

KLINIKAI MEGFIGYELÉSEK SZISZTÉMÁS SCLEROSISBAN

EGYETEMI DOKTORI (PhD) ÉRTEKEZÉS

DR. SZAMOSI SZILVIA



Témavezető: Dr.Szűcs Gabriella

Programvezető: Prof. Dr. Maródi László

DE OEC Belgyógyászati Intézet, Reumatológiai Tanszék

2009

Tartalomjegyzék

Rövidítések jegyzéke	2
1. Bevezetés (irodalmi áttekintés)	4
1.1. A szisztémás sclerosisról	4
1.2. Etiopatogenezis.....	5
1.3. A szisztémás sclerosis klinikuma	10
1.4. A szisztémás sclerosis diagnosztikája	17
1.5. A szisztémás sclerosis kezelése	19
2. Célkitűzések	23
3. Betegek és módszerek	24
4. Eredmények	30
4.1. Gastrointestinalis eltérések vizsgálata szisztémás sclerosisban	30
4.2. Juvenilis scleroderma klinikai és immunológiai jellemzői	33
4.3. Szisztémás sclerosis és rheumatoid arthritis overlap szindróma	35
4.4. Macrovascularis eltérések, plazma homocisztein szint mérése, C677T MTHFR génpolimorfizmus vizsgálata	40
5. Megbeszélés	44
5.1. Gastrointestinalis eltérések vizsgálata szisztémás sclerosisban	44
5.2. Juvenilis scleroderma klinikai és immunológiai jellemzői	47
5.3. Szisztémás sclerosis és rheumatoid arthritis overlap szindróma	49
5.4. Macrovascularis eltérések, plazma homocisztein szint mérése, MTHFR gép-polimorfizmus vizsgálata	52
6. Összefoglalás – új eredmények	54
7. Summary	56
8. Irodalomjegyzék	58
9. Tárgyszavak	68
10. Köszönetnyilvánítás	69
Publikáció	70

Rövidítések jegyzéke

ACA:	anticentromer autoantitest
ACE:	angiotenzin konvertáló enzim
ACR:	American College of Rheumatology
AMA:	antimitokondriális antitest
ANCA:	antineutrophil citoplazmatikus antitest
ARA:	American Rheumatism Association
ARB:	angiotenzin receptor blokkoló
BAFF:	B-sejt aktiváló faktor
BAL:	bronchoalveolaris lavage
B2GP:	béta 2 glikoprotein
CCP:	ciklikus citrullinált peptid
CD:	cell differentiation antigen
CL:	cardiolipin
CMV:	citomegalovírus
CTGF:	connective tissue growth factor (kötőszöveti növekedési faktor)
dcSSc:	diffúz cutan szisztémás sclerosis
DE OEC:	Debreceni Egyetem Orvos- és Egészségtudományi Centrum
DL _{CO} :	szénmonoxid-diffúziós kapacitás
dsDNS:	duplaszálú dezoxiribonukleinsav
ECM:	extracelluláris mátrix
ENA:	extractable nuclear antigen
ET-1:	endothelin-1
EULAR:	European League Against Rheumatism
FBN1:	fibrillin 1
FVC:	forszírozott vitálkapacitás
GERD:	gastrooesophagealis reflux betegség
HE:	hematoxin-eozin
Hep-2:	humán epithelialis sejtvonal-2
HLA:	humán leukocytá antigén
HRCT:	high resolution computer tomography (nagyfelbontású CT)
ICD:	implantábilis cardioverter defibrillátor
IL:	interleukin

jSSc:	juvenilis szisztémás sclerosis
lcSSc:	limitált cutan szisztémás sclerosis
LKM:	máj-vese mikroszóma elleni (autoantitest)
MCTD:	mixed connective tissue disease (kevert kötőszöveti betegség)
mPAP:	pulmonalis artériás középnyomás
MTHFR:	metiléntetrahidrofolát reduktáz
MTX:	methotrexat
n.s.:	nem szignifikáns
NK sejt:	natural killer sejt (természetes ölősejt)
PBC:	primer biliaris cirrhosis
PCR:	polymerase chain reaction (láncreakció)
PCWP:	pulmonalis capillaris wedge nyomás
PPI:	protonpumpa gátló
RA:	rheumatoid arthritis
RF:	rheumatoid faktor
Scl70:	scleroderma, vagy topoizomeráz I elleni antitest
s.d.:	standard deviáció
Smad:	mothers against decapentaplegic + C. elegans protein
SSc:	szisztémás sclerosis
SLE:	szisztémás lupus erythematosus
TGF- β :	transzformáló növekedési faktor béta
Th:	helper T-sejt
TNF:	tumornekrózis faktor
TPN:	totál parenterális táplálás
Tsk1:	tight skin mouse 1 (vastag bőrű egér 1)
UCD 200:	University of California at Davis line 200
VCAM-1:	vascular cell adhesion molecule-1 (vascularis sejt adhéziós molekula)
VEGF:	vascular endothelial growth factor (vascularis endothelialis növekedési faktor)

1. Bevezetés (irodalmi áttekintés)

1.1. A szisztémás sclerosisról

A scleroderma görög eredetű elnevezés, szó szerinti fordításban „kemény“ vagy „merev“ bőrt jelent, mely a betegség egyik fő jellemzője. Az első francia nyelvű leírás Nápolyból, 1753-ból származik Carlo Curziotól, aki egy 17 éves nőbeteg esetéről számolt be, akinek testszerte változó mértékben vált feszsé a bőre és fázékonyak voltak az ujjai. A kezelést részletesen taglaló munkából kiderül, hogy az orvos gőzfürdő, forró tej, valamint higany alkalmazásával gyógyította páciensét, és 11 hónap elteltével a bőre visszanyerte eredeti rugalmasságát. A későbbiekben bőrgyógyászati témájú cikkekben számolnak be hasonló esetekről, ezek közül Londonból R. Williamnek és a Párizsban élő tanítványának, J. L. Alibertnek a munkái emelhetők ki 1818-ból; az utóbbi kutató nevéhez fűződik a lineáris scleroderma első leírása is. 1863-ban M. Raynaud írta le először a betegséghez csatlakozó abnormális vasoconstrictio jelenségét egy eset kapcsán (1). Az 1800-as évek végére már több, mint 500 sclerodermás betegről számol be az orvosi irodalom, majd az 1900-as évek kezdetén egyre nagyobb figyelem irányult a szisztémás sclerosishoz társuló egyéb betegségekre, így született a kollagén betegség elnevezés. Később, 1953-ban P. Klemperer azonban óva intette a szakmabelieket attól, hogy mindenféle rejtélyes betegségre válogatás nélkül használják ezt az összefoglaló terminológiát.

Még egy kiváló festőművész, a német származású Paul Klee neve fonódott össze szorosán a betegség történetével. A művész naplója, levelezései és személyes feljegyzései alapján később egyértelművé vált, hogy ő maga is sclerodermás volt. A szakértők elemzése alapján a festő betegsége nagy hatással volt a művész alakábrázolására, színvilágára, és alkotói termékenységére (2).

A szisztémás sclerosis (SSc) a szisztémás autoimmun betegségek közé tartozó ritka betegség, melynek 2 fő formáját különítjük el, a diffúz cutan szisztémás sclerosis (dcSSc) és a limitált cutan szisztémás sclerosis (lcSSc). Ez a két csoport mind a klinikai tüneteket, mind pedig a prognózist tekintve is alapvetően eltér egymástól. Prevalenciája 4-126/1 000 000, azonban az előfordulási gyakoriság megítélése nehéz, mert sok esetben egyáltalán nem, vagy későn ismerik fel a betegséget. Saját hazai vizsgálatok is ezt erősítették meg, 91/100 000 prevalenciaértéket igazolva. Jellemzően a nők

megbetegedése, 6:1 arányú női dominancia figyelhető meg, ugyanakkor a dcSSc-ben a nemek aránya egyenlő. Az első tünetek a 40-es életévekben jelennek meg (3-5).

1.2. Etiopatogenezis

Az etiológia igen komplex, teljes egészében ma sem ismert, az azonban bizonyos, hogy a betegség multifaktoriális eredetű. A patogenezisnek három alapvető lépése van; a *vascularis eltérések*, az *immunrendszer* kóros reakciója, valamint a *fibrosis* kialakulása. Azért is tartom fontosnak, hogy ezekről részletesebben szóljak, mert a klinikai jellemzők is ezek függvényében alakulnak, illetve az újabb terápiás lehetőségek is a patogenetikai lépcső egyik, vagy több láncszeme ellen irányulhatnak.

1.2.1. Genetikai eltérések

A genetikai tényezők szerepét háromféle modell segítségével ismerhetjük meg. Az egyik lehetőség a familiáris SSc tanulmányozása, azonban ez a ritkasága miatt nehezebben elérhető terület. Az állatmodellek, valamint a gén polimorfizmusok vizsgálata viszont nagyon ígéretes eredményekkel kecsegtet az utóbbi időben.

A betegség konkordanciája ikreknél alacsony rátát mutat, kevesebb, mint 5%. Ausztráliában és az USA-ban végzett nagy kohorsz vizsgálatok alapján SSc-s betegek családjában 1,4 és 1,6 %-ban jelent meg a betegség az elsőfokú rokonok körében, míg az átlagpopulációban mindössze 0,026% a gyakorisága (6). Ezek alapján a pozitív családi anamnézis az egyik legerősebb rizikófaktora a szisztémás sclerosis kialakulásának az első fokú rokonok körében.

Számos állatmodell létezik, de valójában egyik sem alkalmas önmagában arra, hogy az összes patogenetikai eltérést reprodukáljuk. Ezek közül a leggyakrabban emlegetett a vastag bőrű egér (tight skin mouse 1- Tsk 1), a bleomycin indukált fibrosis egerekben, és az UCD 200 csirke modell (7-8).

Az elmúlt 15 évben nagy nemzetközi vizsgálat keretében több száz családban testvérpároknál a teljes genom feltérképezésével azonosították a betegséghez asszociált genetikai lokuszokat. A legmagasabb prevalenciát egy genetikailag izolált populációban, az amerikai Cochtaw indiánok között lehet megfigyelni. Ennek hátterében a fibrillin gén mutációja áll, mely a 15-ös kromoszómán helyezkedik el (9). Egyéb, az extracelluláris

mátrix excesszív felszaporodásában szerepet játszó gének a transzformáló növekedési faktor- β (TGF- β), és a Smad7 gén, a sclerodermához asszociált pulmonalis fibrosisban a fibronektin gén, az IL-8 és az IL-8 receptor gének polimorfizmusa, míg pulmonalis hypertóniában szintén a TGF- β receptorcsaládba tartozó gének mutációjának van szerepe (10).

Az MHC gént tekintve a scleroderma specifikus autoantitestek és az egyes HLA – haplotípusok között a legegységelműbb az asszociáció. Az anticentromer autoantitest (ACA) a HLA-DRB1*01, a -DRB1*04, a -DRB1*08 és a HLA-DQB1*0501 hordozással (11), az antitopoizomeráz (anti-Scl70) pozitivitás pedig a HLA-DQB1, -DPB1*1301, és a -DRB1*01 szekvenciával mutat összefüggést (12). Ezek az immunogenetikai összefüggések a T-sejtes immunválasz szerepére világítanak rá.

Az egyik legérdekesebb patogenetikai kutatás a foetomaternalis microchimerizmus vizsgálata. Ennek lényege, hogy azok a magzati eredetű progenitor sejtek, melyek az MHC II haplotípusban az anyához képest kevés eltérést mutatnak, hosszabb ideig jelen vannak az anya keringésében, a bőrben és a tüdőben is. Ez pedig az anyai szervezetben egy graft-versus-host reakcióhoz hasonló tüneteket provokál (13).

1.2.2. Környezeti ártalmak és infektív ágensek

A genetikai tényezőkön túl a betegség patogenezisében különös hangsúlyt kapnak a környezeti ártalmak. A szerves oldószerek (toluol, benzol) provokáló hatása bizonyított, hazánkban ez különösen gyakori. Valószínű a vinil-klorid és egyes gyógyszerek szerepe a betegség kialakulásában (14-15). A szilikon mellimplantátum beültetésen átesett betegek körében gyakrabban detektáltak nukleáris komponensek elleni autoantitesteket, és néhányuknál kötőszöveti betegség alakult ki, leggyakrabban scleroderma (16). Egyéb fizikai behatások szerepét is vizsgálták, a vibráció, trauma, immobilizáció, irradáció hatásáról ellentmondó adatok vannak.

A vírusok közül a human CMV-t hozzák összefüggésbe a betegséggel. A CMV ellenes autoantitestek gyakorta kimutathatóak sclerodermás betegek szérumában (17). A vírusfertőzéssel együttjár egy kötőszöveti növekedési faktor (CTGF) fokozott termelése is, mely szintén fibroblast aktiváción keresztül fokozott kollagéntermelést idéz elő (18).

1.2.3. A patogenetikai triász: vasculopathia, autoimmunitás és fibrosis

1.2.3.1. Obliteratív vasculopathia

A SSc patogenezisében legkorábban jelentkező, elsődleges jelenség az endothelialis lézió, sérülés létrejötte. Kiváltó okaként citotoxikus T-lymphocyták és NK sejtek által termelt szerin proteázok, endothel sejt ellenes autoantitestek, vasculotrop vírusok, inflammatorikus citokinek, vagy ischaemia, reperfúzió következtében termelődő reaktív oxigéngyökök szerepelhetnek (19). A sérülés következtében az endothelialis sejtek aktiválódnak, megváltozik a kapilláris permeabilitás, a VCAM-1 és az E-szelektin (ELAM-1) expressziója fokozódik, a thrombocyt funkció megváltozik és az egyensúly a fibrinolitikus folyamatok felé tolódik el (20). Az aktivált endothelsejtek által termelt endothelin - vasoconstrictor hatása mellett - a leukocyt adhézióban, vascularis simaizomsejt proliferációban, és a fibroblast aktivációban is szerepet játszik. A microvascularis sérülést a remodelling során az érfali intima és a media hypertrophiája követi, majd az adventitia fibrosisa. Ezek a folyamatok az ér lumenének progresszív szűküléséhez, később elzáródásához vezetnek. Ha mindezekhez hozzátesszük azt, hogy az endothelialis sejtek apoptózisa is zavart szenved, érthető lesz, hogy a microvasculatura többlépcsős károsodása, majd a keringés hiánya következtében létrejövő szöveti hypoxia milyen súlyos szervi károsodásokat idézhet elő (21-22).

1.2.3.2. Autoimmunitás

A természetes és az adaptív immunitás egyaránt szerepet játszik a SSc patogenezisében. A korai betegség szakban az érintett szövetekben és a perifériás vérben is leukocyt-aktiváció figyelhető meg. Ezek döntően CD3⁺ és CD4⁺ T-sejtek, melyek CD45, IL-2 receptor és HLA-DR expressziót mutatnak, valamint kemokinek szekretálnak (23). A fibrosis patogenezisének állatmodelles vizsgálataiban egyértelmű adatok állnak rendelkezésre arra nézve, hogy a Th1 és Th2 sejtek közötti egyensúly megbomlik. A SSc-s betegek körében a perifériás vérben lévő leukocyták, a bőrbiopsziás mintákból nyert CD4⁺ T-sejtek, és az alveolaris CD8⁺ sejtek egyaránt Th2 típusú citokinek termelnek túlsúlyban (24).

Nemcsak a celluláris, hanem a humorális immunválasz eltéréseinek is jelentős szerepe van az SSc patogenezisében. A legjellemzőbb, hogy a sclerodermás betegek szérumában magas specificitású autoantitesteket lehet kimutatni. Antinukleáris

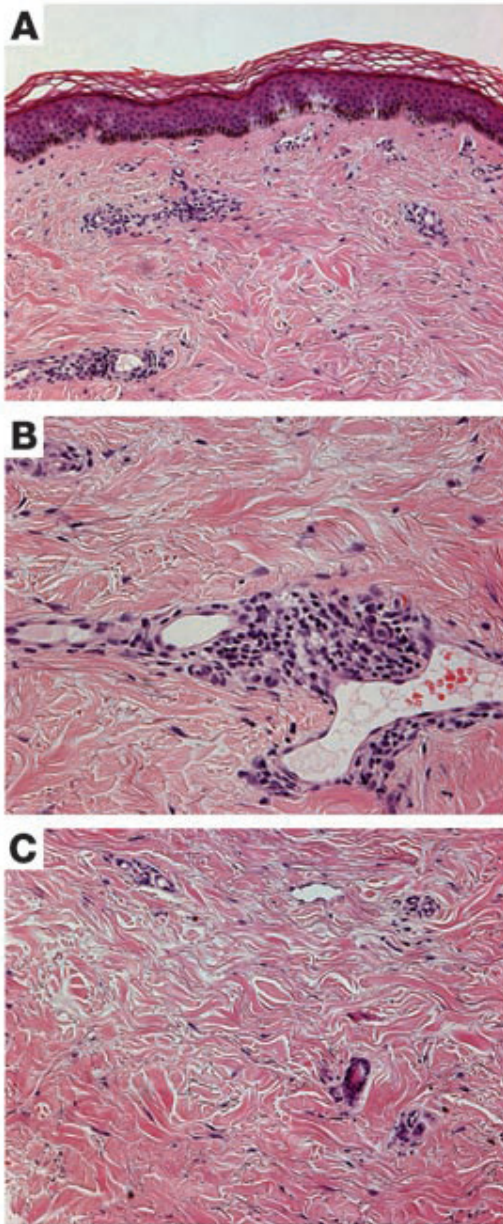
autoantitestek 80-95%-os gyakorisággal fordulnak elő a kórképben. Az Scl70 autoantitest a DNS topoizomeráz I enzim ellen irányul, és leginkább dcSSc-ben jellemző, csakúgy, mint a nukleoláris autoantitestek közül az anti-RNS polimeráz I-III, és antifibrillarin autoantitestek. Az anticentromer autoantitest pedig az lcSSc csoportban fordul elő (3, 25). Overlap szindrómákban vagy esetenként anélkül is további antitestek jelenléte figyelhető meg. Az anti-PM-Scl, vagy ritkábban az anti-Ku antitest polymyositis-scleroderma, míg az anti SS-A, SS-B antitestek a Sjögren-szindrómával való társult esetek jellemzője (3).

Az autoantitest termelés mechanizmusát illetően többféle magyarázat létezik; a molekuláris mimikri jelensége, krónikus B-sejtes hiperreaktivitás, vagy az autoantigénként szereplő peptidek fokozott expressziója állhat fenn. Az elmúlt évek vizsgálataiból kiderül az is, hogy bizonyos antitesteknek közvetlen szöveti károsító hatásuk van azáltal, hogy a fibroblastokat és az endothelialis sejteket aktiválják. Bár a B-sejtek jelenléte nem annyira prominens az érintett szövetekben, a keringő CD95⁺ és CD19⁺ memória B-sejtek krónikus aktivációja figyelhető meg sclerodermában. A B-sejtek nemcsak az általuk termelt autoantitestek termelése révén, hanem az általuk termelt interleukinok, pl. IL-6 segítségével direkt fibroblast stimuláció útján járulnak hozzá a fibrogenézishez (26-28). Tehát a B-sejtek patogenetikai szerepére vonatkozóan is egyre több adat van a birtokunkban, mely a jövőben talán egy lehetséges támadáspont lehet a gyógyszeres kezelés számára.

1.2.3.3. Fibrosis

A kollagénben gazdag extracelluláris mátrix progresszív strukturális átrendeződése következtében (1. ábra) az érintett szerveknél a szerkezeti eltérések mellett funkcionális eltérések is jelentkeznek. A bőrben, tüdőben, gastrointestinalis traktusban, szívben, inaknál és ízületi szalagoknál, endokrin szerveknél a legprominensebb a folyamat, de egy diffúz perivascularis fibrosis is jelen van (29). Az említett szervek fibroticus károsodása az, amely nagyrészt felelős a scleroderma morbiditásáért és mortalitásáért.

Az extracelluláris mátrix a celluláris elemeken kívül kollagént, proteoglikánt, fibrillint, és adhéziós molekulákat tartalmaz. Ezekon kívül számos olyan növekedési faktor (pl. TGF- β és CTGF) rezervoárjaként is szolgál, melyek a mesenchymális sejtek differenciációját, funkcióját befolyásolják. A legfontosabb ECM komponens, a kollagén, mely a szövetek differenciációjában, a szervek fejlődésében és növekedésében alapvető jelentőségű (30).



1. ábra: Gyulladás és fibrosis szövettani képe sclerodermás bőrben (HE festés, A-C: 100x, B: 200x (dr. John Varga anyagából)

(A) Korai, diffúz cutan SSc, mérsékelt fibrosis a felső dermis rétegében és a dermo-epidermalis junctionál. A keratinocyták hypertrophiája mellett elvékonyodott epidermis, melyben a reticularis struktúra károsodott.

Gyulladásos sejtes infiltráció látható a dermisben és a dermo-epidermalis junctionál, túlnyomó részt a kis erek körül.

(B) Korai, diffúz cutan forma, kifejezett dermalis mononuclearis sejtes infiltrációval. Perivascularisan monocyta és aktivált lymphocytaszaporulat, perivascularis fibrosis, pericyták és az érstruktúra dezintegrációja.

(C) Fibrosis, kollagén szaporulat, a dermis megvastagodásával. Az egész dermalis rétegre kiterjedő sűrű kollagénrost depozíció mellett a microvasculatúra és a dermalis struktúra szinte teljesen eltűnik.

A kollagén proteinek kódoló gének expresszióját különböző transzkripciós faktorok regulálják, ilyen stimuláló faktorok az SP1, Smad3, ETS1 és a CCAAT-kötő faktor, ugyanakkor az SP3, C-KROX, FLI1 gátolják azokat (31). A fokozott génexpresszió mellett a fibroblast aktivációban egyéb faktoroknak is szerepe van. A thrombocyták, endothelialis és epithelialis sejtek által termelt szolubilis mediátorok a fibroblastok körül egy olyan megváltozott mikrokörnyezetet teremtenek, mely lehetővé teszi számukra, hogy még több kollagént termeljenek, növekedési faktorokat és citokineket szekretáljanak, és kontraktilis myofibroblastokká differenciálódjanak (32).

A TGF- β jelátviteli útvonal is igen intenzív kutatások tárgyát képezi. A TGF- β a mesenchymalis sejteken lévő TGF- β RII receptorhoz kötődve intracelluláris transzdukciós kaszkád – melynek fő elemei a Smad proteinek - beindításával bizonyos gének expresszióját fokozza (33-34). Bár a Smad útvonal tűnik legfontosabbnak a fent részletezett történésekben, egyéb proteinkinázok (MAPKs p38, JNK), lipidkinázok (PI3K), és a tirozin kináz c-ABL-nek is fontos szerepe van a TGF- β indukcióban (35).

Végül léteznek beépített endogén fibrosist gátló mechanizmusok is, melyek zavara szintén szerepet játszik a kóros folyamatok beindításában. A Th1 citokinek prototípusa az IFN- γ , mely gátolja a fibroblast proliferációt, azok myofibroblastokká való differenciálódását, és a kollagénszintézisben résztvevő gének expresszióját is (31, 36). A fibroblastoknak is vannak saját endogén szuppresszor molekuláik, ilyen a Smad7, mely csökkenti a TGF- β által stimulált válasz intenzitását és időtartamát (37). Egyéb intrinsic kollagénszintézis gátló molekulák a PPAR- γ , p53 és a RAS (38-39).

A fibrosis folyamatának sejtszintű tanulmányozása, apró részletekig történő megismerése azért döntő fontosságú, mert a szisztémás sclerosis kezelésében jelenleg alkalmazott – döntően immunszuppresszív – szerek kevés, vagy semmilyen hatással nem rendelkeznek a fibrotikus folyamat megállítására, vagy lassítására, így a betegség oki terápiájára sincs egyelőre lehetőség.

1.3. A szisztémás sclerosis klinikuma

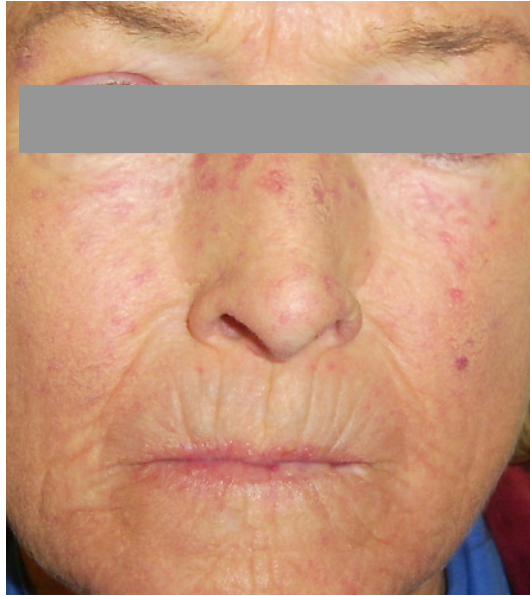
1.3.1. Bőrérintettség

Az ujjak bőre vastagabbá, feszesebbé, nehezebben elemelhetővé válik, sclerodactylia alakul ki. A bőr feszsége határt szabhat a mozgékonyaságnak, különösen a kezujjakon, ahol flexiós kontraktúrák alakulhatnak ki (2. ábra). Ez egyben az egyik legjelentősebb tényező a betegek életminősége szempontjából is. A betegség kezdete utáni néhány évben a bőr tovább vastagszik, majd a vastagodás enyhülhet azt a látszatot keltve, mintha a bőr puhábbá válna. Valójában a kollagén lerakódása továbbra is fokozott marad, de a gyulladásosejtes beszűrődés enyhül. Ezt követően a bőrsorvadás dominál a bőrfüggelékek pusztulásával (3, 5, 40). Proximalis érintettségről akkor beszélünk, ha a sclerodermás bőrtünetek a metacarpophalangealis vonaltól proximálisabban is észlelhetőek. A bőrérintettség az acrális részeken szinte minden betegen jelen van (acrosclerosis), elsősorban a fülön, orron és a száj körül (perioralis sclerosis), a

szájapertura csökkenésével. Ha a végtagok proximalis része és/vagy a törzs bőre is érintett, akkor diffúz cutan szisztémás sclerosisról (dcSSc) van szó, mely általában súlyosabb lefolyású, a belső szervek tünetek hamarabb jelentkeznek ezeknél a betegeknél. A teleangiectasiák jelenléte inkább a limitált cutan formában, a kézen, arcon és a szájnyálkahártyán gyakoribb (3. ábra). Ezek kitágult postcapillaris venulák, melyek a dermis papillaris és reticularis felületi rétegében találhatóak. Az involvált bőrön hypohyperpigmentáció alakulhat ki. Az ischaemia, ismétlődő mikrotraumák, késleltetett sebgyógyulás miatt ujjbegyulcusok alakulnak ki, melyek sok esetben csillag alakú hegekkel gyógyulnak, súlyosabb esetben fekélyek, gangraenák jelentkezhetnek, ez utóbbiak különösen az anticentromer antitest pozitív esetekben és dcSSc-ben gyakoriak (41). A subcutan calcinosis nem más, mint hidroxipatit kristályok lerakódása a subcutisban, mely lehet körülírt, vagy diffúz, és általában az ízületek környékén helyezkedik el lcSSc-ben.



2. ábra: Sclerodactylia, az ujjak flexiós contracturája sclerodermában



3. ábra: Teleangiectasiák az arcon és perioralis sclerosis

1.3.2. Mozgásszervi tünetek

A mozgásszervi eltérések gyakoriak a betegek körében; polyarthralgia sűrűn látható, de valódi polyarthritis ritkábban fordul elő, inkább a diffúz formában korai tünetként (42). Ilyenkor juxtaarticularis erosiók a DIP ízületekben jelentkezhetnek, ellentétben a rheumatoid arthritissel (RA). A SSc-RA overlap szindróma jellegzetessége, hogy mindkét betegség kritériumtünetei egyszerre teljesülnek. Mivel saját beteganyagunkban is vizsgáltuk ennek a ritka entitásnak a klinikai és immunológiai jellemzőit, az eredményeinkről a dolgozat egy későbbi fejezetében számolok be.

Az ujjak flexiós kontraktúrájáról már említést tettem előzőleg, ez az inak és ízületi tokok fibrosisával függ össze. A diffúz cutan formában késői tünetként vagy elhanyagolt állapotban igen súlyos ízületi deformitások, többszörös kontraktúrák jöhetnek létre, melyek megelőzésében a gyógytornának van kiemelkedő szerepe.

A végpercek distalis része egyes ujjakon reszorbeálódhat. Az autoamputáció, vagy acralis osteolysis pontos mechanizmusa nem ismert, általában a végperc kifehélyesedése nélkül zajlik le, ritkábban érinthet más csontokat, pl. az állkapocscsontot, vagy a kulcscsontot is.

A vázizmokon polymyositisre emlékeztető szekunder myopathia is jelentkezhet az esetek kb. 10%-ában. Ez a myopathia elsősorban a proximális izomcsoportokat érinti,

különösképpen a vállöv és medence izmainak gyengeségével és atrophijával jár. Valódi scleroderma-myositis overlap szindróma is lehetséges, ilyenkor PM-Scl, vagy anti-Ku antitesteket lehet kimutatni, ugyanakkor a Jo-1 autoantitest általában nincs jelen. A kórkép azért érdemel különleges figyelmet, mert a kezelés különleges kihívást jelenthet az akut szakaszban (3, 5).

1.3.3. Raynaud szindróma

A betegek 90-95%-ánál alakul ki Raynaud-jelenség. Észlelése esetén más betegségeket, kompressziós szindrómákat, vibrációs ártalmat, hiperviszkozitás szindrómát, macrovascularis léziót, és különféle gyógyszerek (pl. béta-blokkolók, bleomycin) mellékhatását kell kizárni. A jelenség kialakulásának oka a vasoconstrictor (endothelin, szerotonin) és vasodilatator (prosztaciklin, nitrogén-oxid, neuropeptidek) anyagok közötti egyensúly megbomlása. A Raynaud-jelenséget mutató sclerodermás betegeken jellegzetes eltérések találhatók a körömszegély kapillármikroszkópos vizsgálatával (43). Sclerodermás betegeknél a kapillármikroszkópos kép súlyossága korrelál a belső szervi érintettséggel, egyes szerzők szerint ezek előrejelzésére is alkalmas a vizsgálat (44).

1.3.4. Belső szervi manifesztációk

A belső szervi tünetek ismerete azért fontos, mert a betegség mortalitásáért döntően ezek felelősek. Így a sclerodermás betegek gondozása mindenképpen egy komplex belgyógyászati-immunológiai szemléletet igényel az orvos részéről, melynek feladata, hogy a megfelelő szűrővizsgálatokkal időben diagnosztizálja a belső szervi eltéréseket. Mivel jelenleg elsősorban csak a belső szervi eltérések kezelésére van lehetőségünk sclerodermában, így a reverzibilis eltérések irreverzibilissé válása előtt korai, agresszív, és tartós kezelésre van szükség a végleges szervi károsodások megelőzése érdekében.

1.3.4.1. Gastrointestinalis tünetek

A gyomor-bél (GI) rendszer érintettsége a betegek 80-90%-ánál jelentkezik, így a tüdő érintettséggel együtt a leggyakoribb eltérés sclerodermában. A betegek 50%-ában jár együtt azonban csak manifeszt klinikai tünetekkel (45). A súlyos, életet veszélyeztető

gastrointestinalis kórképek, mint pl. az intestinalis pseudo-obstructio vagy „görögdinnye gyomor” ritkán, a betegek kevesebb, mint 10%-ánál fordulnak elő (46). A funkcionális és strukturális eltérések létrejöttéért a submucosa fibrosisa, neurogén és myogén károsodások tehetők felelőssé. A GI traktus bármely része érintett lehet. A betegek 20%-ában jelentkezik sicca vagy társuló Sjögren-szindróma. A csökkent nyáltermelés hozzájárulhat a nyelőcső motilitászavara miatt kialakult nyelési nehezítettséghez. A táplálkozást nehezíti a csökkent szájapertúra, valamint az, hogy az ízületi kontraktúrák, fekélyek miatt a betegek az ételeket nehezen tudják megfogni (47).

A nyelőcső a leggyakrabban érintett szerv. A betegek többnyire nyelési nehezítettségről, mellkasi fájdalomról, vagy égő érzésről, regurgitációról számolnak be. Az oesophagus dysmotilitas prevalenciája 20 és 95% között van, a betegség fennállási idejétől, a bőrérzettségtől, valamint az autoantitest profiltól függően (48-49). Típusosan a nyelőcső distalis kétharmada betegszik meg, a perisztaltika meglassult, az alsó nyelőcső sphincter tónusa csökken. A fibrosis következtében jelentős szűkület is kialakulhat, míg a felette lévő szakaszon a pangó ételmaradéktól kitágul a nyelőcső. A diagnózisban a legelterjedtebb módszer a bárium kontrasztanyaggal végzett nyeléses röntgen vizsgálat, de hasznos, könnyen kivitelezhető, non-invazív módszer a nyelőcső scintigraphia is (50). Gastroscopia, indokolt esetben 24 órás pH mérés, nyelőcső manometria is szükségessé válhat. Míg a reflux oesophagitis előfordulása gyakoribb a sclerodermás betegek körében, a Barrett-metaplasia és az adenocarcinoma prevalenciája nem különbözik a GERD-es nem-SSc-s betegektől (51).

A betegek 50%-a panaszkodik postprandiális teltségérzésről, korai jóllakottságról, epigastriális fájdalomról, hányingerről, hányásról, testsúlyvesztésről, puffadásról, és epizódikusan jelentkező hasmenésről, vagy székrekedésről, mely a GI traktus distalis részének érintettségére utal (45). A motilitászavar gastroparesisben nyilvánulhat meg, a vékonybelek területén pedig az intestinalis stasis bakteriális túlnövekedéshez vezet. A bakteriális vékonybélkontamináció, a vékonybél fibroticus beszűrődése, valamint a fibroticus hasnyálmirigy elégtelen működése következtében malabsorptiós szindróma alakul ki. Ezen folyamatok állnak leggyakrabban a hasmenés, fogyás hátterében. A diagnózis egyáltalán nem könnyű, mert a vizsgálatok egy része invazív, illetve költséges, nem elérhető. A felszívódási zavarok általános diagnosztikájában végzett tesztek közül a H_2 kilégzési teszt, d-xilóz, laktóz és laktulóz, valamint Schilling teszt, széklet zsírtartalom meghatározás segíthet, a bakteriális vékonybélkontamináció gyanúja esetén

pedig a legspecifikusabb a jejunumból vett aspirátum tenyésztéses vizsgálata, mely azonban ritkán valósítható meg (52).

Ritkán a bélkacsok nagyfokú dilatációja pseudoobstrukcióhoz vezet, a bélfalon keresztül átszivárgó gáz pedig a peritoneum üregébe hatol (pneumatis intestinalis), és hasi perforáció tüneteit utánozhatja (53). A gyomorban elhelyezkedő ritka vascularis malformációként „görögdinnye gyomor” is kialakulhat, mely a jellegzetes endoszkópos képről kapta a nevét. Ez az eltérés okkult GI vérzés, vagy súlyosabb esetben életveszélyes vérzés forrása is lehet (54). A vastagbélben jellegzetes széles alapú diverticulumok képződhetnek, melyek gyulladása esetén szintén vérzés jelentkezhet. A végbél területén a fibrosis következtében a rectoanal sphincter károsodása figyelhető meg, emiatt széklet inkontinencia alakul ki (55). A limitált scleroderma csoporthoz ritkán primer biliaris cirrhosis társulhat (56).

1.3.4.2. Pulmonalis tünetek

Napjainkban a tüdő érintettsége az egyik vezető halálok sclerodermás betegekben. Két fő patológiai entitás fordul elő: a tüdőfibrosis, melyet rendszerint megelőz a fibrotizáló alveolitis, a másik a pulmonalis hipertonia. A tüdőfibrosis kialakulása hasonlít a más szervekben észlelhető fibrosis kialakulásához, de ismert néhány eltérés. Bizonyos HLA-asszociáció mellett a kiváltó környezeti tényezők, pl. inhalatív úton bejutott szerves oldószerek nagyobb eséllyel provokálnak tüdőfibrosist. CD8-pozitív T-sejtek felszaporodása észlelhető a tüdőben, szemben a bőrrel, ahol a CD4-pozitív T-sejtek vannak túlsúlyban (57-58). A fibrosis dominálón a tüdők basális részein kezdődik, késői következményként pedig a betegek 25%-ában diffúzan kiterjedő eltérések, ún. „lépésméztüdő” képe alakulhat ki. A diagnózisban alapvető a rutinszerűen elvégzett mellkas röntgen vizsgálat, a legszenzitívebb azonban a nagy felbontó képességű HR-CT. A légzésfunkció előrehaladott esetben restriktív ventilációs zavart jelez, ennél sokkal érzékenyebb a szénmonoxid diffúziós kapacitás mérése (DL_{CO}), mely nemcsak az interstitialis eltérések diagnosztikájában hasznos, de a betegség nyomonkövetésében, a progresszió, vagy javulás mértékének megítélésére is (3, 5, 59).

Szemben a tüdőfibrosissal, a primer pulmonalis hipertonia (PAH) leggyakrabban lcSSc-os betegekben fordul elő és vezető halálok sclerodermában. Jelentős pulmonalis fibrosis ezeknél a betegeknél ritka. Erre a kórfolyamatra a kis pulmonalis artériák intimalis fibrosisa, az érfal középső rétegének hypertrophiája, illetve az adventitiális réteg

proliferációja jellemző. Ezen eltérések a gyakran észlelhető in situ trombosis és az érfal fibrinoid necrosis mellett összességében a pulmonalis vascularis ellenállás fokozódásához, hosszú távon jobbszívfél-elégtelenséghez vezethetnek. A patomechanizmusban az endothelin-1 (ET-1) vasoconstrictiót okozó limfokin szerepét kell kiemelni terápiás vonatkozásai miatt (60). A diagnózis során szűrővizsgálat céljából a jobb kamrai nyomás becslésére a doppler echocardiographia jól használható módszer, de a pontos diagnózishoz jobb szívfél katéterezést kell végezni. Ez alapján akkor beszélünk PAH-ról, ha a pulmonális artériás középnyomás (mPAP) értéke nyugalomban meghaladja a 25 Hgmm-t, vagy terhelésre a 30 Hgmm-t, ugyanakkor a capilláris wedge nyomás (PCWP) értéke 15 Hgmm alatt van. A terhelhetőség megítélésére a 6 perces sétatesztet alkalmazzák még szélesebb körben (61).

1.3.4.3. Cardialis tünetek

A cardialis eltérések jelenléte rossz prognosztikai faktor, így itt is fontos, hogy a megfelelő szűrővizsgálatok elvégzésével korai diagnózisra törekedjünk. A cardiovascularis manifesztációk kialakulhatnak priméren a szív érintettsége miatt, vagy egyéb renalis, pulmonalis eltérések következtében. A myocardium érintettsége a túlélés egyik fő meghatározója SSc-ben. A fibrosissal összefüggésben elsősorban a bal kamra diastolés funkciója károsodik, valamint változatos ingervezetési-ingerképzési zavarok léphetnek fel, melyek akár hirtelen halált is okozhatnak. Ezek diagnosztizálására Holter monitorozással van lehetőség, melynek során a leggyakoribb a supraventricularis ritmuszavarok, extrasystoliák észlelése (3, 5). Myocarditis az esetek egy részében aszimptomatikusan zajlik, ún. „silent” myocarditis formájában, ennek kimutatására alkalmas módszer a gallium-67-citráttal végzett myocardium szcintigráfia (62).

A pericardialis érintettség gyakori, de csak mindössze a betegek 20%-ánál diagnosztizáljuk, a boncletek alapján viszont 50%-os az előfordulása. A pericarditis fibrines, általában kevés pericardiális folyadékkal jár. Ritkán alakul ki masszív, tamponádot okozó folyadékgyülem, inkább dcSSc-s betegeknél figyelték meg antikardiolipin autoantitest pozitivitással összefüggésben (63).

A coronariákat is érintő vasculopathia miatt a SSc-s betegekre fokozott cardiovascularis morbiditás és mortalitás jellemző. Korai endothel diszfunkció mellett az atherosclerosis jelei is megfigyelhetők (64). A macrovascularis betegségről saját vizsgálataink kapcsán részletesebben szó lesz.

1.3.4.4. Renalis tünetek

A klinikailag manifeszt sclerodermás vesebetegség a dcSSc altípusban fordul elő gyakrabban, a betegség első éveiben. A scleroderma renalis krízis az életet veszélyeztető állapot, mely malignus hypertóniával, gyorsan progrediáló azotaemiával jár. Rossz prognózisú, és sajnos a széles körben alkalmazott ACE gátló terápia mellett is magas a morbiditása és mortalitása. A közepes, vagy nagy adagú kortikoszteroid kezelésnek provokáló hatása van, idősebb korban pedig intercurrents infekciók, cardialis decompensatio, vagy minden olyan tényező (pl. gyógyszer mellékhatás) elősegítheti a kialakulását, mely csökkenti a vese vérátáramlását (3, 5, 57).

1.3.4.5. Egyéb szervek eltérései és társult betegségek

A SSc egyéb szerveket ritkán érint. Bár a központi idegrendszeri elváltozások hiányoznak, autonóm neuropathia a legtöbb betegnél megfigyelhető. Ezek cardialis, gastrointestinalis tünetek formájában jelentkeznek (65). A perifériás neuropathia leggyakoribb formája a trigeminus neuralgia, mely egyre fokozódó fájdalmat, zsibbadást okozhat. Malabszorpciós szindróma esetén kialakult súlyos B12-vitamin hiány következtében szintén progresszív neuropathia jelentkezhet a perifériás érzőidegeket, és a gerincvelő hátsó és oldalsó kötegét érintve. Szöveti fibrosissal és vascularis léziókkal járó idegérzékenység („nerve entrapment” szindróma) is közöltek az irodalomban (66). Az endokrin szervek fibrosisa megnyilvánulhat az egyes szervek csökkent működésében pl. hypothyreosis, de ezek gyakoriságára nincsenek nagy multicentrikus adatok.

Sclerodermás betegekben gyakoribb a fertilitási zavar, a spontán abortus, koraszülés vagy kissúlyú újszülött. A terhesség maga nem rontja a betegség lefolyását, de súlyosbíthatja a már meglévő cardialis, gastrointestinalis tüneteket (67). A malignus betegségek előfordulása 2,1-szer magasabb a vártnál, egyértelmű a tüdő carcinomák nagyobb előfordulási aránya, de a lymphomák is gyakrabban társulnak SSc-val (68).

1.4. A szisztémás sclerosis diagnosztikája

A SSc diagnosztikai kritériumait az Amerikai Reumatológiai Kollégium (ACR) dolgozta ki (1. táblázat).

1. táblázat. A SSc ACR diagnosztikus kritériumai

Major kritérium

Proximalis scleroderma

Minor kritériumok

Sclerodactylia

Ujjbegyatrophia és csillag alakú hegek

Bilateralis basalis pulmonalis fibrosis

A SSc diagnózisához 1 major, vagy 2 minor kritérium teljesülése szükséges.

A gyakorlatban két fő formáját különítjük el a betegségnek, melyek klinikai sajátosságai jelentősen eltérnek egymástól. A diffúz cutan (dcSSc) formában proximalis bőrérintettség van, a végtagok proximalis része és a törzs bőre is érintett. A Raynaud-szindrómára jellemző tüneteket a bőrelváltozások általában egy éven belül követik. A kórkép belső szervi tünetei is korábban jelentkeznek, általában gyorsabban progrediálnak. Anti-centromer antitest jelenléte nem jellemző, míg a betegek 30%-ában anti Scl-70 antitestek észlelhetők. A limitált cutan (lcSSc) formában a Raynaud-szindróma jóval korábban kezdődik, akár évtizedekkel is megelőzheti a belső szervi tünetek jelentkezését. A bőrtünetek acralisan láthatóak, gyakoribb a teleangiectasia és a subcutan calcinosis jelenléte. A régebbi CREST szindróma elnevezés (calcinosis, Raynaud jelenség, oesophagus dysmotilitás, sclerodactylia, teleangiectasia) a lcSSc-s betegekre jellemző, általában lassan progrediáló forma (3, 5, 41). Vannak ritka, lokális scleroderma formák, melyek a nem teljesítik a betegség ACR kritériumrendszerét, de a jellegzetes bőreltérések miatt mégis ebbe a csoportba soroljuk őket. Ilyen a lokalizált scleroderma, a morphea, vagy annak generalizált formája. Ez utóbbi lilás gyűrűvel körülvett elefántcsontszínű plakkok formájában jelenik meg, majd későbbi stádiumban atrophizál ez a bőrterület, pigmentzavarok jelentkezhetnek. A betegeket évente egy alkalommal elegendő követni, belső szervi tünetek jelentkezése ritka (69). Szintén ritka scleroderma forma a scleroderma sine scleroderma, ahol nincsenek sclerodermás bőrtünetek, azonban a belső szervi manifesztációk, vascularis eltérések és szerológiai paraméterek jelen vannak (70).

A diagnosztika alapvető eleme a bőrfolyamat igazolása, mely alapvetően a fizikális vizsgálat alapján történik. Kétes esetben bőrbioptiás mintavétel erősítheti meg a diagnózist. A bőrtünetek mellett a kapillármikroszkópos vizsgálattal kimutatott „scleroderma mintázat” (scleroderma pattern), a specifikus autoantitestek kimutatásának van jelentősége, melyekről egy korábbi fejezetben már részletesen volt szó (3, 25, 43).

1.5. A szisztémás sclerosis kezelése

Az alapbetegség oki kezelésére valódi betegségmódosító terápia (disease-modifying drug) nem áll rendelkezésünkre. A SSc kezelésében cél a patogenezisben szereplő három tényező befolyásolása.

1.5.1. Vascularis terápia

A vascularis tünetek, azaz a Raynaud-szindróma, kritikus ujj-ischaemia és belső szervek vasculáris szövődményeinek (pl. scleroderma renalis krízis, pulmonalis hypertonia) kezelésére elsősorban vasodilatator hatású gyógyszereket használunk. Első vonalbeli kezelésben Ca-csatorna blokkoló, ACE-gátló vagy angiotenzin receptor blokkoló (ARB) terápia jön szóba (71-72). SSc-ban jelentkező súlyos Raynaud-szindróma, digitalis fekélyek és III-IV NYHA stádiumú PAH esetén hatékony vasodilatator kezelés a prostanooidok, prostacyclin analógok alkalmazása, a NO lebontásában részt vevő foszfodieszteráz enzim gátlása (sildenafil, tadalafil, vardenafil), vagy az ET-1 receptor antagonisták közül a bosentan, illetve újabb generációs variánsok a sitaxsentan és ambrisentan (73-74).

A vascularis tüneteket javító egyéb kezelések a vörösvértestek flexibilitását fokozó pentoxifyllin csökkenti a Raynaud-szindróma tüneteit (75).

Jól ismert a statinok szerepe a hypercholesterinaemia kezelésében, valamint a II. típusú diabetes kezelésében alkalmazott PPAR γ agonista inzulinérzékenyítő thiazolidinedionoknak. Ezek számos egyéb hatással is bírnak. Javítják az endothel dysfunciót, csökkentik a sejtproliferációt, fokozzák a fibroblast sejtek és vascularis simaizomsejtek apoptosist, csökkentik az ACE aktivitást, gátolják az ET-1 termelődését és az I. típusú kollagén szintézisét. Ezek alapján nemcsak a patológiás vascularis folyamatokat képesek javítani, ami alapvető sclerodermában, hanem fibrosis gátló hatásuk

is kihasználható. Így a statin terápia gyakorlatilag része lehet az SSc-s betegek kezelésének (76-77).

A vascularis terápia nem farmakológiai része a dohányzás abbahagyása, a hidegtől való óvakodás és védelem, a kezek melegen tartása, ritka esetekben sebészi symphatectomia jöhet szóba.

1.5.2. Immunszuppresszív kezelés

Immunszuppresszív kezelést (cyclophosphamid, azathioprin, MTX) alkalmazunk pulmonalis fibrosis, alveolitis, gyors progressziójú bőrtünetek, vagy társuló overlap szindrómák, vasculitis esetében. Az antifibrotikus terápiára vonatkozó eredmények egyelőre kétségesek, igazán hatékony gyógyszer nem áll rendelkezésünkre. Az egyes betegek terápiás tervének felállításakor általában kombinált kezelési stratégiát alkalmazunk. Korai dcSSc beteg esetében jön szóba immunszuppresszív kezelés, késői stádiumban inkább antifibrotikus kezelés. Mind a dcSSc-t mind a lcSSc-t érintő vascularis károsodás miatt a vascularis terápia a betegség teljes tartama alatt indokolt (3, 5).

1.5.3. Anti-fibroticus kezelés

A SSc tüneteinek a progresszióját elsősorban a fokozott fibrosis eredményezi. A fibrosis gátlásával lassítható a betegség progressziója. A gyakorlatban alkalmazott, kontrollált vizsgálatokban igazolt hatékonyságú gyógyszer nem áll rendelkezésre. A növényi alkaloida halofuginon experimentális modellekben hatékonynak látszik, humán adat kevés áll rendelkezésre. A molekula a leghatékonyabb fibrotikus faktor, a TGF- β útvonal gátlása révén hat. Ígéretes lehet még az imatinib mesylate tyrosin kinase gátló, mely csökkenti a fibrosist a fibroblastok TGF- β által stimulált kollagén és fibronectin 1 termelés gátlása révén (78).

1.5.4. Egyéb terápiás lehetőségek

A TNF- α gátlók (infliximab, etanercept, adalimumab) elfogadott biológiai terápiás lehetőségek a RA terápiájában. Hasonlóképpen hatékonyan alkalmazták SSc-RA overlap

betegekben, illetve kevés betegnél sclerodermás tüdőmanifesztáció és pulmonalis hypertonia eseteiben. A betegeknél a kezelés hatására a progresszió megállt, a belső szervi tünetek stabilizálódtak. Egyéb biológiai terápiákkal (pl. rituximab) jelenleg folynak vizsgálatok (79).

Korai, dcSSc esetében, ahol a betegség progressziójának a rizikója kifejezetten magas és ez alapján rossz a beteg életkilátása, autológ haematopoetikus őssejt transzplantáció ajánlható szigorú kritériumok alapján (80).

1.5.5. Belső szervi tünetek kezelése

A betegség alapfolyamatában résztvevő tényezők befolyásolása mellett szükséges az egyes szervi tünetek kezelése, aminek hatékonyságához szoros multidiszciplináris együttműködésre van szükség a különböző szakmák között, a szervi érintettségnek megfelelően. Az SSc kezelésére vonatkozóan az elmúlt évben készült el az EULAR (European League Against Rheumatism)/EUSTAR (EULAR Scleroderma Trials and Research) ajánlása, ami az SSc kezelésére vonatkozó, evidenciaként alkalmazható irodalmi adatok teljes körű áttekintésén alapszik (81). Mivel a vascularis- és bőrtünetek, PAH kezelésének irányelveit fentebb már részleteztem, még néhány fontosabb pontot emelek ki. A klinikai tünetként jelentkező ritmuszavarok, ingerületvezetési zavarok, szívelégtelenség, pericarditis kezelésében az egyéb betegségekben is alkalmazott megfelelő cardialis terápia szükséges. A gyakori gastrointestinalis traktus érintettségének kezelésére sem áll rendelkezésünkre oki terápia. A gyakorlati tapasztalatok alapján a sclerodermás betegek protonpumpa-gátló (PPI) kezelése javítja a reflux tüneteit, megelőzi az oesophagus ulceratiót és strictura kialakulását. Hasonlóan gyakorlati tapasztalat alapján a vékony- és vastagbél hypomotilitas, pseudoobstructio, dysphagia tünetei esetén prokinetikus gyógyszerek alkalmazása javasolt (domperidone, metoclopramid, octreotide, erythromycin). Malabsorptiót okozó bakteriális túlnövekedésben hasznos az antibiotikum kezelés (kinolonok vagy amoxicillin-klavulánsav). Malnutritio fennállásakor orális tápszerek, vitaminpótlás vagy súlyos esetben parenterális táplálás lehet indokolt.

Végül a beteg sikeres kezeléséhez és vezetéséhez mindenképpen indokolt a beteg megfelelő felvilágosítása, képzése.

1.5.6. A terápia hatásának leérése, prognózisfelmérés

A betegség prognózisának és a kezelés eredményességének a megítélése diffúz cutan érintettségénél a bőrpontszám és a szervi tünetek egyes paramétereinek a változásán alapszik. Összességében megfigyelhető, hogy a belső szervi tünetek súlyossága párhuzamosan változik a bőrtünetek kiterjedésével, így a bőrpontszám mérése (modifikált Rodnan skin score) megfelelő támpontot adhat. Diffúz formában az aktivitást jelezheti a gyorsult We érték és magas CRP (egyéb okok kizárása mellett). A beteg követésére használható a SHAQ index (scleroderma health assessment questionnaire), a HAQ-DI (health assesment questionnaire disability index), vagy a Medsger-féle súlyossági skála (82).

2. Célkitűzések

A DEOEC III. sz. Belgyógyászati Klinikáján illetve Reumatológiai Tanszékén több évtizede folyik SSc-s betegek gondozása, kezelése. Jelenleg mintegy 350 főre tehető a gondozott betegek száma. Jómagam 2000-ben kerültem kapcsolatba rezidensként a klinika reumatológiai munkacsoportjával és kapcsolódtam be a sclerodermás betegek ellátásába, a kutatásba és oktatásba. Később az EUSTAR nemzetközi fiatal scleroderma kutatók munkacsoportjának tagja lettem.

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

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

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

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

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

3. Betegek és módszerek

3.1. Vizsgálati betegpopulációk

3.1.1. *Gastrointestinalis érintettség vizsgálata*

A DEOEC III. Belklinika Reumatológiai Tanszékén 1994 és 2004 között gondozott SSc-s betegek adatait tekintettük át. Az adatgyűjtéshez igénybe vettem az írásos és számítógépes dokumentációkat: ambulánslapokat, kórlapokat, zárójelentéseket és a Medsolution egészségügyi informatikai programrendszert. Az adott időszakban összesen 246 beteg adatai álltak rendelkezésre. A SSc diagnózisa az ACR diagnosztikus kritériumrendszere alapján történt (1. táblázat). Rögzítettük a betegek nemét, életkorát, diagnózisuk időpontját, a betegség formáját, különböző klinikai (Raynaud-szindróma, bőrtünetek, tüdőérintettség, cardialis eltérések, vesemanifesztációk és a gastrointestinum egyes szakaszainak érintettsége) jellegzetességeit, a betegeknek a fenti eltérésekkel összefüggésben jelentkező panaszait, és az egyéb szerológiai (anti-Sc170 antitest, anticentromer antitest, antinukleáris autoantitest, antimitokondriális autoantitest (AMA), máj-vese mikroszóma elleni autoantitest (LKM)) leleteket. A szerológiai módszerek részletes leírása a fejezet végén található.

A betegek kivizsgálásakor a 2. táblázatban részletesen leírt fizikális diagnosztikai, laboratóriumi, képalkotó, endoszkópos és kórszövettani eljárásokat alkalmaztuk. A diagnózis felállításához nem előre meghatározott vizsgálati protokollt alkalmaztunk, hanem a költség-hatékonyságot, non-invazivitást figyelembe véve végeztünk szűrővizsgálatokat, és természetesen a beteg panaszait figyelembe véve szükség szerint további széles körű diagnosztikus vizsgálatokat. Minden beteg esetében történt bárium kontrasztanyagot nyeletéses röntgen vizsgálat, 146 beteg esett át felső panendoscopos vizsgálaton a GERD, gastritis, duodenitis, ulcus gyanúja miatt. A Helicobacter fertőzést gyors ureáz teszttel, szövettani vizsgálattal és szerológiai vizsgálattal diagnosztizáltuk. A colon és anorectum eltéréseinek vizsgálatára colonoscopos vizsgálat, irrigoscopia, limitált számú betegnél anorectalis manometria, 24 órás nyelőcső pH mérés történt. A fent említett autoantitest vizsgálatok mellett rutinszerűen követtük a betegek vérsejtsüllyedés (We) értékét, vérképét, máj- és vesefunkciós paramétereit. Májbiopsia csak indokolt

esetekben, a klinikai és laboratóriumi eltérések (pl. emelkedett cholestaticus enzimszintek, AMA pozitivitás) pozitivitása esetén történt.

2. táblázat A szervi manifesztációk megítélésére alkalmazott diagnosztikus vizsgálatok

<i>A vizsgált lokalizáció</i>	<i>Az alkalmazott vizsgálati módszer</i>
<i>Tüdő</i>	mellkas röntgen, HR-CT, funkcionális tesztek (légzésfunkció, DL _{CO}), bronchosopia-BAL
<i>Gastrointestinalis traktus</i>	bárium nyeletéses röntgen, panendoscopia, irrigoscopia, colonoscopia, hasi ultrahang, hasi CT, rectalis manometria, rectoscopia, laboratóriumi vizsgálatok (rapid ureáz teszt, H.pylori szerológia), AMA meghatározás), 13C-urea kilégzési teszt (UBT), endoszkópos szövettani mintavétel, májbiopsia, ERCP
<i>Szív</i>	EKG, szív UH, Holter EKG, elektrofiziológia
<i>Vese</i>	vizelet általános és üledék vizsgálata, serum kreatinin urina elektroforézis, vérnyomáskontroll

A 246 SSc-s beteg demográfiai adatait, a sclerodermás bőrtünetek jelenlétét a 3. táblázat foglalja össze.

3. táblázat A vizsgált beteganyag demográfiai és klinikai jellemzői

<i>A vizsgált paraméterek</i>	<i>Esetszám (db)</i>	<i>Százalékos megoszlás(%) (vs.össz betegszám)</i>
Össz betegszám	246	
Férfi/nő arány	40/206	16/84
Diffúz cutan forma (dcSSc)	50	20,3
Limitált cutan forma (lcSSc)	196	79,7
Teleangiectasia	101	41,1
Subcutan calcinosis	25	10,2
Anti -Scl70 pozitivitás	52	21,1
Anticentromer antitest pozitivitás (ACA)	31	12,6

A betegek átlagéletkora $54,2 \pm 9,6$ év volt a vizsgálat időpontjában, a legfiatalabb beteg 17, a legidősebb 79 éves. A betegség átlagos fennállási ideje $9,1 \pm 6,3$ év, 1 és 45 év közötti tartományban. A betegek közül a LeRoy által meghatározott klasszifikáció alapján 50 beteg (20,3%) dcSSc-s, 196 beteg (79,7%) lcSSc-s volt. A betegek 41,1%-ában volt jelen teleangiectasia, 10,2%-ban pedig különböző kiterjedésű subcutan calcinosis. 147 betegnél volt ANA pozitívitas, mely a betegek 60%-át jelenti, 21,1%-ában detektáltunk anti-Scl70 pozitívitas, míg mindössze 12,6%-ban volt jelen ACA. Az SS-A, és SS-B autoantitestek előfordulása 10,5 (26 eset) és 9,7%-os (24 eset) volt.

3.1.2. Juvenilis szisztémás sclerosis vizsgálat

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

A fenti betegek körében dokumentáltuk az autoimmun betegség fennállásának idejét, szubtypusát (dcSSc vagy lcSSc), a Raynaud szindróma, ujjfekélyek, tüdő- és szívérintettség, gastrointestinalis manifesztációk, valamint a sicca szindrómára jellemző tünetek jelenlétét. Vizsgáltuk a 8 beteg esetében az autoantitest profilt, a sclerodermában leggyakrabban előforduló antitestek közül az ANA, ACA, anti-Scl70 jelenlétét, és egyéb autoantitestek (RF, ENA, CL, B2GP, SS-A, SS-B, dsDNS) pozitívitasát. A belső szervek eltérések azonosítására és követésére a betegek tüneteitől függően szintén a 2. táblázatban feltüntetett vizsgálómódszereket alkalmaztuk.

3.1.3. SSc-RA overlap szindróma

A SSc-RA overlap szindrómás betegeket a DEOEC III. sz. Belgyógyászati Klinika Reumatológiai Tanszékén és a Pécsi Tudományegyetem Reumatológiai és Immunológiai Klinikáján 1991 és 2006 között gondozott 477 SSc-s betegből gyűjtöttük össze. Összesen 22 SSc-RA overlap szindrómás beteg teljesítette egyszerre a két kórkép ACR kritériumait. A betegeknél dokumentáltuk a klinikai tünetek jelenlétét, pulmonalis, cardialis, nyelőcső és egyéb szervi érintettséget. A tüdőfibrosis diagnózisához mellkas röntgen és légzésfunkciós vizsgálatot végeztünk, a nyelőcső dysmotilitas kimutatására barium kontrasztanyagot nyeletéses rtg vizsgálatot, a cardialis manifesztációk identifikálására EKG, kétdimenziós (2D) és doppler echocardiographiás vizsgálatok történtek. Az immunszerológiai tesztek közül ANA, ACA, anti-Scl70, RF, anti-CCP, anti-U1RNP antitestek meghatározása történt minden beteg esetében.

A HLA-DR genotipizálás részletes leírása alább, a fejezet végén található. A tipizálást minden RA-SSc overlap szindrómás betegnél elvégeztük, valamint három kontrollcsoportot állítottunk fel, akiknél úgyszintén megtörtént a genotipizálás. Az egyik kontrollcsoportban 38 SSc-s beteg volt (31 nő és 7 férfibeteg; átlagéletkor: $49,3 \pm 9,8$ év). A másik csoportban 100 RA-s beteg (75 nő, 25 férfi, átlagéletkoruk: $46,7 \pm 7,9$ év). A kontrollcsoportok tagjai külön-külön teljesítették a SSc és RA ACR kritériumait. A laboratóriumi vizsgálatokat 50, nemben és korban a vizsgált populációhoz illesztett, egészséges egyénnél is elvégeztük, akik a klinika alkalmazottai, vagy beteglátogatók közül kerültek ki. A 22 overlap szindrómás beteg egyikének sem szerepelt autoimmun megbetegedés a családi anamnézisében. A gyógyszeres kezelést illetően megjegyzendő, hogy a 17 overlap szindrómás beteg, akiknél pulmonalis fibrosis volt kimutatható, korábban cyclophosphamid terápiában részesültek, de a vizsgálat időpontjában már nem. A betegek a RA miatt általában MTX vagy sulfasalazin bázisterápiát kaptak, de azok, akiknek pulmonalis fibrosisa volt, nem kaptak MTX-ot. Az összes overlap szindrómás beteg kapott ACE-gátló, calcium csatorna blokkoló és pentoxifyllin kezelést.

3.1.4. Macrovascularis eltérések és homocisztein vizsgálata

A Tanszékünkön gondozott SSc-s betegek közül 152 beteget vontunk be a vizsgálatba. Összesen 133 nőbeteget és 19 férfibeteget vizsgáltunk, az átlagéletkoruk 54,2 év volt. A betegeknél a dcSSc illetve lcSSc alcsoportba való tartozást meghatároztuk. Az

átlagos betegségfennállási idő a vizsgálat idején 9,6 év volt. A belső szervi tüneteket a 2. táblázatban felsorolt vizsgálómódszerekkel igazoltuk. A sclerodermás betegcsoport mellett nemben és korban illesztett, 58 főből álló egészséges kontroll csoportot is bevontunk a vizsgálatba (46 nő, 12 férfi, átlagéletkor: 49,9 év).

3.2. Autoantitestek és homocisztein meghatározása

Az ANA-t és ACA-t Hep-2 sejteken indirekt immunfluoreszcens módszerrel határoztuk meg. Az ANA eredményt 1:40-es hígítás alatt tekintettük pozitívnak. Az anti-Scl70, anti-CCP és anti-U1RNP kimutatása ELISA módszerrel (Cogent Diagnostics, UK). IgM RF meghatározása nephelometriával történt. Az IgM RF és az anti-CCP antitestek normál értékei 50 U/ml és 25 U/ml alatti értéket jelentettek.

Az anti-Ro/SS-A és az anti-La/SS-B antitestek kimutatása kereskedelmi forgalomban lévő ELISA kitekkel történt (Hycor, Penicuik, UK), az előállító ajánlásainak megfelelően. A cut-off érték mindkét autoantitest esetén 10 U/ml volt.

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

3.3. Genetikai vizsgálatok

A DNS izolálást EDTA-val alvadásgátolt vér buffy coat-jából végeztük, QIAmp Blood Minikit (QIAGEN GmbH, Germany) segítségével, a gyártó instrukciójának megfelelően. Polimeráz láncreakció (PCR) alapú HLA-DRB (DRB1*01-DRB1*-16) tipizálás történt (Ollerup-SSP), alacsony felbontású HLA-DR kit (HLA-DR Low bulk, GenoVision Inc., West Chester, PA, USA) felhasználásával. A DNS amplifikációt Hybaid PCR express thermal cycler és rekombináns Taq DNS polimeráz (Invitrogen Corp., Carlsbad, CA, USA) felhasználásával végeztük. A HLA genotípusokat 2%-os agaróz gél elektroforézis során nyert polimeráz láncreakciós minta alapján határoztuk meg. A különböző DNS-sávokat Alpha Imager MultiImage fénykabin (Alpha Innotech Corporation, San Leandro, CA, USA) segítségével detektáltuk.

A MTHFR gén C677T mutációjának vizsgálata EDTA-val alvadásgátolt vérből, restriktív fragmentumhossz polimorfizmus (RFLP) módszerrel, majd agaróz gél

elektroforézissel történt. A SSc-os betegeknél és a kontroll csoport tagjainál a következő genotípusokat különböztettük meg: homozigóta (TT), heterozigóta (CT) génmutáció és a vad típus (CC).

3.4. Statisztikai analízis

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

4. Eredmények

4.1. Gastrointestinalis eltérések vizsgálata sclerodermában

A belső szervi eltérések közül a tüdőérintettség volt a leggyakoribb: 182 betegnél (74%) igazoltunk pulmonalis fibrosist és/vagy alveolitist. Csaknem hasonló számban jelentkezett gastrointestinalis megbetegedés, 177 beteg esetében (71,9%) találtunk az elvégzett vizsgálatokkal a gastrointestinum legalább egy, olykor több szakaszán eltérést. Cardialis érintettség a betegek 54,1%-ánál volt jelen, a vese érintettségére utaló vizsgálati leletet pedig mindössze 6,9%-ban találtunk. (E munka nem öleli fel az egyes belső szervi eltérések további megoszlását, egyedül a gyomor-bél rendszeri eltéréseket elemeztük részletekbe menően.) A belső szervi eltérések megoszlását a 4. táblázat foglalja össze.

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

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

Az 5. táblázatban tüntettük fel azokat a leggyakrabban előforduló emésztőrendszeri panaszokat, melyekről betegeink beszámoltak. A legtöbb betegünk bizonytalan mellkasi égő érzésről számolt be (60,6%) és elsősorban szilárd ételek elfogyasztásakor jelentkező nyelési nehezítettségről (63,4%), nyeléskor jelentkező retrosternalis fájdalomról, regurgitációról. Gyakori panasz volt a sicca tünetcsoport (szem- és szájszáradás) is, erre a betegek 33%-a panaszkodott. További gyakori problémát jelentett a betegek számára a hányinger vagy hányás (57,3%), hasi fájdalom, puffadás (46,3%), testsúlyvesztés (40,2%), postprandialis teltségérzés, vagy epigastriális dyscomfort (43,5%), hasmenés (48,4%), székrekedés (32,5%). Ugyanakkor széklettartási nehezítettségről mindössze 4 beteg számolt be.

5. táblázat: A gastrointestinalis érintettségre utaló panaszok előfordulása betegeinknél

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

Diagnosztikus vizsgálattal összesen 177 SSc-s betegnél tudtunk a gyomor-bél rendszert érintő szignifikáns eltérést kimutatni. Az általunk talált funkcionális és morfológiai eltéréseket a 6. táblázat szemlélteti. A nyelőcső eltérései voltak a leggyakoribbak, motilitászavar a diffúz sclerodermások körében 36%-ban, a limitált csoportban 56,6%-ban fordult elő. Gastroszkopos vizsgálattal igazolt reflux oesophagitis a betegek 23,5%-ában volt jelen, a két csoportban csaknem azonos arányban, emellett elvértve találkoztunk nyelőcsőfekéllyel. Barrett-metaplasia egyetlen betegünkönél alakult ki, illetve egy esetben nyelőcsődaganat, laphámcarcinoma is jelentkezett. A nyelőcső dilatációja 13%-ban, szignifikáns szűkülete mindössze 2%-ban fordult elő. A betegek nyelési panaszai és a nyelőcső eltérések súlyossága között statisztikailag pozitív korreláció volt kimutatható.

A gyomor 31,7%-ban volt érintett, *H. pylori* pozitivitást a dcSSc csoportban 20%-osnak, a lcSSc-ben 15,3%-osnak találtuk, néhány esetben gyomorfekély, és cardia stenosis is kialakult, de gyomorrák előfordulását nem észleltük. Különböző mértékű felszívódási zavar a klinikai tünetek (fogyás, hasmenés) alapján a betegek egy jelentős részénél fennállt, de súlyos malabszorpciós szindróma három esetben fordult elő, akiknél totál parenteralis táplálás (TPN) bevezetésére is sor került. Ezek közül az esetek közül kettő sajnos a gyorsan progrediáló betegség, és egyéb secunder szövődmények miatt

halállal végződtek. A vastagbél érintettségét 11%-ban tapasztaltuk. Crohn-betegség társulása a limitált sclerodermás betegek közül 3 esetben volt megfigyelhető. Az analis sphincter dysfunctióját rutinszerűen nem vizsgáltuk, kis számú betegnél történt meg a manometriás vizsgálat, mely ezekben az esetekben a zárógyűrű károsodását igazolta. A pancreato-biliaris traktus esetén is jelentős, döntően fibroticus eltéréseket találtunk (10%), illetve néhány esetben primer biliaris cirrhosis társulása volt megfigyelhető, akik mindegyike a lcSSc csoportból került ki.

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

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

4.2. Juvenilis szisztémás sclerosis klinikai és laboratóriumi jellegzetességei

A nyolc juvenilis kezdetű sclerodermás betegünk demográfiai és klinikai adatait a 7. táblázatban tüntettük fel.

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

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

R: Raynaud szindróma, U: ulcus (ujjfekély)

A 8 beteg közül 2 dcSSc-s, 6 lcSSc-s volt. Raynaud-szindróma az összes betegünkönél jelentkezett, de az ujjakon fekély csak 2 esetben volt. A belső szervi eltérések tekintetében mindössze 2 esetben alakult ki pulmonalis fibrosis a követés során, ebből 1 esetben (4. beteg) HRCT vizsgálattal alveolitis is igazolódott, bár a forszírozott vitál kapacitás (FVC) és a DL_{co} teszt során a vizsgálati eredmények egyik betegnél sem voltak kórosak. 3 betegnél (1-es, 2-es, 4-es betegek) volt jelen cardialis manifesztáció, echocardiographiás vizsgálattal igazolt diastolés dysfunctio. Szintén 3 betegnél (2-es, 4-es, 5-ös betegek) jelentkezett gastrointestinalis károsodás, bárium kontrasztanyag

nyeletéses vizsgálattal látható nyelőcső dysmotilitas. Végül secunder Sjögren szindrómát 2 betegnél (1-es, 3-as) tudtunk igazolni. Veseérintettséget egy betegnél sem észleltünk a vizsgálat követési ideje alatt.

Betegeink autoantitest analízisét a 8. táblázat tartalmazza. Látható, hogy 7 betegünk volt ANA pozitív, az ACA csak 2 esetben volt jelen, míg anti-Scl70 autoantitestet egyik betegnél sem tudtunk kimutatni. Néhány esetben véletlenszerűen találtunk egyéb autoantitesteket (anti-dsDNA, anti-ENA, anti-RNP, anti-SSA, anti-SSB, anti- β 2-glikoprotein I, anti-kardiolipin, RF) is, melyeknek azonban klinikai jelentősége nem volt.

8. táblázat: Autoantitestek jelenléte a 8 juvenilis jSSc-s betegünkénél

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

A SSc-s betegeink microcirculatiót javító gyógyszeres kezelésben részesültek, pentoxifyllint, calcium csatorna blokkolót, és ACE gátlót kaptak. Két beteg kapott D-penicillamint a betegség kezdetekor, és 2 betegnél kortikoszteroid kezelésre is szükség volt a myositis, alveolitis tüneteinek jelentkezésekor.

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

A Debrecenben és Pécsen gondozott 477 SSc-s beteg közül 22 SSc-RA overlap szindrómás beteget találtunk, akik mind a SSc, mind pedig a RA ACR kritériumait kimerítették. Az overlap szindrómás betegeink klinikai és immunológiai jellemzői a 9. és 10. táblázatban láthatóak.

A SSc-s betegek közül 5 betegünk tartozott a dcSSc, a többi 17 beteg pedig a lcSSc alcsoportba. A 22 betegből 19 esetben (86,4%) az SSc kialakulása megelőzte a RA diagnózisát, míg a maradék 3 esetben (13,6%) az RA jelentkezett hamarabb. Egyik beteg esetében sem észleltük az elsődlegesen kialakult alapbetegség exacerbációját a második autoimmun betegség jelentkezésekor. A belszervi manifesztációkat tekintve a 22 betegből 17 esetben (77,3%) jelentkezett pulmonalis fibrosis, 12 betegnél (54,5%) nyelőcső dysmotilitas, 11-nél (50%) cardialis eltérés és 5 beteg (22,7%) esetében renalis érintettség is volt. A 17 beteg közül, akiknél a képalkotó pulmonalis fibrosist jelzett, 13 esetben (76,5%) mértek alacsony szénmonoxid diffúziós kapacitást DL_{CO} vizsgálattal, 12 esetben észleltünk a háttérben restriktív ventilációs zavart (8 enyhe, 2 közepes és 2 súlyos fokú), míg 3 betegnél obstruktív respirációs eltérések jelentkeztek. Ugyanakkor légzési elégtelenség nem alakult ki egyetlen betegnél sem. A 22 SSc-RA overlap szindrómás beteg közül 2 esetben (9,1%) jelentkezett PAH. Renalis érintettség 5 betegnél volt észlelhető, ez chronicus veseelégtelenségben nyilvánult meg. Egyik esetben sem alakult ki renalis hypertensio, vagy scleroderma renalis krízis. A lcSSc betegek közül 3 beteg (13,6%) merítette ki a CREST szindróma kritériumait, és úgyszintén 3 betegnél volt jelen szekunder Sjögren-szindróma (9. táblázat).

A RA-ra jellemző, jelentős proximális interphalangealis (PIP), metacarpophalangealis (MCP), intercarpalis és az ulna fejecsét érintő ízületi destrukcióval és eróziókkal találoztunk 18 beteg (81,8%) esetében.

A szerológiai leleteket illetően minden SSc-RA overlap szindrómás betegben észleltünk ANA pozitivitást (100%). Anti-topoizomeráz pozitivitás 5 betegnél (22,7%), RF IgM pozitivitás 16 (72,7%), anti-CCP pozitivitás 18 betegnél (81,8%) volt jelen, ugyanakkor a betegek mindössze 9,1 %-a (2 beteg) volt ACA pozitív. Betegeinknél az IgM RF és anti-CCP átlagértékei 81,8 U/ml (16-250 U/ml) és 105,1 U/ml (3-455 U/ml) voltak. Egyik overlap szindrómás betegnél sem volt jelen anti-U1RNP autoantitest, és nem társult MCTD sem (10. táblázat).

9. táblázat: Az SSc-RA overlap szindrómás betegeink klinikai jellemzői

<i>Beteg</i>	<i>Nem</i>	<i>SSc forma</i>	<i>Raynaud-szindróma</i>	<i>Ízületi destrukció/erosio</i>	<i>Pulm. fibrosis</i>	<i>Vese</i>	<i>Szív</i>	<i>Nyelőcső</i>
1.	nő	dcSSc	+(+fekély)	+	+	+	+	+
2.	férfi	lcSSc	+	+	-	-	+	-
3.	férfi	dcSSc	+(+fekély)	+	+	-	+	+
4.	nő	lcSSc	+	+	+	-	+	+
5.	nő	lcSSc	+	+	-	-	+	-
6.	férfi	lcSSc	+	+	+	-	+	+
7.	nő	lcSSc	+(+fekély)	+	+	-	-	+
8.	nő	lcSSc	+(+fekély)	+	+	+	+	+
9.	nő	lcSSc	+	+	+	+	+	+
10.	nő	dcSSc	+	+	-	-	-	-
11.	nő	lcSSc	+	+	+	-	-	+
12.	nő	dcSSc	+	-	+	+	+	+
13.	férfi	lcSSc	+	+	+	-	+	-
14.	férfi	lcSSc	+	+	+	-	-	-
15.	nő	lcSSc	+	-	-	-	-	-
16.	férfi	lcSSc	+	+	+	-	-	+
17.	nő	lcSSc	+	-	+	-	-	-
18.	nő	dcSSc	+(+fekély)	+	+	-	-	+
19.	nő	lcSSc	+	+	+	-	-	-
20.	nő	lcSSc	+(+fekély)	+	+	-	+	+
21.	nő	lcSSc	+	-	+	-	-	-
22.	nő	lcSSc	+	+	-	+	-	-

10. táblázat: Az SSc-RA overlap szindrómás betegeink immunszerológiai eltérései

<i>Beteg</i>	<i>Nem</i>	(1:40-es hígítás)			<50 U/ml	<25 U/ml
		<i>ANA</i>	<i>Sc170</i>	<i>ACA</i>	<i>RF</i>	<i>anti-CCP</i>
1.	nő	+	-	-	+ (72 U/ml)	+ (39 U/ml)
2.	férfi	+	-	-	+ (130 U/ml)	+ (55 U/ml)
3.	férfi	+	+	-	+ (68 U/ml)	+ (114 U/ml)
4.	nő	+	-	-	+ (112 U/ml)	+ (455 U/ml)
5.	nő	+	-	-	- (23 U/ml)	+ (57 U/ml)
6.	férfi	+	-	-	+ (85 U/ml)	+ (111 U/ml)
7.	nő	+	-	-	- (16 U/ml)	- (10 U/ml)
8.	nő	+	-	-	+ (230 U/ml)	+ (37 U/ml)
9.	nő	+	-	-	+ (66 U/ml)	+ (102 U/ml)
10.	nő	+	-	-	+ (79 U/ml)	+ (66 U/ml)
11.	nő	+	+	+	+ (138 U/ml)	+ (69 U/ml)
12.	nő	+	+	-	+ (99 U/ml)	+ (233 U/ml)
13.	férfi	+	-	-	+ (78 U/ml)	+ (176 U/ml)
14.	férfi	+	-	-	- (45 U/ml)	+ (88 U/ml)
15.	nő	+	-	-	- (20 U/ml)	- (3 U/ml)
16.	férfi	+	-	-	+ (155 U/ml)	+ (99 U/ml)
17.	nő	+	-	-	+ (77 U/ml)	+ (344 U/ml)
18.	nő	+	+	-	+ (69 U/ml)	+ (66 U/ml)
19.	nő	+	+	-	- (23 U/ml)	+ (50 U/ml)
20.	nő	+	-	+	+ (122 U/ml)	+ (117 U/ml)
21.	nő	+	-	-	- (19 U/ml)	- (14 U/ml)
22.	nő	+	-	-	+ (75 U/ml)	- (7 U/ml)
<i>Átlag</i>					<i>81,8 U/ml</i>	<i>105,1U/ml</i>

A 22 RA-SSc overlap szindrómás betegünk HLA-DRB genotipizálás eredményei a 11. táblázatban láthatóak. Az overlap szindrómás betegek HLA-DR genotípusát összehasonlítottuk még a SSc-s, RA-s, és egészséges kontroll betegcsoportok genotípusaival is. Ennek eredményei a 12. táblázatban láthatóak.

11. táblázat: Az SSc-RA overlap szindrómás betegeink HLA-DRB1 genotípusai

<i>Beteg</i>	<i>HLA-DRB1</i>	<i>SSc forma</i>
1.	3/11	dcSSc
2.	4/11	lcSSc
3.	11/13	dcSSc
4.	4/11	lcSSc
5.	3/8	lcSSc
6.	3/11	lcSSc
7.	4/13	lcSSc
8.	3/15	lcSSc
9.	3/14	lcSSc
10.	1/3	dcSSc
11.	1/16	lcSSc
12.	1/11	dcSSc
13.	1/4	lcSSc
14.	1/13	lcSSc
15.	8/12	lcSSc
16.	3/13	lcSSc
17.	7/15	lcSSc
18.	1/11	dcSSc
19.	1/11	lcSSc
20.	1/14	lcSSc
21.	3/4	lcSSc
22.	7/16	lcSSc

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

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

Az eredmények alapján látható, hogy a HLA-DR3 és a HLA-DR11 allélek frekvenciája szignifikánsan magasabb volt (36-36% egyenként) az SSc-RA overlap szindrómás betegekben összevetve az RA-s betegcsoporttal (5% és 7%), illetve az egészséges kontroll csoporttal (18% és 20%) ($p < 0,05$). Az SSc-RA overlap szindrómás betegcsoport és a SSc-os csoport között azonban találtunk ilyen eltérést. A HLA-DR3 és HLA-DR11 frekvenciája szintén szignifikánsan magasabb volt a sclerodermás betegeknél (47% és 42%) az RA-s csoporthoz (5% és 7%), valamint az egészséges kontroll csoporthoz (18% és 20%) viszonyítva ($p < 0,05$) (12. táblázat).

Ugyanakkor a HLA-DR1 és HLA-DR4 allélek - melyek az ún. „shared epitóp“-ként ismertek – szignifikánsan magasabb gyakorisággal találhatóak meg az SSc-RA overlap szindrómás betegeinknél (32% és 27%) és a RA-s betegcsoportban is (46% és 31%), mint a SSc-os betegeknél (10,5% és 16%), vagy a kontroll csoportunkban (16% és 14%), $p < 0,05$. A SSc-RA overlap betegcsoportban és az RA-s csoportban a HLA-DR1 és HLA-DR4 frekvenciája nagyon hasonló volt (13. táblázat).

13. táblázat: A kiemelt HLA-DR genotípusok összehasonlítása az egyes betegcsoportok esetében

<i>HLA-DRB1 genotípus</i>	<i>SSc-RA vs RA</i>	<i>SSc-RA vs SSc</i>	<i>SSc-RA vs kontroll</i>	<i>SSc vs RA</i>	<i>SSc vs kontroll</i>	<i>RA vs kontroll</i>
DRB1*1	NS	p<0,05	p<0,05	p<0,05	NS	p<0,05
DRB1*3	p<0,05	NS	p<0,05	p<0,05	p<0,05	NS
DRB1*4	NS	p<0,05	p<0,05	p<0,05	NS	p<0,05
DRB1*11	p<0,05	NS	p<0,05	p<0,05	p<0,05	NS

NS= nem szignifikáns

A továbbiakban megnéztük, hogy van-e korreláció a HLA-DRB státusz és az SSc-RA overlap szindrómás betegek klinikai eltérései között. Azt találtuk, hogy az SSc-RA overlap csoportban a HLA-DR11 pozitivitás a diffúz bőrtünetekkel és az anti-topoizomeráz I szeropozitivitással mutatott szoros összefüggést. Egyéb belső szervi manifesztációk tekintetében nem tudtunk kumtatni szignifikáns korrelációt a HLA haplotípussal.

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

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

cardiovascularis rizikófaktoroknak a hipertonia, diabetes mellitus, hyperliproteinaemia jelenlétét, és a dohányzást tekintettük. Betegeink és a kontroll csoport körében explorált lényeges cardiovascularis rizikófaktorokat a 14. táblázat tartalmazza.

14. táblázat: Cardiovascularis rizikófaktorok az SSc-s betegek körében és a kontroll csoportban.

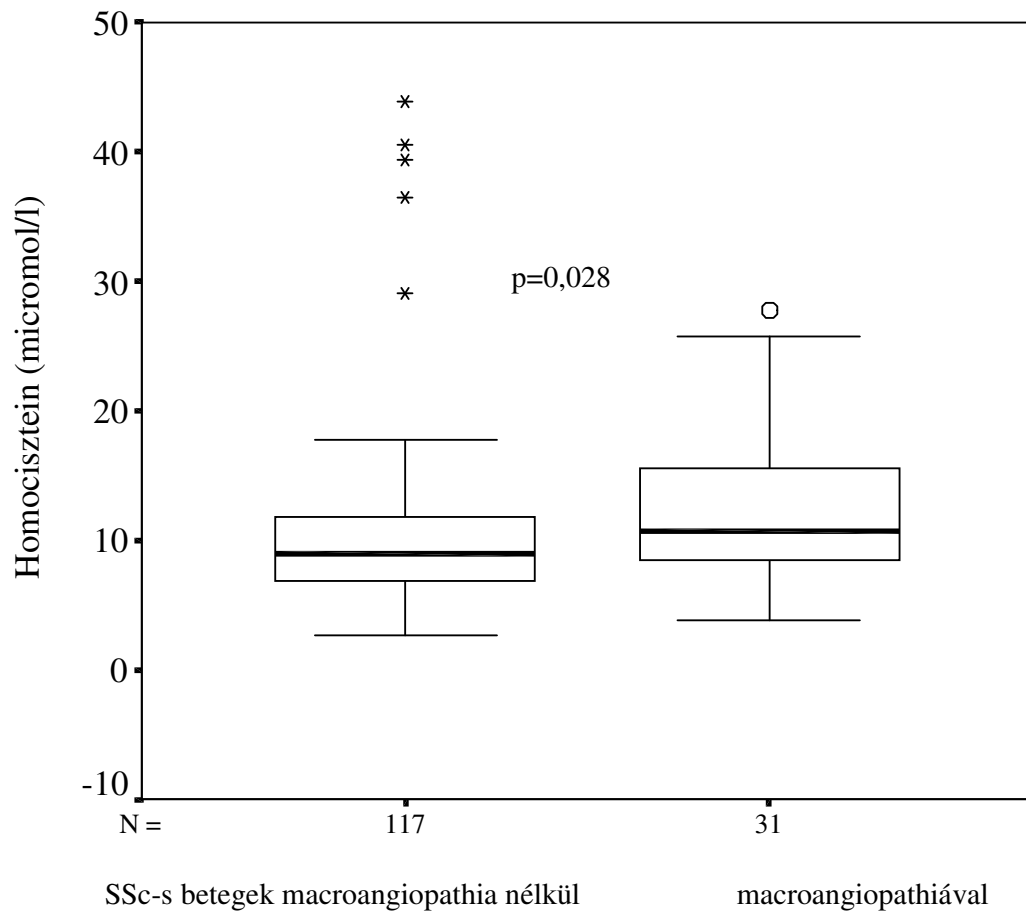
<i>Rizikófaktor</i>	<i>Szisztémás sclerosis (n=152)</i>	<i>Kontroll (n=58)</i>
BMI (kg/m ²)	22,8 ± 2,6	24,7 ± 4,8
Magas vérnyomás	15 (9,8%)	0
Diabetes mellitus	6 (3,9%)	0
Hyperlipoproteinaemia	20 (13%)	6 (10,3%)
Dohányzás	1 (0,6%)	8 (13,7%)
Cardiovascularis megbetegedés a családi anamnézisben	34 (22,37%)	20 (34,48%)

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

A MTHFR genotípusok elemzése során nem találtunk statisztikailag szignifikáns eltérést a sclerodermás betegek és egészséges kontroll populáció között. A betegek 49%-a volt „vad” (CC) típusú, 36%-a heterozigóta (CT), 15%-uk homozigóta (TT) genotípusú. A kontroll csoportban 40%-ban volt „vad” típus, 47% heterozigóta, míg 13% homozigóta genotípus fellelhető. Az SSc-s betegpopulációban nem találtunk összefüggést az allélmegoszlás illetve a homocisztein szintek között.

A homocisztein szintek és a sclerodermás betegek körében zajló macroangiopathiás/thromboemboliás események közötti korrelációt is megvizsgáltuk. Ennek során azt találtuk, hogy azoknál a SSc-os betegeknél, akiknél anamnesztikusan macroangiopathiás/thromboemboliás esemény zajlott, szignifikánsan magasabb volt a plazma homocisztein koncentráció (10,5 ± 7,1 µmol/l), mint azoknál, akiknél korábban nem volt ilyen klinikai eltérés (9,1 ± 7,6 µmol/l) (p< 0,05) (4. ábra).

4. ábra: Plasma homocisztein szintek SSc-s betegekben a macrovascularis szövődmények jelenlétének függvényében

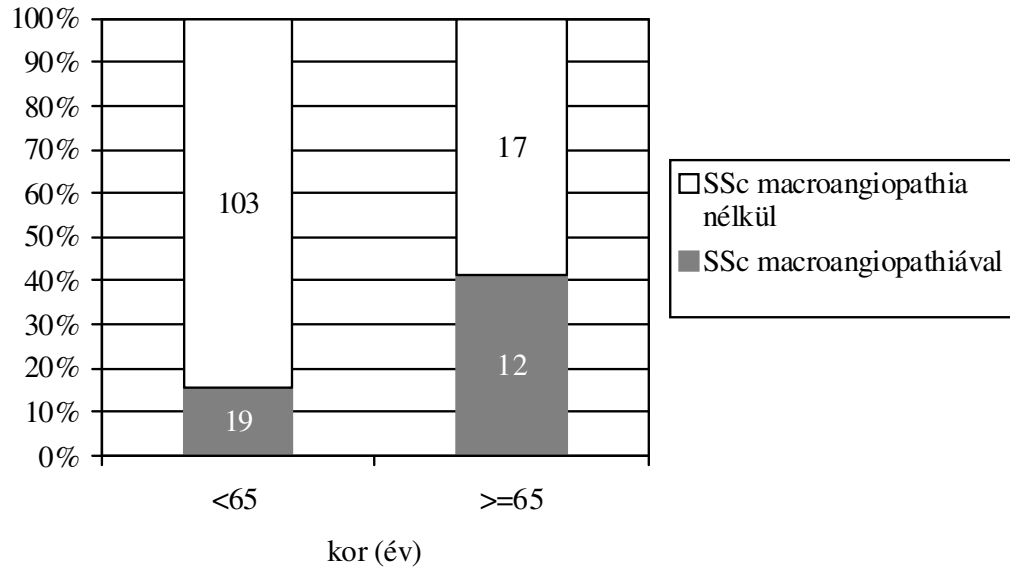


A macroangiopathiás/thromboemboliás szövődményeket hordozó csoportba összesen 31 beteg tartozott, ezek közül 6 beteg (19%) volt homozygóta (TT) MTHFR variáns, 16 beteg (52%) heterozygóta (CT) és 9 beteg (29%) vad genotípusú (CC).

A sclerodermás betegek életkora és a macrovascularis eltérések jelenléte között szignifikáns korrelációt lehet kimutatni (5. ábra).

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

5. ábra: Az SSc-s betegek életkora és a macroangiopathiás szövödmények közötti összefüggés



A klinikai paramétereiket megvizsgálva, a pulmonalis artériás hypertensio prevalenciája magasabb volt azonál a betegeknél, akiknek a plazma homocisztein koncentrációja 15 $\mu\text{mol/l}$ felett volt. A 22 beteg esetében, akiknél a koncentráció > 15 $\mu\text{mol/l}$ felett volt, 10-nél volt jelen PAH (45%). Az egész beteganyagot tekintve mindössze 15 betegnél, azaz 9,8%-uknál dokumentáltunk PAH-t. A plazma homocisztein koncentrációk és egyéb klinikai vagy szerológiai paraméterek között nem találtunk összefüggést.

5. Megbeszélés

5.1. Gastrointestinális eltérések vizsgálata szisztémás sclerosisban

Vizsgálatunk a SSc emésztőrendszeri eltéréseiről az első nagy átfogó tanulmány a magyarországi és közép-kelet-európai régióban. Az utóbbi időben nagyobb beteganyagon végzett vizsgálatokat amerikai, francia munkacsoportok, és kanadai kutatók végeztek, akik hozzánk hasonló eredményekről számolnak be (83-84). A fenti szerzők és egyéb áttekintő tanulmányok is 70-90% között adják meg a gastrointestinalis manifesztáció előfordulását sclerodermában, ez saját eredményeink alapján 71,9%-os volt. Vizsgálatunk során a lokalizációt tekintve a nyelőcső volt a leggyakrabban érintett szerv. A legtöbb esetben a bárium kontrasztanyagot röntgen vizsgálattal könnyen diagnosztizálható nyelőcső dysmotilitast tapasztaltunk, ez szignifikánsan gyakoribb volt a limitált sclerodermások körében. Ez valószínűleg a lcSSc csoport hosszabb betegségfennállási idejével magyarázható. Más szerzők által publikált közleményekben a nyelőcső dysmotilitas prevalenciája igen széles értékek között mozog (20-90%) attól függően, hogy milyen a betegek autoantitest-profilja, milyen mértékű a bőrérzékenység, illetve milyen hosszú a betegség kezdete óta eltelt időszak a vizsgált csoportokban (48-49).

Cohen és mtsai (85) felhívják a figyelmet arra, hogy a betegség korai szakaszában már megfigyelhető egy neurális lézió, melynek eredményeképp először a nyelőcső motoros beidegzése károsodik, majd csak a későbbi betegségstádiumban jelenik meg a nyelőcső falának fibrosisa, és következményes simaizomsejt atrophia. A neuropathiás és fibroticus stádium kialakulásának idejüségéről azonban eltérőek az egyes szakemberek véleményei. A kétféle zavart neurofiziológiai vizsgálatokkal lehet egymástól elkülöníteni. Az első csoportba tartozó betegeknél a manometriás vizsgálatokkal normál kontraktilis amplitúdókat regisztrálhatunk, de megváltozik a motoros válasz mintázata. Ez arra utal, hogy nem maga a simaizomsejt érintett, hanem a beidegzése károsodik. A betegek másik csoportjánál azonban kis-, vagy hiányzó kontraktilis aktivitású simaizomsejtek vannak, jelezvén a fibroticus stádiumot (86). SSc-s betegeknél kimutatták (87) a myentericus ganglionok gyulladásos sejt infiltrációját is, ez állhat részben a neuropathia hátterében. Ezen kívül autoantitestek (endothelsejt ellenes antitest, M3 muszkarinos receptor ellenes antitest) szerepét is feltételezik a neuropathia kialakulásában (88).

A funkcionális nyelőcső eltérések hajlamosítanak további strukturális eltérések kialakulására. Gyakori a GERD kialakulása, melyet saját beteganyagunkban 23,5%-ban észleltünk; a limitált és diffúz cutan formában csaknem egyforma gyakorisággal. A GERD mellett egyéb súlyosabb eltérések, pepticus, erosiv oesophagitis, ritkán Barrett-oesophagus alakulhat ki. A protonpumpa gátló terápia bevezetése előtti éraban a sclerodermás betegek egyharmadánál jelentkeztek ilyen súlyos szövödmények, oesophagus stricturák (89). Azonban manapság ezek már ritkák, saját beteganyagunkban mindössze 2 esetben fordult elő ulcus a nyelőcsőben. Az EULAR ajánlás is egyértelműen javasolja a PPI használatát ezek megelőzése céljából.

Betegeink 2%-ban, 5 esetben fordult elő szignifikáns nyelőcső stenosis, azonban ezek közül 2 betegnél kellett invazív úton közbeavatkozni, endoscopos nyelőcső tágítást végezni. A többi esetben a diétás tanácsok mellett a betegek kielégítően tudtak táplálkozni, nagyobb testsúlyvesztés nem következett be.

A betegeink panaszainak súlyossága és a nyelőcső eltérései (nyelőcső dysmotilitás, szűkület) között pozitív korreláció volt. Ez arra enged következtetni, hogy a rutinszerűen elvégzett szűrővizsgálatok mellett nagy hangsúlyt kell fektetni a betegek kikérdezésére is. Saját vizsgálatunkban a betegek panaszaira vonatkozó anamnesztikus adatokat részben az ambulánslapok alapján, részben a fekvőintézeti osztályos állapotfelmérés során szóbeli kikérdezés alapján rögzítettük. További tájékozási lehetőség olyan kérdőív összeállítása lehet, mely a betegek gyomor-bél rendszeri panaszait tárja fel. Ilyen kérdőívet (SSc-GIT 1.0) állítottak össze Khanna és mtsai (90) egy nagy amerikai reumatológiai centrumban. E kérdőívben a betegeknek az egyes szervi érintettségre jellemző panaszok meglétén kívül, azok súlyosságát is jellemezniük kellett. Ezen kívül a betegek további kérdőíveket is kitöltöttek (pl. SF36), melyek az emocionális jóllétre és társadalmi életükre vonatkozó kérdéseket is tartalmaznak. Összességében jó korrelációt találtak a kérdőív elemzésével összegzett pontszámok és a GI betegség súlyossága között, tehát megbízhatónak ítélik meg az SSc-GIT 1.0 kérdőív használatát. A jövőben mi is tervezzük ennek bevezetését saját betegeinkre optimalizálva.

A gyomor érintettségét betegeinknél 31,7%-ban észleltük, ennek előfordulását az irodalom szintén elég tág határok között adja meg, 10-75%-os. Csakúgy, mint a nyelőcső területén, itt is jelenkezik motilitászavar. A bradygastria, gastroparesis esetenként malnutritióhoz, súlyos elektrolitzavarokhoz vezethet. Marie és mtsai (91) electrogastrographiás (EGG) vizsgálatot javasolnak, mint a legszenzitívebb, non-invazív módszer ezen eltérések korai diagnosztizálásra. Az EGG vizsgálatok eredményei nem

különböznek a dcSSc-s és a lcSSc-s betegcsoportokban. Skandináv munkacsoport azonban szcintigráfias módszerrel a diffúz cutan sclerodermások körében gyakoribbnak találta a gyomorürülés zavarát (92).

Saját beteganyagunkban a *H. pylori* infekció prevalenciája mindössze 16%-os volt, mely jóval alacsonyabb, mint a populációs átlag. Ez talán nem annyira meglepő, ha számításba vesszük, hogy a legtöbb SSc-os betegünk tartósan H2-blokkoló, vagy PPI terápiában részesül.

A gyomor funkcionális eltérései mellett ritka malformációként a vascularis ectasia is kialakulhat a gyomorban. Ennek leggyakoribb tünete a chronicus vérvesztés következtében kialakuló vashiányos anaemia jelenléte (54).

A vékonybél eltérései szintén gyakoriak SSc-ben, azonban a valódi prevalencia nem ismert. Steen és Medsger által 2000-ben közölt nagy beteganyagon végzett tanulmányban az intestinális érintettség 8%-os volt a sclerodermás betegek körében (46). Autopsiás vékonybélminták feldolgozása során a szövettani vizsgálat 50%-ban mutatatta a vékonybél érintettségét. A diagnosztika sokszor nehéz, mert invazív módszereket foglal magában, így gyakran csak a klinikai tünetekre hagyatkozva indítunk empirikus terápiát. Saját gondozott betegeink gyakorta panaszkodtak hasi fájdalomról, puffadásról, és a periódikusan jelentkező hasmenéses panaszok is a vékonybél érintettségére utaltak. A limitált sclerodermás betegek 43,3%-a számolt be nyákos, olykor zsíros székürítésről, míg ez az arány még magasabb volt a dcSSc csoportban (66,6%). Valójában súlyos malnutritióval összesen 3 esetben találkoztunk, akiknél totál parenteralis táplálást kellett bevezetni. 2 betegünk a súlyos cachexia, további szövődmények jelentkezését követően meghalt. Lloyd és munkatársai szerény, 33%-os 5 éves túlélési rátáról számolnak be ezen súlyos eseteknél (93). A gastroparesis, motilitászavarok intestinalis stasishoz, bakteriális túlnövekedéséhez vezetnek. Ezekben az esetekben azonban a savcsökkentő terápiával a csínján kell bánni, mert az anaciditás elősegíti a bakteriális kolonizációt.

A colon, anorectum érintettség a SSc-s betegek 40-60%-ánál van jelen (94). A meglassult colon tranzitidő miatt székrekedés alakul ki, ez betegeinknél is gyakori panasz volt, a limitált sclerodermások 35,7%-a számolt be ilyen tünetről. A legtöbbször látható morfológiai eltérések a diverticulumok, sacculumok. Jelen tanulmányunkban a colon és anorectum mindössze 11%-ban volt érintett, ez a szám a nemzetközi értékek alatt marad. Mindössze 3 betegünk panaszkodott széklet inkontinenciáról, ennek hátterében mindhárom betegnél igazolták az anusgyűrű elégtelen működését manometriás vizsgálattal és a hiányzó rectoanális inhibitoros reflexet. Az alacsony prevalencia

háttérben vélhetően az áll, hogy a betegek szégyellik elmondani ezeket a panaszokat, vagy nem az alapbetegséghez asszociálják az eltérést. Mindenesetre a súlyosabb esetek prognózisa rossz, kezelésük nagyon nehéz, és a konvencionális terápiára aligha reagálnak.

Crohn-betegség társulása 3 lcSSc-s esetben igazolódott, ez koincidencia lehet, az irodalomban néhány ilyen esetet közölnek (95).

A pancreast és az epeutakat vizsgálva 10%-ban találtunk eltéréseket betegeinknél, melyek döntően az epeutak és a hasnyálmirigy fibrosisának következményeként alakultak ki. PBC és SSc társulása is ritka, ezt az irodalom (96) Reynold-szindrómaként is emlegeti. Meg kell azonban jegyezni, hogy itt is csak véletlen társulásról van szó. PBC-SSc-s betegeink midegyike limitált sclerodermás volt, és midegyik esetben volt AMA pozitívítás.

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

5.2. Juvenilis szisztémás sclerosis jellegzetességei

A SSc ritkán jelentkezik gyermekkorban, a betegség incidenciája a 40-es életévekben a legmagasabb. 2001-ben, az első Olaszországban megrendezett Nemzetközi Juvenilis Scleroderma Workshop alkalmával egy külön kritériumrendszert dolgoztak ki a jSSc diagnosztikájához. Ez néhány apró momentumban eltér a felnőttkori SSc-re alkalmazott ACR kritériumoktól, a gyermekreumatológiai szakmai kollégiumok jelenleg is vizsgálják az alkalmazhatóságát (97).

Az elmúlt időszakban egyre több információ gyűlt össze a felnőtt SSc-s betegek túlélésével és a prognosztikai faktorok meghatározásával kapcsolatban, azonban ugyanez nem mondható el a jSSc csoporttal kapcsolatban. A belszervi eltérések közül, a pulmonalis, cardialis és renalis manifesztációk, valamint a diffúz bőrtünetek jelenléte egyaránt rossz prognosztikai faktornak tekinthetők, és egyben az előbbieket a fő mortalitási tényezők is. A mortalitási rizikót tekintve azonban jelentős heterogenitás figyelhető meg a betegek bizonyos csoportjai között. A betegség indulásának ideje mindenképpen fontos

faktornak tekinthető mind a jSSc, mind pedig a felnőttkori SSc prognózisában és a belszervi tünetek kialakulásának valószínűségét is meghatározza (98-101). Így jutottunk ahhoz az elhatározáshoz, hogy megvizsgáljuk a klinikánkon gondozott juvenilis indulású sclerodermás betegek klinikai és immunológiai jellegzetességeit, és összevetjük azokat a felnőttkori adatokkal. Az irodalomban csak néhány esetismertetés, kisebb kohorsz vizsgálatok ismertek jSSc-s betegekről. Néhány szerző esete alapján az anti-topoizomeráz I antitest szintek jó korrelációt mutattak a bőrpontszám súlyosságával, a renalis vascularis ellenállás növekedésével és a vitálkapacitás csökkenő mértékével. Sato és munkatársai követéses vizsgálatuk (102) során azt találták, hogy a magasabb anti-topoizomeráz I antitest szint a betegség aktivitásával korrelált. Ebben a vizsgálatban néhány beteg 18 év alatti, jSSc-s volt. Foeldvari és mtsai (103) 324 gyermekreumatológiai centrumból összegyűjtött adatok alapján 135 jSSc-s beteget vizsgált egy nemzetközi multicentrikus tanulmány keretein belül. Ebben egy lényegesen jobb, 95%-os 5 éves túlélési rátáról számolnak be jSSc-ben, mint a korábban 1863 felnőtt beteget magában foglaló vizsgálatban, ahol csak 78%-osnak találták az 5 éves túlélést. A szerzők megvizsgálták a szervi eltérések gyakoriságát a 135 jSSc-s beteg között. Abban a csoportban (8/135), ahol fatális kimenetelű volt a betegség, sokkal gyakrabban figyeltek meg pulmonalis, központi idegrendszeri, cardiovascularis és renalis érintettséget, mint a nem letális kimenetelű eseteknél. Ezek az eredmények hasonlóak a felnőtt populációs adatokhoz. Goldenberg és mtsai (104) 11 jSSc-s beteg klinikai jellemzőiről számolnak be. Beteganyagukban egy haláleset sem volt, és szignifikáns belső szervi eltérést sem találtak, így igen jó prognózissal számoltak.

Saját munkánkban a nők és a férfi betegek aránya 7:1 volt. Ez jelentősen különbözik a korábbi irodalmi adatoktól, ahol a 8 év alatti életkorban jelentkező sclerodermás betegeknel 1:1 arány, az idősebb gyermekeknel pedig 3:1 arány figyelhető meg a nők javára. Eredményeink inkább a felnőttkori incidenciáértékekkel vannak összhangban. Egyetlen betegünknel sem jelentkezett súlyos pulmonalis, cardialis, vagy egyéb belső szervi manifesztáció, betegeink jelenleg is teljes, aktív életet élnek. Ezek az adatok arra utalnak, hogy jSSc-ben nem prominens tényező a belső szervi manifesztációk jelentkezése, és az autoantitestek jelenléte. Hasonló tapasztalatokról számol be Foeldvari illetve Goldberg munkacsoportja is (103-104).

Megfigyeléseink alapján megállapítható, hogy a jSSc-s betegek prognózisa, túlélési rátája jobb, mint a felnőttkorban jelentkező sclerodermás betegeké. Ugyanakkor

elképzhető, hogy voltak olyan súlyosabb lefolyású esetek, melyek már korábban halállal végződtek, így nem kerültek be a vizsgált betegek körébe.

Az azonban továbbra is nagy kérdés, hogy az általunk észlelt kedvezőbb „mintázat” vajon az indolens betegséglefolyás vagy annak a következménye, hogy gyermekkorban egyébként is kevesebb a komorbiditási tényező. Ahhoz, hogy erre a kérdésre választ kapjunk, további multicentrikus vizsgálatokra és hosszabb betegkövetési időre van szükség.

5.3. Szisztémás sclerosis és rheumatoid arthritis overlap szindróma

Vizsgálatunk az eddigi legnagyobb beteganyagot bemutató tanulmány, melynek során az SSc-RA overlap szindróma genetikai, szerológiai és klinikai jellegzetességeit vizsgáltuk. A SSc-s betegek között az SSc-RA overlap szindróma prevalenciáját 4,3 (105) és 5,2% (106) között adják meg; ehhez nagyon hasonló, 4,6%-os prevalenciát észleltünk mi is. Azért is tartjuk fontosnak az SSc csoportban az RA incidenciájának ismeretét, mert irodalmi adatok alapján az SSc-s betegekben magasabb ez az érték, mint a normál populációban. Az RA korai diagnózisa nem egyszerű, mert sclerodermában is gyakran előfordul arthralgia, arthritises tünetcsoport. Szimmetrikus polyarthritis, ízületi kontraktúrák mindkét betegségben előfordulnak, ugyanakkor a klinikai, patológiai és radiológiai jellemzők eltérhetnek egymástól. Míg RA-ban a kontraktúrák létrejöttében a gyulladást követő hegesedés dominál, sclerodermában elsősorban a bőrérzékenység, valamint az inak fibroticus beszűrődése okozza. A radiológiailag észlelt ízületi destrukció RA-ban általában súlyosabb, mint SSc-ben (107).

Az SSc-RA overlap szindrómás betegek klinikai tüneteit illetően a 22 betegünk közül 19 esetben már régebb óta fenálló belső szervi tünetekkel is kísért szisztémás sclerosis fennállását követően jelentkezett az RA második betegségként, általában 1-16 évvel a SSc kezdete után. Csak 3 betegünkönél előzte meg az SSc kialakulását a rheumatoid arthritis megjelenése. Jinnin és mtsai (106) hasonló szekvenciáról számolnak be a 2 betegség megjelenését illetően. Vizsgálatuk során 173 SSc-s beteg között 9 SSc-RA overlap szindrómás esetet találtak, és mind a 9 esetben a SSc fennállása során jelentkezett az RA. Ezzel ellentétben Zimmermann és mtsai (108) 3 olyan SSc-RA overlap szindrómás esetét ismertetik, akiknél már régebb óta fenálló erosiv polyarthritis talaján alakult ki lcSSc.

Az SSc-RA overlap szindrómás betegeinknél mindkét betegségre karakterisztikus belszervi tünetek együttes kialakulását figyeltük meg. Betegeink 82%-ában erosiv polyarthritissel, 77%-ában pulmonális fibrosis, 55%-ban nyelőcső érintettség, és mintegy 50%-ában cardialis érintettség volt jelen, renális eltérések ennél ritkábban, a betegek 23%-ban voltak megfigyelhetőek. Betegeink 23%-a volt diffúz sclerodermás, 77%-a lcSSc-s. Horiki és mtsai (109) által publikált kis esetszámú tanulmányban mind az 5 SSc-RA beteg dcSSc-s volt, akiknél súlyos szeropozitív polyarthritissel, pulmonális fibrosis és anti-topoizomeráz I szeropozitivitás is jelen volt.

Az immunszerológiai vizsgálataink során az összes betegünkönél (100%) ANA pozitivitást detektáltunk, betegeink 23%-a volt Scl70 pozitív, és csak 9%-a anti-centromer antitest pozitív. Jinnin és mtsai (106) által vizsgált 9 SSc-RA overlap szindrómás beteg közül 5-nél (55%) anti-topoizomeráz I pozitivitás volt jelen, ugyanakkor az összes beteg ACA negatív volt. A Zimmermann-féle munkacsoport (108) 3 lcSSc-s betegének mindegyike ACA pozitív volt. Ezek alapján elmondható, hogy a mi betegeink egy egyedülálló klinikai és szerológiai mintázatot hordoznak, mely eltér az irodalomban eddig közölt esetektől. A különbözőségek oka lehet az eltérő számú beteg az egyes kohorszokban, vagy esetleg a földrajzi heterogenitás.

A főleg SSc-hez társuló antitestek mellett betegeink 73%-ában észleltünk RF IgM pozitivitást, és ennél is magasabb arányban, 82%-ban anti-CCP pozitivitást. Adataink alapján látható, az SSc-RA overlap szindrómás betegek egy kevert szerológiai mintázatot hordoznak, mely magában foglalja mind a sclerodermára, mind az RA-ra karakterisztikus jegyeket.

Vizsgálataink során az SSc-RA overlap szindrómás betegek genetikai hátterére is kíváncsiak voltunk. Megnéztük a HLA asszociációk előfordulását az SSc-RA-s betegeknél, és összehasonlítottuk azokat az SSc-s, RA-s betegek és egy egészséges kontroll csoport HLA genotípusaival. A HLA-DR3 és HLA-DR11 előfordulását szignifikánsan gyakoribbnak találtuk SSc-RA overlap szindrómában, mint az RA-s betegcsoportban, illetve az egészséges kontroll csoportban. Ezen kívül érdekes lelet az is, hogy HLA-DR1 és HLA-DR4 „shared epitóp” frekvenciája nemcsak az RA-s, hanem az SSc-RA overlap szindrómás csoportban is szignifikánsan magasabb volt, mint az SSc vagy kontrollok esetében. Az SSc-RA betegek HLA-DR3 és HLA-DR11 alléljeinek frekvenciája az SSc-s csoporttal, míg a HLA-DR1 és HLA-DR4 allélek előfordulása az RA-s csoporttal mutatott hasonlóságot.

A korábbi tanulmányok eredményei alapján a SSc a HLA-DR3 és HLA-DR11 genotípussal asszociált, a HLA-DR1 és HLA-DR4 pedig RA-ban fordul elő gyakran (110-116). A „shared epitóp” jelenléte és szerepe az RA pathogenezisében már régóta bizonyított tény. Horiki és mtsai (109) 5 SSc-RA overlap szindrómás betegnél a HLA-DR4 és a diffúz bőrtünetek, pulmonális fibrosis, súlyos szeropozitív polyarthrititis, és az anti-topoizomeráz I antitest pozitivitás között találtak asszociációt. A SSc-ben gyakoribb HLA-DR3 jelenléte és a topoizomeráz I antitest pozitivitás egyaránt szoros kapcsolatot mutat a tüdőfibrosis jelenlétével. A HLA-DR3 és/vagy a topoizomeráz I antitest jelenléte SSc-s betegekben 16,7-szeres rizikót jelent a pulmonális fibrosis kialakulására. Venneken és mtsai (114) HLA-DR3 előfordulását találták gyakoribbnak lcSSc-ben és HLA-DR5-t dcSSc-ben. Jelen vizsgálatunkban a HLA-DR3 allél a SSc-RA overlap szindrómás betegeink egyharmadánál volt jelen, és ezek döntően lcSSc-s betegek voltak. Azonban a HLA-DR5 allélről nem tudunk nyilatkozni, mert nem vizsgáltuk ennek előfordulását. Loubiere és mtsai (115) a kaukázusi sclerodermás nők körében a HLA-DR11 gyakoribb előfordulását állapították meg. Egy másik vizsgálatban a pulmonális fibrosis jelenléte és a HLA-DR11 között találtak pozitív korrelációt (113). Saját overlap szindrómás betegeinknél mind a SSc asszociált HLA-DR3 és HLA-DR11, mind pedig az RA asszociált HLA-DR1 és HLA-DR4 allélek jelenléte gyakoribb volt.

Összefoglalva: a debreceni és pécsi tanszékeken gondozott SSc-s betegek 4,6%-ánál alakult ki SSc-RA overlap szindróma. A legtöbb esetben a SSc volt a primer eltérés, a RA társulása később jelentkezett. A betegek döntő többsége lcSSc csoportba tartozó sclerodermás volt. Szerológiai jellemzők az ANA, RF IgM, anti-CCP pozitivitás volt, a betegek negyed részénél pedig anti-topoizomeráz I jelenléte mutatható ki. A genetikai státusz tekintve az overlap szindrómás betegek hordozzák mind a sclerodermára jellemző, mind pedig a rheumatoid arthritisre jellemző HLA-DR alléleket. Ezek az adatok azt a feltételezésünket erősítették meg, hogy a SSc-RA overlap egy külön klinikai, szerológiai és genetikai entitásnak tekinthető. Az SSc-RA betegek sok tekintetben különböznek az RA-s és SSc-s betegektől, így ezeknek az eredményeknek számos fontos klinikai következménye lehet. Alapos klinikai, radiológiai és laboratóriumi vizsgálatokkal szükséges követni ezeket a betegeket, és speciális figyelmet igényelnek a terápia megválasztásánál is. Ez a tanulmány emellett arra is rámutat, hogy hazai centrumok kollaborációja révén nemzetközileg is nagynak mondható adatbázis gyűjthető össze.

5.4. Macrovascularis eltérések, plazma homocisztein szint és MTHFR génpolimorfizmus vizsgálata

A SSc pathogenezisében fontos tényező a microvasculatura károsodása ennek számos klinikai következményével. Az utóbbi években a microvascularis károsodások mellett egyre nagyobb figyelem irányult a scleroderma macrovascularis eltéréseinek megismerésére, melyeknek rendkívül fontos szerepe van a betegség mortalitásában is (117). Ismert, hogy a hagyományos rizikófaktorok mellett az emelkedett plazma homocisztein koncentráció a macrovascularis betegségek önálló rizikófaktorának tekinthető, valamint a kísér thrombosis kialakulásának rizikója is magasabb ezekben az esetekben (118). A homocisztein elősegíti a thrombocyta-aktivációt, hypercoagulabilitást okoz, az oxidatív stressz, lipidperoxidáció által az endothel diszfunkció kialakulásában szerepet játszik, elősegíti a simaizomsejtek proliferációját. A kéntartalmú aminosavat tartalmazó homocisztein a metionin metabolizmusa során keletkezik, a visszaalakulás pedig remetilációval történik az 5-metiltetrahidrofolát segítségével, mely metildonorként szolgál ehhez. Az MTHFR enzim központi szerepet tölt be a fenti folyamatban, ezáltal befolyásolja a homocisztein szintet egyéb, nutricionális tényezőkkel együtt. Az MTHFR gén ritka pontmutációja az enzim súlyos működési zavarát, egy termolabil variáns keletkezését idézi elő. A gént alkotó DNS 677. bázishelyén egy gyakori polimorfizmus fordul elő, ilyenkor a citozin helyén timin van (C677T). Az MTHFR gén polimorfizmus lehetséges patológiai következményei az idegcsőzáródási rendellenességek, bizonyos rosszindulatú daganatokra való fokozott hajlam, valamint a szívinfektus, agyi érkatasztrófa, perifériás érbetegségek gyakoribb előfordulása (119).

Vizsgálatunk során a SSc-s betegek és az egészséges, érbetegségben nem szenvedő kontroll csoport szérum homocisztein koncentrációja között nem találtunk szignifikáns különbséget, és a MTHFR gén polimorfizmus sem mutatott a két csoport között lényeges eltérést. Ugyanakkor köztudott, hogy hiperhomociszteinaemia esetén az endothelialis funkció károsodik, számos egyéb kóros folyamatot generálva (120).

A MTHFR gén C677T pontmutációjának gyakoriságát más munkacsoportok is a mi eredményeinkhez hasonlóan találták (121), a homozigóta forma 10-13%-os, a heterozigóta forma 45%-os gyakorisággal fordul elő a kaukázusi populációban.

Összefüggést keresve a szérum homocisztein szintek és a macroangiopathiás/thromboemboliás események előfordulása között azt állapítottuk meg, hogy azoknál az egyéneknél, akiknél korábban vascularis vagy thromboemboliás

esemény zajlott, szignifikánsan magasabb volt a homocisztein koncentráció, mint azokban az esetekben, ahol nem volt macrovascularis eltérés. A macrovascularis manifesztációval rendelkező betegek 71%-ában volt kimutatható vagy homozigóta (TT), vagy heterozigóta (CT) MTHFR mutáció. Ezek az adatok arra utalnak, hogy a MTHFR C6777T mutációnak (TT vagy CT formában) szerepe lehet a sclerodermában megjelenő macrovascularis abnormitások kialakulásában. Bár SSc-ben elsődlegesen a microvasculatura érintett, a nagyereket involváló eltérések is egyre gyakoribbak, és ez utóbbiaknak szerepe lehet a betegség kimenetelének, mortalitásának alakulásában (117).

Korábban publikált adatok szerint a MTHFR gén polimorfizmus nem tekinthető önálló rizikófaktornak a vascularis eltérések kialakulásában (122-123). Ezen megfontolás és saját eredményeinkből azt a következtetést vonhatjuk le, hogy egyéb fontos rizikófaktoroknak is lehet szerepe a SSc-ban megfigyelhető nagyérvárosodások kialakulásában. Munkánk során pozitív korrelációt figyeltünk meg betegeink életkora és a macrovascularis szövödmények jelentkezése között SSc-ben. Ezen felül, szintén szignifikáns korreláció látható a hosszabb betegségfennállási idő és a macrovascularis szövödmények gyakorisága között. Tehát elmondható, hogy SSc-ban nemcsak életkorfüggő a macrovasculatura érintettsége, hanem egyéb, betegség-specifikus tényezők is befolyásolják annak megjelenését. Végül a PAH-ban szenvedő SSc-s betegek esetében magas arányban, mintegy 45%-ban mértünk >15 $\mu\text{mol/l}$ -es plasma homocisztein koncentrációt, melynek klinikai gyakorlati vonzatai is lehetnek.

Megállapítható tehát, hogy a hiperhomociszteinaemia és az MTHFR gén polimorfizmusa szerepet játszhat a SSc vasculáris eltéréseinek kialakulásában, de mindenképpen további prospektív vizsgálatok szükségesek az endothelialis dysfunctio létrejöttében betöltött szerepüknek a vizsgálatára.

6. Összefoglalás - Új eredmények

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

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

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

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

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

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

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

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

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

9. A macrovascularis eltérésekkel jellemezhető SSc csoportban szignifikánsan magasabb Hcy koncentrációt és 71%-ban MTHFR génmutációt is kimutattunk. Ezek az adatok arra utalnak, hogy a MTHFR C677T mutációnak is szerepe lehet a sclerodermában megjelenő macrovascularis abnormitások kialakulásában az egyéb faktorok mellett.

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

7. Summary

New results obtained in our study are as follows:

1. Out of the 246 SSc patients followed-up regularly in our institution, 177 (72%) patients developed significant clinical involvement of the alimentary tract. This was the first cohort study on gastrointestinal involvement of SSc in Hungary and even in Central-Eastern Europe.

2. In our present study, abnormalities of the anorectum and colon were observed only in 11% of our SSc patients. These results are not in accordance with other reports and suggest a particular importance on making non-invasive screening as well as extended diagnostic procedures in favour of early evaluation of gastrointestinal manifestations.

3. Associated diseases of the pancreas and biliary tract (e.g. PBC and Crohn's disease) were present in 10% of our SSc patients. A multidisciplinary collaboration is essential for early detection of these particular diseases and for designing an appropriate treatment protocol.

4. Our results suggest that the internal organ manifestations and the frequency of autoantibodies in juvenile onset SSc are far less pronounced in comparison to adult-onset SSc. Our study also suggests that the outcome of patients with jSSc may be better than that of patients with adult onset SSc.

5. In the present study, the genetic, serological and clinical characteristics of SSc-RA overlap syndrome were assessed in the to-date largest cohort of 22 patients. The clinical presentation of our SSc-RA patients showed a mixture of organ manifestations characteristic for SSc and RA and also a mixed serological pattern resembling both SSc and RA.

6. Our SSc-RA overlap patients carried both the SSc-associated HLA-DR3 and HLA-DR11 alleles, as well as the RA-related HLA-DR1 and HLA-DR4 alleles.

7. These data support that SSc-RA overlap syndrome may be a distinct genetic, serological and clinical entity.

8. In the present study we did not find significant differences in Hcy levels and MTHFR polymorphism between SSc patients as well as healthy controls lacking any vascular disease.

9. Significantly higher plasma homocysteine concentrations were observed in patients with macroangiopathy/thromboembolic events compared to patients without such clinical manifestations. Altogether 71% of patients with macrovascular disorders had either homozygous or heterozygous MTHFR variants. Our results suggest that besides other risk factors, hyperhomocysteinaemia and the polymorphism of MTHFR gene may be involved in the vascular damage associated with SSc.

10. Our results also suggest that macrovascular disease is not only an age-related feature in SSc but may also depend on disease duration, so it should be important to screen and follow these alterations.

8. Irodalomjegyzék

1. Rodnan G.P, Benedek T.G. An historical account of the study of progressive systemic sclerosis (diffuse scleroderma). *Ann Intern Med.* 1962;57:305 -19.
2. Ostendorf B, Maiburg B, Schneider M. Scleroderma and Paul Klee. Metamorphosis of life and art? *J.Rheumatol.* 2004 Aug;63(4):318-25.
3. Czirják L: Szisztémás sclerosis. In: Czirják L (szerk.): *Klinikai Immunológia.* 162.-176. o. Medicina, Budapest, 2006.
4. Preliminary criteria for the classification of systemic sclerosis (scleroderma). Subcommittee for scleroderma criteria of the American Rheumatism Association Diagnostic and Therapeutic Criteria Committee. *Arthritis Rheum.* 1980;23:581-90
5. Kiss E: Szisztémás sclerosis. In: Poór Gy. (szerk.): *A Reumatológia Tankönyve.* 171.-174. o. Medicina, Budapest, 2008.
6. Englert H, Small-McMahon J, Chambers P, O'Connor H, Davis K, Manolios N, White R, Dracos G, Brooks P. Familial risk estimation in systemic sclerosis. *Aust NZ J Med.* 1999;29:36–41.
7. Siracusa LD, McGrath R, Ma Q, Moskow J, Manne J, Christner PJ, Buchberg AM, Jiminez SA. A tandem duplication within the fibrillin 1 gene is associated with the mouse tight skin mutation. *Genome Res.* 1996;6:300–313.
8. Sgonc R. The vascular perspective of systemic sclerosis: of chickens, mice and men. *Int Arch Allergy Immunol.* 1999;120:169–76.
9. Zhou X, Tan FK, Stivers DN, Arnett FC. Microsatellites and intragenic polymorphisms of transforming growth factor β and platelet-derived growth factor and their receptor genes in native Americans with systemic sclerosis (scleroderma). *Arthritis Rheum.* 2000;43:1068–73.
10. Tan FK, Arnett FC. Genetic factors in the etiology of systemic sclerosis and Raynaud phenomenon. *Curr Opin Rheumatol.* 2000;12:511–19.
11. Morel PA, Chang HJ, Wilson JW, Conte C, Falkner D, Twardy DJ, Medsger TA. HLA and ethnic associations among systemic sclerosis patients with anticentromere antibodies. *Hum Immunol.* 1995;42:35–42.
12. Morel PA, Chang HJ, Wilson JW, Conte C, Saidman SL, Bray JD, Twardy DJ, Medsger TA. Severe systemic sclerosis with anti-topoisomerase antibodies is associated with an HLA-DRw11 allele. *Hum Immunol.* 1994;40:101–10.

13. Jaffee B.D, Claman H.N. Chronic graft-versus-host disease (GVHD) as a model for scleroderma.I. Description of model systems. *Cell Immunol.* 1983; 77: 1-12.
14. Czirják L, Tóvári E, Komócsi A. Provokációs tényezők szerepe a szisztémás szklerózis patogenezisében. *Allergológia és Klinikai Immunológia* 2000;3:1-6.
15. Czirják L, Kumánovics G. Exposure to solvents as a provoking factor for systemic sclerosis and Raynaud's phenomenon. *Clin Rheumatol.* 2002;21:114-8.
16. Varga J, Schumacher AR, Jimenez SA. Systemic sclerosis after augmentation mammoplasty with silicone implants. *Ann Intern Med.* 1989 Sep 1;111(5):377-83
17. Pandey J.P, LeRoy E.C. Human cytomegalovirus and the vasculopathies of autoimmune diseases (especially scleroderma), allograft rejection, and coronary restenosis. *Arthritis Rheum.* 1998;41:10–15.
18. Inkinen K, et al. Cytomegalovirus enhance expression of growth factors during the development of chronic allograft nephropathy in rats. *Transpl Int.* 2005;18:743–49
19. Kahaleh M.B. Raynaud phenomenon and the vascular disease in scleroderma. *Curr Opin Rheumatol.* 2004;16:718–22.
20. Matucci M.C. et al. Blood coagulation, fibrinolysis, and markers of endothelial dysfunction in systemic sclerosis. *Semin Arthritis Rheum.*2003; 32:285–95.
21. Distler O, et al. Uncontrolled expression of vascular endothelial growth factor and its receptors leads to insufficient skin angiogenesis in patients with systemic sclerosis. *Circ Res.* 2004; 95:109–16.
22. Kuwana M, Okazaki Y, Yasuoka H, Kawakami Y, Ikeda Y. Defective vasculogenesis in systemic sclerosis. *Lancet* 2004;364:603–10.
23. Artlett C.M. Immunology of systemic sclerosis. *Front Biosci.* 2005;10:1707–1719.
24. Wynn T.A. Fibrotic disease and the T(H)1/T(H)2 paradigm. *Nat Rev Immunol.* 2004; 4:583–94.
25. Harris, M.L., and Rosen, A. Autoimmunity in scleroderma: the origin, pathogenetic role, and clinical significance of autoantibodies. *Curr Opin Rheumatol.* 2003; 15:778–84.
26. Baroni S.S, et al. Stimulatory autoantibodies to the PDGF receptor in systemic sclerosis. *N Engl J Med.* 2006;354:2667–76.
27. Sato S, Fujimoto M, Hasegawa M, Takehara K. Altered blood B lymphocyte homeostasis in systemic sclerosis: expanded naive B cells and diminished but activated memory B cells. *Arthritis Rheum.* 2004; 50:1918–27.

28. Matsushita T, et al. Elevated serum BAFF levels in patients with systemic sclerosis: enhanced BAFF signaling in systemic sclerosis B lymphocytes. *Arthritis Rheum.* 2006; 54:192–201.
29. Denton C.P, Black C.M, Abraham D.J. Mechanisms and consequences of fibrosis in systemic sclerosis. *Nat Clin Pract Rheumatol.* 2006; 2:134–44.
30. Varga J, Bashey R.I. Regulation of connective tissue synthesis in systemic sclerosis. *Int Rev Immunol.* 1995; 12:187–199.
31. Pannu J, Trojanowska M. Recent advances in fibroblast signaling and biology in scleroderma. *Curr Opin Rheumatol.* 2004;16:739–745.
32. Abraham D.J, Exckes B, Rajkumar V, Krieg T. New developments in fibroblast and myofibroblast biology: implications for fibrosis and scleroderma. *Curr Rheumatol Rep.* 2007 May;9(2):136-43.
33. Blobe G.C, Schiemann W.P, Lodish H.F. Role of transforming growth factor beta in human disease. *N Engl J Med.* 2007;342:1350–1358.
34. Massague J, Gomis R.R. The logic of TGFbeta signaling. *FEBS Lett.* 2006; 580:2811–2820.
35. Moustakas A., Heldin C.H. Non-Smad TGF-beta signals. *J Cell Sci.* 2005; 118:3573–3584.
36. Arai T, et al. Introduction of the interleukin-10 gene into mice inhibited bleomycin-induced lung injury in vivo. *Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol.* 2000; 278: 914–922.
37. Dong C, et al. Deficient Smad7 expression: a putative molecular defect in scleroderma. *Proc Natl Acad Sci U. S. A.* 2002;99:3908–3913.
38. Ghosh A.K, Bhattacharyya S, Varga J. The tumor suppressor p53 abrogates Smad-dependent collagen gene induction in mesenchymal cells. *J Biol Chem.* 2004;279:47455–47463.
39. Ghosh A.K, et al. Disruption of transforming growth factor beta signaling and profibrotic responses in normal skin fibroblasts by peroxisome proliferator-activated receptor gamma. *Arthritis Rheum.* 2004;50:1305–18.
40. Czirják L, Kumánovics G, Varjú C. A systemás sclerosis klinikai jellemzői. *Magyar Reumatol.* 2005;46:135-43.
41. LeRoy E.C, Black C, Fleischmajer R, Jablonska S, Krieg T, Medsger T.A Jr, Rowell N, Wollheim F. Scleroderma (systemic sclerosis): classification, subsets and pathogenesis. *J Rheumatol.* 1988; 15(2):202-5.

42. Seibold J.R. Scleroderma. Textbook of Rheumatology, 4th ed., Vol.2. Kelley W.N, Harris E.D, Ruddy S et al. Philadelphia, 1993, p 113.
43. Czirják L, Kiss Cs, Lövei C, Sütő G, Varjú C, Füzesi Z, et al. Survey of Raynaud's phenomenon helps to identify patients with systemic sclerosis. A representative study on 10000 South-Transdanubian Hungarian inhabitants. Clin Exp Rheumatol. 2005; 23:801-8.
44. Vonk C.M, F. H. J. van den Hoogen, Piet L. C. M. van Riel, Valentini G. What does the clinician need to improve patient care in systemic sclerosis? Ann Rheum Dis. 2007; 66: 1129-31.
45. Weston S, Thumsirn M, Wiste J, Camilleri M. Clinical and upper gastrointestinal motility features in systemic sclerosis and related disorders. Am J Gastroenterol. 1998; 93:1085-89.
46. Steen V.D, Medsger T.A. Severe organ involvement in systemic sclerosis with diffuse scleroderma. Arthritis Rheum. 2000; 43:2437-44.
47. Lundberg A.C, Åkesson A, Åkesson B. Dietary intake and nutritional status in patients with systemic sclerosis. Annals of Rheumatic Dis. 1992; 51:1143-48.
48. Airo P, Della Casa D, Danieli E, Missale G, Cattaneo R, Cestari R. Oesophageal manometry in early and definite systemic sclerosis. Clin Rheumatol. 2005; 24:370-76.
49. Bassotti G, Battaglia E, Debernardi V, Germani U, Quiriconi F, Dughera L, Buonafede G, Puiatti P, Morelli A, Spinozzi F, Mioli P.R, Emanuelli G. Esophageal dysfunction in scleroderma: relationship with disease subsets. Arthritis Rheum. 1998; 40:2252-59.
50. Gaál J, Varga J, Szabados L, Galuska L, Szegedi A, Zeher M, Bodolay E. High prevalence of esophageal involvement in patients with undifferentiated connective tissue disease using radionuclide esophageal transit scintigraphy (RETS). Nucl Med Comm 2005; 26(12):1113-7.
51. Wippf J, Allanore J, Soussi F, Terris B, Abitbol V, Raymond J, Chaussade S, Kahan A. Prevalence of Barrett's esophagus in systemic sclerosis. Arthritis Rheum. 2005; 52(9):2882-8.
52. Nützenadel W, Fahr K, Daum R, Herrmann R. Sclerosis of the intestinal tract with severe malabsorption. Eur J Ped. 1977; 12(4):285-90

53. Hamada M, Kayashima M, Morai Y, Masuda T.C, Urabe K, Furue M. Pneumatosis cystoides intestinalis with systemic sclerosis, limited type resulting in a poor prognosis. *Am J Med Sci.* 2006; 332(2):100-102.
54. Fábián G, Tóvári E, Baranyai F, Czirják L. Watermelon-stomach as a cause of chronic iron deficiency anemia in a patient with systemic sclerosis. *J Eur Acad Dermatol Venereol.* 1999;12(2):161-4.
55. Gregory J, Mina K, Alemzadeh N, Rivera S, Sergio A. J, Rattan S, Cohen A. J. Impaired Rectoanal Inhibitory Response in Scleroderma (Systemic Sclerosis): An Association with Fecal Incontinence. *Dig Dis Sci.* 2004; 49(6):1040-45.
56. Rigamonti C, Shand L.M, Feudjo M, Bunn C.C, Black C.M, Denton C.P, Burroughs A.K. *Gut.*2006; 55:388-94.
57. Varjú C, Kumánovics G, Czirják L. A szisztémás sclerosis patológiai jellemzői. *LAM.* 2007;17(1):19-25.
58. Kumánovics G, Zibotics H, Juhász E, Komócsi A, Czirják L. Subclinical pulmonary involvement assessed by bronchoalveolar lavage in patients with undifferentiated connective tissue disease. *Clin Exp Rheumatol* 2001;19:551-9.
59. Van Laar J, Jacob M, Stolk J, Tyndall A. Scleroderma Lung: Pathogenesis, Evaluation and Current Therapy. *Drugs.* 2007;67(7):985-96.
60. Hachulla E, Coghlan J.G. A new era in the management of pulmonary arterial hypertension related to scleroderma: endothelin receptor antagonism. *Ann Rheum Dis* 2004; 63:1009-14.
61. Román S, Opitz C.F, Kowal-Bielecka C, García-Hernández F.J, Castillo-Palma M.J, Pittrow D. Screening for PAH in patients with systemic sclerosis: focus on Doppler echocardiography. *Rheumatology* 2008; 47(5):33-35.
62. Gaál J, Hegedűs K, Czirják L. Myocardial gallium-67 citrate scintigraphy in patients with systemic sclerosis. *Ann Rheum Dis* 1995; 54:856-58.
63. Freemont A.J, Byers R.J, Marshall D.A.S. Pericardial involvement in systemic sclerosis. *Ann Rheum Dis.* 1997 June; 56(6): 393–394.
64. Timár O, Soltész P, Szamosi S, Dér H, Szántó S, Szekanecz Z., Szűcs G. Increased arterial stiffness as the marker of vascular involvement in systemic sclerosis. *J Rheumatol.* 2008;35:1329-1333.
65. Klimiuk P.S, Taylor L, Baker R.D, Jayson M.I. Autonomic neuropathy in systemic sclerosis. *Ann Rheum Dis.* 1988 July; 47(7): 542–545.

66. Pyecik M.L, Schur P.H. Neuromuscular manifestations of systemic sclerosis. *Dermatology* 1992;185:101.
67. Miniati I, Guiducci S, Mecacci F, Mello G, Matucci-Cerinic M. Pregnancy in systemic sclerosis. *Rheumatology* 2008; 47(3):16-18.
68. Szekanecz É, Szücs G., Szekanecz Z, Tarr T, Antal-Szalmás P, Szamosi S, Szántó J, Kiss E.: Tumor-associated antigens in systemic sclerosis and systemic lupus erythematosus: associations with organ manifestations, immunolaboratory markers and disease activity indices. *J Autoimmun* 2008; 31(4): 372-6.
69. Takehara K, Sato S. Localized scleroderma is an autoimmune disorder. *Rheumatology (Oxford)*. 2005 Mar;44(3):274-9.
70. Poormoghim H, Lucas M, Fertig N, Medsger T.A. Systemic sclerosis sine scleroderma: demographic, clinical, and serologic features and survival in forty-eight patients. *Arthritis Rheum*. 2000 Feb;43(2):444-51.
71. Thompson A.E, Shea B, Welch V, Fenlon D, Pope J.E. Calcium-channel blockers for Raynaud's phenomenon in systemic sclerosis. *Arthritis Rheum*. 2001; 44:1841-7.
72. Steen V.D, Costantino J.P, Shapiro A.P, Medsger T.A Jr. Outcome of renal crisis in systemic sclerosis: relation to availability of angiotensin converting enzyme (ACE) inhibitors. *Ann Intern Med*. 1990;113:352-7.
73. Wigley F.M, Wise R.A, Seibold J.R, McCloskey D.A, Kujala G, Medsger T.A, Jr, et al. Intravenous iloprost infusion in patients with Raynaud phenomenon secondary to systemic sclerosis. A multicenter, placebo-controlled, double-blind study. *Ann Intern Med*. 1994; 120:199–206.
74. Korn J.H, Mayes M, Matucci M.C, Rainisio M, Pope J, Hachulla E. et al, for the RAPIDS-1 Study Group.. Digital Ulcers in Systemic Sclerosis. Prevention by Treatment With Bosentan, an Oral Endothelin Receptor Antagonist. *Arthritis Rheum* 2004; 50:3985-93.
75. Garai I, Csiki Z, Szücs G, Varga J, Galuska L. Visualizing the effect of pentoxifyllin infusion therapy on the circulation of the hand by Tc-99m DPTA scintigraphy. *Clin Nucl Med*. 2003; 28(7):611-2.
76. Abou-Raya A, Abou-Raya s, Helmii M. Statins as immunomodulators in systemic sclerosis. *Ann N. Y Acad Sci*. 2007; Sep 1110:670-80.
77. Trojanowska M, Varga J. Molecular pathways as novel therapeutic targets in systemic sclerosis. *Curr Opin Rheum*. 2007;19(6): 568-573.

78. Distler JH, Jünger A, Huber LC, Schulze-Horsel U, Zwerina J, Gay RE et al. Imatinib mesylate reduces production of extracellular matrix and prevents development of experimental dermal fibrosis. *Arthritis Rheum.* 2007; 56(1):311-22.
79. Denton C.P. et al. TNF alpha blockade for diffuse cutaneous systemic sclerosis: a pilot study of infliximab therapy. *Ann Rheum Dis.* 2006; 65(suppl II):389.
80. Burt R.K, Oyama Y, Traynor A, Quigley K, Brush M, Rodriguez J, Barr W.G. Autologous Hematopoietic Stem Cell Transplantation for Autoimmune Diseases. *Bone Marrow Transplantation.* 2003; 32:65-67.
81. Kowal-Bielecka O, Landewé R, Avouac J, Chwiesko S, Miniati I, Czirjak L, Clements P, Denton C, Farge D, Fligelstone K, Földvari I, Furst DE, Müller-Ladner U, Seibold J, Silver RM, Takehara K, Garay Toth B, Tyndall A, Valentini G, van den Hoogen F, Wigley F, Zulian F, Matucci-Cerinic M. EULAR recommendations for the treatment of systemic sclerosis: a report from the EULAR Scleroderma Trials and Research group (EUSTAR). *Ann Rheum Dis* 2009. Jan 19. (Epub ahead of print)
82. Carreira P.E. Quality of pain in systemic sclerosis. *Rheumatology.* 2006; 45(10):1185-1186.
83. Domsic R, Fasanella K, Bielefeldt K. Gastrointestinal manifestations of systemic sclerosis. *Dig Dis Sci.* 2008 May; 53(5):1163-74.
84. Marie I. et al. Gastrointestinal involvement in systemic sclerosis. *Presse Med.* 2006 Dec; 35:1952-65.
85. Sjogren R.W. Gastrointestinal motility disorders in scleroderma. *Arthritis Rheum.* 1994; 37:1265-1282.
86. Greydanus MP, Camilleri M. Abnormal postcibal antral and small bowel motility due to neuropathy or myopathy in systemic sclerosis. *Gastroenterology* 1989; 96:110-115.
87. DeSchryver-Kecsckemeti K, Clouse R. E. Perineural and intraneural inflammatory infiltrates in the intestines of patients with systemic connective-tissue disease. *Arch Pathol Lab Med.* 1989; 113:394-398.
88. Arnett F. C. Is scleroderma an autoantibody mediated disease? *Curr Opin Rheumatol.* 2006; 18:579-581.

89. Ebert E. C. Esophageal disease in scleroderma. *J Clin Gastroenterol.* 2006; 40:769–775
90. Khanna D, Hays R. D, Park G. S, Braun-Moscovici Y, Mayes M. D, Cnearney T. A, Hsu V, Clements P. J, Furst D. E. Development of a preliminary scleroderma gastrointestinal tract 1.0 quality of life instrument. *Arthritis Care and Research.* 2007; 57(7):1280-86.
91. Marie I, Levesque H, Ducrotté P, Dennis P, Hellott M.F, Benichou J, Cailleux N, Cortois H. gastric involvement in systemic sclerosis: a prospective study. *Am J Gastroenterol.* 2001; 96:77-83.
92. Franck-Larsson K, Hedenstrom H, Dahl R, Ronnblom A. Delayed gastric emptying in patients with diffuse versus limited systemic sclerosis, unrelated to gastrointestinal symptoms and myoelectric gastric activity. *Scand J Rheumatol.* 2003; 32:348-55.
93. Lloyd D. A. J, Vega R, Bassett P, Forbes A, Gabe S.M. Survival and dependence on home parenteral nutrition: experience over a 25-year period in a UK referral centre. *Alim Pharmac Therap.* 2006 Aug;24(8): 1231- 40.
94. Trezza M, Krogh K, Egekvist H, Bjerring P, Laurberg S. Bowel problems in patients with systemic sclerosis. *Scand J Gastroenterol.* 1999;34:409-13.
95. Nagasako K, Ota Y, Sasaki H, Hamano K. Progressive systemic sclerosis: Report of a case with colonic involvement. *Dis Colon and Rectum.* 1978 Aug;21(5):364-8.
96. Seibold J.R. Scleroderma. In:Harris E.D Jr, Budd R.C, Firestein G.S, Genovese M.C, Sergent J.S, Ruddy S, Sledge C.B. *Kelley's textbook of Rheumatology*, vol II, 7th edn. Elsevier Saunders, Philadelphia, 1279-1308.
97. Subcommittee for Scleroderma Criteria of the American Rheumatism Association Diagnostic and Therapeutic Criteria Committee. Preliminary criteria for the classification of systemic sclerosis (scleroderma). *Arthritis Rheum.* 1980;23:581-90.
98. Geirsson, A.J., F.A. Wollheim, A. Akesson. Disease severity of 100 patients with systemic sclerosis over a period of 14 years: using a modified Medsger scale. *Ann Rheum Dis.* 2001; 60: 592-598.
99. Ioannidis J.P., P.G. Vlachoyiannopoulos, A.B. Haidich et al. Mortality in systemic sclerosis: an international meta-analysis of individual patient data. *Am J Med.* 2005; 118:2-10.

100. Steen V. The heart in systemic sclerosis. *Curr Rheumatol Rep.* 2004 Apr;6(2):137-40.
101. Czirják L., Z. Nagy, G. Szegedi. Survival analysis of 118 patients with systemic sclerosis. *J Int Med.* 1993; 234, 335-337.
102. Sato, S., Y. Hamaguchi, M. Hasegawa et al. Clinical significance of anti-topoisomerase I antibody levels determined by ELISA in systemic sclerosis. *Rheumatology.* 2001; 40: 1135-40.
103. Foeldvari, I., M. Zhavania, R. Birdi et al. Favourable outcome in 135 children with juvenile systemic sclerosis: results of a multi-national survey. *Rheumatology.* 2000; 39: 556-59.
104. Goldenberg, J., A. Pinto-Pessoa, M. Odete-Hilario et al. Scleroderma in children. A report of eleven cases. *Rev Rheum (Engl Edn).* 1993; 60:131-136.
105. Tuffanelli D.L, Winkelmann R.K. Systemic scleroderma: a clinical studies of 727 cases. *Arch Dermatol.* 1961; 84:359-71.
106. Jinnin M, Ihn H, Yamane K, Asano Y, Yazawa N, Tarnaki K. Clinical features of patients with systemic sclerosis accompanied by rheumatoid arthritis. *Clin Exp Rheumatol.* 2003; 21:91-4.
107. Rodnan G.P. The nature of joint involvement in progressive systemic sclerosis (diffuse scleroderma). *Ann Intern Med.* 1962; 56:422-39.
108. Zimmermann C, Steiner G, Skriner K, Hassfeld W, Petera P, Smolen J.S. The concurrence of rheumatoid arthritis and limited systemic sclerosis. *Arthritis Rheum.* 1998; 41:1938-45.
109. Horiki T, Moriuchi J, Takaya M et al. The coexistence of systemic sclerosis and rheumatoid arthritis in five patients. *Arthritis Rheum.* 1996; 39:152-6.
110. Wordsworth B.P, Lanchbury J.S.S, Sakkas L.I, Welsh K.I, Panayi G.S, Bell J.I. HLA-DR4 subtype frequencies in rheumatoid arthritis indicate that DRB1 is the major susceptibility locus within the HLA class II region. *Proc Natl Acad Sci USA.* 1989; 86:10049-53.
111. Kapitány A, Zilahi E, Szántó S et al. Association of rheumatoid arthritis with HLA-DR1 and HLA-DR4 in Hungary: implications for geographical variations. *Ann NY Acad Sci.* 2005; 1051:263-70.
112. Weyand C.M, Hicok K.C, Conn D.L, Goronzy J.J. The influence of HLA-DRB1 genes on disease severity in rheumatoid arthritis. *Ann Intern Med.* 1992; 117:801-6.

113. Briggs D.C, Vaughan R.W, Welsh K.I, Myers A, duBois R.M, Black C.M. Immunogenetic prediction of pulmonary fibrosis in systemic sclerosis. *Lancet*. 1991; 338:661-62.
114. Venneker G.T, van-den-Hoogen F.H, van-Meegeen M. Molecular heterogeneity of second and fourth components of complement and their genes in systemic sclerosis and association of HLA alleles A1, B8 and DR3 with limited and DR5 with diffuse systemic sclerosis. *Wxp Clin Immunogenet*. 1998; 15:90-99.
115. Loublere L.S, Lambert N.C, Medeleine M.M. et al. HLA allelic variants encoding DR11 in diffuse and limited systemic sclerosis in Caucasian women. *Rheumatology*. 2005; 44:318-22.
116. Kuwana M, mesger T.A, Wright T.M. Highly restricted TCR-alpha beta usage by autoreactive human T cell clones specific for DNA topoisomerase I: recognition of an immunodominant epitope. *J Immunol*. 1997; 158:485-91.
117. Ho M, Veale DJ, Eastmond C, Nuki G, Belch J. Macrovascular disease in systemic sclerosis. *Ann Rheum Dis*. 2000; 59:39-43.
118. Gillian E, Gibson M.D, Hongzhe L, Mark R, Pittelkow M.D. Homocysteinaemia and livedoid vasculitis. *J Am Acad Dermatol*. 1999; 40:279-81.
119. Ilhan N, Kucuksu M, Kaman D, Ilhan N, Ozbay Y. The 677 C/T MTHFR polymorphism is associated with essential hypertension, coronary artery heart disease, and higher homocysteine levels. *Arch Med Res*. 2008; 39:125-130.
120. Usui M, Matsuoka H, Miyazaki H, Ueda S, Okuda S, Imaizumi T. Endothelial dysfunction by acute hyperhomocyst(e)inaemia: restoration by folic acid. *Clin Science*. 1999; 96:235-39.
121. Fowkes F.G.R, Lee A.J, Hau C.M, Cooke A, Connor J.M, Lowe G.D.O. Methylene tetrahydrofolate reductase (MTHFR) and nitric oxide synthase (ecNOS) genes and risks of peripheral arterial disease and coronary heart disease: Edinburgh artery study. *Atherosclerosis*. 2000; 150:179-85.
122. Ma J, Stampfer M.J, Hennekens C.H, Frosst P, Selhub J, Horsford J et al. Methylene tetrahydrofolate reductase: polymorphism, plasma folate, homocysteine and risk of myocardial infarction in US physicians. *Circulation*. 1996; 94:2410-16.
123. Kluijtmans L.A.J, Den Heijer M, Reitsma P.H, Heil S.G, Blom H.J, Rosendaal H.J. Thermolabile methylene tetrahydrofolate reductase and factor V Leiden in the risk of deep-vein thrombosis. *Thrombosis and Haemostasis*. 1998; 79:254-58.

9. Tárgyszavak listája

Tárgyszavak: Szisztémás sclerosis, rheumatoid arthritis, juvenilis scleroderma, gastrointestinális manifesztáció, autoantitestek, homocystein szint, génpolimorfizmus

Keywords: Systemic sclerosis, rheumatoid arthritis, juvenile scleroderma, gastrointestinal manifestation, autoantibodies, homocysteine level, gene polymorphism

10. Köszönetnyilvánítás

E helyen szeretném köszönetemet kifejezni azoknak, akik lehetővé tették és segítettek, hogy egyetemi doktori értekezésem elkészüljön.

Mindenekelőtt őszinte köszönetet mondok témavezetőimnek, Szűcs Gabriella adjunktusnőnek, és Szekanecz Zoltán professzor úrnak, akik megszerettették velem a reumatológiát és klinikai immunológiát, és rávezettek a precíz, szorgalmas munkavégzésre mind a klinikai, mind a tudományos munka területén. Kitartó és folyamatos ösztökélésük nélkülözhetetlen volt ahhoz, hogy közleményeim és a doktori értekezésem elkészüljenek.

Megköszönöm a III. Belklinika első, alapító igazgatójának, Szegedi Gyula akadémikus úrnak, hogy végzésem után az általa vezetett intézménybe felvett, szakmai és tudományos fejlődésemet segítette és figyelemmel kísérte.

Köszönetet mondok munkahelyem korábbi illetve jelenlegi igazgatóinak, Bakó Gyula professzor úrnak illetve Zeher Margit professzor asszonynak, hogy levelező PhD programba való bekerülésemet és a doktori értekezésem megírását támogatták.

Köszönetet mondok Czirják László professzor úrnak, aki 1995-ig a klinikán a sclerodermás betegeket gondozta, hogy precízen elkészített adatbázist vehettünk át tőle és munkámat Pécsre való távozása után is figyelemmel kísérte. Munkatársaimnak is köszönöm az együttműködés lehetőségét.

Hálás vagyok cikkeim társszerzőinek, minden jelenlegi és volt munkatársamnak, akikkel a kialakult harmonikus munkakapcsolat hozzájárult értekezésem elkészítéséhez.

Köszönettel tartozom a Regionális Immunológiai Laboratóriumnak és a Klinikai Biokémiai és Molekuláris Patológiai Intézet munkatársainak a munkához nélkülözhetetlen széles körű laboratóriumi vizsgálatok elvégzéséért.

Hodosi Katalinnak az ábrák szerkesztéséért, az értekezés végső formába öntéséért vagyok hálás.

Legvégül a családomnak, férjemnek és két kisfiamnak mondok köszönetet, hogy szeretetükkel végig mellettem álltak.

Publikációs lista

Az értekezést megalapozó közlemények jegyzéke:

1. **Szamosi S**, Csiki Z, Szomják E, Szolnoki E, Szőke G, Szekanecz Z, Szegedi G, Shoenfeld Y, Szűcs G.: Plasma homocysteine levels, the prevalence of methylenetetrahydrofolate reductase gene C677T polymorphism and macrovascular disorders in systemic sclerosis: Risk factors for accelerated macrovascular damage? Clin Rev Allergy Immunol. 2008 Dec 18 (Epub ahead of print)
IF: 2,077
2. Szűcs G, Szekanecz Z, Zilahi E, Kapitány A, Baráth S, **Szamosi S**, Végvári A, Szabó Z, Szántó S, Czirják L, György Kiss C.: Systemic sclerosis-rheumatoid arthritis overlap syndrome: a unique combination of features suggests a distinct genetic, serological and clinical entity. Rheumatology (Oxford). 2007;46 (6): 989-93.
IF: 4,045
3. **Szamosi S.**, Szekanecz Z., Szűcs G.: Gastrointestinal manifestations in Hungarian scleroderma patients. Rheumatol Int 2006;26 (12): 1120-4.
IF: 1,477
3. **Szamosi S.**, Maródi L., Czirják L., Ellenés Z., Szűcs G: Juvenile systemic sclerosis: a follow-up study of eight patients. Ann NY Acad Sci 2005;105 (1): 229-34.
IF: 1,971

Impakt faktor: 9,570

A PhD témájához szorosan nem kapcsolódó közlemények jegyzéke:

1. Szekanecz Z, Aleksza M, Antal-Szalmás P, Soltész P, Veres K, Szántó S, Szabó Z, Végvári A, **Szamosi S**, Lakos G, Sipka S, Szegedi G, Varga J, Szücs G.: Combined plasmapheresis and high-dose intravenous immunoglobulin treatment in systemic sclerosis for 12 months: follow-up of immunopathological and clinical effects. Clin Rheumatol. 2009 Mar;28 (3): 347-50

IF:1,644

2. Szekanecz É, Szücs G., Szekanecz Z, Tarr T, Antal-Szalmás P, **Szamosi S**, Szántó J, Kiss E.: Tumor-associated antigens in systemic sclerosis and systemic lupus erythematosus: associations with organ manifestations, immunolaboratory markers and disease activity indices. J Autoimmun 2008; 31(4): 372-6 IF: 2,154

3. Szekanecz É, **Szamosi S**, Gergely L, Keszthelyi P, Szekanecz Z, Szücs G: Incidence of lymphoma in systemic sclerosis: a retrospective analysis of 218 Hungarian patients with systemic sclerosis. Clin Rheumatol. 2008; 27(9): 1163-6

IF: 1,459

4. Tímár O, Soltész P, **Szamosi S**, Dér H, Szántó S, Szekanecz Z, Szücs G: Increased arterial stiffness as the marker of vascular involvement in systemic sclerosis. J Rheumatol 2008;35(7): 1329-33.

IF: 3,151

5. Szücs G, Tímár O, Szekanecz Z, Dér H, Kerekes G, **Szamosi S**, Shoenfeld Y, Szegedi G, Soltész P: Endothelial dysfunction precedes atherosclerosis in systemic sclerosis--relevance for prevention of vascular complications. Rheumatology (Oxford) 2007;46(5):759-62.

IF: 4,045

6. Szücs G, **Szamosi S**, Aleksza M, Veres K, Soltész P: Plazmaferézis kezelés szisztémás sclerosisban. Orv Hetil 2003;144(45): 2213-7.

7. **Szamosi S**, Szücs G, Zeher M, Szegedi Gy: Reaktív makrofág aktivációs szindróma. Orv Hetil 2003;144(37): 1803-8.

Összesített impakt faktor: 22,023