

Sarcoidosis kevert kötőszöveti betegségben

Szodoray Péter dr., Szöllősi Zoltán dr., Takács István dr., Aleksza Magdolna dr., Dévényi Katalin dr., Szilasi Mária dr., Szabó Adrienn dr., Gyimesi Edit dr., Szegedi Gyula dr., Bodolay Edit dr.

Debreceni Egyetem, Orvos- és Egészségtudományi Centrum, Debrecen

A szerzők két kevert kötőszöveti betegséghez (MCTD) társult sarcoidosisos beteg esetét ismertetik. A szerzők vizsgálták, hogyan befolyásolja a sarcoidosis az MCTD kórlefolását. Mindkét betegben a sarcoidosis jelentkezésekor nőtt a CD3+/HLA-DR+ aktivált T sejtek száma, és a szérumban emelkedett a Th1 típusú citokinek, az IFN- γ és a TNF- α szintje. A sarcoidosis rontotta az MCTD-s betegek állapotát, és aktiválta az MCTD-t. Az IL-4 szint emelkedése az alapbetegség, az MCTD aktiválódásának tulajdonítható. A regulatórikus funkciójú IL-10 citokinek termelődése kompenzatorikus jelenségnek tekinthető, amivel a szervezet a Th1-Th2 egyensúlyát igyekezett helyreállítani. A kortikoszteroid és cyclophosphamid kezelés eredményességét jelezte, hogy a mellkas CT-én a hilusi nyirokcsomók regrediáltak, és nem alakult ki pulmonalis fibrosis.

SARCOIDOSIS IN MIXED CONNECTIVE TISSUE DISEASE

The authors present two cases of patients with mixed connective tissue disease (MCTD) and sarcoidosis. The authors investigated how the development of sarcoidosis influences the disease course of mixed connective tissue disease (MCTD). When sarcoidosis developed, the percentage of the activated T cells (CD3+/HLA-DR+) increased, and the serum levels of the Th1 type cytokines, IFN- γ and TNF- α rose. The presence of sarcoidosis worsened the stage of patients with MCTD, and the symptoms of MCTD flared. The elevation of IL-4 in MCTD was induced by sarcoidosis as the result of activation. The authors suggest that the increasing number of CD4+IL-10+ T regulatory cells is a compensatory mechanism aiming to restore the balance between type 1 and type 2 cytokines in MCTD. Assessing the cytokine network in sarcoidosis associated MCTD enables us to select the most effective, individualized therapy protocol for these patients. In the phase of the granuloma formation the administration of corticosteroid and cyclophosphamide was effective, and fibrosis in the lungs did not develop.

KULCSSZAVAK: kevert kötőszöveti betegség, sarcoidosis, citokinek

KEY-WORDS: Mixed connective tissue disease, Sarcoidosis, Cytokines

A sarcoidosis valamennyi szervet érintő, a T helper 1 típusú sejtek aktivációjával járó betegség, melyet szövettanilag el nem sajtosodó granulomák jellemeznek [1, 2]. Az esetek 90%-ban a mellkasi nyirokcsomókban fordul elő. A tüdő mellett a perifériás nyirokcsomók, a bőr, a szem, csont, a szív, a lép, a máj a leginkább érintett szervek [3]. A sarcoidosis általában a 20-40 év közötti korosztályban jelentkezik, gyermekori előfordulása ritka. Hazánkban mindössze egy 3 éves korban kezdődő sarcoidosisban szenvedő gyermek kórlefolásáról számoltak be *Sevcic és mtsai* 2004-ben [4]. Az átlagos felnőtt lakosságban a sarcoidosis incidenciája 2-60 új beteg/100 000 lakosra. Előfordulása az egyes etnikumokban eltérő, az afrikai nőkben és az amerikai fekete populációban gyakoribb, mint a kaukázusi népcsoportban [5].

A sarcoidosis társulhat poliszisztémás autoimmun kórképekhez is. Szisztémás lupus erythematosusban (SLE) a sarcoidosis előfordulása 1%. *Enzenauer és mtsai* 569 SLE-s, rheumatoid arthritises és primer Sjögren szindrómás beteg közül 1%-ban észleltek sarcoidosist [6]. Sjögren szindrómában *Gál és mtsai* 1,05%-ban, *Ramos-Casals és mtsai* 1,25%-ban mutattak ki sarcoidosist [7, 8].

Az MCTD-hez társuló sarcoidosis együttes előfordulásáról mindössze két közlés ismert [9, 10].

A Debreceni Egyetem Orvos- és Egészségtudományi Centrum III. sz. Belgyógyászati Klinikán 1979 és 2001 között gondozott 183 MCTD-s betegből 2 esetben észleltük a sarcoidosis jelentkezését.

Munkánkban a két MCTD-vel társult sarcoidosisban vizsgáltuk az MCTD kórlefolását, a granulomát kép-

Autoantitestek	1. beteg		2. beteg	
	Kezelés előtt	Kezelés után	Kezelés előtt	Kezelés után
We (norm.: <20 mm/ó)	55	24	45	15
Anti-U1RNP* (norm: 5 U/ml)	33,8	18	19,3	5,3
ANA	pozitív	pozitív	pozitív	negatív
Anti-cardiolipin				
IgG	negatív	negatív	pozitív	negatív
IgA	pozitív	negatív	pozitív	negatív
IgM	pozitív	negatív	pozitív	pozitív

* Pharmacia and Upjohn Diagnostic GmbH, Freiburg, Germany (ELISA)

1. táblázat. Autoantitestek változása MCTD-sarcoidosisos betegek szérumban

zõ sejtek összetételét, a T sejt aktivációt, és a kezelés hatására a szérumban T helper 1, T helper 2 citokin szintjeinek változását.

Esetismertetés:

1. sz. beteg:

K. L.-né 48 éves nőbetegnek 1999-ben kezdődött gyulladás a metacarpophalangealis (MCP) és a proximális interphalangealis (PIP) ízületekben. A kézfelvételen sávós mészszegénység volt, erőző nélkül. Az ujjak kolbászszerűen megvastagodtak, hidegre provokálódó Raynaud jelenség alakult ki. A felkar- és a combizomzat fájdalma, a kreatin kináz (CK) emelkedés miatt készült EMG igazolta a myositist. A klinikai tünetek és az anti-U1RNP elleni antitest pozitívítás alapján kevert kötőszöveti betegséget diagnosztizáltunk. Laboratóriumi és immunszerológiai leleteiben: We: 38 mm/ó, fvs: 6,5 giga/L, Hb: 130 g/L (norm.: 135-170 g/L), thrombocyta: 181 giga/L (norm.: 150-400 giga/L), kreatin kináz (CK): 483 U/ml (norm.: 45-116 U/ml), ANA Hep2 sejteken: granuláris pozitív, anti-U1RNP: 29,2 U/ml (norm.: < 5 U/ml), (Pharmacia & Upjohn Diagnostic GmbH, Freiburg, Germany), CRP: 11,9 mg/l (norm.: <2,5 mg/L), anti-DNS, anti-Sm, anti-SSA, anti-SSB, anti-Jo1, anti Scl70, a-centromer negatív (Cogent Diagnostics, Edinburgh, UK). Napi 40 mg kortikoszteroidot (KS) kapott methylprednisolon formájában, és két hónap alatt fokozatosan csökkentettük a KS dózisát a fenntartó napi 8 mg-ra. 2002-ben anginás panaszai jelentkeztek, a terheléses EKG-n ischaemiás szívbetegséget igazolódott. Akut myocardialis infarctus nem alakult ki, és nitrátkészítmény mellett klinikailag tünetmentessé vált. 2003 márciusában 38 °C-os láz, nyugalmi fulladás, száraz, inproductív köhögés miatt készült mellkas felvételen mindkét hilus kiszélesedett, a mellkasi CT-én 1-2 cm-es nyirokcsomók látszóttak, ami Boeck sarcoidosis gyanúját vetette fel. A mediastinoscopiával nyert biopsziás minta szövettani feldolgozása igazolta a nyirokcsomók állományában az el nem sajtosodó granulomatosus epitheloid sejtgyulladást. Három héten át 60 mg/nap KS-t kapott iv, majd 40 mg KS-dal folytattuk a kezelést két hónapig, és a továbbiakban fokozatosan csökkentő adagban 8 mg/nap adagban maradt. A sarcoidosis diagnosztizálását követően a 4 hónap múlva készült kontroll CT-n hilusi nyirokcsomók már nem látszóttak, és pulmonalis fibrosisra utaló eltérés nem alakult ki. 2003 óta 8 mg/nap KS mellett nyugalmi szakban van.

A laboratóriumi és az immunszerológiai leleteket az MCTD

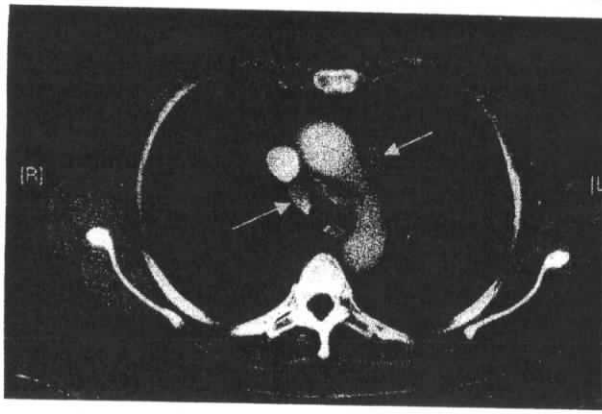
stádiumban, a sarcoidosis észlelésekor és a kezelést követő 3. hónapban az 1. táblázatban tüntettük fel.

2. sz. beteg

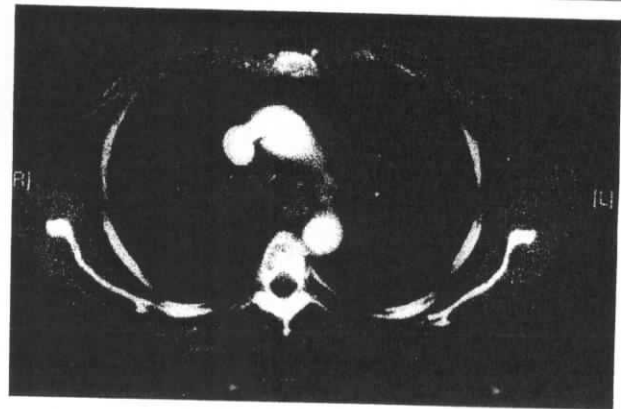
V. S.-né, 58 éves nőbetegnek 1990 óta ismert rhinitis allergica. 1995-ben arthralgiform panaszok kezdődtek a kéz kisízületeiben. 1998 decemberében 38 °C-os láz, hajhullás, kéz kisízületi fájdalom és duzzanat jelentkezett a kéz kisízületekben, csukló- és térdízületben. Raynaud jelenség, sclerodactylia és myalgiform panaszok kísérték a tüneteket. Laboratóriumi és immunszerológiai leleteiből: We: 105 mm/ó, fvs: 4,2 giga/l (norm.: 4,8-10,8 giga/l), Hb: 115 g/l (norm.: 135-170 g/l), thr: 177 giga/l (norm.: 150-400 giga/l), CK: 180 U/ml (norm.: 45-116 U/ml), ANF Hep2 sejteken: granuláris pozitív, IgG: 55,69 g/l (norm.: 7-106 g/l), IgA: 1,61 g/l (norm.: 0,7-4,0 g/l), IgM: 8,65 g/l (norm.: 0,4-2,3 g/l), anti-U1RNP: 54,3 U/ml (norm.: < 5 U/ml), anti-DNS, anti-Sm, anti-SSA, anti-SSB, anti-Jo1, anti-Scl70, anti-cardiolipin IgG, IgA és IgM negatív, RF IgM: 78 IU/ml (norm.: < 50 IU/ml). A polyarthritist, Raynaud jelenség, sclerodactylia, anti-U1RNP pozitívítás alapján kevert kötőszöveti betegséget vélelmeztünk. Az ízületi gyulladásra napi 32 mg KS nem volt elegendő, és heti 7,5 mg methotrexáttal (MTX) egészítettük ki a terápiát. A beteg 1999 és 2001 között a napi 8 mg/nap methylprednisolon és MTX kombináció mellett nyugalmi szakban volt. 2001-ben arthritise aktiválódott, és a KS kezelés mellett 3 mg/nap Sandimmun Neoral adására tértünk át, amivel 2004 januárjáig nyugalmi szakban volt. 2004 februárban 39 °C-os láz mellett kínzó száraz köhögésről panaszkodott, a kéz és a láb kisízületei megduzzadtak. A mellkasi CT-én a hilusban a hörgőket nem komprimáló 1-1,5 cm átmérőjű nyirokcsomókat észleltünk. Mindkét oldalon axillárisan is ábrázolódott néhány hasonló nagyságú nyirokcsomó. A tüdők rajzolata szabályos volt, interstitialis eltérést nem látszott. A sarcoidosis diagnosztizálásakor és a kezelés után készült mellkasi CT leletét az 1. ábrán mutatjuk be.

A mediastinoscopia során nyert szövettan epitheloid sejtgyulladását igazolt (2. a), b) ábra). A granulomát infiltráló sejtek többsége CD4+ T sejt, a granuloma szélén kis számban CD8+ T sejtek is megjelentek (3. a), b) ábra).

A sarcoidosis jelentkezésekor fennálló tartós láz, az alapbetegség, az MCTD ízületi aktiválódása miatt a beteg 60 mg/nap KS mellett 600 mg cyclophosphamidot kapott infúzióban, amit 3 hetes ciklusokban 5 alkalommal ismételtünk. 2004 áprilisában napi 16 mg-ra csökkentettük a KS-t, és 2004 novembere óta napi 8 mg fenntartó adagban kapja a gyógyszert. Ízületi, izomfájdalom megszűnt. 2004 szeptem-

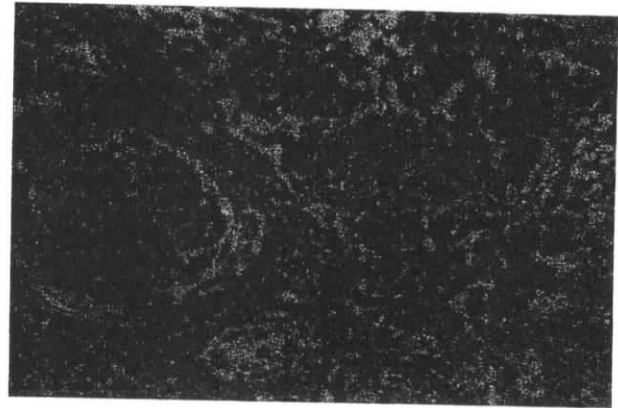


Kezelés előtt

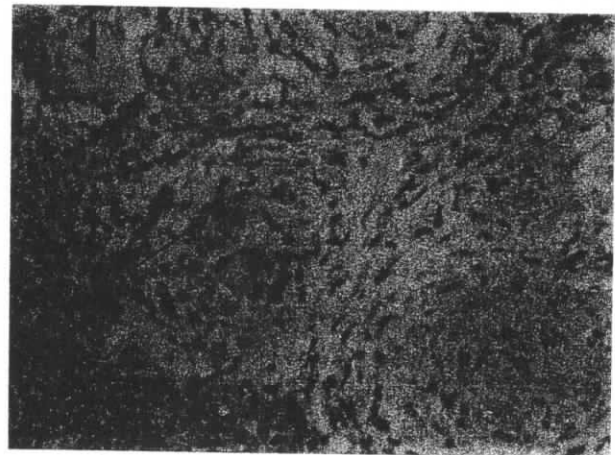
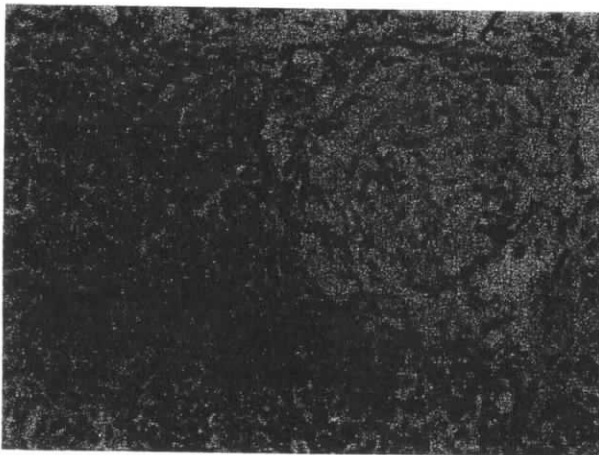


Kezelés után

1. ábra. Mellkasi CT a sarcoidosis jelentkezésekor és a kezelést követően.



2. a) ábra. (2. sz. beteg). Epithelioid sejtes granuloma, histiocytákkal, a granuloma szélén limfociták infiltrációval. Sajtós nekrosis nem látható. Hematoxylin-eosin festés, 10x nagyítás, 2. b) A granuloma epithelioid sejtjei immunhisztokémiai reakcióval CD68 pozitivitást mutatnak.



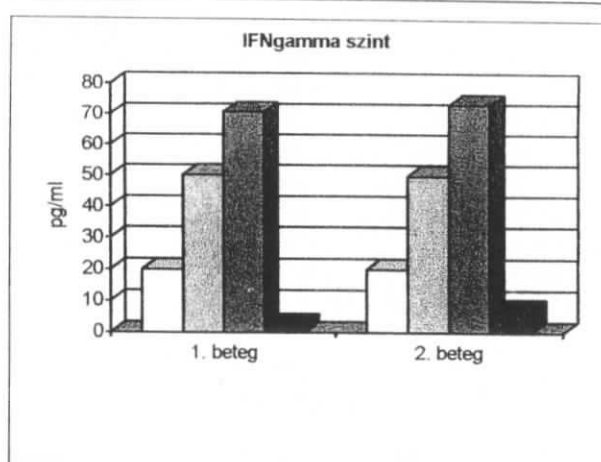
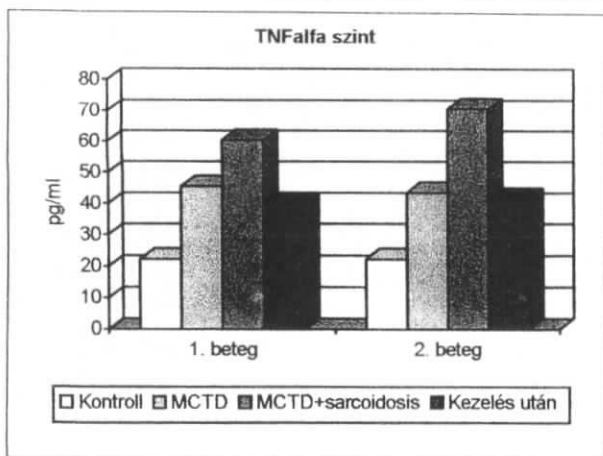
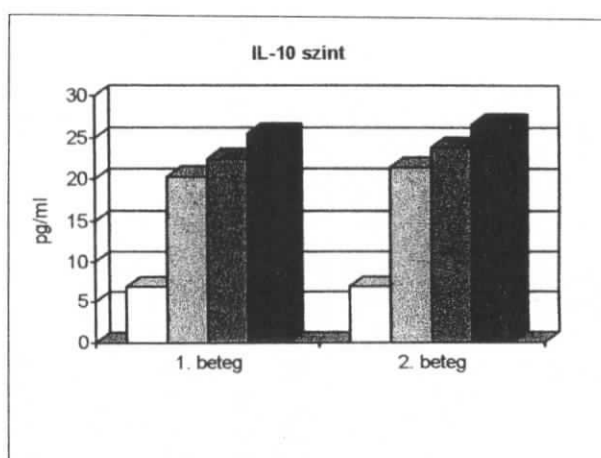
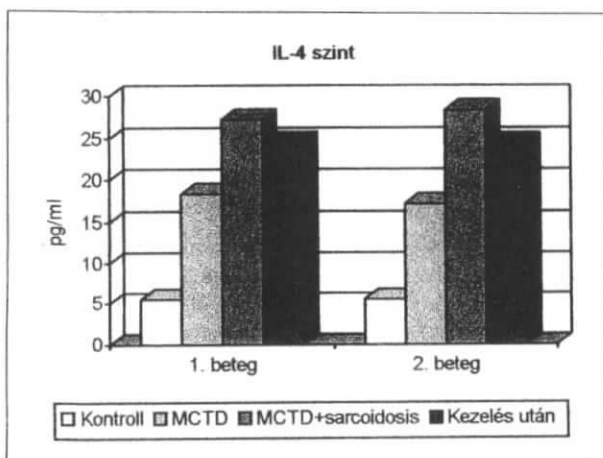
3. a) Immunhisztokémiai festés, 40x nagyítás. A granuloma szélén jelentős számú CD4+ T limfocitában.

3. b) A granuloma körül a CD8+ T sejtek is kimutathatók.

berében a mellkas CT-n a hilusi nyirokcsomók nem látszóttak, a tüdőben fibrosis nem alakult ki.

A sarcoidosis észlelésekor és a kezelés után 4 hónappal készült laboratóriumi és immunszerológiai eltéréseket az 1. táblázatban tüntettük fel. Mindkét betegben a KS és cyclophosphamid kezelés után a gyorsult We érték csökkent. Az U1RNP autoantitestek szérumkoncentrációja a sarcoidosis

gyógyulásával párhuzamosan alacsonyabb lett, az 1. sz. beteg szérummintájában azonban az ANF a terápiát követően is kimutatható maradt. A betegeknek nem volt antifoszfolipid szindrómájuk, a sarcoidosis észlelésekor a szérumban az anti-cardiolipin antitestek megjelenése a gyulladásos reaktív elváltozásnak tulajdonítható, amit bizonyított az is, hogy a sarcoidosis gyógyulásakor anti-cardiolipin antitestet

4. a), b) ábra. Th1 citokinek (TNF- α és IFN- γ) MCTD-hez társuló sarcoidosisos betegek perifériás vérében

5. a), b) ábra. IL-4 és IL-10 szintek MCTD-hez társuló sarcoidosisos betegek perifériás vérében.

már nem tudtunk kimutatni a két szérumban.

A két betegben a CD3+ összes T sejtek, a CD4+ és a CD8+ T sejt alcsoportok százalékos megoszlását, és az aktivált T sejtek számát a 2. táblázat tartalmazza. Kontrollként 20 egészséges egyén értékeit használtuk. A CD3+ összes T sejtek, a CD4+ és a CD8+ T sejt alcsoportok számában nem volt különbség az MCTD szakban és a sarcoidosis jelentkezésekor. A CD3+/HLA-DR+ aktivált T sejtek százalékos értéke a sarcoidosis diagnosztizálásakor jelentősen megemelkedett, és a kezelést követően csökkent.

A perifériás vérben a Th1 típusú citokinek, a TNF- α és az IFN- γ szérum szintjei az MCTD-s betegekben a sarcoidosis megjelenése előtt is magasabbak voltak, mint a kontrollokban (4. a), b) ábra). A sarcoidosis megjelenésekor a TNF- α és az IFN- γ szérum szintje tovább emelkedett, és a kezelés után, a

sarcoidosis javulásakor mindkét citokin szintje csökkent.

A Th2 citokinek közül a két MCTD-s beteg szérumban a sarcoidosis jelentkezésekor megnőtt az IL-4 szint. A regulatórikus funkciójú IL-10 mennyisége az MCTD szakban is meghaladta a kontrollok értékeit, a sarcoidosis észlelésekor tovább emelkedett, és tartósan magas szinten maradt a kezelést követően is (5. a), b) ábra).

Megbeszélés:

A sarcoidosis kialakulásában a genetikai fogékonyság mellett a környezeti tényezők és kórokozók patogenetikai szerepét gyanítják [11]. A genetikai faktorok elsődlegességét bizonyítják a családvizsgálatok, és a

Sajátosságok	MCTD szak		MCTD+ Sarcoidosis		MCTD-Sarcoidosis Kezelés után		Kontroll n=20
	1. beteg	2. beteg	1. beteg	2. beteg	1. beteg	2. beteg	
CD3+ T sejtek (%)	72	75	73	78	70	72	72,8 $\pm$ 5,4
CD4+T sejtek (%)	48	51	48	53	44	50	46,3 $\pm$ 6,3
CD8+ T sejtek (%)	19	21	21	23	20	24	18,8 $\pm$ 5,7
CD3+/HLA-DR+ (%)	3	4	32	31	4	3	1,8 $\pm$ 1,4

2. táblázat. T sejtek és T sejt alcsoportok aránya a MCTD-sarcoidosisos betegek perifériás vérében

felmérések azt igazolták, hogy a sarcoidosisos betegek családtagjai között nő a sarcoidosis kialakulásának a valószínűsége [12, 13]. Berlin és mtsai vizsgálatai alapján az MHC II allélok, a HLA-DR 11, 12, 14, 15, 17 jelenléte hajlamosít sarcoidosis kialakulására, míg a HLA-DR1, DR4, a HLA Q*0202* gének védenek a sarcoidosis kialakulásától [14, 15].

Fidler és mtsai és mások [16, 17, 18] a mycobacterium kóroki szerepét vetették fel. A sarcoidosisos betegek tüdőszövetében 44-50%-ban azonosították polimeráz láncreakcióval a mycobaktérium DNS-t.

Kiterjedt kutatások ellenére máig sem sikerült igazolni, mi a kiváltó tényező, az antigén, amire a gazdaszervezet sejtjei T helper 1. típusú reakcióval reagálnak [3].

A granuloma képződés első szakaszában az alveoláris makrofágoknak rendkívüli mértékben fokozott az antigén prezentáló funkciója, és az aktivált MHC II-t hordozó makrofágok a T helper 1 citokint termelő T sejteket (Th1) ismerik fel [2].

A granulomatosus gyulladás második fázisában a citokinek és a kemokinek játszanak döntő szerepet. Az aktivált makrofágok jelentős mennyiségű IL-12-t termelnek, ami a CD4+ T limfocitákat Th1 típusú citokinek (IFN- γ , TNF- α) termelő irányba differenciálja. Az IFN- γ tovább aktiválja a makrofágokat, és elősegíti az óriássejtek képződését, ami alapvető a granuloma képződésben. Az aktivált T sejtekből származó szolubilis IL-2 és kemotaktikus faktorok (IL-8, MCP-1, MIP-1 α , RANTES) erőteljesen toborozzák a monocyta és a makrofágokat a szöveti gyulladás helyére.

A tüdőben levő granuloma képződés további sorsa a gyulladást alkotó sejtek és azok citokin termelésétől függ. A gyógyulást, a granuloma feloldódását a CD8+ T sejtek megjelenése, és a CD4+ T sejtek IL-10 termelése segíti elő [19]. A sarcoidosisos betegek 10-20%-ban a granuloma perzisztál, és a folyamat krónikussá válik. Kísérletes egérmodellben és humán sarcoidosisos betegekben kimutatták, hogy a tartósan fennálló sarcoidosisban a granulomát alkotó T sejtek és makrofágok folyamatosan termelik a TNF- α -t, az IL-8-at és az IL-12-t. A magas IL-8 szint mellett fokozott a TGF- β termelődése is, ami a sarcoidosisos tüdőben fibrosist okoz.

Az általunk gondozott 183 MCTD-s betegből 2 esetben észleltünk sarcoidosist. A két betegség együttes jelentkezése a gondozott MCTD-s betegeinkben 1,1%, előfordulása hasonló volt, mint más poliszisztémás autoimmun betegségben.

Az 1. sz. betegben az MCTD fennállásának 4. évében, a 2. sz. betegben az MCTD fennállásának 9. évében jelentkeztek a tünetek: láz, hőemelkedés, köhögés, melyhez ízületi gyulladás, izomfájdalmak társultak, ami jelezte, hogy a sarcoidosis jelentkezésekor az alapbetegség, az MCTD is aktiválódott.

A klinikai tünetek súlyosbodása mellett a két MCTD-s betegben a sarcoidosis jelentkezésekor megnőtt az U1RNP ellen termelődött autoantitestek mennyisége. A kezelést követően az anti-U1RNP antitest szé-

rumszint mindkét betegben csökkent, az 1. sz. beteg ANA pozitív maradt, míg 2. sz. betegünkben a kezelést követően antitestet már nem tudtunk kimutatni a Hep-2 sejteken.

A két MCTD-s betegben a köhögés, láz miatt készült mellkas felvétel, majd mellkasi CT jelezte a kétoldali hiláris lymphadenopathiát, és a szövettani feldolgozás bizonyította az el nem sajtosodó granulomatosus gyulladást.

Mindkét betegben a granulomát alkotó epitheloid sejtek szélén limfociták infiltráció többségben CD4+ T sejtekből állt, de megjelentek a CD8+ T sejtek is, ami arra utalt, hogy a granulomás gyulladás már az effektor fázisban, a granuloma resolutio fázisában van.

Sarcoidosisban a granulomát infiltráló T sejtek és makrofágok citokin termelése jelentősen befolyásolja a körlefolymást.

Előzetes munkánkban azt találtuk, hogy az MCTD-s betegekben magas az aktivált T sejtek, a CD3+/HLA-DR+ T sejtek száma [20]. A két MCTD-s betegben a sarcoidosis jelentkezésekor a CD3+/HLA-DR+ T sejt szám rendkívüli mértékben emelkedett, majd a kezelést követően csökkent.

Hassan és mtsai MCTD-s betegek szérumban az IFN- γ , a TNF- α (Th1) és a regulatórikus funkciójú IL-10 citokinek magas szérumszintjét észlelték [21].

A sarcoidosisban a T helper 1 és 2 típusú sejtek egyensúlya a Th1 citokin termelés irányába tolódik el. A granulomát infiltráló T sejtek és makrofágok, valamint a perifériás vérben levő Th1 sejtek fokozottan termelik a TNF- α -t és az IFN- γ -t.

Megfigyeléseinket összegezve: a sarcoidosis jelentkezése mindkét betegben aktiválta az alapbetegséget, az MCTD-t, és ezáltal rontotta állapotukat. MCTD-ben a sarcoidosis jelentkezésekor fokozódott az aktivált T sejtek száma, és növekedett a betegek szérumban a Th1 típusú citokinek, elsősorban az IFN- γ és a TNF- α szintje. Az IL-4 szint emelkedése a poliszisztémás körkép, az MCTD aktiválódásának tulajdonítható, az IL-10 szint növekedése kompenzatórikus folyamat, amivel a szervezet a Th1-Th2 egyensúly helyreállítására törekedett, és a regulatórikus funkciójú IL-10 citokin jelenléte alapvetően fontos a granuloma resolutio fázisában.

A betegeinkben a KS, illetve a KS és cyclophosphamid kombináció klinikailag eredményes volt, a Th1 citokin szintek csökkentek, és pulmonalis fibrosis nem alakult ki.

Irodalom:

- [1] Baughman, R. P., Lower, E. E., du Bois, R. M.: Sarcoidosis. Lancet 2003, 361, 1111-1118.
- [2] Ziegenhagen, M. W., Müller-Quernheim, J.: The cytokine network in sarcoidosis and its clinical relevance. J Intern Med 2003, 253, 18-30.
- [3] Moller, D. R.: Treatment of sarcoidosis – from a basic science point of view. J Intern Med 2003, 253, 31-40.
- [4] Sevcic, K., Balogh, Zs., Orbán, I.: Csecsemőkori sarcoidosis. Magyar Rheum 2004, 45, 217-220.

- [5] Iannuzzi, M. C., Iyengar, S. K., Gray-McGuire, C. et al.: Genome-wide search for sarcoidosis susceptibility genes in African Americans. *Genes Immun* 2005, 6, 509-518.
- [6] Enzenauer, R. J., West, S. G.: Sarcoidosis in autoimmune disease. *Semin Arthritis Rheum* 1992, 22, 1-17.
- [7] Gál, I., Kovács, J., Zéher, M.: Case series: coexistence of Sjögren's syndrome and sarcoidosis. *J Rheumatol* 2000, 27, 2507-2510.
- [8] Ramos-Casals, M., Brito-Zerón, P., Garcia-Carrasco, M., Font, J.: Sarcoidosis or Sjögren syndrome? Clues to defining mimicry or coexistence in 59 cases. *Medicine* 2004, 83, 85-95.
- [9] Mizumoto, M., Adachi, Y. O., Chihara, J. et al.: A case of mixed connective tissue disease combined with sarcoidosis. *Ann Rheum Dis* 1994, 53, 151.
- [10] Igarashi, A., Ohtsuka, F., Ishibashi, Y., Nakao, A.: A case of mixed connective tissue disease accompanied with sarcoidosis. *Hifurinsho* 1987, 29, 434-435.
- [11] Eklund, A.: Aetiology, pathogenesis and treatment of sarcoidosis. *J Intern Med* 2003, 253, 2-3.
- [12] Rybicki, B. A., Iannuzzi, M. C., Frederick, M. M. et al.: Familial aggregation of sarcoidosis. A case-control etiologic study of sarcoidosis (ACCESS). *Am J Respir Crit Care Med* 2001, 164, 2085-2091.
- [13] McGrath, D. S., Daniil, Z., Foley, P. et al.: Epidemiology of familial sarcoidosis in the UK. *Thorax* 2000, 55, 751-754.
- [14] Berlin, M., Fogdell-Hahn, A., Olerup, O., Eklund, A., Grunewald, J.: HLA-DR predicts the prognosis in Scandinavian patients with pulmonary sarcoidosis. *Am J Respir Crit Care Med* 1997, 156, 1601-1605.
- [15] Foley, P. J., McGrath, D. S., Puscinska, E. et al.: Human leukocyte antigen-DRB1 position 11 residues are a common protective marker for sarcoidosis. *Am J Respir Cell Mol Biol* 2001, 25, 272-277.
- [16] Fidler, H. M., Rook, G. A., Johnson, N. M., McFadden, J.: Mycobacterium tuberculosis DNA in tissue affected by sarcoidosis. *BJM* 1993, 306, 546-549.
- [17] Saboor, S. A., Johnson, N. M., McFadden, J.: Detection of mycobacterial DNA in sarcoidosis and tuberculosis with polymerase chain reaction. *Lancet* 1992, 339, 1012-1015.
- [18] Vokurka, M., Lecossier, D., du-Bois, R. M.: Absence of DNA from mycobacteria of the M. tuberculosis complex in sarcoidosis. *Am J Respir Crit Care Med* 1997, 156, 1000-1003.
- [19] Co, D. O., Hogan, L. H., IL-Kim, S., Sandor, M.: T cell contributions to the different phases of granuloma formation. *Immunol Letters* 2004, 92, 135-142.
- [20] Bodolay, E., Aleksza, M., Antal-Szalmás, P. és mtsai.: Serum cytokine levels, type 1 and 2 intracellular T cell cytokine profiles in mixed connective tissue disease. *J Rheumatol* 2002, 29, 2136-2142.
- [21] Hassan, A. B., Gunnarsson, I., Karlsson, G. et al.: Longitudinal study of interleukin-10, tumor necrosis factor-alpha, anti-U1-snRNP antibody levels and disease activity in patients with mixed connective tissue disease. *Scand J Rheumatol* 2001, 30, 282-289.

Levelezés: Bodolay Edit dr., DEOEC, 4004 Debrecen, Móricz Zs. krt. 22., e-mail: bodolai@iibel.dote.hu

*„Aki nem akar akkor, amikor tud,
az nem tud akkor, amikor akar.”*

(Sir Winston Churchill)