

**IDIOPATHIÁS INFLAMMATORIKUS MYOSITISEK  
ALCSOPORTJAINAK, KÓRLEFOLYÁSÁNAK ÉS  
KIMENETELÉNEK TANULMÁNYOZÁSA  
EXPERIMENTÁLIS ÉS KLINIKAI VIZSGÁLATOK  
ALAPJÁN**

Értekezés a doktori fokozat (Ph.D.) megszerzése érdekében

Írta: Dr. Ponyi Andrea

Készült a Debreceni Egyetem Klinikai Orvostudományok doktori iskolája  
(Immunológiai) programja keretében

Témavezető: Dr. Dankó Katalin, Ph.D.  
egyetemi docens

Debreceni Egyetem, Orvos- és Egészségtudományi Centrum  
III. sz. Belgyógyászati Klinika  
Klinikai Immunológia Tanszék  
Debrecen, 2005.

## TARTALOMJEGYZÉK

TARTALOMJEGYZÉK .....	2
RÖVIDÍTÉSEK JEGYZÉKE.....	4
BEVEZETÉS.....	5
CÉLKITŰZÉSEK.....	6
IRODALMI ÁTTEKINTÉS.....	7
<b>I. Történeti áttekintés .....</b>	<b>7</b>
<b>II. Epidemiológia .....</b>	<b>9</b>
<b>III. Etiológia és pathomechanizmus .....</b>	<b>10</b>
<b>IV. Klinikum .....</b>	<b>14</b>
Primer myositisek.....	14
Szerológiai alcsoportok és az anti-szintetáz szindróma.....	17
Overlap myositis .....	19
Juvenilis dermatomyositis (JDM).....	20
Tumor-asszociált myositis.....	21
<b>V. Diagnosztika.....</b>	<b>22</b>
<b>VI. Kezelés.....</b>	<b>23</b>
<b>VII. Kórlefolyás és prognózis .....</b>	<b>25</b>
<b>VIII. Funkcionális kimenetel és életminőség .....</b>	<b>27</b>
BETEGEK ÉS MÓDSZEREK.....	30
<b>I. Az IIM diagnózisának felállítása, a betegek kivizsgálása .....</b>	<b>30</b>
<b>II. Definíciók .....</b>	<b>31</b>
<b>III. Módszerek .....</b>	<b>32</b>
<b>IV. Statisztikai elemzés.....</b>	<b>34</b>
EREDMÉNYEK.....	36
<b>I. Kórlefolyás jellegzetességei.....</b>	<b>36</b>
<b>II. Az IIM-sek kimenetele: túlélés és prognosztikai faktorok.....</b>	<b>39</b>
<b>III. Az IIM-k funkcionális kimenetele és a betegek életminősége.....</b>	<b>45</b>
<b>IV. Juvenilis myositisek kórlefolyásának jellegzetességei .....</b>	<b>52</b>

V.	<b>Tumorhoz-asszociált myositis jellegzetességei .....</b>	<b>54</b>
	<b>MEGBESZÉLÉS .....</b>	<b>57</b>
I.	<b>Kórlefolyás jellegzetességei.....</b>	<b>57</b>
II.	<b>Az IIM-sek kimenetele: túlélés és prognosztikai faktorok.....</b>	<b>59</b>
III.	<b>Az IIM-k funkcionális kimenetele és a betegek életminősége.....</b>	<b>61</b>
IV.	<b>Juvenilis myositisek kórlefolyásának jellegzetességei .....</b>	<b>64</b>
V.	<b>Tumorhoz-asszociált myositis jellegzetességei .....</b>	<b>65</b>
	<b>ÖSSZEFOGLALÁS .....</b>	<b>69</b>
	<b>SUMMARY .....</b>	<b>70</b>
	<b>IRODALOMJEGYZÉK .....</b>	<b>71</b>
	<b>Hivatkozott közlemények jegyzéke .....</b>	<b>71</b>
	<b>Az értekezés témakörében készült saját közlemények jegyzéke.....</b>	<b>82</b>
	<b>KÖSZÖNETNYILVÁNÍTÁS .....</b>	<b>87</b>

## RÖVIDÍTÉSEK JEGYZÉKE

ANF:	anti-nukleáris faktor
anti-Jo-1:	anti-hisztidil-tRNS-szintetáz autoantitest
AZA:	azathioprin
CAM:	tumor-asszociált myositis (Cancer-associated Myositis)
CK:	kreatin-kináz
CI:	konfidencia-intervallum
CyA:	cyclosporin A
CyC:	cyclophosphamid
DI:	Disability Index
DIP:	distalis interphalangealis ízület
DM:	dermatomyositis
EMG:	elektromyographia
GOT:	glutamát-oxálecetsav-transzamináz
GPT:	glutamát-piroszőlősav-transzamináz
HAQ:	Health Assessment Questionnaire
HLA:	Human Leukocyte Antigene
HRCT:	High Resolution Computed Tomography
IBM:	zárványtestes myositis (Inclusion Body Myositis)
IIM:	idiopathiás inflammatorikus myositis
ILD:	interstitialis tüdőbetegség
IMACS:	International Myositis Assessment and Clinical Studies Group
IVIg:	intravénás immunoglobulin
JDM:	juvenilis dermatomyositis
LDH:	laktát-dehidrogenáz
MAA:	myositis-asszociált autoantitest
MCP:	metacarpophalangealis ízület
MHC:	Major Histocompatibility Complex
MMT:	Manual Muscle Testing
MSA:	myositis-specifikus autoantitest
MRI:	magmágneses rezonancia vizsgálat
MTX:	methotrexate
OM:	overlap myositis
PIP:	proximális interphalangealis ízület
PM:	polymyositis
RA:	rheumatoid arthritis
RF:	rheumatoid faktor
RR:	relatív rizikó
SF-36:	Short Form 36
SIR:	Standardised Incidence Ratio
SLE:	szisztémás lupus erythematosus
Ss:	Sjögren szindróma
SSc:	scleroderma
Th:	helper T-sejt
Tc:	citotoxikus T-sejt
VAS:	vizuális analóg skála

## BEVEZETÉS

Az idiopathiás inflammatorikus myositisek (IIM) a szisztémás autoimmun betegségek közé sorolt kórképek; közös jellegzetességük a harántcsíktolt izmok immuni-mediált gyulladása, amely progresszív izomgyengesség kialakulásához vezet. A dermatomyositis esetében típusos bőrelváltozások vannak jelen. Az esetek nagy részében a vázizomzaton kívül egyéb szervek érintettsége is jelentkezik.

Az IIM-k csoportjába ritka és igen heterogén kórképek tartoznak. Sokszor már a diagnózis felállítása is nehézségbe ütközhet, hiszen nemegyszer kevésbé típusos formában jelentkezik a kórkép, vagy előfordulhat, hogy egy ritkább alcsoportba tartozó myositisszel áll szemben a klinikus. A betegség sikeres kezelése az esetek nagy részében még a XXI. században is kihívást jelenthet számunkra. Sajnos szembe kell néznünk azzal, hogy myositises betegeink nem minden esetben nyerik vissza teljes mértékben egészségüket. Sokszor a kezelés - különösen a hosszú távú glükokortikoid terápia - szövődményei is súlyosak, és jelentősen korlátozhatják a mindennapi életvitelt. Ezért is fontos, hogy a betegség fennállása minél előbb felismerésre kerüljön, és a myositisben szenvedő betegek gondozása az IIM-ek kezelésében nagy tapasztalattal rendelkező centrumokban történjen.

A DEOEC III. sz. Belgyógyászati Klinikán 1985-ben indult a Dermatomyositis/Polymyositis szakrendelés. Az azóta eltelt időben több, mint 300 beteg myositise került felismerésre. Egy számítógépes adatbázis létrehozásának segítségével a nagy beteglétszám révén lehetőségünk nyílt a betegek diagnosztizálása, kezelése és követése során felhalmozódott tapasztalatok elemzésére és a mindennapi klinikai gyakorlatban is felhasználható következtetések levonására.

**Munkám elsődleges célja az IIM-k klinikai aspektusainak átfogó elemzése volt, különös tekintettel a kórlefolyás jellegzetességeinek és a túlélésnek a tanulmányozására, a betegség prognózisát befolyásoló tényezőkre, a myositisek közép- és hosszú távú kimenetelére, illetve a betegek életminőségét befolyásoló hatására, valamint az egyes ritka alcsoportok klinikai és immunológiai különbözőségének vizsgálatára.**

## Célkitűzések

1. Kórleflyás sajátosságainak tanulmányozása IIM-es betegekben.
  - a. Betegeink között hogyan oszlik meg az egyes kórleflyástípusok gyakorisága?
  - b. Milyen gyakori a relapszusok jelentkezése? Milyen tényezők befolyásolhatják jelentkezésüket?
  - c. Léteznek-e a kórleflyás típusát befolyásoló prognosztikai faktorok?
2. Az IIM-k kimenetelének tanulmányozása
  - a. Milyen a túlélési valószínűség ezekben a kórképekben?
  - b. Kimutatható-e különbség az egyes klinikopathológiai alcsoportok között?
  - c. Milyen mértékben befolyásolják az egyes szisztémás tünetek a túlélést?
  - d. Melyek a leggyakoribb halálokok? Melyek a legfontosabb prognosztikai faktorok?
3. Az IIM-k funkcionális kimenetelének és a betegek életminőségének tanulmányozása
  - a. Mennyire akadályozott a betegek mindennapi fizikai aktivitása? Mely tényezők befolyásolják a funkcionális kimenetelt?
  - b. Milyen az IIM-ben szenvedő betegek életminősége? Hosszú távú hatással bír-e a betegség az egyes betegek életminőségére?
4. Munkám kiemelt célja volt a juvenilis dermatomyositisben szenvedő betegek kórleflyásának tanulmányozása. Érdeklődésünk elsősorban arra irányult, hogy különböznek-e a kórleflyás jellegzetességei gyermek- és felnőttkorban. Tekintettel a betegség ritkaságára, a klinikai jellegzetességek vizsgálata érdekében a legnagyobb hazai tapasztalattal rendelkező centrumokban gondozott betegeket (Országos Reumatológiai és Fizioterápiás Intézet Gyermekreumatológiai Osztály, Heim Pál Kórház Gyermekbőrgyógyászati Osztálya, Semmelweis Egyetem II. sz. Gyermekgyógyászati Klinika) is bevontuk a vizsgálatba.
5. A tumor-asszociált myositis klinikai és immunológiai jellegzetességeinek vizsgálata.
  - a. Milyen a tumor-asszociált myositis gyakorisága betegeink között?
  - b. Mely klinikai jellemzőkben térnek el egymástól a tumor-asszociált és primer myositisek?
  - c. Léteznek-e prognosztikai tényezők, amelyek egy myositis betegben okkult malignitás jelenlétére utalnak?

## IRODALMI ÁTTEKINTÉS

Az IIM-k heterogén csoportjába tartozó kórképek diagnosztikájában még ma sincs végleges egyetértés az orvostudomány egyes ágainak művelői között. Még napjainkban is sokszor szinonimaként használatos a két leggyakoribb forma, a polymyositis és a dermatomyositis elnevezése. Mindenesetre a nemzetközi irodalomban az idiopathiás inflammatorikus myopathia vagy myositis terminológia használatos a progresszív, elsősorban proximális típusú izomgyengeséggel járó kórképek csoportjának elnevezésére.

Az IIM-eket több alcsoportra osztjuk, ezek pathomechanizmusukban, szövettani jellegzetességeikben, tüneteikben, kórlefolyásukban és prognózisukban is alapvetően eltérnek egymástól (1. táblázat). Leggyakrabban a polymyositis (PM) és a dermatomyositis (DM) fordul elő. Overlap myositisben (OM) a myositis más szisztémás autoimmun betegséggel, vagy azok bizonyos tüneteivel együttesen, úgynevezett átfedő formában jelentkezik. Sajnos egyre gyakrabban találkozunk a legrosszabb prognózisú, rosszindulatú daganatos betegségekhez társult formával is (cancer-associated myositis, CAM). Ritkább az ún. zárványtestes myositis (inclusion body myositis, IBM). Ismert ezen kórképek juvenilis formája is.

### 1. táblázat Idiopathiás inflammatorikus myositisek (IIM) klinikopathológiai csoportosítása

<b>I.</b>	Primer, felnőttkori polymyositis (PM)
<b>II.</b>	Primer, felnőttkori dermatomyositis (DM)
<b>III.</b>	Tumor-asszociált myositis (cancer-associated myositis, CAM)
<b>IV.</b>	Juvenilis myositisek (juvenilis dermatomyositis, JDM, juvenilis polymyositis, JPM)
<b>V.</b>	Egyéb szisztémás autoimmun betegséggel társult, overlap myositis (OM)
<b>VI.</b>	Zárványtestes myositis (inclusion body myositis, IBM)
<b>VII.</b>	Egyéb, ritkán előforduló myositisek: amyopathiás dermatomyositis (ADM), focalis myositis, orbitalis myositis, proliferatív myositis, eosinophiliás myositis, granulomatosus myositis

#### I. Történeti áttekintés

Ezen betegségek története nem tekint hosszú időre vissza [13]. 1887-ben Wagner és Unverricht - egymástól függetlenül – olyan betegek esetét ismertették, akiknél fatális kimenetelű, akut izomgyengeség jelentkezett bőrtünetekkel kísértén [173, 179]. Ekkor a betegséget **polymyositis**nek nevezték el. Pár évvel később Unverricht a betegség lényegének a bőr- és izomtünetek együttes előfordulását tartotta, és új nevet adott a

kórképnek: **dermatomyositis** [174]. Ezt követően a két fogalmat szinonimaként használták, és feltételezték, hogy a bőrtünetek mindig részei a betegségnek. 1903-ban Steiner az addig ismertté vált esetek elemzése során rámutatott arra, hogy az izomgyengeség jelentkezhethet bőrtünetek nélkül is [156]. A bőrtünetek nélkül jelentkező formát, amit ma PM-nek tartunk, akkoriban számos elnevezéssel illették: pseudotrichinosis, menopausalis muscularis dystrophia, késői kezdetű progresszív muscularis dystrophia. A DM **tumorhoz társuló formáját** először 1916-ban Stertz, illetve Kankeleit írta le [78, 157]. A diagnózis felállításban, illetve az egyéb izombetegségektől való elkülönítésben a kórszövettani értékelés csak az 1950-es évektől vált rutin módszerré. Úttörő szerepe volt ebben Christensennek és Levinsonnak, akik hangsúlyozták az **izombiopszia** elvégzésének fontosságát [21]. 1954-ben Nattrass mutatott rá, hogy a menopausalis muscularis dystrophia és a késői kezdetű progresszív muscularis dystrophia bizonyos esetei akár polymyositisnek is tekinthetők [116]; azaz a muscularis dystrophiától abban különbözik a PM, hogy inkább hirtelen, mint fokozatos kezdetű, spontán remisszió is előfordulhat, valamint egyéb, extraskeletalis tünetek is jelen lehetnek. Mindenesetre a PM, mint önálló betegség létezése egészen a XX. század második feléig kétes volt. 1958-ban Walton és Adams ekként foglalta össze a **kulcstüneteket**: proximális típusú, szimmetrikus izomgyengeség a végtagövek izmaiban, amit gyengeség, fájdalom, láz, arthralgia kísérhet [181]. Felismerték, hogy a PM más kötőszöveti betegségekkel társultan is jelentkezhet. A klinikusokat érintő egyik legfontosabb kérdésben, a kezelésben nagy sikert hozott az 1940-es évektől a **corticotropin** bevezetése. Az első eredményesen kezelt esetekről 1951-ben Shy számolt be [151], és tulajdonképpen a glükokortikoid terápia széleskörű elterjedésétől javult számottevően a betegség prognózisa.

**Bohan és Peter** 1975-ben az addigi megfigyeléseket és saját tapasztalataikat összefoglalva felállították az első diagnosztikus kritériumrendszert, amelyet a klinikumban - számos hibája ellenére - azóta is elterjedten alkalmaznak [12]. Ők sorolták először alcsoportokba a különféle myositiseket. A PM és a DM egyetlen elkülönítő jelének a bőrtünetek jelenlétét, illetve hiányát tekintették. Későbbi kutatások során vált bizonyossá, hogy a két kórkép között nemcsak a bőrtünetek jelentik a különbséget. A myositisek Bohan és Peter-féle osztályozásában még nem szerepelt az IBM, amit először Chou írt le 1967-ben [19] (a betegség elnevezése azonban Yunistól származik [189]). A későbbiekben azonban az IBM is az IIM-k csoportjába került.

1984-ben **Arahata és Engel** ismerték fel hisztopathológiai és immunhisztokémiai vizsgálataik alapján a PM és DM pathomechanizmusának különbözőségét [3]. Ez alapján

állította fel 1991-ben Dalakas a myositisek új kritériumrendszerét [30], illetve az IIM-k közé sorolta a sporadikus IBM-et is. Ennek a kritériumrendszernek a használata a validálás hiánya miatt nem terjedt el. A későbbiekben a kutatásoknak megfelelően számos új diagnosztikus eszköz vált a mindennapi klinikai gyakorlat számára is elérhetővé. Ennek eredményeit összegezve tettek kísérletet Tanimoto és munkatársai egy új, validált kritériumrendszer felállítására 1995-ben [164]. Ennek lényegét leginkább a nem-gyulladásos eredetű izombetegségektől való elkülönítés jelenti, elsősorban nem specifikus jelek és tünetek jelenléte alapján (úgy mint láz, gyorsult süllyedés, emelkedett CRP, izomfájdalom, arthralgia/arthritis). Fontos továbbá a myositis-specifikus autoantitestek jelenlétének vizsgálata is. Hasonlóan ugyanis más autoimmun betegségekhez, a myositisekben is megfigyelhető bizonyos sejtkomponensek elleni **autoantitestek** megjelenése. A legfontosabb, leggyakoribb autoantitest, az anti-Jo-1 antigénjét, a hisztidil-tRNS-szintetáz, 1983-ban elegáns kísérletben azonosították Mathews és munkatársai [97].

Napjainkban ismét érdekes vita zajlik a **diagnosztikus kritériumrendszerek** hiányosságairól. Az előtérben álló kérdés, hogy az IIM-k csoportján belül milyen gyakori a PM, illetve független betegség entitásnak tekinthető-e? Bizonyos esetekben, tekintettel a myositis focalis jellegére, a reprezentatív mintavétel sikertelensége miatt a szövettani diagnózis felállítása nehézségekbe ütközhet. Az IIM-k csoportján belül általában 30-60%-os gyakorisággal fordul elő a PM, míg a közelmúltban egy tanulmányban az eredeti szövettani metszetek revízióját a klinikai kórlefojással összevetve azt találták, hogy a betegek csupán 2%-a tekinthető szigorúan véve PM-nek [102]. A szigorú szövettani kritériumokat figyelembe véve, az eredetileg PM-nek tekintett betegek nagy részét a kétes nem-specifikus vagy lehetséges myositis diagnózissal illették, annak ellenére is, hogy ezen betegek nagy részében a glükokortikoid terápia sikerre vezetett. Ez a provokatív tanulmány nagy vitát váltott ki [107], hiszen klinikai hasznossága egyelőre kétes, mindenesetre újból felhívta a figyelmet a szövettani kritériumok további pontosításának szükségességére. Más szerzők ugyanakkor a szövettani immunhisztokémiai vizsgálatok elvégzésének fontosságát hangsúlyozzák, a tüneteikben hasonló formában jelentkező muscularis dystrophiáktól, illetve az IBM-től való elkülönítés céljából; hiszen ez terápiás következményekkel is jár [35].

## II. Epidemiológia

Az IIM-k ritka megbetegedések. Ez, valamint a heterogén alcsoportok jelenléte igencsak megnehezíti az incidencia és prevalencia pontos meghatározását. A világ különböző

országokban végzett egyes tanulmányok eredményének egymással való összevetése is nehéz lehet az eltérő metodikák miatt [96]. Az Amerikai Egyesült Államokban végzett vizsgálatok alapján az incidenciát 5,0-5,5/100000-nek találták [68, 118]. Egyéb vizsgálatokat is tekintetbe véve, összességében az incidencia 2,18-7,7/1000000, a prevalencia pedig 10-63/1000000 főre tehető [9, 25, 80, 126, 185]. A juvenilis myositisek is ritkák, a JDM incidenciája az Egyesült Királyságban és Írországban 1,9/1.000.000 16 év alatti gyermekekre vonatkoztatva [161], prevalenciája egy svédországi vizsgálatban 25,0/100000-nek adódott [38].

A nemek arányát tekintve jellemző a női nem enyhe dominanciája (nő: férfi arány: 2-3: 1-hez) [99, 118]. Az életkorbeli megoszlás DM-ben bimodális: 5-10 év és 45-50 év közötti csúcsokkal. PM-ben a betegség elsősorban a 4.-5. évtizedben jelentkezik, az IBM pedig inkább a 6.-7. évtizedben fordul elő [96]. Gyermekkorban is elsősorban a női nem dominanciája figyelhető meg, az Egyesült Királyságban és Írországban végzett vizsgálatban a nő: férfi arány 5: 1-hez volt [161].

Érdekes megfigyelés, miszerint Európában a DM és a PM prevalenciája összefüggést mutat a földrajzi helyzettel: északról délre haladva a betegség gyakorisága növekedést mutat [60].

### III. Etiológia és pathomechanizmus

Hasonlóan más szisztémás autoimmun megbetegedésekhez, az IIM-k pontos kialakulásáról még napjaikban is korlátozottak az információink. Az utóbbi években azonban számos, eddig ismeretlen részletet sikerült feltérképezni, amelyek a későbbiekben akár potenciális terápiás célpontként is szolgálhatnak.

**Röviden összefoglalva:** genetikailag fogékony egyéneknél különböző környezeti hatások provokálják a kóros immunológiai folyamatok aktiválódását [152], és ez vezet a myositis kialakulásához. Az egyes klinikopathológiai alcsoportoknak megfelelően más és más autoimmun mechanizmusok játszódnak le, de a következmények azonosak: krónikus gyulladás, az izomrostok károsodása és pusztulása, fibrosis kialakulása.

A myositisek genetikai hátterének feltárása érdekében intenzív kutatások folynak. A **genetikai faktorok** szerepe mellett szól a családi halmozódás, a gyakoribb előfordulás bizonyos etnikai csoportokban és a myositis szoros HLA-asszociációja [148]. Az első fontos bizonyítékokat a genetikai befolyás létezésére a családvizsgálatok szolgáltatták. Az IIM-k familiáris formái minden alcsoport esetén ismeretesek [53, 61, 83, 130, 147, 184, 187]. Rider és munkatársai megállapították, hogy családi halmozódás esetén a legtöbb

esetben ugyanaz a klinikopathológiai alcsoport alakul ki [137]. Az IIM-s betegek elsőfokú rokonaiban az egyéb szisztémás- és szervspecifikus autoimmun betegségek is nagyobb arányban fordulnak elő, mint az átlagpopulációban [56]. A legtöbb autoimmun kórkép esetében a legerősebb genetikai rizikófaktor a különböző MHC-gének jelenléte. Az elsőként leírt IIM-sel társult genetikai faktor az MHC-I. alosztályba tartozó HLA-B8 és az MHC-II. alosztályba sorolt HLA-DR3 gén volt [48]. A későbbi kutatások szerint szoros kapcsolat áll fenn az MHC-II. alosztályba tartozó HLA-DRB1\*0301 és a vele kapcsolatos öröklődő HLA-DQA1\*0501 génekkel. E gének fokozott incidenciáját írták le valamennyi klinikopathológiai alcsoport familiáris és sporadikus formájában az egyesült államokbeli és az európai felnőtt és gyermekkorú kaukázusi populációba tartozó betegekben [5, 48, 59, 133]. West és Reed a szintén az MHC-II. alosztályba tartozó HLA-DMA\*0103 és -DMB\*0102 gének társulását figyelték meg JDM-ben [186]. Fehér bőrű betegekben a HLA-DQB1\*0201 allélok fokozott gyakoriságát is leírták [5]. Ezzel szemben az afro-amerikai-, a mexikói-amerikai populációban kizárólag a HLA-DQA1\*0501 allél előfordulását találták szignifikánsan gyakoribbnak [149]. Japán IIM-s betegekben a HLA-DRB1\*0803, a HLA-DQA1\*0102 és a HLA-DQA1\*0103 allélok dominanciáját igazolták és a HLA-DQA1\*0501 gén védő hatását figyelték meg [52]. A koreai IIM-s betegekben nem tudtak olyan HLA gént meghatározni, amelynek a jelenléte genetikai rizikófaktort jelentene, viszont a HLA-DRB1\*14 gén protektív szerepét írták le [138]. Egyéb genetikai faktorok hajlamosító szerepére is léteznek bizonyítékok. Ezek közül kiemelendő az MHC-III. alosztályba tartozó, a TNF- $\alpha$  transzkripcióját reguláló gén polimorfizmusa. JDM-es betegekben a TNF- $\alpha$ -308A allél előfordulása esetén több TNF- $\alpha$  képződik, és ilyenkor gyakoribb a krónikus kórlefolyás és a calcinosis előfordulása [123].

Jelen tudásunk szerint az IIM-k pathogenesisében bizonyos **környezeti ágensek**, mint provokáló tényezők hatnak [190]. Ez elsősorban a myositisek szezonális megjelenése alapján vetődik fel [84, 129]. Sokféle mikrobiális ágens iniciáló szerepét feltételezik (Coxsackie B1-, enterovírusok, a parvovírus B19, a HTLV-1, Toxoplasma, és Borrelia [18, 22, 27, 47, 144, 145]), de a bizonyítékok egyelőre ellentmondásosak. Nemrégiben mutatták ki, hogy a harántcsíktolt izomzat miozin nehézlánca a Streptococcus pyogenes M5 proteinjével homológ aminosav szekvenciákat tartalmaz (self epitop). Ez előidézhetheti az ilyen fertőzésen átesett JDM-es betegekben, hogy a specifikus citotoxikus T-limfociták az izomzat autoimmun károsodását okozzák [95]. A napfény-expozíció, elsősorban az UV-fény etiológiai szerepe is felvetődik DM-ben, hiszen ez fokozza a betegség pathomechanizmusában fontos szerepet játszó citokin, a TNF- $\alpha$  szintézisét [121].

Habár a **pathomechanizmus** központi eleme autoimmun reakció, ez idáig még nem sikerült a célpontként szolgáló autoantigén(eke)t azonosítani. Valamely ismeretlen trigger hatására tehát az érintett izmokban lokálisan pro-inflammatorikus citokin termelés indukálódik. Ezek a citokinek elősegítik a helper T limfociták (Th), makrofágok és neutrofil sejtek infiltrációját. Az aktivált Th sejtek Th1 vagy Th2 sejtekké differenciálódnak. A pathomechanizmusban a celluláris és a humorális immunitás egyaránt szerepet játszik, a Th1 sejtek a celluláris, a Th2 sejtek a humorális immunitást serkentik. PM-ben a Th1-Th2 egyensúly - hasonlóan a legtöbb szisztémás autoimmun betegséghez - a Th1 populáció javára változik, míg DM-ben inkább Th2 dominancia érvényesül [37]. Végül az izomrostok károsodását PM-ben citotoxikus T sejtek (Tc), míg DM-ben a Th sejtek mediálta citokin és B-limfociták által kiváltott humorális mechanizmusok idézik elő [69].

PM-ben az endomysialis gyulladáshoz vezető infiltrátum két fő sejtje a makrofág és a Tc sejt (1. ábra). A makrofágok pro-inflammatorikus citokineket (IL-1, TNF- $\alpha$ ) termelnek. Ezek hatására fokozódik az izomrostok felszínén a sejtadhéziós molekulák expressziója, melyek az izomsejtekhez vándorló szenzitizált Tc sejtek adherenciáját teszik lehetővé [170]. A Tc sejtek korlátozott T-sejt receptor V-gén használata azt jelzi, hogy ezek a sejtek bizonyos izom-specifikus autoantigénekre specifikusan szelektálódnak [11, 31, 117]. A Tc sejtek és az izomrostok között szoros interakció („immunológiai szinapszis”) alakul ki [32]. PM-ben az izomrostok felszínén megjelennek, illetve fokozott mértékben expresszálódnak az MHC-I és -II molekulák [6, 114]. A Tc sejtek felismerik az izomrostokon az MHC-I molekulával kapcsolódott izomantigéneket, melyek eredetüket tekintve feltehetően sarcolemmalis és/vagy citoplazmatikus izomfehérjékből származnak. Az immunológiai szinapszis ko-stimulatórikus molekuláinak együttműködése révén a Tc sejtek aktiválódnak. Az aktiválódott Tc sejtek citotoxikus effektor molekulák (perforin) révén károsítják az izomrostokat [57]. Mára bebizonyosodott, hogy PM-ben az izomrostok pusztulásában az apoptosis nem játszik szerepet, bár felszínükön jelen van a Fas antigén, míg a Tc sejtek expresszálják a Fas ligandot. Ugyanakkor az izomrostok felszínén megjelennek az apoptosis ellen védő hatással bíró bcl-2, NCAM, FLIP és hILP molekulák is [8, 113]. A PM-es betegek izombiopsziás mintáiban számos citokin detektálható: IL-2, IFN- $\gamma$ , IL-1 $\alpha$ , IL-1 $\beta$ , TNF- $\alpha$ , IL-6 [39, 82, 86, 87, 88, 101, 171]. Ezek egyrészt az autoimmun folyamatot erősítik fel a további makrofág aktiváció révén (IL-2, IFN- $\gamma$ ), másrészt direkt módon is képesek károsítani az izomrostokat (IFN- $\gamma$ , TNF- $\alpha$ ) [77].



Az izomban kisebb mennyiségben Th2 eredetű anti-inflammatorikus citokinek (IL-4, IL-10, TGF- $\beta$ ) is található. Tehát a gyulladást gátló, illetve mérséklő hatású citokinek is termelődnek, azonban ez utóbbiak nem képesek kivédeni a pro-inflammatorikus citokinek káros hatásait [101]. Az érintett izmok gyulladással infiltrátumaiban kemokinek (IL-8, MCP-1, MIP-1 $\alpha$ , RANTES) is termelődnek, amelyek a gyulladással sejtek további toborzásában, valamint a Tc sejtek aktiválásában vesznek részt [88]. A citokinek és kemokinek nemcsak a gyulladással infiltrátum sejtjei termelik, hanem a környező extracelluláris mátrix sejtjeiből, endothelsejtekből vagy magukból az izomsejtekből is származhatnak.

A DM pathomechanizmusában alapvető különbség a PM-hez képest, hogy az immunfolyamat az intramuscularis microvasculatura endotheliuma ellen irányul. A perivascularis infiltrátumban Th sejtek, B-limfociták, makrofágok és neutrofil sejtek figyelhetők meg. Az érintett bőrben szintén hasonló perivascularis infiltrátum látható. Sem az izmokat infiltráló T-sejtekből, sem a perifériás vér T-sejtjeiben nem mutatható ki korlátozott TCR V-gén használat [11]. A dermalis és a perifasciáris erek endotheliumában már a betegség korai fázisában kimutatható a komplementrendszer aktivációja és a C5-C9b komplex (MAC, membrane attack complex) depozíciója [26]. Ez a tény valamilyen ismeretlen antigén ellen termelődő autoantitest vagy immun-komplex mediált immunválasz szerepét veti fel. A MAC az endothelsejtek necrosisát váltja ki. A komplement aktiváció következtében felszabaduló kemotaktikus faktorok további T sejteket és makrofágokat vonzanak a helyszínre. Így a Th sejtek által mediált citokin mechanizmusok és a B-limfociták által kiváltott humorális mechanizmusok az endomysialis kapillárisok károsodását, ezáltal krónikus ischaemiát és az izomrostok atrophiját eredményezik. DM-ben is kimutatható kemokinek termelődése, azonban itt nemcsak a gyulladással sejtek további toborzásában vesznek részt, hanem a betegség későbbi fázisában elősegítik a fibrosis kialakulását is [24]. Hasonló, fibrosist fokozó hatással bír a TGF- $\beta$  is. Ugyanakkor DM-re is jellemző a gyulladást gátló, illetve mérséklő citokinek expressziója is (IL-4, -10, TGF- $\beta$ ) [101].

#### IV. Klinikum

##### **Primer myositisek**

Az **általános tünetek** közül a rossz közérzet, kimerültség, gyengeség, hőemelkedés, láz, fogyás fordul elő a leggyakrabban.

Az **izomgyengeség** kezdődhet akutan, de lassan, hónapok alatt kifejlődve is. Az előbbi DM-re, míg az utóbbi inkább PM-re jellegzetes. Az izomgyengeség típusosan szimmetrikus és a proximális, végtagövi izmokat érinti, így azok a tevékenységek okoznak nehézséget, amelyek elvégzéséhez ezen izmok szükségesek (fésülködés, borotválkozás, lépcsőn járás, székről történő felállás, a buszra történő fel- és leszállás). Sokszor a nyak hajlítóizmai is érintettek. Az izomgyengeség általában mind az alsó, mind a felső végtagokon kialakul; foka elérheti a teljes mozgásképtelenséget is. A distalis izomgyengeség kezdetben ritka, de kórlefolyás során a későbbiekben az esetek negyedében is jelentkezhet; súlyossága viszont nem éri el a proximális izomgyengeségét. Az izomgyengeséget izomfájdalom és érzékenység kíséri; de ez inkább DM-re jellemző, PM-ben kevésbé fordul elő. Jellemzően a myalgia inkább a felső végtagokat érinti. A szem- és arcizmok típusosan megkíméltek maradnak. Az IBM klinikumára a lassan kialakuló, de fokozatosan progrediáló, proximális és distalis típusú, gyakran aszimmetrikus izomgyengeség jellemző, amelyet az érintett izmok jelentős fokú atrophiaja kísér [30].

A DM-ben megfigyelhető **bőrelváltozásokat** a 2. táblázat foglalja össze [16, 81, 146, 154]. A bőrtüneteket három csoportba osztjuk: pathognomikus, a betegségre specifikus tünetek; karakterisztikus, azaz más betegségekben, például SLE-ben is előforduló tünetek; és egyéb, a DM-ben ritkábban észlelhető tünetekre. A bőrtünetek időbeli megjelenésüket tekintve leggyakrabban megelőzik az izomgyengeség kialakulását, de akár hetekkel is követhetik annak megjelenését.

A szisztémás autoimmun betegségekre általánosan jellegzetes tünetek közül a két- vagy háromfázisú Raynaud-jelenség előfordulása gyakori. A körömágy kapillármikroszkópiás vizsgálata során mind DM-ben, mind PM-ben előfordulnak a scleroderma kapilláris mintázatára jellemző avascularis zónák. Típusos lehet a csuklót, térdet, a kéz kisízületeit érintő arthralgia, illetve a non-erozív arthritis jelentkezése is. OM-ben különösen gyakran találkozunk ezekkel a tünetekkel.

## 2. táblázat A dermatomyositis jellegzetes bőrtünetei

### Pathognomikus tünetek

Gottron-papula	Vörhenyes árnyalatú papulák a kéz MCP és IP ízületei felett. Közepük lehet atrophias, besüppedt, fénylő, fehér.
Gottron-jel	Szimmetrikus, vörhenyes maculák oedemával vagy anélkül a kéz IP ízületeinek dorsalis oldalán; az olecranonon, a patellán és a medialis malleolus felett.

### Karakterisztikus tünetek

Heliotrop rash	Periorbitalis erythema a szemhéjakon, melyekhez gyakran társul oedema. A felső szemhéj gyakrabban érintett, mint az alsó.
Periungualis teleangiectasia	Felette a bőr gyakran atrophias. Elsősorban JDM-ben.
Szimmetrikus macularis erythema	A kéz dorsalis felszínén, az alkar és a kar extensor felszínén, a vállon (sáltünet), a nyakon, a mellkason a ruhakivágásnak megfelelően (V-jel), valamint az arc centrális részén.

### Ritkábban előforduló tünetek

Teleangiectasia, superficialis atrophia	Főként a mellkas, a hát és a váll bőrén.
Calcinosis cutis	Elsősorban JDM-ben. Lokalizációját tekintve subcutan, superficialis, intramuscularis és extenzív exoskeleton lehet.
Pruritus	
Poikiloderma atrophicans vasculare	
Hypo- és hyperpigmentáció	
Vesiculobullosus lesiók	
Erythroderma	
Livedo reticularis	
Leukocytoclasticus vasculitis	
Anasarca	

A karakterisztikus vázizomgyengeségen kívül számos egyéb **szisztémás tünet** fordulhat elő IIM-ban [155]. Súlyosabb esetekben a harántcsíkolt izomzatból álló felső garatizomzat érintettsége miatt félrenyelés alakul ki (oropharyngealis dysfunctio). A nyelvcső érintettsége következtében dysphagia léphet fel. Gyakori a gastro-esophagealis reflux is. A gastrointestinalis traktus izmainak érintettsége következtében motilitási zavarok fordulhatnak elő. Jelentkezhet dysphonia is; továbbá a rekeszizom és a mellkasfali légzőizmok érintettsége dyspnoe-hoz, illetve légzési elégtelenséghez vezethet. A légzőizmok érintettsége többnyire súlyos, akutan kezdődő myositis esetében jön létre. A tüdő parenchymája is érintett lehet: az ún. interstitialis tüdőbetegség (ILD) akut esetben

alveolitis, később pulmonalis fibrosis képében jelentkezik leggyakrabban. Tünetei a progrediáló nehézlégzés és köhögés, valamint kóros légzésfunkció (restriktív légzészavar). Ritkább, de súlyos manifesztáció a szívizomzat érintettsége esetén bekövetkező ingerképzési- és vezetési zavar. Kialakulhat myocarditis, pericarditis, pangásos szívelégtelenség is.

Fontos megemlítenünk az amyopathiás DM-t, mint önálló klinikai entitást. Ilyenkor a bőrtünetek állnak előtérben, az izmok megkíméltek maradnak (bár szubklinikus izomgyengeség, illetve kórszövettani vizsgálattal észlelhető eltérések jelen lehetnek) [153, 154].

### **Szerológiai alcsoportok és az anti-szintetáz szindróma**

Az IIM-s betegekben leírt celluláris és humorális immunitás zavarai közül kiemelkedő jelentőségű az autoantitestek megjelenése [104, 166, 168].

A **myositis-asszociált autoantitestek** (MAA) egyéb szisztémás autoimmun betegségekben is megjelenő autoantitestek; a leggyakoribbakat mutatja a 3. táblázat.

**3. táblázat Myositis-asszociált autoantitestek**

<b>Autoantitest</b>	<b>Autoantigén</b>	<b>Gyakoriság</b>	<b>Alcsoport</b>
anti-PM/Scl	nucleolaris protein complex	5-10%	scleromyositis [119]
anti-Ku	DNS kötő protein	<5%	myositis-scleroderma overlap
anti-Ro/SS-A	RNS protein	25%	Sjögren szindróma
anti-La/SS-B	RNS protein	15%	Sjögren szindróma
anti-U1RNP	U1 small nuclear protein	12%	myositis-scleroderma overlap
anti-U2RNP	U2 small nuclear protein	<2%	myositis-SLE overlap
anti-U3RNP	U3 small nuclear protein	1%	

A **myositis-specifikus autoantitestek** (MSA) kizárólag IIM-ben figyelhetők meg. Ezek a fehérjeszintézisben résztvevő citoplazmatikus proteinek, illetve ribonukleinsavak ellen irányulnak. A leggyakoribb MSA-k az aminoacil-transzfer-RNS-szintetázok ellen termelődnek (lásd a 4. táblázatban). Az egyes autoantitestek által meghatározott betegségek tüneteikben, súlyosságukban, prognózisukban, immungenetikájukban annyira különböznek egymástól, hogy önálló entitásként kezeljük őket [85, 105]. Így a hagyományos klinikopathológiai osztályozáson kívül létezik az IIM-k szerológiai klasszifikációja is. A szerológiai alcsoportok meghatározása segíti a diagnózis felállítását,

a prognózis megítélését és az adekvát terápia kiválasztását. Bár a MSA-k és target antigénjeik pathomechanizmusban betöltött szerepe egyelőre ismeretlen, nagyfokú betegség specificitásuk arra utal, hogy azok az immunválaszok regulálják őket, amelyek a myositisért is felelősek [104, 105]. A betegség kialakulásában talán fontos szereppel bírhat, hogy az antigénként szolgáló molekulák kemoattraktáns tulajdonsággal bírnak [71, 131]. Az MSA-k a myositis kezdete előtt hónapokkal megjelennek, séréumszintjük korrelál a betegség aktivitásával. Az MSA-k az anti-Mi-2 kivételével gyakrabban fordulnak elő PM-es betegekben.

**4. táblázat A myositis-specifikus autoantitestek target autoantigénjei, gyakoriságuk és jellemző myositis alcsoportjuk**

<b>Autoantitest</b>	<b>Autoantigén</b>	<b>Gyakoriság</b>	<b>Alcsoport</b>
anti-Jo-1	hisztidil-tRNS-szintetáz	20-30 %	PM/DM
anti-PL-7	treonil-tRNS-szintetáz	2%	PM/DM
anti-PL-12	alanil-tRNS-szintetáz	1%	PM/DM
anti-EJ	glicil-tRNS-szintetáz	1-3%	PM/DM
anti-OJ	izoleucil-tRNS-szintetáz	1%	PM/DM
anti-KS	aszparagil-tRNS-szintetáz	<1%	PM/DM
anti-tRNS <sup>his</sup>	tRNS <sup>his</sup>	7%	
anti-tRNS <sup>ala</sup>	tRNS <sup>ala</sup>	1%	
anti-SRP	signal recognition particle	<5%	PM
anti-Mi-2	218 kD helikáz	4-14%	DM

A leggyakoribb anti-szintetáz autoantitest, a hisztidil-tRNS-szintetáz ellen irányuló, úgynevezett anti-Jo-1 autoantitest jelenléte esetén az anti-szintetáz szindróma tünetegyüttese figyelhető meg: szimmetrikus non-erozív arthritis vagy arthralgia, Raynaud-jelenség, ILD, láz és mechanikus kéz társulása áll a klinikai kép homlokterében [36, 66, 85, 104, 105]. Az arthralgia/arthritis elsősorban a kis ízületeket (csukló, MCP, PIP, DIP) érinti. A tünetek megjelenése szezonalitást mutat: a myositis jellegzetesen tavasszal jelenik meg (általában február és június között), akutan és súlyos formában [84]. A szerológiai alcsoport kórszövettani eltéréseket is mutat: a perimysealis infiltráció mellett jellegzetes az izomrostok fragmentációja [112]. A betegség prognózisa a többi szerológiai alcsoportéhoz képest rossz - az átlagos 5 éves túlélés irodalmi adatok szerint mindössze 70%-os -, az életkilátásokat legjobban a tüdőérintettség befolyásolja [65, 68, 91]. Az anti-szintetáz szindrómás betegek agresszívebb kezelést igényelnek [1, 85]. A klasszikus glükokortikoid terápiára adott válasz mérsékelt, gyakran van szükség egyéb immunosuppresszív kezelésre.

Ezért fontos, hogy myositises betegekben minél hamarabb meghatározzuk az immunszerológiai státust. Az anti-szintetáz, valamint a gyakoribb MSA-k előfordulása esetén jelentkező kórformákat mutatja az 5. táblázat [85, 165].

**5. táblázat Az egyes myositis specifikus autoantitestekre jellemző kórformák jellegzetességei**

	<b>Anti-szintetáz</b>	<b>Anti-SRP</b>	<b>Anti-Mi-2</b>
Kezdet	Akut	igen akut	akut
Főbb tünetek	arthritis, Raynaud-jelenség, ILD, láz, mechanikus kéz	súlyos myalgia, cardialis érintettség	típusos DM
HLA-társulás	DRB1*0301, DQA1*0501 [5]	DR5, DQA1*0301 [84]	DR7, DQA1*0201 [85, 103]
Szövettan	perimysealis kötőszövet fragmentáció, makrofágok dominanciája az infiltrátumban, normális kapillárisdenzitás [112]	gyulladásos infiltrátum - gyakran hiányzik, sarcolemmán nem mutatható ki MHC-I, és -II expresszió [108]	-
Terápiás válasz	mérsékelt	rossz	Jó
Prognózis	rossz	nagyon rossz	Jó

### **Overlap myositis**

Az IIM-ken belül az OM gyakorisága esetriportok alapján 11-40% között változik [74, 81, 175]. Leggyakoribb a sclerodermával (SSc), és a Sjögren szindrómával, ritkább a szisztémás lupus erythematosus-szal (SLE), és rheumatoid arthritis-szel (RA) való társulás. Myositis gyakran van jelen a kevert kötőszöveti betegségben (MCTD). Sokszor normális vagy csak mérsékelt emelkedett a CK-érték, valamint kevésbé karakterisztikusak myopathiára az EMG elváltozások. A kórszöveti eltérések a myositisnek megfelelőek. A myositis-scleroderma overlap szindrómára jellemző az anti-PM/Scl autoantitest pozitívitas. A sclerodermás elváltozások mellett (sclerodactylia, acrosclerosis, teleangiectasia) Raynaud-szindróma, arthritis, calcinosis, restriktív tüdőelváltozások jelenléte fordul elő [75, 90, 119]. Sjögren szindróma és myositis társulása esetén leggyakrabban a sicca szindróma típusos tünetei, azaz keratoconjunctivitis sicca és xerostomia van jelen. Ilyenkor az izomgyengeség inkább súlyosabb fokú, típusosan szimmetrikus, proximális típusú. Gyakori a dysphagia és a dysphonia is. Jellegzetesen anti-SS-A és anti-SS-B autoantitestek vannak jelen [141]. SLE és myositis társulása esetén az izomgyengeség lehet enyhe, és gyakran kíséri myalgia. Sokszor azonban a myositis ezekben a betegekben is súlyos fokú és gyakran polifázisos vagy krónikus lefolyást mutat

[55]. Az autoantitesteket tekintve gyakori az anti-nukleáris faktor (ANF), az anti-DNS, anti-Sm és anti-RNP pozitivitás.

### **Juvenilis dermatomyositis (JDM)**

Gyermekkorban az IIM-k többségét a DM-es esetek teszik ki; egyébként a kórkép klasszifikációja hasonlatos a felnőttkori IIM-hez. A JDM-ről az első közlemény 1875-ben jelent meg Potain írásában [132]. Ismert az IIM-k neonatalis, illetve infantilis formája is, ekkor a klinikai kép előterében az életkori sajátosságoknak megfelelően a proximális izmok hypotóniája áll [134, 136]. A felnőtt és gyermekkorban jelentkező DM klinikai jellemzői között jelentős eltérések találhatóak. Míg az egyes bőrtünetek előfordulási gyakorisága hasonló, addig a szisztémás manifesztációk gyakorisága különböző.

A JDM bőrtünetei tehát hasonlóak a felnőttkori formában láthatóakhoz; de itt még inkább jellegzetes, hogy a napfénynek kitett bőrterületeken, vagy az extensor felszíneken jelentkeznek. A bőrelváltozásokat gyakran kíséri intenzív viszketés és fotoszenzitivitás [154]. Klasszikusan a betegség a bőrtünetekkel kezdődik. Gyakran figyelhető meg cutan vasculitis az ujjak infarctusával, és a körmök hyperaemiájával, teleangiectasiájával. Sokszor ez az első bőrtünet, és csak később jelenik meg a típusos Gottron-papula, vagy a heliotrop rash. Vasculitis egyébként nemcsak a bőr- és az izomszövetben, hanem számos esetben a gastrointestinalis traktus területén is megfigyelhető, ami ischaemiát, fekélyeket, perforációt okozhat. A felnőttkorral szemben gyakori, és nehezen kezelhető problémát jelent a calcinosis. A calcinosis kialakulásának szempontjából legfontosabb prognosztikai faktor a prezentációs tünetek megjelenése és a diagnózis felállítása, illetve az adekvát terápia megkezdése között eltelt idő [46, 122, 162]. Gyakori bőrtünet JDM-ben a felnőttkori formához viszonyítva a lipodystrophia is. A TNF- $\alpha$ -308A allélt hordozó gyermekekben sokkal gyakoribb a polifázisos vagy krónikus kórlefolyás mellett a vasculopathia, a calcinosis, és a lipodystrophia [44, 123, 124].

A betegség szisztémás manifesztációi közül a leggyakoribb az arthralgia/arthritis, a gastrointestinalis traktus (dysphagia, GORD, motilitási zavarok) és a tüdő (pulmonalis fibrosis) érintettsége [172]. JDM esetén jóval kisebb a malignitás, illetve az egyéb kötőszöveti betegségekkel való társulás valószínűsége.

A felnőttkorra jellemző MSA- és MAA-k alacsonyabb százalékban mutathatóak ki a betegek szérumában, azonban számos esetben eddig még meg nem határozott autoantigének ellen termelődő autoantitestek jelenlétéről számoltak be [17, 45, 111, 136]. A felnőttkori kórformában ismert MSA-eket juvenilis IIM esetében 11%-ban lehet

kimutatni a betegek szérumból, az ismert MAA-ket tekintve ez az arány 10%. A juvenilis betegek közel 80%-ában nem mutatható ki ismert MSA, illetve MAA; ez az arány felnőttek esetében 50%-os. A juvenilis IIM-k esetében az ismert MSA-k és MAA-k a felnőttkori kórformához hasonló tünetekkel, terápiás válaszkészséggel és prognózissal társulnak [136].

A JDM diagnosztizálása, illetve kezelése során szem előtt kell tartanunk, hogy a betegek többségében a bőrelváltozások megelőzik az izomérintettséget. Ha ebben a stádiumban kezdjük el az immunszuppresszív terápiát, akkor megakadályozhatjuk a progressziót, a teljes klinikai kép kialakulását [136]. A betegség kimenetelét leginkább befolyásoló klasszikus prognosztikai faktorok a diagnózis késése, a betegség aktivitás súlyossága, dysphagia jelenléte, és a kezdeti terápiás válasz.

**Munkám egyik célja volt, hogy megvizsgáljam a juvenilis IIM kórlefolásának jellegzetességeit és a kórforma sajátosságait összevetni a felnőttkori jellemzőkkel.**

### **Tumor-asszociált myositis**

Az IIM-k rosszindulatú daganatokkal való együttes előfordulása évtizedek óta foglalkoztatja a kutatókat és a klinikusokat. Mint említettük, az első esetet 1916-ban Stertz ismertette: biopsziával igazolt DM-ben szenvedő betegének egyidejűleg gyomor adenocarcinomája is volt [157].

A későbbiek során az IIM-k tumorról való társulásának gyakoriságát emelkedettnek találták a legtöbb tanulmányban, különösen DM esetében. A világ különböző országaiból származó esettanulmányok alapján azonban a társulás gyakorisága igen változó: 3-60% közötti. Az elmúlt évtizedben több populációs kohorsz vizsgálatot is végeztek a rizikó valószínűségére; ezek eredményeképpen mára bebizonyosodott, hogy elsősorban DM-ben, de PM-ben és IBM-ben is nagyobb a daganat kialakulásának valószínűsége, mint az egészséges populáció tagjaiban [15, 64].

Akárcsak az IIM-k etiológiája és kialakulása, a malignus daganatok és a myositisek együttes előfordulásának oka sem ismert egyelőre. Sokan paraneoplastikus jelenségnek vélik a myositist, mert kórlefolása gyakran szoros összefüggést mutat a tumoros betegséggel. A legtöbb esetben a myositis diagnózisa után derül fény a rosszindulatú daganatos megbetegedésre, azonban nem ritka az sem, hogy a tumor kerül előbb felismerésre. Az esetek egy részében a myositis és a daganatos betegség diagnózisa között több, mint egy év is eltelhet. A betegség prognózisát elsősorban a malignitás szabja meg, a myositis sikeres kezelése is alapvetően ennek függvénye. Fontos tehát minél előbb

azonosítanunk azokat a myositises betegeket, ahol a folyamat háttérében valamilyen malignus megbetegedés áll.

**Munkám egyik célja volt meghatározni gondozott IIM-es betegeink között a CAM gyakoriságát, az alcsoport klinikai jellemzőit és a tumorhoz való társulás prognosztikai faktorait.**

## V. Diagnosztika

Az IIM-k diagnózisának felállításában három évtizedig Bohan és Peter klasszikus diagnosztikus kritériumrendszere szolgált „gold standard”-ként. Az elmúlt időszakban számos jogos kritika érte [35, 167], a legtöbb esetben még napjainkban is ezen alapszik a diagnózis. Fontos azonban hangsúlyoznunk, hogy magas szenzitivitása ellenére, specificitása nincsen az egyéb myopathiáktól való elkülönítésben, hiszen gyulladásos jelek ezekben a kórképekben szintén jelen lehetnek az izomzatban. A leggyakoribb myopathiák, amelyekben endomysialis gyulladásos infiltrátum előfordulhat: izomdystrophiák, toxikus myopathiák, és myasthenia gravis [34]. Gondot okoz továbbá, hogy az eredeti szövettani kritériumok alapján a PM és az IBM nem különíthető el. Ilyen esetekben az izombiopsziás minta rutin feldolgozása melletti további vizsgálatok nyújthatnak segítséget (immunhisztokémia, MHC-I expresszió vizsgálata, elektronmikroszkópos vizsgálat). PM-ben immunhisztokémiai vizsgálattal kimutathatóak az izomrostokat endomysialisán körülvevő, illetve infiltráló CD8+ limfociták. DM-ben perivascularis, perimysealis infiltráció van jelen, a sejtek döntő többsége CD4+ limfocita, illetve B-sejt.

A legfontosabb **laboratóriumi jel** a szérum kreatin-kináz (CK) aktivitásának **emelkedése**, ami aktív szakban a betegek több mint 90%-ában megfigyelhető. A szérum laktát-dehidrogenáz (LDH), glutamát-oxálecetsav-transzamináz (GOT), glutamát-piroszőlősav-transzamináz (GPT) és aldoláz aktivitás szintén emelkedett lehet. A CK érték az aktív szakaszban akár a normális érték 5-50-szeresére is emelkedhet, és nemcsak a diagnosztikában, hanem a betegség aktivitásának követésében is fontos szerepe van; bár fontos megjegyeznünk, hogy az aktivitás emelkedése nem korrelál az izomgyengeség súlyosságával.

Myositisekben karakterisztikus **elektromyographiás (EMG) eltérések** észlelhetők. A diagnózis felállításában a központi szerepet azonban az **izombiopszia és a szövettani vizsgálat** játssza. Ennek segítségével, különösen ha immunhisztokémiai értékelést is végzünk, kizárhatjuk a klinikailag esetleg nem elkülöníthető egyéb myopathiákat. Mivel az IIM-ban a gyulladás focalis jellegű, az érintett izomszövet lokalizálásában ultrahang

vizsgálat, illetve kétséges esetekben akár MR-STIR vizsgálat segíthet. Az izombiopszia elvégzésétől általában nem tudunk eltekinteni, kivéve azokban a juvenilis esetekben, ahol a klinikum egyértelmű és a diagnózis felállításához szükséges egyéb kritériumok teljesülnek.

Az IIM-es betegekben egyéb laboratóriumi eltérések is megfigyelhetők. Ilyenek a gyulladás nem specifikus jelei: a gyorsult süllyedés (az esetek nagyjából felében), a mérsékelten emelkedett CRP, mérsékelt leukocytosis és thrombocytosis. A komplement komponensek (C3- és C4) szintje is emelkedett lehet. Jellegzetesek az immunszerológiai eltérések is, az ANF 50-90%-ban, a rheumatoid factor (RF) 10-20%-ban pozitív [14].

A diagnózis felállítását követően az extraskeletalis, illetve extramuscularis érintettség felmérése elengedhetetlenül szükséges. Amennyiben felmerül CAM fennállásának lehetősége, a tumorkutatást is el kell végezni.

## VI. Kezelés

Habár az IIM-k pathomechanizmusuk számos részletében különböznek, kezelési stratégiájuk - az IBM kivételével - hasonló. Az optimális terápiás protokollok kialakítását nehezíti, hogy az alacsony incidencia és a heterogén beteganyag miatt kevés prospektív randomizált kettős-vak kontrollált tanulmány készült. A terápiás hatás objektív mérésére szolgáló, a betegség aktivitását és az általa okozott károsodást, valamint a javulást értékelő eszközök csak a közelmúltban váltak egységesen elfogadottá [140].

A kezelés során célunk az akut izomkárosodás, hosszú távon az ízületi kontraktúrák megakadályozása, a relapszusok megelőzése, az életminőség javítása. Fontos, hogy az első tünetek megjelenését követően minél hamarabb, legalább három hónapon belül elinduljon a megfelelő terápia. A betegek korai aktív, esetenként agresszív kezelése alapvetően fontos kérdés. A későn elkezdett immunszuppresszív kezelés eredménye rosszabb, és az időközben elpusztult izomzat miatt a beteg mozgásszervi állapota is kedvezőtlenebb. Gyermekkorban a diagnózis felállításának és az adekvát terápiának a késése esetén számolnunk kell a sokszor nehezen befolyásolható calcinosis kialakulásával is. Fokozott figyelmet igényel a terápiás protokoll összeállítása során a myositis súlyossága, a szerológiai alcsoport és bizonyos prognosztikai faktorok jelenléte. A gyógyszeres kezelés mellett alapvető, hogy a betegek az aktivitási tünetek megszűnte után idejében részesüljenek fizioterápiában is [63].

Az IIM-k kezelésében a legelterjedtebben alkalmazott szereket a 7. táblázat mutatja. Az elsővonalbeli terápiát a glükokortikoidok jelentik, amelyeket immár több mint

50 éve használjuk a myositisek kezelésére. Mivel placebo-kontrollált tanulmány sosem készült erről a kezelési formáról, az optimális dózis, illetve a kezelés hossza empirikus. A myositises betegek 60%-a reagál jól a glükokortikoid terápiára [1, 76]. Ha két hónapig tartó glükokortikoid kezelés hatására az izomerő növekedése nem következik be, akkor a kezelés hatástalannak tekinthető. A glükokortikoid kezelés számos rövid- és hosszú távú mellékhatással jár. Ezek közül ki kell emelnünk az osteoporosist, mert az autoimmun betegségekben glükokortikoid kezeléstől függetlenül is nagyobb az osteoporosis kialakulásának veszélye. A kompressziós fracturák és az asepticus osteonecrosis tovább rontják a myositises betegek funkcionális állapotát [23].

**7. táblázat Az idiopathiás inflammatorikus myositisek klasszikus terápiája**

<b>Elsővonalbeli</b>	Glükokortikoid	Kezdő dózis: 0,5-3 mg/kg/nap 3-4 hétig. 10 héten át másnaponta 5 mg-mal mérsékeljük. Fenntartó dózis: individuális.
<b>Másodvonalbeli</b>	Methotrexat	Kezdő dózis 7,5 mg/hét po., hetente 2,5 mg-mal növelhető max. 25 mg/hét dóziséig.
	Cyclosporin A	Kezdő dózis: 5 mg/kg/nap, melyet 1-2 hónap múlva 3,5-2,5 mg/kg/nap dózissra lehet csökkenteni.
	Azathioprin	Kezdő dózis: 2-3 mg/kg/nap, max. 300 mg/nap dóziséig növelhető. Fenntartó dózis: terápiás választól és fvszámától függően.
<b>Egyéb</b>	Cyclophosphamid	Per os dózis: 2-3 mg/kg/nap. Infúzióban: 500 mg/ 4 hetente 6 hónapig
	Intravénás immunglobulin	1 g/kg/nap /havonta 2 napig vagy 0,5 g /kg/nap havonta 5 napig, összesen 3-6 hónapig
	Plazmaferezis	

Glükokortikoid refrakter esetekben, illetve ha nem tolerálható mellékhatások fejlődnek ki, valamint ha a dózis csökkentésére a betegség fellángol, a glükokortikoidok mellett egyéb immunszuppresszív kezelés alkalmazása válik szükségessé (másodvonalbeli terápia). Ebbe a csoportba a methotrexátot (MTX), a cyclosporint (CyA), az azathioprint (AZA) és a cyclophosphamidot (CyC) soroljuk. Refrakter esetekben ezen kívül használatos az intravénás immunglobulin (IVIg) és a plazmaferezis is. A myositises betegek közel 40%-ában válik szükségessé a glükokortikoidok alkalmazása mellett egyéb immunszuppresszív terápia alkalmazása [20, 89, 120]. Az utóbbi időben több szerző is a

másodvonalbeli immunszuppresszív kezelés korai megkezdését javasolja bizonyos esetekben, lásd a 8. táblázatban [176].

**8. táblázat Idiopathiás inflammatorikus myositisek kezelése: a glükokortikoid kiegészítése másodvonalbeli immunmoduláns szerrel megfontolandó az alábbi esetekben**

<b>I.</b>	A beteg állapota gyorsan romlik
<b>II.</b>	Súlyos dysphagia (anti-SRP autoantitest pozitív betegek), oropharyngealis dysfunctio, légzőizom-érintettség jelenléte
<b>III.</b>	Interstitialis tüdőbetegség jelenléte
<b>IV.</b>	Anti-szintetáz autoantitest pozitív betegek
<b>V.</b>	Vasculitis jelenléte
<b>VI.</b>	Ha az első tünet jelentkezése és a diagnózis megállapítása, valamint a terápia elindítása között több mint 9 hónap telik el
<b>VII.</b>	Glükokortikoid terápiára refrakter esetek
<b>VIII.</b>	Glükokortikoid dózisének mérséklése kívánatos

Az IIM-k kezelésében néhány speciális megfontolásról is említést kell tennünk. DM-ben a bőrtünetek sikeres kezelésében a fentiekben már ismertetett eljárásokon kívül hydroxychloroquine-t is használhatunk. Újabb lehetőség a lokálisan alkalmazható tacrolimus kenőcs, illetve krém [70]. Refrakter bőrtünetek gyakran jól reagálnak az alacsony dózisé IVIg terápiára. Aktív bőrtünetek esetén alapvető a megfelelő fényvédelemről való gondoskodás is. Juvenilis betegek kezelésekor különösen tekintettel kell lennünk a lehetséges mellékhatások kivédésére [136]. A kezelés szerves része a fizioterápia is, melynek célja az izomerő javítása és az ízületi kontraktúrák, az atrophia kialakulásának megakadályozása. Aktív gyulladáshoz tartozó tünetek fennállása esetén azonban a gyógytorna növeli a gyulladásban lévő izmok necrosisát, ezért veszélyes lehet. Aktív myositisek tünetek esetén is fontos az ízületek mozgásterjedelmének megőrzése [42]. A légzőizmok elégtelen működése esetén el kell kezdeni a betegek légzési fizioterápiáját is. Ha a myositis aktivitása mérséklődik, izometriás gyakorlatok ajánlottak. A tartósan inaktív stádiumban több hónapon keresztül, izotóniás tornagyakorlatokat végeztetünk. A gyógytorna mellett fontos és előnyös mozgásforma az úszás is.

**VII. Kórlefolyás és prognózis**

A terápiára adott választ és a kórlefolyást számos prognosztikai tényező határozhatja meg, ezeket a 9. táblázat foglalja össze.

**9. táblázat Az idiopathiás inflammatorikus myositisek prognózisát befolyásoló tényezők**

<b>I.</b>	Klinikopathológiai alcsoport
<b>II.</b>	Szerológiai alcsoport
<b>III.</b>	Kor
<b>IV.</b>	Nem
<b>V.</b>	Rasz
<b>VI.</b>	Myositis súlyossága
<b>VII.</b>	Extramuscularis érintettség jelenléte
<b>VIII.</b>	Az első tünet jelentkezése és a kezelés elindítása között eltelt idő

A betegeket kórlefolyás szempontjából 4 alcsoportba lehet besorolni. Az **akut-fulmináns** lefolyású eseteket súlyos izomgyengeség fellépése jellemzi gyakran szisztémás manifesztációval, amely akár életet veszélyeztető mértéket ölthet légzési elégtelenség, malignus ritmuszavarok, vagy táplálási nehezítettség következtében. A sikertelen kezelés halálhoz vezet. A **monofázisos** formában egyetlen myositises epizódot figyelhetünk meg, általában 3-6 hónap alatt sikerül remisszióba hozni a betegeket; ha az innentől számított 2 éven belül nem jelentkezik relapszus, akkor nagy valószínűséggel monofázisosnak tekinthető a kórlefolyás. A myositises betegek jelentős hányadában lép fel relapszus a sikeres kezelés ellenére is, más szisztémás autoimmun betegségekben szenvedőkhöz hasonlóan. Erre a **polifázisos** formára tehát a relapszusok és remissziók váltakozása jellemző, a kezelés ellenére jelentkező relapszusok akár hetekig-hónapokig eltarthatnak. A polifázisos kórlefolyás gyakorisága az irodalomban igen változó, 6-60% közötti [62, 128, 143]. Hosszú remissziós időszak után ritkábban fordul elő relapszus. Relapszus egyaránt jelentkezhet spontán, de az immunszuppresszív terápia leépítése alatt, vagy stabil fenntartó terápia szedése mellett is [128, 160]. A **krónikus** kórlefolyású betegeket nem sikerül remisszióba hozni, aktivitási tüneteik évek elteltével is folyamatosan fennállnak.

**Munkám egyik fontos célja volt meghatározni saját beteganyagunkban az egyes kórlefolyástípusok megoszlását, illetve olyan prognosztikai tényezőket keresni, amelyek esetlegesen befolyásolhatják az adott betegben a kórlefolyást.**

Fontos kérdés a betegség prognózisának meghatározásakor a **túlélési** valószínűségek vizsgálata is. Ezt alapvetően befolyásolja a klinikopathológiai, illetve szerológiai alcsoport, valamint az egyes szisztémás manifesztációk jelenléte. A gyakori extraskeletalis és extramuscularis érintettség ugyanis nagymértékben hozzájárul a betegség morbiditásához és mortalitásához. Az 1940-es éveket, azaz a glükokortikoidok elterjedését

megelőzően a kórkép mortalitása az 50%-ot is elérte [1]. Az elmúlt évtizedekben a korszerű diagnosztikus eljárások, valamint az immunszuppresszív terápia megfelelő alkalmazásával az IIM-es betegek túlélése számottevően javult [85, 160]. **Magyarországon a DEOEC III. sz. Belgyógyászati Klinikája gondozza a legtöbb IIM-es beteget. A nagy beteganyag révén vált lehetővé, hogy megvizsgáljuk a kórkép prognózisát magyar betegek körében; ezáltal is lemérve a kezeléssel szerzett hazai tapasztalatokat.**

### VIII. Funkcionális kimenetel és életminőség

Az IIM-k kimenetelének teljes értékeléséhez nélkülözhetetlen a kezelés és a betegség szélesebb körű hatásainak vizsgálata. Mint azt a későbbiek során is látni fogjuk, az utóbbi évtizedekben az IIM-k túlélése világszerte progresszíven javult, ennek ellenére ez a betegség sajnos továbbra is hosszú távú hatással van az egyes betegek mindennapi életére [58]. Minden terápiás próbálkozás ellenére az IIM-ben szenvedő betegek jelentős hányadában az izomerő visszatérése nem tekinthető teljesnek [33]. A kezelés kiválasztásában és megtervezésében ezért egyre inkább előtérbe kerülnek azok a szempontok, amelyek révén a kimenetelt optimalizálni tudjuk. Ennek érdekében szükséges a kezelés eredményéről, illetve a beteg állapotáról objektív visszajelzést kapnunk. A funkcionális kimenetel és életminőség vizsgálata révén tehát betekínthetést nyerhetünk az orvosi tevékenység megítélésének egy sajátos, a beteg általi szemszögébe. Másrészt a funkcionális kimenetelt értékelő eljárások kidolgozása révén lehetővé válik az egyes esetek objektív összehasonlítása, aminek révén optimalizálhatjuk a terápiára adott válasz értékelését.

A **betegség aktivitásának** az autoimmun gyulladáshoz vezető folyamatból közvetlenül származó, de még reverzibilis manifesztációkat tekintjük. Ezzel szemben a **betegség károsodást** elsődlegesen az aktív betegségből származó, másodsorban a betegség kezeléséből eredő szövődmények jelentik. Ez tartósan fennmaradó, anatómiai, élettani, patológiai (hegesedés, fibrosis, atrophia) és funkcionális elváltozások összessége. Fontos, hogy a betegség aktivitásának és az általa okozott károsodásnak a megítélésénél a teljes klinikai spektrumot (azaz nemcsak a vázizomzat állapotát, hanem az egyéb célszerveket is) értékeljük. Régóta fennálló betegség esetén néha nehézséget okoz az aktuális aktivitás megítélésben a betegségből származó korábbi károsodás [135].

Az egészségi állapot felmérésére különféle eljárások állnak rendelkezésünkre. A betegség aktivitásának és az általa okozott károsodásnak a megítélése szubjektív és

objektív mérőeszközök segítségével történhet. A jelenleg rendelkezésünkre álló, és nemzetközileg is elfogadott eszközöket a 10. táblázat összegzi. Ezek a myositises beteg állapotát értékelő eljárások kidolgozásával és nemzetközi elfogadásával foglalkozó legnagyobb, több száz reumatológust, neurológust, klinikai immunológust magába tömörítő szervezet, az International Myositis Assessment and Clinical Studies Group (IMACS) által elfogadott eljárások [106].

### 10. táblázat Idiopathiás inflammatorikus myositisek kimenetelét értékelő eljárások

#### PRIMER KIMENETEL

Domén	Eljárás
Globális betegségaktivitás	Orvos és beteg által, VAS vagy Likert skálán
Globális betegségkárosodás	Orvos és beteg által, VAS vagy Likert skálán MMT, 0-5, vagy 0-10 pontig terjedően
Izomerő	4 éves kor alatt CMASS (Childhood Myositis Assessment Scale)
Laboratóriumi paraméterek	CK, LDH, GOT, GPT, aldoláz közül legalább két enzim vizsgálata
Funkcionális kimenetel	Health Assessment Questionnaire (HAQ) Gyermekkorban CHAQ
Extraskelétalis és extramuscularis érintettség	MDI, MITAX bőr, ízületek, gastrointestinalis, pulmonalis, cardialis szervek érintettsége
Életminőség	SF-36 kérdőív
Halál	

#### SZEKUNDER KIMENETEL

Munkaképesség  
Terápiával kapcsolatos szövődmények  
Egyéb betegségek

Az IIM-es betegek gondozása során alapvető cél, hogy a lehető legkevesebb szövődmény okozásával, a lehető legjobb terápia alkalmazása révén a betegek minél teljesebb mértékben visszanyerjék izomerejüket, illetve a betegség egyéb manifesztációit is kontroll alatt tartjuk. Sajnos azonban a betegek jelentős részében még inaktív stádiumban is találkozunk a betegség károsodás kialakulása révén a fizikális funkció károsodásával. A myositises betegek fizikális funkciójának felmérésére az IMACS az eredetileg rheumatoid arthritises betegek számára kifejlesztett Stanford Health Assessment Questionnaire (HAQ) alkalmazását javasolja [49, 50]. A HAQ a mindennapi tevékenység akadályozottságának felmérésére szolgáló önkitöltős kérdőív. Átfogó felmérést tesz lehetővé, amely becsüli a mindennapi élet során végzett leggyakoribb tevékenységek kapcsán jelentkező

funkcionális abnormalitásokat. Értéke 0-3 pont között mozog, a magasabb pontszám nagyobb fokú akadályozottságot mutat.

Nemcsak a funkcionális status, hanem az **élet minősége** is alapvető aspektusa a betegség kimenetelének. Az orvostudomány mind több területén egyre nagyobb figyelmet fordítunk az egészséggel összefüggő életminőség vizsgálatára (Health-related Quality of Life, HR-QoL) [177]. Objektív, mérhető adatokat nyújt arról, hogyan befolyásolja egy adott betegség az egyén mindennapi életét. Az SF-36 (Short Form 36-item) egy általános életminőséget mérő, önkitöltős kérdőív, amelynek használata széles körben elterjedt. Ware és munkatársai fejlesztették ki az ún. Medical Outcome Study kapcsán, amelyben a legfontosabb egészségi állapotot jelző dimenziókat mérték fel. Ennek a kérdőívnek a rövidített, 36 kérdést tartalmazó verziója az SF-36 [54, 182, 183]. A kérdőív nyolc dimenzióban reprezentálja a legfontosabb egészségi állapotjelző fogalmakat. A beteg tehát 36 kérdésre válaszolva jelzi a saját egészségéről alkotott véleményét. A kérdőív az alábbi dimenziókat méri: fizikai működés (FM), fizikai szerep (FS), testi fájdalom (TF), általános egészség (ÁE), vitalitás (VI), szociális működés (SM), érzelmi szerep (RE), mentális egészség (ME). Minden dimenziót külön, 0-100-ig terjedő skálán értékelünk. A magasabb pontszám jobb egészségi állapotot tükröz. Az SF-36 Magyarországon validált, normálértékeit az egészséges populációra meghatározták [28].

**Jelen munkában rendszeresen követett myositises betegekben mértem fel a betegség közép- és hosszú távú kimenetelét a funkcionális képességekre és az életminőségre. Megvizsgáltam a rosszabb funkcionális kimenetel és kedvezőtlenebb életminőség prediktív faktorait is.**

## BETEGEK ÉS MÓDSZEREK

A vizsgálatokban a DEOEC III. sz. Belgyógyászati Klinika, Klinikai Immunológia Tanszék Dermatomyositis/Polymyositis szakrendelése által gondozott, illetve jelenleg is gondozásban lévő IIM-es betegek vettek részt.

Munkám során cél volt egy, az IMACS standardizált kritériumainak megfelelő **betegregiszter** létrehozása is, amely révén lehetővé válik az IIM-es betegek nemzetközi kutatásába bekapcsolódni (NIH, National Institute of Environmental Health Sciences, Environmental Autoimmunity Group). A betegek nagy részében a klinikai és laboratóriumi paramétereinek retrospektív elemzését végeztem el a rendelkezésre álló dokumentációk (kórrajzok, gondozási lapok és ambuláns lapok) alapján. Az újonnan diagnosztizálásra került betegek adatait már a standardizált regiszter követelményeinek megfelelően rögzítettük. A demográfiai jellemzőkön túlmenően elemeztük a vázizomzatot érintő tüneteket, a DM-re jellegzetes bőrtüneteket, a szisztémás manifesztációk jelenlétét (arthralgia, Raynaud-jelenség, dysphagia, ILD, szívizom-érintettség). Vizsgáltuk az immunszerológiai eltéréseket (ANF, RF, ENA, anti-Jo-1 autoantitest). Elemeztük az alkalmazott terápiás módszereket, az arra bekövetkező válaszokat, a fellépő szövödményeket és rögzítettük az egyes betegek követési idejét, illetve az esetlegesen bekövetkezett halál időpontját és okát.

Az IIM-k funkcionális kimenetelének vizsgálatában való részvételhez minden esetben a beteg tájékozott írásos beleegyezését kértük. A vizsgálat kivitelezése, az adatok kezelése igazodik a Magyarországon jelenleg érvényes etikai alapelvekhez.

### I. Az IIM diagnózisának felállítása, a betegek kivizsgálása

A diagnózis felállítása minden esetben Bohan és Peter kritériumrendszerén alapult, amely az alábbi a 11. táblázatban összefoglalt kritériumokat határozza meg [12].

Definitívnek tekintettük a diagnózist ha PM esetén az 1.-4., DM esetén pedig az 1.-5. kritériumtünetek teljesültek. Az IIM diagnózisa valószínű volt ha PM esetén az 1.-4. tünetek közül 3, DM esetén 2 teljesült és jelen voltak a bőrtünetek. Lehetséges diagnózis esetén PM-nél az 1.-4. tünetek közül 2, DM esetén 1 teljesült és jelen voltak a bőrtünetek.

Az OM-es betegek diagnózisának felállítása esetén mind az IIM, mind pedig a myositissel átfedő megfelelő betegség diagnosztikus kritériumrendszerét (SSc, Sjögren szindróma, RA, SLE) tekintetbe vettük [4, 159, 163, 178].

## 11. táblázat Az idiopathiás inflammatorikus myositisek diagnosztikus kritériumai Bohan és Peter nyomán [12]

I.	A proximális végtagizmok szimmetrikus gyengesége, dysphagiával, a légzőizmok érintettségével vagy anélkül.
II.	A harántcsíkolt izomzat károsodására jellegzetes enzimek (CK, LDH, GOT, GPT) szérum aktivitásának emelkedése.
III.	Kóros EMG myopathiára jellegzetes triással: kis amplitúdójú, rövid időtartamú, polifázisos hullámok; magas frekvenciájú tüskék; spontán fibrilláció és pozitív meredek hullámok.
IV.	Izombiopszia pozitív kórszövettani lelete: mononukleáris sejtes infiltráció, fagocitózis, nekrozis, az izomrostok degenerációja és regenerációja, kapilláriselzáródás, kötőszövet felszaporodása.
V.	DM esetén a jellegzetes bőrtünetek jelenléte.

A betegek állapotának felmérése céljából a további kivizsgálás során az alábbi vizsgálatokat végeztük el:

1. Mozgásszervi status, illetve izomerő felmérése (MMT)
2. Laboratóriumi vizsgálatok: rutin vizsgálatok, autoantitest szűrés (ANF, ENA), illetve a myositis-specifikus anti-Jo-1 autoantitest meghatározása
3. Szisztémás érintettség kivizsgálása:
  - a. minden beteg esetében EKG, mellkasröntgen, légzésfunkció
  - b. klinikai tünetektől függően: szívultrahang, Holter-monitorozás, nyeletéses röntgen, összehasonlító kéz- és lábröntgen, kapillármikroszkópos körömágyvizsgálat, magas felbontású CT vizsgálat (HRCT), szemészeti vizsgálat, csontsűrűségmérés
4. Funkcionális status felmérése
5. Életminőség felmérése

## II. Definíciók

### **Szisztémás érintettség:**

1. ILD: amennyiben a mellkasröntgenen és/vagy a HRCT-n bibasilaris interstitialis fibrosisnak, illetve alveolitisnek megfelelő kép ábrázolódott, restriktív légzésfunkciós eltérésekkel
2. Cardialis manifesztációnak tekintettük amennyiben az ingerképzési-, vezetési zavarok, myocarditis, cardiomyopathia vagy pangásos szívelégtelenség hátterében az elvégzett vizsgálatokkal más ok nem volt kimutatható. Néhány esetben kórszövettani diagnózis is alátámasztotta klinikai diagnózisunkat.

3. Légzőizom-érintettség: a légzésben résztvevő diaphragma, illetve egyéb légzési segédizmok érintettsége légzési elégtelenség, csökkent vitálkapacitás képében jelentkezett. Ilyenkor gyakran volt szükség gépi lélegeztetésre.

### **Halálokok:**

A halálokok megállapítása a legtöbb esetben kórbonctani vizsgálat alapján történt. Amennyiben a halál nem a DEOEC III. sz. Belgyógyászati Klinikán vagy egyéb kórházban következett be, a halotti bizonyítványban szereplő halálokot vettük tekintetbe.

### **Betegségaktivitás, remisszió és kórlefolyás**

Vizsgálatainkban egy adott beteg IIM-sét aktívnek akkor tekintettük **(betegségaktivitás)**, ha proximális típusú izomgyengeségre utaló szubjektív panaszok álltak fenn, MMT-vel objektíven mérhető progresszív vagy állandó izomerő csökkenést tapasztaltunk, a CK és/vagy LDH szérumszintje emelkedett, valamint DM-ben jelen voltak a típusos bőrtünetek. **Remisszió**ról akkor beszélünk, ha megállapítható az izomerő stabil javulása, a szérumszintje CK és LDH normalizálódása, illetve a bőrtünetek eltűnése DM-ben. Az izomerő stabil javulását az MMT-érték (lásd később) meghatározásával objektívizáltuk, és javulásként definiáltuk, ha értéke valamennyi vizsgált izomcsoportban legalább két ponttal javul. Remissziót fenntartani a betegek számottevő részében csak folyamatos, de kisdózisú fenntartó terápia mellett lehetett. A kórlefolyást **monofázisos**nak tekintettük, ha a betegség egyetlen epizódban jelent meg. A kórlefolyást **polifázisos**nak tartottuk, ha a betegségnek több mint egy epizódja volt, azaz aktív szakaszok (relapszusok) és remissziók váltakoztak a kórlefolyás során. **Relapszus**ként határoztuk meg a legalább 6 hónapos remisszió utáni betegség aktivációt. A kórlefolyást **krónikus**nak tekintettük, amennyiben a diagnózis után 24 hónappal sem sikerült remissziót elérni.

## III. Módszerek

### 1. MMT meghatározása

Az izomerő csökkenés mértékének meghatározásához a MMT vizsgálatot használtunk a UK Medical Research Council System skálának megfelelő 0-5-ig terjedő pontozással [79]. Az eljárás segítségével lehetőségünk van megítélni az egyes izomcsoportok működésének erejét a beteg által végrehajtott gyakorlatoknak megfelelően (váll abductio, térd flexio, könyök flexio és extensio, ujjak ereje, csípő flexio és abductio, láb dorsalflexio, nyak flexio). A mozgás erejét 0-tól 5-ig terjedő pontszámokkal

értékeljük. Az MMT vizsgálat értékelését a következők szerint végeztük: 0 pont, amennyiben nincs kontrakció, 1 pont, ha szemmel látható kontrakciót észlelünk, de mozgást nem, 2 pont a gravitáció segítségével, 3 pont a gravitáció ellenében végrehajtott mozgás, 4 pont az erős ellenállással szemben jól kivitelezett manőver, 5 pont a normál izomerő. A maximálisan elérhető pontszám így 85, amely a normális izomerőt tükrözi.

## 2. EMG vizsgálat

A vizsgálat a Neurológia Klinika EMG laboratóriumában történt, proximális és distalis izmon egyaránt elvégezték az EMG vizsgálatot a Buchtal-féle módszerrel.

## 3. Izombiopszia

Az izombiopsziák a DEOEC II. sz. Sebészeti Klinikáján történtek, szövettani értékelésüket a DEOEC Pathológiai Intézete végezte. A mintavétel proximális típusú harántcsíktolt izomból (m. biceps brachii, m. deltoideus, m. vastus lateralisból, vagy a m. quadriceps femoris) az EMG vizsgálat helyével ellentétes oldalon, helyi érzéstelenítésben, műtéti feltárás útján történt. A minta kórszövettani feldolgozása során rutin haematoxylin-eosin festés készült, szükség esetén további vizsgálat történt Gömöri trichrom, PAS, Oil-Red festéssel, illetve immunhisztokémiai vizsgálatokkal.

## 4. Laboratóriumi vizsgálatok

A laboratóriumi vizsgálatainkhoz a Központi Biokémiai és Molekuláris Pathológiai Intézet, a Molekuláris Biológiai Kutatólabor és a Regionális Immunológiai Laboratórium biztosította a háttérrel.

a. CK, LDH vizsgálat: Roche Integra 700 automata analizátor

b. immunszerológia: Cogent ELISA-kit

## 5. Képalkotó vizsgálatok

A DEOEC Radiológia Klinikán történtek.

## 6. HAQ

A funkcionális képességet a Stanford HAQ kérdőív magyarra fordított és validált változatának segítségével állapítottuk meg [50, 142]. A HAQ kérdőívet a betegek maguk töltötték ki. A HAQ a korlátozottságot 8 kategória alapján vizsgálja: öltözködés és testápolás; felkelés; étkezés; járás és séta; tisztálkodás; tárgyakért nyúlni; tárgyak megfogása; és egyéb, mindennapi tevékenységek. Minden kérdésre négyféle válasz lehetséges, amit 0-tól 3-ig pontozunk (0=nehézség nélkül képes elvégezni az adott tevékenységet, 1=kis nehézséggel tudja elvégezni az adott tevékenységet, 2=nagyon nehezen tudja elvégezni az adott tevékenységet, 3=képtelen elvégezni az adott

tevékenységet). Amennyiben az adott tevékenység elvégzéséhez a beteg valamilyen segédeszközt használ (például sétabot, járókeret, mankó, tolószék, öltözködési segédeszköz, ceruzavastagító segédeszköz, stb.) vagy egy másik személy segítségét veszi igénybe, az plusz 1 pontot jelent, de a pontszám maximálisan 3 lehet. Az egyes kategóriák értékét a benne szereplő kérdésekre adott pontok közül a legnagyobb jelenti. Végül a HAQ Disability Index (HAQ DI) pontszámot az egyes kategóriákban kapott pontok átlagaként számítjuk. A végső HAQ DI érték 0,0-3,0 pontig terjedhet. A betegek funkcionális képességeinek osztályozása a HAQ DI alapján a következők szerint történik: 0,0-1,0: enyhén korlátozott; 1,01-2,0: mérsékelten korlátozott; 2,01-3,0: súlyosan korlátozott aktivitás. A HAQ kérdőív referencia ideje a kérdőív kitöltését megelőző 1 hét volt.

#### 7. SF-36

Az SF-36 szintén önkitöltős kérdőív, amely 36 kérdést tartalmaz. Ezek 8 dimenziót reprezentálnak: fizikai működés (FM), fizikai szerep (FS), testi fájdalom (TF), általános egészség (ÁE), vitalitás (VI), szociális működés (SM), érzelmi szerep (RE), mentális egészség (ME). A fizikai működés a fizikai aktivitások elvégzése terén fellépő korlátozottságról nyújt információt. A fizikai szerep arról ad tájékoztatást, hogy a fizikális állapot miképpen befolyásolja a beteg munkáját vagy napi aktivitását. A testi fájdalom dimenzió a megélt fájdalom intenzitását, és mindennapi aktivitására való hatását méri. Az általános egészség a jelenlegi egészségi állapot átfogó értékelése. A vitalitás dimenzió azt mutatja, mennyire érzi magát energetikusnak, illetve fáradékonynak a beteg. A szociális működés a normális szociális élet befolyásolását mutatja. Az érzelmi szerep dimenzió arról informál, milyen emocionális zavarok befolyásolják a napi aktivitást, illetve munkát. Végül a mentális egészség az általános mentális állapot (depresszió, anxietás, viselkedési-érzelmi kontroll) mérője. Az SF-36 értékek egy olyan skálán kerülnek kiszámításra, ahol a 0% reprezentálja a legrosszabb, a 100% pedig a legjobb eredményeket. Az SF-36-ot magyar nyelvre lefordították és validálták, magyar populációs normálértékeit meghatározták [28]. Az SF-36 kérdőív referencia ideje a kérdőív kitöltését megelőző 1 hét volt.

#### IV. Statisztikai elemzés

A statisztikai elemzés az SPSS 10.0 szoftver segítségével történt (SPSS Inc., Chicago, IL, USA). A betegcsoport **demográfiai jellemzése és alcsoportok jellegzetességeinek vizsgálata** során rutin deskriptív statisztikai módszereket alkalmaztunk. Az egyes

betegcsoportok összehasonlítása a változók normális, illetve nem-paraméteres eloszlásától, valamint folytonos, illetve diszkrét voltától függően az alábbi tesztekkel történt: Student-féle t-próba, Mann-Whitney teszt, Fisher-féle egzakt próba, illetve  $\chi^2$ -próba. A változók korrelációs struktúrájának felmérése a  $\chi^2$ -próba segítségével történt.

A **körlefolyástípusok elemzése** során ANOVA módszer segítségével hasonlítottuk össze az átlagéletkort, diagnózis késését, CK-, LDH-szinteket, MMT-értékeket, első remisszióig eltelt időt az egyes klinikopathológiai alcsoportokban, míg  $\chi^2$ -próbát alkalmaztunk a diagnózis szezonalitása, nemek aránya, extramuscularis tünetek, anti-Jo-1 státusz, relapszusok szezonilitásának vizsgálatakor.

A **túlélés vizsgálata** során Kaplan-Meier módszere alapján számítottuk ki a túlélési valószínűséget. Az egyes betegcsoportok görbéi közötti különbségeket a log-rank teszt segítségével határoztuk meg. A prognosztikai faktorok meghatározása előrehaladó változó szelekciót alkalmazó, rétegezett Cox-regressziós vizsgálattal történt. A változók közötti interakciók elemzése a modell instabilitása miatt nem volt lehetséges.

A **funkcionális kimenetel vizsgálata** során egyváltozós analízis esetén a betegcsoportok HAQ DI, illetve SF-36 értékeinek összehasonlítására a Kruskal-Wallis, illetve Mann-Whitney tesztet használtuk. Az SF-36 betegek között mért értékei és a normál populációra vonatkozó értékek között észlelt különbség statisztikai szignifikanciájának eldöntésére Z-tesztet használtunk. Ahhoz, hogy az életkor és a nem hatásait az SF-36 értékekre számításba vehessük, az adatokat a nem és az életévtizedek száma alapján csoportosítottuk, a populáció értékeitől való átlagos eltérést kiszámítottuk, majd a populáció standard deviációjával standardizáltuk, így minden dimenzió számára egy-egy Z értéket képeztünk. A változók korrelációjának analízise után (Pearson-, vagy Spearman korreláció) lineáris regressziós modellt alkalmaztunk, azon változók meghatározására, amelyek legjobban becslik a HAQ, illetve SF-36 értékeket. A modellek tartalmaztak egy konstans értéket, míg a regressziós modellben lévő koefficiens ennek a konstansnak a növekedéseként interpretálható, amikor a megfelelő előrejelző változó jelen van. A modell felépítésekor fordított szelekciós stratégiát alkalmaztunk F-próba felhasználásával (változó belépési kritériumaként  $P=0.05$ , elvetési küszöbeként pedig  $P=0.1$  szerepelt).

A statisztikai elemzések során a  $p \leq 0,05$  valószínűségi szintet tekintettük szignifikánsnak.

## EREDMÉNYEK

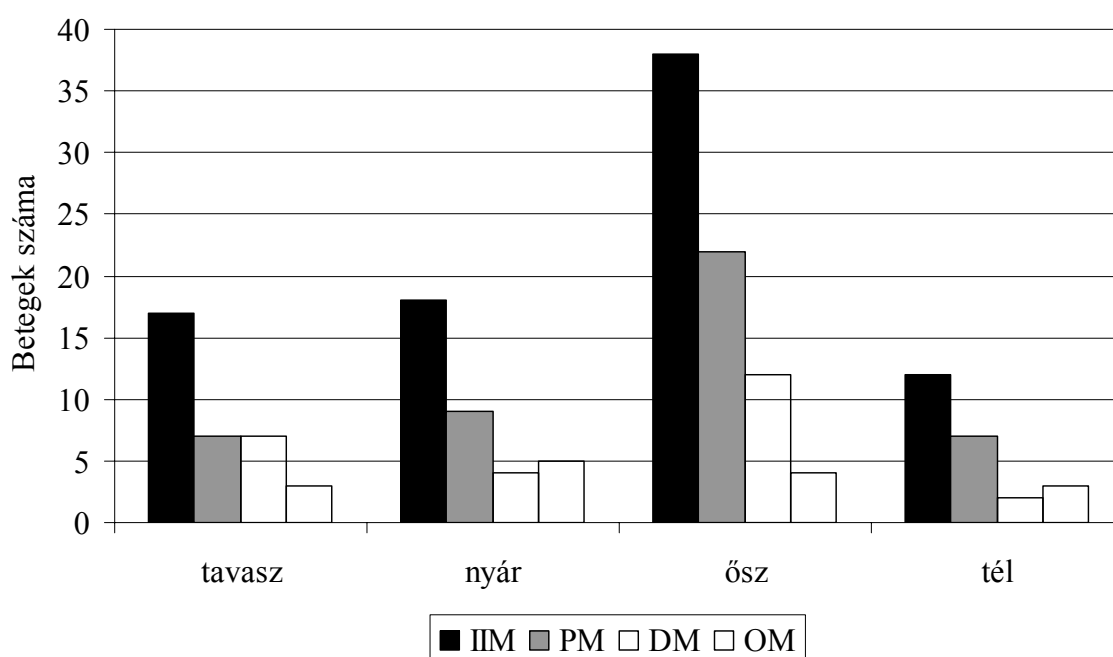
### I. Kórlefolyás jellegzetességei

A kórlefolyás vizsgálata során célkitűzéseink között szerepelt egyes kórlefolyás típusok gyakorisági megoszlásának meghatározása és a klinikai jellemzők esetleges befolyásoló szerepének vizsgálata.

A vizsgálatban 111, primer PM-es, DM-es, illetve OM-es beteg vett részt. A betegek követése, azaz a betegség fennállásának hossza a vizsgálat időpontjában minimum 24, maximum 274 hónap volt, amennyiben betegség specifikus haláleset nem következett be. A követési idő medián értéke 98 hónap volt. A 111 vizsgált betegből 62 volt PM-es (56%), átlagéletkoruk 41,8 év volt a diagnózis felállításakor, közöttük 2,6: 1 volt a nő: férfi arány (45 nő: 17 férfi). 29 DM-es betegünk (26%) átlagéletkora 43,76 év volt, ebben a csoportban 2,6: 1 arányban 21 nő és 8 férfi beteg volt. A 20 OM-es betegünk (18%) átlagéletkora 41,83 év volt, a nemek aránya 4: 1-hez volt a nők javára (16 nő, 4 férfi). Tehát az átlagéletkor és a nemek aránya valamennyi kórlefolyás alcsoportban hasonló volt (bár az OM-ben megfigyelhető volt a női nem dominanciája).

A betegség jelentkezésének szezonálisát vizsgálva azt tapasztaltuk, hogy minden alcsoportban szignifikánsan ( $P=0,032$ ) gyakrabban jelentkezett a betegség az őszi hónapokban (2. ábra).

**2. ábra** Idiopathiás inflammatorikus myositisek jelentkezésének szezonálisága



Az egyes kórlefolyástípusok gyakoriságát tünteti fel al csoportonként a 12. táblázat. A kórlefolyás 5 beteg (4%) esetében volt akut-fulmináns, 51 betegben (46%) monofázisos, 42-ben polifázisos (38%) és 13 esetében (12%) pedig krónikus. Az egyes kórlefolyások gyakoriságának megoszlását tekintve az egyes al csoportok között azt tapasztaltuk, hogy akut-fulmináns lefolyás az OM-es esetek között nem volt. Ebben az al csoportban volt a leggyakoribb a polifázisos, illetve krónikus kórlefolyás. A primer PM/DM-ben hasonló arányban jelentkezett a betegség akut, monofázisos és polifázisos formája, míg a krónikus forma a PM-es betegekben gyakoribb volt, mint a DM-es betegekben. A megfigyelt különbségek azonban statisztikailag nem bizonyultak szignifikánsnak ( $P=0,183$ ).

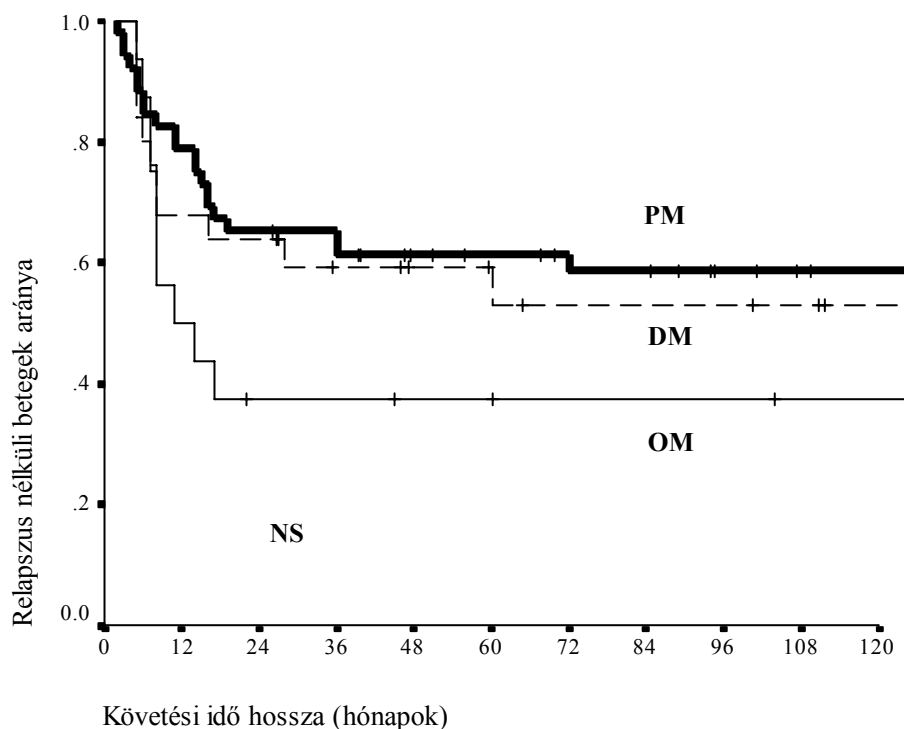
**12. táblázat** **Kórlefolyástípusok megoszlása idiopathiás inflammatorikus myositisben szenvedő betegeinkben**

<b>Kórlefolyástípus</b>	<b>Összes beteg</b>	<b>PM</b>	<b>DM</b>	<b>OM</b>
<b>Akut</b>	5/111 (4%)	2/62 (3%)	3/29 (10%)	0/20
<b>Monofázisos</b>	51/111 (46%)	31/62 (50%)	14/29 (49%)	6/20 (30%)
<b>Polifázisos</b>	42/111 (42%)	21/62 (34%)	11/29 (38%)	10/20 (50%)
<b>Krónikus</b>	13/111 (13%)	8/62 (13%)	1/29 (3%)	4/20 (20%)

Összefüggést kerestünk az egyes klinikai jellemzők és a kórlefolyástípusok gyakorisága között. A krónikus és a polifázisos kórlefolyású betegeknél szignifikánsan hosszabb volt a diagnózis késése, azaz az eltelt idő a kezdeti tünetek és panaszok jelentkezése és a diagnózis felállítása között ( $P=0,008$ ). A kezdeti CK és LDH enzimek szérumszint emelkedésének mértéke nem mutatott szignifikáns különbséget az egyes kórlefolyástípusok között, azonban a kezdeti izomerő csökkenés szignifikánsan nagyobb volt az akut-fulmináns lefolyású esetekben ( $P<0,001$ ). A szisztémás tünetek jelenléte, az anti-Jo-1 pozitivitás és a kórlefolyás típusa között összefüggés nem mutatkozott. A diagnózis felállításától az első remisszióig eltelt idő a monofázisos (medián 5 hónap, 1-13 hónapig) és polifázisos betegekben (medián 4 hónap, 1-12 hónapig) hasonló volt.

Amint azt a 3. ábra is mutatja, mindegyik al csoportban a legnagyobb gyakorisággal az első 24 hónapban következett be az első relapszus, a kórlefolyás későbbi szakaszaiban már csak elvétve talákoztunk vele.

**3. ábra Relapszusmentes túlélés valószínűsége polymyositises, dermatomyositises és overlap myositises betegeinkben Kaplan-Meier módszer alapján**



A polifázisos kórlefolyást mutató csoportban részletesebben elemeztük a kórlefolyás jellegzetességeit (13. táblázat). A diagnózis felállításától az első relapszusig eltelt idő 2 és 72 hónap között volt, ennek medián értéke 8 hónap. A relapszusok száma átlagosan 2,95 (1-10) volt, kialakulásukkal kapcsolatban szezonális összefüggés nem volt megállapítható. A PM-es csoportban összesen 65 relapszust számoltunk, a DM-es betegeknél 30-at, míg az OM-es csoportban 29-et. Az egy betegre jutó átlagos relapszusok száma (relapszus ráta) a következők szerint alakultak az egyes klinikopathológiai alcsoportokban: PM-es betegeknél 3,09, a DM-es csoportban 2,73 és az OM esetén 2,9 relapszus; a különbség a klinikopathológiai alcsoportok között nem volt szignifikáns. Ugyanígy az évi relapszus ráták tekintetében sem tapasztaltunk szignifikáns különbséget az egyes alcsoportok között. A betegek döntő többségénél többszöri relapszust észleltünk. Ezt követően megvizsgáltuk, hogyan alakult a relapszusok száma a kezelés egyes fázisaiban, azaz a kezdeti terápia leépítése során, a fenntartó kezelés alatt, ennek leépítésekor, illetve a terápia nélküli időszakban. Az eredmények azt mutatják, hogy leggyakrabban fenntartó kezelés során, valamint annak leépítésekor következett be a relapszus.

**13. táblázat Relapszusok jellegzetességei idiopathiás inflammatorikus myositisekben**

	<b>PM</b>	<b>DM</b>	<b>OM</b>
<b>Betegek száma</b>	21	11	10
Követési idő mediánja (range), hónapokban	109 (44-190)	112 (47-192)	172 (44-273)
Összes relapszus	65	30	29
Egy betegre jutó relapszusok száma	3,1	2,7	2,9
Többszörös relapszus, betegek száma	18/21 (86%)	8/11 (73%)	8/10 (80%)
Évi relapszus ráta (átlag, range)	0,4 (0,1-1,2)	0,4 (0,1-0,7)	0,2 (0,1-0,5)
<b>Terápiához való viszony</b>			
Kezdeti terápia leépítése kapcsán	5 (8%)	5 (17%)	9 (31%)
Fenntartó kezelés alatt	34 (52%)	16 (53%)	18 (62%)
Fenntartó kezelés leépítése alatt	21 (32%)	6 (20%)	2 (7%)
Kezelés nélkül	5 (8%)	3 (10%)	0

## II. Az IIM-sek kimenetele: túlélés és prognosztikai faktorok

Az IIM-ben szenvedő betegek túlélésének vizsgálatakor a DEOEC III. sz. Belgyógyászati Klinika rendszeres gondozása alatt álló 162 beteg adatait elemeztük. A diagnózis felállítása 1976-1997 között történt. Célunk elsősorban a korábbiakban részletezett extraskeletalis és extramuscularis érintettség hatásának vizsgálata volt. A vizsgálat végpontjait a halál időpontja, illetve a beteg utolsó megjelenése jelentette.

A vizsgálatban résztvevő betegek klinikai jellegzetességeit az 14. táblázat mutatja. A leggyakoribb alcsoportok a primer PM (46,3%) és a primer DM (25,9%) voltak. A betegek átlagéletkorát tekintve a diagnózis felállításakor a klasszikus bimodális eloszlást láttuk (10-15 év és 35-45 év közötti csúcsokkal). Ugyanakkor az egyes alcsoportok között különbözött a diagnózis felállításakor a betegek átlagéletkora: a PM-es és az OM-es betegek fiatalabbak voltak a betegség kezdetekor, míg a DM-es, illetve CAM-es betegek idősebbek. A nő: férfi arány szintén különbözött az egyes klinikopathológiai alcsoportokban: a női predominancia elsősorban az OM-es és a DM-es betegek között érvényesült.

A primer PM/DM-es betegek csoportjában a PM-es betegek között a definitív diagnózissal rendelkező betegek száma 58 volt, míg 17 betegnek valószínű PM diagnózisa volt. A diagnózis felállítását megelőzően a tünetek változatos ideig álltak fenn (1 hét-120 hónap), ennek medián ideje 5 hónap volt. A DM-es betegek között 40 beteg volt definitív és 2 betegben volt valószínű a DM diagnózisa. Itt a tünetek jelentkezése 1 héttel-24

hónappal előzte meg a diagnózis felállítását, a medián idő 2 hónap volt. A proximális típusú izomgyengeség minden betegben jelen volt, illetve DM-es betegeink mindegyike mutatta a betegség klasszikus börtüneteinek valamelyikét.

**14. táblázat Idiopathiás inflammatorikus myositisben szenvedő betegeink klinikai jellegzetességei az egyes klinikopathológiai alcsoportok szerint**

	N°	%	Nő: férfi arány	Átlagéletkor a diagnóziskor (év±SD)
<b>Összes beteg</b>	162	100	2,1: 1	39,2 ± 13,6
<b>Polymyositis</b>	75	46,3	1,8: 1	39,3 ± 11,1
<b>Dermatomyositis</b>	42	26,0	2,8: 1	43,7 ± 12,4
<b>Juvenilis betegek</b>	9	5,5	1: 2	10,4 ± 4,4
<b>Tumor-asszociált myositis</b>	7	4,3	1: 1,3	48,6 ± 18,7
<b>Overlap myositis</b>	29	17,9	4,8: 1	39,4 ± 10,9

Az egyes extramuscularis és extraskeletalis érintettségek gyakoriságát a 15. táblázatban láthatjuk. Dysphagia szignifikánsan nagyobb arányban jelentkezett a DM-es betegek között (P=0,0372), míg az egyéb szisztémás érintettség (légzőizmok- és cardialis érintettség, ILD, Raynaud-jelenség) hasonló arányban jelentkezett a PM-es és DM-es betegek között.

**15. táblázat Extraskeletalis és extramuscularis érintettség gyakorisága idiopathiás inflammatorikus myositisben szenvedő betegeinkben**

	IIM	%	PM	%	P	DM	%	P
<b>N°</b>	162	-	75	-	-	42	-	-
<b>ILD</b>	36	22,2	16	21,3	NS	11	26,2	NS
<b>Dysphagia</b>	31	19,1	7	9,3	NS	15	35,7	0.0372
<b>Légzőizom- érintettség</b>	26	16,0	12	16,0	NS	9	21,4	NS
<b>Cardialis érintettség</b>	15	9,3	7	9,3	NS	2	4,7	NS
<b>Raynaud- jelenség</b>	51	31,5	25	33,3	NS	11	26,2	NS

A medián követési idő túlélő betegeinkben 101,5 hónap (range: 5,0-312,5 hónap; 25-ös percentilis: 65,7 és a 75-ös percentilis 144,1 hónap) volt. Elhunyt betegeink medián követési ideje 47,5 hónap volt (range: 0,03-234,5 hónap; 25-ös percentilis 2,3 és a 75-ös percentilis 107,3 hónap). A vizsgálatban résztvevő betegek közül 119-et tudtunk minimum

5 évig követni (a túlélő betegek közül). 32 betegnél volt rövidebb a követési idő 5 évnél (drop-out ráta: 19,7%). 117 primer PM/DM-es betegünk közül 82-t követtünk minimum 5 évig, itt a drop-outok száma 27 beteg volt (23,1%). A drop-out betegek adatait is bevettük a túlélési valószínűségek számításába. A tanulmány készítésekor megpróbáltuk ezeket a betegeket a szakrendelésre ismét behívni, a betegek nagy részével azonban nem sikerült kontaktust teremteni. Áttekintve a gondozási lapokat, megállapítottuk, hogy utolsó vizsgálatukon ezen betegek mindegyike remisszióban volt, és nagy részük (24/32 beteg) monofázisos kórlefolyást mutatott. Ezért a számítás eredményeinek értékelése során vélhetően a túlélési valószínűséget nem rontják, inkább alábecsülik azt.

A követési idő alatt 20 beteget veszítettünk el. Ezek közül 18 esetében volt a halálok betegség specifikus; az ő átlagéletkoruk a halál bekövetkeztekor  $49,3 \pm 10,1$  (30-65) év volt. A követési idő, amely után a halál fellépett 0,03-234,5 hónap között változott, mediánja 30 hónap volt. A túlélési görbéket a 4., 5. és 6. ábrán láthatjuk. Az összes beteg túlélését elemezve láthatjuk, hogy a legtöbb beteget a diagnózis felállítását követő 1 éven belül veszítettük el. 18 betegség specifikus halálban elhunyt betegünk közül 8-at veszítettünk el a diagnózist követő 12 hónapon belül. További 7 betegünk a diagnózistól számított 5 éven belül hunyt el. A betegség specifikus halálok miatt elveszített betegek között a nő: férfi arány eltért a betegségekre egyébként jellegzetes nő: férfi aránytól, hiszen itt a nemek aránya 1: 1-hez volt, azaz nem érvényesült a női nem dominanciája. Az összes halálesetet tekintve a halálokok a következők voltak: cardialis 11 esetben, pulmonalis 4 esetben, gastrointestinalis szövődmény 1 esetben, rák 2 CAM-es betegünkben. A pulmonalis szövődmények miatti halálozás elsősorban a diagnózist követő 1 éven belül jelentkezett leggyakrabban, míg a cardialis komplikációk jelentős része a kórlefolyás késői szakaszában vezetett halálhoz (>5 év). A primer PM/DM-es betegek csoportjában 13 betegség specifikus haláleset fordult elő, 4 pulmonalis, 8 cardialis és 1 gastrointestinalis szövődmények miatt következett be. A pulmonalis szövődményeket tekintve 1 PM-es betegben a súlyos oropharyngealis dysfunctio aspirációs pneumóniát okozott, 3 DM-es betegünkben pedig igen súlyos légzőizom-érintettség alakult ki. A cardialis szövődmények az alábbiak voltak: malignus arrhythmia 2 esetben, szívelégtelenség 3 esetben, hirtelen szívhalál 2 esetben, és myocardialis infarctus 1 esetben. A gastrointestinalis szövődmény toxicus megacolon képében jelentkezett.

Az összes beteg túlélési valószínűségét tekintve az 1 éves túlélés 95%-os, az 5 éves 92%-os és a 10 éves túlélés 89%-osnak adódott. A klinikopathológiai alcsoportok szerinti további elemzés szerint az egyes csoportok között jelentős különbségek találhatók.







Juvenilis betegek közül egyet sem veszítettünk el, ugyanakkor a legrosszabb túléléssel a CAM-ben szenvedő betegek bírtak ( $P=0,03$ ). Habár az OM-es betegek rendelkeztek a juvenilis betegek követően a legjobb túlélési valószínűségekkel, ez a különbség statisztikailag nem bizonyult szignifikánsnak. Az 5- és 10-éves túlélési valószínűség 96%-os volt az OM-es betegekben és 71%-os a CAM-es betegekben. A primer myositises betegek csoportjaiban az 5, illetve 10-éves túlélés 94,2% és 89,4% volt a PM-es betegekben, illetve 90,1% és 86,4% a DM-es betegekben. A PM-es és DM-es betegek görbéje szignifikánsan nem különbözött egymástól.

Primer PM/DM betegek között megvizsgáltuk a nem, a diagnóziskori életkor és az egyes szisztémás manifesztációk hatását a túlélésre. Azt tapasztaltuk, hogy a PM-es betegek között a dysphagia és a cardialis érintettség szignifikánsan rontotta a túlélést ( $P<0,01$  és  $P<0,01$ ). A DM-es betegek között a férfiak ( $P=0,0382$ ), a 45 év felettek ( $P=0,0217$ ) túlélése volt szignifikánsan rosszabb, valamint azoké a betegeké, akikben ILD ( $P=0,0228$ ), illetve cardialis érintettség ( $P<0,01$ ) volt jelen. Regressziós modell segítségével is megvizsgáltuk az egyes klinikai jellemzők prognosztikai szerepét. Ebben a vizsgálatban sajnos nem állt módunkban értékelni az anti-Jo1 autoantitest jelenlétének hatását, mivel ez a vizsgálat a betegek jelentős részében a diagnózis felállításakor nem állt rendelkezésre. Habár a változók előzetes vizsgálata  $\chi^2$ -próbával korrelációt mutatott a cardialis és a légzőizom-érintettség között, a modellben mint külön változókat szerepeltettük. Az összes beteget tekintve az alábbi prognosztikai faktorokat azonosítottuk: cardialis érintettség (koefficiens=3,182;  $P<0,01$ ) és légzőizom-érintettség (koefficiens=1,16;  $P=0,045$ ). A primer PM/DM csoportjában a cardialis érintettség volt a fő prognosztikai faktor (koefficiens=3,553;  $P<0,01$ ).

### III. Az IIM-k funkcionális kimenetele és a betegek életminősége

A betegség közép- és hosszú távú kimenetelét 87 felnőtt, definitív primer PM-ben, DM-ben, illetve OM-ben szenvedő betegen tanulmányoztuk, akiknél a követési idő minimum 36 hónap volt. Ezekben a betegekben 2003. február 1. és 2003. augusztus 31. között az esedékes kontrollvizsgálat alkalmával mértük fel a funkcionális státust és az életminőséget. Ekkor megvizsgáltuk a betegség aktivitását, a munkaképességet, valamint a betegek HAQ és SF-36 kérdőíveket töltötték ki. A glükokortikoid kezeléshez kapcsolódó hosszú távú szövődmények (osteoporosis, osteoporoticus kompressziós csigolyatörés és avascularis necrosis) jelenlétét is felmértük.

Vizsgálataink során próbáltunk prognosztikai faktorokat keresni a funkcionális kimenetel, illetve az életminőség becslésére. Regressziós modell segítségével a következő változók hatását elemeztük: kor, nem, klinikopathológiai alcsoport, a tünetek fennállásának hossza a diagnózis felállítása előtt, kezdeti CK-érték, szisztémás tünetek jelenléte (Raynaud-jelenség, arthralgia/itis), anti-Jo-1 pozitivitás, kezdeti kezelés (glükokortikoid vagy glükokortikoid második vonalbeli immunszuppresszív szerrel kombinálva), a követés hossza, kórlefolyás típusa, osteoporosis, kompressziós törés vagy avascularis necrosis kialakulása, és munkaképesség. A követési idő tartamára vonatkozóan a következő kategóriákat állítottuk fel: 1. kategória: 36-60 hónap; 2. kategória: 61-84 hónap; 3. kategória: 85-120 hónap; 4. kategória: 121-160 hónap; 5. kategória: több mint 161 hónap. A vizsgálatban résztvevő betegek főbb klinikai jellemzőit a 16. táblázat mutatja.

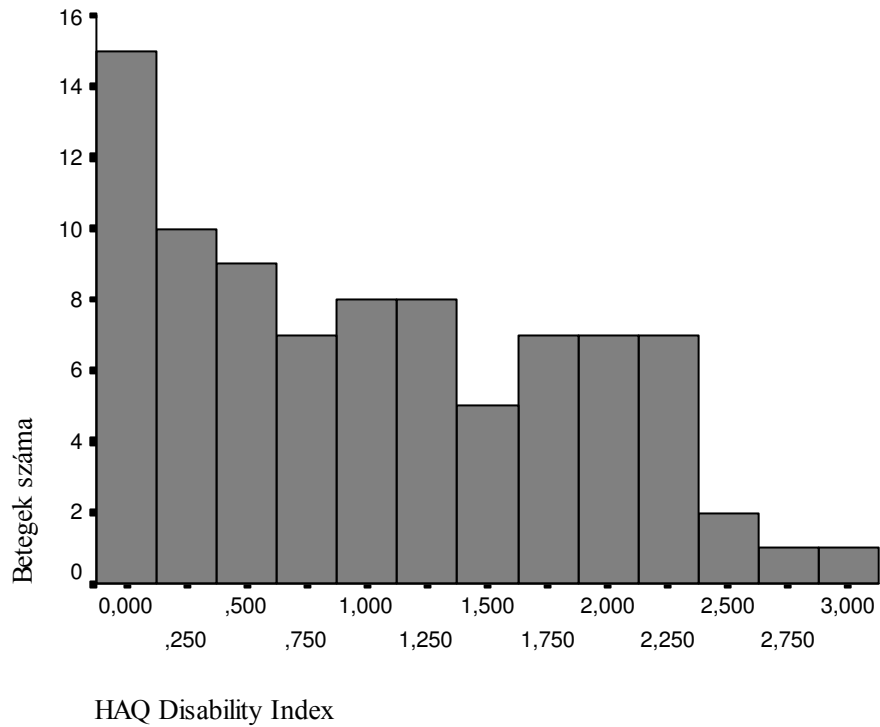
**16. táblázat Idiopathiás inflammatorikus myositises betegeink sajátosságai**

	<b>Összes</b>	<b>PM</b>	<b>DM</b>	<b>OM</b>
<b>Betegek száma (%)</b>	87	52 (60%)	21 (24%)	14 (16%)
Átlagéletkor ± SD a diagnóziskor (év)	41,3 ± 10,7	40,9 ± 9,7	41,1 ± 14,6	42,9 ± 6,9
Nő: férfi arány	3,3: 1	3: 1	3,2: 1	6: 1
Diagnóziskésés medián értéke, hónapok (range)	21,8 (0,1-178)	5,0 (0,1-115)	2,4 (0,1-48)	10,0 (1,7-178)
CK aktivitás medián értéke (range) a diagnóziskor	540 (20-54600)	586 (20-13400)	437 (30-54600)	288 (43-35133)
Anti-Jo-1 pozitivitás	6/40 (15%)	3/21 (14%)	1/12 (8%)	2/7 (28%)
<b>Kezelés</b>				
Csak glükokortikoid	61/87 (70%)	38/52 (73%)	14/21 (67%)	9/14 (64%)
Másodvonalsbeli terápia	26/87 (30%)	14/52 (27%)	7/21 (33%)	5/14 (36%)
Átlagéletkor ± SD a vizsgálatkor (év)	50,6 ± 10,9	50,3 ± 10,4	49,8 ± 13,4	52,9 ± 8,6
Követési idő medián értéke, hónapok (range)	107,1 (36,4-273,3)	115,4 (39,4-217,9)	98,1 (36,4-248,3)	107,4 (44,2-273,3)
Inaktív betegek száma	76/87 (87%)	45/52 (87%)	20/21 (95%)	11/14 (79%)
Aktív betegek száma	11/87 (13%)	7/52 (13%)	1/21 (5%)	3/14 (21%)
CK aktivitás a vizsgálatkor, medián	77 (29-3353)	97 (31-3353)	70 (41-304)	57 (29-237)
Izomerő: MMT átlag ± SD, /0-85/	75 ± 8,8	76 ± 8,8	77 ± 7,2	73 ± 5,4
<b>Kórlefolyás</b>				
Monofázisos	45/87 (52%)	30/52 (58%)	11/21 (52%)	4/14 (29%)
Polifázisos	33/87 (38%)	17/52 (32%)	9/21 (43%)	7/14 (50%)
Krónikus	9/87 (10%)	5/52 (10%)	1/21 (5%)	3/14 (21%)

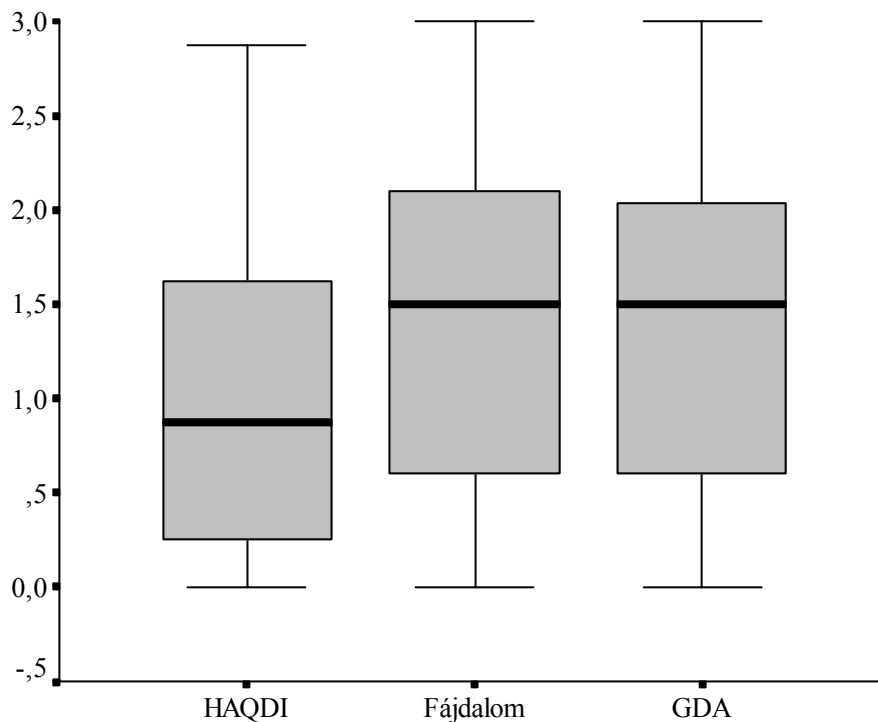
Legtöbb betegünk PM-es volt (52 beteg, 60%) és 21 DM-es (24%) volt. 14 betegnek OM-e volt, ebből 7 Sjögren szindróma, 3 RA, 2 SSc és 2 SLE. A diagnóziskori életkor az alcsoportok között nem különbözött. A tünetek megjelenése a diagnózis felállítása előtt a DM-es betegek esetében szignifikánsan rövidebb volt, mint a PM-es és OM-es betegekben ( $P=0,003$ , illetve  $P=0,008$ ). A tanulmány idején a betegek többsége inaktív fázisban volt. Ezen betegek felében a remisszió fenntartásához folyamatos alacsony dózisú glükokortikoid kezelésre volt szükség (2-20 mg/nap, átlagosan 7,85 mg/nap). A vizsgálat idején 11 beteg myositise aktív volt, őket glükokortikoidokkal és második vonalbeli immunszuppresszív szerekkel (3-3 esetben methothrexattal, azathioprinnel, cyclosporinnal; illetve 2 betegnél cyclophosphamiddal) kezeltük. A kórlefolyás alapján hozzávetőleg a betegek fele volt monofázisos, a krónikus típus volt a legkevésbé gyakori. A betegek izomerejét tekintve az átlagos MMT érték  $79\pm 6,8$  pont volt a monofázisos,  $73\pm 5,7$  pont a polifázisos és  $63\pm 6,0$  pont a krónikus betegek esetében. Teljesen normális izomerőt (MMT 85 pont) észleltünk 21/45 (46,7%) monofázisos és 4/33 (12,1%) polifázisos betegben, míg a krónikus betegek közül senkinek nem volt teljesen normális az izomereje.

A funkcionális kimenetelt tekintve a HAQ DI medián értéke 0,875-nek adódott (0-2,875 tartományban). A betegek HAQ DI értékeinek eloszlása a 7. ábrán látható. A HAQ mérések alapján 14 betegben (17,5%) nem volt korlátozott a funkcionális képesség (HAQ DI=0), 31 beteg (38,8 %) volt enyhén korlátozott, 25 beteg (31,2 %) volt mérsékelten korlátozott és 10 beteg (12,5 %) volt súlyosan korlátozott. A PM, DM és OM betegek HAQ DI pontszámai között nem volt szignifikáns eltérés, ezzel szemben a kórlefolyás szignifikáns hatással bírt a funkcionális képességre. A polifázisos és a krónikus kórlefolyású betegek HAQ DI pontszámai szignifikánsan magasabbak voltak, mint a monofázisos betegeké ( $P=0,029$  és  $P=0,013$ ). Továbbá a betegség aktivitása és az MMT-vel mért izomerő korrelált a HAQ DI értékével ( $r=0,28$ ,  $P=0,009$  és  $r=-0,61$ ,  $P<0,001$ ). A 8. ábrán láthatjuk, hogyan viszonyult egymáshoz a HAQ DI pontszám, valamint a betegek által VAS-skálán kitöltött fájdalom, és globális betegség aktivitás értékelés. A HAQ DI mindkét értékkel jól korrelált ( $r=0,713$ ,  $P<0,001$  és  $r=0,727$ ,  $P<0,001$ ).

**7. ábra A Health Assessment Questionnaire Disability Index (HAQ DI) pontszámainak megoszlása IIM-ben szenvedő betegeinkben**



**8. ábra A Health Assessment Questionnaire Disability Index (HAQ DI) pontszámai, valamint a fájdalom és globális betegségaktivitás (GDA) VAS-skálán történő értékelése során elért pontszámok IIM-ben szenvedő betegeinkben**



Regressziós analízissel számos faktort tanulmányoztunk, melyek előrejelzik a magasabb HAQ DI pontszámot (17. táblázat). Ezek közül kiemelnénk a női nem, a polifázisos és krónikus kórlefolyás, valamint az osteoporosis szerepét, ezek jelenléte esetén szignifikánsan nagyobb volt a HAQ DI érték, azaz korlátozottabb volt a funkcionális képesség. A hosszú ideje (>5 év) követett betegek pontszámai is a magasabb értékek felé tendáltak.

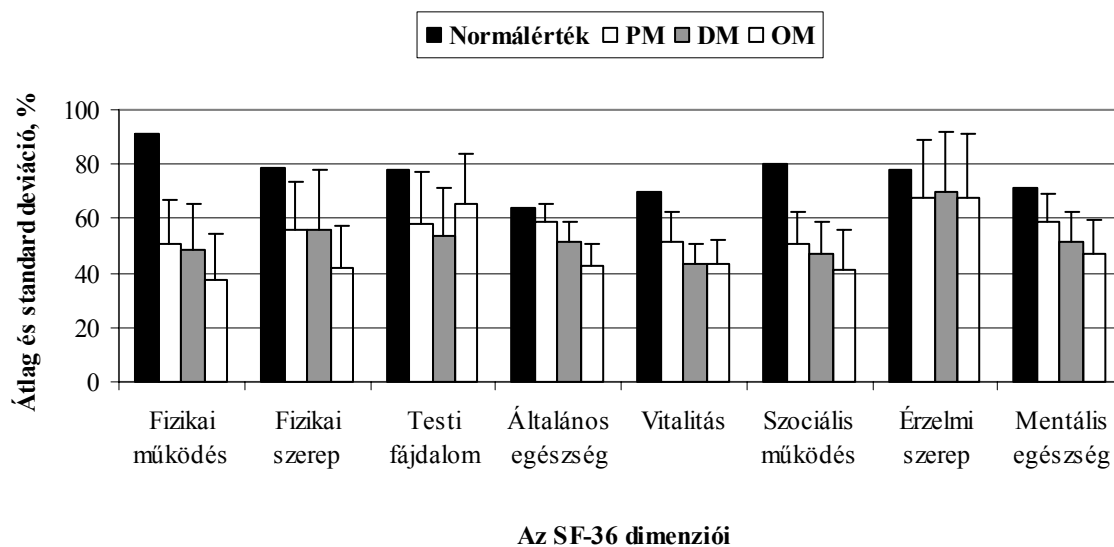
**17. táblázat Csökkent funkcionális képesség prediktív faktorai IIM-es betegekben**

<b>Prediktív faktor</b>	<b>Koefficiens</b>	<b>Szignifikancia</b>	<b>95%-os konfidencia intervallum</b>
<b>Konstans</b>	0,352	0,055	-0,008 – 0,712
<b>Polifázisos kórlefolyás</b>	0,448	0,007	0,124 – 0,773
<b>Krónikus kórlefolyás</b>	0,923	0,001	0,411 – 1,436
<b>Női nem</b>	0,494	0,008	0,135 – 0,854
<b>Követési idő &lt; 60 hó</b>	-0,395	0,033	-0,757 – -0,033
<b>Osteoporosis</b>	0,295	0,099	-0,057 – 0,647

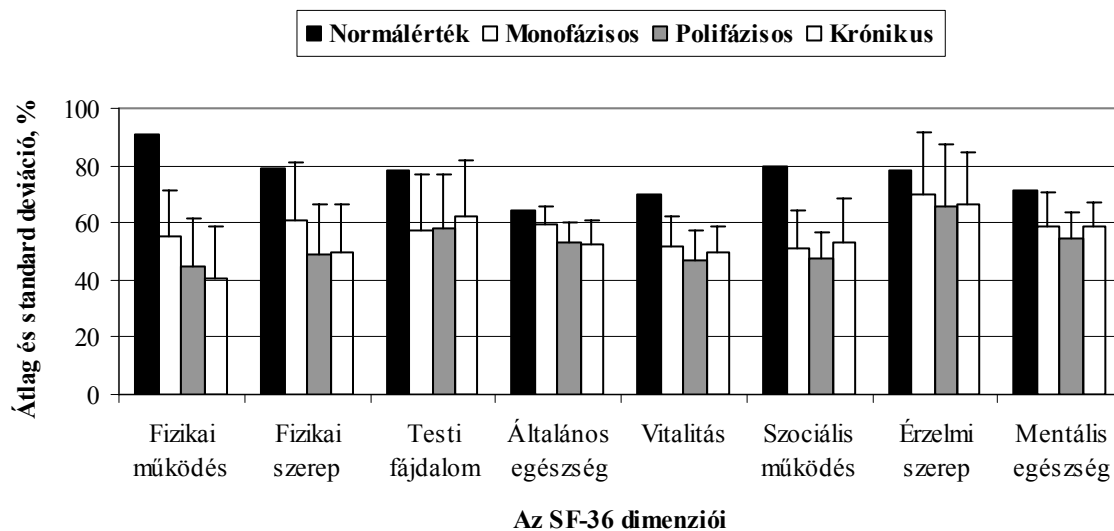
Az életminőséget vizsgálva azt tapasztaltuk, hogy a populációs normálértékektől szignifikáns eltérés volt látható az SF-36 összes dimenziójában ( $P < 0.001$ ) (9. és 10. ábra). Az egyes alcsoportokban, tehát PM, DM és OM-es betegek esetében az SF-36 dimenziók pontszámai között nem volt szignifikáns eltérés. Érdekes, hogy a kórlefolyás típusának megfelelően sem mutatkoztak különbségek. A vizsgálat idején mutatott betegségaktivitás nem korrelált az SF-36 egyes dimenzióival, de az MMT pontszámok korreláltak a fizikális funkció ( $r = -0,57$ ,  $P < 0,001$ ), fizikai szerep ( $r = -0,34$ ,  $P = 0,001$ ) és a testi fájdalom ( $r = -0,27$ ,  $P = 0,01$ ) dimenziókkal. A különböző SF-36 dimenziók prediktív változóit a 18. táblázat mutatja be. Az eredmények közül kiemelnénk, hogy számos dimenzióban a női nem, az arthralgia/arthritis, valamint az osteoporosis jelenléte, illetve a hosszabb betegségfennállás kedvezőtlenebb életminőséggel járt.

Tekintve, hogy a vizsgálatban tanulmányozott mutatók a funkcionális kimenetel hasonló aspektusait is becsülik, vizsgáltuk a köztük lévő esetleges összefüggéseket is. Az SF-36 egyes dimenziói korreláltak a HAQ DI-vel. Szignifikáns összefüggést mutattunk ki: I. a HAQ DI és a fizikális funkció dimenzió ( $r = -0,71$ ,  $P < 0,001$ ); II. a HAQ DI és a fizikai szerep dimenzió ( $r = -0,52$ ,  $P < 0,001$ ); III. a HAQ DI és a testi fájdalom dimenzió ( $r = -0,52$ ,  $P < 0,001$ ) valamint IV: a HAQ DI és a érzelmi szerep dimenzió ( $r = -0,42$ ,  $P < 0,001$ ) között.

9. ábra IIM-es betegek életminősége az SF-36 különböző dimenzióin, klinikopathológiai alcsoportok szerint



10. ábra IIM-es betegek életminősége az SF-36 különböző dimenzióin, a kórlefolyás típusa szerint



**18. táblázat A kedvezőtlenebb életminőség prediktív faktorai IIM-es betegekben**

<b>Dimenzió</b>	<b>Prediktív faktor</b>	<b>Koefficiens</b>	<b>Sig.</b>	<b>95%-os CI</b>
<b>Fizikai működés</b>	Konstans	69,1	0,000	61,9 – 76,4
	Krónikus kórlefolyás	-11,4	0,015	-20,5 – -2,2
	Női nem	-7,9	0,026	-14,9 – -1,0
	Követési idő < 60 hó	15,9	0,000	8,9 – 22,8
	Arthralgia	-7,9	0,020	-14,5 – -1,3
	Osteoporosis	-10,2	0,002	-16,6 – -3,8
<b>Fizikai szerep</b>	Konstans	76,3	0,000	67,5 – 85,2
	Női nem	-9,0	0,047	-17,8 – -0,1
	Követési idő < 60 hó	14,5	0,002	5,7 – 23,2
	Raynaud-jelenség	-6,2	0,091	-13,5 – -1,0
	Arthralgia	-8,2	0,056	-16,7 – 0,2
<b>Testi fájdalom</b>	Konstans	39,8	0,000	31,2 – 48,5
	Női nem	-15,5	0,000	7,1 – 23,9
	Követési idő < 60 hó	-14,2	0,001	-22,4 – -5,9
	Arthralgia	-11,6	0,005	3,6 – 19,5
	Kompressziós fractura vagy avascularis necrosis	-23,9	0,002	9,2 – 38,5
<b>Általános egészség</b>	Konstans	61,7	0,000	58,9 – 64,5
	Overlap myositis	-5,1	0,006	-8,7 – -1,5
	Női nem	5,6	0,001	2,5 – 8,7
<b>Vitalitás</b>	Konstans	58,4	0,000	56,1 – 60,7
	Követési idő: 85-120 hó	-6,7	0,017	-12,1 – -1,2
	Anti-Jo-1 pozitivitás	7,3	0,077	-0,82 – 15,4
<b>Szociális működés</b>	Konstans	61,1	0,000	56,5 – 60,7
	Követési idő: 61-84 hó	7,1	0,046	0,14 – 14,0
	Arthralgia	-5,68	0,042	-11,1 – -0,2
<b>Érzelmi szerep</b>	Konstans	69,8	0,000	64,1 – 75,5
	Követési idő < 60 hó	13,2	0,013	2,9 – 23,6
	Anti-Jo-1 pozitivitás	-18,8	0,032	-35,9 – -1,7
	Osteoporosis	-12,4	0,015	-22,3 – -2,5
<b>Mentális egészség</b>	Konstans	56,9	0,000	48,2 – 65,6
	Kor	0,24	0,026	0,03 – 0,45
	Kezdeti kezelés	7,82	0,024	1,1 – 14,6
	Osteoporosis	-5,8	0,028	-10,9 – -0,7

A betegség kimenetelét vizsgáltuk a glükokortikoid terápia hosszú távú szövődményeinek, valamint a munkaképesség felmérése révén is. Glükokortikoid indukált osteoporosis 22 betegünket érintette (25%), közülük 2-ben alakult kompressziós csigolyatörés és 2-ben avascularis necrosis. Nem találtunk összefüggést a HAQ DI pontszám és ezen komplikációk között, bár ezen betegek mindegyike aktivitásában enyhén korlátozott volt a HAQ DI pontszám alapján (1,0-2,0). Továbbá ezek a betegek az SF-36

fizikális funkció és érzelmi szerep dimenzióiban szignifikánsan alacsonyabb ( $P=0,003$  és  $P=0,011$ ) pontszámot mutattak, mint az ilyen szövődémmel nem rendelkező betegek. A munkaképesség tekintetében, figyelembe véve a korábbi és jelenlegi foglalkoztatottságot, 87 betegből 37 (42%) nem volt képes dolgozni myositisének köszönhetően. A korlátozott betegek aránya nem különbözött a PM, DM és OM alcsoportokban. Érdekes, hogy nem volt mutatkozott összefüggés a munkaképesség és az életminőség között.

#### IV. Juvenilis myositisek kórlefolyásának jellegzetességei

A JDM kórlefolyásának sajátosságait az ország legnagyobb beteganyaggal rendelkező centrumaiban gondozott betegek kezelésével szerzett tapasztalatok feldolgozása révén tanulmányoztuk. Vizsgálatunkban 38 JDM-ben szenvedő beteg klinikai jellegzetességeit hasonlítottuk össze 35 felnőtt DM-es beteg adataival.

A két betegcsoport főbb demográfiai és klinikai jellemzőit a 19. táblázat szemlélteti. JDM-es betegeinkben nem volt olyan kifejezett a női nem dominanciája, mint a felnőtteknél. A betegség szisztémás manifesztációi kevésbé jelentkeztek gyermekekben. ILD egyetlen JDM-es betegben volt megfigyelhető, míg légzőizom-érintettség vagy cardialis manifesztáció csak a felnőtteknél fordult elő.

**19. táblázat Juvenilis dermatomyositises és felnőtt dermatomyositises betegeink főbb demográfiai és klinikai jellemzői**

	JDM	DM
Betegek száma	38	35
Átlagéletkor a diagnóziskor, évek	8,6 (3-16)	44,0 (22-71)
Férfi: nő arány	1: 1,7	1: 2,5
Medián követési idő, hónapok	32 (4,5-3605)	78 (4,0-248,0)
ILD	2,4%	22,8%
Légzőizom-érintettség	0%	17,1%
Cardialis érintettség	0%	8,6%

A JDM-es betegek kezelése 37 esetben glükokortikoid alkalmazásával kezdődött. 20 beteg (54%) reagált jól erre a kezelésre és került remisszióba. A glükokortikoid terápia leépítése során 4 betegben kellett AZA kezelést alkalmazni. 13 JDM-es gyermeket második vonalbeli immunszuppresszív terápia segítségével sikerült remisszióba hozni (6 esetben CYA, 7 esetben MTX). Egy beteg kezdeti terápiaként intravénás immunglobulin

kezelésben részesült, őt a további elemzésből kizártuk. A felnőtteknél 20/35 (57%) esetben lehetett remissziót elérni csak glükokortikoid alkalmazásával. 15 beteg (49%) azonban másodvonalbeli szert is igényelt (10 beteg kapott CYA-t, 2 beteg IVIG-et, 1 beteg Lycurim-ot, és 1 beteg AZA-t). Egy betegünket a teljes terápiás arzenál alkalmazása mellett elveszítettünk.

A JDM-es betegek közül 23/38 beteg (60%) kórlefolyása monofázisos volt, 12/38-é polifázisos (32%), és 3/38-é pedig krónikus (8%). A felnőtteknél hasonló volt az egyes kórlefolyástípusok megoszlása: 18/35 betegben monofázisos (51%), 13/35 polifázisos (37%), 1/35 krónikus (3%), és 3 betegben (9%) akut, fulmináns volt a betegség lefolyása.

Megvizsgáltuk a kezdeti terápia és a későbbi kórlefolyás közötti lehetséges összefüggéseket is. Két részre osztottuk betegeinket: az egyik csoportba azok tartoztak, akik esetében csak glükokortikoid alkalmazásával is el lehetett érni a remissziót, a másik csoportban ehhez második vonalbeli immunszuppresszív szerre is szükség volt. 20/37 JDM-es betegünkben (54%) glükokortikoidok alkalmazásával el lehetett érni a remissziót. Ebben a csoportban 12 gyermeknek (60%) volt monofázisos, 8-nak pedig polifázisos a kórlefolyása (1-4, átlagosan 1,9 relapszussal). 17/37 JDM-es betegben (46%) volt szükség a terápia kezdetén egyéb immunszuppresszív szerre is. Ebben a csoportban 10 beteg volt monofázisos, 4 beteg polifázisos (1-2, átlagosan 1,25 relapszussal) és 3 beteg krónikus kórlefolyású. A felnőttekben hasonló arányban, 20/35 beteg (57%) esetében elegendő volt a glükokortikoid kezelés a remisszió eléréséhez. Itt 12 beteg (60%) kórlefolyása bizonyult monofázisosnak és 8 betegé (40%) polifázisosnak (1-8, átlagosan 3,25 relapszussal). 15 betegben (43%) kellett második vonalbeli immunszuppresszív terápiát is alkalmazni, itt 3 betegben (20%) akut kórlefolyást mutatott a betegség, 6 betegben volt (40%) monofázisos, 5 betegben (33%) polifázisos (1-3, átlagosan 2,2 relapszussal) és 1 betegben pedig krónikus (7%).

A polifázisos kórlefolyás hasonló arányban jelentkezett a gyermekekben és a felnőttekben (12/38 JDM-es betegben, 32% és 13/35 felnőtt DM-es betegben, 37%). A Kaplan-Meier módszer segítségével meghatározva a relapszusmentes követési időt azt tapasztaltuk, hogy a relapszusok kialakulásának esélye mindkét csoportban a diagnózis utáni első évben a legnagyobb. A későbbi kórlefolyás során JDM-es betegeinkben 24 hónap után már nem jelentkezett relapszus, míg a felnőtt betegekben a leghosszabb relapszusmentes idő 86 hónap volt.

## V. Tumorhoz-asszociált myositis jellegzetességei

92 DM-es betegünk között 24 beteg esetében fordult elő malignus daganat a myositis diagnózisával egyidőben, azt megelőzően vagy követően. A myositis és a daganatos betegség időbeli megjelenését tekintve, 12 betegünkben jelentkezett mindkét betegség egy éven belül. Hat betegünkben a malignitás egy vagy több évvel a DM diagnózisa után alakult ki, míg 3 betegben több, mint egy évvel a DM diagnózisa előtt jelentkezett. Egy DM-es betegünk esetében négy malignus betegség is jelentkezett: endometrium carcinomája 16 évvel, papillaris pyelontumora 2 évvel a DM megjelenését megelőzően igazolódott, majd 9, illetve 11 évvel a DM diagnózisa után vastagbél adenocarcinomája, illetve gyomor adenocarcinomája alakult ki (jelenleg mind malignus megbetegedései, mind pedig DM-e remisszióban van).

Mivel a tumor és a myositis asszociációját illetően a pontos időbeli megjelenés határai nem ismertek, ezért betegeinket a populációs vizsgálatok eredményeire támaszkodva [64], akkor értékeltük CAM-es betegként, ha a malignitás a myositis diagnózisa előtt 2 évvel, illetve a myositis diagnózisának felállítása utáni 5 éven belül jelentkezett. Ez a feltétel 16 beteg esetében teljesült. Azokat a betegeket, akikben több idő telt el a két betegség kialakulása között, a további vizsgálatból kizártuk.

A CAM betegek csoportjában többféle daganatos betegség is előfordult: emlőrák 4 esetben, gyomorrák 3 esetben, epipharyngealis rák, colorectalis daganat, tüdőrák 2-2-2 esetben, hólyagrák, ovariumtumor és melanoma pedig 1-1-1 esetben.

Primer DM-es és CAM-es betegeink klinikai és laboratóriumi jellemzőinek összehasonlítása a 20-21. táblázatokban látható. A daganattal társuló myositises betegek idősebbek voltak, mint a daganattal nem társuló myositises betegek ( $P=0,005$ ) a myositis diagnózisának időpontjában. A nemek arányát tekintve a női nem dominanciája, amely primer DM-re jellemző, nem érvényesült a CAM-es betegek között, habár a különbség nem volt statisztikailag szignifikáns. A bőrtünetek megjelenése mindkét csoportban hasonló volt, de kiemelnénk, hogy CAM-es betegeinkben azok sokkal súlyosabb formában jelentkeztek, és gyakran refrakterek voltak a konvencionális terápiára. Az izomgyengeség tekintetében azt tapasztaltuk, hogy a CAM betegcsoportban gyakrabban jelentkezett nemcsak proximális, de distalis típusú izomgyengeség is ( $P=0,007$ ). A CAM-es betegek izomgyengesége sokszor súlyosabb formában jelentkezett, és ezek a betegek gyakrabban váltak teljesen mozgásképtelenné ( $P=0,021$ ). A szisztémás manifesztációk közül az arthritis és Raynaud-jelenség gyakoribb volt a primer DM-es betegek között ( $P=0,031$  és  $P=0,038$ ). A dysphagia, az oropharyngealis dysfunctio és a légzőizom-érintettség pedig a

CAM betegek között volt gyakoribb, bár a különbség a dysphagia esetén nem volt szignifikáns. Az ILD ritkább volt a CAM-es betegekben ( $P=0,043$ ), cardialis érintettség pedig nem fordult elő közöttük.

**20. táblázat Tumor-asszociált myositisben szenvedő betegeink klinikai paramétereinek összehasonlítása primer dermatomyositis betegeink jellemzőivel**

	<b>Tumor-asszociált dermatomyositis</b>	<b>Primer dermatomyositis</b>
<b>Betegek száma</b>	16	68
<b>Átlagéletkor a myositis kezdetekor, év <math>\pm</math> SD</b>	56,0 $\pm$ 11,0†	46,2 $\pm$ 12,3
<b>Férfi: nő arány</b>	1,0:1,0	1: 2,4
<b>Bőrtünetek</b>		
Heliotrop rash	13 (81%)	61 (89%)
Facialis erythema	14 (87%)	59 (91%)
V-jel	11 (69%)	52 (76%)
Gottron-papula	14 (88%)	44 (65%)
Gottron-jel	10 (63%)	35 (52%)
Ulceratio	7 (44%)†	9 (13%)
<b>Klinikai tünetek</b>		
Distalis izomgyengeség	8 (50%)†	4 (6%)
Mozgásképtelenség	7 (44%)†	8 (12%)
Láz	0 (0%)†	20 (29%)
Arthritis	3 (25%)†	34 (51%)
Raynaud-szindróma	2 (17%)†	17 (26%)
Dysphagia	8 (50%)	24 (35%)
Oropharyngealis dysfunctio	6 (38%)	8 (13%)
Légzőizom-érintettség	5 (31%)†	12 (17%)
Cardialis érintettség	0 (0%)†	5 (7%)
Interstitialis tüdőbetegség	3 (19%)†	17 (25%)
<b>Másodvonalbeli immunszuppresszív kezelést igényelt</b>	9 (56%)†	29 (42%)

†  $P < 0,05$  vs. primer dermatomyositis

A laboratóriumi eltérések közül a szérum CK és LDH aktivitás emelkedése mindkét csoportban megfigyelhető volt, de a primer DM-es betegekben kifejezettebb volt, mint a CAM betegek esetében ( $P=0,039$  és  $P=0,047$ ). Az immunszerológiai eltérések is ritkábbak voltak CAM betegekben. ANF és ENA pozitivitás nem fordult elő, az anti-Jo-1 antitest pedig gyakoribb volt primer DM-ben. A tumormarkerek vizsgálata érdekes módon azt mutatta, hogy a CA 15-3 kivételével nem jelezték előre a betegekben a malignitás fennállását.

**21. táblázat Tumor-asszociált myositisben szenvedő betegek laboratóriumi paramétereinek összehasonlítása primer dermatomyositis betegek jellemzőivel**

	<b>Tumor-asszociált dermatomyositis</b>	<b>Primer dermatomyositis</b>
<b>Betegek száma</b>	16	68
CK aktivitás, átlag ± SD, U/l	945 ± 654†	3612 ± 1450
LDH aktivitás, átlag ± SD, U/l	777 ± 206	1039 ± 966
ANF pozitívitas	3 (19%)†	26 (39%)
ENA pozitívitas	0 (0%)†	28 (41%)
Anti-Jo-1 pozitívitas	0/12 (0%)†	10/59 (16%)
<b>Tumormarkerek</b>		
CEA	2/8 (25%)	2/29
AFP	0/6 (0%)	0/34
CA 72-4	0/6 (0%)	1/24
CA 19-9	2/8 (25%)	2/27
CA 15-3	1/7 (14%)†	2/27
CA 125	3/6 (50%)	2/24

† P < 0,05 vs. primer dermatomyositis

A kezelési tapasztalatokat összevetve elmondhatjuk, hogy a CAM betegek myositise sokkal agresszívebb kezelést igényelt, gyakran másodvonalbeli immunszuppresszív szerrel kombináltan. A háttérben álló daganatos betegség sikeres kezelése alapvető feltétele volt a myositises bőr- és izomtűnetek javulásának.

## MEGBESZÉLÉS

### I. Kórlefolyás jellegzetességei

Kevés tanulmányban vizsgálták eddig, hogy milyen faktorok befolyásolják a kórlefolyást IIM-es betegekben. A myositises betegek 60-80%-a az elsővonalbeli terápia alkalmazásával remisszióba hozható [1], a későbbiek során a remisszió fenntartása sok esetben csak további folyamatos kezeléssel tartható fenn. Nem ismert az sem, mi predisponál egyes betegeket arra, hogy betegségük kiújuljon.

A kórlefolyás vizsgálata során arra a következtetésre jutottunk, hogy **a betegség jelentkezése, míg a relapszusok előfordulása nem**. Betegeinkben leggyakrabban az őszi hónapokban került felállításra a myositis diagnózisa. Az egyes kórlefolyástípusok közül a **monofázisos és a polifázisos** fordult elő a leggyakrabban, közel azonos arányban. A klinikopathológiai alcsoportok között az egyes kórlefolyástípusok megoszlása statisztikailag nem mutatott különbséget. A kórlefolyás típusa nem mutatott összefüggést a klinikopathológiai alcsoporttal, a korrallal, a nemmel, azonban a kezdeti izomerő csökkenés mértékével és a diagnózis késésével igen. Az akut lefolyású esetekben sokkal súlyosabb volt a betegség kezdeti aktivitása, mint a többi csoportban. A relapszusok előfordulási gyakoriságának kezeléssel való összefüggése azt mutatja, hogy **leggyakrabban fenntartó terápia során, illetve annak leépítésekor következett be a visszaesés**.

A betegség kezdetének időpontját illetően számos tanulmány felvetette a szezonális jelleget, érdekes módon az eddig tapasztaltakkal ellentétben a mi betegeink többségében a betegség inkább az őszi hónapokban indult. Ugyanakkor az is ismert, és erre egy korábbi tanulmányunkban mi is rámutattunk, hogy az anti-szintetáz szindrómában szenvedő betegek myositisre inkább a tavaszi hónapokban indul [84]. Ausztrál adatok szerint felnőtt DM-es betegeknél az izom és bőrtünetek reaktivációja nyáron és tavasszal gyakoribb [129], PM-es betegnél nincs szignifikáns különbség a betegség szezonális megjelenését illetően, ami arra enged következtetni, hogy a két kórformában a reaktiváció folyamatában különböző faktorok játszhatnak szerepet. Gyermekekben is kimutatták, hogy a JDM leggyakrabban a nyári hónapokban indul [122]. A DM szezonális megjelenését illetően releváns szerepet tulajdonítanak a tavaszi és nyári napfény expozíciónak. Ennek háttérében a napfény sugárzás időtartamának a szezonálisan változó, hormonálisan szabályozott immunfunkciók változásaira való hatását vélik felelősnek. A fokozott UV-expozíció hatására a bőrben komplex lokális immunválasz jön létre, az UV-fény a CD4+ T-sejtek bőrbé történő vándorlását idézi elő, amely megváltoztathatja a lokális autoantigén

expozíciót, illetve elősegítheti a pro-inflammatorikus citokinek, mint IL-1, TNF- $\alpha$  lokális kibocsátását. Mindezen folyamatok olyan betegségek exacerbációjához vezethetnek, mint például a DM [154]. Ezért a fokozott napfény-expozíció következményeként a lokális vagy szisztémás immunregulációs folyamatokban létrejött zavar szerepet játszhat a betegség reaktivációjában, mind az izom-, mind a bőrtünetek megjelenésében.

Vizsgálati eredményeink azt jelzik, hogy a relapszusok előfordulása gyakoribb az IIM-ek mindhárom formájában a korábban közölt eredményekhez képest [62, 143]. A három klinikopathológiai alcsoportban hasonló eredményeket kaptunk a relapszus ráták meghatározásakor. A betegek döntő többségében **többszörös relapszusok** voltak megfigyelhetőek. A betegek hosszú távú követése és gondozása mindenképpen fontos, mert relapszusok a kórlefolyás késői szakaszában is előfordulhatnak, de legnagyobb valószínűséggel **a diagnózis felállítását követő 24 hónapon belül** következtek be. Ezt hasonló arányban írták le más szerzők is [128].

A betegség reaktivációját eredményező mechanizmusok még ismeretlenek, azonban feltételezhetően ezen betegekben az immunválaszok szabályozásának komplex zavara áll fenn. Gyakran megfigyelhető, hogy változatos mikroorganizmusok által okozott infekciókat követően indul a betegség. Valószínűleg egy-egy szubklinikai infekció hatására is beindulhatnak olyan immunmechanizmusok, amelyek autoimmun reakciókat eredményeznek B- illetve T-sejt aktiváció vagy molekuláris mimikri révén.

Korábban felvetették a relapszusok és a kezdeti glükokortikoid terápia túl korai leépítése közötti összefüggést [40], ebből adódóan megvizsgáltuk az egyes klinikopathológiai alcsoportokban a relapszusok számát a kezelés egyes szakaszaiban: a kezdeti terápia leépítése során, a fenntartó kezelés alatt, ennek leépítésekor, illetve a terápia nélküli időszakban. Amíg pár évtizeddel ezelőtt még úgy vélték, hogy a legtöbb relapszus a kezdeti glükokortikoid terápia túl gyors leépítése kapcsán következik be [40], addig egy közelmúltban végzett vizsgálat szerint a legtöbb relapszus fenntartó kezelés során, illetve a kezelés nélküli időszakban következik be [128]. Saját eredményeink is hasonlóak, leggyakrabban fenntartó kezelés során, valamint annak leépítésekor következett be a relapszus.

Amennyiben sikerülne a relapszusokhoz vezető kiváltó tényezők pontos azonosítása, lehetővé válna olyan stratégiák kidolgozása, amely a relapszusok megelőzése illetve, gyakoriságuk csökkentése céljából lenne hasznos.

## II. Az IIM-sek kimenetele: túlélés és prognosztikai faktorok

A túlélési valószínűségek vizsgálata során lehetőségünk nyílt a magyarországi legnagyobb myositises betegpopuláció adatainak elemzésére, mely létszámát tekintve a nemzetközi irodalomban is relevánsnak számít. Az IBM-et leszámítva betegcsoportunk az IIM-k minden jelentősebb alcsoportját tartalmazta, a betegek klinikai jellemzői pedig hasonlatosak voltak más nagy esetszámú szériák jellemzőihez [85, 92].

Az 22. táblázat a nemzetközi irodalomban az IIM-es betegek túléléséről fellelhető adatokat tartalmazza.

**22. táblázat Idiopathiás inflammatorikus myositisben szenvedő betegek túlélése irodalmi adatok alapján**

	Ország	Követés	N°	Alcsoportok	Túlélési valószínűség		
					1 éves	5 éves	> 5 éves
<b>Medsker</b> 1971	USA	1947- 1968	124	PM, DM, JDM, OM, CAM	72,0%	65,0%	53,0 % (7 éves)
<b>Hochberg</b> 1986	USA	1970- 1981	76	PM, DM, JDM, OM	94,5%	80,4%	72,8% (8 éves)
<b>Benbassat</b> 1985	Izrael	1956- 1976	92	PM, DM, JDM, OM, CAM	72,0%	52,0%	-
<b>Maugars</b> 1996	Francia- ország	1973- 1984	69	PM, DM, JDM, OM, CAM	82,6%	66,7%	55,4% (9 éves)
<b>Marie</b> 2001	Francia- ország	1983- 1998	77	PM, DM, CAM	83,0%	77,0%	61,0% (15 éves)
<b>Sultan</b> 2002	Anglia	1978- 1999	46	PM, DM, JDM, OM	-	95,0%	83,8% (10 éves)
<b>Dankó</b> 2004	Magyar- ország	1976- 2002	162	PM, DM, JDM, OM, CAM	95,0%	92,0%	89,0% (10 éves)

Fontos megjegyeznünk, hogy ezekben a tanulmányokban az egyes klinikopathológiai alcsoportok gyakorisága jelentősen eltért. Ezért, hogy eredményeinket összevethessük ezen vizsgálatok eredményeivel, mind a teljes IIM-es populációra, mind pedig a primer PM/DM csoportokra vonatkoztatva megadtuk a túlélési valószínűségeket. Ugyanakkor az eredmények értékelésekor szem előtt kell tartanunk azt is, hogy ezen tanulmányok eredményét számos egyéb tényező is befolyásolja (betegszelekció módszere, az alkalmazott diagnosztikus kritériumok, elegendően nagy esetszám, drop-out esetek vizsgálatba foglalása, a követési idő hossza).

Saját eredményeink alapján megállapíthatjuk, hogy **betegeink túlélése sokkal kedvezőbb, mint azt az eddigi vizsgálatokban tapasztalták**. Ennek több oka is lehet, elsősorban az, hogy a fenti táblázatban közölt vizsgálatok közül a nagy beteglétszámúak 2-3 évtizeddel ezelőtt készültek [10, 67, 100]. Medsger és Hochberg tanulmánya még a Bohan és Peter-féle diagnosztikus kritériumrendszer széleskörű alkalmazásának elterjedése előtt készült. Különösen tekintettel kell lenni az egyes vizsgálatokban a CAM-ben szenvedő betegek arányára, hiszen ebben az alcsoportban az életkilátásokat alapvetően a malignus betegség határozza meg, így az összes betegre vonatkoztatott túlélés ezen betegek arányától függően jelentős mértékben változhat. Benbassat és Maugars tanulmányában igen magas volt a CAM betegek aránya, ezzel is magyarázhatóak a kedvezőtlenebb tapasztalatok [10, 98]. A Franciaországban, illetve Angliában a közelmúltban készült tanulmányok eredményei már jobban összevethetőek a mi tapasztalatainkkal. Sultan 95%-os 5 éves túlélésről számolt be (igaz, itt a CAM-ben szenvedő betegeket a vizsgálatból kizárták), míg Marie tanulmányában az 5-éves túlélési valószínűség 77%-os volt (bár itt magas volt a CAM-es betegek aránya, és a primer myositises csoportra nem adott meg túlélést) [92, 160].

Eredményeinket összegezve megállapíthatjuk, hogy az egyik legfontosabb ok, amiért kedvezőbb túlélést tapasztaltunk betegeink között, az a myositisek diagnosztikájában és kezelésében az utóbbi évtizedekben végbement jelentős előrelépésének köszönhető. Az IIM-k diagnosztikájában, kezelésében és követésében jártas immunológiai centrumban történő gondozás szerepe is kiemelkedően fontos tényező. Betegeinkben a mortalitás a diagnózist követő 1 éven belül volt a legnagyobb, de a cardialis szövődmények késői halálozásban játszott szerepe sem elhanyagolható. Annak ellenére, hogy saját vizsgálatunkban nem tudtunk a primer PM és DM között a túlélésben statisztikailag szignifikáns különbséget kimutatni, a PM-es betegek túlélése az irodalmi adatok szerint kedvezőbb [67, 92]. Beteganyagunkban a halálokok hasonlóak voltak más vizsgálók adataihoz [160]. A **halálozás leginkább a diagnózist követő első évben volt jelentős** (ebben döntő szerepe volt az akut-fulmináns kórlefolást mutató betegek elvesztésének). Kiemelnénk, hogy a **korai mortalitásban** elsősorban a pulmonalis szövődmények játszottak szerepet, míg a **késői halálozásban** inkább a cardialis szövődményeknek volt meghatározó szerepük. Hasonló tapasztalatokat szűrték le Maugars és munkatársai is [98]. A myositises betegek halálozásában tehát a legjelentősebb szerepe a **pulmonalis és cardialis szövődményeknek** van; illetve CAM betegek esetében magának a malignus betegségnek.

IIM-es betegekben igen gyakori a **szisztémás érintettség** is, amely alapvetően befolyásolhatja az életkilátásokat. A két leggyakoribb szisztémás manifesztáció az ILD és a dysphagia volt. ILD mind a PM-es és mind a DM-es betegek közel ötödében fordult elő. Dysphagia a DM-es betegek jelentős hányadában alakult ki (36%), a PM-esekben gyakorisága 10%-nak adódott. Míg légzőizom-érintettséggel is viszonylag gyakran találkoztunk, addig a cardialis érintettség szerencsére ritkábban jelentkezett. Jelen vizsgálattal PM-es betegeinkben a dysphagia és a cardialis érintettség jelenléte esetén tapasztaltunk rosszabb túlélést. A dysphagia elsősorban tehát a DM jellegzetes tünetének számít, tapasztalataink szerint azonban súlyosabb formában jelentkezhet PM-es betegekben. Primer DM-ben a túlélés szignifikánsan rosszabb volt a férfi nem, az idősebb életkor (45 év felett), ILD, illetve cardialis érintettség jelenléte esetén. A pulmonalis szövődmények, különösen az ILD számos szerző tapasztalata szerint kedvezőtlenül befolyásolja az IIM-es betegek túlélését [92, 109]. Az ILD gyakorisága az esetszériákban igen változó, 5-46% közötti [43, 91, 93]. A betegek gondozása során tekintettel kell lennünk arra is, hogy az ILD nem mindig manifesztálódik klinikai tünetek formájában.

Korábbi adatok szerint IIM-ek esetében klasszikusan kedvezőtlen **prognosztikai faktor** az időskor, a férfi nem, az afro-amerikai rasszhoz való tartozás, a dysphagia, dysphonia, cardialis, illetve pulmonalis érintettség (különösen az ILD), az anti-Jo-1 és anti-SRP autoantitest pozitivitás, a társuló malignitás, és a késői vagy nem megfelelő terápia alkalmazása [10, 85, 92, 98]. **Saját vizsgálatunkban a legjelentősebb prognosztikai faktornak a légzőizom-érintettség és a cardialis érintettség jelenléte bizonyult.** Itt emelnénk ki, hogy a légzőizom-érintettség (elsősorban a diaphragma érintettsége) egy nemrégiben elvégzett tanulmány [169] szerint igen gyakori, szubklinikus formában a betegek akár 75%-ában is jelen lehet. Mivel sokszor enyhe lefolyású, ezért gyakran nem kerül felismerésre. Jelentősége nemcsak akut légzési elégtelenség kialakulásában van; hanem az alvás alatt is hypoventilatiót okoz, így alvászavarokhoz vezethet, amely természetesen kihatással van a napközbeni fáradékonyságra, ezáltal a betegek életminőségére is. A cardialis érintettség bár nem számított gyakorinak, amennyiben jelen volt, számottevő hatással bírt a túlélésre. A cardiovascularis halálozás egyébként más esetszériákban is gyakori IIM-es betegek körében [10, 40, 98].

### III. Az IIM-k funkcionális kimenetele és a betegek életminősége

A XXI. század követelményeinek megfelelően igen fontos, hogy ne csak az orvos, hanem **a beteg szemszögéből** is értékeljük terápiás próbálkozásainkat. Mivel a glükokortikoidok

és a korszerű immunszuppresszív szerek bevezetése óta az IIM-k túlélési rátái jelentősen emelkedtek [92, 160], így a myositises betegek ellátásában napjaikban újabb kihívást jelent a nemcsak rövid-, de hosszútávon is sikeres, minél kevesebb szövödményt előidéző kezelés. Jól ismert, hogy sajnos az esetek jelentős hányadában a myositis nem gyógyul nyom nélkül, valamilyen fokú izomerő csökkenés még a monofázisos betegek egy részében is visszamaradhat [33]. Az egészség jól ismert fogalma szerint az nem pusztán a betegség hiányát, hanem a teljes testi, lelki és szociális jóllétet jelenti. A betegek szemszögéből az egészség egyik legfontosabb aspektusa a **mindennapi élet feladatainak ellátására való képesség**. Ugyanilyen fontos az **élet minősége** is, amely a beteg saját fizikai, szociális és lelki állapotáról alkotott véleménye; és jó tükörképét mutatja az egészségügyi ellátás eredményének. Ebben a tanulmányban az volt a célunk, hogy legalább 3 éve folyamatosan követett, döntően inaktív stádiumban lévő myositises betegeinkben megvizsgáljuk a betegség hosszú távú funkcionális kimenetelét, valamint felmérjük az életminőséget.

A **funkcionális kimenetel** vizsgálata során a HAQ DI pontszámok eloszlása azt mutatta, hogy a betegek 17,5%-ában nem volt korlátozott a mindennapi fizikális aktivitás, míg 12,5%-uk súlyosan korlátozott volt. A betegek nagy részében tehát az enyhétől a mérsékelt fokig volt korlátozott a funkcionális képesség. Emiatt kedvezőtlennek tekinthetjük a funkcionális kimenetelt, tekintetbe véve, hogy a betegek csupán 13 %-ában volt aktív a betegség a vizsgálat idején. Bár az egyes klinikopathológiai alcsoportok, valamint az anti-Jo-1 pozitív betegek prognózisa eltérő lehet, mi nem tapasztaltunk különbséget a PM, DM, és OM, illetve az anti-Jo-1 pozitív és negatív betegek funkcionális kimenetelét illetően (bár betegcsoportunk relatíve kevés OM és anti-Jo-1 pozitív beteget tartalmazott). Azok a betegek, akiknek a kórlefolyása polifázisos vagy krónikus volt, vagy betegségük már hosszabb ideje állt fenn (>5 év), magasabb HAQ DI értéket értek el.

Összevetve eredményeinket az irodalmi előzményekkel, mások is a **funkcionális képességek hosszú távú károsodását** találták a betegek jelentős hányadában. Drouet tanulmányában 28 felnőtt PM/DM betege 30%-ában talált gyenge vagy nagyon gyenge funkcionális kimenetelt [41]. Maugars ugyanakkor egy 39 fős betegcsoportban minimum 7 éves követési idő után kedvező funkcionális prognózisról számolt be: a betegek 84,6 %-ában nem volt szignifikáns a mozgáskorlátozottság [98]. Myositises betegekben a funkcionális képesség longitudinális vizsgálata azt mutatta, hogy a betegség fennállásának időtartamával, fokozatosan nő a HAQ DI értéke [23]. Ebben a vizsgálatban is kimutatták, hogy ehhez egyértelműen hozzájárulnak a hosszú távú glükokortikoid kezeléssel eredő

szövődmények is. Ugyanakkor felvetődött az is, hogy a súlyosabb formában induló myositises betegekben a késői funkcionális kimenetel is kedvezőtlenebb; ezt saját vizsgálataink alapján nem tudtuk megerősíteni. Marie tanulmányában szintén a HAQ segítségével vizsgálta a funkcionális kimenetelt; betegekben a diagnózis megállapításakor a kezdeti HAQ DI átlagosan 1,0, míg az utolsó vizsgálatkor átlagosan 0,25 volt. Ugyanakkor a remissziót elérő betegeknek csak 52%-a tudott visszatérni a korábbi, normál aktivitásához. Ennek a vizsgálatnak az értékét korlátozza, hogy a betegcsoportban nagy arányban voltak CAM-ben szenvedő betegek is [92]. A felnőtt betegekkel ellentétben a juvenilis DM-es betegek funkcionális kimenetele kedvező. Huber minimum 3 éves követési idő után 65 JDM-es betegében vizsgálta a kimenetelt. A betegek nagy részében (72%) a CHAQ érték 0 volt, és csak 8 %-uknak volt 1,0 feletti pontszáma [72].

Az életminőség tekintetében **az SF-36 kérdőív minden dimenziójában szignifikáns különbségek mutatkoztak a magyar populációs normálértékekhez viszonyítva**. Hasonlóan Sultan eredményeihez, nem észleltünk különbséget az egyes klinikopathológiai alcsoportok között [160]. Érdekes módon a kórlefolyás típusa szerint sem volt különbség az SF-36 pontszámokban, tehát a remisszióban lévő monofázisos és polifázisos betegek, illetve az aktivitást mutató krónikus betegek is egyaránt kedvezőtlennek ítélték meg életminőségüket. Az egyes klinikai jellemzők közül a legjelentősebb prognosztikai faktoroknak a nem, a követés időtartama és a polyarthritisz vagy az osteoporosis jelenléte bizonyultak. A fizikai működés, a fizikai szerep és a testi fájdalom dimenzióiban a női nem bírt kedvezőtlen prediktív értékkel, ugyanakkor az általános egészség dimenzióban a női nem a jobb életminőség előrejelzője volt. A legtöbb dimenzióban kedvezőbb az életminőség rövidebb betegségfennállás esetén. A követési idők kategorizálása azt mutatta, hogy az életminőség csökkenése a kórlefolyás első 60 hónapja során szembetűnő, de a későbbiek során jelentősen nem romlik tovább. A normális mindennapi tevékenységekre hatással volt a polyarthritisz és az osteoporosis jelenléte, ezen változók a fizikai működés és a fizikai szerep dimenziók csökkenésének előrejelzői is voltak. A kórlefolyás típusa csak a fizikai működés dimenzióban bírt prediktív értékkel, mégpedig a krónikus betegek esetében. A klinikopathológiai alcsoport hatása is csak egyetlen dimenzióban jelent meg: az OM betegek az általános egészség dimenziójában értékelték kedvezőtlennek életminőségüket. Úgy tűnik, a vitalitás, a szociális működés, az érzelmi szerep és a mentális egészség dimenziókat jelentősen nem befolyásolják az általunk vizsgált tényezők.

A kedvezőtlenebb kimenetelhez a **glükokortikoid kezeléshez köthető szövődmények is hozzájárulnak**. Ezért a myositises betegek kezelése során a lehető legkevesebb mellékhatással, szövődménnyel járó kezelési formákat kell előnyben részesíteni, így még inkább indokolt a többnyire kedvezőbb mellékhatás profillal rendelkező második vonalbeli szerek alkalmazása. Az osteoporosis megelőzésére pedig különös figyelmet kell fordítani a myositises betegek gondozása során. Összességében elmondhatjuk, hogy betegeink többségének funkcionális képességére és az életminőségére is nagy hatást gyakorol betegsége mind közép-, mind pedig hosszútávon. A myositises betegek életminősége szignifikánsan rosszabb, mint az egészséges populációé, még akkor is, ha remisszióban vannak. Mindezek a hatások származhatnak önmagában a betegségből, valamint a betegség és a kezelés szövődményeiből is.

#### IV. Juvenilis myositisek kórlefolyásának jellegzetességei

Vizsgálatunk során a gyermekek és felnőttek között is leggyakrabban a betegség monofázisos lezajlásával talákoztunk. A polifázisos lefolyás előfordulása is hasonlóan mutatkozott mindkét korcsoportban. Ugyanakkor érdekes módon a betegség krónikussá válása inkább a JDM betegekre volt jellemző. Huber és munkatársai 65 JDM-es betegük közül 24 esetben (37%) talákoztak a betegség monofázisos formájával, míg 41 esetben (63%) a betegséget krónikus, illetve polifázisos lefolyásúnak találták [72].

Mindkét korcsoportban nagyobb volt a relapszusok kockázata a remisszió elérése utáni első év során, mint a betegség későbbi időszakában. Felnőtt betegek esetében a relapszusok előfordulása a remisszió utáni első 24 hónapban gyakoribb, mint a továbbiakban [128]. Tanulmányunkban 24 monofázisos JDM-ben szenvedő beteg közül 11 esetben a követés kevesebb ideig tartott, mint 24 hónap. Mindegyikük remisszióban volt, amikor elvesztettük a kontaktust velük, ezért feltételezzük, hogy ezen betegek többségénél azóta sem jelentkeztek újból a betegség tünetei. Eredményeinkre, illetve az irodalmi adatokra utalva kiemeljük a JDM-ben szenvedő gyermekek rendszeres követésének fontosságát a remisszióba kerülésüket követően.

Mind juvenilis, mind felnőtt betegek fele került remisszióba az első vonalbeli glükokortikoid alkalmazásával. Ez az arány nem különbözik az ide vonatkozó elérhető irodalmi adatoktól: Huber betegek közül 62/65 páciens kezelése folyt glükokortikoidokkal, míg 42/65 esetben történt a terápia kiegészítése második vonalbeli szerekkel [72, 127, 150, 162].

A monofázisos betegségfolyás előfordulási gyakorisága azonosnak mutatkozott a gyermekek és a felnőttek között, függetlenül attól, hogy a betegek csupán glükokortikoid kezelést kaptak, vagy azt már a kezdetektől fogva ki kellett egészíteni második vonalbeli immunszuppresszív szerekkel. Mint előzőleg más tanulmányokban már említésre került, nincsen összefüggés a relapszusok előfordulási gyakorisága és a betegség kezdeti súlyossága illetve a glükokortikoidok induló dózisa között [128]. Vizsgálatunk során nem találtunk összefüggést a kezdeti kezelési stratégiák (glükokortikoidok önmagukban, vagy kiegészítve második vonalbeli immunszuppresszív szerekkel) és az elkövetkezendő relapszusok között.

Gyermekkorú és felnőtt DM-ben szenvedő betegek jelentős része polifázisos, illetve krónikus lefolyású betegségben szenved, így gyakran hosszú éveken keresztül folyamatos kezelésre és követésre szorul. Eredményeinkre alapozva megállapítjuk, mivel a relapszus egy viszonylag hosszú betegségtől mentes időszak után is jelentkezhet, hogy **JDM és DM betegeket a remisszió elérését követően rendszeresen célszerű követni.**

#### V. Tumorhoz-asszociált myositis jellegzetességei

Az IIM-k és a rosszindulatú daganatok társulásának gyakorisága az esetszériákból származó adatok alapján igen változó: 3-66 % közötti [110, 188]. Magyarországon Czirják és munkatársai 30 IIM-es betegük közül 4 esetében észlelték a DM daganatos betegséggel való együttes előfordulását [29], míg Marschalkó és munkatársai 34 DM-es betegük közül 9 esetében figyeltek meg malignitást [94]. Az általunk gondozott 92 DM-es beteg 17%-ában alakult ki rosszindulatú daganat.

Több nagy beteglétszámú tanulmányban is vizsgálták a **rosszindulatú daganat relatív rizikójának (RR), illetve standardizált incidenciahányadosának (SIR) mértékét IIM-es betegekben** összevetve az egészséges populációval. Ezek közül a legjelentősebbeket mutatja a 22. táblázat.

**22. táblázat Tumor-asszociált myositis gyakorisága a világirodalomban**

Szerző	Ország	Betegek		DM	PM
Hill 2001, [64]	Svédország, Finnország, Dánia	1532, PM/DM	SIR	3,0	1,3
Stockton 2001, [158]	Skócia	708, PM/DM	SIR	7,7	2,1
Buchbinder 2001, [15]	Ausztrália	537, IIM	RR	6,2	2,0
Zantos 1994, [191]	USA	1078, PM/DM	RR	4,4	2,1

Zantos négy tanulmány meta-analízise alapján DM-ben 4,4-nek, PM-ben 2,1-nek találta az RR-t [191]. Stockton a PM/DM diagnosztizálása után jelentkező tumor RR-ját DM-ben 7,7-nek, PM-ben 2,1-nek találták [158]. Azon betegek kizárásával, akikben a PM/DM diagnózis körül 3 hónapban igazolódott a malignitás, a RR DM-ben 3,3, PM-ben 1,6 volt. A legnagyobb beteglétszámú, egy Svédországban, Finnországban és Dániában a közelmúltban elvégzett populációs vizsgálatok eredményeit összesítő meta-analízis a rosszindulatú daganat RR-ját DM-ben 3-szorosnak, PM-ben 1,3-szorosnak találta [64]. Ezekben a tanulmányokban a PM/DM diagnózis azonban nem minden esetben alapult szövettani vizsgálaton, ezért feltételezhető, hogy a tévesen PM-nek diagnosztizált DM-es esetek (szubtilis bőrtünetek jelenléte esetén) is hozzájárulhatnak a daganatos betegség emelkedett rizikójához PM-ben. Ugyanakkor a PM-el más típusú daganatos betegségek társulnak, mint a DM-el, így valószínű, hogy a PM-ben is kis mértékű, de valós a magasabb rizikó. Buchbinder biopsziával igazolt IIM-es betegekben a malignitás RR-ját DM-ben 6,2-szeresnek, PM-ben 2,0-szeresnek, IBM-ben pedig 2,4-szeresnek találta [15]. Az IIM-k más formáinak daganatokkal való társulását populációs vizsgálatok még nem bizonyítják. A rosszindulatú daganat RR-ja a myositis diagnosztizálásának időpontja körül 12 hónapban a legnagyobb, és különösen DM esetén évekig magas maradhat [64, 158]. Zantos a DM RR-ját a DM diagnózisát megelőző és követő 4 évben is emelkedettnak találta (2,3, illetve 3,6), míg PM-ben a RR a diagnózist követő 1.-5. évben volt magasabb [191]. A IIM-hez évek múlva csatlakozó daganatok esetében felvetődik a myositis terápiája során alkalmazott immunszuppresszív szerek (MTX, CyC) daganatképződésben játszott additív szerepe is. Érdekes, hogy a skandináv populációs vizsgálatok a cytotoxicus terápiában részesülő myositises betegek körében a daganatos betegség rizikóját kisebbnek találták [64].

A **rosszindulatú daganatok széles spektruma** társulhat IIM-kel, nagyobb gyakorisággal a következő típusok figyelhetők meg: DM-sel az ovarium carcinoma, a tüdőrák, a colorectalis daganatok, a gyomorrák és a lymphomák, míg PM-sel inkább a lymphomák, a tüdőrák és a hólyagcarcinoma társul [64]. Gyermekekben az életkori sajátosságoknak megfelelően döntően malignus hematológiai kórképek fordulnak elő [139]. Az ázsiai populációban a nasopharyngealis carcinoma és a tüdőrák a leggyakoribbak [2, 51], ebben a genetikai háttérnek és az eltérő táplálkozási szokásoknak is szerepe lehet.

A DM számos tumoros betegben **paraneopláziás szindrómaként** jelentkezik. Ilyenkor a myositis kórlefordulása a malignus betegségével szorosan korrelál, a daganat sikeres kezelése esetén a DM bőr- és izomtünetei gyorsan javulnak, viszont a malignus betegség visszatéréseivel a DM is rosszabbodik. Ezekben a betegekben a CK gyakran a normál tartományon belül marad [115]. Ugyanakkor a többi paraneopláziás szindrómával ellentétben eddig még nem sikerült semmilyen specifikus antitestet azonosítani CAM-es betegekben, illetve a CAM nem kitüntetett daganattípusokkal társul, ami a myositis paraneoplasztikus természetű ellen szól.

Összehasonlítva a CAM-es betegeket, valamint a primer DM-es betegek adatait, több klinikai és immunológiai eltérést is találtunk a két csoport között. Irodalmi adatok és saját eredményeink is azt igazolják, hogy a daganattal társuló myositises betegek idősebbek, mint a daganattal nem társuló myositises betegek. Habár a myositis daganattal történő társulása gyakoribb idősebbekben (>45 év), a rizikó a 45 évnél fiatalabbakban is emelkedett a normál populációhoz képest [64]. Általában több nőbetegben írják le a daganattal történő társulást, mint férfibetegben [158], saját beteganyagunkban azonban a férfiak voltak többségben. A DM **bőrtünetei sokkal kifejezettebbek**, és nagyobb kiterjedésűek voltak, valamint kezelésük nehéz problémát jelentett a daganattal társult DM-es betegek esetében. Gyakori volt a bőrtünetek kifehélyesedése is. A pruritus, a cutan leukocytoclasticus vasculitis, és a bőrnecrosis több szerző szerint is gyakori CAM-es betegekben [7, 73, 125]. Rosszindulatú daganat együttes jelenlétére tehát számos prognosztikai faktor jelenléte is utalhat: időskor, terápiarezisztens erythroderma, kiterjedt vagy atípusos bőrtünetek, gyorsan progrediáló súlyos izomgyengeség, nekrotizáló bőrijelenségek, kínzó bőrvizketés, gyorsult süllyedés, immunszerológiai eltérések hiánya [7].

Az IIM-k közül a tumorhoz társuló myositisek bírnak a legrosszabb prognózissal és a legszerényebb túlélési rátákkal [98]. Korábbi vizsgálatainkban is láttuk, hogy míg a primer PM/DM-es betegek 5 éves túlélése napjainkban a 90%-hoz közelít, addig a CAM

betegek 1 éves túlélése saját vizsgálatunkban 72%-osnak adódott, míg egy japán tanulmányban 10%-os volt az 5 éves túlélés [180].

A myositisek daganattal történő társulása esetén a betegellátás és kezelés során a legfontosabb, hogy a daganat minél korábban felismerésre kerüljön, és ha lehetséges, akkor a műtéti eltávolítás, illetve kezelés minél hamarabb megtörténjen. Amennyiben a myositis a daganat műtéti eltávolítása után sem szanálódik, akkor agresszív immunszuppresszív terápia alkalmazása válik szükségessé.

Mivel az IIM-ben szenvedő betegek esetében az átlagpopulációhoz képest bizonyítottan gyakoribbnak tekinthető a rosszindulatú daganatok előfordulása, ezért a myositis diagnózisát követően, majd szükség esetén rendszeresen javasolt tumorkutatás. Fontos, hogy a **tumorkutatás** egyedileg megtervezve (IIM típusától, kortól, nemtől függően) minden betegben történjen meg. A továbbiakban olyan prospektív tanulmányok szükségesek, amelyek révén pontosan definiálhatjuk a rizikófaktorokat és értékelhetjük az alkalmazott szűrővizsgálatok hasznosságát, valamint meghatározhatjuk a tumoral nem társuló betegek követésének módszerét.

## ÖSSZEFOGLALÁS

Az idiopathiás inflammatorikus myositisek (IIM) a szisztémás autoimmun betegségek közé sorolt heterogén kórképek; közös jellegzetességük a harántcsíkolt izmok immun-mediált gyulladása, amely progresszív izomgyengeség kialakulásához vezet. Mivel az IIM-k ritka megbetegedések, nagyon fontos, hogy a betegeket speciálisan képzett orvosok lássák el és rendszeres gondozásuk centrumokban, illetve szakambulanciákon történjen. Magyarországon a DEOEC III. sz. Belgyógyászati Klinikája gondozza és követi a legtöbb myositises beteget; eddig több, mint 300 beteg myositise került felismerésre, amely nemzetközi viszonylatban is tekintélyesnek számít. Munkánkban arra törekedtünk, hogy elemzéseink révén olyan következtetéseket tudjunk levonni, amelyek a mindennapi klinikai gyakorlatban is felhasználhatók.

A betegség kórlefolyását tanulmányozva azt tapasztaltuk, hogy a myositis jelentkezése betegeinkben **őszi szezonalitást mutat**. A monofázisos és polifázisos kórlefolyás közel azonos arányban volt megfigyelhető; relapszus legnagyobb valószínűséggel az első két éven belül lépett fel. **Betegeink túlélési valószínűsége a nemzetközi adatokkal összevetve is igen kedvező, ám a szisztémás manifesztációk jelentős mértékben befolyásolták a mortalitást.** A juvenilis myositises betegek kórlefolyása hasonlatos volt a felnőttekéhez, itt is az esetek mintegy felében jelentkezett a kórkép polifázisos formában. Tumorhoz-asszociált myositis sajnos a dermatomyositises betegek akár egyötödében is előfordulhat, ezért a diagnózis felállításakor a tumorkutatás elvégzése mindenképpen indokolt.

A mozgásszervi betegek gondozásában az eredményes kezelés mellett igen fontos szempont a funkcionális képességek és az életminőség lehetőleg minél teljesebb megőrzése. A betegség hosszú távú funkcionális kimenetelét vizsgálva azt találtuk, hogy **a betegek jelentős részében még inaktív stádiumban is valamilyen szinten korlátozott a mindennapi tevékenység ellátása.** Polifázisos és krónikus formában zajló betegség esetén a hosszú távú funkcionális kimenetel rosszabb, mint a monofázisos kórlefolyás esetén. **Az életminőség hosszú távon is több aspektusában kedvezőtlenebb az egészséges populációhoz képest,** azonban az egyes klinikopathológiai alcsoportok és kórlefolyástípusok tekintetében nem volt különbség a betegek között. Bár a túlélést tekintve a myositisek prognózisa kedvező, a betegség és a kezelés, illetve ezek szövődményei hosszú távú hatással bírnak az IIM-ban szenvedők életére.

## SUMMARY

The heterogenous group of idiopathic inflammatory myositis consists of systemic autoimmune diseases, which are characterised by the progressive weakness of the proximal muscles. As these are rare disorders, it is very important to manage patients in specialised centres. The 3<sup>rd</sup> Department of Internal Medicine, University of Debrecen is the largest centre for patients with idiopathic inflammatory myositis in Hungary. Until now, more than 300 patients has been diagnosed and followed up regularly.

We evaluated our long-term clinical experience. Concerning on the clinical course, we found that myositis followed a seasonal pattern in our patients, as myositis tended to occur in autumn. The monophasic and the polyphasic course affected the same proportion of patients. Relapses occurred mostly in the first 24 months of the disease. The survival probability was quite favorable compared to the literature data. On the other hand, the systemic manifestations, mainly pulmonary and cardiac involvement influenced the prognosis. Juvenile patients have similar disease course to the adult patients. Cancer-associated myositis occurred in the one fifth of the dermatomyositis patients. It is very important to screen for malignancy in them, mainly when the clinical picture seems atypical.

In patients with musculoskeletal diseases, the management should include not only the appropriate treatment of the disease, but the prevention of decrease in functional disability and worsening the quality of life. Considering on the long-term functional outcome, majority of myositis patients have limitations in some extent in performing activities of everyday life, even if they are in remission. Functional outcome of patients with polyphasic and chronic disease course is considerably worse than patients with the monophasic form of the disease. In terms of quality of life, significant differences from population norms were shown in many aspects of quality of life. There were no differences in the quality of life among patients according to clinicopathological subset or disease course. Although mortality of our cohort was favourable, myositis continues to have a great impact on life both in medium- and long-term.

## IRODALOMJEGYZÉK

### Hivatkozott közlemények jegyzéke

1. Adams EM, Plotz PH. The treatment of myositis. How to approach resistant disease. *Rheum Dis Clin North Am.* 1995, 21: 179-202.
2. Ang P, Sugeng MW, Chua SH. Classical and amyopathic dermatomyositis seen at the National Skin Centre of Singapore: a 3-year retrospective review of their clinical characteristics and association with malignancy. *Ann Acad Med Singapore.* 2000, 29: 219-23.
3. Arahata K, Engel AG. Monoclonal antibody analysis of mononuclear cells in myopathies. I: quantification of subsets according to diagnosis and sites of accumulation and demonstration and counts of muscle fibers invaded by T cells. *Ann Neurol.* 1984, 16: 193-208.
4. Arnett FC, Edworthy SM, Bloch DA, McShane DJ, Fries FJ, Cooper NS, Healey LA, Kaplan SR, Liang MH, Luthra HS. The American Rheumatism Association 1987 revised criteria for the classification of rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum.* 1988, 31: 315-24.
5. Arnett FC, Targoff IN, Mimori T, Goldstein R, Warner NB, Reveille JD. Interrelationship of major histocompatibility complex class II alleles and autoantibodies in four ethnic groups with various forms of myositis. *Arthritis Rheum.* 1996, 39: 1507-18.
6. Bartoccioni E, Gallucci S, Scuderi F, Ricci E, Servidei S, Broccolini A, Tonali P. MHC class I, MHC class II and intercellular adhesion molecule-1 (ICAM-1) expression in inflammatory myopathies. *Clin Exp Immunol.* 1994, 95: 166-72.
7. Basset-Seguín N, Roujeau JC, Geradi R. Prognostic factors and predictive signs of malignancy in adult dermatomyositis. A study of 32 cases. *Arch. Dermatol.* 1990, 126: 633-7.
8. Behrens L, Bender A, Johnson MA, Hohlfeld R. Cytotoxic mechanisms in idiopathic inflammatory myopathies. Co-expression of Fas and protective Bcl-2 in muscle fibers and inflammatory cells. *Brain.* 1997, 120: 929-38.
9. Benbassat J, Geffel D, Zlotnick A. Epidemiology of polymyositis-dermatomyositis in Israel, 1960-76. *Isr J Med Sci.* 1980, 16: 197-200.
10. Benbassat J, Geffel D, Larholt K, Sukenik S, Morgenstern U, Zlotnick A. Prognostic factors in polymyositis/dermatomyositis: a computer-assisted analysis of 92 cases. *Arthritis Rheum.* 1985, 28: 49-55.
11. Benveniste O, Cherin P, Maisonnobe T, Merat R, Chosidow O, Mouthon L, Guillevin L, Flahault A, Burland M-C, Klatzmann D, Herson S, Boyer O. Severe perturbations of the blood T cell repertoire in polymyositis, but not dermatomyositis patients. *J Immunol.* 2001, 167: 3521-29.
12. Bohan A, Peter JB. Polymyositis and dermatomyositis. Part 1 and 2. *N Eng J Med.* 1975, 292: 344-407, 403-407.
13. Bronner IM, Linsen WHJP, van der Meulen MFG, Hoogendijk JE, de Visser M. Polymyositis. An ongoing discussion about a disease entity. *Arch Neurol.* 2004, 61: 132-5.
14. Brouwer R, Hengstman GJD, Egberts WV, Ehrfeld H, Bozic B, Ghirardello A, Grondal G, Hietarinta M, Isenberg D, Kalden JR, Lundberg I, Moutsopoulos H, Roux-Lombard P, Vencovsky J, Wikman A, Seelig HP, van Engelen BGM, van Venrooij WJ. Autoantibody profiles in the sera of European patients with myositis. *Ann Rheum Dis.* 2001, 60: 116-23.

15. Buchbinder R, Forbes A, Hall S, Dennett X, Giles G. Incidence of malignant disease in biopsy-proven inflammatory myopathy. A population-based cohort study. *Ann Intern Med.* 2001, 134: 1087-95.
16. Callen JP. Dermatomyositis. *Lancet.* 2000, 355: 53-7.
17. Cambridge G, Ovadia E, Isenberg DA, Dubowitz V, Sperling J, Sperling R. Juvenile dermatomyositis: serial studies of circulating autoantibodies to a 56kD nuclear protein. *Clin Exp Rheumatol.* 1994, 12: 451-7.
18. Chevrel G, Calvet A, Belin V, Miossec P. Dermatomyositis associated with the presence of parvovirus B19 DNA in muscle. *Rheumatology.* 2000, 39: 1037-9.
19. Chou S. Myxovirus like structure in a case of human chronic polymyositis. *Science.* 1967, 158: 1453-5.
20. Choy EHS, Isenberg DA. Treatment of dermatomyositis and polymyositis. *Rheumatology.* 2002, 41: 7-13.
21. Christensen E, Levinson H. Chronic polymyositis. *Acta Psychiat Neurol.* 1950, 125: 137-52.
22. Christensen ML, Pachman LM, Schneiderman R, Pate DC, Friedman JM. Prevalence of Coxsackie B virus antibodies in patients with juvenile dermatomyositis. *Arthritis and Rheum.* 1986, 29: 1365-70.
23. 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: 1218-24.
24. Confalonieri P, Bernasconi P, Megna P, Galbiati S, Cornelio F, Mantegazza R. Increased expression of beta-chemokines in muscle of patients with inflammatory myopathies. *J Neuropathol Exp Neurol.* 2000, 59: 164-9.
25. Cronin ME, Plotz PH. Idiopathic inflammatory myopathies. *Rheum Dis Clin North Am.* 1990, 16: 655-65.
26. Crowson AN, Magro CM. The role of microvascular injury in the pathogenesis of cutaneous lesions of dermatomyositis. *Hum Pathol.* 1996, 27: 15-9.
27. Crowson AN, Magro CM, Dawood MR. A casual role for parvovirus B19 infection in adult dermatomyositis and other autoimmune syndromes. *J Cutan Pathol.* 2000, 27: 505-15.
28. Czimbalmos A, Nagy Z, Varga Z, Huszti P. Páciens megelégedettségi vizsgálat SF-36 kérdőívvel, a magyarországi normál értékek meghatározása. *Népegészségügy.* 1999, 1: 4-19.
29. Czirják L, Zibotics H, Pfund Z, Gáti I, Varjú C, Komócsi A, Kumánovics G. Klinikai manifesztációk vizsgálata gyulladásoos myopathiákban. *Magyar Reumatológia.* 2000, 41: 211-15.
30. Dalakas MC. Polymyositis, dermatomyositis and inclusion-body myositis. *N Eng J Med.* 1991, 325: 1487-98.
31. Dalakas MC. Molecular immunology and genetics of inflammatory muscle diseases. *Arch Neurol.* 1998, 54: 1509-12.
32. Dalakas MC. The molecular and cellular pathology of inflammatory muscle diseases. *Curr Opin Pharmacol.* 2001, 1: 300-6.
33. Dalakas MC. Progress in inflammatory myopathies: good but not good enough. *J Neurol Neurosurg Psychiatry.* 2001, 70: 569-73.
34. Dalakas MC, Karpati G. Inflammatory myopathies. In: Karpati G, Hilton-Jones D, Griggs RC, eds. *Disorders of voluntary muscle.* Cambridge: Cambridge University Press. 2001, 349-73.
35. Dalakas MC, Hohlfeld R. Polymyositis and dermatomyositis. *Lancet.* 2003, 362: 971-82.

36. Dankó K, Csipó I, Dévényi K, Szegedi Gy. Anti-Jo-1 autoantitest jelenléte polymyositises/dermatomyositises betegek szérumban. *Magy Belorv Arch.* 1994, 4: 297-9.
37. Dankó K, Aleksza M, Gergely P, Antal-Szalmás P, Szegedi A, Szegedi G. Altered cytokine expression of whole blood T helper and T cytotoxic lymphocytes of patients with polymyositis/dermatomyositis. *Ann Rheum Dis.* 2002, 61(S1): 318.
38. Darin N, Tulinius M. Neuromuscular disorders in the childhood: a descriptive epidemiological study from western Sweden. *Neuromusc Disord.* 2000, 10: 1-9.
39. De Bleecker JL, Meire VI, Declercq W, Van Aken EH. Immunolocalization of tumor necrosis factor-alpha and its receptors in inflammatory myopathies. *Neuromuscular Disorders.* 1999, 9: 239-46.
40. De Vere R, Bradley WG. Polymyositis: its presentation, morbidity and mortality. *Brain.* 1975, 98: 637-66.
41. Drouet B, Le Loet X, Vittecoq O, Nouvet G, Genevois A, Lauret P, Tron P, Menard JF, Chernichow P, Muir JF, Mallet E. A study of long-term survival, functional outcome and quality of life in patients with polymyositis and dermatomyositis. *Rev Rhum Engl Ed.* 1996, 63: 321-30.
42. Escalante A, Miller L, Beardmore TD. Resistive exercise in the rehabilitation of polymyositis/dermatomyositis. *J Rheumatol.* 1993, 20: 1340-4.
43. Fahti M, Dastmalchi M, Rasmussen E, Lundberg IE, Tornling G. Interstitial lung disease, a common manifestation of newly diagnosed polymyositis and dermatomyositis. *Ann Rheum Dis.* 2004, 63: 297-301.
44. Fedczyna TO, Lutz J, Pachman LP. Expression of TNF $\alpha$  by muscle fibers in biopsies from children with untreated juvenile dermatomyositis: association with the TNF $\alpha$ -308A allele. *Clinical Immunology.* 2001, 100: 236-9.
45. Feldman BM, Reichlin M, Laxer RM, Targoff IN, Stein LD, Silverman ED. Clinical significance of specific autoantibodies in juvenile dermatomyositis. *J Rheum.* 1996, 23: 1794-7.
46. Fisler ER, Liang MG, Fuhlbrigge RC, Yalcindag A, Sundel RP. Aggressive management of juvenile dermatomyositis results in improved outcome and decreased incidence of calcinosis. *J Am Acad Dermatol.* 2002, 47: 505-11.
47. Fox SA, Finklestone E, Robbins PD, Mastaglia FL, Swanson NR. Search for persistent enterovirus infection of muscle in inflammatory myopathies. *J Neurol Sci.* 1994, 125: 70-6.
48. Friedman JM, Pachman LM, Maryjowski ML, Jonasson O, Battles ND, Crowe WE, Fink CW, Hanson V, Levinson JE, Spencer CH, Sullivan DB. Immunogenetic studies of juvenile dermatomyositis: HLA antigens in patients and their families. *Tissue Antigens.* 1983, 21: 45-9.
49. Fries JF, Spitz P, Kraines G, Holman H. Measurement of patient outcome in arthritis. *Arthritis Rheum.* 1980, 23: 137-45.
50. Fries JF, Spitz PW, Young DY. The dimensions of health outcomes: the health assessment questionnaire, disability and pain scales. *J Rheumatol.* 1982, 9: 789-93.
51. Fujita J, Tokuda M, Bandoh S, Yang Y, Fukunaga Y, Hojo S, Ueda Y, Dobashi N, Dohmoto K, Ishida T, Takahara J. Primary lung cancer associated with polymyositis/dermatomyositis, with a review of the literature. *Rheumatol Int.* 2001, 20: 81-4.
52. Furuya T, Hakoda M, Higami K, Ueda H, Tsuchiya N, Tokunaga K, Kamatani N, Kashiwazaki S. Association of HLA class I and class II alleles with myositis in Japanese patients. *J Rheumatol.* 1998, 25: 1109-4.

53. Garcia-De IT, Ramirez-Casillas A, Hernandez-Vazquez L. Acute familial myositis with a common autoimmune response. *Arthritis Rheum.* 1991, 34: 744-50.
54. Garrett AM, Ruta DA, Abdalla MI, Buckingham JK, Russel IT. The SF-36 health survey questionnaire: an outcome measure suitable for routine use within the NHS. *Br J Med.* 1993, 306: 1440-4.
55. Garton MJ, Isenberg DA. Clinical features of lupus myositis versus idiopathic myositis: a review of 30 cases. *Br J Rheumatol.* 1997, 36: 1067-74.
56. Ginn LR, Lin JP, Plotz PH, Bale SJ, Wilder RL, Mbauya A, Miller FW. Familial autoimmunity in pedigrees of idiopathic inflammatory myopathy patients suggests common genetic risk factors for many autoimmune diseases. *Arthritis Rheum.* 1998, 41: 400-5.
57. Goebels N, Michaelis D, Engelhardt M, Huber S, Bender A, Pongratz D., Johnson MA, Wekerle H, Tschopp J, Jenne D, Hohlfeld R. Differential expression of perforin in muscle-infiltrating T-cells in polymyositis and dermatomyositis. *J Clin Invest.* 1996, 97: 2905-10.
58. Harris-Love MO. Physical activity and disablement in the idiopathic inflammatory myopathies. *Curr Opin Rheumatol.* 2003, 15: 679-90.
59. Hausmanowa-Petrusewicz I, Kowalska-Oledzka E, Miller FW, Jarzabek-Chorzelska M, Targoff IN, Blaszczyk-Kostanecka M, Jablonska S. Clinical, serologic, and immunogenetic features in Polish patients with idiopathic inflammatory myopathies. *Arthritis Rheum.* 1997, 40: 1257-66.
60. Hengstman GJD, van Venrooij WJ, Vencovsky J, Moutsopoulos HM, van Engelen BGM. The relative prevalence of dermatomyositis and polymyositis in Europe exhibits a latitudinal gradient. *Ann Rheum Dis.* 2000, 59: 141-2.
61. Hennekam RC, Hiemstra I, Jennekens FG, Kuis W. Juvenile dermatomyositis in first cousins. (letter) *N Engl J Med.* 1990, 323: 199.
62. Henriksson KG, Lindvall B. Polymyositis and dermatomyositis: diagnosis, treatment and prognosis. *Prog Neurobiol.* 1990, 35: 181-93.
63. Hicks JM. Rehabilitating patients with idiopathic inflammatory myopathy. *J Musculoskeletal Med.* 1995, 4: 41-54.
64. Hill CL, Zhang Y, Sigurgeirsson B, Pukkala E, Mellemkjaer L, Airio A, Evans SR, Felson DT. Frequency of specific cancer types in dermatomyositis and polymyositis: a population-based study. *Lancet.* 2001, 357: 96-100.
65. Hochberg MC, Lopez AD, Gittelsohn AM. Mortality from polymyositis and dermatomyositis in the United States, 1968-1978. *Arthritis Rheum.* 1983, 26: 1465-71.
66. Hochberg MC, Feldman D, Stevens MB, Arnett FC, Reichlin M. Antibody to Jo-1 in polymyositis/dermatomyositis: association with interstitial pulmonary disease. *J Rheumatol.* 1984, 11: 663-5.
67. Hochberg MC, Feldman D, Stevens MB. Adult onset polymyositis-dermatomyositis: an analysis of clinical and laboratory features and survival in 76 patients, with a review of the literature. *Semin Arthritis Rheum.* 1986, 3: 168-78.
68. Hochberg MC. Epidemiology of polymyositis/dermatomyositis. *Mount Sinai J. Med.* 1988, 55: 447-52.
69. Hohlfeld R, Engel AG, Goebels N, Behrens L. Cellular immune mechanisms in inflammatory myopathies. *Curr Opin Rheumatol.* 1997, 9: 520-6.
70. Hollar CB, Jorizzo JL. Topical tacrolimus 0.1% ointment for refractory skin disease in dermatomyositis: a pilot study. *J Dermatol Treat.* 2004, 15: 35-9.
71. Howard OM, Dong HF, Yang D, Raben N, Nagaraju K, Rosen A, Casciola-Rosen A, Hartlein M, Kron M, Yiadom K, Dwivedi S, Plotz PH, Oppenheim JJ. Histidyl-tRNA synthetase and asparaginyl-tRNA synthetase, autoantigens in myositis, activate

- chemokine receptors on T lymphocytes and immature dendritic cells. *J Exp Med.* 2002, 196: 781-791.
72. Huber AM, Lang B, Leblanc CMA, Birdi N, Bolaria RK, Malleson P, MacNeil I, Momy JA, Avery G, Feldman BM. Medium- and long-term functional outcomes in a multicenter cohort of children with juvenile dermatomyositis. *Arthritis Rheum.* 2000, 43: 541-9.
  73. Hunger RE, Durr C, Brands CU. Cutaneous leukocytoclastic vasculitis in dermatomyositis suggests malignancy. *Dermatology.* 2001, 202: 123-26.
  74. Ionnau Y, Sultan S, Isenberg DA. Myositis overlap syndromes. *Curr Opin Rheumatol.* 1999, 11: 468-74.
  75. Jablonska S, Blaszczyk M. Scleromyositis: A scleroderma/polymyositis overlap syndrome. *Clin Rheumatol.* 1998, 17: 465-7.
  76. Joffe MM, Love LA, Leff RL, Fraser DD, Targoff IN, Hicks JE, Plotz PH, Miller FW. Drug therapy of the idiopathic inflammatory myopathies: predictors of response to prednisone, azathioprine, and methotrexate and a comparison of their efficacy. *Am J Med.* 1993, 94: 379-87.
  77. Kalvidouris AE, Plotkin Z. Synergistic cytotoxic effect of interferon-gamma and tumour necrosis factor-alpha on cultured human muscle cells. *J Rheumatol.* 1995, 322: 1698-703.
  78. Kankeleit H. Über primäre nichteitrige polymyositis. *Dtsch Arch Klin Med.* 1916, 120: 335-49.
  79. Kendall FP, McCreary EK, Povance PG. In *Muscles: Testing and function.* Baltimore, Williams and Wilkins, 1993.
  80. Koh ET, Seow A, Ong B, Ratnagopal P, Tjia H, Chng HH. Adult onset polymyositis/dermatomyositis: clinical and laboratory features and treatment response in 75 patients. *Ann Rheum Dis.* 1993, 52: 857-61.
  81. Kovacs SO, Kovacs SC. Dermatomyositis. *J Am Acad.* 1998, 39: 899-920.
  82. Kuru S, Inukai A, Liang Y, Doyu M, Takano A, Sobue G. Tumor necrosis factor- $\alpha$  expression in muscles of polymyositis and dermatomyositis. *Acta Neuropathol.* 2000, 99: 585-8.
  83. Lambie JA, Duff IF. Familial occurrence of dermatomyositis case reports and a family survey. *Ann Intern Med.* 1963, 59: 839-47.
  84. Leff RL, Burgess SH, Miller FW, Love LA, Targoff IN, Dalakas MC, Joffe MM, Plotz PH. Distinct seasonal patterns in the onset of adult idiopathic inflammatory myopathy patients with anti-Jo-1 and anti-signal recognition particle autoantibodies. *Arthritis Rheum.* 1991, 34: 1390-6.
  85. Love LA, Leff RL, Frase DD, Targoff IN, Dalakas M, Plotz PH, Miller FW. A new approach to the classification of idiopathic inflammatory myopathy: myositis-specific autoantibodies define useful homogenous patients groups. *Medicine (Baltimore).* 1991, 70: 360-74.
  86. Lundberg IE, Ulfgren A-K, Nyberg P, Andersson U, Klareskog L. Cytokine production in muscle tissue of patients with idiopathic inflammatory myopathies. *Arthritis Rheum.* 1997, 40: 865-74.
  87. Lundberg IE, Nyberg P. New developments in the role of cytokines and chemokines in inflammatory myopathies. *Curr Opin Rheumatol.* 1998, 10: 521-9.
  88. Lundberg IE. The role of cytokines, chemokines, and adhesion molecules in the pathogenesis of in the idiopathic inflammatory myopathies. *Curr Rheumatol Rep.* 2000, 2: 216-24.
  89. Lundberg I, Churg YL. Treatment and investigations of idiopathic inflammatory myopathies. *Rheumatology.* 2000, 39: 7-17.

90. Marguerie C, Bunn CC, Copier J, Bernstein RM, Gilroy JM, Black CM, So AK, Walport MJ. The clinical and immunogenetic features of patients with autoantibodies to the nucleolar antigen PM-Scl. *Medicine (Baltimore)*. 1992, 71: 327-36.
91. Marie I, Hatron P-Y, Hachulla E, Wallaert B, Michon-Pasturel U, Devulder B. Pulmonary involvement in polymyositis and dermatomyositis. *J Rheumatol*. 1998, 25: 1336-43.
92. Marie I, Hachulla E, Hatron P-Y, Hellot M-F, Levesque H, Devulder B, Courtois H. Polymyositis and dermatomyositis: short term and long term outcome, and predictive factors of prognosis. *J Rheumatol*. 2001, 28: 2230-7.
93. Marie I, Hachulla E, Cherin P, Dominique S, Hatron Y-P, Hellot M-F, Devulder B, Herson S, Levesque H, Courtois H. Interstitial lung disease in polymyositis and dermatomyositis. *Arthritis Rheum*. 2002, 47: 614-22.
94. Marschalkó M, Pónyai G, Ablonczy É, Horváth A. Dermatomyositis: klinikai megfigyelések 34 betegen. *Orv Hetil*. 2000, 141: 225-9.
95. Massa M, Costouros N, Mazzoli F, De Benedetti F, La Cava A, Le T, De Kleer I, Ravelli A, Liotta M, Roord S, Berry C, Pachman LM, Martini A, Albani S. Self epitopes shared between human skeletal myosin and *Streptococcus pyogenes* M5 protein are targets of immune responses in active juvenile dermatomyositis. *Arthritis Rheum*. 2002, 46: 1526-33.
96. Mastaglia FL, Phillips BA. Idiopathic inflammatory myopathies: epidemiology, classification and diagnostic criteria. *Rheum Dis Clin North Am*. 2002, 28: 1-20.
97. Mathews MB, Bernstein RM. Myositis autoantibody inhibits histidyl-tRNA synthetase: a model for autoimmunity. *Nature*. 1983, 304: 177-9.
98. Maugars YM, Berthelot J-MM, Abbas AA, Mussini J-MB, Nguyen J-MD, Prost AM. Long-term prognosis of 69 patients with dermatomyositis or polymyositis. *Clin Exp Rheumatol*. 1996, 14: 263-74.
99. Medsger TA, Dawson WN, Masi AT. The epidemiology of polymyositis. *Am J Med*. 1970, 48: 715-23.
100. Medsger TA, Robinson H, Masi AT. Factors affecting survivorship in polymyositis. A life-table study of 124 patients. *Arthritis Rheum*. 1971, 14: 249-58.
101. Megens-de Letter CJ, Visser LH, van Doorn PA, Savelkoul HFJ. Cytokines in the muscle tissue of idiopathic inflammatory myopathies: implications for immunopathogenesis and therapy. *Eur Cytokine Network*. 1999, 10: 471-8.
102. van der Meulen MFG, Bronner IM, Hoogendijk JE, Burger H, van Venrooij WJ, Voskoyl AE, Dinant HJ, Linssen WHJP, Wokke JHJ, de Visser M. Polymyositis. An overdiagnosed entity. *Neurology*. 2003, 61: 216-21.
103. Mierau R, Dick T, Bartz-Bazzenala P, Keller E, Albert ED, Genth E. Strong association of dermatomyositis-specific Mi-2 autoantibodies with a triptophan at position 9 of the HLA-DR beta chain. *Arthritis Rheum*. 1996, 39: 868-76.
104. Miller FW. Humoral immunity and immunogenetics in the idiopathic inflammatory myopathies. *Curr Opin Rheumatol*. 1991, 3: 902-10.
105. Miller FW. Myositis-specific autoantibodies. Touchstones for understanding the inflammatory myopathies. *JAMA*. 1993, 270: 1846-9.
106. Miller FW, Rider LG, Chung Y-L, Cooper R, Danko K, Farewell V, Lundberg I, Morrison C, Oakley L, Oakley I, Pilkington C, Vencovsky J, Vincent K, Scott DL, Isenberg DA, for the International Myositis Outcome Assessment Collaborative Study Group. Proposed preliminary core set measures for disease outcome assessment in adult and juvenile idiopathic inflammatory myopathies. *Rheumatology*. 2001, 40: 1262-73.

107. Miller FW, Rider LG, Plotz PH, Rutkove SB, Pestronk A, Wortmann RL, Lundberg IE, Argov Z, Isenberg DA, Lacomis D, Oddis CV. Polymyositis: an overdiagnosed entity. (letter) *Neurology*. 2004, 63: 402.
108. Miller T, Al-Lozi MT, Lopate G, Pestronk A. Myopathy with antibodies to the signal recognition particle: clinical and pathological features. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2002, 73: 420-8.
109. Miró O, Laguno M, Grau JM. Survival of patients with polymyositis/dermatomyositis and pulmonary involvement. (letter) *J Rheumatol*. 1999, 26: 1852-3.
110. Mody GM, Cassim B. Rheumatologic manifestations of malignancy. *Curr Opin Rheumatol*. 1997, 9: 75-9.
111. Montecucco C, Ravelli A, Caporali R, Viola S, De Gennaro F, Albani S, Martini A. Autoantibodies in juvenile dermatomyositis. *Clin Exp Rheumatol*. 1990, 8: 193-6.
112. Mozaffar T, Pestronk A. Myopathy with anti-Jo-1 antibodies: pathology in perimysium and neighbouring muscle fibers. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2000, 68: 472-8.
113. Nagaraju K, Casciola-Rosen L, Rosen A, Thompson C, Loeffler L, Parker T, Danning C, Rochon PJ, Gillespie J, Plotz P. The inhibition of apoptosis in myositis and in normal muscle cells. *J Immunol*. 2000, 164: 5459-65.
114. Nagaraju K, Raben N, Loeffler L, Parker T, Rochon PJ, Lee E, Danning C, Wada R, Thompson C, Bahtiyar G, Craft J, van Huijsduijnen RH, Plotz P. Conditional up-regulation of MHC class I in skeletal muscle leads to self-sustaining autoimmune myositis and myositis-specific autoantibodies. *PNAS*. 2000, 97: 9209-14.
115. Naschitz JE, Rosner I, Rozenbaum M, Zuckerman E, Yeshurun D. Rheumatic syndromes: clues to occult neoplasia. *Semin Arthritis Rheum*. 1999, 29: 43-55.
116. Natrass FJ. Recovery from muscular dystrophy. *Brain*. 1954, 77: 549-570.
117. Nishio J, Suzuki M, Miyasaka N, Kohsaka H. Clonal biases of peripheral CD8 T cell repertoire directly reflect local inflammation in polymyositis. *J Immunol*. 2001, 167: 4051-8.
118. Oddis CV, Conte CG, Steen VD, Medsger TA. Incidence of polymyositis-dermatomyositis: a 20 year study of hospital diagnosed cases in Allegheny county, PA 1963-1982. *J Rheumatol*. 1990, 17: 1327-34.
119. Oddis CV, Okano Y, Rudert WA, Trucco M, Duquesnoy RJ, Medsger Jr TA. Serum autoantibody to the nucleolar antigen PM-Scl. Clinical and immunogenetic associations. *Arthritis Rheum*. 1992, 35: 1211-7.
120. Oddis CV. Current approach to the treatment of polymyositis and dermatomyositis. *Curr Opin Rheumatol*. 2000, 12: 492-7.
121. Okada S, Weatherhead E, Targoff IN, Wesley L, Miller FW. Global surface ultraviolet radiation intensity may modulate the clinical and immunologic expression of autoimmune muscle disease. *Arthritis Rheum*. 2003, 48: 2285-93.
122. Pachman LM, Hayford JR, Chung A, Daugherty CA, Pallansch MA, Fink CW, Gewanter HL, Jerath R, Lang BA, Sinacore J, Szer IS, Dyer AD, Hochberg MC. Juvenile dermatomyositis at diagnosis: clinical characteristics of 79 children. *J Rheumatol*. 1998, 25: 1198-204.
123. Pachman LM, Liotta-Davis MR, Hong DK, Randall Kinsella T, Mendez EP, Kinder JM, Chen EH. TNF- $\alpha$ -308A allele in juvenile dermatomyositis. *Arthritis Rheum*. 2000, 43: 2368-27.
124. Pachman LM. Juvenile dermatomyositis: immunogenetics, pathophysiology, and disease expression. *Rheum Dis Clin North Am*. 2002, 28: 579-92.

125. Parodi A, Caproni M, Marzano AV, De Simone C, La Placa M, Quaglino P, Veller Fornasa C, Zane C, Vaccaro M, Papini M, Fabbri P, Rebori A. Dermatomyositis in 132 patients with different clinical subtypes: cutaneous signs, constitutional symptoms and circulating antibodies. *Acta Derm Venereol.* 2002, 82: 48-51.
126. Patrick M, Buchbinder R, Jolley D, Dennett X, Buchanan R. Incidence of inflammatory myopathies in Victoria, Australia, and evidence of spatial clustering. *J Rheumatol.* 1999, 26: 1094-100.
127. Peloro TM, Miller III OF, Hahn TF, Newman ED. Juvenile dermatomyositis: A retrospective review of a 30-year experience. *J Am Acad Dermatol.* 2001, 45: 28-34.
128. Phillips BA, Zilko PJ, Garlepp MJ, Mastaglia FL. Frequency relapses in patients with polymyositis and dermatomyositis. *Muscle Nerve.* 1998, 21: 1668-72.
129. Phillips BA, Zilko PJ, Garlepp MJ, Mastaglia FL. Seasonal occurrence of relapses in inflammatory myopathies: a preliminary study. *J Neurol.* 2002, 249: 441-4.
130. Plamondon S, Dent PB, Reed AM. Familial dermatomyositis. *J Rheumatol.* 1999, 26: 2691-2.
131. Plotz PH. The autoantibody repertoire: searching for order. *Nat Rev Immunol.* 2003, 3: 73-8.
132. Potain CE. Morve chronique de forme anormale. *Bull Soc Hop Paris.* 1875, 12: 314.
133. Reed AM, Pachman L, Ober C. Molecular genetic studies of major histocompatibility complex genes in children with juvenile dermatomyositis: increased risk associated with HLA-DQA1\*501. *Hum Immunol.* 1991, 32: 235-40.
134. Rider LG, Miller FW. New perspectives on the idiopathic inflammatory myopathies of childhood. *Curr Opin Rheumatol.* 1994, 6: 575-82.
135. Rider LG. Assessment of disease activity and its sequelae in children and adults with myositis. *Curr Opin Rheumatol.* 1996, 8: 495-506.
136. Rider LG, Miller F.W. Classification and treatment of the juvenile idiopathic inflammatory myopathies. *Rheum Dis Clin North Am.* 1997, 23: 619-55.
137. Rider LG, Gurley LC, Pandey JP, Garcia de la Torre I, Kalavidouris AE, O'Hanlon TP, Love LA, Hennekam LC, Baumbach LL, Neville HE, Garcia CA, Klingman J, Gibbs M, Weisman MH, Targoff IN, Miller FW. Clinical, serologic and immunogenetic features of familial idiopathic inflammatory myopathy. *Arthritis Rheum.* 1998, 41: 710-9.
138. Rider LG, Shamim E, Okada S, Pandey JG, Targoff IN, O'Hanlon TP, Kim HA, Lim YS, Han H, Song YW, Miller FW. Genetic risk and protective factors for idiopathic inflammatory myopathy in Koreans and American whites: a tale of two loci. *Arthritis Rheum.* 1999, 42: 1285-90.
139. Rider LG, Miller FW. Idiopathic inflammatory muscle disease: clinical aspects. In: *Baillière's Clinical Rheumatology.* 2000, 14: 37-54.
140. Rider LG, Giannini EH, Brunner HI, Ruperto N, James-Newton L, Reed AM, Lachebruch PA, Miller FW, for the International Myositis Assessment and Clinical Studies Group. International Consensus on preliminary definitions of improvement in adult and juvenile myositis. *Arthritis Rheum.* 2004, 50: 2281-90.
141. Ringel SP, Forstot JZ, Tam EM, Wehling C, Griggs RC, Butcher D. Sjogren's syndrome and polymyositis or dermatomyositis. *Arch Neurol.* 1982, 39: 157-63.
142. Rojkovich B, Poór G, Gergely P. A fizikai aktivitás mérése és összefüggése a reumatoid arthritis gyulladáásával és az ízületi destrukcióval. *Magyar Rheumatológia.* 1997, 38: 23-30.
143. Rose AL, Walton JN. Polymyositis: a survey of 89 cases with particular reference to treatment and prognosis. *Brain.* 1966, 89: 747-68.

144. Rosenberg NL, Rotbart HA, Abzug MJ, Ringel SP, Levin MJ. Evidence for a novel picornavirus in human dermatomyositis. *Ann Neurol.* 1989, 26: 204-9.
145. Saito M, Higuchi I, Saito A, Izumo S, Usuku K, Bangham CRM, Osame M. Molecular analysis of T cell clonotypes in muscle-infiltrating lymphocytes from patients with human T lymphotropic virus type 1 polymyositis. *JID.* 2002, 186: 1231-41.
146. Santmyire-Rosenberger B, Dugan EM. Skin involvement in dermatomyositis. *Curr Opin Rheumatol.* 2003, 15: 714-22.
147. Shamim EA, Miller FW. Familial autoimmunity and the idiopathic inflammatory myopathies. *Curr Rheumatol Rep.* 2000, 2: 201-11.
148. Shamim EA, Rider LG, Miller FW. Update on the genetics of the idiopathic inflammatory myopathies. *Curr Opin Rheumatol.* 2000, 12: 482-91.
149. Shamim EA, Rider LG, Pandey JP, O'Hanlon TP, Jara LJ, Samayoa EA, Burgos-Vargas R, Vazquez-Mellado J, Alcocer-Varela J, Salazar Paramo M, Kutzbach AG, Malley JD, Targoff IN, Garcia-De La Torre I, Miller FW. Differences in idiopathic inflammatory myopathy phenotypes and genotypes between mesoamerican mestizos and north american caucasians. *Arthritis Rheum.* 2002, 46: 1885-93.
150. Shehata R, al-Mayouf S, al-Dalaan A, al-Mazaid A, al-Balaa S, Bahabri S. Juvenile dermatomyositis: clinical profile and disease course in 25 patients. *Clin Exp Rheumatol.* 1999, 17: 115-8.
151. Shy GM, McEachern D. The clinical features and response to cortisone of menopausal muscular dystrophy. *J Neurol Neurosurg Psychiatry.* 1951, 14: 101-7.
152. Sinha AA, Lopez MT, McDevitt HO. Autoimmune diseases: the failure of self tolerance. *Science.* 1990, 248: 1380-8.
153. Sontheimer RD. Cutaneous features of classic dermatomyositis and amyopathic dermatomyositis. *Curr Opin Rheumatol.* 1999, 11: 475-82.
154. Sontheimer RD. Dermatomyositis: an overview of recent progress with emphasis on dermatologic aspects. *Dermatol Clin.* 2002, 20: 387-408.
155. Spiera R, Kagen L. Extramuscular manifestations in idiopathic inflammatory myopathies. *Curr Opin Rheumatol.* 1998, 10: 556-61.
156. Steiner WR. Dermatomyositis, with report a case which presented a rare muscle anomaly but once described in a man. *J Exp Med.* 1903, 6: 407-2.
157. Stertz G. Polymyositis. *Berl Klin Wochenschr.* 1916, 53: 489.
158. Stockton D, Doherty VR, Brewster DH. Risk of cancer in patients with dermatomyositis or polymyositis, and follow-up implications: a Scottish population-based cohort study. *Br J Cancer.* 2001, 85: 41-5.
159. Subcommittee for scleroderma criteria of the American Rheumatism Association Diagnostic and Therapeutic Criteria Committee. Preliminary criteria for the classification for systemic sclerosis (scleroderma). *Arthritis Rheum* 1980; 23:581-90.
160. Sultan SM, Ioannou Y, Moss K, Isenberg DA. Outcome in patients with idiopathic inflammatory myositis: morbidity and mortality. *Rheumatology.* 2002, 41: 22-6.
161. Symmons DP, Sills JA, Davis SM. The incidence of juvenile dermatomyositis: results from a nation-wide study. *Br J Dermatol.* 1995, 34: 732-6.
162. Tabarki B, Ponsot G, Prieur AM, Tardieu M. Childhood dermatomyositis: clinical course of 36 patients with low dose of corticosteroids. *Europ J Pediatr Neurol.* 1998, 2: 205-11.
163. Tan EM, Cohen AS, Fries JF, Masi AT, McShane DJ, Rothfield NF, Shaller JG, Talal N, Winchester RJ. The 1982 revised criteria for the classification of SLE. *Arthritis Rheum.* 1982, 25: 1271-7.

164. Tanimoto K, Nakano K, Kano S, Mori S, Ueki H, Nishitani H, Sato T, Kiuchi T, Ohashi Y. Classification criteria for polymyositis and dermatomyositis. *J Rheumatol.* 1995, 22: 668-74.
165. Targoff IN, Johnson AE, Miller FW. Antibody to signal recognition particle in polymyositis. *Arthritis Rheum.* 1990, 33: 1360-70.
166. Targoff IN. Humoral immunity in polymyositis/dermatomyositis. *J Invest Dermatol.* 1993, 100: 116S-123S.
167. Targoff IN, Miller FW, Medsger TA, Oddis CV. Classification criteria for the idiopathic inflammatory myopathies. *Curr Opin Rheumatol.* 1997, 9: 527-35.
168. Targoff IN. Update on myositis-specific and myositis-associated autoantibodies. *Curr Opin Rheumatol.* 2000, 12: 475-81.
169. Teixeira A, Cherin P, Demoule A, Levy-Soussan M, Straus C, Verin E, Zelter M, Derenne J-P, Herson S, Similowski T. Diaphragmatic dysfunction in patients with idiopathic inflammatory myopathies. *Neuromuscul Disord.* 2005, 15: 32-9.
170. Tews DS, Goebel HH. Expression of cell adhesion molecules in inflammatory myopathies. *J Neuroimmunol.* 1995, 59: 185-94.
171. Tews DS, Goebel HH. Cytokine expression profile in idiopathic inflammatory myopathies. *J Neuropath Exp Neurol.* 1996, 55: 342-7.
172. Trapani S, Camiciottoli G, Vierucci A, Pistolesi M, Falcini F. Pulmonary involvement in juvenile dermatomyositis: a two-year longitudinal study. *Rheumatology.* 2001, 40: 216-20.
173. Unverreicht H. Polymyositis acuta progressiva [in German]. *Z Klin Med.* 1887, 12: 533-49.
174. Unverreicht H. Dermatomyositis acuta [in German]. *Dtsch Med Wochenschr.* 1891, 17: 41-4.
175. Venables PJW. Polymyositis-associated overlap syndromes. *Br J Rheum.* 1996, 35: 305-8.
176. Villalba L, Adams EM. Update on therapy for refractory dermatomyositis and polymyositis. *Curr Opin Rheumatol.* 1996, 8: 544-51.
177. Vincze G. Egészséggel kapcsolatos életminőség. In: Bevezetés a farmakoökonómiába. Vincze Z, Kaló Z, Bodrogi J, (szerk). *Medicina*, Budapest, 2001, 187-209.
178. Vitali C, Bombardieri S, Moutsopoulos M, Balestrieri G, Bencivelli W, Bernstein RM, Bjerrum KB, Braga S, Coll J, de Vita S. Preliminary criteria for the classification of Sjögren's syndrome: results of a prospective concerted action supported by the European Community. *Arthritis Rheum.* 1993, 36: 340-7.
179. Wagner E. Ein fall von acuter polymyositis [in German]. *Dtsch Arch Klin Med.* 1887, 40: 241-66.
180. Wakata N, Kurihara T, Saito E, Kinoshita M. Polymyositis and dermatomyositis associated with malignancy: a 30-year retrospective study. *Int J Dermatol.* 2002, 41: 729-34.
181. Walton JN, Adams RD. *Polymyositis*. Edinburgh, Scotland: E & S Livingstone Ltd, 1958.
182. Ware JE Jr, Sherbourne CD. The Medical Outcome Survey 36-item short form health survey (SF-36). A conceptual framework and item selection. *Med Care.* 1992, 30: 473-483.
183. Ware JE Jr, SF-36 manual and interpretation guide. New England Medical Center Hospitals, Boston, 1993.
184. Wedgewood RPJ, Cook CD, Cohen J. Dermatomyositis: report of 26 cases in children with a discussion of endocrine therapy. *Pediatrics.* 1953, 12: 447-66.

185. Weitoft T. Occurrence of polymyositis in the county of Gävleborg, Sweden. *Scand J Rheumatol.* 1997, 26: 104-6.
186. West JE, Reed AM. Analysis of HLA-DM polymorphism in juvenile dermatomyositis (JDM) patients. *Hum Immunol.* 1999, 60: 255-8.
187. Winkler K. Über die dermatomyositis. *Z Haut Geschlechtskr.* 1956, 19: 296-300.
188. Yazici Y, Kagen LJ. The association of malignancy with myositis. *Curr Opin Rheumatol.* 2000, 12: 498-500.
189. Yunis E, Samaha F. Inclusion body myositis. *Lab Invest.* 1971, 25: 240-8.
190. Zampieri S, Ghirardello A, Iaccarno L, Gambari PF, Doria A. Infections and polymyositis-dermatomyositis. In: Shoenfeld Y, Rose NR eds. *Infection and autoimmunity.* Amsterdam: Elsevier BV. 2004, 583-590.
191. Zantos D, Zhang Y, Felson D. The overall and temporal association of cancer with polymyositis and dermatomyositis. *J Rheumatol.* 1994, 21: 1855-9.

### **Az értekezés témakörében készült saját közlemények jegyzéke**

1. András C, **Ponyi A**, Constantin T, Csiki Z, Illés Á, Szegedi G, Dankó K. Myositisek tumorról történő társulása. Magyar Onkológia. 2002, 46: 253-259.
2. **Ponyi A**, Constantin T, Dankó K. Az anti-szintetáz szindróma. Magyar Immunológia. 2002, 1: 13-19.
3. Constantin T, **Ponyi A**, Garami M, Gergely L, Fekete G, Dankó K. A juvenilis dermatomyositis klinikai jellemzői. Orvosi Hetilap. 2003, 144: 1245-1250.
4. Dankó K, **Ponyi A**, Constantin T, Zeher M, Szegedi G. Tumorról asszociált myositis. Allergológia és Klinikai Immunológia. 2003, 6: 64-70.
5. Dankó K, **Ponyi A**, Constantin T, Borgulya G, Szegedi G. Long-term prognosis and survival of patients with idiopathic inflammatory myopathies. Medicine (Baltimore). 2004, 83: 35-42.  
**IF: 4.500 (2003)**
6. Constantin T, **Ponyi A**, Bense T, Sallai Á, Gergely L, Garami M, Fekete G, Dankó K. A juvenilis dermatomyositis klinikai sokszínűsége – esetismertetés és klinikai összefoglaló. Gyermekgyógyászat. 2004, 55: 65-73.
7. Tállai B, Morshed AS, Flaskó T, **Ponyi A**, Dankó K, Tóth Cs. Prostatacarcinomával társult akut dermatomyositis. Lege Artis Medicinae. 2004, 14: 139-142.
8. **Ponyi A**, Constantin T, Dankó K. Antiphospholipid and antisynthetase syndrome in a patient with polymyositis-rheumatoid arthritis overlap. Clin Rheumatol. 2004, 23: 371-372.  
**IF: 0.850 (2003)**
9. Vánca A, **Ponyi A**, Constantin T, Gergely L, Dankó K. Dermatomyositishez társuló, késői megjelenésű extranodalis follicularis lymphoma. Lege Artis Medicinae. 2004, 14: 489-493.
10. **Ponyi A**, Borgulya G, Constantin T, Vánca A, Gergely L, Dankó K. Functional outcome and quality of life in adult patients with idiopathic inflammatory myositis. Rheumatology. 2005, 44: 83-88.  
**IF: 3.760 (2003)**
11. **Ponyi A**, Constantin T, Balogh Z, Szalai Z, Borgulya G, Molnar K, Teffner I, Garami M, Fekete G, Dankó K. Disease course, frequency of relapses and survival of 73 patients with juvenile or adult dermatomyositis. Clin Exp Rheumatol. 2005, 23: 65-71.  
**IF: 1.919 (2003)**
12. **Ponyi A**, Constantin T, Müller J, Borgulya G, Zeher M, Fekete G, Dankó K. A juvenilis dermato/polymyositis szerológiája. Allergológia és Klinikai Immunológia. 2005, közlésre elfogadva.

13. Tállai B, Flaskó T, Salah MA, **Ponyi A**, Tóth Cs, Dankó K. Prostate cancer in the background of acute, definitive dermatomyositis: successful treatment with radical perineal prostatectomy. Clin Rheumatol. 2005, közlésre elfogadva.

**IF: 0.850 (2003)**

14. **Ponyi A**, Garami M, Constantin T, András C, Tállai B, Vánca A, Gergely L, Dankó K. Cancer-associated myositis: clinical features and prognostic signs. Ann NY Acad Sci. 2005, közlésre felkért és benyújtott közlemény.

**IF: 1.892 (2003)**

#### **Az értekezés témakörében megjelent idézhető absztraktok jegyzéke**

1. Dankó K, **Ponyi A**, Constantin T, Borgulya G, Szegedi G. Long-term prognosis and survival of patients with idiopathic inflammatory myopathies in Hungary. Ann Rheum Dis. 2003, 62(S1): 303.

**IF: 3.827**

2. **Ponyi A**, Borgulya G, Constantin T, Vánca A, Gergely L, Dankó K. Functional outcome and quality of life in patients with idiopathic inflammatory myositis. Ann Rheum Dis. 2004, 63(S1): 241.

**IF: 3.827 (2003)**

3. Constantin T, **Ponyi A**, Balogh Z, Szalai Z, Fekete G, Dankó K. Disease course of 72 patients with juvenile and adult dermatomyositis. Ann Rheum Dis. 2004, 63(S1): 241.

**IF: 3.827 (2003)**

4. **Ponyi A**, András C, Vánca A, Gergely L, Constantin T, Dankó K. Cancer-associated myositis: clinical features and prognostic signs. Autoimmunity Reviews. 2004, 3(S2): 76.

5. Constantin T, **Ponyi A**, Teffner I, Molnár K, Balogh Z, Szalai Z, Fekete G, Dankó K. Initial treatment and subsequent relapse rate of patients with juvenile and adult dermatomyositis. Autoimmunity Reviews. 2004, 3(S2): 145.

#### **Egyéb közlemények jegyzéke**

1. Dankó K, Constantin T, **Ponyi A**, Szegedi G. Emelkedett szérumban neopterin szintek polymyositises/dermatomyositises betegekben. Focus Medicinæ. 2001, 3: 12-16.

2. Constantin T, Varga E, Kovács V, **Ponyi A**, Koós R, Kovács G. Antifoszfolipid-szindróma ritka klinikai manifestációja gyermekkori szisztémás lupus erythematosesben. Gyermekgyógyászat. 2004, 55: 221-228.

3. Gergely L, Aleksza M, Váróczy L, **Ponyi A**, Sipka S, Illés Á, Szegedi G. Intracellular IL-4/IFN-gamma producing peripheral T lymphocyte subsets in B cell non-Hodgkin's lymphoma patients. Eur J Haematol. 2004, 72: 336-341.

**IF: 1.714 (2003)**

4. Constantin T, **Ponyi A**, Balázs G, Sallai Á, Dankó K, Fekete G, Karádi Z. Az MR vizsgálatok szerepe és helye a juvenilis dermatomyositis diagnosztikájában. Magyar Immunológia. 2004, 3: 33-39.
5. Constantin T, **Ponyi A**, Fekete G. Clinical relevance of anti-phospholipid antibody tests in childhood. Eur J Pediatr, 2004, 163(8): 507.  
**IF: 1.157 (2003)**
6. Dankó K, Constantin T, **Ponyi A**. A polymyositis és dermatomyositis korszerű kezelése. Focus Medicinae. 2005, 6: 17-22.
7. Constantin T, **Ponyi A**, Karádi Z, Kovács G. A gyermekkori szisztémás lupus erythematosus új, innovatív terápiás lehetőségei. Focus Medicinae. 2005, 6: 26-32.
8. Gergely P, Blazsek A, Dankó K, Ponyi A, Sallai K, Nagy E, Poór G. Detection of TT virus in patients with idiopathic inflammatory myopathies. Ann NY Acad Sci. 2005, közlésre elfogadva.  
**IF: 1.892 (2003)**

### **Egyéb absztraktok**

1. Constantin T, **Ponyi A**, Garami M, Sallai Á, Dankó K. Juvenilis dermatomyositis. Allergológia és Klinikai Immunológia. 2002, 5: 46.
2. **Ponyi A**, Constantin T, Dankó K. Polymyositis-rheumatoid arthritis overlap szindróma. Magyar Reumatológia. 2002, 43: 151.
3. Constantin T, **Ponyi A**, Garami M, Gergely L, Dankó K. Juvenilis dermatomyositis. Magyar Reumatológia. 2002, 43: 138.
4. **Ponyi A**, Constantin T, Dankó K. Cyclosporin A treatment of idiopathic inflammatory myopathies. Ann Rheum Dis. 2003, 62(S1): 304.  
**IF: 3.827**
5. **Ponyi A**, Constantin T, Borgulya G, Dankó K. Idiopathias inflammatoricus myopathiákban szenvedő betegek túlélésének vizsgálata. Allergológia és Klinikai Immunológia. 2003, 6: 116-117.
6. Constantin T, **Ponyi A**, Molnár K, Tefner I, Szalai Z, Balogh Z, Fekete G, Dankó K. Juvenilis idiopathias inflammatoricus myopathiák kezelése során szerzett tapasztalataink. Allergológia és Klinikai Immunológia. 2003, 6: 102-103.
7. Constantin T, Karádi Z, Balázs G, Sallai Á, **Ponyi A**, Fekete G. Modern képalkotó vizsgálatok szerepe és helye a juvenilis idiopathias inflammatoricus myopathiák diagnosztikájában. Gyermekgyógyászat. 2003, 54(1S): 101.
8. **Ponyi A**, Constantin T, Borgulya G, Dankó K. Idiopathias inflammatoricus myopathiákban szenvedő betegek túlélésének vizsgálata. Magyar Reumatológia. 2003, 44: 171. (legjobb poszter)

9. Constantin T, **Ponyi A**, Karádi Z, Balázs G, Sallai Á, Dankó K, Fekete G. Az MRI vizsgálat szerepe és helye a juvenilis dermatomyositis diagnosztikájában. Magyar Reumatológia. 2003, 44: 172.
  10. Constantin T, **Ponyi A**, Teffner I, Molnár K, Balogh Z, Szalai Z, Müller J, Dankó K, Fekete G. Hungarian registry of children with juvenile dermatomyositis – first steps and preliminary results. Magyar Reumatológia. 2004, 45S: 71-72.
  11. Karádi Z, Constantin T, **Ponyi A**, Varga E, Jókúti L, Balázs G, Fekete G. Diagnostic value of magnetic resonance imaging on the detection of muscle improvement in patients with juvenile dermatomyositis. Magyar Reumatológia. 2004, 45S: 72.
  12. **Ponyi A**, András C, Vánca A, Gergely L, Constantin T, Dankó K. Cancer-associated myositis: clinical features and prognostic signs. Magyar Reumatológia, 2004, 45S.
  13. Constantin T, **Ponyi A**, Varga E, Kiss E, Fekete G, Kovács G. Antifoszfolipid szindróma juvenilis szisztémás lupus erythematosesban. Allergológia és Klinikai Immunológia. 2004, 7: 73-74.
  14. **Ponyi A**, Constantin T, Dankó K. Idiopathiás inflammatoricus myopathiák intravénás immunglobulin kezelésével szerzett tapasztalataink. Allergológia és Klinikai Immunológia. 2004, 7: 92.
  15. Constantin T, **Ponyi A**, Pállinger É, Dankó K, Tomsits E, Müller J, Fekete G, Kovács G. Cytokine expression changes and altered distribution of T helper and T cytotoxic lymphocytes in a patient suffering from autoimmune hepatitis. Tissue Antigens. 2004, 64: 367.
- IF: 1.737 (2003)**
16. Müller J, Constantin T, Hauser P, **Ponyi A**, Csóka M, Szendrői M, Garami M. Rare coincidence of chronic monoarthritis and Ewing sarcoma in a seventeen years old female (case report). Tissue Antigens, 2004, 64: 387.
- IF: 1.737 (2003)**
17. Constantin T, **Ponyi A**, Karádi Z, Fekete G. Peditop – online gyermekgyógyászati kurzusok. Gyermekgyógyászat. 2004, 55(S2): 14.
  18. Constantin T, **Ponyi A**, Varga E, Koós R, Kovács V, Fekete G, Kovács G. Juvenilis antifoszfolipid-szindróma. Gyermekgyógyászat. 2004, 55(S2): 14-7.
  19. Müller J, Constantin T, Erlaky H, Hauser P, **Ponyi A**, Szendrői M, Garami M. Ewing-sarcoma kialakulása hat évvel krónikus monoarthritist követően. Gyermekgyógyászat. 2004, 55(S2): 70.
  20. Müller J, Schuler D, Hauser P, **Ponyi A**, Szendrői M, a Magyar Gyermekonkológiai Hálózat, Garami M. A magyar és a német eredmények összehasonlítása a gyermekkori Ewing-sarcoma kezelésében. Gyermekgyógyászat. 2004, 55(S2): 71-2.

21. **Ponyi A**, Constantin T, Molnár K, Tefner I, Szalai Z, Balogh Z, Dankó K, Fekete G. Juvenilis dermatomyositisben szenvedő betegek kórlefolyásának jellemzése. *Gyermekgyógyászat*, 2004, 55 (S2): 87.
22. Constantin T, **Ponyi A**, Pállinger É, Dankó K, Tomsits E, Müller J, Fekete G, Kovács G. Immunophenotyping of T lymphocytes in a patient with autoimmune hepatitis. *Autoimmunity Reviews*. 2004, 3(S2): 129.
23. Müller J, Constantin T, Hauser P, **Ponyi A**, Csóka M, Szendrői M, Garami M. Chronic monoarthritis followed by Ewing sarcoma in a seventeen year old girl. *Autoimmunity Reviews*. 2004, 3(S2): 130-131.
24. Constantin T, **Ponyi A**, Varga E, Müller J, Kovács V, Fekete G, Kovács G. Antiphospholipid syndrome accompanied by a silent splenic infarct in a patient with juvenile systemic lupus erythematosus. *Autoimmunity Reviews*. 2004, 3(S2): 140.
25. Karádi Z, Constantin T, **Ponyi A**, Dankó K, Varga E, Jókúti L, Balázs G, Fekete G. Diagnostic value of MRI on the detection of myositis relapses in patients with juvenile dermatomyositis. *Autoimmunity Reviews*. 2004, 3(S2): 144-145.
26. Sümegi A, Dankó K, Kiss E, Szegedi A, Tar T, **Ponyi A**, Szegedi G, Antal-Szalmás P. A CD14, TLR2 és TLR4 gének polimorfizmusainak vizsgálata autoimmun és immunpatomechanizmusú betegségekben. *Magyar Immunológia*. 2004, 3: 69.
27. Müller J, Schuler D, Hauser P, **Ponyi A**, Szendrői M, a Magyar Gyermekonkológiai Hálózat, Garami M. Ewing sarcomas gyermekek kezelésével elért hazai eredményeink. *Magyar Onkológia*. 2004, 48(S1): 17.

### **Egyéb szakmaspecifikus alkotások**

#### **Pályamunkák**

##### **Ponyi A.**

Rosszindulatú daganatokhoz társuló idiopathiás inflammatoricus myopathiák.

Tüdőgyógyászati, Allergológiai és Immunológiai Megbetegedések (TAIM) Közhasznú Nemzetközi Alapítvány által kiírt pályázat II. díja, 2003.

#### **Ismeretterjesztő kiadványok**

##### **Ponyi A**, Constantin T, Dankó K.

Dermatomyositis és polymyositis.

Ismeretterjesztő kiadvány betegek számára.

## KÖSZÖNETNYILVÁNÍTÁS

Szeretném megköszönni témavezetőmnek, Dr. Dankó Katalin egyetemi docensnek, hogy mind a tudományos kutatói, mind pedig a klinikusi pályán segített elindulni. Nagy lelkesedéssel és biztatással irányította és maximálisan támogatta első próbálkozásaimat a tudományos munkában. Felemelő érzés a kutatás terén szerzett tapasztalatokat nemsokára a mindennapi klinikai gyakorlatban alkalmazni.

Őszinte köszönettel tartozom Dr. Szegedi Gyula Professor Úrnak hasznos szakmai segítségéért és hozzáértő bírálatáért az elvégzett kutatómunkában. Külön szeretném köszönetemet kifejezni Dr. Zeher Margit Professor Asszonynak, hogy lehetővé tette számomra a III. sz. Belgyógyászati Klinikán folyó magas színvonalú tudományos munkában való részvétele. Dr. Szekanecz Zoltán egyetemi docens szakmai tudásával értékes segítséget nyújtott. A laboratóriumi vizsgálatokhoz a háttérrel Dr. Sipka Sándor Professor Úr Regionális Immunológiai Laboratóriuma biztosította.

Munkámban sokat segítettek Sólyom Lászlóné asszisztens és Varga Zsuzsa, Vályi Éva, Kulcsár István orvostanhallgatók is.

A juvenilis dermatomyositises betegekkel kapcsolatos kutatómunkában nagy segítséget nyújtott számomra Dr. Szalai Zsuzsanna és Dr. Balogh Zsolt.

Külön hálával tartozom munkahelyem, a II. sz. Gyermekgyógyászati Klinika igazgatójának, Dr. Fekete György Professor Úrnak, amiért lehetővé tette számomra, hogy a klinikusi munka mellett is folytathassam a tudományos kutatómunkában való részvételt. Szakmai, tudományos és emberi téren is sokat tanultam Tőle. Dr. Borgulya Gábor, a Magyar Gyermekonkológiai Hálózat Tumorregiszterének biostatistikusa is sokat segített munkámban.

Hálás köszönet illeti Dr. Constantin Tamást, amiért felkeltette érdeklődésemet a myositisek iránt, valamint a tudományos kutatómunkám iránti odaadó támogatásáért.