

**LÉGZŐSZERVI ELTÉRÉSEK VIZSGÁLATA
KEVERT KÖTŐSZÖVETI BETEGSÉGBEN**

DR VÉGH JUDIT

**DEOEC BELGYÓGYÁSZATI INTÉZET
III. SZ. BELGYÓGYÁSZATI KLINIKA
KLINIKAI IMMUNOLÓGIAI TANSZÉK
2006**

**Programvezető: Prof. Dr. Szegedi Gyula akadémikus
Témavezető: Dr. Bodolay Edit DSci**

TARTALOMJEGYZÉK

I. RÖVIDÍTÉSEK JEGYZÉKE.....	3
II. BEVEZETÉS, IRODALMI ÁTTEKINTÉS.....	5
II.1. Az MCTD diagnózisa és klinikai jellemzői.....	6
II.2. Obliteratív vasculopathia.....	9
II.3. Légzőszervi eltérések MCTD-ben.....	11
II.3.1. Interstitialis légzőszervi betegség (ILB).....	13
II.3.2. Pulmonalis artériás hypertensio (PAH).....	15
II.4. Az MCTD kórlefolyása, prognózisa.....	22
III. CÉLKITŰZÉSEK.....	23
IV. BETEGEK ÉS MÓDSZEREK.....	25
V. EREDMÉNYEK.....	31
V.1. Az ILB és a PAH előfordulása beteganyagunkban.....	31
V.2. Az MCTD ILB-s betegek klinikai és immunszerológiai jellemzői.....	33
V.3. Az MCTD-PAH-os betegek klinikai és immunszerológiai jellemzői	39
V.4. Az MCTD-s betegeinknél alkalmazott kezelés ILB és PAH jelentkezése esetén.....	46
V.5. ILB és PAH együttes előfordulása.....	47
V.6. Az MCTD-s betegek túlélése.....	48
V.7. A myocardium funkció vizsgálata MCTD-s betegeinknél.....	50
VI. MEGBESZÉLÉS.....	54
VII. ÖSSZEFOGLALÁS.....	67
VIII. KÖSZÖNETNYILVÁNÍTÁS.....	69
IX. IRODALOMJEGYZÉK.....	70
X. PUBLIKÁCIÓ.....	86

I. RÖVIDÍTÉSEK JEGYZÉKE

ACE	Angiotensin konvertáló enzim
AECA	Anti endothel sejt antitest
Ae	Késő diasztolés sebesség
ANA	Antinukleáris antitest
AT	Accelerációs idő
BAL	Bronchoalveolaris lavage
BK	Bal kamra
BMPR	Bone morphogenetic protein
CL	Kardiolipin
DLCO	Szénmonoxid diffúziós kapacitás
DT	Decelerációs idő
DTPA	Dietilén triamin penta-acetát
Ee	Kora diasztolés sebesség
EF	Ejekciós frakció
EMG	Elektromiográfia
ENA	Extrahálható nukleáris antigén
ET	Ejekciós idő
FEV1	forszírozott kilégzési térfogat
FPAH	Familiáris pulmonalis artériás hypertensio
HIV	Human immunodeficiencia vírus
HLA	Human Leukocyta Antigén
HRCT	Magas felbontású Computer Tomographia
HUS	Haemolyticus uraemiás szindróma
IgG	Immunglobulin
IL-1	Interleukin 1
IL-6	Interleukin 6
IL-8	Interleukin 8
Ig	Immunglobulin
ILB	Interstitiális légzőszervi betegség
IPAH	Idiopathiás pulmonalis artériás hypertensio
IVCT	Izovolumetriás kontrakciós idő

IVRT	Izovolumetriás relaxációs idő
JK	Jobb kamra
kD	Kilodalton
KS	Kortikosteroid
LMWH	Kis molekulatömegű (Low molecular weigh) heparin
MCTD	Mixed connective tissue disease (kevert kötőszöveti betegség)
MPI	Myocardial performance index
M anulus	Mitralis anulus
NDC	Nem differenciált collagenosis
NO	Nitrogénmonoxid
NSAID	Nem steroid gyulladáscsökkentő szerek
NT-proBNP	N-terminal pro-brain natriuretic peptid
PAH	Pulmonalis artériás hypertensio
PM/DM	Polymyositis/dermatomyositis
PSAP	Szisztolés pulmonalis artériás nyomás
RA	Rheumatoid arthritis
RF	Rheumatoid faktor
RNP	Ribonukleoprotein
SD	Standard deviáció
SLE	Szisztémás lupus erythematosus
Sm	Smith antigén
Ss	Sjögren szindróma
SSc	Szisztémás sclerosis
TDI	Szöveti Doppler (Tissue Doppler Imaging)
TGFβ	Transforming growth faktor β
TM	Thrombomodulin
TNF-α	Tumor necrosis faktor α
TL	Teljes tüdő kapacitás
TTP	Thromboticus thrombocytopeniás purpura
T anulus	Tricuspidalis anulus
VC	Vital kapacitás
vWFAg	von Willebrand Faktor antigén

II. BEVEZETÉS, IRODALMI ÁTTEKINTÉS

A DEOEC III. sz. Belgyógyászati Klinikán 1979 óta folyik a kevert kötőszöveti betegségben (mixed connective tissue disease-MCTD) szenvedő betegek gondozása Dr. Szegedi Gyula professzor úr és Dr. Bodolay Edit tanárnő irányításával. Ez különösképpen figyelemre méltó annak fényében, hogy Sharp és munkatársai mindössze 7 évvel korábban, 1972-ben számoltak be ezen új entitásról az American Journal of Medicine hasábjain (1). A meghatározott klinikai tünetegyüttessel és a szérumban jellegzetes autoantitest pozitivitással jellemezhető betegcsoportra már az 1960-as években felfigyeltek, amikor a betegek szérumából borjú thymusból nyert nukleáris antigén, a ribonukleoprotein (RNP) ellen termelődő antitestet sikerült kimutatniuk. A betegek klinikailag több, már korábban ismert poliszisztémás autoimmun kórkép, a szisztémás lupus erythematosus (SLE), a rheumatoid arthritis (RA), a szisztémás sclerosis (SSc) és a polymyositis (PM) egy-egy tünetét hordozták, és ez alapján Sharp és mtsai a kórképet kevert kötőszöveti betegségnek (mixed connective tissue disease-MCTD) nevezték el. A névválasztás többszörösen sem volt szerencsés ráadásul megtévesztő is, ami hozzájárult ahhoz, hogy sokan az MCTD-t azonosították a nem differenciált collagenosissal (NDC), ami az esetek többségében a poliszisztémás autoimmun betegségek előfázisa. Mások „overlap”, átfedő szindrómának tartották. Az 1980-as években több próbálkozás történt a névváltoztatásra, de a közben megjelent közlemények az MCTD elnevezést használták. Az elmúlt több mint három évtized eredményei bizonyították, hogy az MCTD mint önálló kórkép, kiállta az idő próbáját. MCTD-ben az autoantitest az extrahálható nukleáris antigén (ENA) ribonukleoprotein (RNP) komponense ellen termelődik (1,2,3,4,5). A fluoreszcens módszerrel foltos mintázatot adó antitest tartósan és rendkívül magas titerben volt kimutatható a betegek szérumában, és később a small nuclear U1-RNP elleni antitestnek bizonyult (6,7). Jellemző továbbá, hogy az ENA antigén egy másik összetevője elleni antitest

(anti-Sm), mely az SLE-re patognomikus, nincs, vagy nagyon ritkán és alacsony titerben mutatható ki az MCTD-s betegek szérumában (7,8).

Genetilailag az anti U1-70 kD RNP pozitivitás szorosan összefügg a HLA-DR4 és a HLA-DRw53 genotípussal. Greidinger és Hoffman 2006-ban a 70 kD molekulatömegű nukleáris RNP fúziós proteinnel egér modellben az MCTD-re jellemző perivascularis és interstitialis gyulladást provokál a tüdőben (9).

Sharp első leírásaiban nem számolt be légzőszervi tünetek megjelenéséről (1). Néhány év elteltével az irodalomban közölt számos egyedi eset irányította a figyelmet a pulmonalis eltérésekre, és azok kórlefolyást befolyásoló szerepére (10-15). A hirtelen bekövetkező halálesetek hátterében döntő többségben a pulmonalis artériás hypertensio állt (10,11,13,14,16). Az elkövetkező két évtizedben több, nagy beteganyagot felölelő vizsgálat igazolta, hogy a tüdőérintettség a betegek túlélését, az életminőséget és a kórlefolyást is jelentősen meghatározó tényező (17-22).

Ma az MCTD-s betegeknél kialakuló légzőszervi eltérések, különösképpen a pulmonalis artériás hypertensio, éppen az előbb említett klinikai megfigyelések miatt, méltán áll a témával foglalkozók tudományos érdeklődésének középpontjában.

II.1. AZ MCTD DIAGNÓZISA ÉS KLINIKAI JELLEMZŐI

Az MCTD több szerv károsodását okozó krónikus gyulladással járó autoimmun kórkép. A leggyakoribb tünetek a Raynaud jelenség, polyarthritis/polyarthralgia, myositis, a nyelőcső motilitási zavara, bőrtünetek (fotoszenzitivitás, erythema, sclerodactylia, teleangiectasia, hypo-hyperpigmentáció), ritkábban serositisek, és glomerulonephritis.

Az elmúlt évek során 4 kritériumrendszert dolgoztak ki az MCTD igazolására, Sharp (23), Alarcon-Segovia (24), Kasukawa (25) és Kahn (26) kritériumrendszerét, melyek közös alapja a jellemző autoantitest (anti U1-RNP) kimutatása. A különbséget az MCTD diagnózisához szükségesnek ítélt klinikai tünetek eltérősége adja.

Amiques (27) és munkacsoportja 1996-ban 45 MCTD-s betegnél összevetette a 4 kritériumrendszert. Alarcon-Segovia rendszere alapján sikerült legbiztosabban körülhatárolni a betegségekre jellemző eltéréseket, és elkülöníteni más autoimmun kórképektől. Sharp kritériumait 100 %-ban találták szenzitívnek, de specificitásuk igen alacsony, 38 % volt. Az elmúlt évek irodalmi hivatkozásai Alarcon-Segovia és Villarreal klasszifikációs rendszerét használják, ami alapján a diagnózis szenzitivitása közel 100 %, specificitása 99,6 %. Alarcon-Segovia és Villarreal kritériumtünetei a következők (1.táblázat):

1.táblázat. Az MCTD diagnosztikus kritériumai (Alarcon-Segovia és Villareal)

1. Raynaud jelenség
2. kézhátduzzanat az ujjak orsószerű megvastagodásával
3. sclerodactylia
4. polyarthrititis-polyarthralgia
5. elektromyographiával (EMG) és/vagy biopsziával igazolt myositis
6. U1-RNP elleni autoantitest jelenléte a betegek szérumában.

Az 5 klinikai tünetből 4 szervi tünet megléte mellett az anti-U1RNP antitest kimutatása alapján mondható ki az MCTD diagnózisa (24).

A betegség gyakran első tünete a Raynaud jelenség. Mindig szimmetrikus, általában a kéz ujjait érinti, de jelentkezhetsz a láb ujjain is. MCTD-ben ischaemiás necrosis, vagy fekély ritkán alakul ki. Kapillármikroszkópos vizsgálattal az óriáskapillárisok és az ún. bokrosodási tünetet mutató („bushy,„) kapillárisok láthatók (28).

A bőrtünetek nagyon változatos megjelenésűek lehetnek, de leginkább a puffadt, duzzadt kézhat és ujjak (ún. kolbászujjak), illetve a hypo-hyperpigmentáció, erythema, az alkar bőrének feszessége és teleangiectasia kialakulása figyelhető meg. Az SSc-re jellemző, megvastagodott bőr által okozott kontraktúra azonban a betegség többéves fennállása után sem alakul ki (29).

A betegek kétharmadában az izületi fájdalmak jellege hasonló az RA-hoz, szimmetrikus kéz kisizületi fájdalom jelentkezik, reggeli izületi merevséggel és duzzanattal. Az arthritis a betegek 30%-ban okoz deformációt, radiológiailag erozív elváltozásokkal. Leggyakrabban az interphalangealis és az első carpometacarpalis ízületek károsodnak. A kéz extensor izmainak tenosynovitis gyakori MCTD-ben. Az alkaron peritendinosus csomók jelenhetnek meg, ami szövettileg nem specifikus gyulladás, és nem mutatja a rheumatoid vasculitis típusos morfológiáját (30).

A myositis enyhébb, mint polymyositisben, és általában a proximalis izmok gyengeségét okozza. Az EMG-vel észlelt eltérések illetve az izombiopsziás mintákban megfigyelhető elváltozások a DM-ben észleltekhöz hasonlóak. A gyulladás többnyire gócos, perivascularisan kezdődik endothel sejtek hyperplasiájával, és a myofibrillumok atrophiját okozza. Immunkomplexek mutathatók ki az intramuscularis artériák és kapillárisok falában, és a kórfolyamat előrehaladtával szegmentális izomrost necrosis alakul ki (31).

Az oesophagus motilitászavara a betegek 40-70%-ában figyelhető meg, a nyelőcső égő fájdalma és dysphagia a leginkább jellemző panasz. Az oesophagus dysfunctio a betegség előrehaladtával súlyosbodik, gyakorta ulcusok vagy szűkületek alakulnak ki (32,33).

A vese érintettsége és a neurológiai eltérések lényegesen ritkábbak, mint SLE-ben. A vesék 5-15%-ban érintettek, és szövettanilag a kedvezőbb kórlefolyású membranosis vagy membranoproliferatív glomerulonephritis a jellemző (34). Idegrendszeri tünetek a betegek

10%-ában alakulnak ki, és többnyire vascularis típusú fejfájás, vagy trigeminus neuralgia képében jelentkeznek (35).

Kardiális érintettsége az MCTD-s betegek 20-30%-ának van (36-39, 40-45). Leggyakoribb a pericarditis/pericardialis folyadék (38,41,42,46) és a valvulopathia (döntően mitralis prolapsus) előfordulása (36,40,43), de beszámolnak myocarditis (39,45) és különböző vezetési zavarok (37) kialakulásáról is. A szívkatéteres vizsgálatok során végzett haemodinamikai mérések nem ritkán a pulmonalis vascularis rezisztencia és a pulmonalis nyomás megemelkedését mutatták (18,36), a szövettani vizsgálatkor pedig gyakorta a szív koszorúsereinek intima hyperplasiáját, a myocardium perivascularis sejtes infiltrációját észlelték (36,39,45).

Az MCTD-s betegekre jellemző légzőszervi eltéréseket külön fejezetben ismertetem.

II.2. OBLITERATÍV VASCULOPATHIA

Az MCTD patomorfológiai sajátossága az obliteratív vasculopathia.

Singsen (47) már 1977-ben leírta a proliferatív vascularis arteriopathia sajátosságait elhunyt MCTD-s betegek kórboncolása során. A tüdő kisartériák, arteriolák intima megvastagodása, plexiform laesio, arteritis és media hypertrophia jellemezte az észlelt elváltozásokat. Hosoda (48) és mtsai 1987-ben 11 MCTD-ben meghalt beteg esetében a kis pulmonalis artériák eredésénél a primer pulmonalis hypertensiohoz hasonlóan plexiform laesiot találtak, az intima és myoepithelialis sejtek proliferációjával és az erek aneurismaszerű tágulatával. A plexiform laesio kialakulásáról/eredetéről több feltevés létezett már, melyek a congenitalis forma, a rekanalizált thrombus, az intenzív vasoconstrictio és arterio-venosus shunt felvetését egyaránt tartalmazták (49). Tuder (50) és mtsai a plexiform laesiót alkotó endothel sejtek felszínén a

transforming growth factor β (TGF β) receptor II jelenlétét mutatták ki, és véleményük szerint a pulmonalis vascularis proliferációnak és remodellingnek elsődleges szerepe van a plexiform laesio kialakulásában.

Braun (51) és mtsai egy fiatal MCTD-s nőbeteg fatális kimenetelű esetét ismertették, ahol a kórboncolás több szerv, a vesék, a szív, a pancreas ereinek intima proliferációval járó vasculopathiáját igazolta. Yamaguchi (52) és mtsai PAH-al szövődött MCTD-s betegükről számoltak be, akinél a társuló renalis krízis háttérében a vesebiopsziás minta szövettani feldolgozása kifejezett intima hyperplasiát, és enyhe glomeruláris elváltozásokat igazolt. Magro (53) és mtsai MCTD-s betegek bőrtünetei háttérében erősítették meg a microangiopathia szerepét, feltételezésük szerint a C5b-9 komplement komplex áll az epithel/endothel sejtsérülés középpontjában. Az érobliteráció a szervezet egészét, valamennyi szerv ereit, így a tüdő, a vese ereit és a szív koszorúsereit egyaránt érinti, de a klinikai kép és a prognózis tekintetében elsősorban a tüdő ereiben végbemenő változások a meghatározóak. A kezdetben ismertetett, hirtelen halállal járó egyedi esetek háttérében döntően a PAH állt, a kórboncolás igazolta a pulmonalis artériák endothel sejt proliferációját, az intima megvastagodást és a media hypertrophiát. (10,11,13,14,16). Sullivan (18) és mtsai MCTD-ben meghalt betegek kórboncolása során több esetben a pulmonalis erek obliteratív vasculopathiáját észlelték, és ezen betegeiknél korábban a pulmonalis hypertensio klinikai tünetei is fennálltak. Proliferatív vascularis elváltozást találtak a vesék, a mellékvesék, a lép erein és a szív koszorúserein egyaránt.

A szervezet egészét érintő obliteratív vascularis elváltozás egyrészt a különböző szervek funkciózavarát okozza, másrészt miután leginkább a pulmonalis artériákat érinti végül pulmonalis hypertensio és a különböző kardiális szövődmények kialakulásához vezet.

II.3. LÉGZŐSZERVI ELTÉRÉSEK MCTD-BEN

A pulmonalis érintettség előfordulása és szerepe a kórlefolyás során lényegesen nagyobb, mint azt a betegség kezdeti leírásakor és az azt követő néhány évben feltételezték. Sharp (1) első közleményében légzőszervi tünetek még nem szerepeltek, de 4 év elteltével egy 100 beteget felölelő vizsgálat során a munkacsoport már beszámolt a betegek mintegy kétharmad részénél észlelhető csökkent pulmonalis kapacitásról (6), majd az 1980-as években az MCTD-s betegek hosszabb távú követése után a légzőszervi eltérések (döntően pneumonitis, pleuritis, PAH) gyakori előfordulása (20-85%) végleg megerősítést nyert. (18,20,21,22,54,55,56,57,58). Prakash (54) és mtsai 81 beteget retrospektíve vizsgálva 25%-ban észleltek pleuro-pulmonalis manifesztációt. Prospektív vizsgálatokban azonban Sullivan (18) és mtsai 34 betegük 85%-ánál, Harmon (57) és mtsai betegek 80%-ánál észlelték a tüdő érintettségét akkor, amikor a betegek 69%-a még panaszmentes volt. Burdt (21) és mtsai 47 beteget átlagosan 15 ± 8 éven át követve, 66%-nál mutattak ki pulmonalis tüneteket.

MCTD-s betegek esetében a légzőszervi eltérések két leggyakoribb formája az interstitialis tüdőbetegség (21-85%) és a pulmonalis artériás hypertensio (23-50%). Emellett lényegesen ritkábban pleuralis folyadékgyülem (2-6%) is megjelenhet (18,20,21,44,54,55,56,59).

A Mayo Klinika 81 MCTD-s betegéből 6%-ban észlelték pleuralis folyadék kialakulását (54). Megjelenése MCTD-ben gyakran az alapbetegség, az arthritis, myositis fellángolását kíséri (60).

Ezeket túlmenően inkább csak egyedi közlésekben számolnak be diffúz alveoláris haemorrhagia (izolált pulmonalis capillaritisszel) (15,61), bronchiolitis (62), sarcoidosis (63), aspiratio syndroma (54,55) és neuromuscularis légzőszervi eltérés (44) előfordulásáról.

A pleuro-pulmonalis érintettség megjelenési formáit a 2. táblázatban mutatjuk be.

2.táblázat. A pleuro-pulmonalis érintettség megjelenési formái MCTD-ben (20)

- interstitialis légzőszervi betegség (ILB)*
- pulmonalis artériás hypertensio (PAH)*
- pleuralis folyadék
- thromboemboliás betegségek
- krónikus hypoxaemia
- vasculitis/izolált pulmonalis vasculitis
- pneumonia (aspiratio/infectio)
- pulmonalis vérzés
- multiplex tüdőcysta
- a tüdő granulomatosus betegsége (sarcoidosis)
- primer obstructív tüdőbetegség
- bronchiolitis
- mediastinalis lymphadenopathia
- neuromuscularis légzőszervi eltérés (diaphragma dysfunctio)

MCTD-ben a légzőszervi érintettség ha már panaszt és tüneteket okoz, a SSc-ben, SLE-ben és PM-ben észleltekhöz hasonló klinikai képet mutat (20,22,55,56). Jellemző azonban, hogy MCTD-ben alattomosan kezdődik, a betegek 80%-ában általában kóros mellkas Rtg felvétel, és károsodott légzésfunctios tesztek észlelhetők már akkor is, amikor a betegek még tünetmentesek (22,54,55).

Az alveolo-kapillaris keringés megítélésére alkalmas módszer a dinamikus inhalációs tüdőszcintigraphia, legelterjedtebben a Tc-DTPA clearance idő (⁹⁹Technetium-diethylene triamin pentacetát) meghatározást használják. MCTD-s betegek esetében a DTPA clearance idő megemelkedik az alveolo-kapillaris membrán károsodása miatt (64,65)

A légzésfunctios tesztek (nyugalmi oxigenisatio, forszírozott kilégzési térfogat-FEV1, teljes tüdő kapacitás-TLC, vitál kapacitás-VC, szénmonoxid diffúziós kapacitás-DLCO), az MCTD-s betegek 70%-ánál mutattak kóros értékeket (18,22,54). Sullivan és mtsai (18) a betegek

72%-ánál, Prakash (54) munkacsoportja 69%-nál, Derderian (22) és mtsai a vizsgált 16 beteg 62%-ában észleltek kóros pulmonalis funkcionális eltéréseket.

II.3.1. INTERSTITIALIS LÉGZŐSZERVI BETEGSÉG

A tüdőparenchyma károsodásával járó ILB általában enyhe tünetekkel kezdődik, kis mértékű fulladással, köhécseléssel, amit láz, fáradékonyság és mellkasi fájdalom kísér. A tüdők fölött fibrotikus pattogó zörej, és ékelt pulmonalis II hang vagy az esetleg jelen lévő pleuralis folyadékgyülem tünetei észlelhetők. Sullivan (18) és Prakash (54) munkacsoportja által a leggyakoribbnak észlelt pleuro-pulmonalis tüneteket mutatja a 3. táblázat

3. táblázat. Pleuro-pulmonalis tünetek ILB-vel szövődött MCTD-ben

Pleuro-pulmonalis eltérések	Sullivan és mtsai (18) N=34	Prakash és mtsai (54) N=81
Dyspnoe	58	16
Pleuralis fájdalom	40	7
Köhögés	24	5
Krónikus bronchitis	6	-
Pleuralis folyadék	-	6

ILB esetén a mellkas Rtg felvételen interstitialis infiltráció látható. A folyamat rendszerint a tüdő alsó lebenyeit érinti, és aszimmetrikusan terjed a felső lebenyek felé. Az infiltrátum kezdetben alveoláris, majd ráterjed az interstitiumra, és kis, szabálytalan tejüvegszerű homályok jelennek meg az alsó és a középső tüdőmezőben. A későbbi stádiumban fibrózis alakul ki, az alveoláris septumok átszakadnak, és lépesmészerű rajzolatot adnak (64,66).

HRCT-vel a gyulladás már a korai szakban kimutatható (67). ILB-re jellemző HRCT eltérés a tejüvegszerű homály, a subpleuralis kötőszövet szaporulat. Kozuka (68) és mtsai 41 pneumonitisre gyanús MCTD-s beteget vizsgáltak HRCT-vel. Az elváltozások az esetek többségében a tüdő perifériás részén kezdődtek intralobularis reticularis homállyal. Ritkábban az interlobularis septumok is megvastagodtak, bronchovascularis kötegezetség vagy bronchiectasia alakult ki. Az SSc-re jellemző súlyos fibrózist vagy lépesmézszerű rajzolatot nem tudtak kimutatni a vizsgált 41 MCTD-s betegükben.

Az ILB diagnózisát egyértelműen és biztosan a tüdőbiopsziás minta szövettani feldolgozása erősíti meg. Ischikado (69) és mtsai 14 akut interstitialis pneumoniás beteg esetében hasonlították össze a HRCT-vel kapott eltéréseket a hisztológiai lelettel. A szövettani feldolgozáshoz a mintát nyitott tüdő biopsziával, illetve a meghalt betegek kórszövettani feldolgozásakor nyerték. Az akut interstitialis pneumonia exudatív és proliferatív fázisának specifikus HRCT eltérései vannak, melyek egyeztek a hisztológiai lelettel. Poliszisztémás autoimmun kórképek közül SLE-ben és SSc-ben több munkacsoport igazolta a HRCT szenzitivitását és specificitását az alevolitisek kimutatására (70,71). MCTD-ben, hasonlóan más poliszisztémás autoimmun betegséghez, a nem invazív eljárások közül a HRCT a legalkalmasabb az ILB korai felismerésére. Amennyiben HRCT-vel a diagnózis nem egyértelmű, el kell végezni a nyitott tüdőbiopsziát. MCTD-ben a szövettani eltérések az idiopathiás pulmonalis fibrózis, vagy korábbi elnevezéssel a szokványos interstitialis pneumonia jellemző szövettani eltéréseit mutatják: az alveolaris septum lymphocytás, plazmasejtes infiltrációja, interstitialis fibrosis, III-as típusú kollagén felszaporodása észlelhető (18,71,73). Wiener-Kronish (72) és mtsai 5 súlyos légzőszervi tünetekkel bíró beteget követve kettő esetében ún. „lépesméztüdő”, kialakulását észlelték, a szövettani vizsgálat igazolta az interstitialis fibrózist, az alveolaris septum plazmasejtes, lymphocytás

infiltrációját, az alveolaris epithelsejtek hyperplasiáját. Később Sullivan (18) és mtsai is kimutatták az interstitialis fibrózist betegek szövettani mintáiban.

Az ILB aktív interstitialis gyulladást, a betegség aktivitását jelenti MCTD-ben, így kortikosteroid (KS) és citosztatikumok adását teszi szükségessé. Wiener-Kronich (72) KS és chlorambucil kezeléssel ért el kedvező hatást. Takeda (74) és mtsai az ILB akut szakában pulzus steroid kezelést alkalmaztak. Suzuki (75) és mtsai a KS és azathioprin kombinációt részesítették előnyben.

A pulmonalis fibrózis kiváltásában szerepet játszó faktorok, és a kórfolyamat kialakulásának pontos mechanizmusa jelenleg még nem ismert MCTD-ben (48,76).

II.3.2. PULMONALIS ARTÉRIÁS HYPERTENSIO (PAH)

A PAH az MCTD egyik legsúlyosabb, életet veszélyeztető szövődménye. Az 1970-es évek végén több esettanulmány jelent meg az MCTD-ben szenvedő betegek hirtelen bekövetkező haláláról (10,11,12). Az 1980-as évek közepétől a mind nagyobb számú MCTD-s beteg követésekor már nyilvánvalóvá vált, hogy a PAH az MCTD-s halálozások közel felét okozza. Sullivan (18) és mtsai 1984-ben végzett felmérésében 194 MCTD-s betegből 25 (13%) halt meg, közülük 9 PAH-ban. 1993-ban Miyata (77) 22 MCTD-s betegből 12-t PAH-ban veszített el, átlagosan 10 éves követés során. Burdt (21) 47 betegének 3-29 éves követési időszaka alatt 11 beteg halt meg, akik közül 7 esetében volt PAH a halál oka. Nishimaki (78) és mtsai megfigyelései szerint a PAH-val társult MCTD-s betegek túlélése a betegség kezdetétől számítva 4,4 év.

A PAH MCTD-s betegek esetében nem interstitialis tüdőbetegség következtében alakul ki, hanem a tüdő vasculatúra proliferatív elváltozása, az MCTD-re jellemző obliteratív

vasculopathia áll a háttérben. A PAH előfordulása kevésbé gyakori, mint az ILB, az MCTD-s betegek 23-50%-ánál jelentkezik a kórlefolyás során, és általában a betegség több éves fennállása után alakul ki (18,20,21,79-81). Burdt (21) és mtsai a követés első 3 évében 9%-ban észlelték PAH-ot, míg a követés 15. évében már 23%-ban jelentkezett PAH betegeiknél. Haroon (82) és munkacsoportja két éves követési időszakban még nem észlelt PAH-ot átlagosan 3 éve MCTD-ben szenvedő betegek esetében.

Egészséges egyénekből az artéria pulmonalis ágrendszerében alacsony nyomásértékek, és vascularis rezisztencia mérhető. A kisvérkőri vasculatura nagy tartalék kapacitása miatt terhelés hatására sem jelentős a nyomásemelkedés mértéke. A pulmonalis hypertensio diagnózisa akkor mondható ki, ha az artéria pulmonalisban a szisztolés nyomás nyugalomban 25 Hgmm, és terhelés hatására 30 Hgmm fölé emelkedik (83).

A pulmonalis keringésben bekövetkező nyomásemelkedés viszonylag gyakori tünete a különböző kardiopulmonalis kórképeknek, mely esetekben a nyomásemelkedés általában az artériás és a vénás oldalt egyaránt érinti. Az izolált pulmonalis artériás nyomásemelkedés azonban már egy lényegesen ritkábban előforduló, specifikusabb problémát jelent. A 2003-as Velencei klasszifikáció alapján (4.táblázat) ha a pulmonalis artériás nyomásemelkedés háttere nem ismert, az a primer-idiopathiás forma (IPAH). A betegség gyakorta más kórképekhez társultan alakul ki, ekkor elsősorban kötőszöveti betegségek (gyakrabban SSc, MCTD, SLE, ritkábban RA, PM/DM, Sjögren szindróma), portális hypertensio, HIV fertőzés vagy különböző tárolási betegségek, esetleg toxicus hatások állnak a háttérben (80,81,83-86). A PAH előfordulása 1-2 új eset/millió lakos évente (87).

A kötőszöveti betegségekhez társuló PAH és az idiopathiás forma klinikai, haemodinamikai és patomorfológiai jellemzői nagy mértékben hasonlítanak (79,80,81,88-90).

4.táblázat. A pulmonalis hypertensio klinikai osztályozása : Velence, 2003 (84)

1. Pulmonalis artériás hypertensio (PAH)

1.1. idiopathiás (IPAH)

1.2. familiaris (FPAH)

1.3. egyéb betegséghez társuló

1.3.1. **kötőszöveti betegségek** (SSc, SLE, **MCTD**, RA, PM/DM, Ss)

1.3.2. veleszületett szisztémás-pulmonalis shunt

1.3.3. portalis hypertensio

1.3.4. HIV fertőzés

1.3.5. toxicus hatás

1.3.6. egyéb (pajzsmirigy-, tárolási betegségek, haemoglobinopathiák)

1.4. jelentős vénás vagy kapilláris érintettséghez társuló

1.4.1. pulmonalis veno-occlusív betegség (PVO)

1.4.2. pulmonalis kapilláris haemangiomas (PCH)

1.5. újszülöttkori perzisztáló

2. Bal szívfél betegségeihez társuló

3. Tüdőbetegséghez/hypoxiához társuló (pl.: **ILB**)

4. Thromboembóliás betegségekhez társuló

5. Egyéb betegséghez társuló (pl.: sarcoidosis, lymphangiomatosis)

A PAH vezető klinikai tünetei a tachycardia, nyugalmi dyspnoe és a nagyfokú fáradékonyság, amit klinikailag nehéz elkülöníteni a pulmonalis embóliától. Fizikális vizsgálattal ékelt pulmonalis II hang hallható, amit Sullivan (18) és mtsai prospektív, 34 MCTD-s beteget érintő vizsgálatukban 27%-ban figyeltek meg (79-81,89).

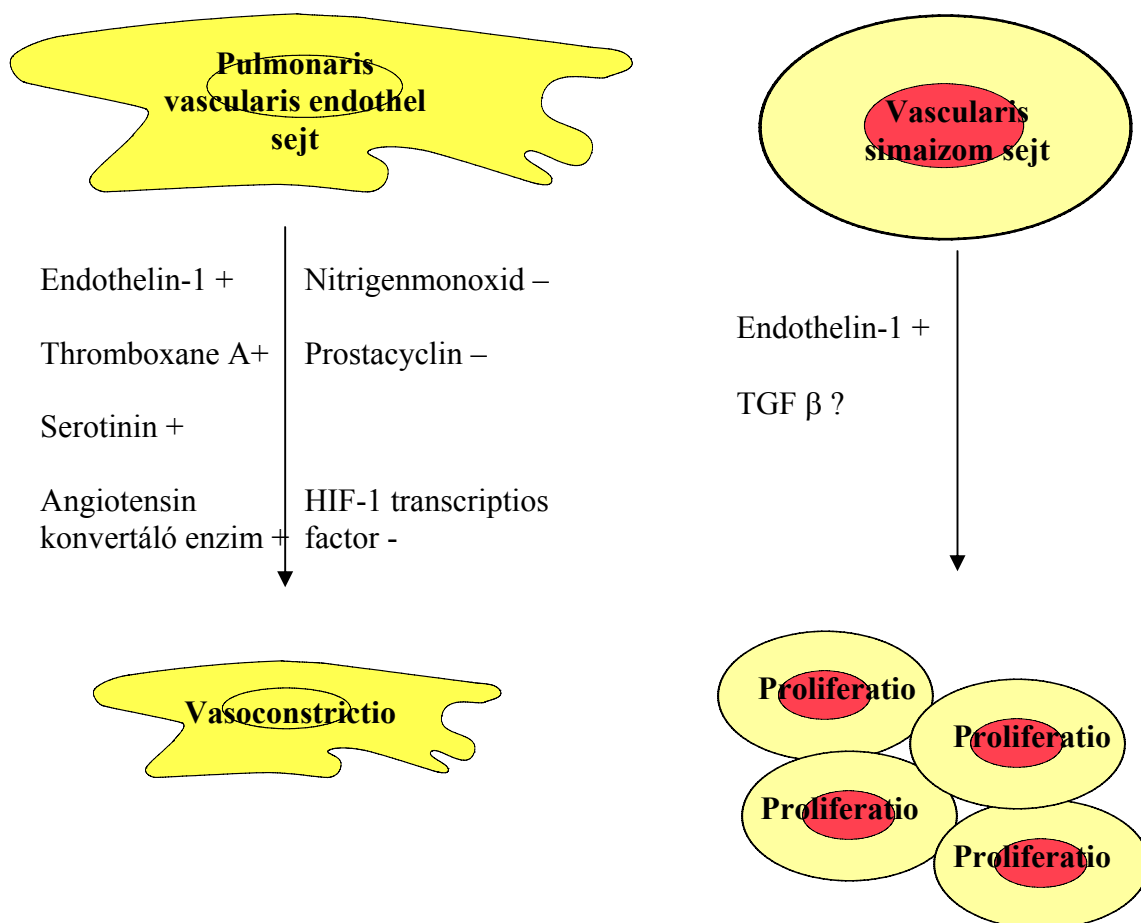
A mellkas Rtg nem minden esetben mutat patológiás eltérést, ha mégis, akkor interstitialis infiltráció és/vagy a centrális pulmonalis vénák megvastagodása és/vagy cardiomegalia látható. A tüdő perfúziós szcintigráfia szegmentális kieséseket jelez, a DLCO tesztben progresszív diffúziós kapacitás csökkenés mutatható ki (18,79,81,88,91,92). Az emelkedett pulmonalis artériás nyomás kimutatására még ma is a jobb szívfél katéterezése a „gold standard,” módszer (83,84,86,88,93). Az utóbbi években azonban mind szélesebb

körben alkalmazott vizsgálat a transthoracalis Doppler echocardiographia. Nem invazív módszer lévén a betegnek kis megterhelést jelent, és jelentősége egyre nagyobb a PAH korai felismerésében és a kórlefolyás, a terápia hatásosságának követése során. Több vizsgálatban is igazolták, hogy 45 Hgmm fölötti szisztolés artéria pulmonalis nyomás esetén az echocardiographiával mért értékek közel azonosak a jobb szívfél katéterezés során mért paraméterekkel. A 45 Hgmm alatti nyomásértékek esetén fennáll a fals pozitív diagnózis lehetősége (87,88,93-95).

PAH esetén a tüdő vasculatúra egy jellegzetes, vascularis remodellingnek nevezett morfológiai változáson megy keresztül, melynek elindító tényezője, és a folyamatban szerepet játszó faktorok teljes részletességgel ma sem ismertek. Provokáló tényező a pulmonalis artériák vasoconstrictióját kiváltó hypoxaemia (18,30,54), mechanikai hatás vagy egyéb biokémiai faktor (szabadgyökök, drogok, infectio[HIV], immunológiai folyamatok) egyaránt lehet (10,13,55,79,80). A PAH familiaris formájában genetikai fogékonyság is ismert, a BMPR2 gén mutációja a betegek 60%-ánál kimutatható, amit azonban sem a kötőszöveti betegségekhez társuló PAH, sem az egyéb más secunder formák esetén eddig nem észleltek (79,89). Satoh és mtsai (96) MCTD-s betegek szérumában nem tudták kimutatni anti BMPR2 antitestek jelenlétét, függetlenül PAH fennállásától. Valószínű ez alapján, hogy MCTD esetén a PAH kialakulásában a BMPR2 antitest mediálta dysregulációja nem játszik jelentős szerepet.

Az erek media rétegét alkotó simaizomsejtek Ca csatornáinak kóros működése vasoconstrictiót provokál (88), az endothel sejt dysfunctio következtében a vasoconstrictiót (endothelin-1, thromboxán A, serotonin, angiotenzin konvertáló enzim) és vasodilatációt (NO, prostacyclin) szabályozó faktorok/folyamatok egyensúlya is megbomlik (1.ábra), illetve a proinflammatorikus, mitogén és thrombogén mechanizmusok kerülnek előtérbe (88). Kialakul a PAH fő patomorfológiai jellegzetessége az obliteratív vasculopathia, amit intima

hyperplasia, endothelsejt proliferatio és media hypertrophia jellemez (10,11,13,14, 16,18,79,80, 90).



1.ábra A vascularis tónus szabályozásában, és a remodelling folyamatában résztvevő főbb faktorok

Gyakori elváltozás az ér obliteráció területén a lokális thrombusképződés, amit az endothel dysfunctio következtében felszabaduló thrombogén faktorok, következményes thrombocytá aktiváció eredményez, de az esetleg jelen lévő antiphospholipid antitesteknek is jelentőséget tulajdonítanak (79,81,88,90,77,97). A teljes patofiziológiai mechanizmus, amely az idiopathiás forma és kötőszöveti betegségek esetén a PAH kialakulásához vezet, még nem ismert. Az antinuclearis antitestek, a rheumatoid faktor, az immunglobulin G és a komplement

depositumok jelenléte a pulmonalis erek falában, az emelkedett IL-6 szint, az anti endothel antitest jelentéte az immunológiai mechanizmusok jelentőségét sugallják a PAH kialakulásához vezető folyamatok beindulásában (77,78,88,97-103).

MCTD-hez társuló PAH esetére még nem rendelkezünk kidolgozott terápiás ajánlással, de az idiopathiás PAH kezelése során nyert tapasztalatok jól hasznosíthatók MCTD-s betegek esetében is (79,81,88,90). A kezelés az idiopathiás PAH-hoz viszonyítva MCTD-ben komplexebb, az MCTD-PAH-os betegeknél észlelt, aktivitást jelző immunológiai eltérések miatt. Az MCTD-hez társuló PAH terápiájában a KS és immunszuppresszív kezelésnek van elsőrendű szerepe (5.sz.táblázat), melyet több sikeres kezeléstről beszámoló esetismertetés erősít meg (104-106). PAH esetén a korábban alkalmazott vasodilatátorok (Ca csatorna blokkolók, ACE gátlók, alfa adrenerg blokkolók) mellett egyre több adat szól a prostacyclinek, prostacyclin analógok (intravénás, orális, inhalációs) kedvező hatása mellett. Barst (107,108) és mtsai, Oudiz (109) és mtsai mind az életminőség, mind a túlélési adatok jelentős javulását észlelték a prostacyclinek alkalmazása után.

A bronchoalveolaris vasoconstrictio csökkentésében az endothelin-1 antagonistáknak is jelentős szerepe van. Ma már a komplex terápia része az endothelin-1 A és B receptort blokkoló szerek (pl.: Bosentan) adása (110,111), és a foszfodiészteráz gátló sildenafillel is vannak próbálkozások (106). Anticoagulánsok beépítésére mindig szükség van a lokális thrombusképződés fokozott veszélye miatt (77). A kezelést NO adásával és serotonin antagonistákkal lehet még kiegészíteni (79,80,88,90,111). A Ca csatorna blokkoló szerekre jól reagáló betegek kiválasztásában a vasodilatátor teszt alkalmazása MCTD-s betegek esetében is jelentős segítséget adhat (90,111). Allanore és mtsai (112) az NT-proBNP (N-terminal pro-brain natriuretic peptide) szintjének változását találták alkalmasnak a Ca csatorna blokkolók és a vasodilatátor terápia hatásosságának követésére. Vizsgálataik alapján az NT-proBNP alkalmas biológiai markernek tűnik a PAH korai (még tünetmentes stádiumban történő)

diagnosztizálására. Az NT-proBNP szérumszintje SSc-s betegek esetében jó korrelációt mutatott a szisztolés pulmonalis artériás nyomással (112).

Dahl (104), Lahaye (105), Kamata (106) és mtsai betegeinek sikeres kezelése bizonyította, hogy korai felismeréssel a PAH kialakulásában szerepet játszó folyamatok visszafordíthatók. Napjainkban az egyre kiterjedtebb vizsgálatok a PAH pathomechanizmusának pontos megismerése mellett arra irányulnak, hogy a rendelkezésre álló módszerekkel minél korábbi stádiumban ismerjük fel a pulmonalis nyomásfokozódás tüneteit.

5.táblázat. Terápiás lehetőségek MCTD-ben kialakuló PAH esetén

Immunmodulátorok

Kortikosteroidok

Cyclophosphamid

Prostaglandinok

Eporostenol (iv)

Treptosinil

Iloprost (inhalált vagy iv)

Beraprost

Endothelin-1 antagonisták

Anticoaguláns szerek

Inhalált NO

Vasodilatátorok

Ca csatorna blokkolók

ACE gátlók

Alfa-adrenerg blokkolók

Foszfodiészteráz gátlók (sildenafil)

Serotonin antagonisták

Tüdő transzplantáció

II.4. AZ MCTD KÓRLEFOLYÁSA, PROGNÓZISA

Az MCTD-ről kezdeti leírásakor úgy gondolták, hogy steroidra jól reagáló, enyhe kórlefolyást mutató kórkép (1,6). A betegek egyharmadánál valóban enyhe lefolyást észleltünk, csupán rövid ideig igényeltek KS kezelést, másik egyharmaduk részleges remissziót mutat az immunsuppresszív kezelés mellett, de több éven keresztül immunszuppresszióra szorul, és sajnos egyharmad részüknél a kombinált immunszuppresszív kezelés mellett is súlyos lefolyású a betegség (113). A nyolcvanas évek óta ismert, hogy a légzőszervi eltérések, és ezen belül is a PAH kialakulása lényegesen rontja a prognózist. A PAH előfordulása MCTD-s betegek körében 23-50% között van (6,7), a betegek egy részénél rapid, progresszív forma kialakulását észlelték, mely gyakran fatális kimenetellel járt (11,12). Az MCTD mortalitása az egyes immunológiai centrumok anyagában 5 és 15% közötti 6-15 éves követési időszakban (8,10). Az MCTD-vel összefüggő halálokok között a PAH áll az első helyen, az MCTD-s halálozások közel felét okozva (6,7,13).

Annak ellenére, hogy a PAH-al szövődött MCTD-s betegek egyre több sikeres kezeléséről számoltak be, még jelenleg is úgy kell tartanunk, hogy a PAH jelenléte súlyosbítja az MCTD-s betegek kórlefolyását és rontja a prognózist. A PAH-al szövődött MCTD-s betegek összesített szervi károsodása súlyosabb, mint a PAH nélküli MCTD-s betegeké (11-14,18-22,104-106).

III. CÉLKITŰZÉSEK

A DEOEC III. sz. Belgyógyászati Klinikán 1979 óta gondozzák az MCTD-s betegeket. Ebbe a munkába 2000-ben kapcsolódtam be a rendszeres ellenőrzést végezve. Miután ismertté vált, hogy az MCTD-s betegek életkilátásait a légzőszervi eltérések és ezek kardiális szövődményei jelentős mértékben meghatározzák, ez a munka különösen nagy jelentőségét kapott, az immunológiai, célzott kardiológiai és a belgyógyászati vizsgálatok pontos összehangolását igényli.

1. Munkánk során vizsgáltuk, hogy gondozott MCTD-s betegeink esetén milyen gyakorisággal jelentkeznek légzőszervi eltérések, és azok hogyan befolyásolják a kórlefolyást és a túlélést.
2. Törekedtünk két leggyakrabban jelentkező légzőszervi eltérés az ILB és a PAH korai diagnosztizálására, és erre megfelelő vizsgálóeljárások alkalmazására.
3. Elemeztük az ILB és a PAH klinikai és immunológiai sajátosságait.
4. Összehasonlítottuk a PAH-val szövődött MCTD-s betegek és a PAH nélküli MCTD-s betegek klinikai és immunszerológiai jellemzőit.
5. Vizsgáltuk a betegek szérumában az endothel sérülésre/aktivációra utaló eltéréseket, és összefüggést kerestünk azok jelenléte és a kialakuló vascularis károsodás között.
6. Megkíséreltük elemezni az immunológiai folyamatok szerepét a PAH patomechanizmusában.
7. Kíváncsiak voltunk, hogy az MCTD mint krónikus betegség hogyan befolyásolja a myocardium funkciót, illetve, hogy a pulmonalis artériás nyomásfokozódás után milyen mértékű károsodás marad vissza a jobb szívfélben.

8. Vizsgáltuk, hogy MCTD-s betegeknél jelentkező ILB és PAH esetén milyen a terápiás hatékonyság, illetve törekedtünk egy egységes terápiás protokoll kidolgozására.

IV. BETEGEK ÉS MÓDSZEREK

IV.1. Betegek

A Debreceni Egyetem Orvos és Egészségtudományi Centrum Belgyógyászati Intézetének III. sz. Belgyógyászati Klinikáján 1979 és 2002 között diagnosztizált és gondozás alatt álló 179 MCTD-s beteg, 164 nő és 15 férfi adatait elemeztük. Átlagéletkoruk az MCTD diagnosztizálásakor $39,2 \pm 10,2$ év (18-65) volt. A betegeket $13,1 \pm 5,5$ (1-25) éven keresztül követtük.

Az MCTD-t Alarcon-Segovia és Villareal kritériumtünetei alapján diagnosztizáltuk (24), a 179 beteg megfelelt az MCTD kritériumainak.

A myocardium funkció vizsgálata során az autoimmun szakrendelésen járóbetegként megjelent 51 MCTD-s beteg és 30 korban és nemből illesztett egészséges kontroll egyén adatait hasonlítottuk össze.

A kontroll csoportot a Debreceni Egyetem Orvos és Egészségtudományi Centrum Belgyógyászati Intézetének III. sz. Belgyógyászati Klinika ambulanciáján megjelent azon betegek közül választottuk ki, akiknek csupán mozgásszervi panaszai voltak, és a vizsgálatok spondylosist igazoltak. Egyéb más panaszuk, betegségük nem volt.

IV.2. Módszerek

Az MCTD-s betegeket 4 havonta ellenőriztük az autoimmun járóbeteg szakrendelésen. Minden betegnél évente történt mellkas Rtg, légzésfunkciós teszt, Doppler echocardiographia és nagy felbontóképességű CT (HRCT) vizsgálat. A vizitek alkalmával a fizikális státusz rögzítése mellett meghatároztuk a vörösvértest süllyedést, vérképet, vese-májfunkciót és az immunszerológiai paramétereket.

ILB jelentkezésekor a HRCT-t, a légzésfunkciós teszteket (FEV1, TLC, DLCO), a mellkas felvételt, electrocardiográfiát a/ az ILB akut szakában, b/ a kezelést követően 6 hónappal, valamint c/ az akut szak észlelését követően négy év múlva megismételtük.

PAH észlelésekor mértük az artériás vérgázt, elvégeztük a transthoracalis echocardiographiát, a pulmonalis funkciós teszteket, a tüdő diffúziós kapacitásának vizsgálatát (DLCO), az immunszerológiai paramétereket. A PAH-al szövődött MCTD-s betegekben a pulmonalis embolia kizárására ventillációs/perfúziós tüdőszcintigráfia és intersticiális tüdőbetegség kizárására HRCT is történt.

A betegek vérmintáit -70 °C-on tároltuk a felhasználásig.

A myocardium funkció vizsgálatához az autoimmun szakrendelésen járóbetegként megjelent 51 MCTD-s beteget úgy válaszottuk, hogy kórelőzményében szisztémás artériás hipertensio, diabetes mellitus, primer cardiomyopathia, veleszületett szívbetegség, pulmonalis fibrosis, ritmuszavar nem szerepelt. A Raynaud jelenség kezelésére alkalmazott Ca csatorna blokkoló szereket a betegek a vizsgálatot megelőző hónapban elhagyták. Interstitialis tüdőbetegséget minden beteg esetében kizártunk. Az 51 MCTD-s betegből 31 esetében pulmonalis érintettség nem szerepelt a kórlefolyás során, és 20 beteg esetében korábban PAH lezajlását észleltük, 38-100 Hgmm közötti jobb kamrai nyomással. Mind a 20 beteg megfelelt a WHO által megfogalmazott diagnosztikus kritériumoknak (83,84,86).

Az összesített károsodási indexet az American College Rheumatology (ACR) ajánlása alapján határoztuk meg (114).

A károsodási index 12 szerv érintettségét tartalmazza: szem (1-2 pont), neuropsychiátriai eltérések (0-6 pont), vese- (0-3), légzőszervi- (0-5), kardiovaszkuláris- (0-6), perifériás érrendszeri tünetek (0-5 pont), gastrointestinalis rendszer (0-6 pont), ízület-izom (0-7 pont), bőrtünetek (0-3 pont), gonadok- (0-1pont), endokrin szervek (0-1 pont) érintettsége, és malignus daganatok előfordulása (0-2 pont). Az elérhető maximális károsodási érték 47 pont.

A légzésfunkciós tesztekben a betegek értékeit a korban, nemben, testsúlyban és magasságban azonos egészséges egyének értékeihez viszonyítottuk, és a kívánt értékek %-ában adtuk meg. Az egy másodpercre eső forszírozott kilégzési térfogatot (FEV1), a teljes tüdő kapacitást (TLC), valamint a haemoglobin szintre korrigált szén monoxid diffúziós kapacitást (DLCO) vizsgáltuk. Kórosnak tekintettük a TLC-t és a FEV1-et, ha a kapott érték a várt érték 80 %-a alatt volt, a DLCO kóros volt akkor, ha a várt érték 75%-a alatti értéket kaptunk. A minőségi kontroll és a referencia értékek megfeleltek az Európai ajánlásoknak (115).

A magas felbontású computer tomographia (HRCT) csont algoritmus alkalmazásával 1-2 mm-es metszeteket készít a tüdő parenchymáról, rövid, 1-2 secundumos leképezési idő mellett (Siemens, Somatom Plus 4 CT). A HRCT lelet értékelését és a súlyossági fok megítélését Wells (67) és mtsai által kidolgozott, majd Dévényi (116) és mtsai által módosított és beállított módszer alapján végeztük.

A leírásban szereplő eltérések az alábbi szöveti károsodásnak felelnek meg:

- a./ Foltos tejüvegszerű homály: a tüdő parenchyma fokozott denzitása fibrózis jelei nélkül.
- b./ Foltos tejüvegszerű homály mérsékelt fibrózissal: foltos denzitásfokozódás a parenchymában, a mellkasfallal párhuzamos rövid subpleuralis vonalszerű rajzolat.
- c./ Fibrózis: jól látható fibrózis, foltos denzitásfokozódás nélkül.

d./ Subpleuralis lépesmészszerű rajzolat: előrehaladott parenchyma pusztulást jelent.

e./ Diffúz lépesmészszerű rajzolat: perifériásan és centrálisan észlelt lépesmészszerű rajzolat. A tüdő parenchyma károsodása legsúlyosabb mértékű az alsó lebenyekben.

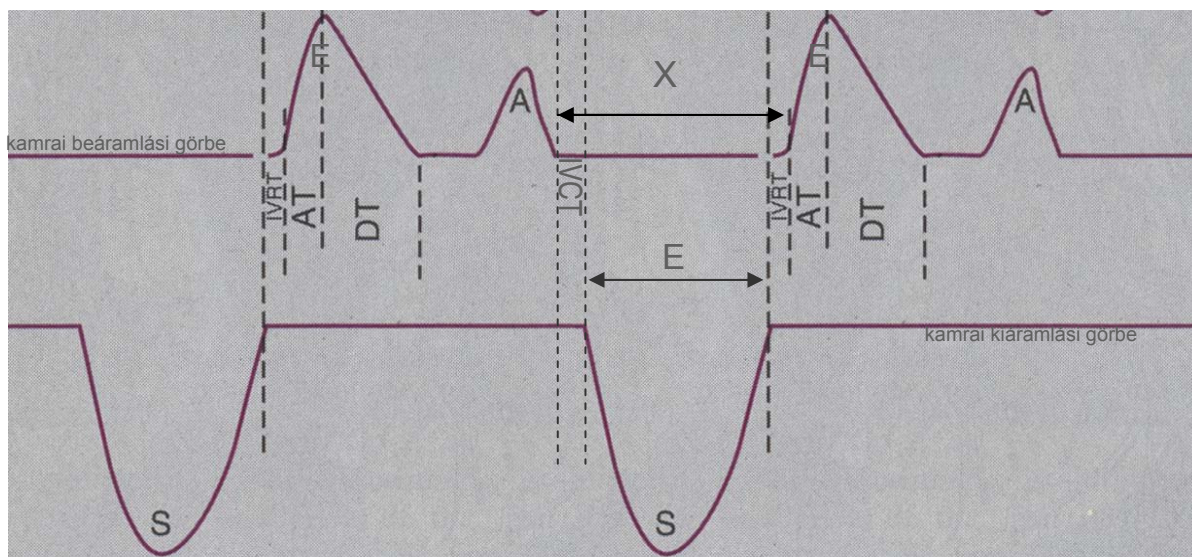
Az echocardiographiás vizsgálatokat Hewlett Packard, Sonos 5500 típusú szívultrahang készülékkel, S4 transducerrel végeztük, a betegeket standard bal oldalfekvő helyzetben vizsgáltuk, a nemzetközileg elfogadott parasternalis hossz- és harántmetszeteket, illetve a csúcsi négyüregi metszetet használtuk (117,118).

Mértük a szívüregek méretét, a jobb kamrai szisztolés-, diasztolés- és középnyomást, meghatároztuk a bal kamrai ejekciós frakciót (118).

Mind a bal, mind a jobb kamra tekintetében meghatároztuk a Tei index-et, ami az izovolumetriás relaxációs idő (IVRT) és az izovolumetriás kontrakciós idő (IVCT) összegének, és az ejekciós időnek (ET) a hányadosa $((IVRT+IVCT)/ET)$. Ezt a mutatót egyszerűbben is meghatározhatjuk, az $(X-ET)/ET$ hányados képzésével, ahol ET az ejekciós időt, X pedig a kamrai beáramlási Doppler spektrumon az A hullám végétől a következő E hullám kezdetéig terjedő időtartamot jelenti, ami az IVCT, az ET és az IVRT összegének felel meg (119)(2. ábra).

A diasztolés funkció vizsgálatára mitralis és tricuspidalis anulusok korai (Ee) és késő (Aa) diasztolés sebességeit, az ebből képzett Ee/Aa hányadost, illetve a decelerációs időt (DT) használtuk(120,121).

Tüdőbiopszia: Öt betegben, akikben nem volt egyértelmű HRCT-vel az ILB diagnózisa, bakteriális gyulladás, recidív thromboembolia vagy PAH lehetősége fennállt, nyitott tüdőbiopsziát végeztünk. A tüdőbiopsziás lelet szövettani beosztása az idiopathiás interstitialis pneumoniák American Thoracic Society 2002-ben módosított klasszifikációja alapján történt (73)(6. táblázat).



2.ábra A kamrai be- és kiáramlásai görbék, és azok szakaszai

S=kamrai kiáramlási görbe (szisztolés hullám); E=kamrai beáramlási/diastolés görbe első hulláma; A=kamrai beáramlási/diastolés görbe második hulláma, a pitvari kontrakció miatt; DT=decelerációs idő; AT=accelerációs idő; IVRT=izovolumetriás kontrakciós idő; IVCT=izovolumetriás relaxációs idő; X= IVCT+ET+IVRT= a kamrai beáramlási Doppler spektrumon az A hullám végétől a következő E hullám kezdetéig terjedő időtartam; ET=ejekciós idő

6. táblázat. Az idiopathiás interstitialis pneumoniák osztályozása az American Thoracic Society 2002-ben módosított kritériumai alapján.

Szövettan	A diagnózis alapja a klinikai, radiológai és a szövettani lelet
Szokványos interstitialis pneumonia	Idiopathiás pulmonalis fibrózis (úgy ismert, mint cryptogén fibrotizáló alveolitis)
Nemspecifikus interstitialis pneumonia	Nemspecifikus interstitialis pneumonia
Szervülő pneumonia	Cryptogén szervülő pneumonia
Diffúz alveolaris károsodás	Akut interstitialis pneumonia
Respiratorikus bronchiolitis	Respiratrikus bronchiolitissel összefüggő interstitialis tüdőbetegség
Desquamativ interstitialis pneumonia	Desquamativ interstitialis pneumonia
Lymphoid interstitialis pneumonia	Lymphoid interstitialis pneumonia

Immunszerológiai vizsgálatok

Az *antinukleáris antitestek* (ANA) kimutatása HEp2 sejtvonalon indirekt immunfluoreszcenciával történt. Az *autoantitesteket* (anti-ENA, anti-RNP, anti-Sm, anti-SSA, anti-SSB, anti-Jo1, anti-Scl70, anti-DNS, anti-cardiolipin [anti-CL] antitesteket ELISA módszerrel határoztuk meg (Pharmacia & Upjohn, Diagnostic GmbH, Freiburg, Germany és Cogent Diagnostics, Edinburgh, UK).

Von Willebrand Faktor Antigén (vWFAg) szintet a thrombocyta szegény plazmából immunturbidimetriás módszerrel vizsgáltuk.

Az *endothel sejt elleni antitestek* (AECA) vizsgálata humán köldökzsinór véna endothel sejten történt, korábban leírt módszerünk alapján (102).

A *szérum thrombomodulin* (TM) szint meghatározást enzim immunoassay-vel végeztük (Diagnostica Stago France).

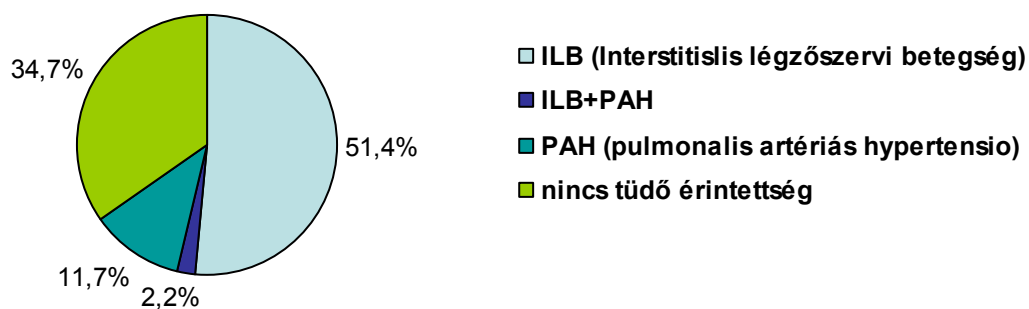
A szérum *IL-6 citokin* szint mérésére ELISA technikát használtunk (OptEIA™ system, Pharmingen, San Diego, CA, USA).

Statisztikai analízis

A kiértékelést SAS™ for Windows Tm 6.11 software segítségével végeztük. Az adatokat leíró analízissel elemeztük (esetszám, átlagérték, standard deviáció: SD). A csoportok összehasonlítása kétmintás t-próbával, Fischer féle exact teszttel, ANOVA-val történt. A túlélést Kaplan-Meier módszere szerint határoztuk meg. Szignifikánsnak a $p < 0,05$ értéket tekintettük.

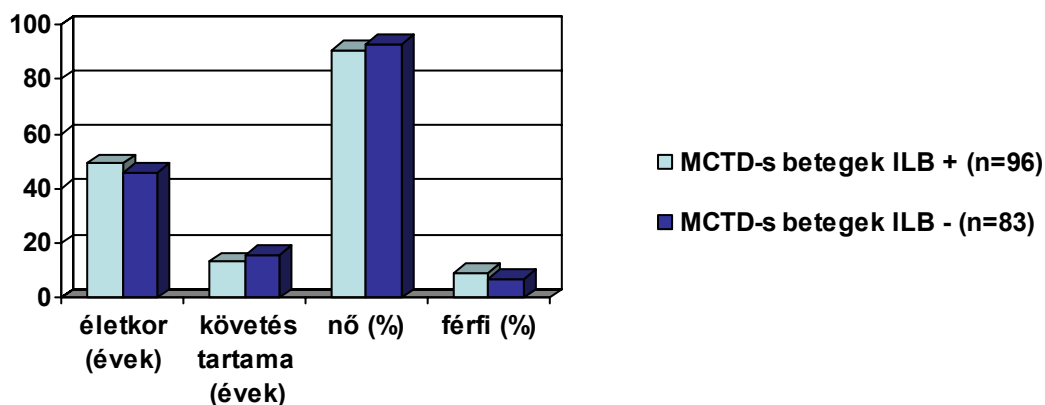
V. EREDMÉNYEK

V.1 Az ILB és a PAH előfordulása beteganyagunkban



3.ábra. A tüdőérintettség előfordulása beteganyagunkban

A 179 MCTD-s betegből 53,6%-ban (96 beteg) észleltünk *ILB-t*. Nem volt különbség a 96 ILB-vel szövődött és a 83 ILB nélküli MCTD-s beteg átlagos életkora között, és az alapbetegség fennállási ideje is hasonló volt a két csoportban (4.ábra).



4.ábra Az ILB-s és az ILB nélküli MCTD-s betegek demográfiai adatai

10 betegnél az MCTD fennállásának 1-4. évében, 78 betegnél a követés 5-8. éve között, és 8 betegnél az MCTD fennállásának 9-14. éve között észleltünk ILB-t (7.táblázat). Az ILB jelentkezése és a betegek életkora között nem volt összefüggés. A 96 betegből 27 esetben az ILB recidivált. Az MCTD korai szakában jelentkező ILB esetében szignifikánsan nagyobb

volt a recidíva hajlam: az MCTD első négy évében kezdődő ILB esetében 10 betegből 9 esetben (90%) 22 hónapon belül ismétlődtek a pulmonalis tünetek, míg az MCTD fennállásának 5. éve után 18 betegben (20,9%) észleltünk recidívát.

7. táblázat. Összefüggés az ILB kezdete, az MCTD fennállása és a betegek életkora között

Az MCTD fennállásától az ILB jelentkezéséig eltelt idő (évek)	MCTD-s betegek száma (n=96)	MCTD-s betegek életkora az ILB jelentkezésekor (évek)	Recidívák száma
1-4 év	10 (10,4 %)	43,9 ± 7,2 ^a	9/10 (90,0 %) ^A
5-8 év	78 (81,2 %)	41,7 ± 9,4 ^b	17/78 (21,8 %) ^B
9-14 év	8 (8,3 %)	41,8 ± 7,8 ^c	1/8 (12,5 %) ^C

Szignifikancia: a-b: p = 0,488

A-B: p < 0,001

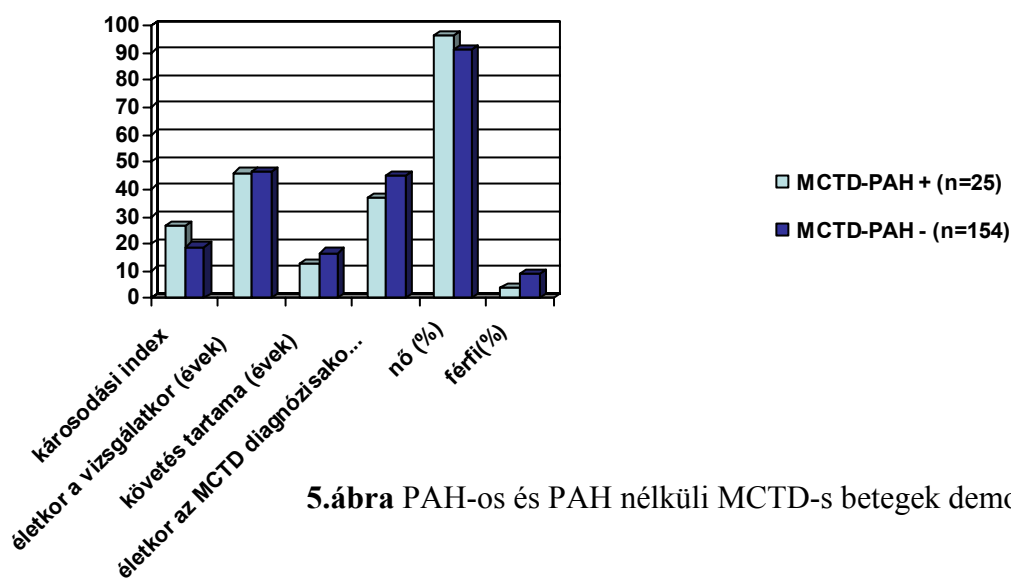
a-c: p = 0,577

A-C: p < 0,001

b-c: p = 0,969

B-C: p = 0,825

A 179 MCTD-s betegből 25 esetben (13,9%) (24 nő és egy férfi) igazoltunk PAH-ot a kórlefolyás során. Az MCTD diagnosztizálását megelőzően a betegekben PAH-ot nem észleltünk, és erre utaló korábbi anamnesztikus adatuk sem volt. A PAH jelentkezésekor a 25 MCTD-s beteg életkora átlagosan 36,8 ± 8,5 év volt (21-65 év), az MCTD diagnosztizálásától a PAH észleléséig eltelt idő átlagosan 8,36 ± 4,1 év volt (3-21 év) (5.ábra).



5.ábra PAH-os és PAH nélküli MCTD-s betegek demográfiai adatai

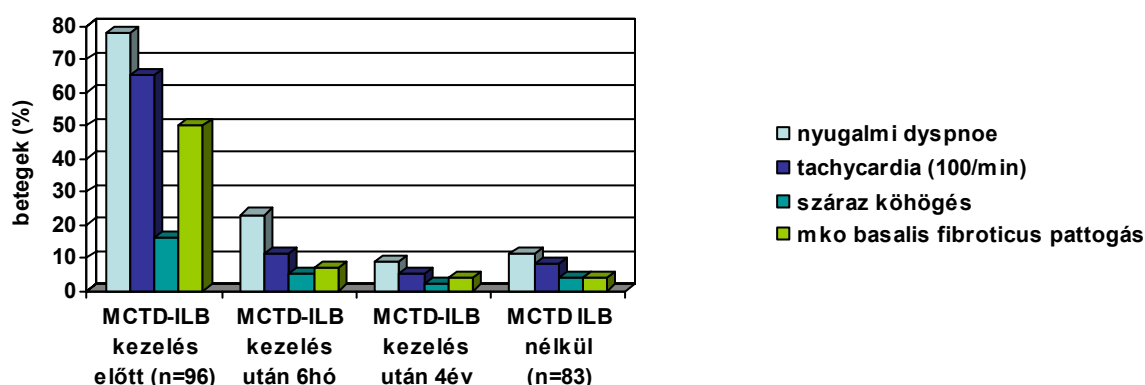
A 25 PAH-al szövődött MCTD-s betegből 17 esetben (68%) a betegség fennállásának 6-10. éve között jelentkezett a PAH, 4 esetben (17%) az 1-5. év között, és 4 betegnél a 11-éves követés után észleltük elsőként a PAH megjelenését. Nem volt különbség a PAH jelentkezésekor az MCTD-s betegek életkora között (8.táblázat).

8. táblázat. A 25 pulmonalis artériás hypertenzióval szövődött betegben a PAH jelentkezése és az MCTD diagnosztizálása közötti összefüggés

Az MCTD fennállásától a PAH jelentkezéséig eltelt idő (évek)	MCTD-PAH-os betegek száma N=25	Az MCTD-PAH-os betegek életkora a PAH észlelésekor (évek)
1-5 év	4 (16%)	40,2 ± 4,02
6-10 év	17 (68%)	43,9 ± 10,0
11-21 év	4 (16%)	49,3 ± 5,7

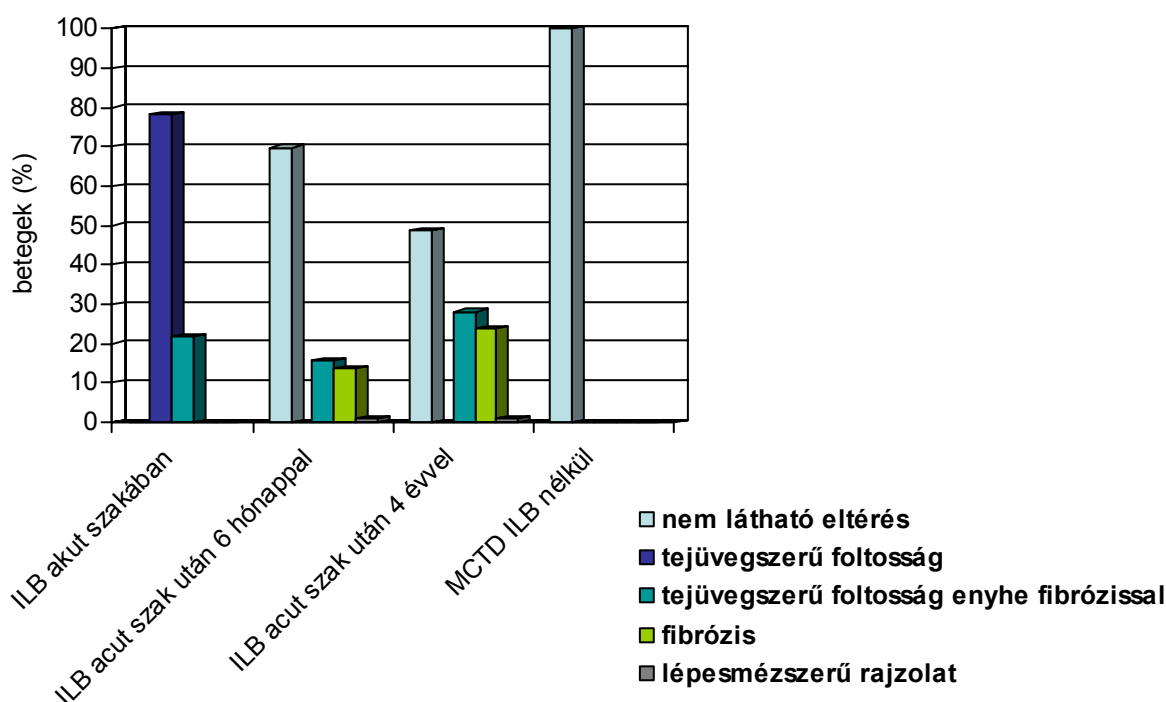
V.2 Az MCTD ILB-s betegek klinikai és immunszerológiai jellemzői

Az ILB jelentkezésekor a pulmonalis tünetek 75 betegben (78,1%) dyspnoe-val, 63 betegben (65,6%) lázzal, tachycardiával, 16 betegben (16,6%) köhögéssel kezdődtek (6.ábra). Fizikális vizsgálattal 48 betegben hallgatózással fibrotikus pattogás volt a tüdő alsó lebenyei felett.

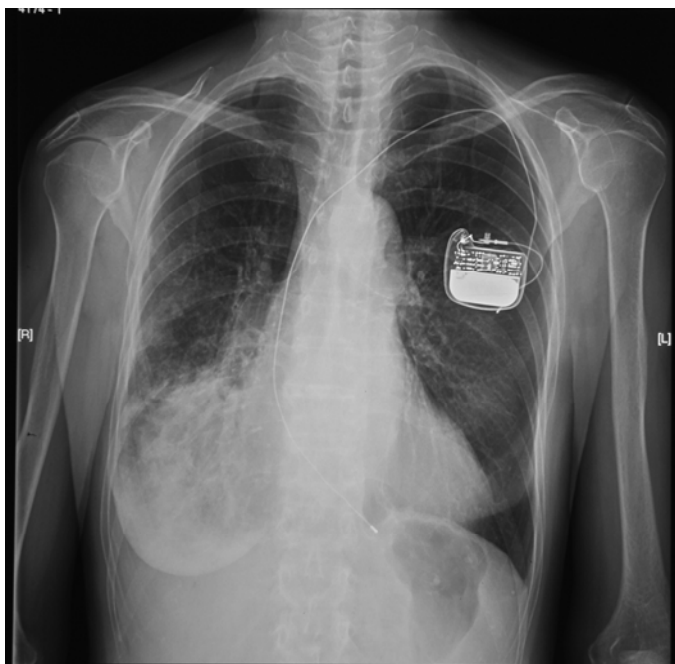


6.ábra MCTD-s betegek légzőszervi panaszai az ILB jelentkezésekor és a kezelés után, összevetve az ILB nélküli MCTD-s betegek tüneteivel

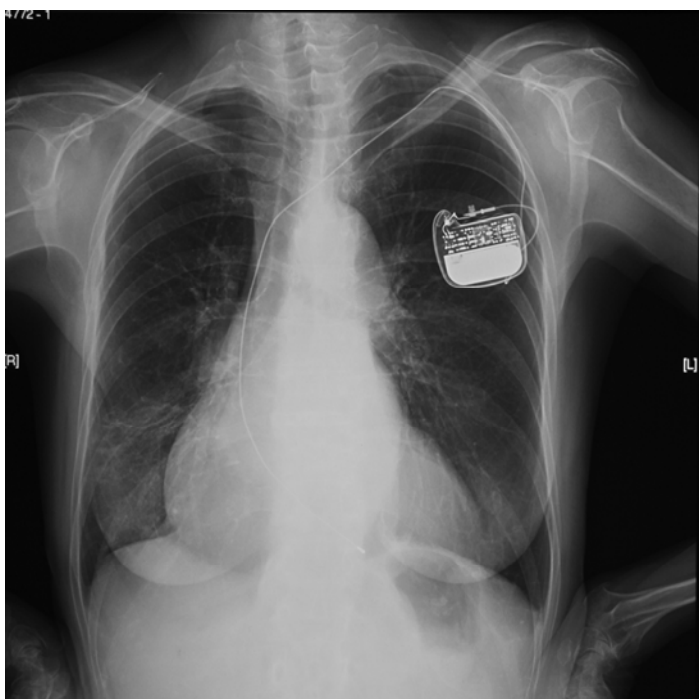
Az akut szakban készült HRCT-n a 96 ILB-s beteg közül 75-ben (78,2%) finom foltos homály látszott elsősorban a dorsalis és basalis területen (7.ábra). 21 betegben (21,8%) az alveolitis mellett már kezdődő fibrózis jelei mutatkoztak. A kezelést követő hat hónap múlva 67 betegben (69,8%) az eltérések regrediáltak, 15 betegben (15,6%) kezdődő fibrózis jelei mutatkoztak, 13 esetben (13,5%) manifeszt fibrózis maradt vissza. Parenchyma pusztulással járó ún. lépesméztüdő mindössze 1 betegben (1,6%) alakult ki. Négy évvel az első alveolitiszes szakot követően megismételve a HRCT-t, a közben lezajlott recidívák ellenére finom foltos homály fibrózis jeleivel 27 betegben alakult ki (28,1%). Az interlobularis septumok megvastagodását, elsősorban dorsalis és subpleuralis kötegezettséget 23 betegnél (23,9%) lehetett látni. Lépesmészzerű rajzolat csak egy betegben alakult ki (8-11 ábra).



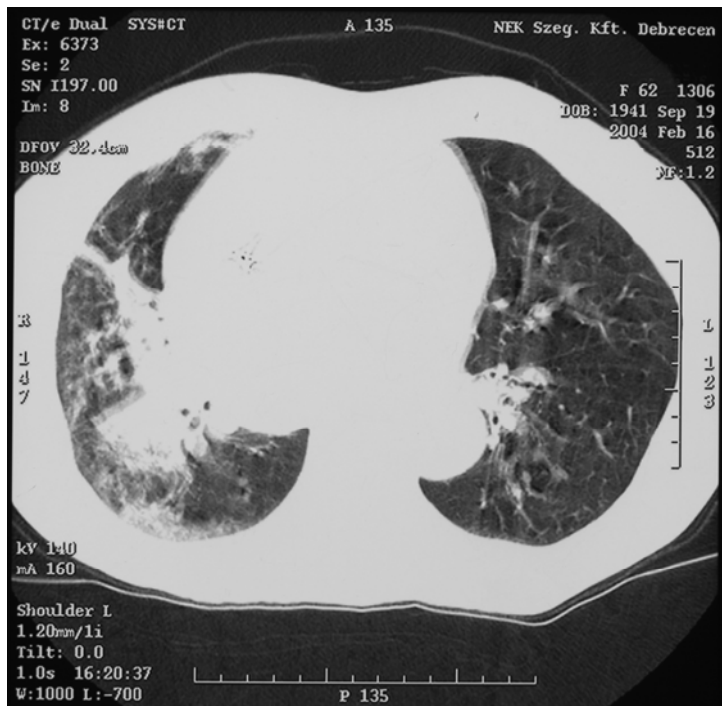
7.ábra. A HRCT vizsgálattal észlelt eltérés típusa az MCTD-s betegekben az ILB előtt és a kezelést követően



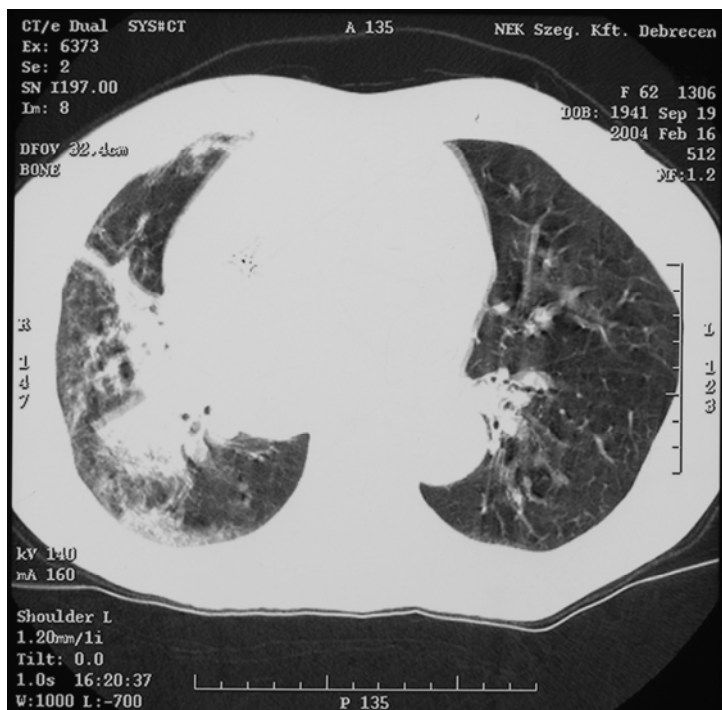
8.ábra. Az ILB akut szakában készült mellkas felvétel: a jobb alsó lebenyben tenyérnyi infiltrátum látható, a légtartalom csökkent.



9.ábra: Az akut alveolitis szak lezajlását követően készült kontroll mellkas felvétel: a korábbi árnyék helyén néhány vízszintes kötegárnyék látható.



10.ábra: Az ILB akut szakában készült HRCT felvétel: a jobb alsó lebenyben az alveolusokban folyadék látszik, az interstitium megvastagodott.



11.ábra: Az akut alveolitises szak lezajlását követően készült kontroll HRCT felvétel: a jobb alsó lebeny légtartó. Subpleuralis maradványkötegek láthatók.

Az alkalmazott légzésfunkciós tesztek (forszírozott kilégzési térfogat-FEV1, teljes tüdő kapacitás-TLC, vitálkapacitás-VC, szénmonoxid diffúziós kapacitás-DLCO) közül a diffúziós zavart legérzékenyebben a DLCO jelezte (9.táblázat). A 96 ILB-s betegből 33 esetben a haemoglobin értékre korrigált DLCO a kívánt érték 75%-a alatt volt. A 96 ILB-s beteg átlagos DLCO értéke is szignifikánsan alacsonyabb volt az akut ILB szakában, mint a kezelést követő 6 hónap múlva, ill. az első akut szak után négy évvel. (DLCO: akut ILB szakban: $82,5 \pm 25,3\%$, a kezelést követő 6 hónap múlva: $94,3 \pm 23,2\%$ $p < 0,001$; az első akut ILB után 4 évvel: $95,1 \pm 16,9\%$, az ILB nélküli MCTD-s betegek DLCO átlaga: $96,8 \pm 15,3\%$).

9. táblázat. Légzésfunkciós tesztek az ILB-vel szövődött és az ILB nélküli MCTD-s betegekben.

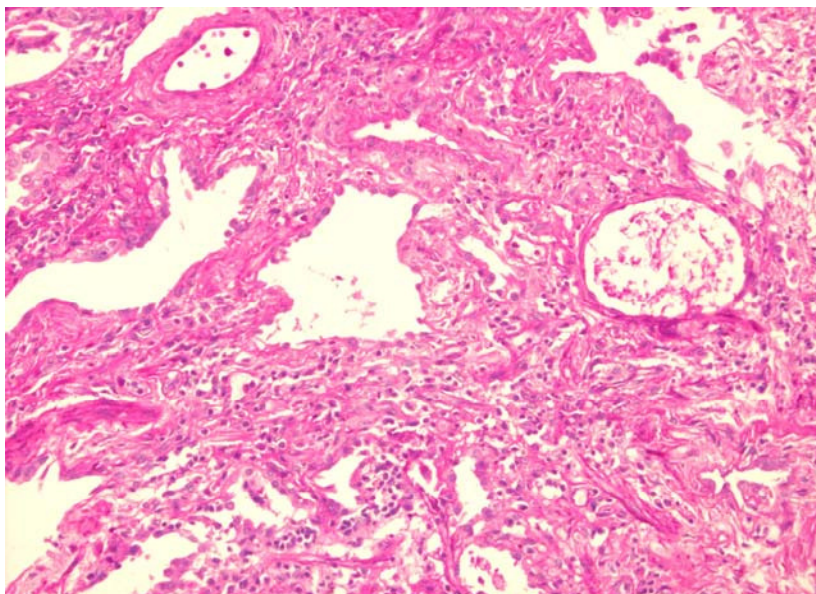
Légzésfunkciós tesztek	MCTD ILB-vel (n=96)			MCTD ILB nélküli ^d (n=83)	Szignifikancia		
	Akut ILB szakában ^a	Hat hónappal később ^b	4 év múlva ^c		a-d	b-d	c-d
FEV1 (átlag $\pm$ SD, a kívánt érték %-a)	$93,1 \pm 14,8$	$87,6 \pm 19,6$	$92,7 \pm 16,4$	$90,3 \pm 21,3$	n.s.*	n.s.*	n.s.*
DLCO (átlag $\pm$ SD, a kívánt érték %-a, Hgb-ra korrigálva)	$82,5 \pm 25,3$	$94,3 \pm 23,2$	$95,1 \pm 16,9$	$96,8 \pm 15,3$	0,001*	n.s.*	n.s.*
TLC (átlag $\pm$ SD, a kívánt érték %-a)	$98,7 \pm 17,5$	$97,6 \pm 23,2$	$94,9 \pm 18,7$	$92,9 \pm 23,5$	n.s.*	n.s.*	n.s.*
DLCO < 75 % a kívánt értéknek (n)	33	12	10	8	0,0001 [#]	n.s. [#]	n.s.

FEV1= Egy másodpercre eső forszírozott expirációs volumen, TLC = Teljes tüdő kapacitás (total lung capacity), DLCO = CO diffúziós kapacitás, Hgb= haemoglobin

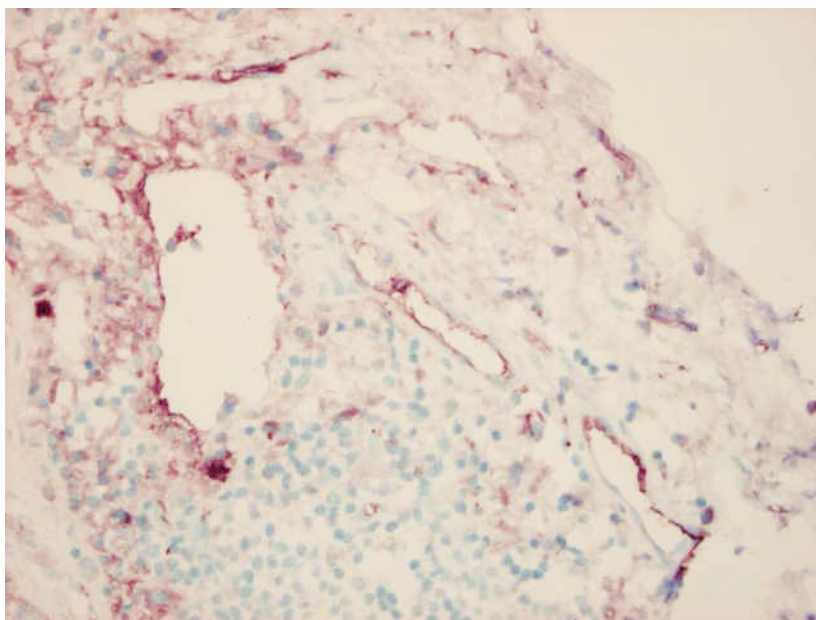
*Mann-Whitney U teszt, [#] χ^2 teszt

Az öt betegben végzett tüdőbiopszia a szokványos interstitialis pneumonitis szöveti jellemzőit mutatta. Az interalveolaris septumokban változó intenzitásban limfocitákból és

plazmasejtekből álló infiltráció volt jelen (12.ábra). Az alveoláris epithel sejtekben IgM és C3 komplement lerakódást mutattunk ki (13.ábra).



12.ábra: Az akut alveolitiszes szakban végzett tüdőbiopsziás mintában az interalveolaris septumokban változó intenzitásban limfocitákból és plazmasejtekből álló infiltráció van jelen (H-E festés).



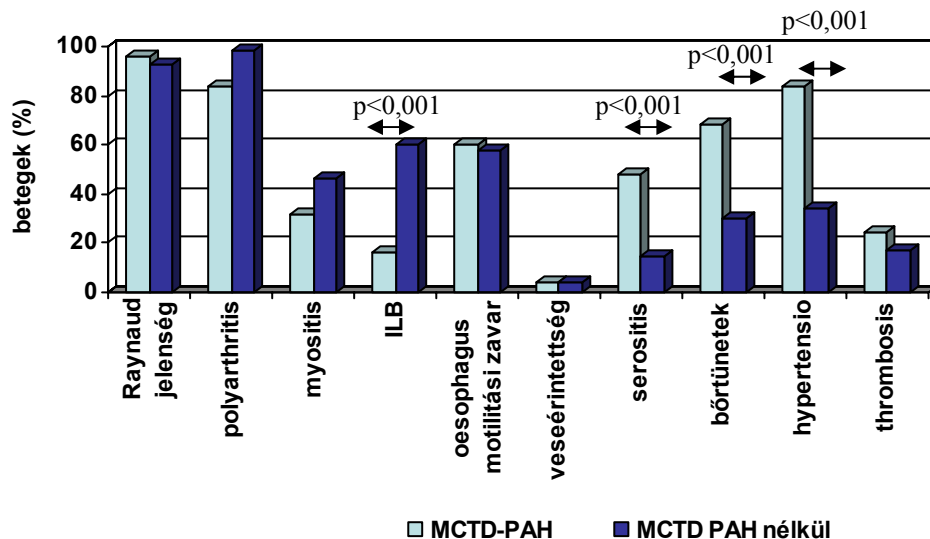
13.ábra: Az ILB akut szakában végzett tüdőbiopsziás mintában immunhisztokémiai vizsgálattal IgM lerakódást mutattunk ki az alveoláris epithel sejtekben (40x).

Az ILB-vel szövődött MCTD-s betegek szérumában kórosan magas volt az anti-U1RNP szérumkoncentrációja, ami a 6 hónapos kezelést követően szignifikánsan csökkent (anti-U1RNP: akut ILB: $28,5 \pm 35,4$ U/ml, 6 hónapos kezelés után $10,5 \pm 17,0$ U/ml; $p < 0,01$). Nem volt szignifikáns különbség a kezelt ILB-s MCTD-s betegek és a nem ILB-s MCTD-s betegek anti-U1RNP szérum koncentrációja között (MCTD-ILB kezelés után 6 hónappal: $10,5 \pm 17,0$ U/ml, MCTD ILB nélkül: $11,4 \pm 21,9$ U/ml; n.s.). Az immunszuppresszív kezelést követően csökkent a betegek szérumában a kórosan magas immunkomplexek (IC) szintje, az össz haemolitikus komplement aktivitás emelkedett, hasonlóképpen a C3 komplement értékek is normalizálódtak.

V.3. Az MCTD PAH-s betegek klinikai és immunszerológiai jellemzői

Az MCTD-PAH-os betegeknek már napokkal a PAH diagnosztizálását megelőzően voltak panaszai: mind a 25 beteg tachycard (szívfrekvencia $> 120/\text{min}$) és dyspnoés volt, száraz köhécseletről 8 beteg panaszkodott, láz 11 esetben kísérte a fenti eltéréseket. A PAH észlelésekor a pulmonalis artériás nyomás 39-100 Hgmm között volt.

A 25 MCTD-PAH-os és a 154 PAH nélküli MCTD-s beteg klinikai tüneteit a 14.ábra mutatja. A PAH-al szövődött MCTD-s betegekben az összesített károsodási index magasabb volt, mint a PAH nélküli betegekben (MCTD-PAH: $27,6 \pm 4,4$ pont, szemben $20,6 \pm 6,8$ pont, $p < 0,001$).



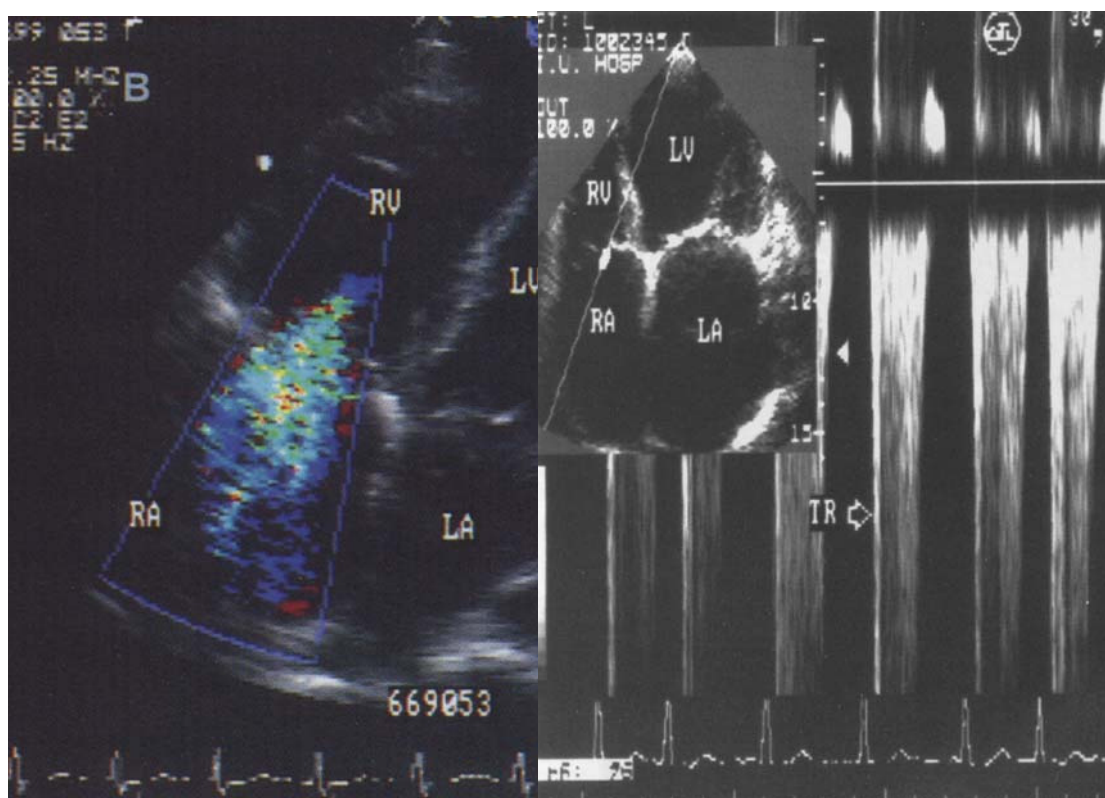
14.ábra A 25 pulmonalis artériás hypertensióval szövődött MCTD-s beteg és a 154 pulmonalis artériás hypertensio nélküli MCTD-s beteg klinikai adatai.

Polyarthritis, Raynaud jelenség, myositis, nyelöcső motilitászavar, glomerulonephritis előfordulása azonos volt mindkét csoportban. Serositisek és bőrtünetek, erythema, fotoszenzitivitás, hypo-hyperpigmentáció, teleangiectasia megjelenése gyakoribb volt az MCTD-PAH-os betegekben. Antiphospholipid szindróma artériás vagy vénás thrombosis jelentkezésével gyakoribb volt az MCTD-PAH-os betegekben (24%) mint a PAH nélküli csoportban (17%), de az eltérés nem volt statisztikailag szignifikáns.

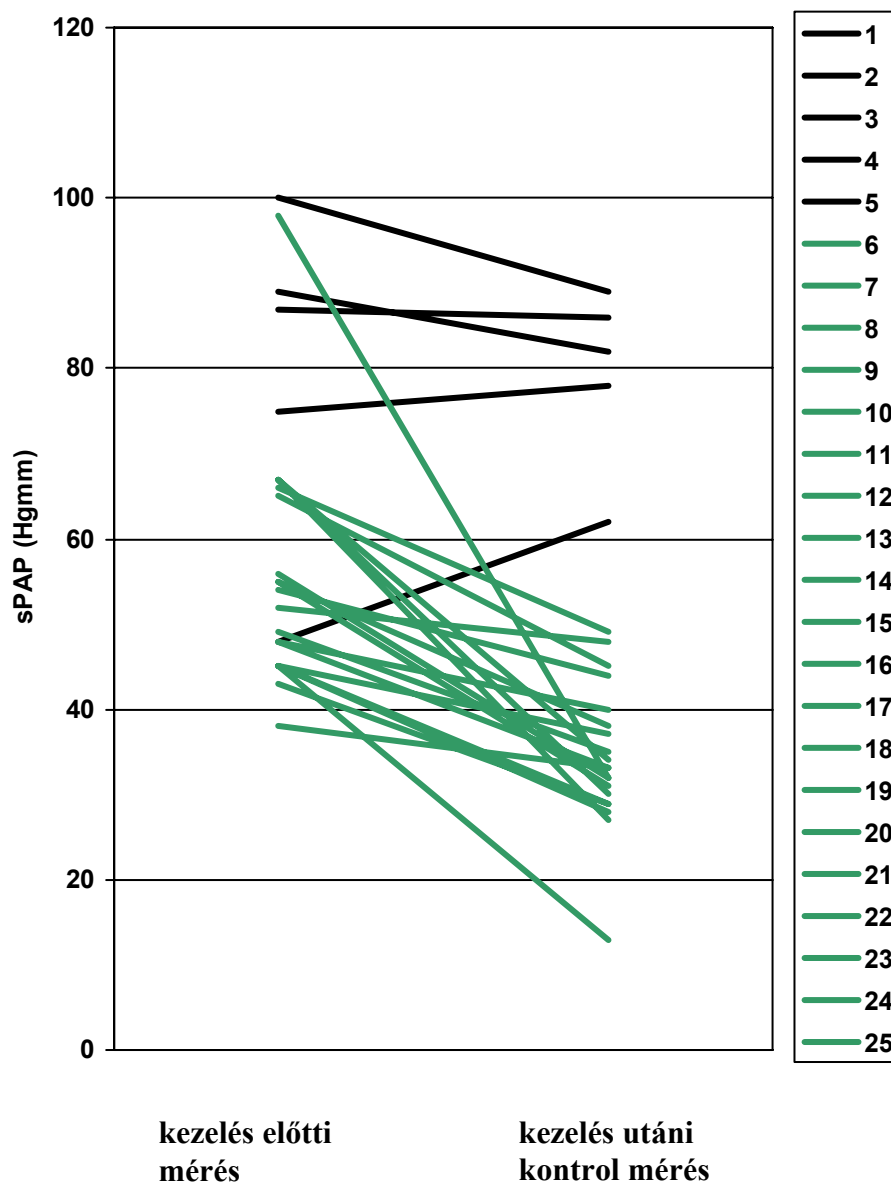
PAH fennállása esetén az echocardiographiás vizsgálat során észlelhető tricuspidalis regurgitatio, és annak segítségével a jobb kamrai systoles nyomás mérését mutatja az 15. ábra. A 25 PAH-os beteg követése során az echocardiographiával mért pulmonalis szisztolés artériás nyomás változását a 16.ábrán mutatjuk be. A meghalt betegeknél a PAH észlelésekor és a kezelés megkezdése után mért legutolsó értékeket, a jelenleg is élő betegnél a PAH észlelésekor és a kezelés után két hónappal kapott nyomásértékeket tüntettük fel.

A 25 PAH-al szövődött MCTD-s betegben a pulmonalis systolés artériás nyomás (PSAP) átlagosan $59,8 \pm 16,8$ Hgmm volt (38-100 Hgmm). A PSAP a PAH észlelésekor szignifikánsan magasabb volt azokban a betegekben, akik meghaltak ($p < 0,001$). A jelenleg is élő 20 PAH-os

MCTD-s betegben a kezelést követő 8. héten a pulmonalis artériás nyomás szignifikánsan csökkent (MCTD-PAH kezelés előtt: $54,6 \pm 11,2$ Hgmm; kezelés után: $34,1 \pm 8,4$ Hgmm; $p < 0,01$). A systolés pulmonalis artériás nyomás csökkenésének mértéke 8 hét alatt átlagosan $34,6 \pm 16,3\%$ volt. A 20, jelenleg is élő PAH-al társult MCTD-s beteg követési ideje $59,4 \pm 21,4$ hónap (24-96 hó).



15.ábra Az echocardiographiás vizsgálat során észlelhető tricuspidalis regurgitatio, és annak segítségével a jobb kamrai systoles nyomás mérése.



16.ábra. A 25 pulmonalis artériás hypertensioval szövődött MCTD-s betegek esetében a követés során Doppler echocardiográfiával mért szisztolés artériás pulmonalis nyomásértékek 1-5.számú: elhunyt betegek , 6-25.számú jelenleg is élő betegek
(**kontrol mérés időpontja:** elhunyt betegeknél a legutolsó mérés;
jelenleg is élő betegeknél kezelés után 2 hónappal)

A PAH-al szövődött és a PAH nélküli MCTD-s betegek immunszerológiai vizsgálatainak eredményét 10. és 11. táblázatokban az összegeztük.

10. táblázat. A 25 pulmonalis artériás hypertenzióval szövődött MCTD-s beteg és a 154 pulmonalis artériás hypertensio nélküli MCTD-s beteg kóros immunszerológiai eltéréseinek megoszlása.

Jellemzők	MCTD – PAH N=25 (%)	MCTD PAH nélkül N=154 (%)	Szignifikancia p<
Anti-U1RNP (n) (norm.: < 5 U/ml)	25 (100 %)	154 (100%)	n.s.
Endothel sejt elleni antitest (norm.: < 35 U/ml)	16 (64 %)	42 (27 %)	0,001
Thrombomodulin (norm.: <3,9 ng/ml)	17 (68 %)	49 (32 %)	0,001
vWFAg (norm.: <120 %)	21 (84 %)	56 (31 %)	0,001
Anti-cardiolipin IgM (norm.: < 16 MPLU/ml)	16 (64 %)	51 (33 %)	0,001
Anti-cardiolipin IgG) (norm.: < 10 GPLU/ml)	3 (12 %)	18 (12 %)	n.s.
I-6 (n: < 30 pg/ml)	20 (80%)	42 (27 %)	0,001

N=betegek száma, n.s.= nem szignifikáns

11. táblázat. A 25 pulmonalis artériás hypertenzióval szövődött MCTD-s beteg és a 154 pulmonalis artériás hypertensio nélküli MCTD-s betegnél észlelt átlag immunszerológiai értékek.

Jellemzők	MCTD – PAH N=25	MCTD PAH nélkül N=154	Szignifikancia p<
Anti-U1RNP (norm.: < 5 U/ml)	56,2 ± 19,4 (22-87)	26,1 ± 18,4 (11-78)	0,001
Endothel sejt ellei antitest (norm.: < 35 U/ml)	58,5 ± 31,3 (34-128)	29,5 ± 27 (18-105)	0,001
Thrombomodulin (norm.: <3,9 ng/ml)	34,2 ± 15,3 (11-57)	11,8 ± 6,5 (1,3-21,6)	0,001
vWFAg (norm.: <120 %)	311,1 ± 147 (100-554)	172,6 ± 141 (56-321)	0,001
Anti-cardiolipin IgM (norm.: < 16 MPLU/ml)	48,2 ± 10,4 (17-45)	35,8 ± 6,4 (8-23)	0,05
Anti-cardiolipin IgG (norm.: < 10 GPLU/ml)	22,7 ± 11,0 (6,9-44)	21,8 ± 11,5 (5-45)	n.s.
IL-6 (norm.: < 30 pg/ml)	99,3 ± 38,9 (41-125)	53,6 ± 21,3 (12-100)	0,001

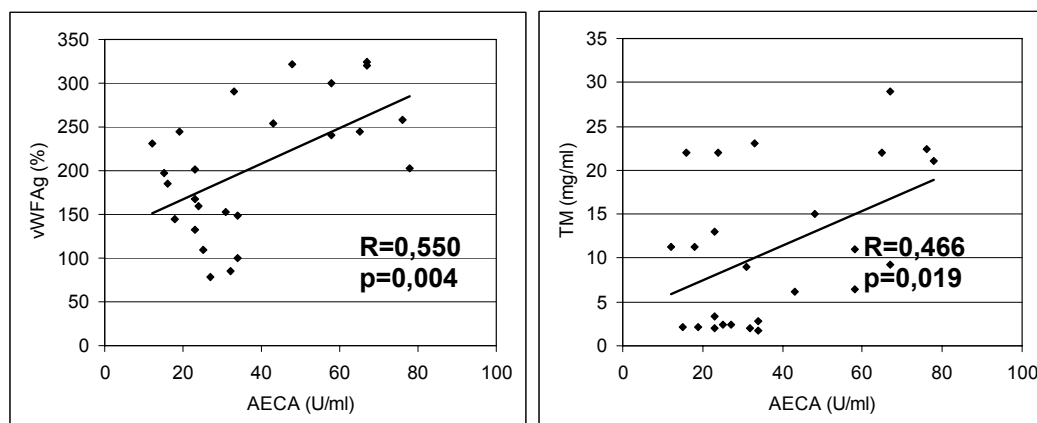
N=betegek száma, n.s.= nem szignifikáns

Az U1RNP autoantitestek szérumkoncentrációja nagyobb volt az MCTD-PAH-os, mint a MTCD-PAH nélküli csoportban (MCTD-PAH: 56,2±19,4 U/ml, MCTD kontroll: 26,08±18,4 U/ml; p<0,001). Az MCTD-PAH-os csoportban gyakoribb volt az AECA jelenléte, és több betegben volt magasabb a szérum TM és a vWFAg szint, mint a PAH nélküli MCTD-s betegekben. Az AECA, a TM és a vWFAg átlagos szérum koncentrációja is jelentősen magasabb volt az MCTD-PAH-os csoportban, mint a PAH nélküli MCTD-s betegekben (AECA: 58,5±31,3 U/ml szemben 29,5±27 U/ml, p<0,001; TM: 34,2±15,3 ng/ml szemben 11,8±6,5 ng/ml, p<0,001; vWFAg: 311,1±147% szemben 172,6±141%, p<0,001).

Az MCTD-PAH-os betegek szérumban nagyobb százalékban találtunk anti-CL IgM típusú antitestet, mint a PAH nélküli MCTD-ben, és magasabb volt az anti-CL IgM szérumszintje is (MCTD-PAH és MCTD PAH nélkül: 64% szemben 33%, átlagos anti-CL IgM szérumszint: $48,2 \pm 10,4$ MPLU/ml szemben $35,8 \pm 6,4$ MPLU/ml; $p < 0,05$). Az anti-CL IgG izotípus százalékos megoszlásban és az átlagos szérumkoncentrációban nem volt eltérés a két csoport között.

Az akut gyulladást jelző IL-6 magas szérumszintjét mértük az MCTD-PAH-os betegek 80%-ban, míg a PAH nélküli csoportban 27%-ban haladta meg az IL-6 szérumszintje a referenciaértéket (MCTD-PAH: $99,3 \pm 38,9$ pg/ml szemben MCTD PAH nélkül: $53,6 \pm 21,3$ pg/ml; $p < 0,001$).

Pozitív korrelációt találtunk a PAH-os betegek szérumban az AECA és a vWFag szérumszint ($r=0,550$), valamint az AECA és a TM szint között ($r=0,466$) (17. ábra).



17. ábra Korreláció az endothel sejt elleni antitest (AECA) és a szérum von Willebrand Faktor antigén (vWFag), illetve az endothel sejt elleni antitest és a szérum thrombomodulin (TM) szint között

IV.4. Az MCTD-s betegeinknél alkalmazott kezelés ILB és PAH megjelenése esetén

Az ILB-vel szövődött MCTD-s betegek kezelése:

Az első HRCT vizsgálatkor a 179 MCTD-s betegből 58 beteg nem steroid gyulladáscsökkentő (NSAID) kezelésben részesült, 43 beteg KS-t (10-20 mg/nap methylprednisolon), 38 beteg KS és Salazopyrin kombinációt, 24 beteg KS-ot és antimalariás szert, és 16 beteg KS és Methotrexate kombinációt kapott. Az ILB diagnosztizálásakor mind a 96 beteg esetében 2 mg/tskg/nap i.v. methylprednisolon kezelést indítottunk. 51 beteg nem reagált jól a KS-ra, két héttel a KS kezelést követően a láz, a nyugalmi dyspnoe, a gyorsult vörösvértest süllyedés megmaradt, így a 3. héttől az 51 betegnél a KS-ot cyclophosphamid adásával egészítettük ki (cyclophosphamid 2 mg/tskg/nap per os vagy 15 mg/tskg infúzióban, 6 alkalommal).

PAH jelentkezése esetén alkalmazott terápia:

A PAH észlelésekor az 5 elhunyt betegből 3 esetén 100 mg/nap, kettő esetében 200 mg/nap iv. methylprednisolon kezelést alkalmaztunk. Két beteg egy alkalommal kapott 200 mg iv. cyclophosphamidot, 3 beteg haláláig napi 100 mg per os cyclophosphamidot szedett. A 20 jelenleg is élő beteg pulzus KS kezelést kapott: 3 egymást követő napon 500 mg/nap methylprednisolont kaptak infúzióban, és két hónap alatt fokozatosan csökkentettük a KS adagját a fenntartó napi 16 mg adagra. A pulzus steroid adásával egyidejűleg indítottunk 15 mg/tskg cyclophosphamidot infúzióban, amit 4 hetente ismételtünk 6 alkalommal. Prostacyclin analógot 5 egymást követő napon folyamatos infúzióban adtuk. A maximálisan tolerált dózis 2,0 ng/kg/perc volt, és a kezelést három hetente ismételtük három alkalommal. Inhalált nitrogén oxid, maximálisan tolerált dózisban ACE inhibitor és Ca csatorna blokkoló kezelés mellett a lokális thrombus képződés kivédésére subcutan adott kis mólsúlyú

heparinnal (LMWH) (5000 E/nap), majd acenocumarol adásával minden beteg esetében kiegészítettük a terápiát.

V.5. PAH és ILB együttes előfordulása

Négy nőbeteg esetében mind ILB, mind pedig PAH is lezajlott a kórtörténet során.

Adataikat a 12. táblázat mutatja.

12. táblázat ILB-vel és PAH-val szövődött MCTD-s betegek adatai.

Betegek	1. sz. (C.I.)	2. sz.(Sz.M.)	3. sz. (Cs.M.)	4. sz. (G.I.)
MCTD-s betegek életkora a vizsgálatkor (évek)	41	54	48	51
Betegség fennállása (évek)	7	13	8	11
Nem	nő	nő	nő	nő
Rizikófaktorok				
Dohányzás	-	-	-	-
Bronchitis	-	-	-	-
Emphysema	-	-	-	-
Az ILB megjelenéséig eltelt idő (évek)	3	4	3	2
A PAH megjelenéséig eltelt idő (évek)	4	6	4	5
HRTC lelet	mko basalisan mérsékelt fibrózis	nincs	nincs	nincs
Restriktív légzőszervi károsodás	nincs	nincs	nincs	nincs
Echocardiographiával mért szisztolés jobb kamrai nyomás a PAH jelentkezésekor (Hgmm)	56	78	44	83

Mind a négy betegben elsőként az ILB tüneteit észleltük az MCTD fennállásának 2-4. éve között. Két beteg esetében történt tüdőbiopszia, a szövettani kép mindkét esetben szokványos interstitialis pneumonitisnek felelt meg. A négy betegben a PAH az ILB lezajlása

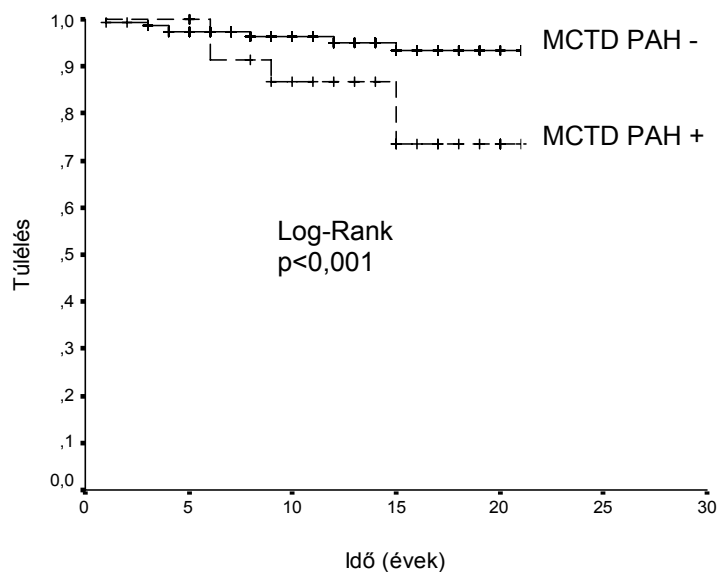
után 1-2 éven belül alakult ki. A PAH tünetei hirtelen kezdődtek tachycardiával, 2 betegben kardialis elégtelenséggel, magas (44-83 Hgmm-es) pulmonalis artériás nyomással. Egy betegben sem volt bizonyítható, hogy pulmonalis fibrózis lenne a PAH kiváltó oka. A HRCT lelet egy betegben jelzett mérsékelt fokú bazális fibrózist. A PAH kezelésére az immunszuppresszív szerek (KS és cyclophosphamid) mellett prostacyclin analógot, NO-t, LMWH-t, majd tartósan acenocumarol terápiát kezdtünk. A kezelés eredményes volt, jelenleg mind a négy betegünk él.

V.6. Az MCTD-s betegek túlélése

A 179 MCTD betegből 12 beteg (6,7%) halt meg (9 nő 3 férfi). A betegek prognosztizált 5 éves túlélése 96,4%, 10 éves túlélése 93,9%, 15 éves túlélés 89,6%.

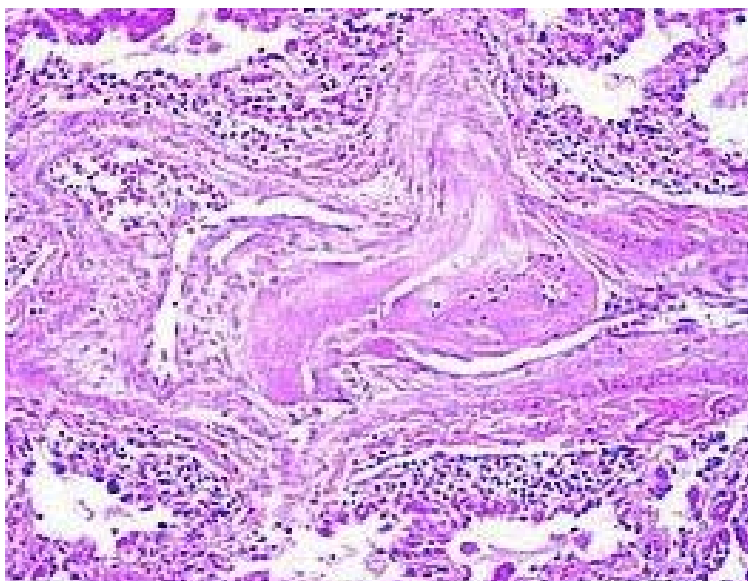
A 12 meghalt betegből 5 esetben PAH okozta a halált, 3 beteget TTP/HUS, 3 beteget infectio, 1 beteget myocarditis és következményes ritmuszavar miatt veszítettünk el.

A 25 PAH-os betegből 20 jelenleg is él, az elhunyt 5 beteg heveny kardialis elégtelenségben halt meg. A 25 MCTD-PAH-os beteg prognosztizált 5 éves túlélése 86,74%, 10 éves túlélése 73,39%. A PAH-val járó esetekben a túlélés valószínűsége szignifikánsan rosszabb, mint a PAH nélküli betegek esetében ($p < 0,001$) (18. ábra).



18. ábra A 25 pulmonalis artériás hypertenzióval szövődött MCTD-s beteg és a 154 pulmonalis hypertensio nélküli MCTD-s beteg túlélése

Az 5 elhunyt PAH-os beteg közül két beteg a beszállítást követő 12 illetve 16 órán belül, a harmadik betegünk a kezelés harmadik hetében halt meg heveny kardiális elégtelenségben. A negyedik beteg esetében a kezelés 4. hetében 200/min frekvenciájú paroxysmalis tachycardia jelentkezett heveny jobb szívfél elégtelenséggel. Ötödik betegünkönél a PAH észlelését követő 2. hónapban a pulmonalis artériás nyomás 89 Hgmm-ről 45 Hgmm-re csökkent, és a viszonylagos jó állapotban volt, majd dyspnoe, tachyarrythmia és kardiális elégtelenség alakult ki. A kórboncoláskor a pulmonalis artériákban friss thrombusokat találtak, de embóliaforrás a szívben, mélyvénákban nem volt (19.ábra).



19.ábra Intraluminalis thrombus a pulmonalis artériában

V.7. A myocardium funkció vizsgálata MCTD-s betegeinknél

Minden vizsgált személy esetében (51 MCTD-s és 30 egészséges kontroll) megtartott, jó szisztolés bal kamra funkciót (EF) észleltünk.

A bal kamra diasztolés funkció jellemzésére használatos laterális mitralis anulus diasztolés Ee/Aa sebességhányados és a decelerációs idő (DT) minden csoportban (az egészséges kontroll személyek csoportjában is) diasztolés funkciózavart igazolt. Az Ee/Aa hányados csökkenése és a decelerációs idő megnyúlása mindkét MCTD-s betegcsoportban szignifikánsan nagyobb mértékű volt mint a kontroll csoportban.

Mindkét MCTD-s betegcsoportban megnyúlt izovolumetriás kontrakciós- és relaxációs időt észleltünk, azonban a kontroll csoporthoz képest csak az MCTD-PAH-os csoportban volt a megnyúlás mértéke szignifikáns. Az MCTD-PAH-os csoport értékei a PAH nélküli MCTD-s betegek értékeihez képest is szignifikánsan nagyobbak voltak.

A bal kamrai Tei index mindkét MCTD-s betegcsoportban szignifikáns emelkedést mutatott a kontroll csoporthoz képest, és a PAH-os betegek értékei a PAH nélküli MCTD-s betegek értékeihez képest is szignifikáns magasabbak voltak.

Az echocardiographiás vizsgálatok során kapott bal kamrafunkciós értékeket a 13.táblázat mutatja.

13. táblázat. A bal kamra funkció echocardiographiás paraméterei

(A táblázat rövidítései a következő oldalon találhatóak)

A vizsgált paraméter	MCTD-PAH (n=20)	MCTD PAH NÉLKÜL (n=31)	KONTROLL (n=30)	Szignifikancia		
				1-2	1-3	2-3
EF (%)	61,6±3,09 (58-68)	61,63±3,93 (50-69)	62±2,53 (58-66)	n.s.	n.s.	n.s.
TDI M anulus Ee (cm/sec ²)	10,9±1,91 (8,2-14,2)	13,6±1,51 (11,4-16,3)	14,2±2,1 (10,2-18,2)	0,007	0,002	n.s.
TDI M anulus Aa (cm/sec ²)	18,02±3,3 (12,9-24,6)	19,6±5,37 (15,2-30)	14,6±1,48 (12,2-16,3)	n.s.	0,007	0,008
TDI M anulus Ee/Aa (cm/sec ²)	0,62±0,17 (0,41-0,95)	0,73±0,21 (0,46-1,0)	0,97±0,14 (0,78-1,28)	n.s.	0,00001	0,01
BK DT (msec)	261,54±49,9 (190-360)	245,75±57,98 (150-370)	185,32±32,9 (145-240)	n.s.	0,00002	0,002
BK X (msec)	387,2±31,01 (330-440)	368,75±23,12 (310-402)	380,9±19,21 (350-410)	0,07	n.s.	n.s.
BK ET (msec)	256,23±20,8 (240-310)	267,87±21,08 (240-308)	286,81±20,52 (260-320)	n.s.	0,01	0,02
BK IVCT (msec)	53±8,08 (42-60)	40,42±7,15 (26-52)	38,27±8,11 (25-50)	0,008	0,008	n.s.
BK IVRT (msec)	82±5,29 (78-88)	63,66±7,31 (54-72)	56,72±9,47 (40-70)	0,006	0,0009	n.s.
BK Tei index (X-ET/ET)	0,46±0,08 0,34-0,58)	0,37±0,08 (0,23-0,52)	0,32±0,04 (0,27-0,42)	0,009	0,0001	0,039

Az MCTD-PAH-os betegcsoportban a jobb kamra méret, és a jobb kamrai nyomásértékek szignifikáns emelkedését észleltük. A laterális tricuspidalis anulus Ee/Aa sebességhányadosa és a decelerációs idő (DT) az MCTD-PAH-os betegcsoport szignifikáns jobb kamrai diasztolés funkciózavarát mutatta mindkét másik csoporthoz képest. A PAH nélküli MCTD-s betegek esetében is észleltünk enyhe jobb kamrai diasztolés funkciózavart, de az eltérés mértéke a kontroll csoport értékeihez képest nem volt jelentős.

A jobb kamrai izovolumetriás kontrakciós idők tekintetében nem észleltünk szignifikáns eltérést a vizsgált csoportok között. Az izovolumetriás relaxációs idő megnyúlása és a globalis jobb kamra funkció károsodást mutató Tei index emelkedése az MCTD-PAH-os csoportban szignifikáns volt mindkét másik csoport értékeihez mérten.

Az echocardiographiás vizsgálatok során kapott jobb kamrafunkciós értékeket a 14.táblázat mutatja.

A 13. és 14. táblázatok rövidítései

TDI = tissue Doppler imaging (szöveti Doppler)

BK = bal kamra

JK = jobb kamra

T anulus = tricuspidalis anulus

M anulus = mitralis anulus

Ee = koradiasztolés sebesség

Aa = késődiasztolés sebesség

DT = decelerációs idő

ET = ejekciós idő

IVCT = izovolumetriás kontrakciós idő

IVRT = izovolumetriás relaxációs idő

X = IVCT+IVRT+ET

14. táblázat. A jobb kamra funkció echocardiographiás paraméterei

A vizsgált paraméter	MCTD-PAH (n=20)	MCTD-PAH NÉLKÜL (n=31)	KONTROLL (n=30)	Szignifikancia		
				1-2	1-3	2-3
JK (mm)	25,69±3,96 (20-32)	21,18±3,08 (15-28)	20,09±2,74 (16-25)	0,0001	0,0007	n.s.
Szisztolés JK-i nyomás (Hgmm)	28,07±15,7 (16-60)	18,84±4,13 (13-28)	16,7±1,79 (15-20)	0,02	0,027	n.s.
Diasztolés JK-i nyomás (Hgmm)	20,3±12,3 (10-46)	12±0,94 (11-14)	11,81±1,25 (10-14)	0,04	0,03	n.s.
JK-i középnyomás (Hgmm)	24,3±14,1 (13-53)	15,04±2,3 (12-20)	10,7±1,19 (9-13,5)	0,03	0,005	n.s.
TDI -T anulus Ee (cm/sec ²)	14,25±2,54 (10,4-18,8)	16,93±2,81 (12,2-21,3)	16,99±2,87 (13-22,8)	0,04	0,03	n.s.
TDI T anulus Aa (cm/sec ²)	21,92±1,3 (20,2-24,6)	17,95±4,24 (10,2-24,2)	15,97±3,28 (10,2-21,3)	0,01	0,0001	n.s.
TDI T anulus Ee/Aa (cm/sec ²)	0,64±0,092 (0,51-0,76)	0,97±0,25 (0,74-1,62)	1,09±0,27 (0,76-1,62)	0,001	0,0001	n.s.
JK DT (msec)	244,92±35,9 (170-290)	207,87±53,72 (100-370)	194,1±31,21 (150-250)	0,027	0,001	n.s.
JK X (msec)	380,76±23,61 (340-420)	375,83±19,28 (340-400)	377,7±36,1 (325-440)	n.s.	0,8	n.s.
JK ET (msec)	280,15±19,7 (250-312)	294,5±18,72 (260-320)	295,45±2,07 (260-330)	0,07	0,08	n.s.
JK IVCT (msec)	42,66±4,31 (36-48)	40,9±2,88 (36-46)	39,27±10,94 (25-65)	n.s.	n.s.	n.s.
JK IVRT (msec)	51,38±7,22 (42-62)	42,41±5,31 (34-50)	40,27±9,6 (25-55)	0,001	0,003	n.s.
JK Tei index (X-ET/ET)	0,36±0,07 (0,25-0,52)	0,28±0,04 (0,22-0,38)	0,26±0,05 (0,2-0,4)	0,009	0,001	n.s.

A táblázat rövidítései az előző oldalon találhatók

VI. MEGBESZÉLÉS

A tüdő gyakran érintett szerv az autoimmun kórképekben. Az egyes poliszisztémás autoimmun betegségekben a tüdő parenchyma és vasculatúra károsodása az adott kórképre jellemző módon és gyakorisággal jelentkezik. Míg SSc-ben pulmonalis fibrosist a betegek 80-90%-ánál észlelünk, addig SLE-ben a pulmonalis fibrosis viszonylag ritka (121).

Az ILB is eltérő gyakoriságú és súlyosságú az egyes kórképekben (49,121). SSc-ben 70-80% az előfordulása, progresszív, és legtöbbször a száraz, kínzó köhögés hívja fel a figyelmet a fibrózisra. RA-ban 1,6-5%-nak találták az incidenciát (121). Dermatomyositisben a Jo1 elleni antitest jelenlétében gyors és progresszív pulmonalis fibrózis alakul ki (59). Az általunk vizsgált MCTD-s betegek szérumában anti-Jo1 antitest jelenlétét nem észleltük.

Az MCTD-s betegeink átlagosan 13 éves követése során a 179 beteg 53,6%-ában zajlott le ILB, és döntően az MCTD fennállásának 5. és 8. éve között jelentkezett. Megfigyelésünk, hogy az MCTD korai szakában kezdődő ILB esetében gyakoribb volt a recidívára való hajlam.

A légzésfunkciós tesztek az MCTD-s betegek 70%-ánál mutatnak eltérést. Sullivan (18) és mtsai 34 beteget érintő prospektív vizsgálatukban a szénmonoxid diffúziós kapacitás (DLCO teszt) jelentős (>75%) csökkenését észlelték a betegek 72%-ánál, a vitalkapacitás 34% esetén volt alacsonyabb és betegek 21%-ánál mutattak ki nyugalmi hypoxaemiát. Prakash (54) és mtsai retrospektív vizsgálatban betegek 69%-ánál restrictív tüdőeltéréseket találtak. Derderian (22) és mtsai a vizsgált 16 beteg 62%-ában észlelték a tüdővolumen 80%-ra való csökkenését. Izumiyama (62) és munkacsoportja a 17 vizsgált beteg 35%-ánál a vitalkapacitás, 47%-nál a DLCO csökkenését észlelték. A DLCO csökkenés és a DLCO/tüdővolumen arány csökkenése jól korrelált a betegség fennállási idejével. A vizsgálatok alapján úgy tűnik, hogy MCTD esetében a DLCO csökkenése mutatja

legmegbízhatóbban a tüdőérintettség fennállását (18,22,54,62), mellyel saját tapasztalataink is egyeznek, a mi betegeink esetében is ez jelezte legérzékenyebben az alveolo-kapilláris károsodást.

A HRCT megbízható módszer az alveolitisek korai felismerésére és diagnosztizálására, ezzel a képalkotó eljárással a gyulladás már a korai szakban kimutatható (67). Hill (65) és mtsai dermatomyositisben követték HRCT-vel a tüdőben kialakuló interstitiális gyulladást, és az immunszuppresszív terápiára létrejövő regresszió követésére is alkalmas eljárásnak találták. Casserly (122) és mtsai spondylosis ankylopoetica-ban szenvedő betegek tüdőérintettségének vizsgálatakor mutattak rá a HRCT hasznosságára. Kozuka (68) és mtsai 41 pneumonitisre gyanús MCTD-s beteget vizsgáltak. ILB-re jellemző HRCT eltérés volt a tejüvegszerű homály, a subpleuralis kötőszövet szaporulat, mely eltérések az esetek többségében a tüdő periferián kezdődtek intralobularis reticularis homállyal.

HRCT vizsgálattal mi is közel 80%-ban észleltük finom foltos homály megjelenését az ILB acut szakában, és ekkor a betegek 22%-ánál már kezdődő fibrózis jelei is mutatkoztak. A kezelés hatására fél év elteltével betegeink nagy részében az eltérések regrediáltak, manifeszt fibrózist 13%-nál mutattunk ki. Lépesmészzerű rajzolatot még a hosszabb (4 éves) követés során is csupán egy beteg esetében észleltünk.

SSc-re jellemző súlyos fibrózist vagy lépesmészzerű rajzolatot Kozuka (68) és mtsai sem észleltek a vizsgált 41 MCTD-s beteg esetében.

Amennyiben a légzésfunkciós tesztek és a HRCT vizsgálat alapján a diagnózis nem egyértelmű, el kell végezni a tüdőbiopsziát. Betegeink esetében, hasonlóan Wiener-Kronish (72) és Sullivan (18) munkacsoportja által észlelt szöveti eltérésekhez, az interalveolaris septum limfocitás és plazmasejtes infiltrációját, az interstitialis pneumonitis szövettani jellemzőit lehetett látni a tüdőbiopsziás minták szövettani feldolgozásakor.

Betegeink esetében a PAH az MCTD diagnosztizálását követően, annak többéves fennállása után alakult ki, leginkább (68%) az MCTD fennállásának 6. és 10. éve között jelentkezett. Hasonló megfigyelésről számoltak be Burdt (21) és mtsai is, akik 3-29 éves követés alatt a PAH megjelenésének egyre gyakoribbá válását észlelték. Míg a követés 3. évében 9%-nál, addig a 15. évben betegek 23%-ánál jelentkezett PAH. Haroon (82) és munkacsoportja olyan betegeket követtek, akiknél az MCTD 3-5 éve állt fenn, és 2 éves utánkövetés során még nem észlelték PAH kialakulását.

A PAH felismerése sokszor késik, mert sok esetben csak enyhe fulladás, tachycardia a beteg panasza, majd hirtelen jelentkeznek a jelentős jobb kamrai nyomásemelkedés, következményes jobb kamra elégtelenség tünetei. Greidinger (123,124) és mtsai megfigyelései szerint a tüdőben jelentkező perivascularis károsodás hosszú időn keresztül fennáll anélkül, hogy klinikai eltérések jelentkeznenek. A folyamatosan zajló gyulladást, és következményes károsodást csupán a végstádiumban, a pulmonalis nyomásfokozódás kialakulásakor észleljük, klinikailag már gyors lefolyású, alig befolyásolható szövődményeivel.

Annak ellenére, hogy jelenleg is a jobb szívfél katéterezést tartják a PAH diagnózis alapjának, a beteg számára nem megterhelő Doppler echocardiographiának ma már vitathatatlan jelentősége van a PAH korai felismerésében, és a terápia hatásosságának követése során (87,94,95). Wigley (125) és mtsai szerint MCTD-ben és más szisztémás autoimmun kórképben is sok a klinikailag fel nem ismert és diagnosztizált PAH. Munkacsoportjuk 791 SSc-s és MCTD-s beteg echocardiographiás vizsgálatakor 211 esetben igazolt pulmonalis hypertensiot. A 211 betegből 122 esetében a PAH már ismert volt, míg 89 betegnél a már fennálló PAH panaszt még nem okozott, és jelenlétére a Doppler echocardiographia hívta fel a figyelmet.

A 25 PAH-os betegünk közül 11 esetében történt jobb szívfél katéterezés. A jobb kamrai nyomásértékek azonosak voltak a Doppler echocardiographiával kapott adatainkkal, és a PAH-os betegek követése, a therapiára adott válasz megítélése is Doppler echocardiographiával történt. Mukerjee (93) és mtsai SSc-s PAH-os betegeket vizsgálva támasztották alá, hogy 45 Hgmm fölötti szisztolés artéria pulmonalis nyomás esetén az echocardiographiával mért értékek megegyeznek a jobb szívfél katéterezés során mért paraméterekkel. Nishimaki (126) és mtsai MCTD-s betegek esetén igazolták ugyanezt, amellet hogy egy klinikai tünetekből álló diagnosztikus kritériumrendszer megalkotására is kísérletet tettek MCTD-hez társuló PAH esetén. Betegeiknél a meglévő klinikai tünetek száma, illetve a Doppler echocardiographiával és jobb szívfél katéterezéssel mért szisztolés artéria pumonalis nyomásértékek jó korrelációt mutattak.

A *PAH* jelenleg is súlyos, életet veszélyeztető szövődmény MCTD-ben, az irodalmi adatok alapján az MCTD-s halálozások feléért felelős (6,7,13), és a PAH-val szövődött MCTD-s betegek esetében gyakoribb a hirtelen halál (11,12). Nishimaki (78) megfigyelése szerint a PAH-val szövődött MCTD-s betegek túlélése a betegség kezdetétől számítva nem éri el az 5 évet.

A 179 MCTD-s betegből az átlagosan 13 éves követés során 12-t (6,7%) veszítettünk el, közülük 5 esetben PAH volt a halál oka. A 25 PAH-os betegünk közül 20 jelenleg is él. Adataink szerint a PAH volt MCTD-s betegeinknél a halál leggyakoribb oka, és PAH-os betegeink túlélése az összes MCTD-s betegünkhöz képest is lényegesen rosszabb. A tíz éves túlélés valószínűsége a PAH-al járó esetekben 73,39%, a PAH nélküli MCTD-s betegekben 93,9% volt. Az 5 PAH-ban meghalt betegünk közül 4 esetben történt kórszövettani feldolgozás, ahol az intima megvastagodása és a lumenszűkülettel járó folyamat bizonyítható volt. MCTD-s betegeink halálának okát elemezve megfigyeltük továbbá, hogy az endothel sejt proliferációval járó PAH és az ugyancsak endothel sejt károsodással járó thromboticus

microangiopathia (TTP/HUS) volt a leggyakoribb halálhoz vezető tényező (67%). Összes MCTD-s betegünk mortalitása azonban alacsonyabb volt, mint az irodalomban eddig közöltek. Ennek lehetnek genetikai-demográfiai okai, és talán magyarázható azzal, hogy az MCTD-s betegeket rendszeresen és folyamatosan ellenőrizzük.

MCTD-ben az ILB aktív állapotot jelent, ezért KS és citosztatikum adása szükséges. Wiener-Kronish (72) KS és chlorambucil kezeléssel ért el kedvező hatást. Takeda és mtsai (74) az ILB akut szakában pulzus steroid kezelést alkalmaztak. Suzuki és mtsai (75) a KS és azathioprin kombinációt részesítették előnyben.

Saját megfigyeléseink is igazolják, hogy a KS a betegek többségében önmagában nem volt elegendő. KS és cyclophosphamid kombinációval a 96 ILB-vel szövődött MCTD-s beteg közül 51 esetben csaknem teljes regressziót sikerült elérnünk. Az ILB lezajlását követően a 96 betegből 24 esetében alakult ki fibrózis.

A PAH-al szövődött MCTD-ben is az idiopathiás PAH-ban alkalmazott kezelési elv az irányadó: vasodilatátorok, prostanooidok, anticoagulans kezelés, Ca csatorna blokkolók és endothelin-1 receptor antagonisták, phosphodiészteráz gátlók, illetve ezek kombinációja képezi a bázisterápiát (79,81,88,90). Az MCTD-PAH-os betegeknél észlelt, aktivitást mutató immunológiai eltérések miatt azonban a terápiában a KS és immunszuppresszív kezelésnek elsőrendű szerepe van, melyet több sikeres kezelésről beszámoló esetismertetés erősít meg (104-106). Dahl (104) és mtsai cyclophosphamid és Cyclosporin A adása után 10 éves túlélést közöltek, Lahaye (105) és mtsai nagy dózisu KS és plasmapheresis kezelés kombinációját találták hatásosnak, Kamata (106) és mtsai pulzus steroid és sildenafil adásával értek el jó eredményeket. A KS és immunszuppresszív kezelés gátolja a gyulladást, az autoantitestek termelődését, az endothel sejt proliferációt, ezáltal a patológias folyamat progresszióját.

Az alkalmazott napi dózis tekintetében azonban még nincs egyértelmű álláspont (90).

Saját gyakorlatunkban a 20 jelenleg is élő betegnél pulzus KS-ot alkalmaztunk a PAH jelentkezésekor, és az adagot fokozatosan csökkentettük a fenntartó napi 16 mg-ra. A KS kezelést cyclophosphamid adásával egészítettük ki. A kombinált vasodilatátor kezelés mellett, mely prostacyclin analógot és nitrogén monoxidot is tartalmazott, a lokális thrombus képződés kivédésére alacsony molekulású heparint, majd tartósan acenocumarolt adtunk. A prostacyclin analógok erős vasodilatátor és thrombocytá aggregációt gátló hatásuk mellett csökkentik a pulmonalis artériák simaizomsejtjeinek proliferációját is (127,128). PAH esetén alkalmazásuk jelentősen javította a betegek életkilátásait. Barst (107,108) és mtsai intravénásan adagolt epoprostenol mellett a terhelhetőség növekedését, a haemodinamikai paraméterek javulását észlelték, illetve az öt éven belüli túlélési eredmények is jelentős javulást mutattak. Frank (129) és mtsai vizsgálatai szerint az alvadásgátlók tartós adása javította a túlélést primer PAH-ban. Oudiz és mtsai (109) 2004-ben MCTD-PAH-os betegnél treptostinil alkalmazása után közöltek hasonlóan jó eredményeket. 12 hét után jelentősen javult a treptosinil terapiában részesülő betegek terhelhetősége, haemodinamikai paraméterei és a subjektív állapotuk egyaránt. Szintén MCTD-hez társuló PAH esetén Kamata (106) és mtsai a foszfodiészteráz gátló sildenafil adása után számoltak be sikeres kezeléssel.

Az ILB-vel szövődött MCTD-s betegeink kórlefolyása arra utalt, hogy az MCTD-hez társult ILB prognózisa kedvezőbb, mint SSc-ben. Enomoto (130) és mtsai az ILB-s MCTD-s betegek bronchoalveolaris mosófolyadékában (BAL) a CD71 pozitív alveoláris makrofágok számát lényegesen alacsonyabbnak találták, mint SSc-ben, és ez is egyik oka lehet annak, hogy MCTD-ben az ILB nem károsítja olyan mértékben a tüdő struktúrát mint SSc-ben. Ugyancsak ez a munkacsoport a CD4 pozitív lymphocyták számát viszont lényegesen magasabbnak találták a mosófolyadékban, mint PM/DM-es betegek esetében.

Annak ellenére, hogy a PAH-al szövődött MCTD-s betegek egyre több sikeres kezeléséről számoltak be, a PAH jelenléte súlyosbítja az MCTD-s betegek kórlefolyását és

rontja a prognózist (18,21,90,106,113). Hasonló megfigyelésről számoltak be Magliano (79), Mangelli (131) valamint Li (132) és mtsai is más poliszisztémás autoimmun kórképekben. A PAH-al szövődött MCTD-s betegek összesített szervi károsodása közel azonos követési időszak alatt súlyosabb volt, mint a PAH nélküli MCTD-s csoportban.

Miután a betegség klinikai tünetei, a különböző szervek érintettsége és azok súlyossága széles tartományban mozoghat, a betegek állapotának objektív megítélhetősége miatt egy mutatószám használata szükséges. Ez az ún „károsodási index”, amit Gladman (114) és mtsai eredetileg SLE-s betegek jellemzésére dolgoztak ki, de megfelelő és jól használhatónak bizonyult MCTD-s betegeink esetében is. PAH kialakulása esetén a mi betegeink károsodási indexe is súlyosabb összesített szervi érintettséget mutatott a nem PAH-os csoport értékeihez képest.

Négy betegnek ILB-je is volt a PAH jelentkezését megelőzően. A pneumonitis kezelése és lezajlása után pulmonalis fibrosis nem alakult ki, a PAH nem pulmonalis fibrosis következménye volt. Mind a 4 betegben az ILB lezajlását követően a PAH hirtelen kezdődött, magas pulmonalis artériás nyomással, megelőzően nem észleltünk fokozatos nyomásemelkedést az artéria pulmonalisban. Ez is jelezte, hogy nem secunder PAH áll fenn, hanem a pulmonalis artériák primer betegsége, az obliteratív vasculopathiával járó pulmonalis artériás hypertensio alakult ki. A PAH korai felismerésében jelentős szerepe volt az echocardiographiának. Az interstitiumot és a pulmonalis artériákat károsító folyamat következtében II-III fokú tricuspidalis regurgitatio alakult ki, a betegek életminősége jelentősen romlott, átmenetileg légzési elégtelenség lépett fel. A PAH kezelésében alkalmazott pulzus steroid kezelés, cyclophosphamid, prostacyclin analógok, kombinált vasodilatátor kezelés és heparin terápia mellett a betegekben a pulmonalis artériás nyomás csökkent, és a betegek állapota javult. Az eddigi tapasztalatok arra hívják fel a figyelmet, hogy MCTD-ben az ILB mellett a vasculatúrát érintő folyamat is jelentkezhet, ami jelentősen

rontja a betegek életkilátásait. Az irodalomban eddig még nem találtunk közlést MCTD-ben az ILB és a PAH együttes előfordulásáról. A tüdő interstitiumot és a vasculatúrát érintő két betegség súlyos kórlefolyást jelent, korai és gyors diagnózist, és a megfelelő terápia megválasztását igényli.

A pulmonalis fibrózis kiváltásában szerepet játszó faktorok, és a kórfolyamat kialakulásának pontos mechanizmusa jelenleg még nem ismert MCTD-ben, és a többi szisztémás autoimmun kórképben sincsen még egyértelmű bizonyíték a kórfolyamatot elindító tényezőkről (48,76). Az ILB kifejezett alveolo-kapilláris membránkárosodással jár. SLE-s és RA-s betegekben immunfluoreszcens vizsgálatokkal az alveolus falban IgG és C3 komplement lerakódást észleltek, és feltehető, hogy a lerakódott immunkomplexek károsítják az alveolusokat, az interstitiumot és az vascularis endothel sejteket (121). A bronchoalveolaris mosófolyadékban a kemokinek (IL-8), a proinflammatorikus citokinek, a TNF- α , az IL-1, és a fibrózist fokozó citokinek (TGF- β , PDGF) jelenléte már a zajló gyulladást mutatja (121,133). Betegeink tüdőbiopsziás mintáinak szövettani feldolgozása során mi is kimutattuk az alveoláris epithel sejtekben IgM és C3 komplement lerakódását.

A gyulladásos lézióban jelenlévő T sejtek és T sejt alcsoportok megismerése, az intracellularis szignál mechanizmusok, mint a Smad transcriptios faktor fehérje TGF- β termelést reguláló hatásának pontosabb megismerése szükséges ahhoz, hogy az MCTD-s betegekben az interstitialis pulmonalis gyulladás patomechanizmusát megértsük (133).

Miután a kardio-pulmonalis rendszer szerves egységet képez, joggal feltételezhető, hogy légzőszervi eltérések jelentkezése esetén mindkét szívfelelt is károsító hatások érik. Leung (40) és mtsai 17 MCTD-s beteget pulsatilis Doppler technikával vizsgálva a bal kamra csökkent diasztolés telődését észlelték. A Doppler echocardiographia érzékeny és nem invazív módszer, azonban az pre-és az afterload változásai, ritmuszavar korlátozza a kamra szisztolés és diasztolés funkciókárosodás megítélését. Ezért a Doppler echocardiographia mellett

jelenleg mind szélesebb körben a szöveti Doppler módszert használják, melynek alapja nem a véráram, hanem a myocardium mozgási sebességének vizsgálata. Használatával a szegmentális és a globális kamrafunkció is értékelhető (119,120,134). A globális kamrafunkció megítélésére jól alkalmazható a Tei (119) által leírt myocardial performance index (MPI), ami független a preload és az afterload változásaitól, a szívfrekvenciától. Ez a pulzatilis Doppler technikával mért kamrai be- és kiáramlási adatokból kalkulált mutató a szisztolés és a diasztolés funkció együttes jellemzésére használatos, és nagy előnye, hogy az esetleges szegmentális falmozgászavarok kevésbé befolyásolják.

Alpistan (135) és mtsai a Tei index meghatározásával mutatták ki a bal kamrai diasztolés diszfunkciót rheumatoid arthritises betegeknél. A jobb kamra diasztolés funkciója a rheumatoid arthritises és a kontroll személyek csoportjában nem mutatott szignifikáns eltérést.

Az általunk vizsgált MCTD-s betegekben a bal kamra szisztolés funkcióját megtartottnak találtuk. A PAH-os csoportban mind a bal, mind pedig a jobb kamra diasztolés funkciója is károsodott volt. Az MCTD-kontroll, azaz a tüdőérintettség nélküli csoportban, azonban csupán a bal kamra diasztolés dysfuncióját észleltük, a jobb kamra diasztolés funkciójának károsodása kis mértékű volt, nem érte el a szignifikáns mértéket.

A globális kamrafunkciót mutató Tei index mindkét MCTD-s betegcsoportban a bal kamra funkciókárosodását mutatta, de az MCTD-PAH-os csoportban a károsodás mértéke a kontroll MCTD-s betegekhez képest is jelentős volt. A jobb kamra tekintetében azonban a Tei index is csak az MCTD-PAH-os csoportban mutatott szignifikáns globális jobb kamra funkció csökkenést.

A nagy dózisú cyclophosphamid kezelés kardiotoxicus hatása ismert, de ez is korai és átmeneti hatás (136). Az általunk alkalmazott dózisban (15 mg/ttkg/hó) azonban ilyen jellegű mellékhatás nem ismeretes, és pulzus steroid illetve Salazopyrin kezelés esetén sem kell ezzel számolni (137). Így az MCTD-PAH-os betegcsoportnál kimutatott mindkét szívfelet érintő

diasztolés dysfunctió, és a kontroll MCTD-s betegeknel észlelt szignifikáns bal kamrai, és a jobb szívfelet érintő enyhe (a szignifikáns mértéket el nem érő) diasztolés funkciózavar az alapbetegség következményének tekinthető.

Az észlelt globalis bal és jobb kamrai funkciózavar azt jelzi, hogy a krónikus gyulladásos folyamat valamennyi szervet, így a myocardiumot is érinti, annak ellenére, hogy a betegek klinikailag panaszmentesek. A PAH-al szövődött MCTD-s betegekben a korábban tartósan fennálló jobb kamrai nyomásfokozódás következményeit jelzi a jobb kamrai funkciózavar.

A szöveti Doppler technika alkalmas arra, hogy a még tünetmentes állapotban lévő, de a myocardium károsodás jeleit már mutató betegeket kiszűrje. Az időben kezdett terápiával a myocardium funkcióját javítani lehet.

A mindkét szívfelet érintő károsodás hátterében komplex folyamatok tételezhetők fel, melyek között az MCTD-re jellemző obliteratív vasculopathia jelentős szerepet játszhat. Azt, hogy a fibroelasztikus intima proliferáció az artéria koronáriákat is érinti, már Germain (15) és mtsai, Suzuki (16) és mtsai is igazolták a pulmonalis hypertensioban elhunyt betegek autopsziás mintáinak feldolgozásakor. Az obliteratív folyamat a pulmonalis artériák mellett a vese ereit és a szív koszorúsereit is érintette. Sullivan (18) és mtsai MCTD-ben meghalt betegek kórboncolása során szintén észlelték a szív koszorúserein is a proliferatív elváltozásokat. A pulmonalis artériák vasculopathiája pulmonalis hypertensio és a különböző kardiális szövődmények kialakulásához vezet, melyek az MCTD-vel kapcsolatos halálesetek döntő többségét okozzák (10-13,16,19,21). Az észlelt eltérések azonban reversibilisek, az érobliteráció folyamata időben alkalmazott kezeléssel visszafordítható, de a tartósan fennálló vasculopathia a későbbiek során is kimutatható maradandó elváltozásokat okozhat.

A PAH pathomechanizmusában szerepet játszó faktorok teljes részletességgel ma sem ismertek. A patológiás folyamatban a simaizomsejtek Ca csatornáinak kóros működése és az

endothel sejtfunkció károsodás pulmonalis vasoconstrictiót provokál a tüdő kapillárisokban és a kisartériákban (88). Az endothelsejt dysfunctio a vasodilatator hatású nitrogén monoxid és csökkent prostacyclin termeléssel jár, és nő a vasoconstrictor hatású Thromboxan A2 és az Endothelin-1 termelődése az endothelsejtekben. A pro- és az antiinflammatorikus szabályozás zavara a kis és a középnagy artériák vasoconstrictióját, proliferációját okozza, és thrombosis hajlamot provokálhat (87,138,103). Jones (10) és mtsai, Wiener-Kronish (72) és mtsai PAH-ban meghalt MCTD-s betegek kórboncolásakor a plexogén pulmonalis arteriopathia mellett a tüdő kisartériákban thrombusokat mutattak ki. A betegekben nem találtak embolia forrást, és felvetették, hogy a lokálisan képződő thrombusok az endothel sejt aktiválódás következményei.

PAH-ban elhunyt betegeink közül egy esetében kórboncoláskor a pulmonalis artériákban friss thrombust találtak, embóliaforrás a szívben, mélyvénákban nem volt.

Az U1RNP ellen termelődött autoantitestek szérumkoncentrációja magasabb volt a PAH-al szövődött MCTD-s betegeinkben, mint a PAH nélküli kontroll MCTD-s csoportban. Burdt (21) és munkacsoportja azt észlelte, hogy a követési idővel párhuzamosan az U1RNP autoantitestek mennyisége csökken, és ezt a jelenséget az epitop kontrakcióval magyarázták. Az általunk használt ELISA kit az U1RNP mindhárom epitopját tartalmazta (68 kDa, 33 kDa, és a 22 kDa antigén), és lehet, hogy a metodikai különbség magyarázza, hogy a betegeinkben az anti U1RNP a betegség fennállásának 10 éve után is viszonylag nagy koncentrációban kimutatható volt a betegek szérumában. Az MCTD-s betegek szérumában endothel sejt elleni antitestek vannak jelen, és a szérumban mért mennyiségük magasabb volt a PAH-os betegcsoportban. Hasonló eredményekről számolt be Watanabe (100), Sasaki (101) és Okawa (139) munkacsoportja is. Előzetes munkánkban azt találtuk, hogy az endothel sejt elleni antitestek jelenléte fokozza az E-szelektin felszíni megjelenését, és aktiválja az endothel sejtet (102). A PAH-os betegek szérumában az endothel sejt felszíni glycoprotein, a TM, valamint a

Weibel-Palade testekből felszabaduló vWF_{Ag} magas szérumkoncentrációja az endothel sejt aktivált állapotát jelzi (140,141). Az endothel sejt elleni antitestek és a vWF_{Ag} mennyisége, illetve az endothel sejt elleni antitestek és TM szint közötti összefüggés mutatja, hogy az endothel sejt elleni antitesteknek patogén szerepe lehet a vasculopathia kiváltásában.

A PAH-os MCTD-s betegekben észlelt rendkívül magas IL-6 szint az akut gyulladás jelzője. Nishimaki (78) és mtsai is magasabb IL-6 szintet találtak PAH-val társult MCTD-s betegekben. Véleményük szerint, az IL-6 fokozza az endothel sejtekben termelődő PDGF beta láncának szintézisét, és elősegíti a vascularis simaizomsejt proliferációt.

Miyamata és mtsai a PAH-os MCTD-s betegek szérumában észlelt anti-cardiolipin antitestek jelenlétével magyarázták az intima hyperplasiát, és a lokális thrombusképződést (77,99).

Watanabe (100) és mtsai a PAH-val szövődött MCTD-s betegekben magas anti U1-RNP szintet mértek, és egyidejűleg a betegek szérumában endothel sejt elleni antitestek jelenlétét mutatták ki. Endothel sejt elleni antitest jelenlétét más munkacsoportok is igazolták (101-103).

Egyesek a thrombocyták szerotonint tároló képességének csökkenését észlelték (142), míg mások a szérum angiotensin convertáló enzim szintjének emelkedését találták, mely felveti az emelkedett ACE aktivitás oki szerepét a folyamat kialakulásában (143).

A 25 PAH-os betegből 16 beteg (64%) szérumában találtunk IgM típusú anti-CL antitestet, míg a PAH nélküli betegekben mindössze 33%-ban. A szérumban észlelt anti-CL antitestek magas szérumszintje ellenére antiphospholipid szindrómája mindössze 6 betegnek (24%) volt. Az 5 meghalt betegből egy esetben találtunk thrombust a pulmonalis kisartériákban.

PAH-al szövődött SLE-s betegekben Asherson (144,145) és munkatársai 67%-ban találtak anti-CL IgG típusú antitestet, és a thrombotikus események száma az ő betegeik

esetében is jóval alacsonyabb volt, mint az anti-CL előfordulása. Az IgM típusú antiCL antitestek megemelkedését infectio esetén is észlelték Frauenknecht (146) és mtsai is, valószínű ez alapján, hogy a CRP-hez hasonlóan egy nem specifikus gyulladásos paraméter szerepet is betölt. A mi MCTD-PAH-os betegeink esetében is valószínűleg mint aktivitást jelző paraméter emelkedett meg, és nem járt fokozott thrombusképződéssel. Ezen utóbbi inkább a megemelkedett IgG típusú anti CL antitestekkel függhet össze. Koskenmies (147) és mtsai is SLE-s betegeik esetében a megnövekedett thrombosis rizikót az IgG típusú antiCL antitestek jelenlétével találták összefüggőnek. Az anti-CL antitestek szérumszintjének változását a betegség aktivitása és az immunszuppresszív kezelés is befolyásolja. Az anti-CL antitestek szerepét jelzi Li (132) és mtsai megfigyelése, akik 38%-ban találtak anti-CL antitestet PAH-al szövődött SLE-s betegeikben, és a túlélés valószínűsége az SLE-PAH-os csoportban rosszabb volt. Hasonló eredményeket közölt Alarcon-Segovia (148) és munkacsoportja is 500 SLE-s betegben, és Del-Papa (149) és mtsai azt találták, hogy anti-CL és az endothel sejt elleni antitestek között keresztreaktivitás van, és ez lehet az egyik lehetséges oka az anti-CL antitestek gyakori jelenlétének a PAH-al szövődött SLE-s betegeknél.

VII. ÖSSZEFOGLALÁS

- 1. Az eredményeink alapján nagy MCTD-s betegcsoport hosszú távú követésével bizonyítottuk, hogy a tüdő érintettsége a betegek több mint a felében jelentkezik.**
- 2. ILB kialakulását betegeink 53,6%-ában észleltük, PAH betegeink 13,9%-ánál jelentkezett, és a légzőszeri eltérés leggyakrabban az alapbetegség, az MCTD fennállásnak 5. éve után alakul ki.**
- 3. A HRCT megbízható módszer az alveolitisek korai felismerésére és diagnosztizálásra. Amennyiben a diagnózis nem egyértelmű, el kell végezni a tüdőbiopsziát. A diffúziós zavart a tüdő funkcionális tesztek közül legérzékenyebben a DLCO jelezte.**
- 4. MCTD-hez társult ILB-ben KS és citosztatikum kombinációját kell alkalmazni. Az időben alkalmazott kezelés mellett az ILB-vel szövődött MCTD viszonylag jó prognózisú, a betegek negyedében alakult ki basalisan jelentkező mérsékelt fokú fibrózis.**
- 5. PAH-val szövődött MCTD-ben a betegség fennállása során kialakult szervi eltérések száma gyakoribb és súlyosabb volt, mint a PAH nélküli MCTD-ben.**
- 6. Az MCTD-s betegekben az echocardiographiának alapvető helye van a gondozásban, a PAH korai felismerésében és a terápia monitorozása során.**
- 7. MCTD-hez társuló PAH esetén a korai felismeréssel és komplex kezeléssel (KS, citosztatikum, vazodilatátor és anticoaguláns kezelés) a folyamat javítható vagy megállítható, a pulmonalis nyomás csökkentésével a betegek állapota jelentősen javult.**

8. Az AECA jelenléte és szérumszintje és a vWFAg szint, valamint az AECA és a TM szérumszintek között észlelt összefüggés felveti a lehetőséget, hogy az AECA jelenlétének szerepe van a PAH patomechanizmusában.
9. Az interstitium és a tüdő vasculatura együttesen is károsodhat, és amennyiben az ILB után nem alakul ki fibrózis, a PAH kezelése sikeres lehet.
10. MCTD-s betegeinknél a PAH a leggyakoribb halálok. PAH-al társult MCTD-ben a túlélés valószínűsége csökken.
11. Vizsgálataink azt igazolják, hogy a PAH-on átesett MCTD-s betegek jelentős jobb és bal kamrai diasztolés funkciókárosodást szenvednek, mely tartósan fennáll a későbbi inaktív szakban is, és szöveti Doppler technikával kimutatható a klinikailag tünetmentes betegekben.
12. Azon MCTD-s betegeknél, akiknél légzőszervi érintettség nem alakult ki, ugyancsak jelentős bal kamrai diasztolés dysfunctio észlelhető, ami az alapbetegség, az MCTD következménye.
13. Megfigyeléseink alapján az MCTD-s betegek rendszeres kardiológiai, echocardiographiás ellenőrzése feltétlenül indokolt, különös tekintettel azon betegekre, akikben a kórlefolyás során pulmonalis artériás hypertensio alakult ki.
14. Az MCTD-s betegek kezelése és vizsgálata csak komplex ellátással, megfelelő diagnosztikus és terápiás feltételek mellett végezhető.

VIII. KÖSZÖNETNYILVÁNÍTÁS

E helyen szeretném kifejezni köszönetemet azoknak, akik lehetővé tették és segítették munkámat, hozzájárultak ahhoz, hogy egyetemi doktori értekezésem elkészüljön.

Munkámat a Debreceni Egyetem Orvos- és Egészségtudományi Centrum Belgyógyászati Intézetének III.sz. Belgyógyászati Klinikáján végeztem. Mindenekelőtt szeretném megköszönni korábbi igazgatóknak, Szegedi Gyula Professzor Úrnak, hogy végzésem után az általa vezetett intézménybe felvett, szakmai és tudományos fejlődésemet irányította és figyelemmel kísérte.

Köszönetet mondok klinikánk jelenlegi igazgatójának, Zeher Margit Professzor Asszonynak, első osztályvezetőmnek, aki mellett a pontos, szorgalmas munkavégzést tanultam, s aki mellett mind klinikai, mind tudományos munkám elindult.

Őszinte köszönetet mondok témavezetőmnek, Bodolay Edit Tanárnőnek, tudományos munkám irányításáért, a kellemesen, de kemény munkával eltöltött időért. Útmutatásaival, szorgalmával és példamutatásával sokat segített abban, hogy munkám elkészülhessen.

Hálás vagyok a klinikához tartozó Regionális Immunológiai Laboratórium és Echocardiographiás Laboratórium munkatársainak a mérésekben nyújtott segítségért.

Köszönöm cikkeim társszerzőinek, minden jelenlegi és korábbi munkatársamnak, akikkel a kialakult harmonikus munkakapcsolat hozzájárult az értekezésem elkészítéséhez.

Legvégül családomat, barátaimat és a mindennapokban rengeteg segítséget nyújtó közvetlen munkatársaimat illeti őszinte köszönet türelmükért, a folyamatos segítségért és a felém irányuló szeretetükért.

IX. IRODALOMJEGYZÉK

1. Sharp GC, Irvin WS, Tan EM, Gould RG, Holman HR: Mixed connective tissue disease- an apparently distinct rheumatic disease syndrome associated with a specific antibody to an extractable nuclear antigen (ENA). *Am J Med* 1972; 52: 148-59.
2. Sharp GC: MCTD: a concept which stood the test of time. *Lupus* 2002; 11: 333-9.
3. Smolen JS, Steiner G: Mixed connective tissue disease. To Be Or Not To Be? *Arth Rheum* 1998; 41: 768-77.
4. Sharp GC, Anderson PC: Current concepts in the classification of connective tissue diseases. Overlap syndromes and mixed connective tissue disease (MCTD). *J Am Ac Dermatol* 1980; 2: 269-79.
5. Alarcon-Segovia DA, Shiokawa Y: Chairmen's summary. In: Kasukawa R, Sharp GC (eds). *Mixed connective tissue disease and antinuclear antibodies*. Amsterdam, Neth: Elsevier, 1987.
6. Sharp GC, Irvin WS, MAY CM, Holman HR, Mc Duffie FC, Hess EV: Association of antibodies to ribonucleoprotein an Sm antigens with mixed connective tissue disease, systemic lupus erythematosus and other rheumatic diseases. *N Engl J Med* 1976; 295: 1149-54.
7. Lerner MR, Steitz JA: Antibodies to small nuclear RNAs complexed with proteins are produced by patients with systemic lupus erythematosus. *Proc natl Acad Sci USA* 1979; 76: 5495-9.
8. Tan EM: Antinuclear antibodies: diagnostic markers for autoimmune diseases and probes for cell biology. *Adv Immunol* 1989; 52: 148-51.
9. Greidinger EL, Zang YJ, Jaimes K, Hogenmiller S, Nassiri M, Bejarano P, Barber GN, Hoffman RW. A murin model of mixed connective tissue disease induced U1 small nuclear RNP autoantigen. *Arthritis Rheum* 2006;54:661-69.

10. Jones MB, Osterholm RK, Wilson RB, Martin FH, Commers JS, Bachmayer JD: Fatal pulmonary hypertension and resolving immune-complex glomerulonephritis in mixed connective tissue disease. *Am J Med* 1978; 65: 855-63.
11. Eulerink F, Cats A. Fatal pulmonary hypertension in mixed connective tissue disease. *Z Rheumatol* 1981; 40: 25-9.
12. Manthorpe R, Elling H, van der Meulen JT, Friesleben SS: Two fatal cases of mixed connective tissue disease. *Scand J Rheumatol* 1980; 9: 7-10.
13. Ueda N, Mimura K, Sugiyama T, Kado T, Kobayashi K, Fukuzaki H: Mixed connective tissue disease with fatal pulmonary hypertension and a review of literature. *Virchows Arch (Pathol Anat)* 1984; 404: 335-40.
14. Graziano FM, Friedman LC, Grossman J: Pulmonary hypertension in a patient with mixed connective tissue disease: clinical and immunological findings, and review of the literature. *Clin Exp Rheumatol* 1983; 1: 251-5.
15. Germain MJ, Davidman M: Pulmonary Haemorrhage and Acute Renal Failure in a Patient With Mixed Connective Tissue Disease. *Am J Kidney Diseases* 1984; 3: 420-4.
16. Suzuki M, Hamada M, Sekiya M, et al.: Fatal pulmonary hypertension in a patient with mixed connective tissue disease: report of an autopsy case. *Intern Med* 1992; 31: 74-7.
17. Grant KD, Adams LE, Hess EV: Mixed connective tissue disease- a subset with sequential clinical and laboratory features. *J Rheumatol* 1981; 8: 587-98.
18. Sullivan WD, Hurst DJ, Harmon CE, et al.: A prospective evaluation emphasizing pulmonary involvement in patients with mixed connective tissue disease. *Medicine* 1984; 63: 92-107.
19. Kasukawa R, Kida S, Hishimaki T, et al.: Clinical features and causes of death in 39 patients with MCTD. Annual report of the research committee for mixed connective tissue disease of the Ministry of Health and Welfare of Japan. 1986; 24-32.

20. Prakash UBS: Respiratory complications in mixed connective tissue disease. *Clin Chest Med* 1998; 19: 733-46.
21. Burdt MA, Hoffman RW, Deutscher SL, et al.: Long-term outcome in mixed connective tissue disease: longitudinal clinical and serologic findings. *Arthritis Rheum* 1999; 42: 899-909.
22. Derderian SS, Tellis CJ, Abbrecht PH, Welton RC, Rajagopal KR: Pulmonary Involvement in Mixed Connective Tissue Disease. *Chest* 1985; 1: 45-8.
23. Sharp GC: Diagnostic criteria for classification of MCTD. In: Kasukawa R and Sharp GC (eds) *Mixed connective tissue disease and anti-nuclear antibodies*. Amsterdam: Excerpta Medica 1987; pp 23-32.
24. Alarcon-Segovia DA, Villarreal M: Classification and diagnostic criteria for mixed connective tissue disease. In: Kasukawa R, Sharp GC. (eds): *Mixed connective tissue disease and anti-nuclear antibodies*. Excerpta Medica, Amsterdam, 1987; 33-40.
25. Kasukawa R, Tojo T, Miyawaki S: Preliminary diagnostic criteria for classification of mixed connective tissue disease. In: Kasukawa R, Sharp GC (eds) *Mixed connective tissue diseases and antinuclear antibodies*. Amsterdam: Excerpta Medica 1987; pp 41-47.
26. Kahn MF, Appelboom T: Syndrome de Sharp. In: Kahn MF, Peltier AP, Meyer O, Piette JC (eds) *Les maladies systémiques*. 3rd ed. Paris: Flammarion 1991; pp 545-56.
27. Amigues JM, Cantagrel A, Abbal M, Mazieres B: Comparative study of 4 diagnostic criteria sets for mixed connective tissue disease in patients with anti-RNP antibodies. *J Rheumatol* 1996; 23: 2055-62.
28. Granier F, Vayssairat M, Priollet P, Housset E: Nailfold capillary microscopy in missed connective tissue disease. Comparison with systemic sclerosis and systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheum* 1986; 29: 189-95.

29. Bennett RM: Mixed connective tissue disease. *Compr Ther* 1982, 8: 11-8.
30. Ramos-Niembro R, Alarcon-Segovia D, Hernandez OJ: Articular manifestations of mixed connective tissue disease. *Arthritis Rheum* 1979; 22: 43-51.
31. Oxenhandler R, Hart M, Corman L, Sharp GC et al: Pathology of skeletal muscle in MCTD. *Arthritis Rheum* 1977; 20: 985-8.
32. Gaál J, Varga J, Bodolay E: Nyelőcső scintigraphia kevert kötőszöveti betegségben. *Magyar Reumatol* 1999; 40: 10-4.
33. Weber P, Ganser G, Frosch M, Roth J, Hulskamp G, Zimmer KP: Twenty-four hour intraesophageal pH monitoring in children and adolescent with scleroderma and mixed connective tissue disease. *J Rheumatol* 2000; 27: 2692-5.
34. Kitridou RC, Akmal M, Turkel SB, Ehresmann GR, et al.: Renal involvement in mixed connective tissue disease: a longitudinal clinicopathologic study. *Semin Arthritis Rheum* 1986; 16: 135-45.
35. Bennet RM, Bong DM, Spargo NH: Neuropsychiatric problems in mixed connective tissue disease. *Am J Med* 1978; 65: 955-62.
36. Alpert MA, Goldberg SH, Singsen BH, Durham JB, Sharp GC, Ahmad M, Madigan NP, Hurst DP, Sullivan WD: Cardiovascular manifestations of mixed connective tissue disease in adults. *Circulation* 1983; 68: 1182-93.
37. Rebollar-Gonzalez V, Torre-Delgadillo A, Orea-Tejeda A, et al.: Cardiac conduction disturbances in mixed connective tissue disease. *Rev Invest Clin* 2001; 53: 330-4.
38. Beier JM, Nielsen HL, Nielsen D: Pleuritis-pericarditis- an unusual initial manifestation of mixed connective tissue disease. *Eur Heart J* 1992; 6: 859-61.
39. Lash AD, Wittman AL, Quismorio FP Jr: Myocarditis in mixed connective tissue disease: clinical and pathologic study of three cases and review of the literature. *Semin Arthritis Rheum* 1986; 4: 288-96.

40. Leung WH, Wong KL, Lau CP, Wong CK, Cheng CH, Tai YT: Doppler-echo evaluation of left ventricular diastolic filling in patient with mixed connective tissue disease. *Cardiology* 1990; 77: 93-100.
41. Lundberg IE: Cardiac involvement in autoimmune myositis and mixed connective tissue disease. *Lupus* 2005; 14: 708-12.
42. Langley RL, Treadwell EL: Cardiac tamponade and pericardial disorders in connective tissue diseases: case report and literature review. *J Natl Med Assoc* 1994; 86: 149-53.
43. Graf P, Erbel R, Zotz R, Weilemann LS, Meyer J: Heart involvement in mixed connective tissue disease (MCTD). *Med Klin (Munich)* 1991; 86: 234-6.
44. Martens J, Demedts M: Diaphragm dysfunction in mixed connective tissue disease. A case report. *Scand J Rheumatol* 1982; 11: 165-7.
45. Hammann C, Genton CY, Delabays A, Bischoff Delaloye A, Bogousslavsky J, Spertini F: Myocarditis of mixed connective tissue disease: favourable outcome after intravenous pulsed cyclophosphamide. *Clin Rheumatol* 1999; 18: 85-7.
46. Negoro N, Kanayama Y, Yasuda M, Okamura M, Amatsu K, Koda S, Takeda T, Inoue T: Nuclear ribonucleoprotein immune complexes in pericardial fluid of a patient with mixed connective tissue disease. *Arthritis Rheum* 1987; 30: 97-101.
47. Singsen B H, Kornreich H K, Koster-King K, Brink S J, Bernstein B H, Hanson V.: Mixed connective tissue disease in children. *Arthritis Rheum* 1977; 20: 355-60.
48. Hodosa T: Review of pathology if mixed connective tissue disease. In: Kasukawa R and Sharp GC (eds) *Mixed connective tissue disease and anti-nuclear antibodies*. Amsterdam: Excerpta Medica 1987; pp 281-90.
49. Fishman AP: Changing Concepts of the Pulmonary Plexiform Lesion. *Physiol Res* 2000; 49: 485-92.

50. Tudor RM, Groves B, Badesh B, Voelkel NF: Exuberant endothelial cell growth and elements of inflammation are present in plexiform lesions of pulmonary hypertension. *Am J Pathol* 1994; 144: 275-85.
51. Braun J, Sieper J, Schwarz A, Hiepe F, Lenz T, Keller F, Herbst H, Distler A: Widespread vasculopathy with hemolytic uremic syndrome, perimyocarditis and cystic pancreatitis in a young woman with mixed connective tissue disease. Case report and review of the literature. *Rheumatol Int* 1993; 13: 31-36.
52. Yamaguchi T, Ohsima A, Tanaka T, Tsukada S, Matsushita M, Kohmo S, Kanzaki T, Saeki Y: Renal crisis due to intimal hyperplasia in a patient with mixed connective tissue disease (MCTD) accompanied by pulmonary hypertension. *Internal Medicine* 2001; 40: 1250-3.
53. Magro CM, Crowson AN, Regauer S: Mixed connective tissue disease. A clinical, histologic, and immunofluorescence study of eight cases. *Am J Dermatopathol* 1997; 19: 206-13.
54. Prakash UBS: Intrathoracic manifestations in Mixed Connective Tissue Disease. *Mayo Clin proc* 1985; 60: 813-21.
55. Prakash UBS: Lung in mixed connective tissue disease. *J Thorac Imaging* 1992; 7: 55-61.
56. Girod CE: The lung in mixed connective tissue disease. *Semin Respir Crit Care Med* 1999; 20: 99-108.
57. Harmon C, Wolfe F, Lilard S, et al.: Pulmonary involvement in mixed connective tissue disease (MCTD) (abstract). *Arthritis Rheum* 1976; 19: 801.
58. Kondo H: Vascular disease in mixed connective tissue disease. *Intern Med* 2001; 40: 1176.

59. Lamblin C, Bergoin C, Saelens T, Wallaert B: Interstitial lung diseases in collagen vascular diseases. Review. *Eur respir J* 2001; S32: 69-80.
60. Ilan Y, Ben-Yehuda A, Okon E, Breuer R: Mixed connective tissue disease presenting as a left sided pleural effusion. *Ann Rheum Dis* 1992; 51: 1157-8.
61. Schwarz MI, Zanora MR, Hodges TN, Chan ED, Bowler RP, Tuder RM: Isolated pulmonbary capillaritis and diffuse alveolar haemorrhage in rheumatoid arthritis and mixed connective tissue disease. *Chest* 1998; 113: 1609-15.
62. Izumiyama T, Hida W, Ichinose M, Inoue H, Takishima T, Okazaki T, Shirato K: Small airway involvement in mixed connective tissue disease. *Tohoku J Exp Med* 1993; 170: 273-83.
63. Mizumoto M, Adachi YO, Chihara J, Matsumoto T, Yamamoto T, Nakajima S, Yamamoto T: A case if mixed connective tissue disease combined with sarcoidosis. *Ann Rheum Dis* 1994; 53: 151.
64. Kim EA, Lee KS, Johkoh T, et al.: Interstitial Lung Diseases associated with collagen vascular diseases: radiologic and histopathologic findings. *Radiographics* 2002; S151-65.
65. Hill C, Romas E, Kirkham B: Use of sequential DTPA clearance and high resolution computerized tomography in monitoring interstitial lung disease in dermatomyositis. *British J of Rheumatol* 1996; 35: 164-6.
66. Khalil N, O'Connor R: Idiopathic pulmonary fibrosis: current understanding of the pathogenesis and the status of treatment. *CMAJ* 2004; 171: 153-160.
67. Wells AU, Hansell DM, Rubens MB: Fibrosing alveolitis in systemic sclerosis:indices of lung function in relation to extent of disease on computed tomography. *Arthritis Rheum* 1997; 40: 1229-36.

68. Kozuka T, Johkoh T, Honda O, et al.: Pulmonary Involvement in Mixed Connective Tissue Disease. High-resolution CT findings in 41 Patients. *J Thor Imaging* 2001; 16: 94-8.
69. Ichikado K, Johkoh T, Ikezoe J, Takeuchi N, Kohno N, Arisawa J, Nakamura H et al. Acute interstitial pneumonia: a high resolution CT findings correlated with pathology *Am J Roentgenol* 1997;168:333-38.
70. Dietrich S, Roos N, Schmitz-Linnweber B, Gaubitz M, Peters PE. HRCT of the lung in collagenoses. *Radiologe*. 1996;36:567-78.
71. Potente G, Palermi G, Rossi A, Calvieri S. Computed tomography in the follow-up of interstitial lung disease in progressive systemic sclerosis. *Radiol Med Torino* 1993;85:193-98.)
72. Wiener-Kronish JP, Solinger AM, Warnock ML, Churg A, Ordonez N, Golden JA: Severe pulmonary involvement in mixed connective tissue disease. *Am Rev Respir Dis* 1981; 124: 499-503.
73. American Thoracic Society: ATS/ERS international consensus classification of idiopathic interstitial pneumonias. *Am J Respir Crit Care Med* 2002; 165: 277-304.
74. Takeda T, Tsutsumi A, Ogura N, et al.: A case of mixed connective tissue disease with acute interstitial pneumonitis (Japanese). *Nihon Rinsho Meneki Gakkai Kaishi* 1995; 18: 303-7.
75. Suzuki M, Shimizu K, Sakamoto K, et al.: Interstitial pneumonia associated with mixed connective tissue disease. Marked improvement with azathioprine (Japanese). *Nippon Kyobu Shikkan Gakkai Zasshi* 1996; 34: 101-5.
76. Hurst DJ, Baker WM, Gilbert G: Lung collagen synthesis and type analysis in patients with mixed connective tissue disease (MCTD). *Arth Rheum* 1980; 19: 801-4.
77. Miyata M, Suzuki K, Sakuma F, Watanabe H, Kaise S, Nishimaki T, et al.: Anticardiolipin antibodies are associated with pulmonary hypertension in patients with

- mixed connective tissue disease or systemic lupus erythematosus. *Int Arch Allergy Immunol* 1993; 100: 351-4.
78. Nishimaki T, Aotsuka S, Kondo H, et al.: Immunological analysis of pulmonary hypertension in connective tissue diseases. *J Rheumatol* 1999; 26: 2357-62.
 79. Magliano M, Isenberg DA, Hillson J: Pulmonary hypertension in autoimmune rheumatic diseases. *Arthritis Rheum* 2002; 46: 1997-2009.
 80. Carreira PE: Pulmonary hypertension in autoimmune rheumatic diseases. *Autoimmun Rev* 2004; 3: 313-20.
 81. Fagan KA, Badesch DB: Pulmonary hypertension associated with connective tissue disease. *Progr in Cardiovascular Diseases* 2002; 45: 225-34.
 82. Haroon N, Nisha RS, Chandran V, Bharadwaj A: Pulmonary hypertension not a major feature of early mixed connective tissue disease: A prospective clinicoserological study. *J Postgrad Med* 2005; 51: 104-8.
 83. Rubin LJ, Badesch DB: Evaluation and Management of the Patient with Pulmonary Arterial Hypertension. *Ann Intern Med* 2005; 143: 282-92.
 84. Launay D: 3rd International Symposium on Pulmonary Hypertension. Venezia, Italia, 23-25 June 2003. *Rev Med Interne* 2003; 24: 853-6.
 85. Berkowitz DS, Coyne NG: Understanding primary pulmonary hypertension. *Crit Care Nurs Q.* 2003; 26: 28-34.
 86. Rich S (ed) (1998) World Health Organisation: primary pulmonary hypertension – executive summary, World Symposium, Primary Pulmonary Hypertension, Available at: [http: \\www.who.int/ncd/cvd/pph.html](http://www.who.int/ncd/cvd/pph.html)
 87. Humbert M, Chaouat A, Bertocchi M, Sitbon M, Simonneau G: Itiner AIR-HTAP: a French national prospective registry of pulmonary arterial hypertension. *Am J Resp Crit Care Med* 2004; 169: A169.

88. Galie N, Manes A, Farahani KV, Pelino F, Palazzini M, Negro L, Romanazzi S, Branzi A: Pulmonary arterial hypertension associated to connective tissue diseases. 2005; 14: 713-7.
89. Kasukawa R, Nishimaki T, Takagi T, Miyawaki S, Yokohari R, Tsunematsu T: Pulmonary hypertension in connective tissue disease. Clinical analysis of sixty patients in multi-institutional study. Clin Rheumatol 1990; 9: 56-62.
90. Bull TM, Fagan KA, Badesch DB: Pulmonary vascular manifestations mixed connective tissue disease. Rheum Dis Clin North Am 2005; 31: 451-64.
91. Anonymous. Case records of the Massachusetts General Hospital. Weekly pathological exercises. Case 24-1995. A 46-year-old woman with dermatomyositis increasing pulmonary insufficiency, and terminal right ventricular failure (clinical conference). New Engl J Med 1995; 333: 369-77.
92. Bodolay E, Dévényi K, Galuska L, Nemes Z, Garai I, Váncsa A, Szegedi Gy: Légzőszervi eltérések vizsgálata kevert kötőszöveti betegségben. High resolution computer tomographia és tüdőscintigraphia alkalmazása a pulmonalis érintettség korai felismerésében. MBA 1998; 4: 261-5.
93. Mukerjee D, St. George D, Knight C, Davar J, Wells AU, Du Bois RM, Black CM, Coghlan JG. Echocardiography and pulmonary function as screening tests for pulmonary arterial hypertension in systemic sclerosis. Rheumatology 2004; 43: 461-6.
94. Turiel M, Peretti R, Mornati D, Delfino L, Atzeni F, Sarzi-Puttini P: The role of echocardiographic techniques in connective tissue diseases. Autoimmun Rev 2005; 4: 171-7.
95. Mohan N: Importance of screening and early detection of pulmonary hypertension and current treatment options. J Postgrad Med 2005; 51: 107.

96. Satoh T, Kimura K, Okano Y, Hirakata M, Kawakami Y, Kuwana M: Lack of circulating autoantibodies to bone morphogenetic protein receptor-II or activin receptor-like kinase 1 in mixed connective tissue disease patients with pulmonary arterial hypertension. *Rheumatology* 2005;44:192-196.
97. Miyata M, Kida S, Kanno T, Suzuki K, Watanabe H, Kaise S, Nishimaki T, Hosoda Y, Kasukawa R: Pulmonary hypertension in MCTD: report of two cases with anticardiolipin antibody. *Clin Rheumatol* 1992; 11: 195-201.
98. Grader-Beck T, Wigley FM: Raynaud's phenomenon in mixed connective tissue disease. *Rheum Dis Clin North Am* 2005; 31: 465-81.
99. Okawa-Takatsuji M, Aotsuka S, Uwatoko S, Kinoshita M, Sumiya M: Increase of cytokine production by pulmonary artery endothelial cells induced by supernatants from monocytes stimulated with autoantibodies against U1-ribonucleoprotein. *Clin Exp Rheumatol* 1999; 17: 705-12.
100. Watanabe H, Kaise S, Takeda I, Matsuzaki H, Kobayashi H, Nishimaki T, et al.: Anti-endothelial cell antibodies in the sera of patients with mixed connective tissue disease-the clinical significance. *Fukushima J Med* 1997; 43: 13-28.
101. Sasaki N, Kurose A, Inoue H, Sawai T: A possible role of anti-endothelial cell antibody in the sera of MCTD patients on pulmonary vascular damage relating to pulmonary hypertension. *Ryumachi* 2002; 42: 885-94.
102. Bodolay E, Csípő I, Gál I, Sipka S, Gyimesi E, Szekanecz Z, et al.: Anti-endothel cell antibodies in mixed connective tissue disease: frequency and association with clinical symptoms. *Clin Exp Rheumatol* 2004; 22: 409-15.
103. Filep JG, Bodolay E, Sipka S, Gyimesi E, Csípő I, Szegedi G: plasma endothelin correlates with antiendothelial antibodies in patients with mixed connective tissue disease. *Circulation* 1995; 92: 2969-74.

104. Dahl M, Chalmers A, Wade J, Calverrley D, Munt B: Ten year survival of a patient with advanced pulmonary hypertension and mixed connective tissue disease treated with immunosuppressive therapy. *J Rheumatol* 1992; 19: 1807-9.
105. Lahaye I E E, Rogiers P E, Nagler J M, Chappel I R: Vanishing pulmonary hypertension in mixed connective tissue disease. *Clin Rheumatol* 1999; 18: 45-7.
106. Kamata Y, Nara H, Sato H, Masuyama JI, Minota S, Yoshio T: Effect of steroid pulse therapy on mixed connective tissue disease with pulmonary arterial hypertension. *Ann Rheum Dis* 2005; 64: 1236-7.
107. Barst RJ, Rubin LJ, McGoon MD, Caldwell EJ, Long WA, Levy PS: Survival in primary pulmonary hypertension with long-term continuous intravenous prostacyclin. *Ann Intern Med* 1994; 121: 409-15.
108. Barst RJ, Rubin LJ, Long WA, et al.: A comparison of continuous epoprostenol (prostacyclin) with conventional therapy for primary pulmonary hypertension. *N Engl J Med* 1996; 334: 296-301.
109. Oudiz RJ, Schilz RJ, et al.: Treprostinil, a prostacyclin analogue, in pulmonary arterial hypertension associated with connective tissue disease. *Chest* 2004; 126: 420-7.
110. Rubin LJ, Badesch DB, Barst RJ, et al.: Bosentan therapy for pulmonary arterial hypertension. *N Engl J Med* 2002; 346: 896-903.
111. Rich S, Kaufman E, Levy PS: The effect of high doses of calcium channel blockers on survival in primary pulmonary hypertension. *N Eng J Med* 1992; 327: 76-81.
112. Allanore Y, Borderie D, Menuet C, Cabanes L, Weber S, Ekindjian OG, Kahan A: N-terminal pro-brain natriuretic peptide as a diagnostic marker of early pulmonary artery hypertension in patients with systemic sclerosis and effects of calcium-channel blockers. *Arthritis Rheumatism* 2003; 48: 3503-8.

113. Lundberg IE: The prognosis of mixed connective tissue disease. *Rheum Dis Clin North Am* 2005; 31: 535-47.
114. Gladman D, Ginzler E, Goldsmith C, et al.: The development and initial validation of the Systemic Lupus International Collaborating Clinics/American College of Rheumatology Damage Index for systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheum* 1996; 39: 363-9.
115. European Community for Coal and Steel: Standardized function testing. Report of working party on standardized lung function tests. *Eur J Respir Dis* 1993; 14: 633-40.
116. Dévényi K, Czirják L: High resolution computed tomography for the evaluation of lung involvement in 101 patients with scleroderma. *Clin Rheumatol* 1995; 14: 633-40.
117. American Society of Echocardiography Committee on Standards. Recommendations for quantification of the left ventricle by two-dimensional echocardiography. *J Am Soc Echocardiogr* 1989; 2: 358-67.
118. Cerqueira MD, Weissman NJ, Dilsizian V, Jacobs AK, Kane S, Laskey WK: Standardized for tomographic imaging of the heart. *Circulation* 2002; 105: 539-42.
119. Tei C, Dujardin KS, Hodge DO, Bailey KR, McGoon MD, Tajik AJ, Seward SB: Doppler echocardiographic index for assessment of global right ventricular function. *J Am Soc Echocardiogr* 1996; 6: 838-74.
120. Lengyel M, Nagy A, Zorandi A: Tissue Doppler echocardiography: a new technic to assess diastolic function. *Orv Hetil* 2002; 143: 333-9.
121. Boulware DW, Weissman DN, Doll JN: Pulmonary manifestations of the rheumatic diseases. *Clin Rev Allergy* 1985; 3: 249-67.
122. Casserly IP, Fenlon HM, Breatnach E, Sant SM: Lung findings on high-resolution computed tomography in idiopathic ankylosing spondylitis-correlation with clinical findings, pulmonary function testing and plain radiography. *British J Rheumatol* 1997; 36: 677-82.

123. Greidinger E L. Delayed development of pulmonary arterial hypertension in mixed connective tissue disease. *J Postgrad Med* 2005;51:108.
124. Greidinger E L, Foecking M F, Magee J, Wilson L, Ranatunga S, Ortmann R A, et al.: A major B cell epitope present on the apoptotic but not the intact form of the U1-70-kDa ribonucleoprotein autoantigen. *J Immunol* 2004; 172: 709-16.
125. Wigley F M, Lima J A C, Mayes M, McLain D, Chapin J L, Ward-Able C: The prevalence of undiagnosed pulmonary arterial hypertension in subjects with connective tissue disease at the Secondary Health Care level of community-based Rheumatologist (the UNCOVER study) *Arthritis Rheum* 2005; 52: 2125-32.
126. Nishimaki T, Aotsuka S, Kunieda T, Yokohari R: preliminary criteria for the diagnosis of pulmonary arterial hypertension in mixed connective tissue disease. *Ryumachi* 1991; 31: 159-66.
127. Hoeper MM, Scharze M, Ehlerding S, Adler-Schuerrmeyer A, Spiekerkoetter E, Niedermeyer J, et al.: Long-term treatment of primary pulmonary hypertension with aerosolised iloprost, a prostacyclin analogue. *N Eng J Med* 2000; 342: 1866-70.
128. Della Bella S, Molteni M, Mocellin C, Fumagalli S, Bonara P, Scorza R: Novel mode of action of Iloprost: in vitro down-regulation of endothelial cell adhesion molecules. *Prostaglandins Other Lipid Mediat* 2001; 65: 73-83.
129. Frank H, Mlczech J, Huber K, Schuster E, Gurtner HP, Kneusse M: The effect of anticoagulant therapy in primary and anorectic drug induced pulmonary hypertension. *Chest* 1997; 112: 714-21.
130. Enomoto K, Takada T, Suzuki E, et al: Bronchoalveolar lavage fluid in mixed connective tissue disease. *Respiratology* 2003; 8: 149-56.
131. Manganelli P, Salaffi F, Carotti M, Delsante G, Mozzani F: Pulmonary hypertension in rheumatic disease. *Minerva Med* 1999; 90: 59-72.

132. Li EK, Tam L: Pulmonary hypertension in systemic lupus erythematosus: clinical association and survival in 18 patients. *J Rheumatol* 1999; 26: 1923-9.
133. Varga J: Scleroderma and Smads, Dysfunctional Samd family dynamics culminating in fibrosis. *Arthritis Rheum* 2002; 46: 1703-13.
134. Waggoner AD, Bierig SM: Tissue Doppler Imaging: a useful echocardiographic method for the cardiac sonographes to assess systolic and diastolic ventricular function. *J Am Soc Echocardiogr* 2002; 17: 431-42.
135. Alpaslan M, Onrat E, Evcik D: Doppler echocardiographic evaluation of ventricular function in patients with rheumatoid arthritis. *Clin Rheumatol* 2003; 22: 84-8.
136. Taniguchi I: Clinical significance of Cyclophosphamide-induced cardiotoxicity. *Internal Medicine* 2005; 2: 89-90
137. Petrányi G, Dobozi A, Gergely P, Pálóczi K, Szegedi G, Szemere P: Klinikai Immunológia: Immunszupresszió. Medicina könyvkiadó, Budapest, 200; pp 798-807.
138. Budhiraja R, Tudor RM, Hassoun PM: Endothelial dysfunction in pulmonary hypertension. *Circulation* 2004; 109: 159-65.
139. Okawa-Takatsuji M, Aotsuka S, Uwatko S, Takaono M, Iwasaki K, Kinoshita M, et al.: Endothelial cell- binding activity of anti-U1-ribonucleoprotein antibodies in patients with connective tissue diseases. *Clin Exp Immunol* 2001; 126: 345-54.
140. Kotajuma L, Aotsuka S, Sato T: Clinical significance of serum thrombomodulin levels in patients with systemic rheumatic diseases. *Clin Exp Rheumatol* 1997; 15, 59-65.
141. Frijns R, Fijnheer R, Schiel A, Donders R, Sixma J, Derksen R: Persistent increase in plasma thrombomodulin in patients with a history of lupus nephritis:endothelial cell activation markers. *J Rheumatol* 2001; 28: 514-9.
142. Egermayer P, Town GI, Peacock AJ: Role of serotonin in the pathogenesis of acute and chronic pulmonary hypertension. *Thorax* 1999; 54: 161-8.

143. Ozawa T, Ninomiya Y, Honma T, Kikuchi M, Sato T, Nakano M, Arakawa M: Increased serum angiotensin I-converting enzyme activity in patients with mixed connective tissue disease and pulmonary hypertension. *Scand J Rheumatol* 1995; 24: 38-43.
144. Asherson RA, Hackett D, Gharavi AE, et al.: Pulmonary hypertension in systemic lupus erythematosus. *J Rheumatol* 1986; 13: 416-20.
145. Asherson RA, Higenbottam TW, Dinh XAT, Khamashta MA, Hughes GRV: Pulmonary hypertension in a lupus clinic: experience with twenty-four patients. *J Rheumatol* 1990; 17: 1292-8.
146. Frauenknecht K, Lackner K, von Landenberg P: Antiphospholipid antibodies in pediatric patients with prolonged activated partial thromboplastin time during infection. *Immunobiology* 2005; 210: 799-805.
147. Koskenmies S, Vaarala O, Widen E, Kere J, Palosuo T, Julkunen H: The association of antibodies to cardiolipin, beta 2-glycoprotein I, prothrombin, and oxidized low-density lipoprotein with thrombosis in 292 patients with familial and sporadic systemic lupus erythematosus. *Scand J Rheumatol* 2004; 33: 246-52.
148. Alarcon-Segovia D, Deleze M, Oria CV, et al.: Antiphospholipid antibodies and antiphospholipid syndrome in systemic lupus erythematosus: a prospective analysis of 500 consecutive patients. *Medicine* 1989; 68: 353-65.
149. Del Papa N, Guidali L, Sala A, et al.: Endothelial cells as target for antiphospholipid antibodies: human polyclonal and monoclonal anti-beta2 glycoprotein I induce endothelial cell activation. *Arthritis Rheum* 1997; 40: 551-61.

X. PUBLIKÁCIO

AZ ÉRTEKEZÉST MEGALAPOZÓ KÖZLEMÉNYEK

1. Bodolay E, Lakos G, Kiss E, **Végh J**, Soltész P, Muszbek L, Szegedi Gy:
Antifoszfolipid antitestek kevert kötőszöveti betegségben. Allerg Klin Immunol 2000;
3: 54-58.
2. Bodolay E, Gaál J, **Végh J**, Soltész P, Szodoray P, Lakos G, Nemes Z, Dezső B,
Szegedi Gy: Túlélés kevert kötőszöveti betegségben. Orv Hetil 2002; 45: 2543-2548.
3. **Végh J**, Soós Gy, Dévényi K, Csípő I, Dezső B, Soltész P, Zeher M, Szegedi Gy,
Bodolay E: Kevert kötőszöveti betegségben jelentkező pulmonalis artériás hypertensio
sikeres kezelése prostacyclinnel. Magy Rheum 2005; 46: 25-30.
4. **Végh J**, Szilasi M, Soós Gy, Dévényi K, Dezső B, Zeher M, Szegedi Gy, Bodolay E:
Interstitialis légzőszervi betegség kevert kötőszöveti betegségben. Orv Hetil 2005;
146(48): 2435-43.
5. Bodolay E, Szekanecz Z, Devenyi K, Galuska L, Csipo I, **Vegh J**, Garai I, Szegedi G:
Evaluation of interstitial lung disease in mixed connective tissue disease (MCTD)
Rheumatology 2005; 44(5): 656-661.
(IF: 4,102)
6. Bodolay E, Szekanecz Z, **Vegh J**, Szegedi G: Mixed connective tissue disease: should
the diagnosis be more restrictive?: replay. Rheumatology 2005; 44(11): 1466-7.
(IF: 4,102)
7. **Vegh J**, Soos G, Csipo I, Demeter N, Thomas B, Dezso B, Zeher M, Devenyi K, Gaal
J, Szegedi G, Bodolay E: Pulmonary arterial hypertension in mixed connective tissue
disease: succesful treatment with Iloprost. Rheumatol Int. 2006; 26(3): 264-9.
(IF: 1,038)
8. **Végh J**, Hegedűs I, Soltész P, Zeher M, Szegedi Gy, Bodolay E: Doppler
echocardiographiás vizsgálatok kevert kötőszöveti betegségben Magy Rheum 2006;
47: 24-30.

9. **Végh J**, Szodoray P, Kappelmayer J, Csipo I, Udvardy M, Lakos G, Aleksza M, Soltesz P, Szilagyi A, Zeher M, Szegedi G, Bodolay E: Clinical and immunological characteristics of mixed connective tissue disease (MCTD) associated with pulmonary arterial hypertension (PAH) (Scand J Immunol in press)
(IF:1,912)

10. **Végh J**, Hegedus I, Szegedi G, Zeher M, Bodolay E: Diastolic function of the heart in mixed connective tissue disease (MCTD) (Clin Rheum in press)
(IF:1,154)

11. **Végh J**, Csípő I, Aleksza M, Zeher M, Szegedi Gy, Bodolay E: Pulmonalis artériás hypertensio kevert kötőszöveti betegségben (Magy Immunol in press)

EGYÉB TÉMÁBAN MEGJELENT KÖZLEMÉNYEK

12. **Végh J**, Zeher M, Szegedi Gy: A polyclonalis hypergrammaglobulinaemia és annak klinikai jelentősége Sjörgen szindrómában. Magy Belorv Arch. 1995; 48: 241-245.

13. Gál I, **Végh J**, Kovács J, Zeher M: Sicca szindrómát okozó amyloidosis. Magy Reum 1999; 40, 244-246.

14. Soltész P, Szekanecz Z, **Végh J**, Lakos G, Tóth L, Szakáll Sz, Veres K, Szegedi Gy: Antifoszfolipid katasztrófa szindróma. Orv Hetil 1999; 140 (52), 2917-2920.

15. Soltesz P, Szekanecz Z, **Végh J**, Lakos G, Toth L, Szakall Sz, Veres K, Szegedi Gy: Catastrophic Antiphospholipid antibody syndrome in cancer. Haematol 2000; 30 (4), 303-311.
(IF: 0,315)

16. **Végh J**, Vadász Gy, Miltényi Zs, Soltész P, Tizedes F, Illés Á: Valvulopathia előfordulása tartósan remissióban lévő Hodgkin-kóros betegeknél. *Magy Onkol* 2002; 46 (4), 357-360.

17. Bodolay E, Aleksza M, Antal-Szalmas P, **Végh J**, Szodoray P, Soltesz P, Szegedi A, Szekanecz Z: Serum cytokine Levels and Type 1 and Type 2 Intracellular T Cell Cytokine profiles in Mixed Connective Tissue Disease. *J Rheumatol* 2002; 29(10):2136-42.

(IF: 2,879)

18. Soltész P., Kerényi A., Veres K., Szomják E., **Végh J.**, Tizedes F., Muszbek L.: Thrombocyta funkció monitorozása akut myocardialis infarctus thrombotycus kezelése alatt. *Cardiol Hung* 2003; 32(4): 217-227.

19. Miltényi Zs., Székely Gy., Keresztes K., **Végh J.**, Váróczy L., Simon Zs., Gergely L., Illés Á.: Gyógyult Hodgkin-lymphomás betegek kezelésének késői szövődményei. *Magy Belorv Arch* 2005; 58: 57-63.

20. Baráth S, Sipka S, Szodoray P, Szegedi A, Aleksza M, vegh J, Szegedi G, Bodolay E: Circulating regulatory T cells in patients with mixed connective tissue disease (MCTD). (*Scand J Rheumatol* in press)

(IF:1,685)

(összes IF: 17,187)

PHD TÉMÁJÁBAN MEGJELENT ABSZTRAKTOK

21. Bodolay E., **Végh J.**, Lakos G., Alexa M., Sipka S., Szegedi Gy. Pulmonalis hypertensioban észlelt immunológiai eltérések kevert kötőszöveti betegségben. MAKIT Kongr. Balatonfüred, 2000.
22. Bodolay E., Aleksza M., **Végh J.**, Szegedi Gy.: Szérum citokinek és intracellularisan termelődött 1 és 2 típusú citokinek vizsgálata kevert kötőszöveti betegségben. Rheumatológus Vándorgyűlés, Pécs, 2001
23. Bodolay E, Aleksza M, **Vegh J**, Szodoray P, Szegedi A: Serum cytokine level, type I and type2 CD4+ and CD8+ T cell profile in mixed connective tissue disease (MCTD). Autoimmunity Genova 2002; **(IF: 1.204)**
24. **Végh J.**, Csípő I., Alexa M., Sipka S., Zeher M., Bodolay E, Szegedi Gy.: Pimer pulmonalis hypertensio kevert kötőszöveti betegségben. Magyar Belorv Arch 2003/4.
25. Bodolay E, Gaal J, **Vegh J**, Dezső B, Szekanecz Z, Szegedi G: Evaluation of Survival rates in Mixed Connective Tissue Disease (MCTD). Annals of Rheum Dis.Abstract. S 62. 2003. p:348. **(IF: 3,916)**
26. **Vegh J**, Dezso B, Devenyi K, Soos G, Csipo I, Szegedi G, Bodolay E: Pulmonary arterial hypertension in mixed connective tissue disease: clinical and immunoserological abnormalities and succesful treatment with Iloprost. Annals of Rheum Dis.Abstract. S 63. 2004 **(IF: 3,916)**
27. Bodolay E, Csipo I, Alexa M, Sipka S, Soltesz P, Zeher M, **Vegh J**, Szegedi G: Immunological analysis of pulmonary hypertension in mixed connective tissue disease. Annals of Rheum Dis.Abstract. S 63.2004 **(IF: 3,916)**

- 28. Vegh J**, Dezso B, Devenyi K, Soos G, Csipo I, Szegedi G, Bodolay E: Pulmonary Arterial Hypertension in Mixed Connective Tissue Disease: Clinical and Immunological Abnormalities and Successful Treatment with Iloprost. Clin Invest Med 2004; 27(4): M37.19. **(IF: 1,029)**
29. Bodolay E, Csipo I, Alexa M, Sipka S, Soltesz P, **Vegh J**, Szegedi G: Immunolaboratory Analysis of Pulmonary Arterial Hypertension in Mixed Connective Tissue Disease (MCTD). Clin Invest Med 2004; 27(4). **(IF: 1,029)**
- 30. Vegh J**, Soltesz P, Csipo I, Gyimesi E, Zeher M, Szegedi G, Bodolay E: Fatal complication of thrombotic microangiopathy in three patients with mixed connective tissue disease (MCTD). Annals of Rheum Dis.Abstract.S 64. p:577. 2005 **(IF:3,916)**
- 31. Vegh J**, Soos G, Csipo I, Dezso B, Soltesz P, Zeher M, Szegedi G, Bodolay E: Survival, clinical and immunological features in patients with pulmonári arterial hypertension related to mixed connective tissue disease (MCTD). Annals of Rheum Dis.Abstract.S 64. p:542. 2005. **(IF:3,916)**
32. Bodolay E, Seres I, Jakab Zs, Csipo I, **Vegh J**, Szilagyi A, Szegedi G, Paragh G: Paraoxonase activity and lipoprotein profile in sera of patients with MCTD. Abstract, 2006 EULAR
33. Szilagyi A, Gaal J, Lakos G, Alexa M, **Vegh J**, Szegedi G, Bodolay E: The expression and significance of intracellular T helper Cytokines in undifferentiated connective tissue disease (UCTD). Abstract, 2006 EULAR
34. **Vegh J**, Hegedus I, Soltesz P, Zeher M, Szegedi G, Bodolay E: Doppler echocardiographics evaluation in mixed connective tissue disease (MCTD). Abstract, 2006 EULAR
- (összes IF: 17,187+22,8)*