

Egyetemi doktori (PhD) értekezés

**IDIOPATHIÁS INFLAMMATORIKUS MYOPATHIÁK
TANULMÁNYOZÁSA A KLINIKOSZEROLÓGIAI
KLASSZIFIKÁCIÓ TÜKRÉBEN**

Dr. Váncsa Andrea

Témavezető: Dr. Dankó Katalin
az MTA doktora



DEBRECENI EGYETEM

**KLINIKAI ORVOSTUDOMÁNYOK
DOKTORI ISKOLA**

Debrecen, 2009

TARTALOMJEGYZÉK

Rövidítések.....	3
1. Bevezetés.....	5
1.1 Irodalmi áttekintés.....	5
1.2 Klasszifikáció és diagnózis.....	9
1.3 Autoantitestek.....	12
1.3.1 Antiszintetáz autoantitestek.....	13
1.3.2 SRP.....	14
1.3.3 Mi-2.....	14
1.3.4 SAE.....	15
1.3.5 CADM-140.....	16
1.3.6 Anti p155/140.....	16
1.3.7 Anti MJ/p140.....	17
1.3.8 Myositis asszociált antitestek.....	17
1.4 Etiológia.....	19
1.5 Patomechanizmus.....	20
1.6 Epidemiológia.....	21
1.7 Klinikai manifesztációk.....	22
1.7.1 Vázizomzat.....	22
1.7.2 Szisztémás és extramuscularis manifesztációk.....	22
1.7.3 Cutan manifesztációk.....	22
1.7.4 Pulmonáris manifesztációk.....	23
1.8 Terápia.....	27
2. Célkitűzés.....	29
3. Betegek és módszerek.....	30
3.1 Betegek.....	30
3.2 Perifériás vérminták, autoantitest meghatározás.....	31
3.3 Citokin meghatározás.....	32
3.4 Immunfluoreszcencia.....	32
3.5 Áramlási citometria.....	33
3.6 Izombiopszia.....	33
3.7 EMG.....	34
3.8 MMT.....	34
3.9 Testplethysmographia és HRCT.....	34
3.10 Statisztikai elemzés.....	35
4. Eredmények.....	36
4.1 Terhesség prevalenciája, lefolyása, kimenetele myositises betegeinkben.....	36
4.2 Interstitiális tüdőérintettség anti SS-A pozitív és negatív antiszintetáz szindrómás beteinkben.....	39
4.3 Egyéb kötőszöveti betegséggel társult myositis.....	45
4.3.1 CTD-el asszociált myositisek laboratórumi és klinikai sajátosságai.....	47
4.4 Dermatomyositishez társuló késői megjelenésű extranodális folliculáris lymphoma.....	52
5. Megbeszélés.....	54
6. Új eredmények, megállapítások.....	62
7. Összefoglalás.....	65
8. Summary.....	67
9. Köszönetnyilvánítás.....	69
10. Saját publikációk.....	70
11. Irodalomjegyzék.....	72

RÖVIDÍTÉSEK:

ACA-anti centromer antitest

ACR-American College of Rheumatology

ADM-amyopathiás dermatomyositis

ANA-antinukleáris antitest

ASS-antisztinetáz szindróma

Aza-azathioprin

CADM-140-klinikailag amyopathiás dermatomyositis-140 antigén

CAM-tumor-asszociált myositis

CCP-ciklikus citrullinált peptid

CI-konfidencia intervallum

CK-creatin kináz

CPH-ciklofoszfamid

CsA-cyclosporin A

CTD-kötőszöveti betegség

DAD-diffúz alveoláris károsodás

DEL-hydroxychloroquin

DLCO-diffúziós kapacitás

DM-dermatomyositis

DNS-dezoxiribonukleinsav

ECSG-European Community Study Group

ELISA-enzyme linked immunoassay

ENA-extrahálható nukleáris antigén komplex

EMG-elektromyographia

FEV1-forszírozott kilégzési volumen 1 s alatt

FVC-funkcionális vitálkapacitás

HLA-hisztokompatibilitási antigének

HRCT-magas felbontású CT

IBM-zárványtestes myositis

IIF-indirekt immunfluoreszcencia

IIM-idiopathiás inflammatórikus myopathia

ILD-intersticiális tüdőbetegség

IVIG-intravénás immunglobulin

JPM-juvenilis polymyositis

Jo-1-anti hisztidil transfer RNS szintetáz
KS-anti aszparaginil transfer RNS elleni antitest
Ku-p70/p80 antigén
LDH-laktát dehidrogenáz
LIA-line-immunoassay
MSA-myositis specifikus antitestek
MAA-myositis asszociált antitestek
MCTD-kevert kötőszöveti betegség
Mi-2-nuclearis helikáz ATPáz elleni antitest
MMT- manual muscle strength test
MTX-methotrexate
NSIP-nem specifikus intersticiális pneumonia
OJ-anti izoleucil transfer RNS szintetáz antitest
OM-overlap myositis
OR-Odds ratio
PFT-testplethysmographia (légzésfunkciós teszt)
PL-7-anti threonil transfer RNS szintetáz antitest
PL-12-anti alanil transfer RNS szintetáz antitest
PM-polymyositis
Pm-Scl-polymyositis-scleroderma antigén
RA-rheumatoid arthritis
RF-rheumatoid faktor
RNP-ribonucleoprotein
SS-A-Ro antigén
SS-B-La antigén
SSc-progresszív szisztémás sclerosis
SLE-szisztémás lupus erythematosus
SRP-signal recognition particle
Sm/RNP-anti Smith antigén/ribonukleoprotein antitest
SSZ-sulphasalazine
UIP-szokványos intersticiális pneumonia (usual interstitial pneumonia)
YRS-anti tirozil antitest
VC-vitálkapacitás
Zo-anti fenilalanil elleni antitest

1. BEVEZETÉS

1.1 Irodalmi áttekintés

Az idiopathiás inflammatorikus myopathiák (IIM) ismeretlen etiológiájú heterogén betegségcsoportot képeznek. Jellemzőik az autoimmun eredetű gyulladás következtében kialakult izomgyengeség, mely elsősorban a harántcsíkolt izmokat érinti, bőrtünettel vagy anélkül illetve biopsziával gyulladásos infiltrációnak megfelelő szövettani elváltozás jellemzi²⁸. Fő alcsoportjait képezik a polymyositis (PM), dermatomyositis (DM), zárványtestes myositis (inclusion body myositis; IBM)²⁷. Irodalmi adatok szerint a PM a leggyakrabban előforduló alcsoport, az eredeti Bohan és Peter klasszifikáció alapján 45%, míg az overlap myositisek fordulnak elő legritkábban, mintegy 24%-ban⁶⁰. Wagner írta le először 1863-ban az első polymyositises esetet illetve Unverricht az első dermatomyositisben szenvedő beteget 1887-ben, és először 1891-ben használta ezt a terminust. Az IBM-et Chou írta le először 1967-ben, és Yunis és Samaha vezette be a terminust 1971-ben^{24;103}. Az elmúlt évtizedekben a korai diagnózis és az azt követően elkezdett agresszív immunszuppresszív kezelési protokolloknak köszönhetően ezen betegek túlélési esélyei világszerte javultak²⁹.

Az elmúlt években az immunológia és molekuláris biológia területén végzett kutatások eredményeként egyre több információ áll rendelkezésre a betegségek patomechanizmusával kapcsolatban, illetve lehetőség nyílt új és specifikusabb biológiai terápiák kifejlesztésére a krónikus gyulladásos izombetegségekben szenvedők számára. Mára világossá vált, hogy az IIM-ben szenvedő betegek esetében a jelenleg is alkalmazott terápiás protokollok, kortikoszteroidok és immunszuppresszív gyógyszerek, így methotrexate és azathioprin mellett specifikus és személyre szabott terápiára van szükség,

klasszifikációs rendszert dolgozott ki³⁶. Bohan és Peter klasszifikációs rendszeréhez Tanimoto az arthritist, a szisztémás gyulladás jeleit, az izomfájdalmat is hozzáadta, ezáltal a myositis jobban elkülöníthető az egyéb myopathiáktól és neurológiai betegségektől, izomdisztrófiáktól⁹². Az American Academy of Dermatology a DM-ben jelentkező bőrtünetek diagnosztizálásához közölt ajánlást³¹. Az IBM kritériumrendszerét 1987-ben először Calabrese javasolta, majd 1991-ben Dalakas publikálta^{21;27}. A jelenleg alkalmazott Grigg kritériumok (1995) alapján definitív IBM-ről beszélünk, amennyiben az izombiopszia diagnosztikus értékű függetlenül az egyéb tünetektől⁴⁵. Ha az izombiopsziás lelet nem meríti ki az IBM kritériumrendszerét (mononukleáris sejtes infiltráció nem nekrotikus izomrostokkal illetve vakuolizált izomrostok és intracelluláris béta-amyloid depozitumok vagy 15-18 nm-es tubulofilamentumok, páros helikális rostok-foszforilált tau), lehetséges IBM, ha a karakterisztikus klinikai tünetek és laboreltérések jelen vannak. Az IBM megkülönböztetésének kritériumait azért dolgozták ki, mert ez a típus nem jól reagál az immunszuppresszív terápiára, illetve külön entitásként kell kezelni klinikai vizsgálatokban⁴⁵.

A juvenilis myositisek diagnosztizálásánál is Bohan és Peter klasszifikációs rendszerét használják, ezért gyermekreumatológusok revideálták a kritériumokat erre a csoportra vonatkozóan (juvenilis dermatomyositis network) is.

Az Európai Neuromuscularis Központ (ENMC) 2003-ban tartott kongresszusán Hoogendijk és Mitsui javaslata alapján a biopszia értékeléseinek szempontjait is módosították, illetve ezek alapján két újabb IIM alcsoportot javasoltak:

- nem specifikus myositis (A mintákban nem specifikus perimysialis/perivascularis infiltrátumok vannak jelen egyéb PM/DM-re diagnosztikus biopsziás jelek hiányában)
- immun-mediált nekrotizáló myopathia (gyulladásos infiltráció hiánya jellemzi)⁵⁵.

Az ENMC résztvevői tehát javasolták a korábbi klasszifikációs rendszerek felülvizsgálatát az egyéb betegségek kizárására, illetve releváns információk bevonását, amelyek segítik a pathomechanizmus megértését és a klinikai vizsgálatokban való összehasonlítását⁵⁵.

Mára már többé-kevésbé jól ismert a betegség patomechanizmusa, de a klinikus sok esetben szembesül a klinikus azzal, hogy a klinikai tünetek szélesebb spektrumú betegséget igazolnak. Ezekben az esetekben, ha a tünetek megfelelnek más autoimmun betegségnek is (RA, SLE, SSc, SS) több betegség együttes fennállása, overlap szindróma áll fenn, ezekben az esetekben a betegség többnyire jelentősebb belszervi tünetekkel, makacsabb lefolyással jár. Az utóbbi években több szerző igazolta, hogy a myositis és társuló autoimmun betegségek, az ún. overlap szindrómák diagnosztizálására legpontosabb a szerológiai módszer. Betegségspecifikus (karakterisztikus) autoantitestek jelenléte korán jelezheti az overlap betegséget, figyelmeztetve a klinikust a szükséges szorosabb követésre és agresszívabb terápia szükségességére. Munkánkban a klinikánkon gondozott myositises betegcsoport adatait vizsgáltuk a fenti szempontok szerint. Kimutattuk, hogy eseteinkben is megfigyelhető a klasszikus kritériumtünetek mellett a karakterisztikus autoantitest pozitivitás és betegeinknél is egyértelműen azonosítható volt egy overlap klinikai tünettel még nem rendelkező, de már autoantitest pozitív betegcsoport. 1975 óta új klinikoszerológiai klasszifikációs kritériumrendszer kidolgozása van folyamatban tekintettel az MSA-k felfedezésére, de ezek még nem alkalmazottak széles körben^{63;96}. A korábban megalkotott Peter és Bohan szerinti klinikai tüneteken alapuló klasszifikációs rendszerhez a későbbiekben leírt MSA-kat figyelembe vevő klinikoszerológiai csoportosítás tette lehetővé a betegséglefolyás pontosabb prognosztizálását, és az immunszuppresszív kezelés várható hatásosságának pontosabb megítélését. Az MSA-k kimutatásával jelentősen nőtt az overlap myositisek közé sorolható betegek száma egyes tanulmányok, mint pl. Troyanov és mtsai közlése alapján és prediktív értékűnek bizonyult

társuló overlap betegség kialakulására tekintettel illetve prognosztikai értékű a terápiára való reagálás és betegségfolyás tekintetében¹⁰¹. A Koenig és mtsai által készített tanulmány alapján amennyiben a myositises betegeket az új klinikoszerológiai klasszifikáció alapján sorolták be, a PM bizonyult a legritkábban előforduló alcsoportnak, mintegy 7%-nak, illetve az OM-ek a leggyakrabban előfordulónak mintegy 82%-ban.

1.2 Klasszifikáció és diagnózis

I. Bohan és Peter klasszifikációs rendszer

1. primer polymyositis
2. primer dermatomyositis
3. egyéb kötőszöveti betegséggel társult myositisek
4. tumor asszociált myositisek
5. juvenilis polymyositis, dermatomyositis

II. Módosított Bohan és Peter klasszifikáció

1. primer polymyositis
2. primer dermatomyositis
3. overlap myositis legalább egy társuló klinikai overlap jelenséggel^a
4. tumor asszociált myositis legalább egy társult paraneopláziás jelenséggel^b
5. juvenilis polymyositis, dermatomyositis

III. Klinikoszerológiai klasszifikáció

1. primer polymyositis
2. primer dermatomyositis
3. overlap myositis: legalább egy overlap tulajdonság illetve autoantitest jelen van^c
4. tumor asszociált myositisek (CAM): paraneopláziás tulajdonságokkal és myositis asszociált vagy anti Mi-2 autoantitest nincs jelen
5. juvenilis polymyositis, dermatomyositis
6. zárványtestes myositis
7. Kevert formák (eosinophil, myositis ossificans, focalis, óriássejtes, amyopathiás dermatomyositis)

a) Overlap tulajdonságok: sclerodactylia, MCP ízületektől proximális scleroderma, calcinosis, nyelöcső, vékonybél hipomotilitás, tüdőérintettség (DLCO<70%-a a normal prediktív értéknek, restriktív ventilációs zavar, és/vagy mellkasrtg-nel, HRCT-vel igazolt ILD), discoid lupus, anti DNS autoantitest jelenléte és hipokomplementaemia, 4 v. több az SLE 11 ACR kritériuma közül és antifoszfolipid szindróma

b) Tumor asszociált myositis kritériumai: tumor 3 éven belül a myositis diagnózisától számítva, overlap tulajdonság hiánya illetve amennyiben a tumor szanálódott, a myositis is gyógyult,

c) Myositis asszociált autoantitestek-szisztémás sclerosis asszociált autoantitestek (centromer fehérje, DNA topoisomerase I, RNA polymerase III, and Th/To), U1RNP, U2RNP, U3RNP, U5RNP, PM-Scl, Ku, anti-SRP és nucleoporinok.

A Bohan és Peter kritériumrendszert követve a következők alapján állítottuk fel a diagnózist:

- szimmetrikus proximális izomgyengeség
- szérum necroenzim emelkedés (CK, LDH, aldoláz, GOT, GPT)
- Klasszikus EMG triász (rövid, alacsony amplitúdójú polifázisos motoros potenciálok, fibrilláció, fokozott insertiós aktivitás)
- izombiopszia tipikus hisztopathológiai jellegzetességekkel (degeneráció, regeneráció, nekrozis, gyulladásos mononukleáris sejtek, fagocitózis)
- karakterisztikus bőrtünetek (DM esetén)

A PM diagnózisa definitív amennyiben 4 kritérium jelen van, valószínű amennyiben 3 kritérium van jelen, és lehetséges 2 kritérium jelenléte esetén. A DM diagnózisa definitív amennyiben 3 kritérium illetve bőrtünet jelen van, valószínű, ha 2 kritérium és bőrtünet jelen van illetve lehetséges ha egy kritérium és bőrtünet jelen van¹⁴.

Az IIM-es betegek a betegség hosszútávú kimenetele alapján legalább 4 csoportba sorolhatóak:

1. Teljes remisszió
2. Monofázisos lefolyásúnak tekintettük a betegséget, amennyiben egyetlen epizód zajlott és tartós remissziót sikerült elérni, illetve a betegség indulása után 24 hónappal is inaktív volt a beteg immunszuppresszív terápia mellett vagy anélkül
3. Remittáló, amennyiben a betegnek több mint egy epizódja volt és a relapsusok között sikerült remissziót elérni. A relapsust úgy definiáltuk mint a betegség reaktivációját legalább 6 hónapos remissziós epizódot követően.
4. Krónikus progresszív lefolyású volt a betegség, amennyiben a diagnózis után 24 hónappal sem sikerült remissziót elérni az alkalmazott immunszuppresszív terápia mellett.

Refrakternek véleményeztük a betegséget abban az esetben, amikor adekvát dózisú kortikoszteroid terápia (1 mg/ttkg) mellett 3 hónap alatt nem jött létre remisszió.

A betegség aktivitását a szérumban a necroenzimek emelkedése (CK, LDH), a típusos bőrtünetek jelenléte, a proximális izmok MMT-vel igazolt csökkent ereje alapján állapítottuk meg illetve a dermatomyositis-re karakterisztikus bőrtünetek jelenléte esetén.

A remissziót a szérumban a necroenzimek értékének normalizálódása, a bőrtünetek eltűnése, és izomerő normalizációja alapján állapítottuk meg (MMT)

1.3 Autoantitestek

Autoantitestek a myositis betegek 66%-ában vannak jelen irodalmi adatok szerint (1. ábra) ⁶³. Ezek két csoportba oszthatók; myositis specifikus (MSA) és asszociált antitestek (MAA). Az MSA-k csak myositis betegekben fordulnak elő, az MAA-k pedig egyéb, myositishez társuló overlap szisztémás autoimmun betegségben. MSA a myositis betegek 20-30%-ában fordul elő⁶³. Ezeknek az autoantitesteknek a célpontjai citoplazmatikus aminoacyl transzfer ribonukleinsav (tRNS) szintetázok, melyek a proteinszintézisben játszanak szerepet illetve nukleáris és nukleoláris antigének. Az MSA-k jellegzetes klinikai tünetekkel társulnak, illetve prediktív értékűek a betegség lefolyásra, prognózisra nézve, ezért hasznosak lehetnek a myositis betegek diagnosztikájában és klasszifikációjában és prognosztikájában. A MSA-ek hónapokkal a myositis diagnózisa előtt megjelenhetnek, szintjük változik a betegség aktivitásával, és a betegség komplett remissziójával el is tűnhetnek (1. táblázat)⁶³. A MSA-ek alcsoportjait a következőkben ismertetjük.

1.3.1 Antiszinetáz autoantitestek

Az anti aminoacyl-transzfer RNS ellen irányuló antitestek közül újabban megkülönböztetjük a fehérje, illetve RNS rész ellen irányuló antitesteket, a leggyakrabban előforduló az anti-hisztidil-tRNS szintetáz (anti Jo-1) elleni antitest, mely kb. 15-25%-ban fordul elő a primer myositises betegcsoportban. Egy dán vizsgálat szerint IIM-ben szenvedő betegek 20-30%-ában van jelen és aránya még magasabb az overlap myositises betegekben⁶³. IBM-es betegek szérumában gyakorlatilag alig mutatható ki. Irodalmi adatok alapján összesen legalább húsz új anti-transfer RNS szintetázról tudunk jelenleg, de egyes tanulmányok immunoblot vizsgálattal még nem azonosított antitestekre utalnak myositises betegekben, ezek további vizsgálata szükséges. Az MSA-k jelenléte alapján karakterizálható a myositises betegek egy alcsoportja, az antiszinetáz szindrómás betegek, ahol a proximális izomérntettséghez nem erozív polyarthritis, Raynaud szindróma, intersticiális tüdőbetegség, mechanikus kéz, láb egyaránt társulnak^{49;63}. A többi autoantitest ritkábban így az anti-treonil (PL-7), alanil- (PL-12) 3-4%-ban, a glicil- (EJ), izoleucil- (OJ), aszparaginil-tRNS (anti-KS), 2 %-ban fordul elő myositises betegekben, illetve még ritkábban a hetedik az anti-tirozil-tRNS (YRS) szintetáz elleni antitest. Az anti-fenilalanil-tRNS (Zo) elleni antitestet először Betteridge és mtsai azonosították egy PM-es beteg szérumában mint a 8. antiszinetáz elleni autoantitestet. Ebben a betegben klinikai tünetként társuló nem specifikus intersticiális pneumonia volt jelen¹⁰. Emellett közöltek olyan anti Jo-1 pozitív eseteket, akikben csak intersticiális tüdőbetegség volt jelen myositis nélkül illetve a myositis nélküli intersticiális tüdőbetegséghez társulhatnak az anti-KS, anti-OJ, anti PL-12 elleni autoantitestek⁸⁶.

1.3.2 Signal recognition particle (SRP)

A szignál recognition particle (SRP) egy 6 fehérjéből álló fehérje-RNS komplex ellen termelődnek, mely az újonnan szintetizált fehérjék endoplazmatikus retikulumba szállításáért felelősek⁹⁴. Ezen antitestek a betegek 4%-ában mutathatók ki⁹⁴. Ennek az antitestnek a jelenlétével társuló klinikai tulajdonságok változóak, általában akut kezdetű betegséggel, cardialis érintettséggel és általában terápiára refrakter és magas mortalitással jár⁶³. Az anti-SRP pozitív betegekben lényegesen ritkább a tüdőfibrosis, arthritis és Raynaud jelenség előfordulása. Egy újabb közlésnek megfelelően immunmediált nekrotizáló myopathiával társul, mely szövettanilag izomrost necrosissal társul myophagiával vagy anélkül illetve immunhisztokémiai vizsgálatokkal MAC depozíció csak az izomrostokban látható, a kapillárisokban nem⁵¹. A myositisre jellemző típusos hisztopathológiai tulajdonságok, HLA-ABC antigének jelenléte és gyulladásos mononukleáris infiltratio nincs jelen⁵¹.

1.3.3 Mi-2

Az anti Mi-2 antitest egy peptidkomplex, a nukleáris helikáz, ATP-áz ellen irányul. Általában akut kezdetű DM-szel társul, gyakrabban fordul elő dysphagia, kortikoszteroidokra jól reagál és jó a prognózisa is. Az IIM-ben szenvedő betegek 5-15%-ában mutatható ki^{52;63}.

1.3.4 Anti SAE

Betteridge és mtsai 44 myositises, 190 beteg kontroll és 40 egészséges kontroll szérumban fehérje és RNS immunprecipitációval (IPP) határozták meg az autoantitestek specificitását. Összesen 20 DM-ben szenvedő betegből kettőben sikerült azonosítani egy 40 ill. 90 kD molekulásúlyú polipeptidet, mely a small ubiquitin-like modifier 1 activating enzim (SUMO-1) A alegység (SAE1 40kD) illetve B alegysége (SAE2 90kD) ellen irányul. A sejtmagban egy 4 tagból álló, a fehérjék „sumoylatiójában” szerepet játszó enzimkaskád elemei a célantigének^{10;11}. A sumoylatio lényege az intracelluláris jelátvitelben, citoplazma-sejtmag közötti transzportban szerepet játszó target fehérjék (proteinkinázok, transzkripciós faktorok) stabil konjugátumának képzése. Az anti-SAE kizárólag felnőttkori DM-ben fordul elő, sem egyéb betegségben, sem egészséges kontrollokban nem volt kimutatható. Klinikailag ezekben a betegekben nem specifikus intersticiális pneumonia, szisztémás tünetek (dysphagia), Gottron jel és periunguális erythema, súlyos bőrtünetek gyakrabban fordultak elő az anti SAE negatívokhoz viszonyítva, a myositis ezekhez a tünetekhez képest csak hónapokkal később jelentkezett. Összehasonlítva a Mi-2 pozitív DM-es betegekkel, a bőrtünetek jellegében és súlyosságában nem volt különbség, viszont kapillármikroszkópos vizsgálattal az anti SAE pozitív betegekben tárgult kapillárisok voltak láthatóak¹¹. Az AOMIC (Adult-Onset Myositis Immunogenetic Collaboration) vizsgálat keretében 266 betegből 11-ben fordult elő anti SAE antitest (8,4%), szintén kizárólag DM-es betegekben¹¹. Mindez azt sugallja, hogy az anti SAE egy másik DM specifikus MSA, melyhez saját klinikai fenotípus társul, és fontos prognosztikai marker lehet azokban a betegekben, akiknél a betegség klinikailag amyopathiás DM képében jelentkezik. Az anti SAE autoantitest jelenléte szignifikáns összefüggést mutat a HLA-DRB1*04-DQA1*03-DQB1*03 haplotípussal¹¹.

1.3.5 CADM-140

Sato és mtsai írtak le egy 140 kD molekulásúlyú citoplazmatikus fehérje (RNS helikáz) ellen termelődő autoantitestet, felnőtt japán myositises betegekben, amelyet CADM-140-nek neveztek el. A kórformára klinikailag amyopathiás DM és intersticiális pneumonia jellemző. Az autoantigén a melanoma-differentiation-associated gene 5 (MDA-5) által kódolt RNS helikáz⁸⁸. A CADM-140 antitest egyéb kötőszöveti betegségekben, idiopathiás pulmonáris fibrózisban nem fordult elő, és egyértelműen rapidabb, progresszív intersticiális tüdőbetegséggel társult, mint azokban a DM-es betegekben akikben ez az autoantitest nem fordult elő⁸⁷.

1.3.6 Anti p155/p140

Az anti-p155/p140 kD antigén elleni autoantitest juvenilis és felnőttkori DM-ben, tumor asszociált myositisekben fordul elő, melyet eddig autoantitest negatívnak gondoltunk, a bőrtünetek gyakoribb és súlyosabb előfordulása mellett. Igazolták, hogy mind felnőttkori és juvenilis DM-ben az autoantitestek célpontja ugyanaz az antigén, a transzkripciós intermedier faktor 1- γ (TIF1- γ), mely egy nukleáris fehérje, és a géntranszkripcióban van szerepe. A Chinoy és mtsai által vizsgált kohorszban a CAM kialakulásának a rizikója jelentősen fokozott volt a p155/p140 pozitív betegekben (OR: 23.2 (CI: 6.1-84.5), $p=0.0009$)²². Gunawardena és mtsai vizsgálták 116 juvenilis myositises betegben az antitest előfordulását és a klinikai tünetekkel való összefüggést. A betegek 23%-ában fordult elő, ebből egy esetben scleromyositist diagnosztizáltak. Két esetben anti Mi-2 pozitivitást találtak, és egy esetben igazolták anti Ku antitest jelenlétét is⁴⁶.

Ezekben a betegekben az anti p155/140 negatív betegekhez viszonyítva jelentősen súlyosabb bőrérzékenység, ulceráció, oedema volt megfigyelhető. Összehasonlításként felnőttkori DM-es betegek 30 %-ában fordult elő ez az autoantitest, míg primer PM-ben, SLE-ben, SSc-ben és egészséges felnőttekben nem volt kimutatható. Targoff és mtsai klinikailag szignifikáns összefüggést találtak ennek az autoantitestnek a jelenléte és a HLA-DQA1*0301 allél között ⁹⁵.

1.3.7 ANTI MJ/p140

Oddis és mtsai azonosították az anti MJ/p140 antitestet, ennek célpontja egy nukleáris matrix fehérje, az NXP-2. Főleg juvenilis DM-ben fordul elő és az USA-ban illetve Argentínában észlelték. Klinikailag súlyos DM jellemzi krónikus illetve policiklusos lefolyással, néha vasculitissel is társul ⁴⁶.

1.3.8 Myositis asszociált autoantitestek

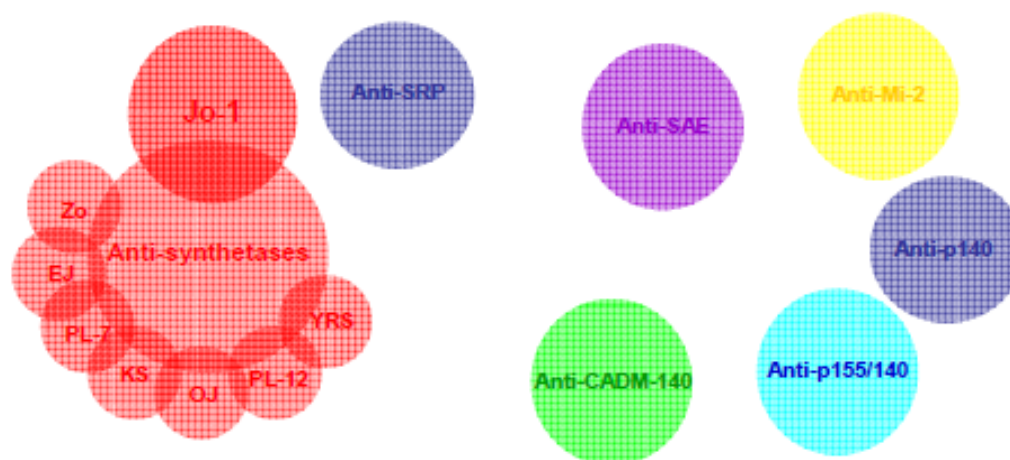
Az MSA-kal szemben a myositis asszociált autoantitestek (MAA) gyakran jelen vannak nem myositises betegek szérumában is. Leggyakoribb az anti-Ro antitest, 17%-ban mutatható ki myositises betegekben^{4;63}. Az Ro52 alegység elleni antitest 25%-ban mutatható ki myositises betegek szérumában és 58%-ban anti Jo-1 pozitív betegekben^{41;85}. A legfontosabb MAA a PM/ScI nukleoláris lokalizációjú komplex ellen termelődő autoantitest, illetve a Ku antigén elleni antitest, valamint a snRNP és RoRNP. Ezek főleg scleromyositisben és egyéb kötőszöveti betegséggel társult myositisben fordulnak elő (1. táblázat) ⁶³.

1. Táblázat: Myositis specifikus autoantitestek idiopathiás inflammatorikus myopathiákban

<i>Autoantitestek</i>	<i>Target autoantigének</i>	<i>Az autoantigén funkciója</i>	<i>Klinikai fenotípus</i>
<i>Anti-ARS</i>	tRNA szintetáz	Intracitoplazmatikus fehérje szintézis	ASS, myositis, ILD, mechanikus kéz, arthritis, láz, Raynaud jelenség
<i>Anti-Jo-1</i>	Hisztidil		
<i>Anti-PL-7</i>	Treonil		
<i>Anti-PL-12</i>	Alanil		
<i>Anti-EJ</i>	Glicil		
<i>Anti-OJ</i>	Isoleucil		
<i>Anti-KS</i>	Asparaginil		
<i>Anti-Zo</i>	Fenilalanil		
<i>Anti-YRS</i>	Tirozil		
<i>Anti-SRP</i>	SRP 6 PP és RNP 7SLRNA	Intracitoplazmatikus fehérje transzlokáció (ER)	Súlyos necrotizáló myopathia
<i>Anti-Mi-2</i>	Helikáz, NuRD komplex fehérje része	Nukleáris transzkripció	Felnőtt és juvenilis DM súlyos bőrtünettel
<i>Anti-p155/140</i>	p155-TIF1 gamma	Nukleáris transzkripció, sejtdifferenciáció	Felnőttkori és juvenilis DM súlyos bőrtünetekkel
<i>Anti-MJ</i>	NXP-2	Nukleáris transzkripció	CAM
<i>Anti-p140</i>	P140 (NXP-2)	-	Juvenilis DM
<i>Anti-SAE</i>	SAE	Nukleáris transzkripciós faktorok, poszttranszlációs modifikáció	Felnőttkori DM, ADM
<i>Anti-CADM-140</i>	RNS helikáz	innate immunitás vírusinfekciókkal szemben	CADM, intersticiális pneumonia
<i>Anti-PMS1</i>	PMS1	DNS repair enzim	Specifikus fenotípus még nem került leírásra

ARS-; ASS-antisztetáz szindróma; ADM-amyopathiás dermatomyositis; CADM-140-klinikailag amyopathiás dermatomyositis antigén; CAM-tumor asszociált myositis; DM-dermatomyositis; DNS-dezoxiribonukleinsav; ER-endoplazmatikus retikulum; ILD-intersticiális tüdőbetegség; NuRD-nukleosoma remodelling hiszton deacetyláz; NXP-2-nuclear matrix protein 2; tRNA-transzfer ribonukleinsav; PP-poli-peptid; RNP-ribonukloprotein; SAE-small-ubiquitin-like modifier activating enzyme; SRP-signal recognition particulum; TIF-1-transzkriptiós intermedier-faktor-1-gamma

1. Ábra: Myositis specifikus autoantitestek idiopathiás inflammatorikus myopathiákban



1.4 Etiológia

A myositisek etiológiájáról keveset tudunk: hormonális, környezeti tényezők, génpolimorfizmusok, foetomaternalis microchimerizmus együttese áll a háttérben. Virális infekciók indukálhatják a betegséget, habár az eddigi kísérletek vírus izolálásra az izomszövetből nem jártak sikerrel. Prediszponáló genetikai faktorok kerülnek egyre inkább előtérbe az utóbbi időben, ebben HLA és nem HLA génpolimorfizmusok egyaránt szerepet játszanak. Kaukázusi betegeken végzett vizsgálatok során a HLA DRB1*0301 és HLA DQA1*0501 allélek jelenléte bizonyult fogékonysági tényezőnek⁶³. A Chinoy és mtsai által jelenleg végzett vizsgálatok bebizonyították, hogy mind a klinikai fenotípus és MSA jelenléte erős immunogenetikai asszociációt mutatnak^{23;42;54}.

1.5 Patomechanizmus

A myositisek patomechanizmusa még tisztázatlan, a klinikai, hisztopatológiai tulajdonságok, autoantitest profilok különböző mechanizmusokat sugallnak, melyek szerepet játszanak a myositisek különböző alcsoportjainak kialakulásában. DM-ben a gyulladásos infiltrátum T-helper 2 (Th2) típusú citokineket termelő CD4+ T-lymphocytákat, makrofágokat, dendritikus sejteket tartalmaz, főleg perivascularisan és perimyoeálisan. A legkorábbi esemény a pathogenezisben a komplement kaszkád aktivációja, komplement depozíció, lytikus membrán attack komplex (MAC) képzésén keresztül vezet mikroangiopátiához, az endothel sejtek károsodásához, kapillárisvesztéshez. PM-ben az MHC-I-et expresszáló izomrostokat Th1 típusú citokineket termelő CD8+ T-lymphocyták, makrofágok, dendritikus sejtek infiltrálják endomyoeálisan, mely főleg a perforin dependens úton keresztül izomrost nekrozishoz vezet. IBM-ben két párhuzamos egy degeneratív illetve egy citotoxikus T-sejt mediálta folyamat vezet az alapbetegséghez.

A MSA-ek szerepe az izompusztulásban nem teljesen tisztázott, de előfordulásuk speciális klinikai tünetekkel társul. Az anti Jo-1 antitest jelenléte szorosan összefügg az antiszintetáz szindrómával. A tény, hogy az anti Jo-1 antitest elsősorban PM-es betegekben fordul elő és a szérumszintje korrelál a betegség aktivitásával azt sugallja, hogy ez az autoantitest jelentős szerepet játszik a PM patomechanizmusában.

Jól ismert, hogy a proinflammatorikus citokinek, így a tumor necrosis factor α (TNF- α) és interleukin-1 (IL-1) fontos szerepet játszanak számos autoimmun betegség, köztük az RA és SLE folyamatában. A különböző citokinek szerepe az IIM-ben nem teljesen tisztázott. Az izombiopsziás minták immunhisztokémiai vizsgálata demonstrálta az IL-1 expressziót a mononukleáris és endothel sejteken, illetve TNF- α pozitív makrofágok és lymphocyták

jelenlétét az endomysiumban és perivascularisan⁶⁴. A transzformáló növekedés faktor β (TGF- β) - melynek antiinflammatorikus és fibrogenezist fokozó hatása van - fokozott expressziója is megfigyelhető myositises betegek izombiopsziás mintáiban⁶⁴.

1.6 Epidemiológia

A PM és DM ritka betegség, a prevalenciára és incidenciára irányuló vizsgálatok limitáltak. A közölt incidencia 2-8 eset/1.000.000 lakosra vonatkoztatva évente¹⁷, amely függ a használt klasszifikációs rendszertől illetve etnikai, geográfiai különbségektől. Összességében az újabb adatok azt sugallják, hogy a myositis incidenciája nő, mely egyrészt tulajdonítható a betegséggel kapcsolatos fokozódó ismeretanyagnak, illetve az újabb labordiagnosztikai lehetőségeknek.

Az előfordulást tekintve a betegségeloszlás a DM-et tekintve bimodális, egyrészt 5-15 illetve 45 és 65 éves kor között jelentkezik, a PM főleg 45-65 éves kor között. A nő:férfi arány 2:1-hez, bár minden alcsoportban nemi különbségek okozta differenciák következtében változó, így a CAM-ben 1:2, juvenilisben 1:1, overlap myositisben 9:1, míg IBM-ben 1:2^{17;17;77}. Az IBM a legritkábban fordul elő 2,2-4,9 eset/1.000.000 főre vonatkoztatva évente férfi predomanciával⁷.

1.7 Klinikai manifestációk

1.7.1 Vázizomzat

Tipikus klinikai tünet a proximális, szimmetrikus izomgyengeség, mely lehet subakut, hetek alatt kialakuló, ritkán akut inkább DM-ben. Myalgia gyakori, de a jelentős izomfájdalom ritka. A betegek gyakran panaszkodnak a mindennapi életvitelhez szükséges mozgásokkal (székből való felállás, tárgyak felemelése, fésűlködés) kapcsolatos nehézségekről. A finom motoros mozgások (írás, gombolkozás) általában csak a betegség késői szakaszában károsodottak, de IBM-ben már korán jelentkezhetnek a distalis izomcsoport érintettsége következtében¹⁷. Nyelészavar, regurgitáció, aspiráció előfordulhatnak az oropharyngeális és légzőizom érintettsége következtében. A progresszív betegség az érintett izmok fibrózisához, atrófiájához, kontraktúrához vezet.

1.7.2 Szisztémás és extramuscularis manifestációk

Szisztémás és extramuszkuláris tünetek gyakoriak myositises betegekben: láz, fogyás, nem erozív polyarthrititis, vasculitis. A szívizomzatban zajló gyulladásos folyamatok (myocarditis, coronaritis) következtében dilatatív cardiomyopathia, pangásos szívelégtelenség, vezetési zavarok, aritmia alakulhatnak ki.

1.7.3 Bőrtünetek

A DM-es betegek a tipikus bőrtünetek alapján különíthetők el a PM-es betegektől. A legjellegzetesebb bőrjelenség a heliotrop rash periorbitális oedemával, a betegek kb.

25%-ban van jelen és hónapokkal, évekkel megelőzheti az izomtűnetek jelentkezését. Ez igen specifikus DM-re, egyéb kötőszöveti betegségben nem észlelhető. Poikiloderma, arcerythema, lineáris extensor erythema, erythroderma, livedo reticularis, bőrluceratio, periunguális teleangiectasia, alopecia, lipodystrophia (10%-ban főleg juvenilis esetekben), acanthosis nigricans szintén előfordulnak. Az esetek 90%-ában észlelhető Gottron papula és jel az MCP, PIP ízületek fesztő felszínén. Szintén gyakori a fotoszenzitív erythema a térdek fesztő felszínén, könyökön, arcon, nyakon, mellkason, ez a betegek 40%-ában észlelhető (sál-jel, V-jel), főleg Mi-2 pozitív DM-ben¹⁷. Raynaud jelenség a betegek 35%-ában fordul elő³³. Calcinosis elsősorban juvenilis DM-ben fordul elő, de felnőtt DM-ben is jelen lehet, fekély kialakulásához vezethet, gyakran terápiareszisztens. Mechanikus kéz szintén jelen lehet, amikor jellegzetes hyperkeratotikus, heges fissurák alakulnak ki, főleg az ujjak radialis oldalán³².

1.7.4 Pulmonalis manifestációk

A pulmonalis manifestáció létrejöhet primeren illetve légzőizom gyengeség következtében másodlagosan. Myositisben a következő pulmonáris manifestációk lehetnek jelen: légzőizom gyengeség, interstitiális pneumonitis vagy immunmediált alveolitis, aspirációs pneumonia, gyógyszer-indukált pneumonitis. A pulmonalis komplikációk fő okai a morbiditásnak és mortalitásnak^{65;69;69}.

1.7.4.1 Aspirációs pneumonia

Ismétlődő aspirációs pneumonia a leggyakoribb pulmonalis komplikáció, a betegek 5-20%-ában fordul elő. Úgy mint más izomgyengeséggel járó betegségben az aspirációs

pneumonia kialakulásában a pharyngeális izomzat gyengesége, illetve a károsodott clearance mechanizmus egyaránt szerepet játszik. Ezeknek a betegeknek általában rosszabb a prognózisa, illetve magas a mortalitása.

1.7.4.2 Intersticiális tüdőbetegség

1956-ban Mills és Matthews közölte az első DM-szel asszociált intersticiális tüdőbetegséggel járó (ILD) eseteket. Az első leírás óta az összefüggés a myositis és ILD között jól ismert, és a myositises betegek magas mortalitásáért felelős⁶⁸. Prospektív vizsgálatok eddig nem születtek myositises betegekben az ILD incidenciájának meghatározására⁴⁰. Korábbi keresztmetszeti vizsgálatokban a klinikai, radiológiai, funkcionális vagy patológiai kritériumok használatától függően 5-46%-nak bizonyult a myositises betegekben az ILD előfordulási gyakorisága³⁸. A variabilitás valószínűleg az egységes diagnosztikai kritériumok hiányának, a betegség különböző stádiumainak és a különböző diagnosztikai módszerek, magas felbontású CT (HRCT), bronchoalveoláris lavage (BAL) eltérő érzékenységének köszönhető. A klinikai tünetek alapján 3 különböző megjelenési formája lehet az ILD-nek:

1. akut kezdetű (Hamman-Rich betegség)
2. lassú progresszív
3. aszimptomatikus.

Általában a DM-hez társuló formáknak rosszabb a prognózisa és kortikoszteroid terápiára refrakterek⁴³. Szintén leírtak agresszív lefolyású, fatális kimenetelű ILD-t amyopathiás DM-ben⁸⁶. A légzésfunkciós vizsgálatok tipikusan restriktív ventilációs zavart jeleznek csökkent reziduális tüdőterfogatokkal, csökkent FEV1, értékekkel illetve normális vagy csökkent FEV1/VC arányokkal és csökkent CO diffúziós kapacitással

(DLCO). Normális mellkasröntgen leletet kapunk a biopsziával igazolt ILD-s betegek 10%-ában, így a mellkasröntgen nem elég szenzitív a korai elváltozások diagnosztizálására. A HRCT sokkal érzékenyebb, nemcsak az ILD diagnózisát tekintve, hanem a tüdőérintettség súlyosságát és kiterjedését illetően is, illetve az akut gyulladásos és fibrotikus eltérések elkülönítésére³. A BAL biztonságos, nem invazív és a betegek által is jól tolerálható beavatkozás. Hasznos az ILD egyéb eredetének tisztázására is, így infekció, gyógyszer indukálta pneumonitis, sarcoidosis kizárására.

A BAL cytologia alapján az ILD-nek 4 fő altípusát különíthetjük el az American és European Respiratory Thoracic Society osztályozása alapján: a bronchiolitis obliterans és szervülő pneumonia (BOOP), diffúz alveoláris károsodás (DAD), szokványos interstitiális pneumonia (UIP), nem specifikus interstitiális pneumonia (NSIP). IIM-kban leggyakrabban ez utóbbi altípus fordul elő, illetve más kötőszöveti betegségek közül sclerodermában is^{38;93}.

A terápiára adott válasz függ a gyulladás illetve fibrosis arányától, valamint korrelál a különböző hisztopatológiai altípusokkal. A BOOP jól reagál kortikoszteroidra, a másik három altípus kevésbé, és rosszabb a prognózis is. Rossz prognosztikai faktorok a következők: Hamman-Rich betegség, alacsony CK szint, alacsony diffúziós kapacitás, BAL neutrophil cytologia. A nyílt tüdőbiopszia nem terjedt el rutinszerűen a myositishez társuló ILD diagnosztikájában, tekintettel a potenciális veszélyeire, illetve arra, hogy a hisztopatológiai altípus ismerete érdemben a terápián nem változtat. Korábbi tanulmányoknak megfelelően bizonyos HRCT mintázatok jól korrelálnak a nyílt tüdőbiopszia eredményével. Egy retrospektív vizsgálatban 37 különböző kötőszöveti beteg 54 mintájában a leggyakrabban az NSIP mintázat fordult elő⁹³. A 13 myositises beteg több mintájában egyszerre több altípus jelenléte is kimutatható volt szövettanilag⁹³. Idiopáthiás pulmonáris fibrózisban a BAL folyadékban található lymphocyták kedvező, míg az ebben

található eozinofilek illetve neutrofil leukocyták rossz prognózisra utalnak⁶⁸. Még nem teljesen tisztázott, hogy a myositisben észlelt tüdőérintettség a patomechanizmust tekintve megfelel-e az idiopátiás pulmonáris fibrosisban észlelteknél vagy hasonló immunológiai eltérések állnak a háttérben mint az izom- illetve a bőrtünetek háttérében. Az MSA-knak jelentős szerepe van a betegség kialakulásában és meghatározó a betegséglefolást tekintve a tüdő, bőr- és izomszövetben.

A legerősebb prediktív faktor az ILD kialakulására myositises betegekben a különböző aminoacyl-tRNS szintetázok elleni antitestek jelenléte a szérumban⁴⁹. Erős asszociációt írtak le az anti Jo-1 autoantitest jelenléte és az ILD kialakulása között, a Jo-1 pozitív betegek több mint 70%-ában fordul elő tüdőérintettség^{38;61}. Az anti Jo-1 és anti Ro-52 kettős pozitív betegek esetében a szérumban a TNF α /IL-10 arány magasabbnak bizonyult, ennek háttérében olyan genetikai faktorok állhatnak, melyek magyarázhatják ezekben a betegekben a súlyosabb lefolyású tüdőérintettséget⁴⁸. A myositises betegekben kapillármikroszkóppal észlelt mikroangiopáthia szintén utalhat súlyos pulmonalis érintettségre és rossz prognózisra^{66;98}. Ennek következtében ezeknek a betegeknek a prognózisa is rosszabb mivel a terápiára kevésbé reagálnak. Ezért fontos ennek a betegcsoportnak a korai felismerése, hatásos kezelése és ezáltal az irreverzibilis tüdőkárosodás megelőzése.

1.8 Terápia

Az IIM-ek kezelésében jelenleg elfogadott terapia a kortikoszteroidok alkalmazása egyéb másodikvonalsbeli immunszuppresszív illetve -moduláns terápival vagy monoterápiában. Az alkalmazott immunszuppresszív gyógyszerek optimális dózisa és terapia tartama empirikus, placebokontrollált vizsgálatok kortikoszteroidok alkalmazásával nem történtek korábban. A kezdeti ajánlott dózis 1-2 mg/kg methylprednisolon naponta 6-8 hétig, majd fokozatos leépítéssel illetve a laborparaméterek javulásától függően. A myositises betegek közel 30%-a nem reagál kortikoszteroid monoterápiára, illetve nagy számú betegben jelentkeznek mellékhatások²⁵. Számos immunszuppresszív gyógyszer elérhető a myositisek terápiájában a remisszió fenntartására (azathioprin, methotrexate, cyclophosphamide, cyclosporin A). A myositises betegekben észlelhető ILD optimális terápiája nem ismert, szintén empirikus úton történik, kontrollált vizsgálatok nem történtek. Szimptomatikus progresszív esetekben a leggyakrabban használt kombinációk első vonalsban per os methylprednisolon, kortikoszteroid refrakter esetekben pedig második vonalsbeli terápiaként pulzus ciklofoszfamid adható iv (750-1000 mg/m²), vagy per os cyclosporine-A (3-5 mg/ttkg), illetve azathioprin (2-3 mg/kg) adagban per os 6-12 hónapig terápias válastól függően. A fent alkalmazott terápiákra refrakter, progresszív esetekben az eddigi immunszuppresszív terapia intravénás immunoglobulin adásával egészíthető ki havi 0,4-1 g/ttkg dózisban. Újabb vizsgálatok azt sugallják, hogy a tacrolimus szintén hatásos az ILD kezelésében⁹¹. A myositisekben alkalmazott TNF- α gátlók hatásosságáról néhány esetet közöltek^{34;62;97}. Arra vonatkozóan, hogy ezen betegek esetében társuló ILD lett volna, nincs adat. Irodalmi adatok vannak arra vonatkozóan, hogy a konvencionális immunszuppresszív terápiára refrakter esetek jól reagálnak anti CD20 elleni antitest (rituximab) terápiára³⁷⁻²⁰. Egyes multirezisztens esetekben sikeres autológ őssejt

transzplantációt hajtottak végre myositises betegekben^{8;12;79}. A tüdőtranszplantáció szintén terápiás választási lehetőség végstádiumú tüdőbetegekben. Annak eldöntése, hogy a tacrolimus, TNF gátlók, rituximab illetve a fentebb említett immunmoduláns ágenseknek lehet-e szerepe a myositis-asszociált ILD kezelésében még további prospektív randomizált vizsgálatokat tesz szükségessé. A válaszarány jobb azokban az esetekben amikor korán elkezdjük a kezelést mielőtt irreverzibilis változások jönnek létre.

2. CÉLKITŰZÉSEK

Jelen munka során az IIM-ben szenvedő betegek klinikai jellegzetességeit vizsgáltam, kerestem azokat az immunológiai eltéréseket amelyekből következtethetni lehet a betegség lefolyására illetve kimenetelére, a terápiára való reagálásra.

1. Céлом volt a myositises betegeknél kialakult terhességek lefolyásának és kimenetelének tanulmányozása. Rávilágítok az IIM inaktív, aktív fázisában létrejövő terhességek lefolyása, kimenetele, terápiás igénye közti különbségre. Vizsgáltam a terhesség indukálta IIM lefolyását, kimenetelét, terápiás igényét.

2. Az anti SS-A pozitív és negatív antiszintetáz szindrómás betegek pulmonalis érintettségét hasonlítottam össze. Vizsgáltam, hogy a HRCT mintázatban, terápiára való reagálásban, lefolyásban van-e különbség a két betegcsoportban. Vizsgáltam, hogy az anti SS-A antitest jelenléte antiszintetáz szindrómás betegekben lehet-e prediktora egy súlyosabb formájú fibrotizáló tüdőérintettségnek.

3. Más CTD-vel asszociált IIM-es (overlap myositises) betegek klinikai sajátosságait, betegséglefolyást, kimenetelt vizsgáltam, összehasonlítottam a primer IIM-es esetekkel, meghatároztam ezekben a betegekben a MSA és MAA profilt, ezen antitestek előfordulási gyakoriságát és társulását ezekben a betegekben a klinikoszerológiai klasszifikációnak megfelelően. Vizsgáltam, hogy a betegek szérumában jelenlévő MSA-k meghatározása mennyiben változtatja meg a hagyományos Bohan és Peter klasszifikációs rendszer szerinti osztályozást.

4. Bemutatom egy DM-es beteg esetét, akinél a betegséglefolyás során és az alkalmazott immunszuppresszív terápia mellett sarcoidosis és folliculáris B-sejtes non-Hodgkin lymphoma alakult ki.

3. BETEGEK ÉS MÓDSZEREK

3.1 Betegek

Az idiopathiás inflammatorikus myopathiában szenvedő betegek gondozása 1988-ban indult a DEOEC III. sz. Belgyógyászati Klinikán. Jelenleg 374 beteg (212 PM, 63 DM, 18 JDM, 39 OM, 42 CAM) regisztrált a myositis adatbázis rendszerben. A vizsgálatokban a III. sz. Belgyógyászati Klinika Klinikai Immunológia Tanszékén 1988 és 2007 között megjelent és gondozott 374 idiopathiás inflammatorikus myopathiában szenvedő beteg (nő:férfi arány 279:95) adatait elemeztem. Az IIM diagnózisának felállítása a Bohan és Peter 1975-ös kritériumrendszerén alapult illetve az egyéb kötőszöveti betegséggel társult esetekben az adott kritérium rendszernek (RA és SLE esetén az ACR kritériumoknak, SSc esetén a Le Roy kritériumoknak, Sjögren-szindróma esetén a ECRS kritériumoknak) megfelelően. A betegek átlagéletkora az összes beteget tekintve 44,78 év, az egyes alcsoportokat tekintve 44,7 év (PM), 51,5 év (DM), 9,2 év (JDM), 42,9 év (OM), valamint 54,1 (CAM) év volt a diagnózis felállításakor.

A myositis és terhesség kapcsolatának vizsgálatokor 173 (39 DM, 134 PM) definitív myositisben szenvedő nőbeteg adatait elemeztem. Átlagéletkoruk 41,91 (10,3-77,3) év volt a betegség diagnózisakor.

A myositis és ILD kapcsolatának vizsgálatokor 315 betegben vizsgáltam az anti Jo-1 antitest prevalenciáját. Az átlagos betegségstartam 46,6 (4-198) hónap volt. Összesen 27 esetben mutattunk ki anti Jo-1 antitestet a betegek szérumból (17 PM, 5 DM, 3 SSc-OM, 2 RA-OM). A betegek átlagéletkora 39,96 (17,9-67,3) év volt.

A myositis és egyéb kötőszöveti betegséggel társult myositisek összevetése során 130 primer (nő:ffi;95:35) és 39 más CTD-vel asszociált (nő:ffi;37:2) myositisben szenvedő

beteg adatait elemeztem, tekintettel arra, hogy 130 primer myositises betegben határoztuk meg a teljes MSA és MAA panelt. A diagnóziskori átlagéletkor 43,45 (17,9-71,7) év volt a primer myositises betegcsoportban és 42,9 (23,3-62) év volt a CTD-vel asszociált myositises betegek esetében. Az átlagos követési idő a myositis diagnózisától 67,5 (0,8 - 372) hónap volt. Az adatokat retrospektív módon a betegek dokumentációjának és a Medsolution rendszerben tárolt adatoknak a feldolgozásával nyertem (2. Táblázat).

2. Táblázat: IIM-es betegeink klasszifikációja Bohan és Peter szerint

<i>Diagnózis (1988-2007)</i>	<i>Betegszám (n)</i>	<i>Átlagéletkor (év)</i>
<i>IIM</i>	374 (nő:ffü=279:95)	44,78 (3-79)
<i>PM</i>	212	44,72 (19-69)
<i>DM</i>	63	51,53 (20-77)
<i>JDM</i>	18	9,21 (3-16)
<i>OM</i>	39	42,9 (23-62)
<i>CAM (33 DM, 8 PM, 1 JDM)</i>	42	54,05 (40-79)

CAM-tumor asszociált myositis; DM-dermatomyositis; IIM-idiopathiás inflammatorikus myopathia; JDM-juvenilis dermatomyositis; OM-overlap myositis; PM-polymyositis

3.2 Perifériás vérminták, autoantitest meghatározás

A betegek perifériás vérmintáit szerológiai vizsgálatokhoz a diagnóziskor és kontrollok során vettük és mérésig -70 °C-on tároltuk. Az anti-dsDNA, topoisomerase-I (Scl-70) és MAA (SS-A, -SS-B), illetve az anti Jo-1 meghatározást ELISA vizsgálattal (HYCOR, Biomedical Inc., CA, USA) végeztük. A cut-off érték 10 U/ml volt az anti-Jo-1, -SS-A, -SS-B, -Scl-70 autoantitestekre vonatkozóan. Az anti-Jo-1 pozitív szérumok esetében a reaktivitást immunoblot illetve line immunoassay (LIA) vizsgálattal erősítettük meg (Euroline-WB assay, Euroimmun Laboratory, Luebeck, Germany, Orgentec Diagnostika GmbH, IMTEC-Myositis-LIA). Az egyéb MSA-kat (anti-Mi-2, -PL-7, -PL-

12), anti-SRP, anti-Ku, -Pm/Scl, -U1RNP autoantitesteket szintén immunoblot vizsgálattal határoztuk meg (Euroline-WB assay, Euroimmun Laboratory, Luebeck, Germany). Az összes vizsgálatot a gyártó előírásainak megfelelően végeztük. Az IgM rheumatoid faktor (RF) meghatározást Cobas Mira Plus (Roche, Basel, Svájc) quantitív nephelometriával végeztük (Dialab GmbH, Austria). Az anti-CCP-antitesteket második generációs ELISA-val mértük (Inova). Az IgM RF és az anti-CCP antitestek normál értékei 50 U/ml illetve 25 U/ml alatti értéket jelentettek. Anti-kardiolipin antitestek jelenlétét ELISA módszerrel határoztuk meg (Orgentec Diagnostika GmbH).

3.3 Citokin meghatározás

A citokin meghatározást az autoantitest meghatározásra vett vérmintából végeztük, hasonlóan -70°C-on tárolva mérés előtt. A serum IL-10 meghatározáshoz ELISA módszert (BD OptEIA™) használtunk. A kalibrálást a gyári standarddal végeztük. Ezt követően negatív és pozitív kontroll mintákat és egészséges egyéneket is mértünk, hogy meghatározzuk a teszt referencia tartományát.

3.4 Immunfluoreszcencia

Az antinukleáris antitest (ANA) és anti centromer antitest (ACA) meghatározást indirekt immunfluoreszcens vizsgálattal végeztük Hep-2 sejt kultúrán. A vizsgálandó szérumot hígítottuk, és az eredményt 1:40 hígítás alatt tekintettük pozitívnak. A mintákat mikroszkóp alatt vizuálisan értékeltük. Meghatározásra került a pozitivitás mértéke és jellege egyaránt.

3.5 Áramlási citometria

Áramlási citometriához heparinnal antikoagulált perifériás vérmintát használtunk. A mintát felhasználásig szobahőn tároltuk, maximum 6 órán keresztül. Meghatározták IIM-es betegeink szérumában a CD19+ B, CD3-/CD56+ NK, CD3+ T, CD3+/CD4+ Th, CD3+/CD8+ Ts, CD3+/HLA-DR+ és CD3+/CD69+ aktivált T sejtek arányát. A mérés során 100 µl teljes vérmintához adtuk a fluorokrommal (FITC, PE) konjugált monoklonális antitesteket. Sötétben, szobahőn inkubáltuk 15 percig, majd a vörösvértesteket lizáltuk a Coulter QPrep rendszerrel (Coulter, Hialeah, FL). Ezt követően 2x mostuk a mintákat pH 7,4 PBS-0,2% BSA oldattal és 1%-os paraformaldehyben fixáltuk. Mérésig a mintákat 4°C-on, sötétben tároltuk. A mérést COULTER XL4 áramlási citométeren végeztük. A limfocitákat a forward scatter x side scatter tulajdonság alapján azonosítottuk és ezt a régiót vizsgáltuk.

3.6 Izombiopszia

Az izombiopsziás minták vétele a betegek m. deltoideusából a DEOEC II. Sebészeti Klinikán történt helyi érzéstelenítésben. A mintákat fagyasztott metszet formájában tárolták -70 fokon az immunhisztokémiai vizsgálatok végzéséig, melyek kiértékelése a Neurológiai Klinika Szövettani Laboratóriumában történt. Az immunhisztokémiai vizsgálatok során a perivaszkuláris, endomysialis gyulladásos infiltrátumokat, a sarcolemma, perifascicularis rostok MHC-I expresszióját, MAC depozíciót a kapilláris falban, necrotikus izomrostok jelenlétét vizsgálták, monoklonális antitestekkel meghatározták a CD3, CD4, CD8 pozitív sejtek jelenlétét.

3.7 EMG

Az EMG vizsgálatot a Debreceni Egyetem Neurológiai Klinikájának EMG Laboratóriumában végeztettük.

3.8 Izomerő meghatározás

A betegek izomerejének meghatározását a UK Medical Research Council System scale (0-5) és MMT (manual muscle strength testing) tesztekkel végeztük: váll abdukció, könyök flexió, könyök extenzió, ujjak izomereje, csípő flexió, csípő abdukció, térd extenzió, láb dorzálflexió, nyak flexiót vizsgáltuk. Nulla a legalacsonyabb érték, illetve 5 a legmagasabb, a maximum pontszám 85-ös mely a normál izomerőt jellemzi.

3.9 Testplethysmographia és HRCT

Az összes antiszintetáz szindrómás beteg esetében high resolution computer tomográfias (HRCT) vizsgálat történt, melyet szemikvantitatívan értékelt egy független radiológus Kazerooni szerint^{30;58}. Szignifikáns tüdőérintettség abban az esetben állt fent, ha az alveoláris vagy intersticiális pontszám $\geq 2^{30}$. A testplethysmographiás (PFT) vizsgálat egy számítógépes alapú rendszerrel történt (Piston, Hungary, PDT-111). Az eredmények közlése százalékos prediktív érték formájában történt a beteg neme, kora, magassága, testsúlya alapján. Enyhe tüdőérintettséget abban az esetben állapítottunk meg, amennyiben a betegnek aszimptomatikus tüdőinfiltrátuma volt. Közepes illetve súlyos tüdőérintettségről akkor beszéltünk, ha egy vagy több a következők közül jelen volt: jelentős pulmonáris diszfunkció, kiterjedt radiológiai eltérések a diagnóziskor és

progresszió a myositis szokásos terápiájában alkalmazott immunszuppresszív kezelés ellenére. Az ILD lefolyását a PFT eredmények és radiológiai kép alapján értékeltük összehasonlítva a diagnóziskor mért és az immunszuppresszív terápia alkalmazása utáni értékekkel. Javulást abban az esetben határoztunk meg, amennyiben több mint 15%-os javulás jelentkezett a PFT eredményekben, illetve a radiológiai kép javult. Rosszabbodást, ha több mint 15%-os hanyatlást észleltünk a PFT eredményekben illetve radiológiai romlást. Bronchoszkópia, bronchoalveoláris lavage, tüdőbiopszia azokban az esetekben történt, amikor az ILD refrakternek bizonyult, illetve az alkalmazott immunszuppresszív terápia ellenére progressziót mutatott, vagy infekció gyanúja merült fel.

3.10 Statisztikai elemzés

Az adatokat Microsoft Excel táblázatkezelő program segítségével dolgoztuk fel. A statisztikai elemzés az SPSS 15.0 szoftver segítségével történt (SPSS Inc., Chicago, IL, USA). χ^2 és Fisher féle exact tesztet használtunk a vizsgált két csoport közötti különbség valószínűségnek kiszámítására, azaz a különbség szignifikanciájának meghatározására. A klinikai tünetek előfordulási esélyét bizonyos kockázati tényezők előfordulása (MSA) mellett vagy azok nélkül esélyhányadossal (OR) vizsgáltuk. A MSA és klinikai manifesztációk közötti összefüggéseket kétváltozós logisztikai regressziós modell segítségével határoztuk meg. A korreláció-analízist normál eloszlás esetén Pearson-féle, non-parametrikus eloszlás esetén Spearman-féle módszerrel végeztük. Statisztikailag szignifikánsnak tekintettük az összefüggést, ha a p érték kisebb volt mint 0,05.

4. EREDMÉNYEK

4.1 Terhesség előfordulása, lefolyása, kimenetele myositises betegeinkben

1988 óta 173 definitív myositises nőbetegben (134 PM, 39 DM) vizsgáltuk a betegség alatt létrejövő terhességek lefolyását, kimenetelét. Az átlagéletkor a betegség diagnózisakor 41,9 (10,3-77,3) év volt. Normál szülést abban az esetben definiáltunk, amikor egészséges, 2500 g súlyú újszülött jött világra a terhesség 37 hete után, koraszülést, amennyiben a szülés a terhesség 28-37 hete között történt, abortuszt pedig abban az esetben, ha a terhesség 28. hete előtt megszakadt. Összesen 104 nőbetegben 186 terhesség zajlott, ebből 11,5% (n=9) beteg esett teherbe a betegség indulása után (4 PM, 5 DM). Asszociált CTD egyik beteg esetében sem fordult elő. Az átlagéletkor a betegség kezdetekor a 9 betegnél 26,7 év (10-42) volt. Átlagosan a betegség kezdetétől a szülésig, multiparitás esetén az első szülésig eltelt idő 28 (10-56) hónap volt. A 9 betegben 14 terhesség zajlott, ebből 8 egészséges gyermek született (nő:ffi;5:3), 6 normál szülés és 2 koraszülés zajlott. Ikerterhesség nem volt. Összesen 6 sikertelen terhesség zajlott, ebből 4 a betegség aktív szakaszában, a foetalis halálozás oka egy esetben intrauterin elhalás volt a 3. trimeszterben, 3 esetben spontán vetélés. Két esetben diagnosztizáltunk antiszintetáz szindrómát anti-Jo-1 antitest pozitivitás és a kísérő klinikai tünetek alapján. A betegség lefolyás 5 esetben policiklusos (3 PM, 2 DM), 4 esetben monociklusos (1 PM, 3 DM) volt. Egy DM-es esetben a terhesség 3. trimeszterében (28. hét) indult a betegség, nagy dózisú kortikoszteroid (1 mg/kg iv.) adása mellett fokozatosan csökkentett dózisban 37. hétre 2200 g súlyú egészséges leány gyermeket szült, a szülés után másodikvonalbeli immunszuppresszív szer (CsA, Aza) adása mellett 3 hónappal a betegség remisszióba került, a beteg bőrtünetei regrediáltak. Az inaktív myositises esetekben a terhességek ideje

átlagosan 38,1 hét (37-40) volt, míg az aktív esetekben 36,7 (35-38) hét. Az újszülött súlya az aktív esetekben 2193 g (1680-2700 g) volt és az inaktív esetekben 3167 g (2800-3800g). Hat esetben (2 PM, 4 DM) a betegség benignus lefolyású volt, ezek a betegek a kezdeti nagy dózisú kortikoszteroid terápiára jól reagáltak, második vonalbeli immunszuppresszív terápia adása nem vált szükségessé. Két esetben (1 PM, 1 DM) kortikoszteroidra refrakter bőrérzékenység miatt második vonalbeli immunszuppresszív (CPH, CsA, AZA) szer adása vált szükségessé. Remissziót átlagosan 12,6 hónap alatt sikerült elérni. Két monociklusos lefolyású DM-es esetben hosszú távú remissziót sikerült elérni gyógyszermentesen, a másik három beteg esetén beleértve a terhesség indukálta graviditást alacsony dózisú kortikoszteroid (0,1 mg/kg/nap) adásával kontrollálható volt a betegség (3., 4. Táblázat).

3. Táblázat: Sikeresen kiviselt terhességek részletes adatai myositises betegeinkben

<i>Dg. kor (év)</i>	<i>Dg.</i>	<i>Dg. ideje</i>	<i>Szülés ideje</i>	<i>Terhesség hete</i>	<i>Újszülött súlya (g)</i>	<i>Újszülött neme</i>	<i>Terhesség előtt alkalmazott terápia</i>	<i>Terhesség alatt alkalmazott terápia</i>	<i>Betegség lefolyás</i>
20	PM	1999 febr.	1999 dec.	35 császármetszés	1680	F	KS, CsA	MP 250 mg→12 mg	Remittáló
29	PM	1998 dec.	2001 ápr.	38	3200	N	KS	MP 4 mg	Monofázisos
10	PM	1976	1993 szept.	38	2700	F	KS, AZA, CPH	MP 12 mg	Remittáló
28	DM	1994 máj.	1997 jún.	38	3000	N	KS	MP 8 mg	Remittáló
22	DM	1989	1991 jan.	37	3005	N	KS	MP 8 mg	Monofázisos
33	DM	1992 aug.	1999 aug.	38	2800	N	KS	gyógyszermentes	Monofázisos
37	DM	1993 febr.	1993 márc.	37 császármetszés	2200	N	-	MP 250→12 mg	Remittáló
30	DM	2000	2005 máj.	38	3800	F	KS	gyógyszermentes	Monofázisos

AZA-azathioprin; CsA-cyclosporin-A; CPH-ciklofoszfamid; Dg-diagnózis; DM-dermatomyositis; KS-kortikoszteroid; N-nő; F-férfi; mg-milligramm; MP-methylprednisolon; PM-polymyositis

4. Táblázat: Terhességek lefolyása a 9 myositises betegünkben

<i>Beteg száma</i>	<i>Kor (év)</i>	<i>Terhesség éve</i>	<i>Diagnózis</i>	<i>Betegség aktivitás</i>	<i>Terhesség kimenetele</i>	<i>Terápia a terhesség alatt</i>
1	20	1999	PM	Aktív	Koraszülött, egészséges	methylprednisolon
	22	2001	PM	Inaktív	Abortusz első trimeszter*	methylprednisolon
2.	32	2001	PM	Inaktív	Egészséges	methylprednisolon
3.	24	1991	DM	Inaktív	Egészséges	methylprednisolon
	35	2002	DM	Inaktív	Abortusz (7. hét)*	methylprednisolon
4.	31	1997	DM	Inaktív	Egészséges	methylprednisolon
5.	25	1991	PM	Aktív	Abortusz	methylprednisolon
	26	1992	PM	Aktív	Abortusz	methylprednisolon
	27	1993	PM	Aktív	Egészséges	methylprednisolon
6.	35	1994	DM	Inaktív	Egészséges	gyógyszermentes
7.	37	1993	DM	Aktív a terhesség 28. hetében	Koraszülött, egészséges	methylprednisolon
8.	35	2005	DM	Inaktív	Egészséges	gyógyszermentes
9.	24	2004	PM	Aktív	Abortusz	methylprednisolon
		2005	PM	Aktív	Abortusz	methylprednisolon

*A beteg kérésére

DM-dermatomyositis; PM-polymyositis

4.2 Intersticiális tüdőérintettség anti SS-A pozitív és negatív antiszintetáz szindrómás betegeinkben

A 315 IIM-ban szenvedő betegünkben 27 (nő:ffi; 25:2) esetben tudtunk antiszintetáz szindrómát igazolni (8,6%), a diagnóziskori átlagéletkor 39,96 (17,9-67,3) év volt. Ebből 17 esetben PM-et, 5 esetben DM-et, 5 beteg esetében OM-et (3 SSc, 2 RA) igazoltunk. ANA pozitivitást a betegek 44,4 %-ában észleltünk. A betegek 44,4 %-ának (n=12) szérumában észleltük az anti Jo-1 pozitivitás mellett anti SS-A antitest jelenlétét. Az átlagéletkor az anti-SS-A pozitív csoportban $37,3 \pm 10,2$ év, az anti-SS-A negatív csoportban $42,5 \pm 14,7$ év volt. Az átlagos betegségtartam 46,6 (4-198) hónap volt. Szignifikáns különbség nem volt a két csoport között a kort, nemet, betegségtartamot. Az ILD prevalenciája a teljes kohorszban 21% volt, míg az összes overlap szindrómás esetben (3 SSc, 2 RA), 13 PM és 1 DM betegben, a Jo-1 pozitív betegek 70,3%-ában alakult ki intersticiális tüdőbetegség. Összehasonlítva az anti-SS-A pozitív illetve negatív antiszintetáz szindrómás betegcsoportban az ILD prevalenciáját, klinikai tüneteket, HRCT mintázatot, testplethysmographiás paramétereket, a terápiára való reagálást a következő eltéréseket észleltük. A betegek 52,6%-ában (n=10) az ILD-t a myositis diagnózisakor igazoltuk, a többi esetben átlagosan a myositis diagnózisa után 3,12 (0,08-6) évvel alakult ki ILD. A betegek 47,4%-ában (n=9) lassan progrediáló volt az ILD. Az anti SS-A negatív betegek 54,5%-a volt tünetmentes a diagnóziskor, 4 esetben HRCT-vel igazolni tudtuk az alveolitist, míg az anti SS-A pozitív betegek 12,5%-a ($p < 0,05$). Az ILD előfordulási gyakoriságában szignifikáns különbséget nem találtunk a két betegcsoportban. Az antiszintetáz szindrómára jellegzetes klinikai tünetek előfordulását illetően szignifikáns különbség nem volt a két csoportban kivéve a lázat ($p < 0,05$).

5. Táblázat: Az SS-A pozitív és negatív Jo-1 pozitív ILD-s betegek demográfiai adatai és klinikai tünetei

Összes	Anti SS-A negatív (n=11)	Anti SS-A pozitív (n=8)	p
Diagnóziskori átlagéletkor (év)	43,8 (17,9-67,3)	35,2 (24,6-50,8)	n.s.
Férfi:nő	0:11	1:7	
Betegségtartam (hónap)	54,3 (4-198)	52 (14-87)	n.s.
Lassú progresszív	5/11 (55,5%)	7/8 (87,5%)	p<0,05
Aszimptomatikus	6/11 (54,5%)	1/8 (12,5%)	p<0,05
Diszpnoe	5/11 (55,5%)	6/8 (75%)	p<0,05
Köhögés	4/11 (44,4%)	5/8 (62,5%)	p<0,05
Kezdeti illetve terápia utáni FVC értékek (l)	2,36±0,61 2,83±0,72	2,30±0,6 2,38±0,72	n.s. n.s.
Kezdeti illetve terápia utáni FEV1 értékek (%)	69,3±5,78 80,1±3,77	78,46±5,94 78,87±3,86	p<0,05 n.s.

FVC-funkcionális vitálkapacitás; FEV1%-forszírozott kilégzési volumen 1s alatt;
ILD-intersticiális tüdőbetegség

A HRCT pontszámokat tekintve az átlag alveoláris pontszám $1,27 \pm 1,34$, az átlag intersticiális pontszám $2,27 \pm 0,91$ volt az SS-A negatív csoportban a diagnóziskor. Az anti SS-A pozitív csoportban nem volt olyan beteg aki esetében a HRCT alveoláris pontszám nagyobb volt mint kettő, míg az átlag intersticiális pontszám $2,75 \pm 2,05$ volt ($p < 0,05$) (5. táblázat). A HRCT mintázat az anti SS-A negatív betegekben hasonló volt a nem specifikus intersticiális pneumonia mintázathoz, az anti-SS-A pozitív betegekben hasonló volt a szokványos intersticiális pneumoniához.

6. Táblázat: Intersticiális és alveoláris HRCT pontszámok az aszimptomatikus és szimptomatikus esetekben a diagnóziskor

<i>HRCT a diagnóziskor</i>	<i>Anti SS-A negatív (n=11)</i>		<i>Anti SS-A pozitív (n=8)</i>
	<i>Szimptomatikus (n=5)</i>	<i>Aszimptomatikus (n=6)</i>	<i>Szimptomatikus (n=7)</i>
<i>HRCT alveoláris pontszám$\geq$2</i>	2	4	0
<i>HRCT intersticiális pontszám$\geq$2</i>	5	5	5
<i>HRCT átlag alveoláris pontszám</i>	1,2	1,3	0
<i>HRCT átlag intersticiális pontszám</i>	2,4	2,16	2,75

HRCT-magas felbontású CT

A FEV1% a terápia előtt $69,3 \pm 5,78\%$ volt az anti-SS-A negatív csoportban és $80,1 \pm 3,77\%$ az immunosuppresszív terápia alkalmazása után ($p < 0,05$). FEV1% $78,46 \pm 5,94\%$ volt a terápia előtt az anti-SS-A pozitív csoportban és $78,87 \pm 3,86\%$ terápia után. FVC $2,36 \pm 0,61$ l volt az anti-SS-A negatív csoportban terápia előtt és $2,83 \pm 0,72$ l terápia után. A FVC $2,3 \pm 0,6$ l volt az anti-SS-A pozitív csoportban terápia előtt és $2,38 \pm 0,72$ l terápia után (2., 3. Ábra).

A FEV1%, FVC értékek szignifikánsan javultak terápia után az anti SS-A negatív csoportban összehasonlítva az SS-A pozitív betegekkel ($p < 0,05$) (4., 5. Ábra).

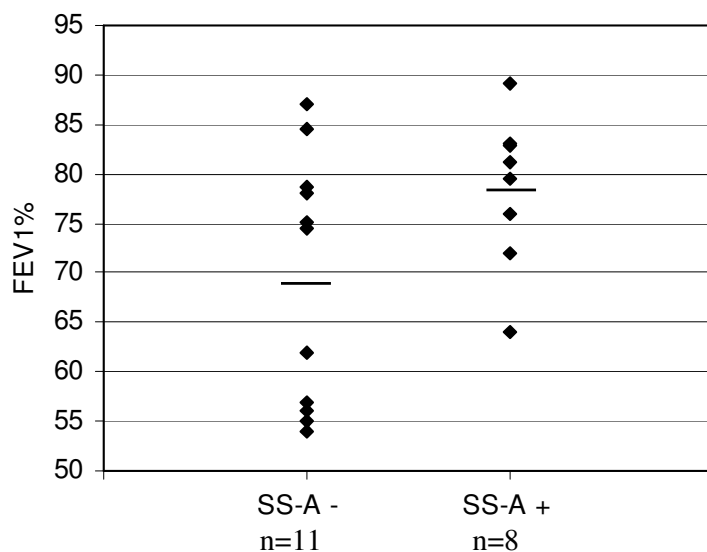
Összességében az anti-SS-A negatív betegek 72,7%-a javult vagy stagnált összevetve az SS-A pozitív betegek 12,5%-ával (6. Táblázat). Két anti-SS-A pozitív antiszintetáz szindrómás beteg részesült havonta 400 mg/ttkg intravénás immunoglobulin terápiában kiegészítésként az addigi immunosuppresszív kezelés mellé refrakter progresszív ILD miatt. Három anti SS-A pozitív beteg halt meg pulmonalis és kardiális szövődmény miatt (7. Táblázat).

7. Táblázat: Az intersticiális tüdőérintettség lefolyása antiszintetáz szindrómás betegeinkben

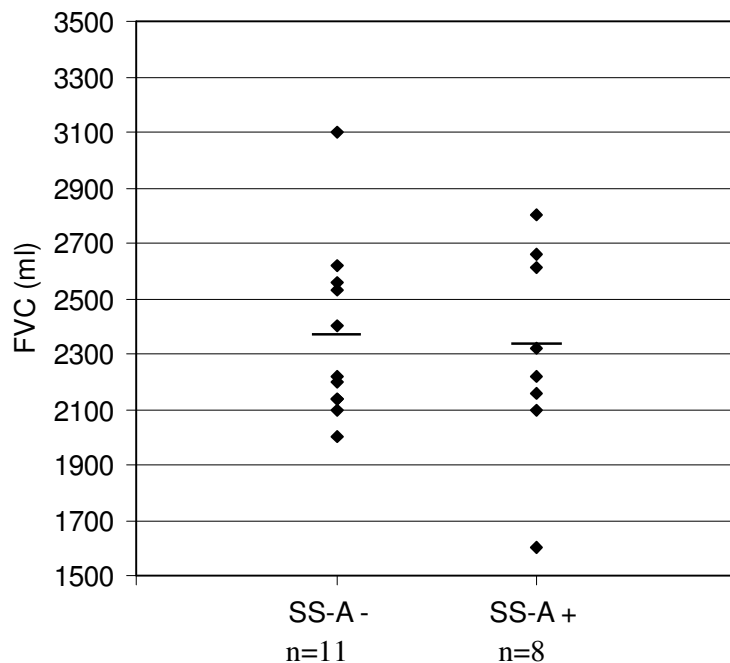
<i>Terápiás válasz</i>	<i>ILD lefolyása (betegszám)</i>	<i>Regresszió</i>	<i>Nincs változás</i>	<i>Progresszió</i>	<i>Halál</i>	<i>Halálok</i>
<i>SS-A negatív</i>	aszimptomatikus (n=6)	4	2	-	0	–
<i>SS-A negatív</i>	lassú progresszív (n=5)	1	1	3	0	–
<i>SS-A pozitív</i>	aszimptomatikus (n=1)	-	-	1	0	–
<i>SS-A pozitív</i>	lassú progresszív (n=7)	1	-	6	3	ILD, pulmonáris infekció, szívelégtelenség

ILD-intersticiális tüdőbetegség

2. Ábra: FEV1% értékek az intersticiális tüdőbetegség diagnózisakor az anti SS-A negatív és pozitív antiszintetáz szindrómás betegekben

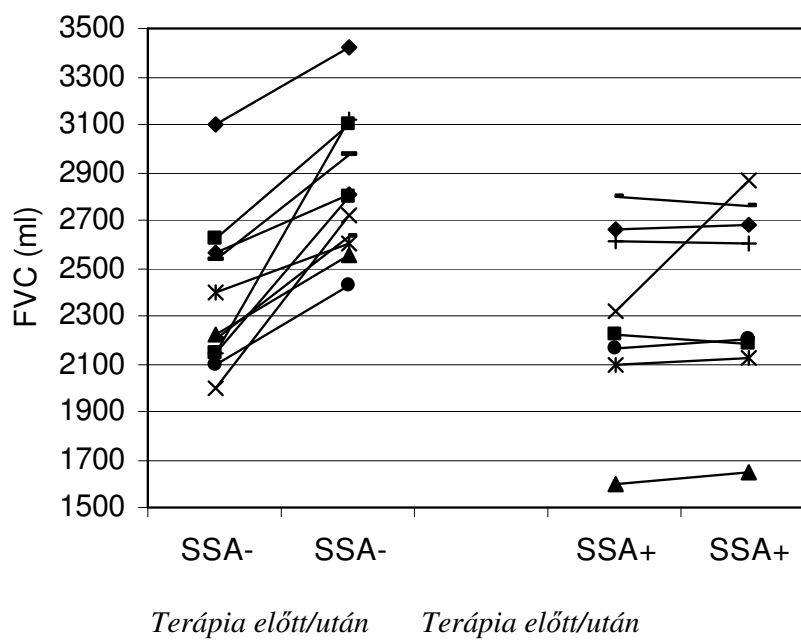


3. Ábra: FVC értékek az intersticiális tüdőbetegség diagnózisakor az anti SS-A negatív és pozitív antiszintetáz szindrómás betegekben

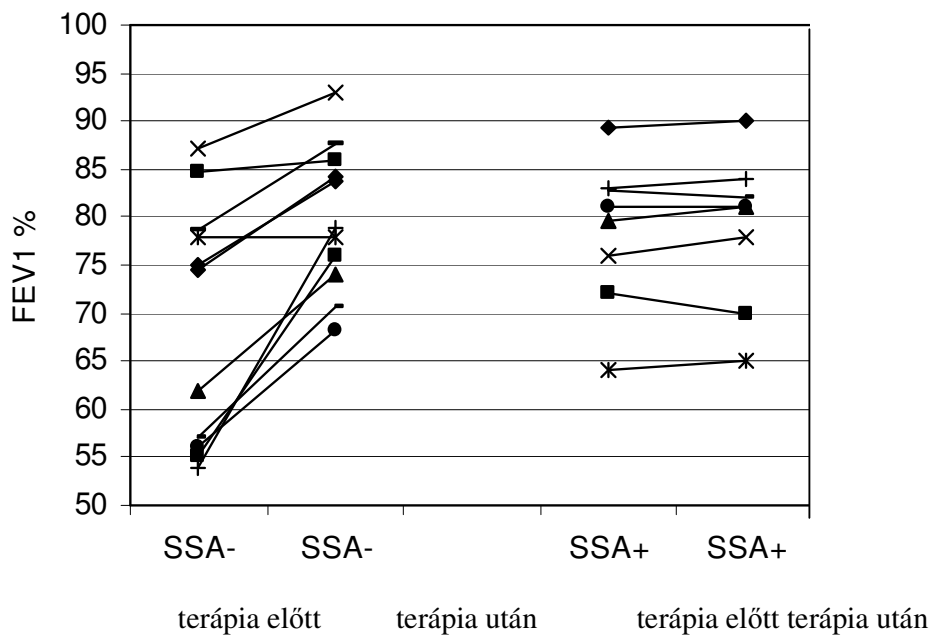


A vízszintes vonalak az ábrán az átlagértékeket jelölik, a fekete pontok az egyes betegek mérési eredményeit mutatják.

4. Ábra: Változás az FVC értékekben az immunoszuppresszív terápia alkalmazása után



5. Ábra: Változás a FEV1% értékében az immunoszuppresszív terápia alkalmazása után



A fekete pontok az egyes betegek mérési eredményeit mutatják.

4.3 Egyéb kötőszöveti betegséggel társult myositis

A DEOEC Klinikai Immunológiai Tanszékén gondozott 374 IIM-ben szenvedő beteg közül 39 esetben diagnosztizáltunk társuló egyéb kötőszöveti betegséget is. Ezt a betegcsoportot hasonlítottuk össze 130 primer myositises beteg adataival össze. Mind a primer (nő:ffi;95:35) mind a CTD-vel asszociált (nő:ffi;37:2) myositises betegcsoportban szignifikáns női dominanciát észleltünk. Az átlagéletkor 42,9 (23,3-62) év volt az OM és 43,45 (17,9-71,7) év volt a primer myositises betegcsoportban. Az átlagos követési idő a myositis diagnózisától 67,5 (0,8-372) hónap volt. Az overlap myositis prevalenciája 10,4% (n=39) volt az összes idiopathiás inflammatorikus myopathiában szenvedő betegben. Amennyiben az egész kohortot vizsgáltuk, a betegek 7,7%-a (n=13) szenvedett SSc, 7,1%-a (n=12) RA, 5,3%-a (n=9) SS, 2,9%-a (n=5) SLE OM-ben. A CTD-vel asszociált betegek 33,3%-a SSc (n=13), 27,6%-a RA (n=12), 23,1%-a SS (n=9), 12,8%-a (n=5) SLE OM-ben szenvedett. Az IIM altípusai közül a PM társult leggyakrabban egyéb autoimmun betegséggel (87,2%;n=34), ezek közül az SSc volt a leggyakoribb myositisszel társuló CTD (33,3%;n=13).

8. Táblázat: Myositis specifikus és asszociált antitestek 169 idiopathiás inflammatorikus myopathiában szenvedő betegben

	<i>PM/DM</i>	<i>OM</i>	<i>SSc</i>	<i>RA</i>	<i>SLE</i>	<i>SS</i>
	(<i>n=130</i>)	(<i>n=39</i>)	(<i>n=13</i>)	(<i>n=12</i>)	(<i>n=5</i>)	(<i>n=9</i>)
<i>ANA (1:40)</i>	33 (25,4%)	24 (61,5%)*	9	7	4	4
<i>dsDNA</i>	13 (10%)	7 (17,9%)	1	1	5	0
<i>ENA</i>	33 (25,4%)	14 (35,9%)	5	3	4	2
<i>MSA</i>	38 (29,2%)	10 (25,6%)				
<i>Jo-1</i>	24 (18,5%)	7 (17,9%)	2	4	1	0
<i>Pl-7</i>	2 (1,5%)	1 (2,6%)	0	0	0	1
<i>Pl-12</i>	1	0	0	0	0	0
<i>Mi-2</i>	10 (7,7%)	1 (2,6%)	0	1	0	0
<i>SRP</i>	1 (0,1%)	1 (2,6%)	0	0	0	1
<i>MAA</i>	29 (22,3%)	24 (58,9%)*				
<i>SS-A</i>	11 (8,5%)	11 (28,2%)*	5	1	4	1
<i>SS-B</i>	7 (5,4%)	6 (15,4%)	3	0	2	1
<i>U1snRNP</i>	3 (2,3%)	4 (10,3%)*	1	1	2	0
<i>PM-Scl</i>	3 (2,3%)	2 (5,1 %)	1	1	0	0
<i>Ku</i>	5 (3,8%)	1 (2,6%)	0	0	1	0

*p<0,05

ANA-antinukleáris antitest; DM-dermatomyositis; DNA-dezoxiribonukleinsav; ENA-extractable nuclear antigen; Jo-1-hisztidil transzfer ribonukleinsav szintetáz; Ku-p70/80 antigén; MAA-myositis asszociált antitest; Mi-2-nukleáris helikáz, ATP-áz; MSA-myositis specifikus antitest; OM-overlap myositis; PM-polymyositis; Pm-scl-polymyositis-scleroderma antigén; RA-rheumatoid arthritis; Pl-7-alanyl-transfer RNS szintetáz; Pl-12-threonyl-transzfer-RNS szintetáz; SLE-szisztémás lupus erythematosus; SRP-signal recognition particulum; SSc-scleroderma

4.3.1 CTD-vel asszociált myositisek laboratóriumi és klinikai sajátosságai

Az ANF (61,5%;n=24 vs. 25,4%;n=33) előfordulási aránya szignifikánsan magasabb volt az overlap myositises betegcsoportban ($p<0,05$) (8. Táblázat).

Myositis specifikus és/vagy myositis asszociált antitest a betegek 39,6%-ában (n=67) fordult elő. Antiszinetáz antitest a myositises betegek 20,1%-ában fordult elő (n=35), a leggyakrabban előforduló myositis specifikus antitest az anti Jo-1 volt. Az anti Jo-1 antitest előfordulási gyakoriságában nem volt szignifikáns különbség a primer és overlap myositises betegcsoport között (18,5% vs. 17,9%;ns) (8. Táblázat). Az anti Jo-1 antitest jelenléte elsősorban polymyositishez társult 83,8%-ban (n=26). MAA-k az összes alcsoportban előfordultak, leggyakrabban az anti-SS-A ill. anti-SS-B autoantitestek. A primer myositises betegek 8,5%-ában fordult elő MAA (n=11) a klinikoszerológiai klasszifikációnak megfelelően, így az eredeti kritériumrendszer szerinti osztályozással szemben 29,6%-ra nőtt az egész kohortot illetően az OM aránya. Mind az anti-SS-A (28,2% vs. 8,5%) illetve anti-U1-snRNP (10,3% vs. 2,3%) antitest szignifikánsan gyakrabban fordult elő a CTD-vel asszociált myositises betegcsoportban ($p<0,05$).

A különböző autoantitest kombinációkat is vizsgáltuk a myositises beteganyagban, a leggyakoribb kombinációkat a 8. táblázatban tüntettük fel. Az antiszinetáz szindrómás betegek 35,5%-ában (n=11) mutattunk ki anti SS-A antitest pozitivitást.

Korreláció analízissel az anti SS-A és anti Jo-1 antitestek előfordulása között gyenge, de szignifikáns korrelációt észleltünk ($r=0,316$; $p=0,001$) (9. Táblázat). Egy primer PM-es beteg szérumában együttes Mi-2 és Ku antitest pozitivitást, egy DM-es beteg esetében Pl-7/Mi-2 pozitivitást találtunk.

9. Táblázat: A myositis specifikus és asszociált antitestek különböző kombinációi 169 idiopathiás inflammatorikus myopathiában szenvedő betegünkben

	<i>Jo-1</i>	<i>Pl-7</i>	<i>Mi-2</i>	<i>SS-A</i>	<i>SS-B</i>	<i>Pm-Scl</i>	<i>U1snRNP</i>	<i>Ku</i>	<i>ACA</i>	<i>Scl-70</i>	<i>SRP</i>
<i>Jo-1 (n=31)</i>	-	0	0	11*	4	0	2	0	1	1	0
<i>Pl-7 (n=3)</i>	0	-	0	0	0	0	0	0	0	0	0
<i>Pl-12 (n=1)</i>	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0
<i>Mi-2 (n=11)</i>	0	0	-	1	1	0	0	1	0	0	0
<i>SS-A (n=22)</i>	11	1	1	-	7	0	1	1	2	0	0
<i>SS-B (n=13)</i>	4	0	1	7	-	0	0	1	1	1	0
<i>Pm-Scl (n=5)</i>	0	0	0	0	0	-	0	0	0	0	0
<i>U1snRNP (n=7)</i>	2	0	0	1	0	0	-	1	1	0	1
<i>Ku (n=6)</i>	0	0	1	1	1	0	1	-	0	0	0
<i>ACA (n=3)</i>	1	0	0	2	1	0	1	0	-	0	0
<i>Scl-70 (n=2)</i>	1	0	0	0	1	0	0	0	0	-	0
<i>SRP (n=2)</i>	0	0	0	0	0	0	1	0	0	0	-

*r=0,316;p=0,0001

10. Táblázat: Klinikai tünetek, betegségfolyás, terápiára való reagálás 169 myositises betegben

	<i>PM/DM</i>		<i>OM</i>		<i>Pl-7</i> (n=3) 1.7%	<i>Mi-2</i> (n=11) 6.5%	<i>Pm-scl</i> (n=5) 2.9%	<i>Ku</i> (n=6) 3.5%	<i>U1snRNP</i> (n=7) 4.1%
	<i>Jo-1 pozitív</i> (n=24)	<i>Jo-1 negatív</i> (n=106)	<i>Jo-1 pozitív</i> (n=7)	<i>Jo-1 negatív</i> (n=32)					
<i>Bőrtünet</i>	4 (16,6%)	42 (39,6%)	1 (14,3%)	4 (12,5%)	0	3	2	1	3
<i>Calcinosis</i>	2 (8,3%)	4 (3,7%)	2 (28,6%)	4 (12,5%)	0	1	0	0	0
<i>Dysphagia</i>	5 (20,8%)	27 (25,5%)	2 (28,6%)	7 (21,8%)	1	0	1	1	1
<i>Láz</i>	8 (33,3%)*	13 (12,3%)	3(42,8%)*	2 (6,3%)	0	2	1	1	0
<i>Arthritis</i>	13 (54,2%)*	16 (15,1%)	5 (71,4%)	15 (46,9%)	0	2	3	1	4
<i>Mechanikus kéz</i>	6 (25%)*	1 (1%)	2 (28,6%)	1 (3,1%)	0	0	2	0	0
<i>Intersticiális tüdőbetegség</i>	14 (58,3%)*	15 (14,1%)	4 (57,1%)	11 (33,3%)	0	1	3	0	3
<i>Raynaud</i>	14 (58,3%)	44 (41,5%)	3 (42,8%)	16 (50%)	3	3	5	3	2
<i>Monociklusos</i>	6 (25%)*	52 (49,1%)	3 (42,8%)	8 (25%)	2	5	2	3	1
<i>Policiklusos</i>	16 (66,7%)*	39 (36,8%)	4 (57,2%)	20 (60,1%)	1	6	3	3	6
<i>Krónikus</i>	2 (8,3%)	15 (14,1%)	-	4 (12,5%)	-	-	-	-	-
<i>Steroid monoterápia</i>	8 (33,3%)	52 (49%)	3 (42,8%)	13 (40,6%)	3	6	2	2	1
<i>Másodvonalbeli immunszuppresszív terápia</i>	16 (66,7%)	54 (50,9%)	4 (57,1%)	20 (62,5%)	-	5	3	4	6

‡bőrtünetek

*p<0.05

DM-dermatomyositis; Jo-1-anti-histidyl transfer ribonucleoprotein; OM-overlap myositis; PM-polymyositis; Pm-scl-polymyositis-scleroderma antigén; Ku-p70/80 antigén; Mi-2; Pl-7-anti-alanyl antitest; U1snRNP-small nuclear ribonucleoprotein

A 10. Táblázat mutatja a különböző autoantitestek és tünetek, betegségfolyás, terápiára való reagálás közötti összefüggéseket. A csillaggal jelölt tünetekben szignifikáns különbséget találtunk az anti-Jo-1 autoantitest pozitív és negatív esetekben. Kétváltozós logisztikus regresszióval igazoltuk, hogy az intersticiális tüdőbetegség, láz, arthritis és mechanikus kéz jelenléte szignifikáns összefüggést mutatott az anti-Jo-1 autoantitest

jelenlétével, ezt a Raynaud jelenséget illetően nem tudtuk igazolni ($p=0,25$). Az MAA pozitív primer myositises betegekben társuló overlap jelenséget nem tudtunk kimutatni.

Az anti PL-7 antitest a betegek 1,7 %-ában ($n=3$) fordult elő, egy SS/myositis (pSS-OM) overlap, két PM-es betegben. Ezekben a betegekben intersticiális tüdőbetegséget nem tudtunk kimutatni, a betegségfolyás enyhe volt és kortikoszteroidra jól reagált (10. Táblázat). Az anti-Mi-2 autoantitestet a betegek 6,5%-ában ($n=11$) tudtuk kimutatni, mind DM-ben ($n=3$) és PM-ben ($n=8$) előfordult, ezen betegek 45,4%-a ($n=5$) volt refrakter kortikoszteroid monoterápiára.

Anti SRP antitest egy PM/SS overlap, illetve egy primer DM-es beteg szérumában tudtunk kimutatni.

Anti-PM/Scl antitest a primer myositises betegek 2,3%-ában volt jelen (2 DM, 2 PM) illetve egy scleromyositises betegben is, összesen a betegek 2,9%-ában. Az anti-PM/Scl autoantitest jelenléte a scleroderma specifikus tünetektől eltekintve az antiszintetáz szindrómához hasonló tünetekkel társult. A betegségfolyás 40%-ban mono- ill. 60%-ban policiklusos volt, és a betegek 60 %-ában kortikoszteroidra refrakternek bizonyult az alapbetegség.

Anti-Ku antitestet a betegek 3,5%-ában ($n=6$) tudtunk kimutatni (4PM, 1DM, 1 SLE-OM). Az anti Ku pozitív betegek 33,3%-a bizonyult refrakternek kortikoszteroid monoterápiára. Az anti-PM/Scl és anti-Ku antitest pozitív betegek szérumában anti centromer illetve anti-scl-70 antitestet nem tudtunk kimutatni.

Az anti-U1-snRNP pozitivitást 3 primer myositises betegben (4,1%) tudtunk kimutatni illetve egy SSc, 2 SLE és 1 RA OM betegben. A betegek 85,7%-ában kortikoszteroid refrakternek bizonyult a betegség. A betegségfolyást illetően az anti-Jo-1 pozitív betegek 64,5%-a refrakternek bizonyult kortikoszteroid monoterápiára összehasonlítva az anti-Jo-1 negatív betegekkel (64,5%; $n=20$ vs. 53,9%; $n=74$). Az anti Jo-

1 pozitív myositises betegeknek 1,6-szoros a rizikója arra, hogy második vonalbeli immunszuppresszív terápiát igényel (CI: 0,7-3,53). Ez a rizikó még fokozottabb, ha csak primer myositises betegek esetében vizsgáljuk (OR: 1,95, CI: 0,8-4,9). Ugyanakkor az OM-es esetekben ezt nem tudtuk igazolni (OR: 0,8, CI: 0,1-4,2).

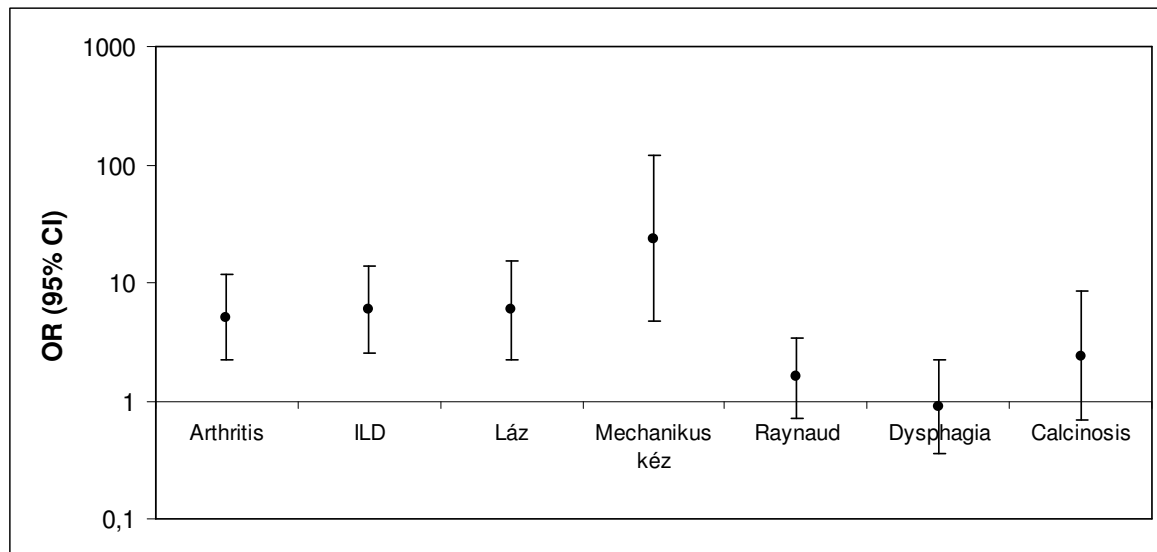
Policiklusos betegségfolyás szignifikánsan gyakoribb volt az anti-Jo-1 pozitív betegekben összehasonlítva a Jo-1 negatív betegekkel a primer myositises betegcsoportban ($p=0,023$). Az anti-U1-snRNP autoantitest jelenléte szintén prediktív értékűnek bizonyult egyéb társuló szisztémás autoimmun betegségre és az arthritis jelenlétére (11. Táblázat).

11. Táblázat: Klinikai tünetek és autoantitestek közötti korreláció

<i>Klinikai tünetek és az anti Jo-1 OR</i>	<i>95% CI</i>	<i>P érték</i>
<i>antitest közötti korreláció</i>		
<i>Arthritis</i>	5,1	2,2-11,7 p=0,0001
<i>ILD</i>	5,9	2,5-13,7 p=0,0001
<i>Láz</i>	5,9	2,2-15,4 p=0,001
<i>Mechanikus kéz</i>	23,6	4,7-118,5 p=0,0001
<i>Raynaud szindróma</i>	1,58	0,721-3,455 P=0,251
<i>Dysphagia</i>	0,892	0,353-2,254 P=0,809
<i>Calcinosis</i>	2,407	0,676-8,571 P=0,236
<i>A klinikai tünetek és U1snRNP antitest közötti korreláció</i>		
<i>CTD</i>	23,5	4,3-129,9 p=0,001
<i>Arthritis</i>	5,9	1,3-28,7 P=0,032

CI-confidentia intervallum; CTD-connective tissue disease; ILD-interstitial lung disease; Jo-1-anti histidyl-transzfer-ribonukleinsav; OR-Odds ratio

6. Ábra: Az anti Jo-1 antitest és a klinikai tünetek közötti összefüggés



OR-Odds ratio; CI-confidentia intervallum

4.4 Dermatomyositishez társuló késői megjelenésű extranodális follicularis lymphoma

Egy 63 éves nőbeteg esetét ismertetem, akinél 36 éves korában DM-et diagnosztizáltak az eredeti Bohan és Peter kritériumok alapján, emiatt kortikoszteroid majd chloroquin terápiában részesült. Ezután 10 évvel később igazolódott I. típusú sarcoidosisa, mely kortikoszteroid monoterápiára jól reagált. 1999-ben ismételt DM-es aktivitások jelentkeztek, a szérumban IL-10 szint (30,42 pg/ml) szint emelkedett volt a humorális (Th2 túlsúlyú) aktivitásnak megfelelően. Tünetei 1 mg/ttkg napi intravénás kortikoszteroid dózis mellett a tünetei regrediáltak. 2000 októberében a jobb m. quadriceps femorisban észlelt bulky jellegű konglomerátumból nyirokcsomó biopszia során B-sejtes, folliculáris, IVB stádiumú, grade II-es non-Hodgkin lymphoma (NHL) igazolódott, amely IPI4 kedvezőtlen

prognosztikai csoportnak felelt meg. Az aktivált T-sejtek (CD3+/HLADR+) aránya, a béta2-mikroglobulin szint, az NK sejtek (CD56+) aránya szintén emelkedett volt. A beteg 6 ciklus CVP (ciklofoszfamid, vincristin, prednisolon) polikemoterápiás kezelésben részesült, mellyel csak parciális remissziót sikerült elérni. Fenntartó kezelésként napi 50 mg ciklofoszfamidot kapott per os. 2001 szeptemberében ismételt aktivitás miatt újabb 3 ciklus CVP polikemoterápiában részesült, de az alkalmazott kemoterápiás protokoll ellenére ismételt recidivák jelentkeztek a jobb felkaron illetve a bal femoralis izomzatban, emiatt 35 Gy dózisban kiegészítő adjuváns radioterápiát kapott. A fenntartó terápia továbbra is napi 50 mg cyclophosphamid volt. IgH génátrendeződés perifériás vérből történő vizsgálata pozitív eredményt adott, mely igazolta a periférián keringő klonális B sejtpopulációt. Tekintettel arra, hogy erre érdemi regresszió nem jelentkezett, az eddigi terápiát anthracyclinnel egészítettük ki, redukált dózisú CHOP (ciklofoszfamid, adriablastin, vincristin, prednisolon) kezelésben részesült a beteg. Ennek ellenére 2002-ben ismételt progressziót észleltünk, ezért a korábbi mellékhatások (láz, neutropenia, mycosis oris) miatt per os CEPP protokollt kapott. Az ismételt kemoterápiás kezelések ellenére a betegség kemorezisztensnek bizonyult, és progresszió miatt exitált.

5. MEGBESZÉLÉS

5.1 Terhesség előfordulása, lefolyása, kimenetele myositises betegekben

IIM-ek esetén a terhességek kimenetelére vonatkozóan nincs sok adat az irodalomban. A foetalis antigén expozíció hatására az anyai immunrendszer változik, jól ismert, hogy a foetalis lymphocyták terhesség során átjuthatnak az anyai szervezetbe és évekig perzisztálhatnak, ezt a jelenséget hívják microchimerizmusnak^{75;83}. Ennek szerepe lehet autoimmun betegségek, krónikus graft versus host betegség kialakulásában, melyben specifikus II. osztályú HLA géneknek (HLA-DRB1) van szerepe. Artlett és mtsai PCR vizsgálattal 28 juvenilis myositises beteg illetve 88 egészséges kontroll perifériás vér mononukleáris sejtekből szeparált DNS-ében vizsgálta a microchimerizmus és HLADQA1*0501 allél jelenlétét, illetve 37 szülő és gyerek esetében szintén, azonban ezt az összefüggést nem sikerült alátámasztani^{5;6}.

A terhesség során létrejövő hormonális hatások megnövelik a szisztémás autoimmun betegségek, köztük az IIM-ek kialakulásának esélyét. Immunológiai hátterüknek megfelelően hormonális hatásokra, terhesség kialakulására regrediálhatnak, illetve progresszió észlelhető. Közismert, hogy a terhesség során immunológiai szempontból T helper 2 (Th2) túlsúlyú folyamatok zajlanak a gravida szervezetében, ezzel magyarázható, hogy a T helper 1 (Th1) túlsúlyú szisztémás autoimmun betegségek, például a RA aktivitása a terhesség során csökken, azonban a postpartum időszakban relapsus jelentkezhet. SLE-ben szenvedő betegek esetében az amúgyis Th2 túlsúlyú folyamatot a hormonális status megváltozása, a terhesség kifejezetten rontja. Diffúz aktív sclerodermában szenvedő betegek esetén szintén rossz a prognózis a terhesség kimenetelét tekintve. IIM-ben szenvedő betegekben nem ilyen egyértelmű az összefüggés, amíg DM-

ben, tekintettel a Th2 túlsúlyú folyamatra az alapbetegség rosszabbodása várható, addig PM-ben, ahol Th1 túlsúlyú folyamatok zajlanak, javulhat a betegség.

Terhesség indukálta myositis előfordulása ritka, ennek oka egyrészt abban rejlik, hogy az alapbetegség későbbi életkorban kezdődik, becsült érték alapján az IIM-ben szenvedő nőbetegek kb. 14%-ában indul a betegség 15-30 éves kor között, a legtermékenyebb időszakban⁹⁰. Amennyiben előfordul, nagy valószínűséggel vezet az első trimeszterben intrauterin elhaláshoz, spontán abortuszhoz, vagy a magzat intrauterin retardációjához, a harmadik trimeszterben koraszüléshez, illetve halvaszüléshez. Ez az incidencia adat nem vonatkozik a már korábban diagnosztizált remisszióban lévő myositises betegek esetén jelentkező relapsusra. Amennyiben a terhesség által indukált myositisről van szó az első trimeszterben a foetalis mortalitás 62%-os is lehet^{72,90}. Amennyiben juvenilis tartósan remisszióban lévő formáról van szó kb. 40% az exacerbáció esélye, a foetális prognózis elfogadható⁹⁰. Amennyiben a betegség remisszióban van kortikoszteroid terápia mellett kb. 16%-ra csökken a relapsusok aránya, viszont a foetális prognózis kedvezőtlenebb⁷².

Erre vonatkozóan mutatok be adatokat, igazolva, hogy az IIM-k esetén jól kontrollált remisszióban lévő esetekben minimális a rizikó a magzatra és anyára nézve egyaránt, mivel az összes ilyen esetünkben normál szülés zajlott. Az aktív esetekben is a kortikoszteroid dózis emelésével jól kontrollálható a betegség, a foetalis mortalitás az irodalmi adatoknál jobbnak bizonyult, ahol a betegségaktivitástól függetlenül 55%-nak találták a perinatális morbiditást ill. mortalitást⁴⁷. A jelenlegi közlést megelőzően csak néhány esetriportot és egy retrospektív vizsgálatot közölt az irodalom, így egy esetben a terhesség 2. trimeszterében kialakult antiszintetáz szindrómás betegről ahol anti-treonil-tRNS szintetáz elleni antitestet mutattak ki, ez azonban magzati halálozáshoz vezetett és kortikoszteroid, azathioprin terápiára is rezisztensnek bizonyult⁸⁹. Tojyo és mtsai közöltek

egy másik esetet, melyben hármasszerű ikerterhesség indukált anti Jo-1 pozitív DM kialakulását és a 11. héten sajnos intrauterin elhaláshoz vezetett⁹⁹.

Irodalmi ritkaságnak számít három kiemelt esetünk. Az első esetben graviditás indukálta DM-es betegünk egészséges leánygyermeket szült 37 hétre kortikoszteroid monoterápia mellett. Policiklusos lefolyású PM-es nőbetegünk két sikertelen terhesség után kortikoszteroid terápia mellett szült egészséges gyermeket. Antiszipetáz szindrómás betegünk havonta adott intravénás immunglobulin (IVIG) terápia mellett aktív szakban szült egészséges, bár koraszülött gyermeket.

Saját anyagunk alapján egyértelmű összefüggést az immunpatológiai háttérre tekintettel igazolni nem sikerült, de összességében az irodalmi adatokkal is összevetve ritka a terhesség alatt induló myositis illetve a relapsus is, amennyiben előfordul a kortikoszteroid dózis emelésével remisszióba hozható, általában második vonalbeli immunszuppresszív szer adása nem válik szükségessé. Amennyiben aktív alapbetegség mellett indul a terhesség havonta adott IVIG terápia ajánlott a spontán vetélés, anyai mortalitás csökkentésére^{74;76}.

Irodalmi adatok leírtak még myositis ossificans, amyopathiás DM kialakulását is terhesség során^{9;73}. Az irodalmi közlések is megerősítik, hogy inaktív esetekben minimális a rizikó, viszont az aktív esetek kifejezetten fokozott rizikót jelentenek mind az anyára, illetve a magzatra nézve és szülész-nőgyógyászból, reumatológusból, belgyógyászból álló multidiszciplináris team odafigyelését igényli^{47;59;80;90}. Irodalmi adatok szerint myositises betegeken létrejött terhességek során a normál populációhoz viszonyítva 3x-osnak bizonyult az abortus, 10x-esnek az intrauterin halálozás, 5x-ösnek a teljes magzati letalitás rizikója myositises betegeken⁴⁷.

5.2 Intersticiális tüdőérintettség anti-SS-A pozitív és negatív antiszintetáz szindrómás betegeinkben

Összesen 315 gondozott IIM-es betegben vizsgáltam a pulmonalis érintettség előfordulási arányát, mely az irodalmi adatoknak megfelelt, a teljes kohorszt illetően 21%-ban (n=59) fordult elő³⁸. A myositisek terápiájában kihívást jelent azon betegek azonosítása akik korai agresszív terápiát igényelnek. Az ILD előfordulása női dominanciát mutatott a saját beteganyagunkban, ellentétben egy svéd tanulmánnyal, ahol főleg férfibetegek voltak érintettek³⁹. Anti Jo-1 pozitív antiszintetáz szindrómát 27 esetben diagnosztizáltunk, ezen betegek 70%-ában (n=19) fordult elő ILD, ez megfelel az irodalmi adatoknak. Rámutatok az ILD korai diagnózisának fontosságára, illetve a HRCT szerepére, ugyanis nagy százalékban a betegek tünetmentesek a diagnóziskor, saját beteganyagunkban 30%-nak bizonyult az ILD szempontjából tünetmentes betegek aránya, valamivel magasabbnak az irodalmi adatoknál³⁸. Célom volt prediktív faktorok keresése, melyek meghatározhatják az ILD súlyosabb lefolyását, rosszabb terápiás reagálást, korai agresszív immunosuppresszív kezelést. Vizsgálatunkban az anti-Jo-1 és -SS-A pozitív betegek esetében az ILD a HRCT eredmények alapján a szokványos intersticiális pneumoniához volt hasonló, agresszívebb kezelést igényelt mint az anti-SS-A negatív betegek esetében. Az anti-SS-A negatív betegek esetében a HRCT mintázat nem specifikus intersticiális pneumoniára volt jellemző, ennek megfelelően kevésbé agresszív kezelés volt szükséges, sok esetben elegendő volt a myositis terápiájában alkalmazott szokványos immunosuppresszív kezelés. Mind a radiológiai kép, a tüdőérintettség lefolyása, terápiára való reakció jelentősen különbözött a két betegcsoportban. Ezeket az eredményeket támasztja alá Corte és mtsai tanulmánya is⁶¹. Tekintettel arra, hogy az ILD előfordulása myositises betegekben kedvezőtlen prognosztikai faktor és jelentősen befolyásolja a kezelést mindenképp indokolt a myositis kezdeti diagnózisakor a HRCT, PFT vizsgálatok

elvégezése és az antiszintetáz antitestek vizsgálata a klinikai tünetektől függetlenül. Nem teljesen tisztázott még a szubklinikus ILD jelentősége a myositises betegekben és hosszútávú utánkövetéses vizsgálatok szükségesek a klinikai jelentőség meghatározására.

5.3 Egyéb kötőszöveti betegséggel társult myositis

Összehasonlítottam 130 primer és 39 CTD-vel asszociált 1988 óta gondozás alatt álló IIM-ben szenvedő beteg szerológiai, klinikai tulajdonságait, betegségfolyást illetve az immunszuppresszív terápiára adott választ. Az IIM-ben szenvedő betegek 11-40%-ában van jelen társuló átfedő betegség, női dominanciával ⁷⁰. Az OM-es betegek többsége PM-ben szenved. Sclerodermás betegek 5-17%-ában fordul elő valódi myositis, többnyire a diffúz formával asszociált. SLE-ben szenvedő betegek kb. felében irodalmi adatok szerint myalgia van jelen, csak 4-16%-ában fordul elő valódi myositis, illetve RA 3-5%-ban ⁷⁰. A sclerodermás betegek 37%-ában fordul elő myopathia vagy myositis, ezeknek a betegeknek a szérumból kimutatható specifikus autoantitest a antiPM/Scl 75 illetve 100 nukleoláris fehérjék ellen. Ezek az autoantitestek az scleromyositises betegek körülbelül 24%-ában mutathatók ki, sclerodermában 2, myositisekben 6-8%-ban az irodalmi adatok szerint ^{18;77;81}. Az anti-PM/Scl pozitív betegek 43-88%-ában alakul ki PM/SSc overlap szindróma ^{67;78;81}.

A primer myositises betegek 8,5%-ában mutattunk ki MAA-t, akik az eredeti Bohan and Peter klasszifikáció szerint nem feleltek meg a CTD-vel asszociált myositis kritériumainak, az új klinikoszerológiai klasszifikáció alapján viszont ebbe az alcsoportba voltak sorolhatók és szoros utánkövetés alatt vannak.

Az OM előfordulása saját beteganyagukban 23,1%-nak bizonyult az eredeti klasszifikáció alapján, viszont a klinikoszerológiai klasszifikáció alapján így 29,6%-ra nőtt ezen esetek

aránya. Ez megfelelt az irodalmi adatoknak, mely esetekben a myositises betegeket a Bohan és Peter kritériumrendszer alapján sorolták be, de jelentősen alacsonyabb volt a CTD-vel asszociált esetek aránya összehasonlítva azokkal a vizsgálatokkal ahol az új klinikoszerológiai klasszifikáció szerint sorolták be a betegeket a különböző alcsoportokba^{60;101}. Az IIM alcsoportjai közül leggyakrabban a PM társult egyéb kötőszöveti betegséggel, ami 33,3%-ban a scleroderma volt, mely valamivel alacsonyabb százalékban fordult elő az irodalmi adatokhoz képest (42,6%)^{101;49;63}.

Az MSA-k közül az anti-Jo-1 autoantitest jelenléte elsősorban a PM alcsoporthoz társult, és erős asszociáció volt igazolható az ILD-vel, nem erozív polyarthritissel és lázzal. A Raynaud jelenség esetében ugyanakkor ezt nem sikerült igazolni. Az anti Jo-1 autoantitest jelenléte kortikoszteroidra refrakter, policiklusos lefolyású betegséget jelzett, egy közepesen rossz prognózisú alcsoportot eredményezve, ahogy az irodalmi adatok alapján is látjuk^{57;100;102}. Az anti-SS-A antitest jelenléte az antiszintetáz szindrómás betegek 35,5 %-ában (n=11) társult az anti Jo-1 autoantitest pozitivitáshoz, és korreláció analízissel a szerző gyenge, de szignifikáns korrelációt ($R=0,316; p=0,0001$) tudott kimutatni a két autoantitest jelenléte között, mely immunogenetikai korrelációra utal. ILD szignifikánsan magasabb arányban fordult elő OM-ben, függetlenül az anti Jo-1 antitest jelenlététől⁵⁰. Saját beteganyagunkban az anti-Mi-2 autoantitest előfordulási aránya hasonló volt az irodalmi adatokhoz, de jelenléte nem korlátozódott a primer DM-es betegekre, ahogy Koenig és mtsai is közzétették korábban⁶⁰.

Az anti-PM/Scl autoantitest 2.3%-ban fordult elő primer myositises betegeinkben és 7,7 %-ban scleromyositisben, ez az érték szignifikánsan alacsonyabbnak bizonyult a korábban közzétett irodalmi adatokhoz képest^{1;18;19;50}. Az anti-PM/Scl autoantitest pozitívitás beteganyagunkban az antiszintetáz szindrómához hasonló tünetekkel társult, kivéve a sclerodermára specifikus tüneteket, mely erős immunogenetikai korrelációt vet fel az anti

Jo-1 és –PM/Scl pozitív betegek között^{1;13;53}. Az anti-PM/Scl autoantitest pozitív betegek betegséglefordulása monociklusos az irodalmi adatok alapján és a betegek jól reagálnak kis dózisú kortikoszteroidra, általában benignus a lefordulás^{13;44;82}.

Az anti-Ku autoantitest jelenléte több kötőszöveti betegségben leírásra került és a saját beteganyagunkban nem találtuk gyakoribbnak az előfordulását a CTD-vel asszociált mint a primer myositises betegekben.

Az anti Jo-1 autoantitest minden alcsoportban kimutatható volt, az egy SLE-OM-es betegben, a scleromyositises betegek 15,4%-ában (n=2), illetve az RA-OM-ben. A CTD-vel asszociált OM alcsoportok közül leggyakrabban az RA-OM-ben fordult elő 33,3%-ban (n=4), bár az alacsony betegszám miatt jelentős következtetést ebből nem tudunk levonni¹⁰². A saját beteganyagunkban az MSA előfordulása nem különbözött a primer és OM betegcsoportban, ez ellentmond az irodalmi adatoknak, ahol az antiszintetáz szindrómához társultan elvétele észlelték egyéb CTD társulását, scleromyositisben kevesebb mint 1%-ban⁶⁰ (8. Táblázat).

Az OM lefordulása, terápiára való reagálása főleg a különböző MSA és MAA-k jelenlététől függ. Ezeknek az autoantitesteknek a korai kimutatása nagy jelentőséggel bír az OM diagnózisában még az overlap klinikai tünetek megjelenése előtt, így lehetővé válik a korai adekvát terápia bevezetése időben és a szervi károsodások elkerülése.

Az alapbetegségből eredő mortalitás 6,2% (n=8) a primer myositises betegekben légzőszervi- (ARDS-1, embolia-1, aspirációs pneumonia-2, ILD-1) és cardiális (szívelégtelenség-2, arrhythmia-1) érintettség miatt^{26;29}. Egy beteg vírusos meningitisben halt meg. Ez a halálozási arány alacsonyabbnak bizonyult összehasonlítva a korábban publikált adatokkal. Ez valószínűleg a betegek szoros és gyakori követésének tulajdonítható. Az OM betegek 7,7 %-a (n=3) halt meg ILD következtében, mely jobbnak bizonyult az eddigi mortalitási adatoknál (40%)^{26;29}. Az OM betegek hosszútávú túlélése

jobbnak bizonyult a primer myositises betegekhez hasonlítva, ezeket a túlélési adatokat a munkacsoport egy 2004-es túlélési vizsgálatában is igazolta^{29;71}.

5.4 Dermatomyositishez társuló késői megjelenésű extranodális follicularis lymphoma

Egy 63 éves nőbeteg esetét ismertetem, akinél 36 éves korában definitív DM igazolódott az eredeti Bohan és Peter kritériumrendszer alapján. A myositis diagnózisa után előbb Boeck sarcoidosis, majd folliculáris centrum eredetű B-sejtes NHL alakult ki a betegség közel 30 éves lefolyása alatt. Esetemben arra szerettem volna rávilágítani, hogy a szisztémás autoimmun betegségek gyakran társulnak másodlagos lymphomákkal egyrészt az alapbetegség, másrészt az alkalmazott immunszuppresszív terápia (alkilálószerek, folsavantagonisták) következményeként. Ennek oka az immunregulációs zavar, iniciáló tényező (pl: Epstein-Barr vírus) hatására fellépő B-sejt aktivációs antigének megjelenése, poliklonális tartós B-sejt proliferáció bekövetkezése illetve az apoptózis gátlása, így a kóros sejtek immortalizációja, az immunológiai surveillance károsodása. A DM és NHL társulása ritka, a világirodalomban 15-20 esetet említenek^{2;35}. Ennek a három, önmagában is nagy jelentőségű kórképnek az egymás utáni lezajlása komplex immunregulációs zavarra utal. Ugyancsak említést érdemel esetünk különösen indolens és kemorezisztens jellege, mely szintén utalhat a háttérben zajló komplex immunológiai eltérésekre.

6. ÚJ EREDMÉNYEK, MEGÁLLAPÍTÁSOK

I. Terhesség indukálta myositis előfordulása ritka, gondozott myositises beteganyagunkban egy terhesség által indukált DM alakult ki. Az inaktív myositises esetekben a terhességek ideje átlagosan 38 volt, míg az aktív esetekben 36,7 hét. Az újszülöttek átlagsúlya az aktív esetekben 2193 g volt és az inaktív esetekben 3167 g. Igazoltam, hogy nagy dózisú kortikoszteroid adásával a betegség aktív fázisában is jól kontrollálható volt, illetve az antiszintetáz szindrómás betegeinkben preventíve havonta adott IVIG terápia alkalmazásával.

II. Pulmonalis érintettség 21% -ban fordult elő a teljes betegcsoportban, illetve 70%-ban az anti-Jo-1 pozitív, antiszintetáz szindrómás betegeknél. Az antiszintetáz szindrómás betegek 44,4%-ában mutattam ki anti SS-A antitest jelenlétét, valamint igazoltam, hogy az anti-Jo-1/anti-SS-A együttes pozitivitást mutató betegek esetében az ILD lefolyása súlyosabb volt, agresszívebb kezelést igényelt, a „szokványos” intersticiális pneumoniához volt hasonló a HRCT mintázatot illetően, terápiára nehezebben reagált ($p < 0,05$).

III. A CTD-vel asszociált myositis (OM) előfordulása a saját beteganyagunkban megfelelt az irodalmi adatoknak, a Bohan és Peter klasszifikációs rendszer alapján 23,1%-nak bizonyult, a klinikuszerológiai klasszifikáció alapján 29,6 %-nak.

1. az IIM alcsoportjai közül leggyakrabban a PM társult (87,2%) egyéb kötőszöveti betegséggel és a leggyakoribb társuló CTD 33,3%-ban a SSc volt.

2. A myositises betegek 39,6%-ában fordult elő MAA vagy MSA, MSA a betegek 29%-ában, antiszintetáz antitest 20,1%-ban, leggyakrabban az anti Jo-1 autoantitest 18,3%-ban.

3. Az anti-Jo-1 autoantitest jelenléte elsősorban a polymyositises alcsoporthoz társult és erős asszociáció volt igazolható kétváltozós logisztikus regresszióval az ILD, nem erozív polyarthrit, láz mint független prediktív faktorok között.

4. Az anti Jo-1 autoantitest jelenléte prediktora volt egy kortikoszteroidra refrakter, policiklusos lefolyású betegségnek egy közepesen rossz prognózisú alcsoportot eredményezve, ahogy az irodalmi adatok alapján is látjuk összehasonlítva a Jo-1 negatív betegekkel.

5. Az anti Jo-1 autoantitest minden alcsoportban kimutatható volt, egy SLE-OM betegben, a SSc-OM-es betegek 15,4%-ában, illetve az RA-OM-ben. Az OM alcsoportok közül leggyakrabban az RA-OM-ben fordult elő 33,3 %-ban.

6. Korreláció analízissel gyenge, de szignifikáns korrelációt tudtunk igazolni az anti Jo-1 illetve anti-SS-A autoantitest jelenléte között, mely immunogenetikai összefüggésre utal ($r=0,316$; $p=0,001$).

7. Saját beteganyagunkban az anti-Mi-2 autoantitest előfordulási aránya (6,5%) hasonló volt az irodalmi adatokhoz, de jelenléte nem korlátozódott a primer DM-es betegekre.

8. Az anti-PM/Scl autoantitest 2,3%-ban fordult elő primer myositises betegekben, 7,7 %-ban scleromyositisben, 2,9 %-ban a teljes kohorszt illetően, ez az érték szignifikánsan alacsonyabbnak bizonyult, a korábban közölt irodalmi adatokhoz képest. Az anti-PM/Scl autoantitest pozitív betegek betegségfolyása mono- ($n=2$), illetve policiklusosnak ($n=3$) bizonyult ellentétben az irodalmi adatokkal, ahol általában monociklusos lefolyással társul, kortikoszteroidra jól reagálnak, általában benignus a lefolyás.

9. Az anti-Ku autoantitest jelenléte több kötőszöveti betegségben leírásra került, saját beteganyagunkban nem találtuk gyakoribbnak az előfordulását a CTD-vel asszociált mint a primer myositises betegekben.

7. ÖSSZEFOGLALÁS

Az IIM-ekdiagnosztikája, terápiája az utóbbi időben jelentős fejlődésen ment keresztül elsősorban a MSA-k megismerésével, melyek nagymértékben segítenek a betegségfolyás, terápiára való reagálás prognosztizálásában és szükség esetén a korai agresszív terápia elkezdésében. Jelenleg is kidolgozás alatt áll myositis szakértők bevonásával az új klasszifikációs kritériumrendszer, ami nagymértékben elősegíti a betegség altípusainak még pontosabb besorolását, mind újabb MSA-k megismerésével, mind az izombiopsziás minták immunhisztokémiai tipizálásának pontosításával. A klasszifikációs kritériumok fejlesztésének fontossága a klinikai vizsgálatokban is nagy jelentőséget nyer az új gyógyszerek tesztelésében, illetve fontos a betegség patomechanizmusának megértésében.

Jelen munkámban az 1988-2008 között kezelt 374 IIM beteg klinikai adatairól számolok be. Rávilágítok, hogy az IIM-ben szenvedő nőbetegek esetében aktív betegség a terhesség során jelentős fokú rizikót jelent mind a magzatra illetve mind az anyára nézve, saját eseteinkben kortikoszteroid illetve IVIG adásával sikeres lefolyású terhességekről számolok be. Ezt követően antiszintetáz szindrómás betegeinkben vizsgáltam a tüdőérintettség súlyosságát, terápiára való reagálását az anti SS-A antitest pozitivitás függvényében. A saját beteganyagunkban a pulmonalis érintettség előfordulása mind a teljes kohorszt illetően, mind az antiszintetáz szindrómás betegeinkben megfelelt az irodalmi adatoknak. Igazoltam, hogy az anti-SS-A pozitív betegek esetében a tüdőérintettség súlyosabb lefolyású volt és HRCT mintázat alapján inkább a szokványos intersticiális pneumoniának felelt meg. A patogenetikai háttérrel vizsgálva korábbi közlemények születtek azzal kapcsolatban, hogy az anti-SS-A pozitív antiszintetáz szindrómás betegeinkben a szérumban a TNF-alpha/IL-10 arány magasabbnak bizonyult, mely

összefüggésben állhat a súlyosabb betegségfolyással. Vizsgáltam a primer és CTD-vel asszociált myositisek szerológiai és klinikai jellegzetességeit. Megállapítottam, hogy a saját beteganyagunkban leggyakrabban PM társult egyéb kötőszöveti betegséggel. A myositisszel leggyakrabban társuló CTD a scleroderma volt, az MSA-k előfordulási gyakorisága a nemzetközi adatokéval megegyezett, az antiszintetáz szindróma azonos százalékban fordult elő. A leggyakrabban előforduló MSA az anti Jo-1 volt, ez elsősorban PM-szel társult, minden alcsoportban előfordult. Anti Jo-1 pozitív betegek esetében a nemzetközi adatokhoz hasonlóan policiklusos volt a betegségfolyás, illetve szignifikánsan gyakrabban volt szükség másodvonalbeli immunszuppresszív terápia alkalmazására mint a Jo-1 negatív esetekben. A korábban publikált adatokhoz képest saját beteganyagunkban magasabb százalékban észleltük antiszintetáz szindróma társulását egyéb kötőszöveti betegséggel. Egy esetet ismertetve beszámolok DM és annak immunszuppresszív kezelése következményeként kialakuló B sejtes folliculáris NHL kialakulásáról, ennek lehetséges patomechanizmusairól illetve a kezelési nehézségekről.

8. SUMMARY

The challenge in treating idiopathic inflammatory myopathy (IIM) is to identify those patients who require early aggressive treatment. New clinicoserological classification is currently under development by myositis experts, which help us to differentiate between the clinical subgroups in context of the newly recognised myositis specific autoantibody results and careful immunohistochemical characterisation of muscle biopsy specimens. Improved classification criteria for poly-, dermatomyositis are important for clinical trials to test new drugs and will also be very important in the work to understand disease mechanisms and to develop new targeted therapies. I reviewed the detailed clinical data of 374 idiopathic inflammatory myopathy patients between 1988-2008.

I confirmed that pregnancy in female patients with idiopathic inflammatory myopathy has a higher risk for both the mother and the child in case of active disease. Almost in all of our cases when pregnancies occurred during the inactive phase of idiopathic inflammatory myopathy on low dose corticosteroid therapy the risk for the mother and fetus was minimal. So we can conclude that there is a minimal risk for the fetus and mother in pre-existed well-controlled disease. Generally it appears that the disease activity in active cases can be controlled by increasing the corticosteroid dose. Preventive monthly intravenous immunoglobulin was administered to one antisynthetase syndrome patient to prevent abortion.

Prevalence of interstitial lung disease was found to be 70,4% in patients with antisynthetase syndrome, these findings are similar to those previously reported. The ASS group without anti SS-A antibody had a more frequent association with alveolitis, presented with increased alveolar scores, and responded well to immunosuppressive therapy as usual in the treatment of myositis alone. ASS patients with coexistent anti SS-A

antibodies tended to have a more severe form of ILD represented by the different HRCT pattern and increased interstitial scores at diagnosis.

I examined serological and clinical characteristics of overlap myositis compared to primary myositis. Polymyositis was found to be the most common IIM associated with another connective tissue disease. Moreover, SSc was the most common CTD associated with myositis. Prevalence of the MSA was similar to those previously reported. Prevalence of the antisynthetase syndrome was similar, anti Jo-1 antibody was the most common MSA and was found in all subgroups and predominantly in polymyositis. Anti Jo-1 positivity was a predictor of refractory disease with polycyclic disease course . requireing second line treatment options. Finally the prevalence of anti Jo-1 antibody was surprisingly high (33,3%) in rheumatoid arthritis/myositis overlap patients, however there may be limitations due to the relative low number of patients involved. I also review a case of dermatomyositis patients treated with immunosuppressive drugs, which led to the development of B cell follicular non-Hodgkin lymphoma.

9. KÖSZÖNETNYILVÁNÍTÁS

Munkámat a Debreceni Egyetem Orvos- és Egészségtudományi Centrum Belgyógyászati Intézetének III. Belgyógyászati klinika Klinikai Immunológia Tanszékén végeztem. Mindenekelőtt szeretném megköszönni korábbi és jelenlegi igazgatóimnak Szegedi Gyula akadémikus úrnak, Zeher Margit professzornőnek és Szekanecz Zoltán professzor Úrnak, valamint témavezetőmnek, Dankó Katalin tanárnőnek, a rengeteg biztatást és azt a szemléletet, melyet átadtak nekem, ahhoz hogy e rendkívüli feladatot meg tudjam oldani. Köszönöm a klinikához tartozó Regionális Immunológiai Laboratórium munkatársainak a mérésekben nyújtott segítséget. Köszönöm a Radiológiai Klinika munkatársának, Dévényi Katalin főorvosnőnek a munkáját aki nagyban hozzájárult a munka elkészüléséhez.

Köszönetet mondok jelenlegi munkahelyem, a DEOEC Reumatológia Tanszék munkatársainak.

Külön köszönetet mondok Ponyi Andrea kolléganőmnek, aki nagyon sokat segített az adatok tematikus gyűjtésében, és Szodoray Péternek aki segítő kritikával javította a cikkeket.

Köszönettel tartozom Hodosi Katalinnak a statisztikai számításokért.

Végül, de nem utolsó sorban szeretném megköszönni Családomnak, hogy mellettem voltak és segítettek a munka elkészülésében.

10. SAJÁT PUBLIKÁCIÓK

Az értekezés alapjául szolgáló lektorált folyóiratban megjelent közlemények:

1. **Váncsa A.**, Ponyi A., Constantin T., Dankó K., Zeher M.: Pregnancy outcome in idiopathic inflammatory myopathy. Rheumatology International 2007;27: 435-9.

IF: 1,27

2. **Váncsa A.**, Csípő I., Németh J., Dévényi K., Gergely L., Dankó K.: Characteristics of interstitial lung disease in SS-A/Jo-1 positive inflammatory myopathy patients. Rheumatology International 2009;29;989-94.

IF:1,327

3. **Váncsa A.**, Ponyi A., Constantin T., Gergely L., Dankó K.: Dermatomyositishez társuló, késői megjelenésű extranodális follicularis lymphoma. LAM 2004;14:139-42.

4. **Váncsa A.**, Dankó K.: Újabb adatok az inklúziós testes myositis pathomechanizmusáról, terápiájáról. Orvosi Hetilap 2008;149;30;1413-1418.

5. **Váncsa A.**, Gergely L., Ponyi A., Lakos G., Németh J., Szodoray P., Dankó K.: Myositis-specific and myositis associated antibodies in overlap myositis in comparison to primary dermatomyositis: relevance for clinical classification: a cross-sectional retrospective study of 169 myositis patients. (*accepted for publication*) Joint Bone Spine, in press.

IF: 1,953

Impakt faktor: **4,55**

Az értekezéshez fel nem használt, lektorált folyóiratban megjelent közlemények jegyzéke:

1. A. Ponyi, G. Borgulya, T. Constantin, **A. Váncsa**, L. Gergely, K. Dankó: Functional outcome and quality of life in adult patients with idiopathic inflammatory myositis. Rheumatology (Oxford). 2005;44:83-8.

IF: 4,226

2. A. Ponyi, C. András, **A. Váncsa**, L. Gergely, T. Constantin, K. Dankó: Cancer-associated myositis: clinical features and prognostic signs. Ann N Y Acad Sci. 2005;1051:64-71.

IF: 1,97

3. Bodolay E., Dévényi K., Galuska L., Nemes Z., Garai I., **Váncsa A.**, Szegedi Gy.: Légzőszervi eltérések vizsgálata kevert kötőszöveti betegségben: magas felbontású komputertomográfia és tüdőszcintigráfia alkalmazása a pulmonális érintettség korai felismerésében. MBA 1998;51:261-5.

4. **Váncsa A.**, Gergely L., Nemes Z., Bíró E., Illés Á, Bakó Gy: Pseudolymphoma orbitae. Magyar Immunológia 2008;7(1-2):2;37-41

Összesített impakt faktor: 10,747

Idézhető absztraktok:

1. Szekanecz, Z., **Váncsa, A.**, Szegedi, G., Pearce, W., Koch, A.E.: The role of cytokines, adhesion molecules and angiogenesis in the pathogenesis of atherosclerosis and atherosclerotic aortic aneurysms. J. Autoimmun., 1999; Suppl: 52.
2. Bíró E, **Váncsa A**, Barta Zs, Bakó Gy: Rare-associations of Hashimoto thyroiditis: a report on 3 cases. MBA 2001;S3:50.
3. **Váncsa A**, Németh J, Csípő I, Dévényi K, Dankó K: Intersticiális tüdőbetegség anti SS-A pozitív antisztetáz szindrómás myositis betegekben. Magyar Reumatológia 2008;49:133–84.
4. **Váncsa A**, Tóth B, Maródi L: X-hez kötött agammaglobulinaemia és juvenilis chronicus polyarthritis társulása. Magyar Reumatológia 2008;49:164–165.
5. Szekanecz Z., Kapitány A., Zilahi E., Rass P., Sipka S., **Váncsa A.**, Szabó Z., Végvári A., Szántó S., Szűcs G.: Association of rheumatoid arthritis with HLA-DR1 and HLA-DR4 in Hungary: implications for clinical activity and geographical variations. 4th International Congress on Autoimmunity, Budapest, 2004 Nov.
6. Szekanecz, Z., Végvári, A., Szabó, Z., Szántó, S., Csépany, T., Szűcs, G., Surányi, P., Veres, K., Soós, L., Simon, Z., **Váncsa, A.**, Pákozdi, A., Gáspár, L., Soltész, P.: Central nervous system demyelination in rheumatoid arthritis: common pathogenetic pathways ? Autoimmun Rev 2004; 3 Suppl 2: 131.
7. A. Ponyi, Cs. András, **A. Váncsa**, L. Gergely, K. Dankó: Malignancy in patients with idiopathic inflammatory myositis: clinical features and prognostic signs. Hungarian Rheumatology 2004; Supplement 45
8. **A. Váncsa**, A. Ponyi, T. Constantin, M. Zeher, K. Dankó: Pregnancy outcome in idiopathic inflammatory myopathy patients. Hungarian Rheumatology 2005; Suppl. I.
9. **A. Váncsa**, A. Ponyi, T. Constantin, M. Zeher, K. Dankó: Clinical Results of Intravenous Immunoglobulin Therapy in Idiopathic Inflammatory Myopathy (IIM). Clin. Invest. Medicine. 2004;27:214C.
10. **A. Váncsa**, L. Gergely, A. Ponyi, M.A leksza, G. Lakos, J. Németh, T. Constantin, K. Dankó: Clinical and serological characteristics of different myositis overlap syndromes. Ann. Rheum. Dis. 2006;65: Suppl. II.
11. T. Constantin, A. Ponyi, G. Lakos, M. Alexa, **A. Váncsa**, L. Gergely, G. Fekete, K. Dankó: Cytokine Expression of Peripheral Blood T Lymphocytes in patients with Juvenile Idiopathic Inflammatory Myopathies. Ann. Rheum. Dis. 2006;65: Suppl. II

11. IRODALOMJEGYZÉK

1. Alderuccio F, Chan EK, Tan EM. Molecular characterization of an autoantigen of PM-Scl in the polymyositis/scleroderma overlap syndrome: a unique and complete human cDNA encoding an apparent 75-kD acidic protein of the nucleolar complex. *J.Exp.Med.* 1991;173:941-952.
2. Anzai S, Katagiri K, Sato T, Takayasu S. Dermatomyositis associated with primary intramuscular B cell lymphoma. *J.Dermatol.* 1997;24:649-653.
3. Arakawa H, Yamada H, Kurihara Y et al. Nonspecific interstitial pneumonia associated with polymyositis and dermatomyositis: serial high-resolution CT findings and functional correlation. *Chest* 2003;123:1096-1103.
4. Arnett FC, Edworthy SM, Bloch DA et al. The American Rheumatism Association 1987 revised criteria for the classification of rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum.* 1988;31:315-324.
5. Artlett CM, Miller FW, Rider LG. Persistent maternally derived peripheral microchimerism is associated with the juvenile idiopathic inflammatory myopathies. *Rheumatology.(Oxford)* 2001;40:1279-1284.
6. Artlett CM, Ramos R, Jiminez SA et al. Chimeric cells of maternal origin in juvenile idiopathic inflammatory myopathies. *Childhood Myositis Heterogeneity Collaborative Group. Lancet* 2000;356:2155-2156.
7. Badrising UA, Maat-Schieman M, van Duinen SG et al. Epidemiology of inclusion body myositis in the Netherlands: a nationwide study. *Neurology* 2000;55:1385-1387.

8. Baron F, Ribbens C, Kaye O et al. Effective treatment of Jo-1-associated polymyositis with T-cell-depleted autologous peripheral blood stem cell transplantation. *Br.J.Haematol.* 2000;110:339-342.
9. Bekier A, Gloor F, Witzig R. [Difficulties in the differential diagnosis of a non-traumatic, active myositis ossificans during pregnancy (author's transl)]. *Rofo* 1977;126:43-44.
10. Betteridge Z, Gunawardena H, North J, Slinn J, McHugh N. Anti-synthetase syndrome: a new autoantibody to phenylalanyl transfer RNA synthetase (anti-Zo) associated with polymyositis and interstitial pneumonia. *Rheumatology.(Oxford)* 2007;46:1005-1008.
11. Betteridge ZE, Gunawardena H, Chinoy H et al. Clinical and HLA-class II haplotype associations of autoantibodies to small ubiquitin-like modifier enzyme, a dermatomyositis-specific autoantigen target, in UK adult-onset Caucasian myositis. *Ann.Rheum.Dis.* 2008
12. Bingham S, Griffiths B, McGonagle D et al. Autologous stem cell transplantation for rapidly progressive Jo-1-positive polymyositis with long-term follow-up. *Br.J.Haematol.* 2001;113:840-841.
13. Bluthner M, Bautz FA. Cloning and characterization of the cDNA coding for a polymyositis-scleroderma overlap syndrome-related nucleolar 100-kD protein. *J.Exp.Med.* 1992;176:973-980.
14. Bohan A. History and classification of polymyositis and dermatomyositis. *Clin.Dermatol.* 1988;6:3-8.

15. Bohan A, Peter JB. Polymyositis and dermatomyositis (first of two parts).
N.Engl.J.Med. 1975;292:344-347.
16. Bohan A, Peter JB. Polymyositis and dermatomyositis (second of two parts).
N.Engl.J.Med. 1975;292:403-407.
17. Briani C, Doria A, Sarzi-Puttini P, Dalakas MC. Update on idiopathic
inflammatory myopathies. Autoimmunity 2006;39:161-170.
18. Brouwer R, Hengstman GJ, Vree EW et al. Autoantibody profiles in the sera of
European patients with myositis. Ann.Rheum.Dis. 2001;60:116-123.
19. Brouwer R, Vree Egberts WT, Hengstman GJ et al. Autoantibodies directed to
novel components of the PM/Scl complex, the human exosome. Arthritis Res.
2002;4:134-138.
20. Brulhart L, Waldburger JM, Gabay C. Rituximab in the treatment of antisynthetase
syndrome. Ann.Rheum.Dis. 2006;65:974-975.
21. Calabrese LH, Mitsumoto H, Chou SM. Inclusion body myositis presenting as
treatment-resistant polymyositis. Arthritis Rheum. 1987;30:397-403.
22. Chinoy H, Fertig N, Oddis CV, Ollier WE, Cooper RG. The diagnostic utility of
myositis autoantibody testing for predicting the risk of cancer-associated myositis.
Ann.Rheum.Dis. 2007;66:1345-1349.
23. Chinoy H, Salway F, Fertig N et al. In adult onset myositis, the presence of
interstitial lung disease and myositis specific/associated antibodies are governed by
HLA class II haplotype, rather than by myositis subtype. Arthritis Res.Ther.
2006;8:R13.

24. Chou SM. Myxovirus-like structures in a case of human chronic polymyositis. *Science* 1967;158:1453-1455.
25. Clarke AE, Bloch DA, Medsger TA, Jr., Oddis CV. A longitudinal study of functional disability in a national cohort of patients with polymyositis/dermatomyositis. *Arthritis Rheum.* 1995;38:1218-1224.
26. Constantin T, Ponyi A, Kalovics T et al. [Disease course, frequency of relapses and survival of patients with juvenile or adult dermatomyositis]. *Orv.Hetil.* 2007;148:1989-1997.
27. Dalakas MC. Polymyositis, dermatomyositis and inclusion-body myositis. *N.Engl.J.Med.* 1991;325:1487-1498.
28. Dalakas MC. Immunopathogenesis of inflammatory myopathies. *Ann.Neurol.* 1995;37 Suppl 1:S74-S86.
29. Danko K, Ponyi A, Constantin T, Borgulya G, Szegedi G. Long-term survival of patients with idiopathic inflammatory myopathies according to clinical features: a longitudinal study of 162 cases. *Medicine (Baltimore)* 2004;83:35-42.
30. De SM, Bosello S, La TG et al. Functional, radiological and biological markers of alveolitis and infections of the lower respiratory tract in patients with systemic sclerosis. *Respir.Res.* 2005;6:96.
31. Drake LA, Dinehart SM, Farmer ER et al. Guidelines of care for dermatomyositis. American Academy of Dermatology. *J.Am.Acad.Dermatol.* 1996;34:824-829.

32. Dugan EM, Huber AM, Miller FW, Rider LG. Photoessay of the cutaneous manifestations of the idiopathic inflammatory myopathies. *Dermatol.Online.J.* 2009;15:1.
33. Dugan EM, Huber AM, Miller FW, Rider LG. Review of the classification and assessment of the cutaneous manifestations of the idiopathic inflammatory myopathies. *Dermatol.Online.J.* 2009;15:2.
34. Efthimiou P, Schwartzman S, Kagen LJ. Possible role for tumour necrosis factor inhibitors in the treatment of resistant dermatomyositis and polymyositis: a retrospective study of eight patients. *Ann.Rheum.Dis.* 2006;65:1233-1236.
35. Endo T, Kawaguchi N, Yashima M, Tei H, Hayakawa H. Polymyositis-dermatomyositis and non-Hodgkin's lymphoma. *Intern.Med.* 1993;32:487-489.
36. Engel AG, Arahata K. Mononuclear cells in myopathies: quantitation of functionally distinct subsets, recognition of antigen-specific cell-mediated cytotoxicity in some diseases, and implications for the pathogenesis of the different inflammatory myopathies. *Hum.Pathol.* 1986;17:704-721.
37. Fagedet D, Bernard S, Colombe B et al. [Acute respiratory distress syndrome as the presenting manifestation of an antisynthetase syndrome.]. *Rev.Med.Interne* 2008
38. Fathi M, Lundberg IE. Interstitial lung disease in polymyositis and dermatomyositis. *Curr.Opin.Rheumatol.* 2005;17:701-706.
39. Fathi M, Lundberg IE, Tornling G. Pulmonary complications of polymyositis and dermatomyositis. *Semin.Respir.Crit Care Med.* 2007;28:451-458.

40. Fathi M, Vikgren J, Boijesen M et al. Interstitial lung disease in polymyositis and dermatomyositis: longitudinal evaluation by pulmonary function and radiology. *Arthritis Rheum.* 2008;59:677-685.
41. Frank MB, McCubbin V, Trieu E et al. The association of anti-Ro52 autoantibodies with myositis and scleroderma autoantibodies. *J.Autoimmun.* 1999;12:137-142.
42. Friedman JM, Pachman LM, Maryjowski ML et al. Immunogenetic studies of juvenile dermatomyositis. HLA antigens in patients and their families. *Tissue Antigens* 1983;21:45-49.
43. Fujisawa T, Suda T, Nakamura Y et al. Differences in clinical features and prognosis of interstitial lung diseases between polymyositis and dermatomyositis. *J.Rheumatol.* 2005;32:58-64.
44. Gaudin C, Fortenfant F, Adoue D, Beyne-Rauzy O. [Anti PM-Scl antibodies. Study of prevalence and of meaning]. *Rev.Med.Interne* 2006;27:665-670.
45. Griggs RC, Askanas V, DiMauro S et al. Inclusion body myositis and myopathies. *Ann.Neurol.* 1995;38:705-713.
46. Gunawardena H, Betteridge ZE, McHugh NJ. Newly identified autoantibodies: relationship to idiopathic inflammatory myopathy subsets and pathogenesis. *Curr.Opin.Rheumatol.* 2008;20:675-680.
47. Gutierrez G, Dagnino R, Mintz G. Polymyositis/dermatomyositis and pregnancy. *Arthritis Rheum.* 1984;27:291-294.
48. Hassan AB, Fathi M, Dastmalchi M, Lundberg IE, Padyukov L. Genetically determined imbalance between serum levels of tumour necrosis factor (TNF) and

interleukin (IL)-10 is associated with anti-Jo-1 and anti-Ro52 autoantibodies in patients with poly- and dermatomyositis. *J.Autoimmun.* 2006;27:62-68.

49. Hausmanowa-Petrusewicz I, Kowalska-Oledzka E, Miller FW et al. Clinical, serologic, and immunogenetic features in Polish patients with idiopathic inflammatory myopathies. *Arthritis Rheum.* 1997;40:1257-1266.
50. Hengstman GJ, Brouwer R, Egberts WT et al. Clinical and serological characteristics of 125 Dutch myositis patients. Myositis specific autoantibodies aid in the differential diagnosis of the idiopathic inflammatory myopathies. *J.Neurol.* 2002;249:69-75.
51. Hengstman GJ, ter Laak HJ, Vree Egberts WT et al. Anti-signal recognition particle autoantibodies: marker of a necrotising myopathy. *Ann.Rheum.Dis.* 2006;65:1635-1638.
52. Hengstman GJ, Vree Egberts WT, Seelig HP et al. Clinical characteristics of patients with myositis and autoantibodies to different fragments of the Mi-2 beta antigen. *Ann.Rheum.Dis.* 2006;65:242-245.
53. Hietarinta M, Meyer O, Haim T, Elias A, Kahn MF. Antinuclear and antinucleolar antibodies in patients with scleroderma-polymyositis overlap syndrome. *Br.J.Rheumatol.* 1996;35:1326-1327.
54. Hirsch TJ, Enlow RW, Bias WB, Arnett FC. HLA-D related (DR) antigens in various kinds of myositis. *Hum.Immunol.* 1981;3:181-186.
55. Hoogendijk JE, Amato AA, Lecky BR et al. 119th ENMC international workshop: trial design in adult idiopathic inflammatory myopathies, with the exception of

inclusion body myositis, 10-12 October 2003, Naarden, The Netherlands.

Neuromuscul.Disord. 2004;14:337-345.

56. Isenberg DA, Allen E, Farewell V et al. International consensus outcome measures for patients with idiopathic inflammatory myopathies. Development and initial validation of myositis activity and damage indices in patients with adult onset disease. Rheumatology.(Oxford) 2004;43:49-54.
57. Jury EC, D'Cruz D, Morrow WJ. Autoantibodies and overlap syndromes in autoimmune rheumatic disease. J.Clin.Pathol. 2001;54:340-347.
58. Kazerooni EA, Martinez FJ, Flint A et al. Thin-section CT obtained at 10-mm increments versus limited three-level thin-section CT for idiopathic pulmonary fibrosis: correlation with pathologic scoring. AJR Am.J.Roentgenol. 1997;169:977-983.
59. King CR, Chow S. Dermatomyositis and pregnancy. Obstet.Gynecol. 1985;66:589-592.
60. Koenig M, Fritzler MJ, Targoff IN, Troyanov Y, Senecal JL. Heterogeneity of autoantibodies in 100 patients with autoimmune myositis: insights into clinical features and outcomes. Arthritis Res.Ther. 2007;9:R78.
61. La CR, Lo Mo NA, Locaputo A, Dolzani F, Trotta F. In patients with antisynthetase syndrome the occurrence of anti-Ro/SSA antibodies causes a more severe interstitial lung disease. Autoimmunity 2006;39:249-253.
62. Labioche I, Liozon E, Weschler B et al. Refractory polymyositis responding to infliximab: extended follow-up. Rheumatology.(Oxford) 2004;43:531-532.

63. Love LA, Leff RL, Fraser DD et al. A new approach to the classification of idiopathic inflammatory myopathy: myositis-specific autoantibodies define useful homogeneous patient groups. *Medicine (Baltimore)* 1991;70:360-374.
64. Lundberg I, Ulfgren AK, Nyberg P, Andersson U, Klareskog L. Cytokine production in muscle tissue of patients with idiopathic inflammatory myopathies. *Arthritis Rheum.* 1997;40:865-874.
65. Lundberg IE, Forbess CJ. Mortality in idiopathic inflammatory myopathies. *Clin.Exp.Rheumatol.* 2008;26:S109-S114.
66. Lundberg IE, Nader GA. Molecular effects of exercise in patients with inflammatory rheumatic disease. *Nat.Clin.Pract.Rheumatol.* 2008;4:597-604.
67. Marguerie C, Bunn CC, Copier J et al. The clinical and immunogenetic features of patients with autoantibodies to the nucleolar antigen PM-Scl. *Medicine (Baltimore)* 1992;71:327-336.
68. Marie I, Hachulla E, Cherin P et al. Interstitial lung disease in polymyositis and dermatomyositis. *Arthritis Rheum.* 2002;47:614-622.
69. Marie I, Hachulla E, Hatron PY et al. Polymyositis and dermatomyositis: short term and longterm outcome, and predictive factors of prognosis. *J.Rheumatol.* 2001;28:2230-2237.
70. Mastaglia FL, Garlepp MJ, Phillips BA, Zilko PJ. Inflammatory myopathies: clinical, diagnostic and therapeutic aspects. *Muscle Nerve* 2003;27:407-425.

71. Miller FW, Rider LG, Chung YL et al. Proposed preliminary core set measures for disease outcome assessment in adult and juvenile idiopathic inflammatory myopathies. *Rheumatology*.(Oxford) 2001;40:1262-1273.
72. Mintz G. Dermatomyositis. *Rheum.Dis.Clin.North Am.* 1989;15:375-382.
73. Morihara K, Katoh N, Hirano S, Kishimoto S. Amyopathic dermatomyositis presenting during pregnancy. *J.Am.Acad.Dermatol.* 2004;51:838-840.
74. Mosca M, Strigini F, Carmignani A et al. Pregnant patient with dermatomyositis successfully treated with intravenous immunoglobulin therapy. *Arthritis Rheum.* 2005;53:119-121.
75. Nelson JL. Microchimerism and human autoimmune diseases. *Lupus* 2002;11:651-654.
76. Nozaki Y, Ikoma S, Funauchi M, Kinoshita K. Respiratory muscle weakness with dermatomyositis during pregnancy: successful treatment with intravenous immunoglobulin therapy. *J.Rheumatol.* 2008;35:2289.
77. Oddis CV, Conte CG, Steen VD, Medsger TA, Jr. Incidence of polymyositis-dermatomyositis: a 20-year study of hospital diagnosed cases in Allegheny County, PA 1963-1982. *J.Rheumatol.* 1990;17:1329-1334.
78. Oddis CV, Okano Y, Rudert WA et al. Serum autoantibody to the nucleolar antigen PM-Scl. Clinical and immunogenetic associations. *Arthritis Rheum.* 1992;35:1211-1217.

79. Oryoji K, Himeji D, Nagafuji K et al. Successful treatment of rapidly progressive interstitial pneumonia with autologous peripheral blood stem cell transplantation in a patient with dermatomyositis. *Clin.Rheumatol.* 2005;24:637-640.
80. Park IW, Suh YJ, Han JH et al. Dermatomyositis developing in the first trimester of pregnancy. *Korean J.Intern.Med.* 2003;18:196-198.
81. Raijmakers R, Renz M, Wiemann C et al. PM-Scl-75 is the main autoantigen in patients with the polymyositis/scleroderma overlap syndrome. *Arthritis Rheum.* 2004;50:565-569.
82. Ranque B, Authier FJ, Berezne A, Guillevin L, Mouthon L. Systemic sclerosis-associated myopathy. *Ann.N.Y.Acad.Sci.* 2007;1108:268-282.
83. Reed AM. Chimerism in myositis. *Curr.Rheumatol.Rep.* 2003;5:421-424.
84. Rider LG, Giannini EH, Harris-Love M et al. Defining Clinical Improvement in Adult and Juvenile Myositis. *J.Rheumatol.* 2003;30:603-617.
85. Rutjes SA, Vree Egberts WT, Jongen P et al. Anti-Ro52 antibodies frequently co-occur with anti-Jo-1 antibodies in sera from patients with idiopathic inflammatory myopathy. *Clin.Exp.Immunol.* 1997;109:32-40.
86. Sakamoto N, Mukae H, Fujii T et al. Nonspecific interstitial pneumonia with poor prognosis associated with amyopathic dermatomyositis. *Intern.Med.* 2004;43:838-842.
87. Sato S, Hirakata M, Kuwana M et al. Autoantibodies to a 140-kd polypeptide, CADM-140, in Japanese patients with clinically amyopathic dermatomyositis. *Arthritis Rheum.* 2005;52:1571-1576.

88. Sato S, Hoshino K, Satoh T et al. RNA helicase encoded by melanoma differentiation-associated gene 5 is a major autoantigen in patients with clinically amyopathic dermatomyositis: Association with rapidly progressive interstitial lung disease. *Arthritis Rheum.* 2009;60:2193-2200.
89. Satoh M, Ajmani AK, Hirakata M et al. Onset of polymyositis with autoantibodies to threonyl-tRNA synthetase during pregnancy. *J.Rheumatol.* 1994;21:1564-1566.
90. Silva CA, Sultan SM, Isenberg DA. Pregnancy outcome in adult-onset idiopathic inflammatory myopathy. *Rheumatology.(Oxford)* 2003;42:1168-1172.
91. Takada K, Nagasaka K, Miyasaka N. Polymyositis/dermatomyositis and interstitial lung disease: a new therapeutic approach with T-cell-specific immunosuppressants. *Autoimmunity* 2005;38:383-392.
92. Tanimoto K, Nakano K, Kano S et al. Classification criteria for polymyositis and dermatomyositis. *J.Rheumatol.* 1995;22:668-674.
93. Tansey D, Wells AU, Colby TV et al. Variations in histological patterns of interstitial pneumonia between connective tissue disorders and their relationship to prognosis. *Histopathology* 2004;44:585-596.
94. Targoff IN, Johnson AE, Miller FW. Antibody to signal recognition particle in polymyositis. *Arthritis Rheum.* 1990;33:1361-1370.
95. Targoff IN, Mamyrova G, Trieu EP et al. A novel autoantibody to a 155-kd protein is associated with dermatomyositis. *Arthritis Rheum.* 2006;54:3682-3689.
96. Targoff IN, Miller FW, Medsger TA, Jr., Oddis CV. Classification criteria for the idiopathic inflammatory myopathies. *Curr.Opin.Rheumatol.* 1997;9:527-535.

97. Tengstrand B, Ernestam S, Engvall IL, Rydvald Y, Hafstrom I. [TNF blockade in rheumatoid arthritis can cause severe fibrosing alveolitis. Six case reports]. *Lakartidningen* 2005;102:3788-90, 3793.
98. Tjiu JW, Lin SJ, Wang LF et al. Digital infarcts showing microangiopathy in adult dermatomyositis suggest severe pulmonary involvement and poor prognosis. *Br.J.Dermatol.* 2004;150:1214-1216.
99. Tojyo K, Sekijima Y, Hattori T et al. [A patient who developed dermatomyositis during the 1st trimester of gestation and improved after abortion]. *Rinsho Shinkeigaku* 2001;41:635-638.
100. Toll A, Monfort J, Benito P, Pujol RM. Sclerodermatomyositis associated with severe arthritis. *Dermatol.Online.J.* 2004;10:18.
101. Troyanov Y, Targoff IN, Tremblay JL et al. Novel classification of idiopathic inflammatory myopathies based on overlap syndrome features and autoantibodies: analysis of 100 French Canadian patients. *Medicine (Baltimore)* 2005;84:231-249.
102. Venables PJ. Polymyositis-associated overlap syndromes. *Br.J.Rheumatol.* 1996;35:305-306.
103. Yunis EJ, Samaha FJ. Inclusion body myositis. *Lab Invest* 1971;25:240-248.