;384(1-2):128-34.
60. Gunawardena H et al. Juvenile Dermatomyositis Research Group UK. Clinical associations of autoantibodies to a p155/140 kDa doublet protein in juvenile dermatomyositis. *Rheumatology (Oxford).* 2008 Mar;47(3):324-8.

61. Targoff IN et al. Childhood Myositis Heterogeneity Study Group; International Myositis Collaborative Study Group. A novel autoantibody to a 155-kd protein is associated with dermatomyositis. *Arthritis Rheum.* 2006 Nov;54(11):3682-9.
62. Sato S et al. Anti-CADM-140/MDA5 autoantibody titer correlates with disease activity and predicts disease outcome in patients with dermatomyositis and rapidly progressive interstitial lung disease. *Mod Rheumatol.* 2012 May 29.
63. Liang C, Needham M, Necrotizing autoimmune myopathy *Current Opinion in Rheumatology* 2011 Nov, 23(6):612-9
64. Miller T et al. Myopathy with antibodies to the signal recognition particle: clinical and pathological features. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2002; 73:420–428.
65. Benveniste O et al. Anti-signal recognition particle autoantibody levels correlate with creatine kinase activity in patients with necrotizing myopathy. *Arthritis Rheum* 2011; 63: 1961–1971.
66. Christopher-Stine L et al. A novel autoantibody recognizing 200 and 100 kDa proteins is associated with an immunemediated necrotizing myopathy. *Arthritis Rheum* 2010.
67. Andrew L. Mammen and Anthony A. Amato Statin myopathy: a review of recent progress *Current Opinion in Rheumatology* 2010,22:644–650
68. Mammen AL et al. Autoantibodies against 3- hydroxy-3-methylglutaryl-coenzyme A reductase in patients with statin-associated autoimmune myopathy. *Arthritis Rheum* 2011; 63:713–721.
69. Tiniakou E, Mammen AL. Idiopathic Inflammatory Myopathies and Malignancy: a Comprehensive Review. *Clin Rev Allergy Immunol.* 2017 Feb;52(1):20-33.
70. Marie, I.: Morbidity and mortality in adult polymyositis and dermatomyositis. *Curr Rheumatol Rep.*, 2012, 14(3), 275-285.
71. Hill, C. L. et al.: Frequency of specific cancer types in dermatomyositis and polymyositis: a population-based study. *Lancet.*, 2001 357(9250), 96-100
72. Levine SM. Cancer and myositis: new insights into an old association. *Curr Opin Rheumatol.* 2006 Nov;18(6):620-4. Review.
73. Madan V et al. Defining cancer risk in dermatomyositis. Part I. *Clin Exp Dermatol.* 2009 Jun;34(4):451-5. Review.
74. Madan V et al. Defining cancer risk in dermatomyositis. Part II. Assessing diagnostic usefulness of myositis serology. *Clin Exp Dermatol.* 2009 Jul;34(5):561-5. Review.
75. Rider LG et al. International Myositis Assessment and Clinical Studies Group. International consensus on preliminary definitions of improvement in adult and juvenile myositis. *Arthritis Rheum.* 2004 Jul;50(7):2281-90. Review.
76. Rider LG et al. Validation of manual muscle testing and a subset of eight muscles for adult and juvenile idiopathic inflammatory myopathies. *Arthritis Care Res (Hoboken).* 2010 Apr;62(4):465-72.
77. Rider LG et al. Measures of adult and juvenile dermatomyositis, polymyositis, and inclusion body myositis: Physician and Patient/Parent Global Activity, Manual Muscle Testing (MMT), Health

Assessment Questionnaire (HAQ)/Childhood Health Assessment Questionnaire (C-HAQ), Childhood Myositis Assessment Scale (CMAS), Myositis Disease Activity Assessment Tool (MDAAT), Disease Activity Score (DAS), Short Form 36 (SF-36), Child Health Questionnaire (CHQ), physician global damage, Myositis Damage Index (MDI), Quantitative Muscle Testing (QMT), Myositis Functional Index-2 (FI-2), Myositis Activities Profile (MAP), Inclusion Body Myositis Functional Rating Scale (IBMFRS), Cutaneous Dermatomyositis Disease Area and Severity Index (CDASI), Cutaneous Assessment Tool (CAT), Dermatomyositis Skin Severity Index (DSSI), Skindex, and Dermatology Life Quality Index (DLQI). *Arthritis Care Res (Hoboken)*. 2011 Nov;63 Suppl 11:S118-57

78. Aggarwal R, Rider LG, Ruperto N, Bayat N, Erman B, Feldman BM, Oddis CV, Amato AA, Chinoy H, Cooper RG, Dastmalchi M, Fiorentino D, Isenberg D, Katz JD, Mammen A, de Visser M, Ytterberg SR, Lundberg IE, Chung L, Danko K, García-De la Torre I, Song YW, Villa L, Rinaldi M, Rockette H, Lachenbruch PA, Miller FW, Vencovsky J; International Myositis Assessment and Clinical Studies Group and the Paediatric Rheumatology International Trials Organisation. 2016 American College of Rheumatology/European League Against Rheumatism criteria for minimal, moderate, and major clinical response in adult dermatomyositis and polymyositis: An International Myositis Assessment and Clinical Studies Group/Paediatric Rheumatology International Trials Organisation Collaborative Initiative. *Ann Rheum Dis*. 2017 May;76(5):792-801.

79. Anyanwu CO, Fiorentino DF, Chung L et al. Validation of the Cutaneous Dermatomyositis Disease Area and Severity Index: characterizing disease severity and assessing responsiveness to clinical change. *Br J Dermatol*. 2015 Oct;173(4):969-74.

80. Dankó K, Vincze M New therapeutic approaches for polymyositis and dermatomyositis *Orv Hetil*. 2011 Sep 25;152(39):1552-9.

81. Lundberg, I, Chung, Y.L.: Treatment and investigation of idiopathic inflammatory myopathies. *Rheumatol*. 2000, 39: 7-17.

82. Malik A, Hayat G, Kalia JS, Guzman MA. Idiopathic Inflammatory Myopathies: Clinical Approach and Management *Front Neurol*. 2016 May 20;7:64.

83. Fasano S, Gordon P, Hajji R, Loyo E, Isenberg DA. Rituximab in the treatment of inflammatory myopathies: a review. *Rheumatology (Oxford)*. 2017 Jan;56(1):26-36.

84. Oddis CV. Update on the pharmacological treatment of adult myositis *Journal of Internal Medicine*, 2016, 280; 63–74

85. Dalakas MC et al. Effect of Alemtuzumab (CAMPATH 1-H) in patients with inclusion-body myositis. *Brain*. 2009;132:1536–1544

86. Ruck T, Bittner S, Kuhlmann T et al. Long-term efficacy of alemtuzumab in polymyositis *Rheumatology (Oxford)* 2015 Mar; 54(3): 560–562.

87. Higgs BW, Zhu W, Morehouse C et al. A phase 1b clinical trial evaluating sifalimumab, an anti-IFN- α monoclonal antibody, shows target neutralisation of a type I IFN signature in blood of dermatomyositis and polymyositis patients. *Ann Rheum Dis*. 2014 Jan;73(1):256-62.

88. Needham M, Mastaglia FL. Sporadic inclusion body myositis: A review of recent clinical advances and current approaches to diagnosis and treatment. *Clin Neurophysiol.* 2016 Mar;127(3):1764-73.
89. Alexanderson, H., Lundberg, I. E.: The role of exercise in the rehabilitation of idiopathic inflammatory myopathies. *Curr. Opin. Rheumatol.*, 2005, 17, 164–171.
90. Nagy-Vincze M, Bodoki L, Griger Z, Dankó K. Epidemiology of idiopathic inflammatory myopathy in Hungary *Orv Hetil.* 2014 Oct 12;155(41):1643-6.
91. Vargas-Leguás H, Selva-O'Callaghan A, Campins-Martí M et al. Polymyositis-dermatomyositis: incidence in Spain (1997-2004). *Med Clin (Barc).* 2007 Nov 24;129(19):721-4.
92. Dobloug C, Garen T, Bitter H et al. Prevalence and clinical characteristics of adult polymyositis and dermatomyositis; data from a large and unselected Norwegian cohort. *Ann Rheum Dis.* 2014 Apr 2.
93. Svensson J, Arkema EV, Lundberg IE, Holmqvist M. Incidence and prevalence of idiopathic inflammatory myopathies in Sweden: a nationwide population-based study. *Rheumatology (Oxford).* 2017 May 1;56(5):802-810.
94. Soltész P, Kerekes G, Dér H, Szücs G, Szántó S, Kiss E, Bodolay et al. Comparative assessment of vascular function in autoimmune rheumatic diseases: considerations of prevention and treatment. *Autoimmun Rev* 2011 May;10(7):416-25
95. Mercanoglu F, Erdogan D, Oflaz H, Kücükçaya R, Selcukbiricik F, Gül A et al. Impaired brachial endothelial function in patients with primary anti-phospholipid syndrome. *Int J Clin Pract.* 2004 Nov;58(11):1003-7
96. Cugno M, Borghi MO, Lonati LM, Ghiadoni L, Gerosa M, Grossi C et al. Patients with antiphospholipid syndrome display endothelial perturbation. *J Autoimmun.* 2010 Mar;34(2):105-10
97. Mosca M, Virdis A, Tani C, Ghiadoni L, Versari D, Duranti E et al. Vascular reactivity in patients with undifferentiated connective tissue diseases. *Atherosclerosis.* 2009 Mar;203(1):185-91
98. Chatterjee Adhikari M, Guin A, Chakraborty S, Sinhamahapatra P, Ghosh A. Subclinical atherosclerosis and endothelial dysfunction in patients with early rheumatoid arthritis as evidenced by measurement of carotid intima-media thickness and flow-mediated vasodilatation: an observational study. *Semin Arthritis Rheum.* 2012 Apr;41(5):669-75
99. Au K, Singh MK, Bodukam V, Bae S, Maranian P, Ogawa R, Spiegel B et al. Atherosclerosis in systemic sclerosis: a systematic review and meta-analysis. *Arthritis Rheum.* 2011 Jul;63(7):2078-90
100. Filer AD, Gardner-Medwin JM, Thambyrajah J, Raza K, Carruthers DM, Stevens RJ et al. Diffuse endothelial dysfunction is common to ANCA associated systemic vasculitis and polyarteritis nodosa. *Ann Rheum Dis.* 2003 Feb;62(2):162-7
101. Kerekes G, Szekanecz Z, Dér H, Sándor Z, Lakos G, Muszbek L, Csipő I, Sipka S, Seres I, Paragh G, Kappelmayer J, Szomják E, Veres K, Szegedi G, Shoenfeld Y, Soltész P Endothelial dysfunction and atherosclerosis in rheumatoid arthritis: a multiparametric analysis using imaging techniques and laboratory markers of inflammation and autoimmunity. *J Rheumatol* 2008 35:398–406

102. Kerekes G, Bodolay E, Sipka S, Szomják E, Veres K, Zeher M et al. Endothelial dysfunction and early atherosclerosis in non-differentiated collagenosis. *Orv Hetil.* 2005 Apr 24;146(17):791-5
103. Verma S, Buchanan MR, Anderson TJ. Endothelial function testing as a biomarker of vascular disease. *Circulation.* 2003 Oct 28;108(17):2054-9
104. Harris RA, Nishiyama SK, Wray DW, Richardson RS. Ultrasound assessment of flow-mediated dilation. *Hypertension.* 2010 May;55(5):1075-85
105. Inaba Y, Chen JA, Bergmann SR. Prediction of future cardiovascular outcomes by flow-mediated vasodilatation of brachial artery: a meta-analysis. *Int J Cardiovasc Imaging.* 2010 Aug;26(6):631-40
106. Zeki Odabasi, Robert Yapundich, Shin J. Oh Polymyositis presenting with cardiac manifestations: Report of two cases and review of the literature *Clinical Neurology and Neurosurgery* 112 (2010) 160–163
107. Haupt HM, Hutchins GM. The heart and cardiac conduction system in polymyositis and dermatomyositis: a clinicopathologic study of autopsied patients. *Am J Cardiol* 1982;50:998–1006.
108. Lundberg IE. The heart in dermatomyositis and polymyositis. *Rheumatology* 2006;45:18–21.
109. Eimer MJ, Brickman WJ, Seshadri R, Ramsey-Goldman R, McPherson DD, Smulevitz B et al. Clinical status and cardiovascular risk profile of adults with a history of juvenile dermatomyositis. *J Pediatr.* 2011 Nov;159(5):795-801
110. Gunawardena H, Harris ND, Carmichael C, McHugh NJ. Microvascular responses following digital thermal hyperaemia and iontophoresis measured by laser Doppler imaging in idiopathic inflammatory myopathy. *Rheumatology (Oxford).* 2007Sep;46(9):1483-6
111. King CR, Chow S. Dermatomyositis and pregnancy. *Obstet.Gynecol.* 1985;66:589-592.
112. Papapetropoulos T, Kanellakopoulou N, Tsibri E, Paschalis C. Polymyositis and pregnancy: report of a case with three pregnancies. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1998;64:406.
113. Bauer KA, Siegler M, Lindheimer MA. Polymyositis complicating pregnancy. *Arch Intern Med.* 1979 Apr;139(4):449.
114. Gutierrez G, Dagnino R, Mintz G. Polymyositis/dermatomyositis and pregnancy. *Arthritis Rheum.* 1984;27:291-294.
115. Emy P, Lenormand V, Maitre F et al. Polymyositis, dermatomyositis and pregnancy: high risk pregnancy. A further case report and review of the literature- *J Gynecol Obstet Biol Reprod (Paris).* 1986;15(6):785-90.
116. England MJ, Perlmann T, Veriava Y. Dermatomyositis in pregnancy. A case report. *J Reprod Med.* 1986 Jul;31(7):633-6.
117. Houck W, Melnyk C, Gast MJ. Polymyositis in pregnancy. A case report and literature review. *J Reprod Med.* 1987 Mar;32(3):208-10.
118. Ditzian-Kadanoff R, Reinhard JD, Thomas C, Segal AS. Polymyositis with myoglobinuria in pregnancy: a report and review of the literature. *J Rheumatol.* 1988 Mar;15(3):513-4.

119. Ishii N, Ono H, Kawaguchi T, Nakajima H Dermatomyositis and pregnancy. Case report and review of the literature. *Dermatologica*. 1991;183(2):146-9
120. Suwa A, Hirakata M, Tsuzaka K et al. Spontaneous remission of dermatomyositis which developed one month after normal delivery. *Ryumachi* 1992;32:73-79.
121. Harris A, Webley M, Usherwood M, Burge S. Dermatomyositis presenting in pregnancy. *Br J Dermatol* 1995;133:783:7833
122. Pinheiro GR, Goldenberg J, Atra E et al. Juvenile dermatomyositis and pregnancy: report and literature review. *J Rheumatol*. 1992 Nov;19(11):1798-801.
123. Satoh M, Ajmani AK, Hirakata M et al. Onset of polymyositis with autoantibodies to threonyl-tRNA synthetase during pregnancy. *J Rheumatol*. 1994 Aug;21(8):1564-6.
124. Kofteridis DP, Malliotakis PI, Sotsiou F et al. Acute onset of dermatomyositis presenting in pregnancy with rhabdomyolysis and fetal loss. *Scand J Rheumatol*. 1999;28(3):192-4.
125. Kanoh H, Izumi T, Seishima M et al. A case of dermatomyositis that developed after delivery: the involvement of pregnancy in the induction of dermatomyositis. *Br.J.Dermatol*. 1999;141:897-900
126. Ishikawa S, Takei Y, Maruyama T et al. A case of polymyositis presenting pregnancy with acute respiratory failure. *Rinsho Shinkeigaku*. 2000 Feb;40(2):140-4.
127. Tojyo K, Sekijima Y, Hattori T et al. A patient who developed dermatomyositis during the 1st trimester of gestation and improved after abortion. *Rinsho Shinkeigaku*. 2001 Sep;41(9):635-8.
128. Messina S, Fagiolari G, Lamperti C et al. Women with pregnancy-related polymyositis and high serum CK levels in the newborn. *Neurology* 2002;58:482– 484.
129. Park IW, Suh YJ, Han JH et al. Dermatomyositis developing in the first trimester of pregnancy. *Korean J.Intern.Med*. 2003;18:196-198.
130. Mosca M, Strigini F, Carmignani A et al. Pregnant patient with dermatomyositis successfully treated with intravenous immunoglobulin therapy. *Arthritis Rheum* 2003;53:119–121.
131. Silva CA, Sultan SM, Isenberg DA. Pregnancy outcome in adult-onset idiopathic inflammatory myopathy. *Rheumatology.(Oxford)* 2003;42:1168-1172.
132. Williams L, Chang PY, Park E et al. Successful treatment of dermatomyositis during pregnancy with intravenous immunoglobulin monotherapy. *Obstet Gynecol* (2007)109:561–563
133. Dimitri D, Pagnoux C. Pregnancy and inflammatory myopathies. *Presse Med*. 2008 Nov;37(11):1652-6.
134. Chopra S, Suri V, Bagga R et al. Inflammatory Myopathy in Pregnancy *Medscape J Med*. 2008; 10(1): 17
135. Linardaki G, Cherouvim E, Goni G, Boki KA. Intravenous immunoglobulin treatment for pregnancy-associated dermatomyositis. *Rheumatol Int*. 2011 Jan;31(1):113-5.
136. Iba-Ba J, Mayi-Tsonga S, Ibouili Bignoumba R et al. Dermatomyositis and pregnancy: a case in Gabon. *Med Trop (Mars)*. 2009 Oct;69(5):503-5.

137. Okada R, Miyabe YS, Kasai S et al. Successful treatment of interstitial pneumonia and pneumomediastinum associated with polymyositis during pregnancy with a combination of cyclophosphamide and tacrolimus: A case report. *Nihon Rinsho Meneki Gakkai Kaishi*. 2010;33(3):142-8.
138. Kaddour N, Snoussi M, Marzouk S et al. Pregnancy in dermatomyositis and polymyositis. *Tunis Med*. 2012 Aug-Sep;90(8-9):606-12.
139. Nagy-Vincze M, Vencovsky J, Lundberg IE, Dankó K. Pregnancy outcome in idiopathic inflammatory myopathy patients in a multicenter study. *J Rheumatol*. 2014 Dec;41(12):2492-4.
140. Pinal-Fernandez I, Selva-O'Callaghan A, Fernandez-Codina A et al. Pregnancy in adult-onset idiopathic inflammatory myopathy: report from a cohort of myositis patients from a single center. *Semin Arthritis Rheum*. 2014 Oct;44(2):234-40.
141. Clowse ME Managing contraception and pregnancy in the rheumatologic diseases. *Best Pract Res Clin Rheumatol*. 2010 Jun;24(3):373-85.
142. Levy RA, de Jesús GR, de Jesús NR, Klumb EM Critical review of the current recommendations for the treatment of systemic inflammatory rheumatic diseases during pregnancy and lactation *Autoimmunity Reviews* 15 (2016) 955–963
143. Dhar JP and Sokol RJ Lupus and Pregnancy: Complex Yet Manageable *Clin Med Res*. 2006 Dec; 4(4): 310–321.
144. Flint J, Panchal S, Hurrell A, van de Venne M, Gayed M Schreiber K et al. BSR and BHPR guideline on prescribing drugs in pregnancy and breastfeeding: standard and biologic disease modifying anti-rheumatic drugs and corticosteroids. *Rheumatology (Oxford)*. 2016. Advance online publication. doi:10.1093/rheumatology/kev404
145. Nelson JL. Microchimerism and HLA relationships of pregnancy: implications for autoimmune diseases. *Curr Rheumatol Rep*. 2001 Jun;3(3):222-9.
146. Artlett CM, Ramos R, Jiminez SA, Patterson K, Miller FW, Rider LG Chimeric cells of maternal origin in juvenile idiopathic inflammatory myopathies. *Childhood Myositis Heterogeneity Collaborative Group*. *Lancet* (2000) 356:2155–2156
147. de Souza FH, Shinjo SK, Yamakami LY et al. Reduction of ovarian reserve in adult patients with dermatomyositis. *Clin Exp Rheumatol*. 2015 Jan-Feb;33(1):44-9.
148. Hung NA, Jackson C, Nicholson M, Highton J Pregnancy-Related Polymyositis and Massive Perivillous Fibrin Deposition in the Placenta: Are They Pathogenetically Related? *Arthritis & Rheumatism (Arthritis Care & Research)* Vol. 55, No. 1, February 15, 2006, pp 154–156
149. Ostensen M. New insights into sexual functioning and fertility in rheumatic diseases. *Best Pract Res Clin Rheumatol* 2004;18:219-32
150. Avcin T, Canova M, Guilpain P et al Infections connective tissue diseases and vasculitis. *Clin Exp Rheumatol* (2008) 26(1 Suppl 48):S18–S26

151. Cooper GS, Miller FW, Pandey JP. The role of genetic factors in autoimmune disease: implications for environmental research. *Environ Health Perspect* 1999;107 Suppl 5:693-700.
152. Klareskog L, Stolt P, Lundberg K et al. A new model for an etiology of rheumatoid arthritis: smoking may trigger HLA-DR (shared epitope)-restricted immune reactions to autoantigens modified by citrullination. *Arthritis Rheum* 2006;54:38-46.
153. Freemer MM, King TE, Jr., Criswell LA. Association of smoking with dsDNA autoantibody production in systemic lupus erythematosus. *Ann Rheum Dis* 2006;65:581-84.
154. Casciola-Rosen L, Nagaraju K, Plotz P et al. Enhanced autoantigen expression in regenerating muscle cells in idiopathic inflammatory myopathy. *J Exp Med* 2005;201:591-601.
155. Levine SM, Raben N, Xie D et al. Novel conformation of histidyl-transfer RNA synthetase in the lung: the target tissue in Jo-1 autoantibody-associated myositis. *Arthritis Rheum* 2007;56:2729-39.
156. Fathi M, Lundberg IE. Interstitial lung disease in polymyositis and dermatomyositis. *Curr Opin Rheumatol* 2005;17:701-6.
157. Levine SM, Rosen A, Casciola-Rosen LA. Anti-aminoacyl tRNA synthetase immune responses: insights into the pathogenesis of the idiopathic inflammatory myopathies. *Curr Opin Rheumatol* 2003;15:708-13.
158. Ascherman DP. The role of Jo-1 in the immunopathogenesis of polymyositis: current hypotheses. *Curr Rheumatol Rep* 2003;5:425-30.
159. Casciola-Rosen L, Andrade F, Ulanet D et al. Cleavage by granzyme B is strongly predictive of autoantigen status: implications for initiation of autoimmunity. *J Exp Med* 1999;190:815-26.
160. Hodge S, Hodge G, Nairn J et al. Increased airway granzyme b and perforin in current and ex-smoking COPD subjects. *COPD* 2006;3:179-87.
161. Klareskog L, Padyukov L, Alfredsson L. Smoking as a trigger for inflammatory rheumatic diseases. *Curr Opin Rheumatol* 2007;19:49-54.
162. Hodge S, Hodge G, Nairn J, Holmes M, Reynolds PN. Increased airway granzyme b and perforin in current and ex-smoking COPD subjects. *COPD*. 2006 Dec;3(4):179-87.
163. Mohan S. Effects of cigarette smoke on the immune system. *Nat Rev Immunol*, 2, 372-377
164. O'Hanlon TP, Rider LG, Mamyrova G, Targoff IN, Arnett FC, Reveille JD, Carrington M, Gao X, Oddis CV, Morel PA, Malley JD, Malley K, Shamim EA, Chanock SJ, Foster CB, Bunch T, Reed AM, Love LA, Miller FW. HLA polymorphisms in African-Americans with idiopathic inflammatory myopathy: allelic profiles distinguish patients with different clinical phenotypes and myositis autoantibodies. *Arthritis Rheum*. 2006;54:3670-3681.
165. Oddis CV, Okano Y, Rudert WA, Trucco M, Duquesnoy RJ, Medsger TA Jr. Serum autoantibody to the nucleolar antigen PM-Scl. Clinical and immunogenetic associations. *Arthritis Rheum*. 1992;35:1211-1217.

166. Soltesz P, Der H, Veres K, Laczik R, Sipka S, Szegedi G, Szodoray P Immunological features of primary antiphospholipid syndrome in connection with endothelial dysfunction. *Rheumatology (Oxford)* (2008) 47:1628–163

KÖSZÖNETNYILVÁNÍTÁS

Köszönettel tartozom témavezetőmnek, **Dankó Katalin Professor Asszonynak**, aki a TDK-s éveim kezdetétől segítséget nyújtott szakmai, tudományos és magánjellegű kérdésekben egyaránt. Hálás vagyok, hogy megalapozta érdeklődésemet és szeretetemet a belgyógyászat és az immunológia iránt, valamint a PhD munka megtervezésében, az eredmények értékelésében a disszertáció elkészítésében nyújtott segítségéért.

Köszönetemet fejezem ki **Zeher Margit Professor Asszonynak**, a Klinikai Immunológiai Tanszék és a Doktori Iskola vezetőjének, hogy munkámat lehetővé tette, tanácsaival segítette.

Köszönettel tartozom a tanszék myositis munkacsoportjának, különösen **Dr. Griger Zoltánnak és Dr. Bodoki Leventének** a szakmai segítségért és támogatásért.

Megköszönöm **Dr. Zilahi Erikának, Dr. Gyetvai Ágnesnek és Nagy Andreának** a genetikai vizsgálatok kivitelezésében és értékelésében nyújtott segítségét.

Hálás vagyok az Angiológia Tanszék munkatársainak, főként **Soltész Pál Professor Úrnak és Dr. Kerekes Györgynek** a mérések kivitelezésében és az eredmények értékelésében nyújtott segítségért.

Köszönöm cikkeim társszerzőinek a segítséget. Ki kell, emeljem **Dr. Hector Chinoy-t** és **Prof. Ingrid Lundberg-et** akiktől rengeteget tanultam, és akik lehetőséget teremtettek a nemzetközi együttműködésekre.

Köszönöm **Hodosi Katalinnak és Paszternák Anikónak** a technikai segítséget.

Végül, de nem utolsó sorban köszönöm **Férjemnek és Családomnak** a sok-sok türelmet és támogatás, amit az egyetemi évek és klinikai munkám során tanúsítottak.

TÁRGYSZAVAK

Magyar:

1. Polymyositis
2. Dermatomyositis
3. Terhesség
4. Vascularis paraméterek
5. Dohányzás
6. Myositis specifikus antitestek

Angol:

1. Polymyositis
2. Dermatomyositis
3. Pregnancy
4. Vascular changes
5. Smoking
6. Myositis specific antibodies

9. FÜGGELÉK



**DEBRECENI
EGYETEM**

**DEBRECENI EGYETEM
EGYETEMI ÉS NEMZETI KÖNYVTÁR**

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

Nyilvántartási szám: DEENK/242/2018.PL
Tárgy: PhD Publikációs Lista

Jelölt: Nagy-Vincze Melinda

Neptun kód: F3N94U

Doktori Iskola: Petrányi Gyula Klinikai Immunológiai és Allergológiai Doktori Iskola

A PhD értekezés alapjául szolgáló közlemények

1. **Nagy-Vincze, M.**, Dér, H., Kerekes, G., Szodoray, P., Zeher, M., Dankó, K., Soltész, P.:
Decreased flow-mediated dilatation with increased arterial stiffness and thickness as early signs of atherosclerosis in polymyositis and dermatomyositis patients.
Clin. Rheumatol. 33 (11), 1635-1641, 2014.
DOI: <http://dx.doi.org/10.1007/s10067-014-2561-y>
IF: 1.696
2. **Nagy-Vincze, M.**, Vencovsky, J., Lundberg, I. E., Dankó, K.: Pregnancy Outcome in Idiopathic Inflammatory Myopathy Patients in a Multicenter Study.
J. Rheumatol. 41 (12), 2492-2494, 2014.
DOI: <http://dx.doi.org/10.3899/jrheum.140438>
IF: 3.187
3. Chinoy, H., Adimulam, S., Marriage, F., New, P., **Nagy-Vincze, M.**, Zilahi, E., Kapitány, A., Gyetvai, Á., Ekholm, L., Novota, P., Remakova, M., Charles, P., McHugh, N. J., Padyukov, L., Alfredsson, L., Vencovsky, J., Lundberg, I. E., Dankó, K., Ollier, W. E., Cooper, R. G.: Interaction of HLA-DRB1*03 and smoking for the development of anti-Jo-1 antibodies in adult idiopathic inflammatory myopathies: a European-wide case study.
Ann. Rheum. Dis. 71 (6), 961-965, 2012.
DOI: <http://dx.doi.org/10.1136/annrheumdis-2011-2000182>
IF: 9.111





További közlemények

4. Diószegi, Á., Tarr, T., **Nagy-Vincze, M.**, Vass, M., Veisz, R., Bidiga, L., Dezső, B., Balla, J., Szodoray, P., Szekanecz, Z., Soltész, P.: Microthrombotic renal involvement in an SLE patient with concomitant catastrophic antiphospholipid syndrome: the beneficial effect of rituximab treatment.
Lupus. [Epub ahead of print], 2018.
DOI: <http://dx.doi.org/10.1177/0961203318768890>
IF: 2.454 (2016)
5. Botos, B., **Nagy-Vincze, M.**, Dankó, K.: Anti-SRP-pozitív myositises betegek klinikai sajátosságai és terápiára adott válaszuk.
Orvosi Hetilap. 158 (35), 1382-1389, 2017.
DOI: <http://dx.doi.org/10.1556/650.2017.30827>
IF: 0.349 (2016)
6. Griger, Z., **Nagy-Vincze, M.**, Bodoki, L., Gherardi, R. K., Dankó, K., Hortobágyi, T.: Dysferlinopathie d'installation tardive imitant une polymyosite résistante aux traitements.
Revue du Rhumatisme. 84 (2), 183-185, 2017.
DOI: <http://dx.doi.org/10.1016/j.rhum.2016.12.007>
7. Kovács, E., Dankó, K., **Nagy-Vincze, M.**, Csiba, L., Boczán, J.: Long-term treatment of refractory myasthenia gravis with subcutaneous immunoglobulin.
Ther. Adv. Neurol. Disord. 9, 1-4, 2017.
DOI: <http://dx.doi.org/10.1177/1756285617722437>
IF: 4.192 (2016)
8. Griger, Z., **Nagy-Vincze, M.**, Dankó, K.: Pharmacological management of dermatomyositis.
Expert Review of Clinical Pharmacology. 10 (10), 1109-1118, 2017.
DOI: <http://dx.doi.org/10.1080/17512433.2017.1353910>
IF: 2.932 (2016)
9. Szabó, K., **Nagy-Vincze, M.**, Bodoki, L., Hódosi, K., Dankó, K., Griger, Z.: Az anti-Jo-1-pozitív antiszintetáz szindróma jellegzetességei gondozott betegek alapján.
Orvosi Hetilap. 157 (15), 575-583, 2016.
DOI: <http://dx.doi.org/10.1556/650.2016.30400>
IF: 0.349
10. Griger, Z., **Nagy-Vincze, M.**, Bodoki, L., Gherardi, R. K., Dankó, K., Hortobágyi, T.: Late onset dysferlinopathy mimicking treatment resistant polymyositis.
Joint Bone Spine. 83 (3), 355-356, 2016.
IF: 3.329





11. Szalmás, O., **Nagy-Vincze, M.**, Dankó, K., Farkas, F.: A juvenilis és felnőttkori dermatomyositises betegek klinikai jellemzői.
Orvosi Hetilap. 156 (37), 1491-1496, 2015.
DOI: <http://dx.doi.org/10.1556/650.2015.30214>
IF: 0.291
12. Bodoki, L., Budai, D., **Nagy-Vincze, M.**, Griger, Z., Betteridge, Z., Dankó, K.: Dermatomyositis-specifikus autoantitesttel rendelkező és autoantitest-negatív betegeink klinikai jellemzőinek és laboratóriumi paramétereinek összehasonlítása.
Orvosi Hetilap. 156 (36), 1451-1459, 2015.
DOI: <http://dx.doi.org/10.1556/650.2015.30221>
IF: 0.291
13. Bodoki, L., **Nagy-Vincze, M.**, Griger, Z., Dankó, K.: Dermatomyositiszspecifische Antikörper.
Z. Rheumatol. 74, 363-369, 2015.
IF: 0.569
14. Péter, A., Balogh, Á., Szilágyi, S., Faludi, R., **Nagy-Vincze, M.**, Édes, I., Dankó, K.: Echocardiographic abnormalities in new-onset polymyositis/dermatomyositis.
J. Rheumatol. 42 (2), 272-281, 2015.
DOI: <http://dx.doi.org/10.3899/jrheum.140626>
IF: 3.236
15. Murnyák, B., Bodoki, L., **Nagy-Vincze, M.**, Griger, Z., Csonka, T., Szepesi, R., Kurucz, A., Dankó, K., Hortobágyi, T.: Inclusion body myositis: pathomechanism and lessons from genetics.
Open Med. 10, 188-193, 2015.
16. Bodoki, L., **Nagy-Vincze, M.**, Griger, Z., Betteridge, Z., Szöllősi, L., Jobanputra, R., Dankó, K.: Rare myositis-specific autoantibody associations among Hungarian patients with idiopathic inflammatory myopathy.
Acta Reumatol. Port. 40, 337-347, 2015.
IF: 0.553
17. Bodoki, L., Chen, J. Q., Zeher, M., **Nagy-Vincze, M.**, Griger, Z., Zilahi, E., Dankó, K.: Vitamin D Receptor Gene Polymorphisms and Haplotypes in Hungarian Patients with Idiopathic Inflammatory Myopathy.
Biomed Res. Int. 2015, 1-8, 2015.
DOI: <http://dx.doi.org/10.1155/2015/809895>
IF: 2.134
18. Bodoki, L., **Nagy-Vincze, M.**, Griger, Z., Csonka, T., Dankó, K., Hortobágyi, T.: Záránytestes myositis.
Ideggyogy. Szle. 68 (1-2), 59-67, 2015.
IF: 0.376





19. Bodoki, L., **Nagy-Vincze, M.**, Griger, Z., Péter, A., Dankó, K.: Anti-NXP2-pozitív dermatomyositis társulása colitis ulcerosával és coeliakiával.
Orvosi Hetilap. 155 (26), 1033-1038, 2014.
20. Bodoki, L., **Nagy-Vincze, M.**, Griger, Z., Péter, A., András, C., Dankó, K.: Biológiai terápia idiopathiás inflammatorikus myopathiákban.
Orv. Hetil. 155 (1), 3-10, 2014.
DOI: <http://dx.doi.org/10.1556/OH.2014.29787>
21. **Nagy-Vincze, M.**, Bodoki, L., Griger, Z., Dankó, K.: Epidemiológiai adatok idiopathiás inflammatoricus myopathiákban Magyarországon.
Orv. Hetil. 155 (41), 1643-1646, 2014.
22. Bodoki, L., **Nagy-Vincze, M.**, Griger, Z., Betteridge, Z., Szöllősi, L., Dankó, K.: Four dermatomyositis-specific autoantibodies-anti-TIF1[gamma], anti-NXP2, anti-SAE and anti-MDA5-in adult and juvenile patients with idiopathic inflammatory myopathies in a Hungarian cohort.
Autoimmun. Rev. 13 (12), 1211-1219, 2014.
DOI: <http://dx.doi.org/10.1016/j.autrev.2014.08.011>
IF: 7.933
23. **Nagy-Vincze, M.**: Immunglobulin kezelés dermatomyositisben.
Autoimmun Kaleidoszkóp. 2 (7), 20-22, 2014.
24. Bodoki, L., **Nagy-Vincze, M.**, Griger, Z., Csonka, T., Murnyák, B., Kurucz, A., Dankó, K., Hortobágyi, T.: Inclusion body myositis - a case based clinicopathological update.
Cent. Eur. J. Med. 9 (1), 80-85, 2014.
IF: 0.153
25. Szankai, Z., **Nagy-Vincze, M.**, Bodoki, L., Jakab, A., Betteridge, Z., Dankó, K.: Malignitás társulásának kockázatát fokozó tényezők vizsgálata myositises betegekben: klinikai, immunológiai sajátosságok és az anti-p155/140 antitest szerepe.
Orvosi Hetilap. 155 (36), 1437-1444, 2014.
DOI: <http://dx.doi.org/10.1556/OH.2014.29984>
26. Bodoki, L., **Nagy-Vincze, M.**, Hortobágyi, T., Griger, Z., Csonka, T., Dankó, K.: Szignálfelsőrészecske-ellenes autoantitest-pozitív myopathia.
Ideggyogy. Szle. 67 (9-10), 347-353, 2014.
IF: 0.386
27. Bodoki, L., **Nagy-Vincze, M.**, Griger, Z., Dankó, K.: Az idiopathiás inflammatoricus myopathiák osztályozása.
Immunol. Szle. 5 (1), 4-13, 2013.
28. Bodoki, L., **Nagy-Vincze, M.**, Griger, Z., Dankó, K.: Intravénás immunglobulin-kezelés idiopathiás inflammatoricus myopathiákban.
Orv. Hetil. 154 (19), 723-728, 2013.
DOI: <http://dx.doi.org/10.1556/OH.2013.29600>





29. Griger, Z., **Nagy-Vincze, M.**, Bodoki, L., Cseri, K., Hortobágyi, T., Dankó, K.: Nekrotizáló autoimmun myopathia esete.
Metabolizmus. 11 (5), 379-382, 2013.
30. Bodoki, L., **Nagy-Vincze, M.**, Griger, Z., Garan, D., Constantin, T., Ponyi, A., Dankó, K.: Rituximab kezelés hatásossága juvenilis dermatomyositisben: esetismertetés.
Magyar Reumatol. 54 (2), 107-111, 2013.
31. Bodoki, L., **Nagy-Vincze, M.**, Griger, Z., Csonka, T., Cseri, K., Hortobágyi, T., Dankó, K.: Rituximabkezelés idiopathiás inflammatorikus myopathiákban.
LAM. 23 (1), 16-21, 2013.
32. Labirua-Iturburu, A., Selva-O'Callaghan, A., **Nagy-Vincze, M.**, Dankó, K., Vencovsky, J., Fisher, B., Charles, P., Dastmalchi, M., Lundberg, I. E.: Anti-PL-7 (anti-threonyl-tRNA synthetase) antisynthetase syndrome: clinical manifestations in a series of patients from a European multicenter study (EUMYONET) and review of the literature.
Medicine (Baltimore). 91 (4), 206-211, 2012.
DOI: <http://dx.doi.org/10.1097/MD.0b013e318260977c>
IF: 4.233
33. **Nagy-Vincze, M.**, Dankó, K.: Dermatomyositis és polymyositis felismerése, általános jellemzői.
Autoimmun Kaleidoszkóp. 3 (1), 10-12, 2012.
34. **Nagy-Vincze, M.**, Dankó, K.: Idiopathic inflammatory myopathies.
Best Pract. Res. Clin. Rheumatol. 26 (1), 25-45, 2012.
DOI: <http://dx.doi.org/10.1016/j.berh.2012.01.013>
IF: 3.55
35. **Nagy-Vincze, M.**, Bodoki, L., Griger, Z., Dankó, K.: Myositis - gyulladásos izombetegségek klasszifikálása.
Magyar Reumatol. 53, 229-241, 2012.
36. Bodoki, L., **Nagy-Vincze, M.**, Hortobágyi, T., Griger, Z., Cseri, K., Szöllösi, L., Dankó, K.: Nekrotizáló autoimmun myopathia.
Orv. Hetil. 153 (38), 1502-1507, 2012.
DOI: <http://dx.doi.org/10.1556/OH.2012.29450>
37. Dankó, K., **Nagy-Vincze, M.**: A polymyositis és dermatomyositis modern kezelési lehetőségei.
Orv Hetil. 152 (39), 1552-1559, 2011.
DOI: <http://dx.doi.org/10.1556/OH.2011.29176>
38. **Nagy-Vincze, M.**, Molnár, P. A., Zilahi, E., Kapitány, A., Dezső, B., Takács, I., Dankó, K.: Primary lung adenocarcinoma associated with anti-Jo-1 positive polymyositis.
Joint Bone Spine. 78 (2), 209-211, 2011.
DOI: <http://dx.doi.org/10.1016/j.jbspin.2010.08.018>
IF: 2.274





39. **Nagy-Vincze, M.**, Molnár, P. A., Tumpek, J., Szöllösi, L., Gyetvai, Á., Kapitány, A., Dankó, K.: An unusual association: anti-Jo1 and anti-SRP antibodies in the serum of a patient with polymyositis.
Clin. Rheumatol. 29 (7), 811-814, 2010.
DOI: <http://dx.doi.org/10.1007/s10067-010-1394-6>
IF: 1.687

A közlő folyóiratok összesített impakt faktora: 55,265

**A közlő folyóiratok összesített impakt faktora (az értekezés alapjául szolgáló közleményekre):
13,994**

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, 2018.05.31.

