

**EGYETEMI DOKTORI (PhD) ÉRTEKEZÉS TÉZISEI**

**Klinikai vizsgálatok idiopáthiás inflammatorikus myopáthiákban**

Dr. Nagy-Vincze Melinda

Témavezető: Prof. Dr. Dankó Katalin



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

# **KLINIKAI VIZSGÁLATOK IDIOPÁTHIÁS INFLAMMATORIKUS MYOPÁTHIÁKBAN**

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

Írta: Dr. Nagy-Vincze Melinda okleveles általános orvos

Készült a Debreceni Egyetem Petrányi Gyula Klinikai immunológiai és allergológiai  
doktori iskolája keretében

Témavezető: Prof. Dr. Dankó Katalin, az MTA doktora

A doktori szigorlati bizottság:

elnök:	Prof. Dr. Szegedi Andrea, az MTA doktora
tagok:	Prof. Dr. Kiss Emese, az MTA doktora
	Prof. Dr. Szűcs Gabriella, az MTA doktora

A doktori szigorlat időpontja és helyszíne:

Debreceni Egyetem ÁOK  
Belgyógyászati Intézet C épület könyvtára  
2018. november.14. 11 óra

Az értekezés bírálói:

Dr. Temesvári István Péter, PhD  
Dr. Gaál János, PhD

A bírálóbizottság:

elnök:	Prof. Dr. Szegedi Andrea, az MTA doktora
tagok:	Prof. Dr. Kiss Emese, az MTA doktora
	Prof. Dr. Szűcs Gabriella, az MTA doktora
	Dr. Temesvári István Péter, PhD
	Dr. Gaál János, PhD

Az értekezés védésének időpontja és helye:

Debreceni Egyetem ÁOK,  
Belgyógyászati Intézet A épület tanterme  
2018. november 14. 14 óra

## 1. BEVEZETÉS

---

Az idiopáthiás inflammatorikus myopathiák (IIM) krónikus, immun-mediált kórképek, melyek közös jellemzője a progresszív proximális végtagizom gyengeség. Az IIM-ek ritka betegségek, incidenciájuk 2,8–7,7/millió, prevalenciájuk 5–10/millió. A legtöbb alcsoportban női dominancia mutatható ki, ami gyakoriság tekintetében 1:2 vagy 1:3 arányban nyilvánul meg. A betegségek etiológiája csak részben ismert, genetikai és környezeti tényezők egyaránt szerepet játszanak a kialakulásukban. A környezeti ágensek közül az infekciók, a dohányzás, egyes gyógyszerek szedése, illetve az ultraibolya sugárzás kóroki szerepét sikerült igazolni. A genetikai faktorok szerepe mellett szól a családi halmozódás, a betegségek gyakoribb előfordulása bizonyos etnikai csoportokban, és szoros HLA-asszociációja. Az IIM-kal társult genetikai faktorok közül elsőként az MHC-I alosztályba tartozó HLA-B8 és az MHC-II alosztályba sorolt HLA-DR3 gént azonosították.

IIM-ban a fő panasz az izomgyengeség, valamint az izomtömeg csökkenése, de nem ritka az izomfájdalom sem. DM-ben jellegzetes bőrtünetek is megfigyelhetők. Mindemellett általános tünetek (rossz közérzet, gyengeség, aluszékonyosság, hőemelkedés/láz és akaratlan testsúlyvesztés), illetve extramuscularis érintettség: arthralgia, arthritis, gastroesophagealis reflux, dysphagia, a bélrendszer dysmotilitása, interstitialis alveolitis, pulmonalis fibrosis, atelectasia és myocarditis is megfigyelhető. A diagnózis felállításához a klinikai gyakorlatban még a Bohan és Peter által 1975-ben közölt kritériumrendszert használjuk.

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

Mint a legtöbb autoimmun betegségben, IIM-ben is megfigyelhetőek antitestek, melyek két nagy csoportra oszthatóak: a myositis-asszociált (MAA) és a myositis-specifikus (MSA) autoantitestekre.

## 1.2. Klinikopathológiai alcsoportok

**I. Polymyositis:** a leggyakoribb forma. Női dominancia figyelhető meg a kórképben, 45 és 60 éves kor között jelentkezik. Jellemző PM-re a fokozatos kezdet, tipikus a szimmetrikus izomgyengeség a proximális izmokban és a nyaki izmokban, de myalgia ritkán fordul elő.

**II. Dermatomyositis:** felnőttek esetében a második, gyermekkorban a leggyakoribb kórkép. A betegek életkorát tekintve két gyakorisági csúcs van, a női dominancia jellemző. A juvenilis myositis klasszikusan bőrtünetekkel kezdődik, gyakrabban fordul elő az izmok kalcifikációja, súlyos izomatropia, ritka a malignitás és az egyéb kötőszöveti betegségekkel való társulás. Felnőttkori dermatomyositis esetén is megelőzi a bőrtünet az izomgyengeség kialakulását, de gyakoribb a tumorral társulás, illetve az overlap formák.

**III. Zárványtentes myositis/ Inclusion body myositis:** ötven év felett a leggyakoribb krónikus progresszív izombetegség. Többnyire férfiakat érint. Általában az alsó végtagok proximális izomgyengeségével indul, majd a felső végtagokat és distalis izomcsoportokat is érinti.

**IV: Nekrotizáló autoimmun myopathia:** tüneteiben PM/DM-hez nagyon hasonló. Több különböző etiológiájú, de szövettani megjelenésében és tüneteiben hasonló alcsoportot foglal magába, melyek az antitesthez kapcsolt NAM, a statin indukálta NAM, illetve tumorral társult NAM.

## 1.3. Betegségaktivitás, terápia

A nemzetközi myositis kutatócsoport (IMACS) ajánlása alapján a betegség aktivitásának megállapítása és terápiakövetés céljából 6 részből álló, úgynevezett „core set measures” tesztek használunk, melyek értékelik az izomerőt, az izomenzim szinteket (CK és LDH), az extramuscularis tüneteket, valamint a beteg és a kezelőorvos által megítélt változásokat a terápia során.

A terápia megválasztásánál a muscularis és extramuscularis tüneteket is figyelembe vesszük, valamint a beteg társbetegségeit és általános fizikális statusát. Elsővonalbeli terápiaként nagy dózisú kortikoszteroidok adása javasolt.

Ha egy hónapig tartó kortikoszteroid kezelés hatására az izomerő növekedés nem következik be, akkor a kezelés hatástalannak tekinthető és kiegészítő immunosuppresszív terápia alkalmazása szükséges. Ebben az esetben úgynevezett másodvonalbeli gyógyszerek alkalmazhatók: azathioprin, mycophenolat mofetil, methotrexat, cyclosporin A, cyclophosphamide. Szintén másodvonalbeli gyógyszerre van szükség akár az első napokban, ha a beteg általános állapota gyorsan romlik, anti-szintetáz szindróma igazolható vagy súlyos extramuscularis érintettség észlelhető. Ha a szteroid a súlyos, rapidan progresszív esetekben nem idéz elő remissziót, intravénás immunglobulin (IVIG) kezelést kell előnyben részesítenünk. A szteroidra reagáló betegeknél az a célunk, hogy a legalacsonyabb, úgynevezett „fenntartó” adagra csökkentjük a dózist, amellyel a betegség még kontrollálható. Ez oly módon is elérhető, hogy „szteroidot spóroló” immunosuppresszív terápiát indítunk el.

A gyógyszeres terápia mellett a rendszeres és megfelelő gyógytorna segít az életminőség javításában.

#### **1.4. Myositisek Magyarországon**

Úgy gondolom, hogy hasznos a ritka betegségek megismerésében a gyakoriság vizsgálata, így PhD munkám kezdetén igyekeztem felmérni az IIM-ák epidemiológiai sajátosságait Magyarországon. Az OEP és a Debreceni Egyetem Klinikai Immunológia Tanszék adatbázisai alapján 1999 és 2010 között 1119 új beteget kezeltek IIM diagnózissal Magyarországon. Összességében elmondható, hogy a magyar IIM betegek epidemiológiai adatai korrelálnak az irodalmi adatokkal. Az átlagos incidencia 0,95/100.000 fő/év. Mind a férfiak, mind a nők esetében az életkori csúcs a középkorúak csoportjában látható, 40-69 év között, illetve megfigyelhető egy másik életkori csúcs a juvenilis DM eseteknek köszönhetően a 0-19 éves korcsoportban. Gyermekes esetében a nemek aránya 1:1-nek tekinthető, míg felnőttek esetében a férfi / nő arány 1:2,3.

Az 1999-2010 között Magyarországon myositis miatt hospitalizáltak közül 289 új beteget kezeltünk Klinikánkon. A betegek átlagéletkora 47,73 év volt. Betegeinknél észlelt leggyakoribb fenotípus a polymyositis (61,93%) és a dermatomyositis (32,17%). Más szisztémás immunbetegséggel társuló, ún. overlap myositis 14 esetben fordult elő, 5 esetben a Sjögren szindróma, 6 betegnél a progresszív szisztémás sclerosis, 3 páciensnél a rheumatoid arthritis

diagnózisa is felállítható volt. A 14 overlap szindróma közül 11 esetben PM, 3 esetben DM volt a myositises komponens.

Tumorraal társult myositist betegeink 10,72%-ában találtunk. Autoantitesteket a betegek 57,43 %-ban tudtunk kimutatni (n=166). Myositis-asszociált autoantitestek 35,64%-ban (n=103) jelentek meg betegeink sérűmában.

### **1.5. Vascularis eltérések IIM-ben**

Számos szisztémás autoimmun betegségben igazolták az akcelerált atherosclerosis és egyéb vasculopathiák jelenlétét, melyek fokozott cardiovascularis rizikót jelentenek a betegek számára. Szisztémás autoimmun kórképekben a tradicionális rizikófaktorok mellett a szervezetben jelen lévő krónikus gyulladás, valamint az endothel diszfunkció is hozzájárul a cardiovascularis rizikó és mortalitás növekedéséhez.

IIM-kal kapcsolatban ismert, hogy a cardiovascularis rendszer is érintett lehet, bár sem a cardialis, sem a vascularis érintettség, sem az endothel dysfunctio szerepe a szövödmények kialakulásában nincs pontosan definiálva. Az egyetlen betegség specifikus cardialis eltérésnek a myocarditis tekinthető, mely gyakran társul anti-SRP autoantitest pozitivitással. Az érrendszer hisztopathológiai vizsgálata során a coronáriákban vasculitist, az érfal intima rétegének proliferációját, a media retag sclerosis-át, illetve vasospasmusra utaló eltéréseket is leírtak. Ismert, hogy a myocardium fibrosisa, illetve a calcium homeosztázis zavarai a myocardium rigiditását fokozva bal kamrai elégtelenséghez vezethetnek. Emellett a harántcsíkolt izmokat ellátó erekben – főként DM-ben – ismert az úgy nevezett “membrane attack complex”-ek lerakódása, mely komplement és immunglobulin depozitumok lyticus károsodás révén az erek pusztulásához vezetnek.

Tudjuk továbbá, hogy a tumoros és infektív eredetű betegségek mellett a cardiovascularis kórképek társulása az egyik leggyakoribb. Mindezek ellenére IIM-ben a vascularis károsodást non-invazív módszerekkel, mint az áramlás mediálta vasodilatáció az arteria brachialis-on (abFMD), az arteria carotis intima-media vastagsága (acIMT) még kevesen vizsgálták.

## 1.6. A terhesség IIM betegek esetében

A szakirodalomban csak néhány esetbemutató és összefoglaló cikk foglalkozik a témával, így a terhesség kimeneteléről és lefolyásáról IIM betegek esetében kevés információnk van. Megállapítható, hogy mint minden autoimmun betegség, a myositisek is befolyásolják a terhesség kimenetelét mind a magzat, mind az édesanya szempontjából. Azonban egy adott terhesség alatt jelentkező tünetek nem feltétlenül befolyásolják a betegség lefolyását, sem a későbbi terhességek kimenetelét. A szerzők abban egyetértenek, hogy a myositises betegek esetében legfontosabb a terhesség megtervezése. Legkedvezőbb kimenetel mind az édesanya, mind a magzat szempontjából akkor várható, ha a magzat az IIM remissziója alatt fogant. A terhesség az alábbi módokon hathat az édesanya betegségére:

1. a korábban meglévő betegség exacerbációja a terhesség során
2. terhesség indukálta myositis
3. postpartum kezdődő myositis tünetek vagy postpartum exacerbáció

## **2. CÉLKITŰZÉSEK**

---

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

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

### **2.2. Vascularis eltérések vizsgálata IIM-ban**

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

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

### **2.3. A terhesség kimenetelének vizsgálata IIM-ban**

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

a terhesség előtt, alatt és után alkalmazott terápia hatását a megfigyelt magzati komplikációkra.

### **3. BETEGEK ÉS MÓDSZEREK**

---

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

Kutatásunk során a Manchesteri Egyetem koordinálásával, Dr. Hector Chinoy vezetésével 557 felnőtt korú IIM beteg klinikai adatait és szérummintáit gyűjtöttük össze. Vizsgálatainkba 4 országból (Egyesült Királyság, Svédország, Csehország és Magyarország) származó betegek kerültek be, akik

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

A magyar betegek esetében a diagnózishoz szükséges izombiopsziák a musculus deltoideusból vagy a musculus quadriceps femorisból történtek a Debreceni Egyetem, Sebészeti Intézetében. Az immunhisztokémiai vizsgálatok a Neuropathológiai Tanszék szövettani laboratóriumában történt. Az EMG vizsgálatokat a Neurológiai Klinika EMG laboratóriumában végezték. Az izomenzimek szérumszintjének kimutatása a Laboratóriumi Medicina Intézetében történt. Az izomgyengeséget manuális izomerő vizsgálat (MMT80) segítségével értékeltük. Extramuszkuláris manifesztációk kimutatása, a szívizom érintettségének vizsgálata EKG és echokardiográfia, néhány esetben szívizom MRI segítségével történt. A tüdőérintettség objektívizálása érdekében HRCT és diffúziós kapacitást mérő vizsgálatokat végeztünk. A gasztrointesztinális tünetek megítélésére a dysphagia anamnesztikus felmérése mellett nyelőső röntgen vizsgálatok is történtek. Az ízületi érintettséget fizikális vizsgálat segítségével mértük fel. Erozív arthritisek kizárására röntgen vizsgálatot végeztünk.

Antitest vizsgálatok a Regionális Immunológiai Laboratóriumban történtek membránalapú immunoblot vagy ELISA technika segítségével. Megerősítő és kiegészítő vizsgálatok Londonban (Kennedy Insitute) rekombináns fehérje blot technikával, „line-immuno assay”-vel történtek.

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

HLA allélek vizsgálata: A genotípus vizsgálata mind a 4 betegcsoport esetében a helyi laboratóriumokban történt. Ezt követően a DRB1 locus ismételt vizsgálatát Manchesterben is elvégezték. A magyar betegek esetében a teljes perifériás vérből DNS-t izoláltunk. Az MHC-II alléleket, a HLA-DBR1, DQA1, DQB1 haplotípust Polymerase Chain Reaction (PCR) és SDS-Polyakrilamid gélelektroforézis segítségével azonosítottuk. PCR során a tisztított DNS minta 5 mikroliteréhez különböző „Master Mixeket” adva PCR készülékben amplifikáltuk a DNS-t.

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

### **3.2.Vascularis eltérések vizsgálata IIM-ban**

A vascularis paraméterek vizsgálatának első eredményeit 27 IIM betegen (21 nő és 6 férfi) történt mérések után összegeztem. A betegek átlagéletkora a diagnózis idején 39,48 év volt. 14-en DM-ben, 13-an PM-ben szenvedtek. Felmértem a cardiovascularis betegségeket, nevezetesen a hypertonia, perifériás érbetegség, ischaemiás szívbetegség, illetve cerebrovascularis kórképek, valamint az atherosclerosis tradicionális rizikófaktoraik közül a dyslipidaemia és a dohányzás jelenlétét betegeinknél.

A kontroll csoport 38 nem dohányzó, egészséges személyből állt, átlagéletkoruk: 50,3 év. Egyiküknek sem volt sem atherosclerosisra, sem cerebro-, sem cardiovascularis betegsége vagy perifériás érbetegsége.

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

- Áramlás mediálta vasodilatatio mérése az arteria brachialis-on
- Az arteria carotis communis intima-media rétegei vastagságának meghatározása
- Az augmentációs index és a pulzushullám terjedési sebesség mérése

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

### **3.3. A terhesség kimenetelének vizsgálata IIM-ban**

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

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

A magzati kimenetel meghatározásánál érett újszülöttnek tekintettem a 2500gramm (g) feletti súllyal és 37. terhességi hét után világra jött gyermekeket. Koraszülésnek vélelmeztem a 28. és 37. hét között terminálódott terhességeket. Abortuszról a 12. hét előtt terminálódott terhességek esetén beszélek.

Az autoantitestek meghatározása a helyi klinikai laboratóriumokban történtek ELISA technikával vagy membránalapú immunoblot segítségével történt. Az anti-TIF1 $\gamma$ , anti-NXP2, anti-SAE, anti-MDA5 és anti-Zo antitestek kimutatása az angliai Bathban történt, radioaktív izotóppal jelzett fehérje immunprecipitációval.

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

## 4. EREDMÉNYEK

---

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

A vizsgálatban 557 kaukázusi rasszba tartozó, felnőttkori IIM-ban szenvedő beteg vett részt: 181 beteg Magyarországról, 183 Csehországból, 94 Svédországból és 99 az Egyesült Királyságból. A páciensek 75%-a nőnemű volt, átlagéletkoruk a diagnózis idején 48 év (37-58 év). A különböző nemzetiségű betegcsoportoknál nem találtunk szignifikáns különbséget sem a nemek arányát, sem az életkort tekintve ( $p=0,065$ ). A betegek 50%-a PM-ben, 38%-a DM-ben 12%-a overlap myositisben szenvedett. A magyar populációban a többi beteghez képest szignifikánsan kevesebb DM eset fordult elő (esély hányados (OR): 0,36, 95%-os konfidencia intervallum (CI) mellett (0,24-0,54),  $p<0,0001$ ). Az overlap esetek viszont szignifikánsan gyakoribbnak mutatkoztak (OR 3,06, CI: 1,83-5,14,  $p<0,0001$ ).

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

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

Betegeink 39%-a dohányzott, legtöbben az Egyesült Királyságból, legkevesebben a magyarországi betegek közül. A 4 alcsoportban szignifikáns különbség mutatkozott a dohányzók megoszlásában ( $p<0,0001$ ).

Az anti-Jo1 pozitív páciensek között, a 4 betegcsoportot együtt vizsgálva szignifikánsan magas volt a dohányzók aránya. Az antitest pozitív betegek 50%-a dohányos volt, míg az anti-Jo1 negatív csoportban csupán 36% cigarettázott (OR: 1,83, 95%-os CI: 1,18-2,83,  $p=0,004$ ). A 4 betegpopuláció közül csak a magyar betegcsoportban mutattunk ki szignifikáns különbséget az anti-Jo1 pozitív és negatív betegek dohányzási szokása között. Antitest pozitív betegeink 45%-a dohányzott, ezzel szemben az antitest negatív betegcsoportban csupán 17% (OR: 3,94, 95%-os CI: 1,53-9,89,  $p=0,0009$ ).

A genetikai háttér vizsgálata során a HLA-DRB1\*03 allél hordozása és az anti-Jo1 antitest pozitivitás között szoros kapcsolat igazolódott. Az antitest

pozitív IIM betegek 74%-ában mutattuk ki a HLA-DRB1\*03 allél jelenlétét (OR 5,55, CI: 3,42-9,14,  $p < 0,00001$ ).

A HLA-DRB1\*03 allél gyakorisága a dohányzó betegek esetében nagyobb volt, mint nemdohányzó társaik esetében. A különbség szintén csak a magyar betegek esetében volt statisztikailag szignifikáns, 59% vs. 25% (OR: 4,39, CI: 1,96-9,92,  $p < 0,00001$ ).

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

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

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

Hasonló tendenciát figyeltünk meg a férfi és női betegek összehasonlítása során is. Mind a férfi (4 vs. 15), mind a nőbetegek (14 vs. 32) közül több dohányos, DRB1\*03 allél hordozó betegben alakult ki anti-Jo1 autoantitest. Férfiaknál a kontrollcsoporthoz (nem dohányzó, DRB1\*03 negatív férfi) viszonyítva 3,75-szörös az anti-Jo1 antitest gyakorisága a dohányzó, DRB1\*03 pozitív csoportban ( $p=0,005$ ). Nők esetében a DRB1\*03 allél hordozása önmagában is növeli az anti-Jo1 antitest megjelenésének esélyét ( $n=33$  és  $n=32$  vs  $n=14$ ). A DRB1\*03 negatív betegek esetében nem volt szignifikáns különbség az anti-Jo1 antitest gyakoriságát tekintve dohányzók és nem-dohányzók között. Férfiaknál ez a szám 4 vs. 6, nőknél 14 vs 5.

## 4.2. Vascularis eltérések vizsgálata IIM-ban

A klinikai adatok áttekintése során IIM betegeink cardiovascularis társbetegségei a következők voltak: 66,7% (n=18; 13 nő és 5 férfi) szenvedett magas vérnyomás betegségben, 29,6%-ban (n=8; 6 nő és 2 férfi) igazolódott ischaemiás szívbetegsége (ISZB) és/vagy perifériás érbetegsége (PAD). Major cardio-és cerebrovascularis esemény egy esetben sem fordult elő. Felmértem emellett betegeinknél a Raynaud jelenség, a myocarditis, pericarditis és a szívbillentyű betegségek gyakoriságát is.

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

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

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

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

### *Arteria carotis communis intima–media rétegének vastagsága*

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

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

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

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

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

A hypertóniában szenvedő myositises betegek acIMT értékei szignifikánsan nagyobbak bizonyultak az egészséges személyekhez viszonyítva.

### ***Augmentációs index és pulzushullám terjedési sebesség***

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

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

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

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

Vizsgáltam a myositis specifikus antitestek (MSA) és a vascularis eltérések közötti kapcsolatot is IIM betegeink esetében. 8 betegnél találtam MSA pozitivitást (5 PM és 3 DM). Anti-Jo-1 autoantitestet 6 beteg (5 PM és 1 DM), anti-Mi2 antitestet 2 DM beteg szérumból tudtunk kimutatni. Az anti-Jo1 pozitivitást mutató betegek egyikénél súlyos pulmonalis fibrosis alakult ki következményes pulmonalis hypertóniával, ami progresszív, végül fatális bal kamrai elégtelenséghez vezetett. Emellett egy esetben találtam még balkamra dysfuncióra utaló echocardiographiás leletet, ami szintén pulmonalis fibrosis és hypertonia talaján alakult ki. Egyéb cardiovascularis betegség az anti-Jo1 pozitív csoportban nem fordult elő. A két anti-Mi2 pozitív DM betegnek sem

volt cardiovascularis betegsége. Az antitest pozitív betegeknek sem az antitest negatív betegekhez, sem a kontrollcsoporthoz viszonyítva nem volt jellegzetes vascularis eltérése a mért paraméterek alapján.

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

### **4.3. Terhesség kimenetele IIM-ben**

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

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

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

23 betegünk esetében összesen 33 terhesség alakult ki, az átlagéletkor a teherbeeséskor 29,04 év volt. A myositis diagnózisa és az első teherbeesés között átlagosan 68,8 hónap (0-228) telt el. Terhesség indukálta myositist 3 esetben, a terhesség 8, 17, 28. hetében észleltünk 1-1 SS-PM, RA-DM és DM esetben.

A terhességek 42,4%-ban (n=14) alakult ki magzati komplikáció. Ezek a terhességek a 7. és 31. gesztációs hét között terminálódtak. 3 esetben intra-uterin

elhalás, 6 esetben vetélés következett be, ez utóbbiak közül 4 spontán és 2 indukált abortusz volt. Az indukált abortuszra mindkét esetben immunológiai javallatra, az anya súlyos, aktív betegsége és a magzat szempontjából kontraindikált immunszuppresszív szer szedése, illetve magzati malformatio miatt került sor. Ezekon kívül egy esetben extra-uterin graviditás igazolódott, valamint 4 koraszülés is történt. A komplikált terhességekből született csecsemők átlagos születési súlya 2350 g (168-3220g) és átlagosan a 35,5 hétre születtek (35-36). Információink szerint a megszületett gyermekek később egészségesen fejlődtek.

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

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

## 5. MEGBESZÉLÉS

---

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

Négy független európai felnőttkori IIM-ben szenvedő betegcsoport megfigyelése során arra a kérdésre kerestük a választ, hogy az RA-ban korábban leírt dohányzás-genotípus-autoantitest kapcsolathoz hasonló kimutatható-e IIM-ban is.

Munkánk során a HLA-DRB1\*03 allél jelenléte és a dohányzás szerepét vizsgáltuk a leggyakoribb myositis-specifikus autoantitest kialakulásában.

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

A vizsgálat során tett megállapításaink azt sugallják, hogy a dohányzás valószínűleg a HLA-DRB1\*03 allélt hordozó egyéneknél fokozza az IIM kialakulásának rizikóját. A jelenlegi vizsgálatunk kimutatta, hogy az anti-Jo1 autoantitestek kialakulásának rizikója magasabb olyan IIM betegeknél, akik vagy dohányoznak és / vagy hordozzák a HLA-DRB1\*03 allélt, de a korban és nemből illesztett egészséges kontrollpopuláció hiányában nem jelenthetjük ki, hogy a fokozza az IIM megjelenésének rizikóját is. Eredményeink arra is utalnak, hogy azok HLA-DRB1\*03 allélt hordozó egyének, akik valaha dohányoztak hajlamosabbak anti-Jo1 autoantitest termelésre, bár statisztikailag szignifikáns összefüggést e 3 paraméter között nem tudunk igazolni. Lehetséges továbbá az is, hogy ebben az esetben a HLA-DRB1\*03 egy másik, vele kapcsolatos öröklődő allél markere, nem önállóan befolyásolja az anti-Jo1 antitestek megjelenését.

Összességében úgy véljük, hogy a HLA-DRB1\*03 allél jelenléte és a dohányzás együttesen jelenthet rizikót az IIM kialakulása tekintetében. Valószínűsítjük azt is, hogy az anti-Jo-1 antitestek megjelenésének kockázata tovább emelkedik azokban az IIM betegeknél, akik dohányzók, és egy vagy több HLA-DRB1\*03 kópiával is rendelkeznek. Ezek a megállapítások nagy

jelentőséggel bírnak az IIM etiológiájának megismerése szempontjából és a már korábban leírt környezeti és genetikai rizikófaktorok interakciójának tényét támasztják alá.

## **5.2. Vascularis eltérések vizsgálata IIM-ban**

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

Betegeinknél sem myositis specifikus, sem major cardiovascularis eseményt (akut myocardialis infarktus, stroke, kritikus végtag ischaemia) nem találtam. A tradicionális rizikófaktorok közül a hypertrigliceridaemia, illetve a hypertonia, a társuló cardiovascularis betegségek közül pedig az ischaemiás szívbetegség, illetve a perifériás érbetegség gyakorolt jelentős befolyást IIM betegeink vascularis eltéréseire. A betegek triglicerid értékei és az abFMD között szignifikáns negatív, a tg szintek és az augmentációs index között szignifikáns pozitív korrelációt igazoltam. A betegek vizsgálat előtt mért vérnyomásának systoles értékei és az acIMT értékei között szignifikáns pozitív korrelációt mutattam ki. A hypertóniában szenvedő myositises betegek acIMT értékei szignifikánsan nagyobbak bizonyultak az egészséges kontrollesoporthoz viszonyítva. Az ISZB+PAD csoportban mind az acIMT,

mind a PWV értékei szignifikánsan különböztek a betegek és az egészséges személyek esetében.

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

Munkacsoportunk első alkalommal vizsgálta az endothel dysfunctio mértékét objektív módszerekkel, nagyobb myositises betegcsoporton. Vizsgálatom alapján nem igazolódott, hogy a myositis önmagában befolyásolná a betegek érstatuszát. Úgy gondolom, hogy az alapbetegség mellett a társuló cardiovascularis betegségek és a tradicionális rizikófaktorok egyaránt szerepet játszanak a betegek vascularis eltéréseinek kialakulásában. Ez felhívja a figyelmet a rendelkezésre álló preventioos lehetőségeink pl. dohányzásról való leszokás, a megfelelő lipidszintek elérése, tenzió kontroll, rendszeres cardiovascularis statusz értékelés fontosságára.

### **5.3. A terhesség kimenetele IIM-ban**

A myositisek ritka autoimmun kórképek, melyekre női dominancia jellemző, de csak az esetek 12-14%-ban érint fogamzóképes korú nőket a betegség. A szakirodalomban összesen 89 beteg, 121 terhességéről találtam adatokat, akik közül 25,8% (n=23) az én vizsgálatomban vett részt. 48 esetben DM-ben, 33 esetben PM-ben szenvedett az édesanya, 8 esetben nincs pontos adat a myositis alcsoportot illetően. Terhességi komplikációkról gyakran beszámolnak a szerzők mind PM-ben, mind DM-ben aktív, illetve terhesség indukált anyai betegség esetén. Ezzel ellentétben a fogantatás idején jól kontrollált, vagy remisszióban levő anyai betegség esetében kisebb a magzati és az anyai szövödmények rizikója. 34 esetben nem áll rendelkezésre minden adat, vagy az anyai betegségről, vagy a magzati kimenetelről hiányosak az információk. A többi 97 eset közül 40 esetben PM-ben, 57 esetben DM-ben szenvedett az édesanya. A DM betegek esetében 23 terhesség során az anya myositise inaktív, 8 esetben aktív stádiumban volt. 16 esetben terhesség indukálta DM igazolódott. PM-es édesanyák esetén 12 inaktív, 13 aktív, 15 terhesség indukált esetet találtam az irodalomban. DM-es édesanyák terhességei folyamán 22, PM-ben 21 magzati komplikációt írtak le. Silva és mtsai közöltek először több IIM beteget érintő, 1966-2000 években zajlott retrospektív vizsgálatot. 33 nőbeteg 43 terhességének adatait vizsgálata során

megállapították, hogy inaktív anyai betegség esetén várható a legjobb terhességi kimenetel mind a magzat, mind az édesanya szempontjából. Aktív anyai betegség esetén a terhességek 43%-ban figyeltek meg magzati halálózást, illetve 33%-ban intrauterin növekedési retardációt.

Összességében az irodalmi adatok alapján nincs jelentős különbség a magzati kimenetel tekintetében PM-ben és DM-ben szenvedő édesanyák esetében. A magzati komplikációk tekintetében egyedül az aktív vagy terhesség indukált anyai myositis jelent rizikófaktort. Myositis specifikus magzati komplikációt nem tudtak eddig azonosítani, leggyakoribb szövödmény az abortusz, illetve az intrauterin magzati retardáció volt. Az újszülöttek nem mutatták az IIM-ek tüneteit, sem bőrtünetről, sem izomgyengeségről nem számolnak be a szerzők.

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

Az irodalmi adatoktól eltérően betegek esetében a magzati komplikációk polymyositisben gyakrabban fordultak elő, mint dermatomyositisben ( $p=0,0729$ ). A magzati komplikáció relatív rizikója PM-ben 1,923. Mivel a retrospektív analízis miatt sem hisztopathológiai, sem részletes immunológiai laboreredmények nem álltak minden beteg esetében rendelkezésünkre, a PM-ben gyakoribb magzati komplikációk okát csak feltételezni tudom. A háttérben a krónikus gyulladás, másrészt a magzati antigének által kiváltott immunválasz a legvalószínűbb, de felmerül a myositis specifikus és asszociált autoantitestek szerepe is. A szakirodalomban található adatok alapján a méhizomzat érintettsége nem valószínű. Ennek ellenére mégsem kizárható, hogy az

abortuszok és koraszülések hátterében a myometrium érintettsége, esetleg a krónikus gyulladás miatt kialakuló beágyazódási zavar áll.

A 33 terhesség közül 26 esetben az édesanyák kortikoszteroid monoterápiában részesültek, illetve nem kaptak kezelést a terhesség felismerését megelőzően, így az immunszuppresszív szerek teratogén mellékhatásai oki tényezőként kizárhatóak.

A logisztikus regresszió analízis során az ízületi érintettség és az anti-Jo1 autoantitest pozitívitas mutatott összefüggést a magzati komplikációk kialakulásával. Az anti-Jo1 autoantitestről tudjuk, hogy a súlyos klinikai tünetekkel járó anti-szintetáz szindrómában fordul elő leggyakrabban, mely szindrómának része a szimmetrikus, non-erosív arthritis. Ezen túl is gyakori az arthritis és arthralgia mindkét myositis alcsoportban. Ezek tudatában nem meglepő, hogy az anti-Jo1 pozitívitas, a klinikai tünetek közül pedig ízületi érintettség volt leggyakoribb a magzati komplikációval szövődött betegek esetében.

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

A tanulmányomba bevont IIM betegek esetében anyai komplikációt nem figyeltünk meg. A szülések döntő többsége problémamentesen zajlott. Sem rhabdomyolysisról, sem myoglobininuriáról, sem fájásgyengeségről nincsenek információim. 2 eset kivételével a terhesség során az édesanya alapbetegsége kortikoszteroid monoterápiával uralható volt. 33,3%-ban (n=11) került sor immunszuppresszív kezelés bevezetésére a terhesség terminálódását vagy a szülést követően.

Eredményeim is igazolják, hogy az IIM betegeknél létrejött terhességek mind a magzat, mind az édesanya szempontjából nagy rizikójúnak tekintendők és fokozott obszervációt, valamint multidiszciplináris együttműködést

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

## 6. ÚJ MEGÁLLAPÍTÁSOK

---

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

## **7. KÖSZÖNETNYILVÁNÍTÁS**

---

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

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

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

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

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

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

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

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

**Anyagi támogatás:**

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

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

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

# 10. PUBLIKÁCIÓK LISTÁJA



**DEBRECENI  
EGYETEM**

DEBRECENI EGYETEM  
EGYETEMI ÉS NEMZETI KÖNYVTÁR  
H-4002 Debrecen, Egyetem tér 1, Pf.: 400  
Tel.: 52/410-443, e-mail: publikacio@lib.unde.hu

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

Jelölt: Nagy-Vincze Melinda

Neptun kód: F3N94U

Doktori Iskola: Petrányi Gyula Klinikai Immunológiai és Allergológiai Doktori Iskola

## A PhD értekezés alapjául szolgáló közlemények

**1. Nagy-Vinoze, M., Dér, H., Kerekes, G., Szodoray, P., Zeher, M., Dankó, K., Soltész, P.:**

Decreased flow-mediated dilatation with increased arterial stiffness and thickness as early signs of atherosclerosis in polymyositis and dermatomyositis patients.

*Clin. Rheumatol.* 33 (11), 1635-1641, 2014.

DOI: <http://dx.doi.org/10.1007/s10067-014-2561-y>

IF: 1.696

**2. Nagy-Vinoze, M., Vencovsky, J., Lundberg, I. E., Dankó, K.:** Pregnancy Outcome in Idiopathic Inflammatory Myopathy Patients in a Multicenter Study.

*J. Rheumatol.* 41 (12), 2492-2494, 2014.

DOI: <http://dx.doi.org/10.3899/jrheum.140438>

IF: 3.187

**3. Chinoy, H., Adimulam, S., Marriage, F., New, P., Nagy-Vinoze, M., Zilahi, E., Kapitány, A.,**

Gyötvál, Á., Ekholm, L., Novota, P., Remakova, M., Charles, P., McHugh, N. J., Padyukov, L., Alfredsson, L., Vencovsky, J., Lundberg, I. E., Dankó, K., Ollier, W. E., Cooper, R. G.:

Interaction of HLA-DRB1\*03 and smoking for the development of anti-Jo-1 antibodies in adult idiopathic inflammatory myopathies: a European-wide case study.

*Ann. Rheum. Dis.* 71 (6), 961-965, 2012.

DOI: <http://dx.doi.org/10.1136/annrheumdis-2011-2000182>

IF: 9.111





**További közlemények**

4. Diószegi, Á., Tarr, T., Nagy-Vinoze, M., Vass, M., Velsz, R., Bidiga, L., Dezső, B., Balla, J., Szodoray, P., Szekanez, Z., Soltész, P.: Microthrombotic renal involvement in an SLE patient with concomitant catastrophic antiphospholipid syndrome: the beneficial effect of rituximab treatment. *Lupus*. [Epub ahead of print] 2018.  
DOI: <http://dx.doi.org/10.1177/0961203318768890>  
IF: 2.454 (2016)
5. Botos, B., Nagy-Vinoze, M., Dankó, K.: Anti-SRP-pozitív myositis betegek klinikai sajátosságai és terápiára adott válaszuk. *Orvosi Hetilap*. 160 (35), 1382-1389, 2017.  
DOI: <http://dx.doi.org/10.1556/650.2017.30827>  
IF: 0.349 (2016)
6. Griger, Z., Nagy-Vinoze, M., Bodoki, L., Gherardi, R. K., Dankó, K., Hortobágyi, T.: Dysferlinopathie d'installation tardive imitant une polymyosite résistante aux traitements. *Revue du Rhumatisme*. 64 (2), 183-185, 2017.  
DOI: <http://dx.doi.org/10.1016/j.rhum.2016.12.007>
7. Kovács, E., Dankó, K., Nagy-Vinoze, M., Csiba, L., Boczán, J.: Long-term treatment of refractory myasthenia gravis with subcutaneous immunoglobulin. *Ther. Adv. Neurol. Disord.* 9, 1-4, 2017.  
DOI: <http://dx.doi.org/10.1177/1756285617722437>  
IF: 4.192 (2016)
8. Griger, Z., Nagy-Vinoze, M., Dankó, K.: Pharmacological management of dermatomyositis. *Expert Review of Clinical Pharmacology*. 10 (10), 1109-1118, 2017.  
DOI: <http://dx.doi.org/10.1080/17512433.2017.1353910>  
IF: 2.932 (2016)
9. Szabó, K., Nagy-Vinoze, M., Bodoki, L., Hódosi, K., Dankó, K., Griger, Z.: Az anti-Jo-1-pozitív antiszintetáz szindróma jelezettségű gondozott betegeink alapján. *Orvosi Hetilap*. 167 (15), 575-583, 2016.  
DOI: <http://dx.doi.org/10.1556/650.2016.30400>  
IF: 0.349
10. Griger, Z., Nagy-Vinoze, M., Bodoki, L., Gherardi, R. K., Dankó, K., Hortobágyi, T.: Late onset dysferlinopathy mimicking treatment resistant polymyositis. *Joint Bone Spine*. 63 (3), 355-356, 2016.  
IF: 3.329





11. Szalmás, O., Nagy-Vinoze, M., Dankó, K., Farkas, F.: A juvenilis és felnőttkori dermatomyositiszes betegek klinikai jellemzői.  
*Orvosi Hetilap.* 166 (37), 1491-1496, 2015.  
DOI: <http://dx.doi.org/10.1556/650.2015.30214>  
IF: 0.291
12. Bodoki, L., Budai, D., Nagy-Vinoze, M., Griger, Z., Betteridge, Z., Dankó, K.: Dermatomyositis-specifikus autoantitesttel rendelkező és autoantitest-negatív betegek klinikai jellemzőinek és laboratóriumi paramétereinek összehasonlítása.  
*Orvosi Hetilap.* 166 (36), 1451-1459, 2015.  
DOI: <http://dx.doi.org/10.1556/650.2015.30221>  
IF: 0.291
13. Bodoki, L., Nagy-Vinoze, M., Griger, Z., Dankó, K.: Dermatomyositiszspecifische Antikörper.  
*Z. Rheumatol.* 74, 363-369, 2015.  
IF: 0.569
14. Péter, A., Balogh, Á., Szilágyi, S., Faludi, R., Nagy-Vinoze, M., Édes, I., Dankó, K.: Echocardiographic abnormalities in new-onset polymyositis/dermatomyositis.  
*J. Rheumatol.* 42 (2), 272-281, 2015.  
DOI: <http://dx.doi.org/10.3899/jrheum.140626>  
IF: 3.236
15. Mumysk, B., Bodoki, L., Nagy-Vinoze, M., Griger, Z., Csonka, T., Szepesi, R., Kurucz, A., Dankó, K., Hortobágyi, T.: Inclusion body myositis: pathomechanism and lessons from genetics.  
*Open Med.* 10, 188-193, 2015.
16. Bodoki, L., Nagy-Vinoze, M., Griger, Z., Betteridge, Z., Szilósi, L., Jobanputra, R., Dankó, K.: Rare myositis-specific autoantibody associations among Hungarian patients with idiopathic inflammatory myopathy.  
*Acta Rheumatol. Port.* 40, 337-347, 2015.  
IF: 0.553
17. Bodoki, L., Chen, J. Q., Zeher, M., Nagy-Vinoze, M., Griger, Z., Zilah, E., Dankó, K.: Vitamin D Receptor Gene Polymorphisms and Haplotypes in Hungarian Patients with Idiopathic Inflammatory Myopathy.  
*Biomed Res. Int.* 2016, 1-8, 2015.  
DOI: <http://dx.doi.org/10.1155/2015/809895>  
IF: 2.134
18. Bodoki, L., Nagy-Vinoze, M., Griger, Z., Csonka, T., Dankó, K., Hortobágyi, T.: Zsírdúsító myositis.  
*Ideggyógy. Szle.* 68 (1-2), 59-67, 2015.  
IF: 0.376





19. Bodoki, L., Nagy-Vinoze, M., Griger, Z., Péter, A., Dankó, K.: Anti-NXP2-pozitív dermatomyositis társulása collis ulcerosával és coelakiával.  
*Orvosi Hetilap.* 165 (26), 1033-1038, 2014.
20. Bodoki, L., Nagy-Vinoze, M., Griger, Z., Péter, A., András, C., Dankó, K.: Biológiai terápia idiopathiás inflammatorikus myopathiákban.  
*Orv. Hetil.* 165 (1), 3-10, 2014.  
DOI: <http://dx.doi.org/10.1556/OH.2014.29787>
21. Nagy-Vinoze, M., Bodoki, L., Griger, Z., Dankó, K.: Epidemiológiai adatok idiopathiás inflammatorikus myopathiákban Magyarországon.  
*Orv. Hetil.* 165 (41), 1643-1646, 2014.
22. Bodoki, L., Nagy-Vinoze, M., Griger, Z., Betteridge, Z., Szöllösi, L., Dankó, K.: Four dermatomyositis-specific autoantibodies-anti-TIF1[gamma], anti-NXP2, anti-SAE and anti-MDA5-in adult and juvenile patients with idiopathic inflammatory myopathies in a Hungarian cohort.  
*Autoimmun. Rev.* 13 (12), 1211-1219, 2014.  
DOI: <http://dx.doi.org/10.1016/j.autrev.2014.08.011>  
IF: 7.933
23. Nagy-Vinoze, M.: Immunglobulin kezelés dermatomyositisben.  
*Autoimmun Kéleloszkóp.* 2 (7), 20-22, 2014.
24. Bodoki, L., Nagy-Vinoze, M., Griger, Z., Csonka, T., Muryák, B., Kurucz, A., Dankó, K., Hortobágyi, T.: Inclusion body myositis - a case based clinicopathological update.  
*Cent. Eur. J. Med.* 9 (1), 80-85, 2014.  
IF: 0.153
25. Szankai, Z., Nagy-Vinoze, M., Bodoki, L., Jakab, A., Betteridge, Z., Dankó, K.: Malignitás társulásának kockázatát fokozó tényezők vizsgálata myositises betegekben: klinikai, immunológiai sajátosságok és az anti-p155/140 antitest szerepe.  
*Orvosi Hetilap.* 165 (36), 1437-1444, 2014.  
DOI: <http://dx.doi.org/10.1556/OH.2014.29984>
26. Bodoki, L., Nagy-Vinoze, M., Hortobágyi, T., Griger, Z., Csonka, T., Dankó, K.: Szignalfelismerőreszcseke-ellenes autoantitest-pozitív myopathia.  
*Immunol. Szle.* 67 (9-10), 347-353, 2014.  
IF: 0.386
27. Bodoki, L., Nagy-Vinoze, M., Griger, Z., Dankó, K.: Az idiopathiás inflammatorikus myopathiák osztályozása.  
*Immunol. Szle.* 6 (1), 4-13, 2013.
28. Bodoki, L., Nagy-Vinoze, M., Griger, Z., Dankó, K.: Intravénás immunglobulin-kezelés idiopathiás inflammatorikus myopathiákban.  
*Orv. Hetil.* 164 (19), 723-728, 2013.  
DOI: <http://dx.doi.org/10.1556/OH.2013.29600>





29. Griger, Z., Nagy-Vinoze, M., Bodoki, L., Cseri, K., Hortobágyi, T., Dankó, K.: Nekrotizáló autoimmun myopathia esete.  
*Metabolizmus.* 11 (5), 379-382, 2013.
30. Bodoki, L., Nagy-Vinoze, M., Griger, Z., Garan, D., Constantin, T., Pónyí, A., Dankó, K.: Rituximab kezelés hatásossága juvenilis dermatomyositisben: esetismertetés.  
*Magyar Reumatol.* 64 (2), 107-111, 2013.
31. Bodoki, L., Nagy-Vinoze, M., Griger, Z., Csonka, T., Cseri, K., Hortobágyi, T., Dankó, K.: Rituximabkezelés idiopathiás inflammatorikus myopathiákban.  
*LAM.* 23 (1), 16-21, 2013.
32. Labrusa-Isturburu, A., Selva-O'Callaghan, A., Nagy-Vinoze, M., Dankó, K., Vencovsky, J., Fisher, B., Charles, P., Dastmalchi, M., Lundberg, I. E.: Anti-PL-7 (anti-threonyl-tRNA synthetase) antisynthetase syndrome: clinical manifestations in a series of patients from a European multicenter study (EUMYONET) and review of the literature.  
*Medicine (Baltimore).* 91 (4), 206-211, 2012.  
DOI: <http://dx.doi.org/10.1097/MD.0b013e318260977c>  
IF: 4.233
33. Nagy-Vinoze, M., Dankó, K.: Dermatomyositis és polymyositis felismerése, általános jellemzők.  
*Autoimmun Képződés.* 3 (1), 10-12, 2012.
34. Nagy-Vinoze, M., Dankó, K.: Idiopathic inflammatory myopathies.  
*Best Pract. Res. Clin. Rheumatol.* 26 (1), 25-45, 2012.  
DOI: <http://dx.doi.org/10.1016/j.berh.2012.01.013>  
IF: 3.55
35. Nagy-Vinoze, M., Bodoki, L., Griger, Z., Dankó, K.: Myositis - gyulladásos izombetegségek klasszifikálása.  
*Magyar Reumatol.* 63, 229-241, 2012.
36. Bodoki, L., Nagy-Vinoze, M., Hortobágyi, T., Griger, Z., Cseri, K., Szőlősi, L., Dankó, K.: Nekrotizáló autoimmun myopathia.  
*Orv. Hetil.* 163 (38), 1502-1507, 2012.  
DOI: <http://dx.doi.org/10.1556/OH.2012.29450>
37. Dankó, K., Nagy-Vinoze, M.: A polymyositis és dermatomyositis modern kezelési lehetőségei.  
*Orv. Hetil.* 162 (39), 1552-1559, 2011.  
DOI: <http://dx.doi.org/10.1556/OH.2011.29176>
38. Nagy-Vinoze, M., Molnár, P. A., Zilah, E., Kapitány, A., Dezzó, B., Takács, I., Dankó, K.: Primary lung adenocarcinoma associated with anti-Jo-1 positive polymyositis.  
*Joint Bone Spine.* 78 (2), 209-211, 2011.  
DOI: <http://dx.doi.org/10.1016/j.jbspin.2010.08.018>  
IF: 2.274





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

A közlő folyóiratok öcceszített Impakt faktora: 66,286

A közlő folyóiratok öcceszített Impakt faktora (az érkekezés alapjául szolgáló közleményekre):  
13,884

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

Debrecen, 2018.05.31.

