

DOKTORI (PhD) ÉRTEKEZÉS

Dr. Péter Andrea Mária

**Gyulladásos izombetegségek kardiális manifesztációjának
vizsgálata**

DEBRECENI EGYETEM

**PETRÁNYI GYULA KLINIKAI IMMUNOLÓGIAI ÉS ALLERGOLÓGIAI DOKTORI
ISKOLA**

Debrecen, 2023

DOKTORI (PhD) ÉRTEKEZÉS

**Gyulladásos izombetegségek kardiális manifesztációjának
vizsgálata**

Dr. Péter Andrea Mária

Témavezető: Dr. Griger Zoltán



DEBRECENI EGYETEM

PETRÁNYI GYULA KLINIKAI IMMUNOLÓGIAI ÉS ALLERGOLÓGIAI DOKTORI

ISKOLA

Debrecen, 2023

Tartalom

1	RÖVIDÍTÉSEK JEGYZÉKE	4
2.	BEVEZETÉS	6
3.	IRODALMI ÁTTEKINTÉS	9
4.	CÉLKITŰZÉSEK	14
5.	BETEGEK ÉS MÓDSZEREK	15
5.1	Első vizsgálat	15
5.2.	Második vizsgálat	16
6.	EREDMÉNYEK	20
6.1	Első vizsgálat eredményei	20
6.2.	A második vizsgálat eredményei	30
7.	MEGBESZÉLÉS	40
8.	ÖSSZEFOGLALÁS	49
9.	SUMMARY	50
10.	ÚJ MEGÁLLAPÍTÁSOK	51
11.	IRODALOMJEGYZÉK	52
12.	TÁRGYSZAVAK	60
13.	KÖSZÖNETNYILVÁNÍTÁS	61
14.	FÜGGELÉK	62

1 RÖVIDÍTÉSEK JEGYZÉKE

3DE: 3 dimenziós echokardiografia

99mTc-PYP: Technetium 99m -pirofoszfát

ABPM: ambuláns vérnyomás monitor

AV: atrioventrikuláris

BNP: brain natriuretikus peptid

CK: kreatin kináz

CD: Cluster of differentiation

CMR: kardiális mágneses rezonancia vizsgálat

cTnI: kardiális Troponin I

CV: kardiovaszkuláris

DM: dermatomyositis

DT: decelerációs idő

DTI: Doppler Tissue Imaging - szöveti doppler módszer

EF: ejekciós frakció

ES: extraszisztole

ESC: European Association of Echocardiography

FAC: fractional area change

HRCT: nagy felbontású számítógépes tüdő tomográfia

HTN: hipertónia

IBM: zárványtestes myositis

IIM: Idiopatiás inflammatorikus miopátiák

IL-1 β : interleukin-1 β

IL-6: interleukin-6

ILD: intersticiális tüdőbetegség

IMNM: Immun-mediált nekrotizáló miopatia

LA: bal pitvar

LGE: késői gadolinium kontraszt halmozás

LV: bal kamra

LVEDD: bal kamrai végdiasztolés átmérő

LVESD: bal kamrai végszisztolés átmérő

LVGLS: bal kamra globális szisztolés strain érték

MAPSE: mitrális annulus szisztolés elmozdulása

TAPSE: tricuspidális annulus szisztolés elmozdulása

MDAAT: Myositis Disease Activity Assessment Tool

MHC-I: major hisztokompatibilitási komplex

MI: miokardiális infarctus

PASP: pulmonális arteriás szisztolés nyomás

PET: pozitron emissziós tomográfia

PM: polymyositis

RA: jobb pitvar

RR: vérnyomás

RV: jobb kamra

RVDA: jobb kamra diasztolés area

RVGLS: jobb kamra globális szisztolés strain érték

RVSA: jobb kamra szisztolés area

SRI: strain rate imaging

Th: helper T-sejtek

TNF- α : tumor nekrosis faktor- α

VAS: vizuális analóg pontszám

2. BEVEZETÉS

Az idiopatiás inflammatorikus miopatiák (IIM) a szisztémás autoimmun betegségek körébe tartozó heterogén betegségcsoport, amely különböző klinikai és immunológiai sajátosságokkal bír. Klinikailag progresszív, szimmetrikus izomgyengeség, izomfájdalom, dermatomyositis (DM) esetén jellegzetes bőrtünetek (Gottron jel, Gottron papulák, heliotrop rash), ehhez társuló viszketés a jellemzőek. Ezen túlmenően minden alcsoportot változó mértékben különböző súlyosságú extramusculáris érintettség jellemezheti. A diagnózis a klinikumon, az emelkedett enzimszinteken, a hisztopatológián és a szerológiai eltéréseken alapszik. A betegek döntő többségében a szérumban kimutatható myositis-specifikus, illetve myositis asszociált autoantitestek segítik a diagnózis felállítását és a prognózis megítélését. Az IIM főbb alcsoportjai a polymyositis (PM), a DM, a zárványtestes myositis (IBM) és az immun mediált nekrotizáló myopathia (IMNM). Az egyes csoportokban a patofiziológia különböző, míg PM esetén a CD8⁺ citotoxikus T-sejtek endomyseális infiltrációja, IMNM-ban makrofágok által okozott izomnekrózis, a DM-ben a B-sejt-függő humorális mechanizmusok és perimyseális Th-sejtek által közvetített citokinek következtében változó mértékű izomgyulladás és bőrtünetek alakulnak ki. A terápia célja az izomerő normalizálása, a funkcionalitás helyreállítása, a betegek tüneteinek csökkentése és az extramusculáris érintettség kezelése. Az első vonalbeli terápiát a glucocorticoidok kombinálása jelenti valamilyen immunszuppresszív szerrel, míg másodvonalban nagy dózisú intravénás immunglobulin és különböző célzott biológiai terápia is megpróbálható.

Az izomérintettség klasszikusan jellemző a betegségre, de extramusculáris manifesztáció is megjelenhet, mely a bőr, az ízületek, a tüdő, a szív és a gastrointestinális rendszer érintettségét jelenti. Bizonyos formákban ezek az eltérések a dominánsak és meghatározhatják a betegség kimenetelét.

A kardiális érintettség viszonylatában az elmúlt évtizedekben derült fény arra, hogy ez az egyik legfontosabb prognosztikai faktor, és bár meghatározó a betegség kimenetelét tekintve, mégis gyakran aluldiagnosztizált. Ennek következtében a részletes és pontos tudományos vizsgálatok ezirányban heterogének és hiányosak. A kardiális érintettség irányában végzett vizsgálatok módszerei különbözőek, a vizsgált betegcsoportok gyakran nem homogének, a vizsgálatkor a betegség fennállási ideje különböző, így az eredmények nehezen összehasonlíthatóak, s a következtetések nem egyértelműek.

Belgyógyászként és non invazív kardiológusként az IIM kardiális vizsgálatával kezdtem foglalkozni s teszem ezt már évek óta. Pályafutásom során nagyszámú IIM-s beteget vizsgáltam szorosán együttműködve a Debreceni Egyetem Klinikai Immunológiai Tanszékével. Alapvetően echokardiográfiás vizsgálatokat végeztem frissen diagnosztizált, akut fulmináns IIM-s betegeken, emellett nagyrészt én végeztem a korábban diagnosztizált tünetes és tünetmentes IIM-es betegek kontroll kardiológiai vizsgálatait is.

PhD munkám során első lépésben az volt a célunk, hogy a frissen felsimert aktív IIM betegcsoporton belül egy homogén, kardiovaszkuláris rizikófaktoroktól mentes, kardiálisan tünetmentes, középkorú betegcsoportot hozzunk létre, akiknek vizsgálati eredményei, más kardiovaszkuláris rizikótényező és betegség kizárása mellett jól előrejelezhetik az IIM intrizik kardiális eltéréseit. Ezen eredmények adták vizsgálataim alapját és kiindulópontját. Ezen betegcsoportban kívántuk feltérképezni, hogy milyen bal és jobb kamra szisztolés és diasztolés funkciót látunk az IIM diagnózisának időpontjában, még kezeléseik előtt és hogyan változnak ezek a paraméterek 1 és 3 hónapot követően a specifikus steroid kezelés hatására.

Második vizsgálatunk során ugyanezt az IIM betegcsoportot követtük 2 éven keresztül és echokardiográfiás vizsgálatokkal igyekeztünk megismerni a betegcsoport bal és jobb kamra funkciós eltéréseit, azok longitudinális változásait és annak okait a már kiegészült therápiás rezsim mellett.

A követés során a betegség lefolyás alapján monofázisos és polifázisos csoportot képeztünk s ezek kardiális eltéréseit külön elemeztük. Ezen non invazív echokardiográfiás eredmények alapján próbáltunk következtetéseket levonni a kardiálisan tünetmentes IIM betegek meghatározó subklinikai kardiális eltéréseiről a diagnózis felállítása és a követés során a különböző klinikai lefolyást mutató csoportokban.

3. IRODALMI ÁTTEKINTÉS

Kardiális érintettség IIM-ben

Epidemiológia, pathomechanizmus

IIM-ben előforduló szívérntettséget először 1899-ben tette közzé Oppenheim. Azóta számos tanulmány megerősítette, hogy a szív érintettsége gyakori, és az egyik fő prognosztikai tényező IIM-ben (1,2,3,4), mivel az extramuszkuláris és kardiális megnyilvánulások rosszabb prognózissal járnak. Az IIM etiologiai tényezői között genetikai és környezeti faktorok is szerepelnek. Az autoimmun folyamatban mind a humorális mind a celluláris immunválasz szerepet játszik, de az igazi betegséget meghatározó mechanizmus oka tisztázatlan (5). Patológiai eltérésként a vázizomzat T-, B-sejtek és makrophágok általi beszűrődése igazolható. Az egyes alcsoportok hisztopatológiája különbözik. A PM-ben és az IBM-ben a CD8+ T-sejtek infiltrációi jórészt az endomysiumban láthatók, míg a DM mikroangiopátiához hasonlít, a perivascularis térben koncentrálódó dominálón CD4+ T-sejtekkel, kapilláriskárosodással, következményes ischaemiás elváltozásokkal és nyilvánvaló perifascicularis atrófiával az izomrostokban (6). A PM-ben és az IBM-ben az izomrost sérülését a CD8+ T limfociták által felszabaduló citotoxikus enzimek okozzák. Az IBM-ben a béta-amiloid fehérje abnormális felhalmozódása is jellemző az izomrostok peremes vakuólumaiban. Az IMNM-t nekrotikus izomrostok dominanciája jellemzi, minimális gyulladással.

Mivel a myocardium módosult vázizom, ezért valószínű hogy az immun mediált gyulladós folyamat szerepet játszik a miokardiális érintettségben. Ezt igazolja, hogy mononuklearis sejtes infiltráció mutatható ki az endomysiumban és/vagy a perivascularis areában, mely következményes kardiomiocita sérülést okoz (7,8).

IIM-ben a boncolási eredmények alapján a szívizomszövet patológiáját az intersticium és a perivascularis tér limfocita infiltrációja, intersticiális odema, az ingerület-vezető rendszer nekrozisa, a kardiomiociták morfológiai változásai és degenerációja jellemzi (7,8,9,10). A szívizom patológiai leletei alapján leggyakrabban miokarditis igazolható, fibrózissal vagy

anélkül (11), mely az autopsziás adatok, Dallas kritériumok alapján mintegy 30 %-ban igazolható (7,8). Ezen kritériumrendszer gyulladós infiltrációt és szívizom nekrozist igazol iszkémiás történés nélkül (12). Egy metaanalízis (1975–2011; 26 publikáció, 1530 beteg) arra a következtetésre jutott, hogy a szívérintettség előfordulása a myositis 9% és 72% között változik (13). Ezen eredmény azt jelzi, hogy a valóságban keveset tudunk az IIM szívérintettségéről. Az eddig megjelent vizsgálati eredmények azt sugallják, hogy a kardiális érintettség leggyakrabban szubklinikus, de a pontos részleteket még tisztázni kell. A leggyakrabban előforduló klinikai szindróma a szívelégtelenség volt a betegek 32–77%-ában. Bal kamrai diasztolés diszfunkció a betegek 42%-ánál volt megfigyelhető. Nagyon fontos vizsgálati eredmény az, hogy IIM-ben a halál okát a betegek 46,3%-ánál a szívbetegség közvetlen következményeként azonosították (13).

A kardiális érintettség diagnózisa

Az IIM kardiális érintettség megállapítása nehézkes, a diagnózis kimondása az alkalmazott diagnosztikai módszertől, a vizsgálat típusától függ. Nincsen ugyanakkor egyértelműen definiálva az irodalomban, hogy kardiális érintettségnek tekinthető-e a szubklinikai megnyilvánulás, vagy csak a klinikai megnyilvánulások esetén beszélhetünk IIM myocardialis manifesztációjáról. A gyakorlatban rutin elektrokardiográfia (EKG), echokardiográfiával kiegészített laboratóriumi vizsgálatok, kardiális mágneses rezonancia vizsgálat (CMR), valamint a ritkán alkalmazott endomiokardiális biopszia alkalmazható a diagnózis felállításához. Kevés prospektív, nagyszámú beteg bevonásával történő részletes echokardiográfiás vizsgálat áll rendelkezésre az irodalomban a kardiovaszkuláris érintettségről ebben a betegcsoportban. Ezek az eredmények főként a korai LV diasztolés diszfunkcióra vonatkoztak (14,15,16), amely a szisztolés és diasztolés szívelégtelenség előfutáraként szolgálhatnak. Lu és munkatársai PM/DM-ben szenvedő betegeknél azt találták, hogy a női nem, a késői kezdet és a betegség hosszú lefolyása 3 független kockázati tényező az LV

diasztolés diszfunkció kialakulásában (14). Ezen kívül Wang és munkatársai szignifikáns kapcsolatot mutattak ki a diasztolés változók változásai és a betegség időtartama között DM-ben szenvedő betegeknél, hasonlóan ahhoz, amit rheumatoid arthritisben és szisztémás szklerózisban is megfigyeltek (16).

Számos diagnosztikai megközelítés (boncolás, szívizombiopszia, szövettan, echokardiográfia, szív MRI - CMR) már igazolta a szívizom érintettségét a gyulladásos folyamatban. A szívizom érintettségének mértéke a betegség altípusaitól vagy fázisaitól függően eltérő lehet, azonban számos tanulmány megerősítette, hogy ez a túlélés domináns prognosztikai tényezője (1,4,13,17). Az echokardiográfia, különösen az új módszerek (pl. szöveti Doppler módszer-TDI, strain rate) alkalmasak mind a korai szubklinikai, mind a későbbi súlyosabb, esetleg életveszélyes kardiális megnyilvánulások, mint a progresszív miokarditis (18), kardiomiopátia (19), a chordae tendineae szakadása (20), jobb szívfél elégtelenség (21), vagy restriktív kardiomiopátia (22) felismerésére.

A diagnózis felállítása idején újabb echokardiografiás módszerekkel vagy CMR-rel feltárt korai elváltozások közé tartozik a szubklinikai bal és jobb kamrai diszfunkció, melynek oka lehet a miokardális oedema, valamint az akut miokarditis, mint alapmechanizmus (23).

A diasztolés diszfunkció jelenlétét olyan középkorú betegeknél is igazolták, akiknek nem voltak kardiovaszkuláris (CV) rizikófaktorai a betegség első évében (14,15).

Ezen eredményeket is figyelembe véve az idiopáthiás gyulladásos myopathiában szenvedő betegek kezeléséről szóló, nemrégiben közzétett angol rheumatológiai guideline egyértelműen azt javasolja, hogy az IIM betegeknek rendszeres kardiovaszkuláris kockázatértékelésen és szívérintettség szűrésen kell részt venniük (24).

A kardiális érintettség formái

IIM-ben manifeszt kardiális klinikai tünetek csak kb 10 %-ban jelentkeznek, a szubklinikai érintettség sokkal gyakoribb, közel 75 %-os (28). A leggyakrabban megjelenő

tünetek: a mellkasi fájdalom, fulladás, palpitáció érzés. Ritkán súlyos ortopnoe, paroxizmális nocturnális dyspnoe, syncope is előfordulhat, főleg a fulmináns formákban. Arrythmiákat is gyakran irtak le kardiális manifesztációként IIM-ben. Szubklinikus arrythmiák és vezetési zavarok 30-80 % -ban is kimutathatók. Leggyakoribb EKG eltérések: a bal anterior hemiblock, (13 %), és a jobb szárblock (9%) (25). Ritkábban pitvari és kamrai tachycardia, pitvari és kamrai ES-ek, pitvarfibrilláció, AV vezetési zavar, szárblock, abnormalis Q hullám, non specifikus ST-T eltérések észlelhetőek (13, 25). Általában a kimutatott arrythmiák szubklinikusak. Miokardiális infarctust, Prinzmetal anginát és Raynaud jelenséget is irtak le IIM-ben. (8,9,25,26). Egy metaanalízis eredménye alapján a coronaria arteriás megbetegedés rizikó aránya IIM-ben 2,24-szeres (27). Rai és munkatársai azt találták, hogy IIM-ben magasabb a rizikója az artériás történéseknek, például a myocardális infarctusnak (MI), főleg az első évben (29). Érdekes módon ez a magasabb rizikó iszkémiás stroke-ra nem igaz ebben a betegcsoportban. Labordiagnosztika során a kardiális enzimek vizsgálata alapvető része az IIM kivizsgálásnak. CK, CK-MB nem egyértelmű kardiális etiológiát mutat, nem specifikus szív érintettségre, vázizom érintettség is okozhatja.

A kardiális troponin-T és troponin-I emelkedett szérumszintje együtt viszont myocardium érintettségre utalhat (30). A kardiális Troponin I (cTnI) alkalmas leginkább a miokardiális és vázizomszöveti eredet differenciálására (31). Aggarwal és munkatársai igazolták, hogy a cTnI ritkán emelkedik meg IIM-ben kardiális érintettség nélkül (32). Szívelégtelenség kimutatására a brain natriuretikus peptid (BNP) és pro BNP laborvizsgálat javasolt IIM-ben is, ahogy az általános betegpopulációkban.

Az egyik legfontosabb non invazív kardiális vizsgálati módszer, a már korábban is említett echokardiográfia, mely kiválóan alkalmazható IIM betegek vizsgálatára is. Echokardiográfiás eltéréseket 14-65 %-ban irtak le az IIM populációban (10,33). A hagyományos és az újabb echokardiográfiás módszerekről beszámolunk a módszerek fejezetben. A kardiális MR (CMR) a legjobb non invazív módszer a miokarditis és miokardiális

fibrozis kimutatására. Nem kontrollált adatok alapján 62-75 %-ban mutatható ki IIM-ben patológiás miokardiális érintettség, mely miokarditisnek és fibrózisnak felel meg (34,35,36). A szív MRI a szívizomgyulladás korai szakaszában már képes kimutatni a szöveti változásokat, ami alapján vizualizálható a késői gadolinium halmozás (LGE). Ez a gold standard módszer a szívizom heg in vivo értékeléséhez. Az LGE kiváló egyezést mutatott a szövettannal (37) és ideális a single foton emissios CT vagy a pozitron emissziós tomográfia (PET) által nem látható nekrosis kis területeinek kimutatására (38). A CMR technikát a szívizom károsodásának kimutatására használták – ez világosabban mutatja a szívizom gyulladásának és fibrózisának mértékét és helyét, mint a szívizom-szcintigráfia vagy az echokardiográfia (39). A szív MRI 78% -os diagnosztikai pontossággal képes megjósolni vagy kizárni a szívizomgyulladást (ödéma, fokozott membránáteresztő képesség vagy kapilláris véráramlás és fibrózis) (40) és a fibrózist képes megkülönböztetni az ischaemiás nekrozistól (41.)

A technetium 99m-pyrophosphate (99mTc-PYP) szcintigraphia egy másik non invazív módszer a bal kamra globális és regionális falmozgászavarainak megítélésére. Kimutatja és kvantifikálja a myocardium gyulladásos területeit a 99mTc-PYP felvétel alapján (42), ami Buchpiguel és munkatársai vizsgálatai alapján 57 %-os szenzitivitással és 100 %-os negatív predictív értékkel bír (43). Az endocardium biopszia gold standard a miokardiális gyulladás kimutatásában. Invazív proceduraként ritkán használjuk. Irodalmi adatok IIM -ben nem állnak rendelkezésre. Deckers és munkatársainak eredményei alapján 546 biopszia mellett a procedurának 18 esetben (3.3%) volt szövődménye: 6 esetben (1.1%) arrhythmia, 5 esetben (1.0%) vezetési zavar, 4 esetben (0.7%) lehetséges perforáció (fájdalom), és 3 esetben (0.5%) definitív perforáció (pericardiális folyadék). A 3 perforált betegből 2 elhunyt (44).

4. CÉLKITŰZÉSEK

Vizsgálatainkban célul tűztük ki egy homogén, kardiovaszkuláris rizikófaktoroktól mentes, középkorú, kardiálisan tünetmentes IIM betegcsoport hosszútávú követéses kardiális vizsgálatát.

1. Első vizsgálatunkban célunk volt

- 1.1. felmérni az újonnan diagnosztizált, kardiálisan tünetmentes IIM betegek strukturális és funkcionális miokardiális eltéréseit
- 1.2. meghatározni a szisztoles és diasztoles jobb és bal kamra funkciós paramétereket
- 1.3. megvizsgálni fenti paraméterek változásait 1 és 3 hónap múlva, a myositis specifikus kezelés mellett

2. Második vizsgálatunk céljai

- 2.1 az első vizsgálatban létrehozott IIM homogén betegcsoport 2 éves non invazív echocardiografiás utánkövetése.
- 2.2. a bal és a jobb kamra szisztoles és diasztoles funkciójának ismételt meghatározása és a kapott eltérések összehasonlítása az első vizsgálat eredményeivel.
- 2.3 a hosszú távú echocardiografiás eltérések elemzése és összehasonlítása a klinikai lefolyás alapján létrehozott monofázisos és polifázisos csoportban, s ezen eltérések lehetséges okainak feltárása.

5. BETEGEK ÉS MÓDSZEREK

5.1 Első vizsgálat

Az *első vizsgálat során* a vizsgált populáció, 30 IIM -es, kardiális szempontból tünetmentes beteg (női/férfi:27/3), akiket 2012 január és 2013 január között a Debreceni Egyetem Belgyógyászati Klinikáján vizsgáltunk. Átlagéletkoruk $42,3 \pm 1,6$ év volt. Minden beteg teljesítette a Bohan and Peter klasszifikációs kritériumokat (45,46). Kizárásra kerültek azok a betegek, akik malignus betegségben, egyéb szisztémás autoimmun betegségekben (rheumatoid arthritis, szisztémás lupus erythematosus, kevert kötőszöveti betegség, egyéb overlap szindróma), korábban diagnosztizált veleszületett szívbetegségben, reumás lázban, magas vérnyomásban (HTN), koszorúér-betegségben, szívbillentyű-betegségben, kardiomyopátiában, arytmiában, diabetes mellitusban, súlyos vesebetegségben (szérum kreatininszint ≥ 130 $\mu\text{mol/l}$), vérszegénységben (hemoglobin $\leq 13,5$ g / dl férfiaknál, $\leq 12,0$ g/dl nőknél), pitvarfibrillációban, vagy súlyos mitrális regurgitációban szenvedtek. A betegeket a diagnózis felállításakor alaposan megvizsgáltuk (0 hónap), ennek keretében anamnézis felvétel, fizikális vizsgálat, vérnyomásmérés és EKG történt.

Alapvető biokémiai rutin és immunszerológiai labor vizsgálatok is történtek. Ezt követően transztorakális echokardiográfiás vizsgálatot végeztünk (hagyományos és szöveti doppler (DTI) módszerekkel. Ezeket az echokardiográfiás vizsgálatokat megismételtük 1 és 3 hónappal a diagnózis felállítása után. Életkorhoz és nemhez illesztett populáció szolgált kontroll csoportként. (átlagéletkor $44,4 \pm 0,9$ év).

Klinikai jellemzők:

A klinikai jellemzők, amiket a kezdettől vizsgáltunk: az életkor, a vérnyomás, a pulzusszám, az izombetegség aktivitás, a tüdő érintettségének jelenléte és Raynaud jelenség. Az izombetegség aktivitását a Myositis Disease Activity Assessment Tool (MDAAT, version 2, 2005) alapján értékeltük vizuális analóg pontszám (VAS) használatával. Nagy felbontású

számítógépes tüdő tomográfia (HRCT) vizsgálat történt a tüdőinfekciók, fibrózis, tuberkulózis és intersticiális tüdőbetegség (ILD)] felismerésére. A kórházi kezelés első napján végzett laboratóriumi vizsgálat többek között a teljes koleszterin, a triglicerid, a vércukorszint, húgysav, összes kreatin-kináz (CK) és egy autoimmun panel (anti-dsDNA, anti-SRP, anti-Scl-70 és myositis profil 3 Blot Ro52, HL, EJ, Pl-12, Pl-7, SRP, anti-Jo1, PM-Scl75, PM-Scl100, Ku és Mi-2B) vizsgálatokat tartalmazta. A diagnózis felállítása után a betegek nagy dózisu (0,5-1-2-3 mg/kg/nap) kortikoszteroid (prednizolon vagy metilprednizolon) terápiában részesültek 4 héten keresztül, amelyet fokozatosan, 10 hét alatt leépítettünk (hetente 4 mg-mal csökkentve). Protonpumpa-gátlókat, káliumot és diuretikumot (furosemid) használtunk a kortikoszteroidok mellékhatásainak (gyomor-bélrendszeri fekélyek, vérzés, hypokalemia és folyadékretenció) megelőzésére, kiegészítő terápiaként. Az esetek 30%-ában béta-blokkolókra is szükség volt.

A második vonalbeli kezelést akkor vezettük be, amikor a beteg általános állapota romlott a kortikoszteroidok szedése ellenére, vagy ha súlyos dysphagia vagy tüdőfibrózis fordult elő. Cyclosporine (5 mg/kg/nap, csökkentve 2.5–3.5 mg/kg/nap 1-2 hónap után) terápia került beállításra a corticosteroid terápia mellé, ILD-s betegeknél vagy ha steroid mellett nem tapasztaltunk javulást.

5.2. Második vizsgálat

A **második vizsgálat során** ugyanazt a betegcsoportot követtük 2 éven át, akiket az első vizsgálatban. A 30 IIM beteg (női/férfi:27/3) közül a követés során 2 beteg esett ki. Egyiküknek új EKG eltérései jelentek meg (RV strain jelek) és PM/szisztémás sclerosis overlap syndrome igazolódott pulmonális hypertóniával. A másik betegnél emlőrák alakult ki. A követés során a betegeket két csoportba soroltuk: monofázisos (n = 16) és polifázisos (n = 12) csoportokba. Az monofázisos csoportban szenvedő betegeknél nem alakult ki állapotromlás, illetve az alapbetegség fellángolása az immunszuppresszív kezelés csökkentése mellett, míg a polifázisos

csoportban a követési időszak alatt relapszusok alakultak ki. Az echokardiografiás eredményeket a különböző csoportokban az életkornak és nemnek megfelelő egészséges kontroll csoporthoz hasonlítottuk (n = 26). A 2 éves utánkövetés során újabb fizikális vizsgálatot, vérnyomásmérést és EKG-t és echocardiographiát végeztünk. Rutin labor vizsgálatok mellett az autoimmun panel (antidsDNA, anti-SRP Strip: Ro52, OJ, EJ, PI-12, PI-7, SRP, anti-Jo1, PM-Scl75, PM-Scl100, Ku, and Mi-2B) újraértékelése történt membran fixált blot technikával. (Euroline Myositis Antigen Profile4, EuroImmun, Lübeck, Germany) a laborinstrukciók alapján. A betegekre jellemző adatokat, az alapvizsgálat és a követés során, valamint a kontroll csoport adatait az Eredmények fejezetben az 1.1 és a 2.1 táblázat tartalmazza.

Módszerek

Konvencionális echokardiografia:

A transtoracikus echokardiografiás vizsgálatokat Acuson Sequoia, Siemens AG készülékkel, 1–5 MHz transducerrel végeztünk. Minden vizsgálatot ugyanaz a gyakorlott vizsgáló végezte. A betegeket standard bal parastenális és csúcsi metszetben vizsgáltunk, normál légzés mellett. A vizsgálat során 2D és M mode echokardiografiás vizsgálatokat végeztünk az ESC (European Association of Echocardiography) kritériumai szerint (47), ami során bal pitvari (LA) átmérő és bal kamrai (LV) end-diaszolés és end-systolés átmérőket mértünk.

A szisztolés funkciót jellemző bal kamrai ejektios frakciót Simpson módszer alapján számoltuk (48). A diasztolés funkciót jellemző mitrális beáramlási sebességeket pulzatilis Doppler vizsgálattal értékeltük apikális négyüregi metszetben, a Doppler vételi pontot a mitrális vitorlák csúcsára helyezve. Megmértük a korai csúcssebességet (E) és a késői diasztolés transzmitrális áramlási sebességet (A), és kiszámítottuk az E/A arányt az LV diasztolés funkció jellemzésére. Ennek a módszernek a fő korlátja a transzmitrális beáramlás függősége az előterheléstől, a pulzusszámtól és a kontraktilitástól, mely a módszer fő limitációját jelenti.

Továbbá mértük a korai transmitrális flow decelerációs idejét (DT), mint LV diasztolés funkciós paramétert. A jobb kamra funkciót a fractional area change [RV FAC: (end-diastolic RV area — end-systolic RV area/end-diastolic RV area) értékével határoztuk meg. A mitrális annulus szisztolés elmozdulását (MAPSE) és a tricuspídalis annulus szisztolés elmozdulását (TAPSE) M móddal mértük a bal és a jobb kamra longitudinális funkció meghatározására. A TAPSE mérése úgy történt, hogy az M módú kurzort a tricuspídalis annulusra helyeztük, standard apikális négyüregi metszetben és a az endocardális elmozdulást mértük end-dia stole és end-systole között. A MAPSE-t hasonló módszerrel mértük a mitrális annuluson.

A pulmonaris arteria szisztoles nyomását (PASP) a tricuspídalis regurgitáció csúcssebességéből számoltuk a Benoulli képlet alapján, ha a betegnek volt detektálható tricuspídalis regurgitációja. RV obstrukció hiányában a RV szisztoles nyomás megegyezett a PASP-al (49). A vizsgálat során minden módszernél 3 egymást követő szivkontrakció átlagértékét adtuk meg.

DTI (Szöveti Doppler) mérések

Minden DTI mérést az ESC (European Society of Cardiology) guideline-ok és standardok alapján végeztünk. A DTI Doppler módszert használtuk az intrinsik myocardális sebességek mérésére: peak myocardial systolic velocity (s), early myocardial diastolic velocity (e') és late myocardial diastolic velocity (a'). A pulzatis szöveti Doppler sebességeket 60/s frame rate-en vizsgáltuk. A DTI vizsgálatokat a mitrális és tricuspídalis annuluson végeztük. A laterális annulus s sebesség pontos eredményt ad a longitudinális szisztoles funkcióról (50, 51). Regionális falmozgászavar hiányában a posterior és a septális annulus sebességek nem adnak új információt a kamrafunkcióról, ezért a laterális annulus sebesség értékeiket mértük. A mitrális és tricuspídalis e' jó indikátora a LV és RV miokardiális relaxációnak. Amikor a relaxáció romlik, korral, vagy a betegség progresszióval az e' értéke csökken és nem függ a preloadtól. A mitrális annulus a' sebessége jól korrelált az LA funkcióval, amely a korai

diasztolés diszfunkcióban nő, majd csökken, ha a pitvari funkció romlik (50,51). Ezen kívül az E/e' arány, mely preload független faktor, alkalmazható a LV töltőnyomás becslésére. Az $E/e' \leq 8$ normál LV végdiasztolés nyomást jelez. (51)

Összefoglalva a releváns mért és számított echokardiográfiás paramétereink:

- A bal és jobb pitvari és kamrai átmérők
- A bal kamra szisztolés funkció meghatározására alkalmazott paraméterek: LVEF (Simpson módszer), a mitrális annulus szisztolés elmozdulása (MAPSE) és a DTI s sebesség.
- A diasztolés bal kamra funkciót meghatározó paraméterek: Mitrális E/A arány, DT, E / e' , DTI Laterális e' (52)
- A jobb kamra szisztolés funkció meghatározására alkalmazott paraméterek: FAC, TAPSE, DTI tricuspídális s sebesség.
 - A bal kamrai töltőnyomás meghatározására az E/e' arány.

Statisztikai módszerek:

A statisztikát GraphPad Prism 5.02 software (GraphPad Software, Inc., La Jolla, CA, USA) használatával végeztük. Mindkét vizsgálatban a numerikus adatokat $\text{mean} \pm \text{SEM}$ formában ábráztuk. A folyamatos változókat a különböző csoportokba vagy nonparametrikus Kruskal-Wallis teszttel, vagy Bonferroni post-hoc teszttel együttesen elvégzett variancia analízissel (ANOVA) hasonlítottuk össze, a normalitás teszt eredményétől függően (D'Agostino-Pearson, illetve Shapiro-Wilk, $\alpha=0.05$). A P értékek <0.05 esetén tekintettük az eredményeket statisztikailag szignifikánsnak.

6. EREDMÉNYEK

6.1 Első vizsgálat eredményei

Klinikai jellemzők

Az első vizsgálat 1.1. táblázata a betegek általános jellemzőit mutatja be. Átlagéletkor: 41.9 ± 1.6 év volt, nő/ férfi arány: 23/5 (82/18%) A 30 beteg közül 23-nak volt polymyositise (PM) és 7-nek dermatomyositise (DM). A vizsgálati populációt random beválasztással választottuk ki, ez megfelelt az országunkban érvényes általános prevalencia eredményeknek. A betegek a vizsgálat kezdetén nem voltak hypertóniások. Fiziológias átlagos vérnyomást mértünk (szisztolés RR: 120 ± 2 Hgmm, diasztolés RR: 76 ± 1 Hgmm), és az átlagos pulzusszám 85 ± 1 ütés/perc volt. A fizikális vizsgálat és az EKG során érdemi eltéréseket nem igazoltunk. A klinikai jellemzők és az autoantitest profil a 1.1 táblázatban látható.

1.1.táblázat

Betegek jellemzői		gyakoriság/átlag	Kontroll jellemzői
Diagnózis	polymyositis	77%	-
	dermatomyositis	23%	-
Nem	férfi	10%	25%
	nő	90%	75%
átlagéletkor a diagnózis felállításakor (év)		42,3±1,6	43.7 ± 0.7
Raynaud jel		33,3%	-
Proximális izom gyengeség		87%	-
Nyakizom gyengeség		3,3%	-
Disztális izom gyengeség		3,3%	-
Myalgia/artralgia		10%	-
Fogyás		3,3%	-
Dysphagia		16,7%	-
Erythema		16,7%	-
Tüdőbetegség		36,7%	-
Szisztolés vérnyomás (Hgmm)		120±2	131±2
Diasztolés vérnyomás (Hgmm)		76,1±1	70±2
Szívfrekvencia (ütés/perc)		85±1	78±2
Szérum koleszterin	(mmol/l)	4,65±0,13	NA
Szérum triglicerid	(mmol/l)	1,41±0,11	NA
Vércukor	(mmol/l)	5,08±0,18	NA
Húgysav	(μmol/l)	289,4±12,51	NA
CK aktivitás	(U/l)	1065,23±222,38	NA
Izom szövettan	negatív	13,3%	-
	mononukleáris infiltráció	80%	-
	krónikus gyulladás	6,7%	-
Specifikus kezelés	steroid	100%	-
	ciklosporin A	13,3%	-
anti-ds-DNA (double stranded DNA)		0%	-
anti-EJ (glycyl-tRNA synthetase)		0%	-
anti-Jo-1 (histidyl-tRNA synthetase)		20%	-
anti-Ku (Ku antigen)		0%	-
anti-Mi-2B (nuclear helicase)		0%	-
anti-OJ (isoleucyl-tRNA synthetase)		0%	-
anti-PL-12 (alanyl-tRNA synthetase)		0%	-
anti-PL-7 (threonyl-tRNA synthetase)		0%	-
anti-PM/Scl-100 (PM/Scl-100 antigen)		3,3%	-
anti-PM/Scl-75 (PM/Scl-75 antigen)		10%	-
anti-Ro-52 (Ro-52 antigen)		20%	-
anti-Scl-70 (type I topoisomerase)		3,3%	-
anti-SRP (signal recognition particle)		0%	-

1.1. táblázat Klinikai jellemzők és az autoantitest profil az első vizsgálat során

Echokardiográfiás eredmények:

A diagnózis idején, a betegcsoportban a bal és jobb pitvar és kamrai átmérője - hasonlóan a kontroll csoportéhoz - a normál tartományban voltak, és változatlan maradtak a követési időszak alatt. (1.2. táblázat)

Bal kamra szisztolés funkció

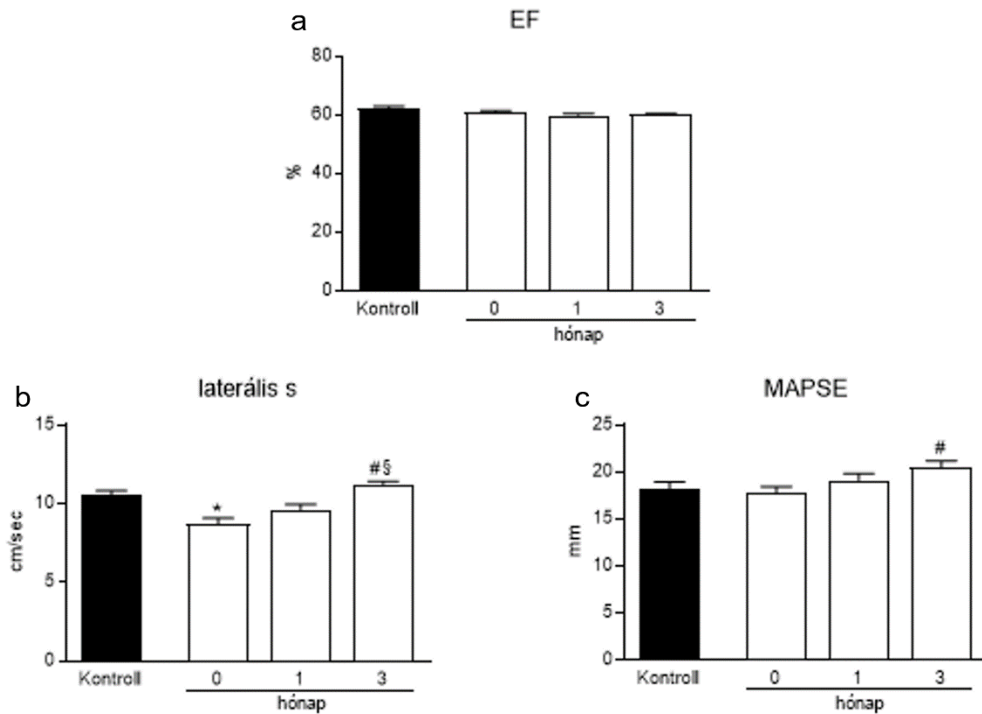
Az LV globális szisztolés funkcióját a vizsgálatokban hagyományosan használt változó, a Simpson-módszerrel mért EF jellemezte, amely a normál tartományban volt, ami normokinetikus bal kamra funkcióra utal a 3 hónap követés során (1.1 ábra, 1.2. táblázat). Az M mód módszerrel értékelt longitudinális LV szisztolés funkció (MAPSE) a harmadik hónapban jelentősen nőtt az alapértékhez képest. Ezen kívül az érzékenyebb és részletesebb TDI módszerrel mért LV szisztolés funkció jelentős változásokat mutatott: az átlagos mitrális laterális szisztolés sebesség (laterális s) szignifikánsan alacsonyabb volt, mint a kontroll; ez az érték nőtt a 3 hónapos követés során a kontrollhoz képest. (1.1; 1.4 ábra, 1.2. táblázat)

A hagyományosan echokardiográfiás módszerrel mért adatok fiziológias globális szisztolés LV funkcióra utalnak; mindazonáltal az érzékenyebb TDI módszerrel egy kezdeti gyengébb LV szisztolés funkció (szubklinikus LV diszfunkció) figyelhető meg, s ez a funkció az immunszuppresszív terápiával párhuzamosan javult.

1.2. táblázat

Echokardiográfias paraméterek	Kontroll	PM/DM			P érték (3 hónap vs, Kontroll)	P érték (3 hónap vs, 0 hónap)
		0 hónap	1 hónap	3 hónap		
<i>LA</i> (mm)	32,2±0,7	32,5±0,7	32,5±0,7	32,6±0,7	NS	NS
<i>RA</i> (mm)	29,8±0,5	30,6±0,7	29,9±0,7	29,8±0,8	NS	NS
<i>LVEDD</i> (mm)	49,9±1,1	47,0±1,0	47,1±0,9	46,3±0,9	NS	NS
<i>LVESD</i> (mm)	30,8±1,0	28,3±0,8	29,0±0,7	28,7±0,8	NS	NS
<i>EF</i> (%)	62,4±0,6	60,8±0,8	60,0±0,5	60,1±0,5	NS	NS
<i>E/A</i>	1,4±0,1	1,3±0,1	1,0±0,1	0,9±0,1	< 0,0001	< 0,0001
<i>DT</i> (msec)	148,6±3,6	157,3±5,7	168,3±6,0	184,3±6,2	< 0,0001	< 0,001
<i>RV-1</i> (mm)	25,5±0,4	26,8±0,7	25,8±0,8	24,9±0,8	NS	NS
<i>RV-2</i> (mm)	25,9±0,7	25,2±0,7	24,4±0,6	23,6±0,7	NS	NS
<i>RV-3</i> (mm)	56,7±1,0	57,5±1,7	55,2±1,3	54,4±1,4	NS	NS
<i>RVSA</i> (cm ²)	9,60±0,40	11,00±0,74	9,75±0,36	9,33±0,47	NS	NS
<i>RVDA</i> (cm ²)	17,29±1,25	16,51±0,58	16,53±0,49	16,96±0,51	NS	NS
<i>FAC</i> (%)	45,20±2,25	36,87±1,45	42,17±1,34	46,87±1,22	NS	< 0,0001
<i>laterális e'</i> (cm/sec)	12,76±0,26	12,10±0,54	10,20±0,62	10,77±0,76	NS	NS
<i>laterális s</i> (cm/sec)	10,62±0,22	8,73±0,36	9,63±0,34	11,25±0,18	NS	< 0,0001
<i>laterális a'</i> (cm/sec)	10,88±0,28	10,98±0,77	11,77±0,88	15,33±0,88	< 0,001	< 0,0001
<i>E/e'</i>	5,58±0,14	5,00±0,22	6,92±0,46	7,64±0,47	< 0,001	< 0,0001
<i>tricuspidális e'</i> (cm/sec)	13,31±0,51	10,45±0,60	12,87±0,75	11,88±0,57	NS	NS
<i>tricuspidális s</i> (cm/sec)	13,32±0,21	9,47±0,41	10,33±0,33	11,60±0,45	< 0,05	< 0,0001
<i>tricuspidális a'</i> (cm/sec)	11,64±0,44	14,43±0,85	12,52±0,82	12,82±0,63	NS	NS
<i>MAPSE</i> (mm)	18,3±0,7	17,7±0,7	19,1±0,7	20,5±0,7	NS	< 0,05
<i>TAPSE</i> (mm)	21,7±0,3	22,1±0,7	23,7±0,6	25,2±0,5	< 0,0001	< 0,0001

1.2.táblázat. Echokardiográfias változók az IIM betegcsoportban és a kontroll csoportban a követés során



1.1. ábra A Bal kamra szisztolés funkciós paraméterek változása

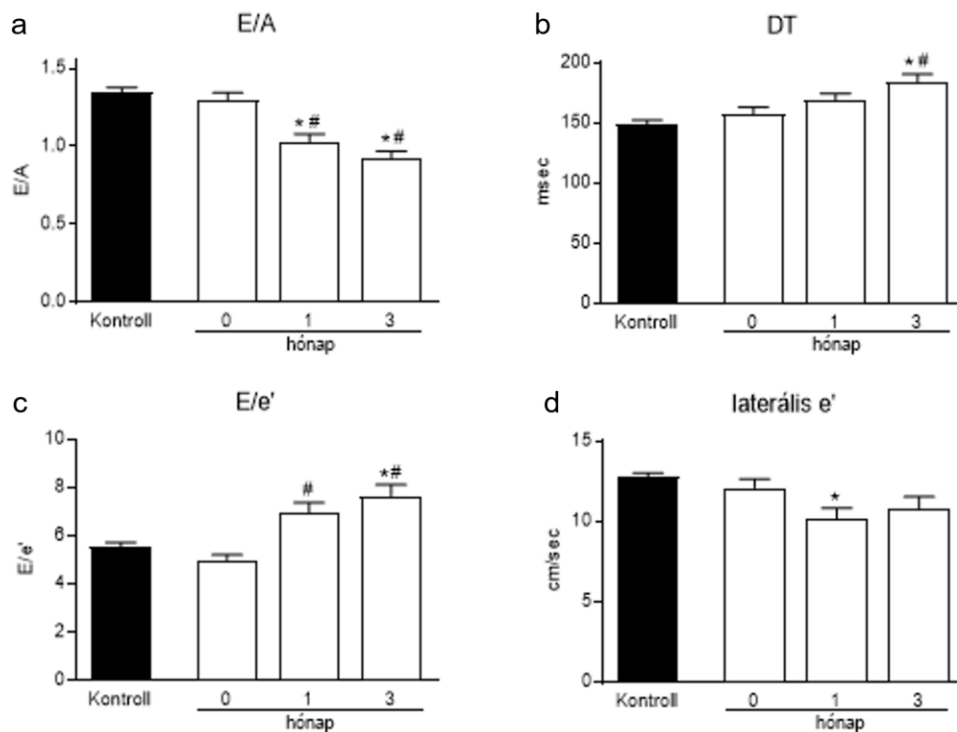
Az ejekciós fractio (EF), melyet Simpson módszerrel határoztunk meg, normokinetikus bal kamra funkciót igazolt a követés során (a). Emellett a lateral systolic velocity (lateral s), melyet TDI módszerrel mértünk alacsonyabb volt a kontrollhoz viszonyítva és normalizálódott a 3 hónapos követés során (b) Ezzel párhuzamosan a mitral annulus systolés előremozdulása (MAPSE) szignifikánsan nőtt, normál tartományon belül 3 hónap alatt.(c) * $p < 0.05$ vs control; # $p < 0.05$ vs 0 hónap, § $p < 0.05$ vs 1 hónap.

LV diasztolés funkció

Az LV diasztolés funkciót a transzmitrális beáramlási Doppler görbe (E/A arány, DT) és LV laterális annulus DTI görbe értékeivel (laterális e' és a' sebességek) vizsgáltuk, és határoztuk meg. Az E/A arányt a transzmitrális inflow Doppler görbéből számítjuk.

Ez az arány a diagnózis időpontjában normál tartományban volt és szignifikánsan csökkent ezt követően (1.2. és 1.4. ábra, 1.2. táblázat). Ezzel párhuzamosan a DT szignifikánsan emelkedett a követés során (1.2.ábra, 1.2. táblázat) és az early diastolic lateral myocardial relaxation velocity (lateral e') szignifikánsan csökkent az első hónap követése során és csökkenő tendenciát mutatott a 3. hónapban is. (1.2,1.4 Ábra 1.2. táblázat) A late diastolic

lateral myocardial relaxation velocity (lateral a') szignifikánsan nőtt a 3 hónapban a kontroll csoporthoz és a baseline csoporthoz viszonyítva is az IIM betegcsoportban. Az E/e' ratiót a mitrál inflow E sebesség és a TDI laterális e' sebesség arányából lehet számolni, amit gyakran alkalmaznak a LV töltőnyomás meghatározására. A töltőnyomás a diagnózis időpontjában hasonló volt, mint a kontroll csoport töltőnyomása. Ez az érték szignifikánsan emelkedett a követési periódusban, de nem érte el a cut off értéket, mely emelkedett töltőnyomást mutatna. A változások normál tartományon belül voltak a töltőnyomást illetően. (1.2. ábra, 1.2 táblázat) Ezek az eredmények azt mutatták, hogy diasztolés dysfunkció jelent meg a követés során, de nem találtunk szignifikáns korrelációt a diasztolés változók és a betegség aktivitási score-ok (MDAAT VAS score) között. (E/A : $r^2 = 0.7181$, $p = 0.3563$; E/e' : $r^2 = 0.6961$, $p = 0.3717$)



1.2. ábra A bal kamrai diasztolés funkció változása

E/A arány (E: korai diasztolés sebesség A: késői diasztolés csúcsebesség) a normál tartományban volt ($E/A > 1$) a diagnózis idején, de jelentősen csökkent, ami a diasztolés

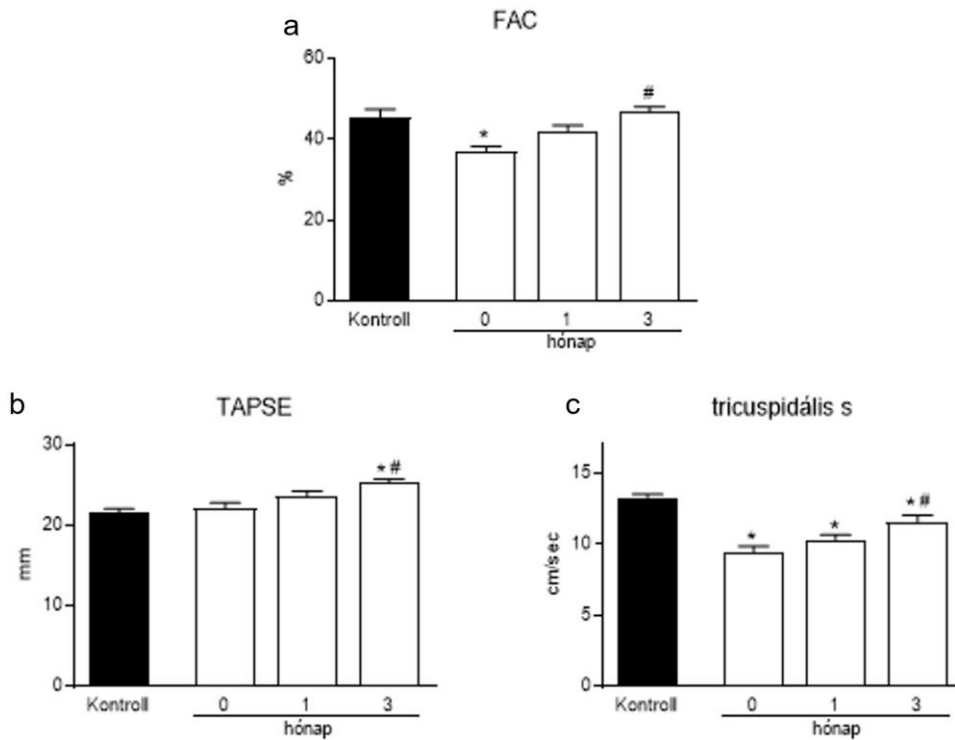
diszfunkciót kialakulását mutatja a követési időszakban (a). A decelerációs idő (DT) jelentősen megnőtt, (b) míg a korai diasztolés szívizom relaxációs sebesség (laterális e') csökkenő tendenciát mutatott (d) A követési időszak alatt növekvő E/e' arány szintén támogatta a diasztolés diszfunkció (c) kialakulását. * p <0,05 vs kontroll, # p <0,05 vs 0 hónap

Pulmonális artériás szisztolés nyomás (PASP) és RV funkció

A vizsgált betegpopulációban pulmonális hypertoniát nem tudtunk igazolni: az átlagos PASP : $34,17 \pm 1,91$ Hgmm volt, és nem változott szignifikánsan a 3 hónap alatt ($34,71 \pm 1,61$; $34,12 \pm 1,81$, 1 és 3 mos), ami normális PASP-t jelez, így a pulmonalis hypertonia nem valószínűsíthető sem a kezdetekor, sem a 3 hónapos követési időszak alatt a vizsgált populációnkban.

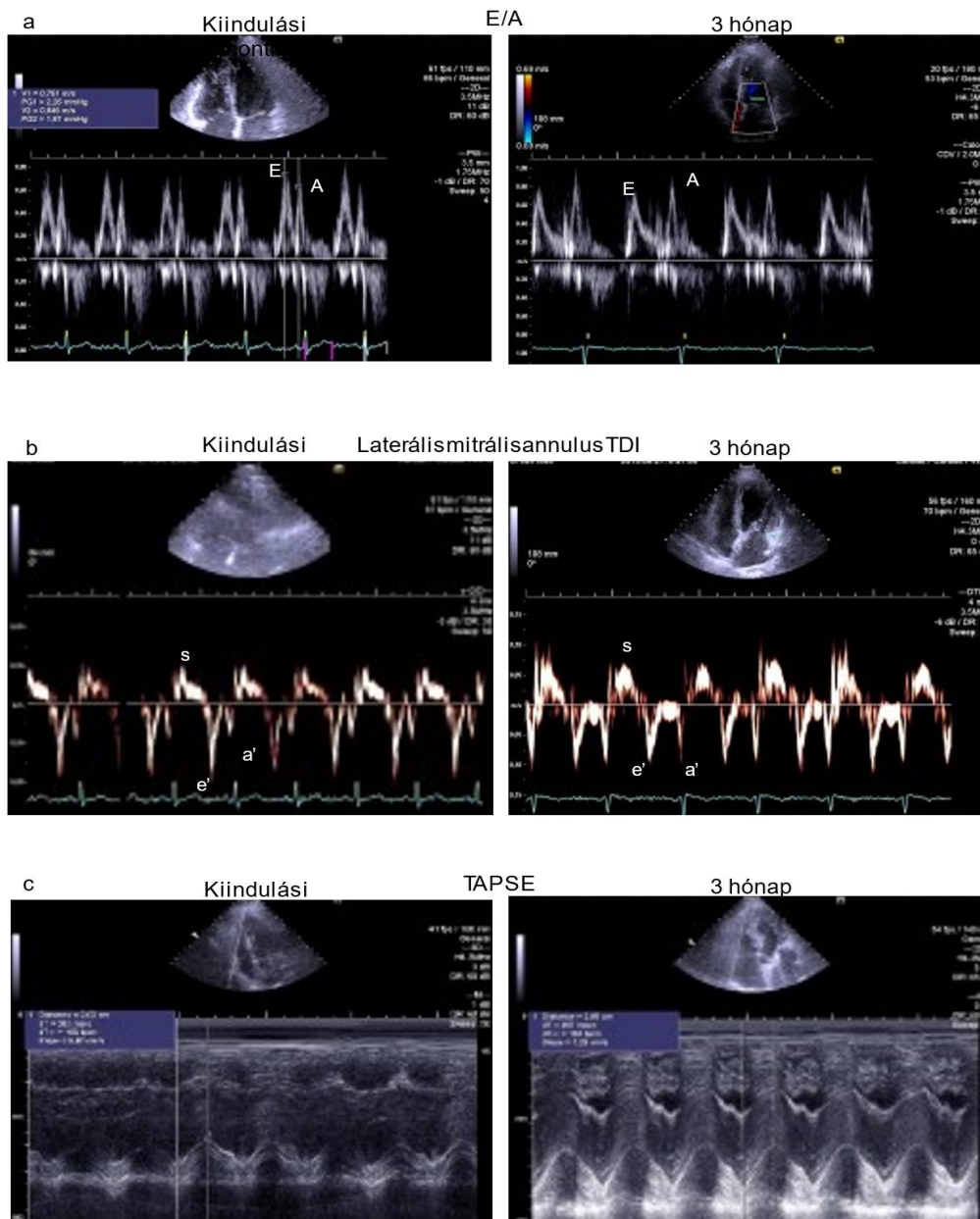
A FAC által jellemzett RV szisztolés funkció jelentősen javult a 3 hónap alatt a fizioiógias tartomány alatti kiindulási értékhez képest (1.3. ábra, 1.2. táblázat). A longitudinális RV szisztolés funkciót jelző paraméter (TAPSE) a harmadik hónapban jelentősen nőtt a kezdeti értékhez képest (3. ábra).³

Emellett a tricuspid annular systolic velocity (tricuspid s) az IIM szenvedő betegeknél jelentősen csökkent a kontrollcsoporthoz képest, de a követési időszak alatt jelentősen nőtt, megközelítve a kontroll normokinetikus RV szisztolés funkciót (1.3. ábra, 1. 2. táblázat). A tricuspid korai diasztolés sebesség (tricuspid e') - amely az RV diasztolés funkcióját jellemzi - ellentétes változásokat mutatott a bal szívfél laterális e'-jéhez képest, a diagnózis idején az IIM-ben szenvedő betegeknél, majd a szubnormális színtről, a nyomon követés első hónapjában jelentősen emelkedett. A tricuspid a' sebesség is hasonló tendenciát mutatott a betegcsoportban, de a különbségek nem érték el a szignifikancia szintjét. Az LV mellett úgy tűnik, hogy az RV szisztolés és diasztolés funkciója is érintett az IIM-ben szenvedő betegeknél.



1.3. ábra A jobb kamrai szisztolés funkciós paraméterek változása

A jobb kamrai szisztolés funkciót vizsgáló farction area change (FAC) változása a diagnózis idején jobb kamrai szisztolés diszfunkciót mutat, amely a követés végére normalizálódott (a) A tricuspidus annulus szisztolés szisztolés elmozdulása (TAPSE) jelentősen megemelkedett a követés során (b); Továbbá a tricuspidális annulus szisztolés sebessége (tricuspid s) jelentősen nőtt a kezdeti csökkent értékhez képest (C). $p < 0.05$ vs control, # $p < 0.05$ vs 0 hónap.



1.4. ábra Reprezentatív echokardiográfiás képek IIM-ben szenvedő betegtől a diagnózis időpontjában és 3 hónap után.

a, A mitrális beáramlás normális mintázatot mutat ($E > A$) a diagnózis idején (E: korai diasztolés csúcs sebesség, A: késői diasztolés sebesség), de 3 hónap után megfordul ($E < A$), ami diasztolés diszfunkcióra utal. **b,** A laterális annulus szisztolés sebessége (laterális s) szöveti Doppler-technikával mérve (TDI); kezdeti bal kamrai szisztolés diszfunkciót mutat, amely a követési időszak végére normalizálódott. A korai diasztolés szívmusculus sebesség (laterális e') csökkent, míg a késői szívmusculus diasztolés sebesség (laterális a') 3 hónap alatt nőtt. **c,** A

tricuspidális annulus szisztolés elmozdulása (TAPSE) a diagnózis felállításának időpontjában a normál tartományban volt, és a nyomon követés során tovább nőtt.

6.2. A második vizsgálat eredményei

Klinikai jellemzők

Az első vizsgálat IIM betegek közül 28 beteg vett részt a követéses vizsgálatban és fejezte is be a 2 éves után követést. A 2.1. táblázat mutatja a demográfiai, klinikai és szerológiai jellegzetességeket a követés során. A diagnózis felállításakor az átlagéletkor $41,9 \pm 1,6$ év volt, a nő/férfi arány 25/3 volt. A myositis profile 3 Blot Strip (anti-Jo 1: 6/28, anti-PM/Scl-100: 1/28, anti-PM-scl-75: 3/28) diagnózisának időpontjában konfirmált eredményeit újraértékeltek line blot assay vizsgálattal (Euroline Myositis Antigen Profile4), és 4 új autoantitest pozitivitást tudtunk kimutatni (1 anti-Mi2, 1 anti-TIF1 γ , 2 anti-NXP2). A 24 hónap alatt 9 esetben új terápia bevezetésére volt szükség az alábbiak szerint: metothrexát 5 esetben, ciklofoszfamid 2 esetben és rituximab 2 esetben; és minden esetben a szteroid terápia megmaradt. Az átlagos vérnyomás (130/78 Hgmm) valamivel magasabb volt a követési időszak végén, mint a kiindulási és a kontroll csoportban; ezért 7/28 betegnek enyhe (magas normális) hipertóniája alakult ki, a mért vérnyomás értékek alapján, de ABPM-et, részletes kivizsgálást ez irányban nem végeztünk. Újonnan megjelenő cukorbetegséget nem lehetett kimutatni a követési időszak alatt.

	IIM Kiindulási adatok; n=28	IIM 2 éves utánkövetés; n=28	Kontroll; n=26
Demográfia, szerv érintettség			
Átlag életkor a diagnózis felállításakor, év, átlag ± SD	41,9 ± 1,6	NA	43,7 ± 0,7
Nem (nő/férfi) n	23/5 (82/18%)	23/5 (82/18%)	21/7 (75/25%)
Diagnózis (PM/DM)	21/7 (77%/23%)	21/7 (77%/23%)	NA
Intersticiális tüdőbetegség	35,7 %	35,7 %	NA
Raynaud jel	32,1 %	32,1 %	NA
Dysphagia	14,2 %	14,2 %	NA
Arthritis	71,4%	71,4%	NA
Szisztolés vérnyomás, Hgmm	120 ± 2	130 ± 1	131 ± 2
Diasztolés vérnyomás, Hgmm	76 ± 1	78 ± 1	70 ± 2
Szívfrekvencia, ütés/perc	85 ± 1	79 ± 2	78 ± 2
Autoantitestek			
Anti-Jo1	6	6	NA
Anti-PL7	0	0	NA
Anti-PL12	0	0	NA
Anti-EJ	0	0	NA
Anti-OJ	0	0	NA
Anti-SRP	0	0	NA
Anti-Mi2	0	1	NA
Anti-NXP2	0	2	NA
Anti-MDA5	0	0	NA
Anti-TIF1gamma	0	1	NA
Anti-Pm/scl-100	1	1	NA
Anti-Pm/scl-75	3	3	NA
Anti-Ku	0	0	NA
Anti-Ro52	6	6	NA
Anti-DNS	0	0	NA
Anti-scl-70	1	0	NA
Immunszuppresszív kezelés			
kortikosteroid	28	28	0
cyclosporin-A	4	4	0
methotrexat	0	5	0
ciklofoszfamid	0	2	0
rituximab	0	2	0
Betegség lefolyás			
Monofázisos (relapszus nélkül) n	NA	16	NA
Polifázisos (relapszussal) n	NA	12	NA
Kizárásra került betegek n	0	2	NA

2.1.táblázat. Klinikai jellemzők és az autoantitest profil az első és a második vizsgálat során

Echokardiografiás eredmények

Az echokardiografiás paraméterek követéses eredményei láthatóak a 2.2 táblázatban.

A jobb pitvari (RA: 29.9 ± 0.5 mm, 30.5 ± 0.7 mm, 31.9 ± 1.1 mm, 29.9 ± 0.8 mm) és a jobb kamrai átmérők (RV1: 25.6 ± 0.3 mm, 26.7 ± 0.8 mm, 26.8 ± 1.3 mm, 27.8 ± 1.4 mm; RV2: 26.0 ± 0.7 mm, 25.2 ± 0.7 mm, 28.1 ± 2.4 mm, 27.2 ± 1.1 mm; RV3: 55.6 ± 1.1 mm, 57.3 ± 1.8 mm, 56.5 ± 2.4 mm, 50.3 ± 2.8 mm; RVSA: 9.4 ± 0.3 cm², 11.0 ± 0.8 cm², 9.3 ± 0.4 cm², 9.3 ± 0.5 cm²; RVDA: 17.1 ± 1.1 cm², 16.5 ± 0.6 cm², 16.6 ± 0.7 cm², 17.3 ± 0.9 cm²; control, baseline, monophasic, polyphasic) a normál tartományban maradtak és nem változtak érdemben a kontrollhoz és a baseline értékekhez képest a követés során. A LV átmérők szintén a normál tartományban maradtak. Nem találtunk szignifikáns változást a LVESD-ben (30.0 ± 0.9 mm, 28.2 ± 0.8 mm, 34.6 ± 2.4 mm, 30.3 ± 1.4 mm; control, baseline, monophasic, polyphasic, vagy a LVEDD -ban (49.3 ± 1.0 mm, 47.1 ± 1.1 mm, 44.0 ± 1.8 mm, 50.3 ± 1.4 mm; control, baseline, monophasic, polyphasic).

LV szisztolés funkció

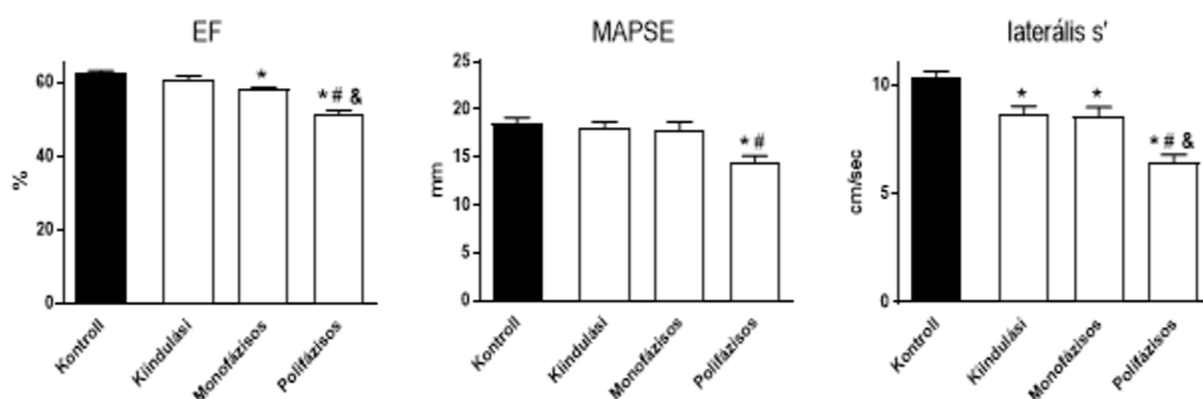
Az LV globális szisztolés funkcióját a tudományos vizsgálatokban hagyományosan használt paraméterrel, a Simpson-módszerrel mért EF -el jellemeztük. A követés végén mindkét alcsoportban jelentősen károsodott LVEF-et észleltünk a kontrollokhoz képest (2.2. táblázat; 2.1. ábra); azonban ez a változás kifejezettebb volt a polifázisos csoportban, ahol jelentősen alacsonyabb értékek voltak, mint a baseline vagy az monofázisos csoportban. ($62,6 \pm 0,6\%$, $60,9 \pm 0,9\%$, $58,1 \pm 0,6\%$, $51,7 \pm 0,7\%$; kontroll, baseline, monofázisos, polifázisos). Az M-móddal értékelt bal kamrai szisztolés elmozdulás (MAPSE) jelentősen csökkent a 2 év alatt a polifázisos betegcsoportban a kiindulási értékhez és a kontrollcsoportéhoz képest ($18,5 \pm 0,6$ mm, $18,0 \pm 0,7$ mm, $17,7 \pm 1,0$ mm, $14,5 \pm 0,6$ mm; kontroll, baseline, monofázisos, polifázisos). A TDI módszerrel mért LV szisztolés funkció jelentős változásokat mutatott: a mitrális annulus laterális szisztolés sebesség (laterális s') mindkét alcsoportban jelentősen alacsonyabb volt 2 év

alatt, mint a diagnózis idején. A polifázisos csoportban szignifikánsan csökkent az S' sebesség (10,4±0,3 cm/s, 8,6±0,4 cm/s, 8,6±0,4 cm/s, 6,4±0,4 cm/s; kontroll, baseline, monofázisos, polifázisos). A fenti eredmények mindkét vizsgált alcsoportban szubklinikus bal kamra diszfunkciót igazolnak, amely TDI módszerrel jól kimutatható a betegség előrehaladása során (2.2.táblázat, 2.1.ábra).

Echokardiográfiás paraméter	Kontroll (n=26)	Kiindulási (n=28)	Monofázisos (n=16)	Polifázisos (n=12)	P érték					
					Kontroll vs. Kiindulási	Kontroll vs. Monofázisos	Kontroll vs. Polifázisos	Kiindulási vs. Monofázisos	Kiindulási vs. Polifázisos	Monofázisos vs. Polifázisos
		0 hónap	2 év	2 év						
LA (mm)	32,1±0,6	32,2±0,7	33,3±0,8	37,8±0,6	n.s.	n.s.	****	n.s.	****	**
LVEDD (mm)	30,0±0,9	28,2±0,8	34,6±2,4	30,3±1,4	n.s.	n.s.	n.s.	n.s.	n.s.	n.s.
LVEDD (mm)	49,3±1,0	47,1±1,1	44,0±1,8	50,3±1,4	n.s.	n.s.	n.s.	n.s.	n.s.	n.s.
EF (%)	62,6±0,6	60,9±0,9	58,1±0,6	51,7±0,7	n.s.	**	****	n.s.	****	*
MAPSE (mm)	18,5±0,6	18,0±0,7	17,7±1,0	14,5±0,6	n.s.	n.s.	**	n.s.	*	n.s.
laterális s' (cm/sec)	10,4±0,3	8,6±0,4	8,6±0,4	6,4±0,4	*	*	****	n.s.	*	*
E/A	1,33±0,02	1,32±0,1	0,84±0,06	0,68±0,04	n.s.	****	****	****	****	n.s.
DT (msec)	144,7±3,2	158,3±5,7	182,8±15,4	190,8±7,6	n.s.	**	***	n.s.	*	n.s.
E/e'	5,8±0,2	5,0±0,2	8,7±0,6	9,0±0,4	n.s.	****	****	****	****	n.s.
laterális e' (cm/sec)	12,9±0,2	12,3±0,6	8,7±0,9	7,4±0,3	n.s.	****	****	**	***	n.s.
laterális a' (cm/sec)	10,7±0,3	11,1±0,8	15,4±1,2	17,3±0,8	n.s.	*	***	*	***	n.s.
RA (mm)	29,9±0,5	30,5±0,7	31,9±1,1	29,9±0,8	n.s.	n.s.	n.s.	n.s.	n.s.	n.s.
RV1 (mm)	25,6±0,3	26,7±0,8	26,8±1,3	27,8±1,4	n.s.	n.s.	n.s.	n.s.	n.s.	n.s.
RV2 (mm)	26,0±0,7	25,2±0,7	28,1±2,4	27,2±1,1	n.s.	n.s.	n.s.	n.s.	n.s.	n.s.
RV3 (mm)	55,6±1,1	57,3±1,8	56,5±2,4	50,3±2,8	n.s.	n.s.	n.s.	n.s.	n.s.	n.s.
RVSA (cm ²)	9,4±0,3	11,0±0,8	9,3±0,4	9,3±0,5	n.s.	n.s.	n.s.	n.s.	n.s.	n.s.
RVDA (cm ²)	17,1±1,1	16,5±0,6	16,6±0,7	17,3±0,9	n.s.	n.s.	n.s.	n.s.	n.s.	n.s.
FAC (%)	45,6±1,8	37,0±1,5	41,0±1,6	32,7±1,4	***	n.s.	****	n.s.	n.s.	*
TAPSE (mm)	22,7±0,5	22,3±0,7	21,3±0,7	18,1±0,3	n.s.	n.s.	****	n.s.	***	*
tricuspidális s' (cm/sec)	13,1±0,3	9,6±0,4	9,3±0,5	7,8±0,2	****	****	****	n.s.	n.s.	n.s.
tricuspidális e' (cm/sec)	13,3±0,5	10,7±0,6	9,4±0,7	7,2±0,3	*	***	****	n.s.	**	n.s.
tricuspidális a' (cm/sec)	11,5±0,4	14,6±0,9	14,3±0,9	15,1±0,7	**	*	**	n.s.	n.s.	n.s.

2.2.táblázat Az IIM betegek echokardiográfiás változói a 2 éves követés során

LA: bal pitvari átmérő; LVESD: bal kamrai végdiasztoles átmérő; LVEDD: bal kamrai diasztoles átmérő ; EF: ejektios frakció ; MAPSE: mitral annulus szisztos elöremozdulása ; lateral s: szisztos mitralis annulus csucsebesség ; E: csucs korai diasztoles csúcsebesség A: késői diasztoles csúcsebesség; DT: decerelációs idő ; lateral e': korai miokardiális diasztoles sebeség lateral a': késői myocardiális diasztoles sebeség , RA: job pitvari átmérő; RV: jobb kamrai right átmérő , 3 különböző szinten mérve, RVSA: jobb kamrai szisztolés area; RVDA: jobb kamrai diasztoles area; FAC: fractional area change; TAPSE: tricuspídális annulus szisztolés elmozdulása; tricuspíd s: csúcs szisztolés tricuspídális annulus sebeség; tricuspíd e': korai tricuspídális annulus diasztoles sebeség; tricuspíd a': késői tricuspídális annulus diasztoles sebeség. (P value: ≥ 0.05 : non-significant (n.s.); 0.01-0.05: *; 0.001-0.01: **; 0.0001-0.001: ***; < 0.0001 : ****)



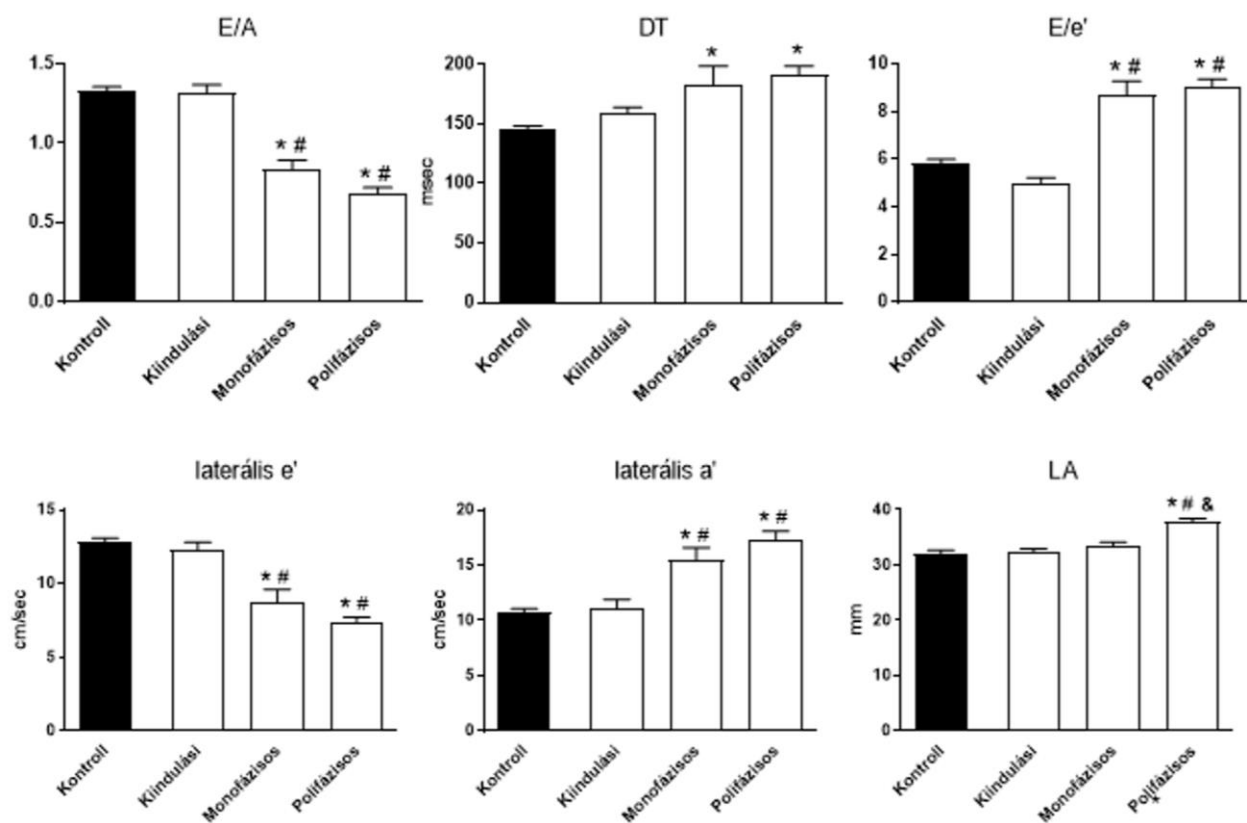
2.1.ábra. A bal kamra szisztos paramétereinek változásának a 2 éves követés során

(EF: ejektios frakció, MAPSE: mitral annulus szisztos elmozdulása, lateral s': tissue Doppler imaging szisztos sebeség) Simpson módszerrel mért EF normokinetikus bal kamra szisztos funkciót igazolt a vizsgálat kezdetekor és a követéses periódus során a monofázisos csoportban (szignifikánsan alacsonyabb,de normal EF),de alacsonyabb volt a polifázisos csoportban a többi csoporthoz viszonyítva.Ezzel párhuzamosan a MAPSE is normal értéken volt az alap vizsgálatnál és a követés során a monofázisos csoportban ,de szignifikánsan alacsonyabb volt a polifázisos csoportban a kontroll és a baseline csoporthoz képest. Emellett alacsonyabb lateral s'hullám sebeség igazolodott, mely LV szisztos diszfunkció ra utal az alapvizsgálatokban és a követés során mindkét csoportban (* P<0.05 vs. control, # P<0.05 vs. baseline, & P<0.05 vs. monofázisos)

LV diasztoles funkció

Az LV diasztoles funkciót a transzmitrális inflow Doppler görbe (E/A, DT) jellemzésével és bal kamrai myocardium laterális annulus TDI mérésével (laterális e' és laterális a' sebességek) értékeltük. (2.2.táblázat, 2.2 ábra)

Diasztoles eltérést a vizsgálat megkezdésekor még nem lehetett kimutatni; azonban mind a monofázisos, mind a polifázisos csoportban megjelent egy grade I. stádiumú diasztoles diszfunkció: jelentősen alacsonyabb E/A arány, hosszabb DT-t mértek a polifázisos és a monofázisos csoportban a kontrollokhoz és a baseline időponthoz képest. (E/A ratio: 1.33±0.02, 1.32±0.1, 0.84±0.06, 0.68±0.04; DT: 144.7±3.2 msec, 158.3±5.7 msec, 182.8±15.4 msec, 190.8±7.6 msec; control, baseline, monofázisos, polifázisos). Ennek megfelelően a korai diasztoles laterális myokardiális sebesség (laterális e') csökkent (12,9±0,2 cm/s, 12,3±0,6 cm/s, 8,7±0,9 cm/s, 7,4±0,3 cm/s; kontroll, kiindulási, monofázisos, polifázisos) és a késői diasztoles szívizomsebesség (laterális a') jelentősen megnőtt a két betegcsoportban a követési időszak végén (10,7±0,3 cm/sec, 11,1±0,8 cm/s, 15,4±1,2 cm/s, 17,3±0,8 cm/s; kontroll, baseline, monofázisos, polifázisos). Az E/e' arányt, a mitrális infow E sebességéből és a TDI laterális e' sebességéből számítva általában a bal kamrai töltőnyomás becslésére használják. Az E/e' arány mindkét csoportban jelentősen magasabb volt a kontrollokhoz és a kiindulási értékhez képest (5,8±0,2, 5,0±0,2, 8,7±0,6, 9,0±0,4; kontroll, baseline, monofázisos, polifázisos). Ezek az eredmények azt mutatják, hogy a diasztoles diszfunkció (grade I. - károsodott relaxáció) mind a monofázisos, mind a polifázisos csoportokban megjelenik. A nagyobb LA átmérő támogatja a diasztoles funkció súlyosabb károsodását a polifázisos csoportban (32,1±0,6 mm, 32,2±0,7 mm, 33,3±0,8 mm, 37,8±0,6 mm; kontroll, baseline, monofázisos, polifázisos)



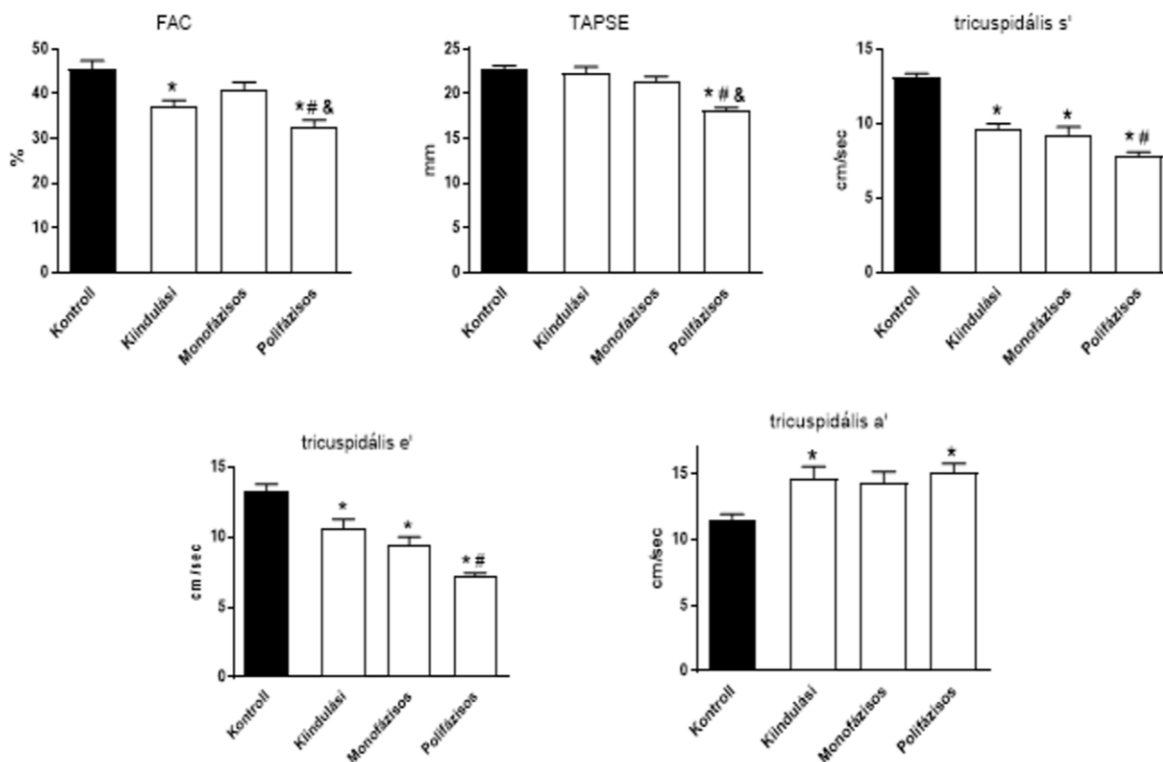
2.2.ábra Bal kamrai diasztolés funkciós paraméterek változása a 2 éves követés során

(E: kora diastoles csucssebesség A: csucs késő diastoles sebesség, DT: az E hullám decelerációs ideje, lateral e': kora diastoles myocardális relaxációs sebesség, lateral a': késő diastoles myocardális relaxációs sebesség) E/A ratio , melyet a transmitral flow-ból számítunk normal értéken (>1) volt a diagnoszis idején, azonban a DT paralel szignifikánsan nőtt a 2 év követés során a monofázisos és polifázisos csoportban a baseline és kontroll csoporthoz viszonyítva, mely diasztolés dysfunkciót jelez. Az emelkedő E/e' arány a követés során mindkét csoportban emelkedő töltőnyomásra utal, mely megerősíti a diastolés dysfunkciót. A TDI paraméterek megerősítik ezeket az eredményeket: lateral e' csökkent, lateral a' szignifikánsan nőtt a monofázisos és polifázisos csoportban a baseline és a kontroll csoporthoz viszonyítva. Emellett a bal pitvar (LA) átmérő hasonló a kontroll és a baseline és a monofázisos csoportban, de szignifikánsan nagyobb a polifázisos csoportban . * P<0.05 vs. control, # P<0.05 vs. baseline, & P<0.05 vs. monophasic.

RV funkció és a pulmonális artériás szisztolés nyomás

A FAC, TAPSE és a tricuspídális annulus szisztolés sebesség (tricuspid s) értékeket a jobb kamra (RV) funkció jellemzésére használtuk. A vizsgálat megkezdésekor csökkent FAC

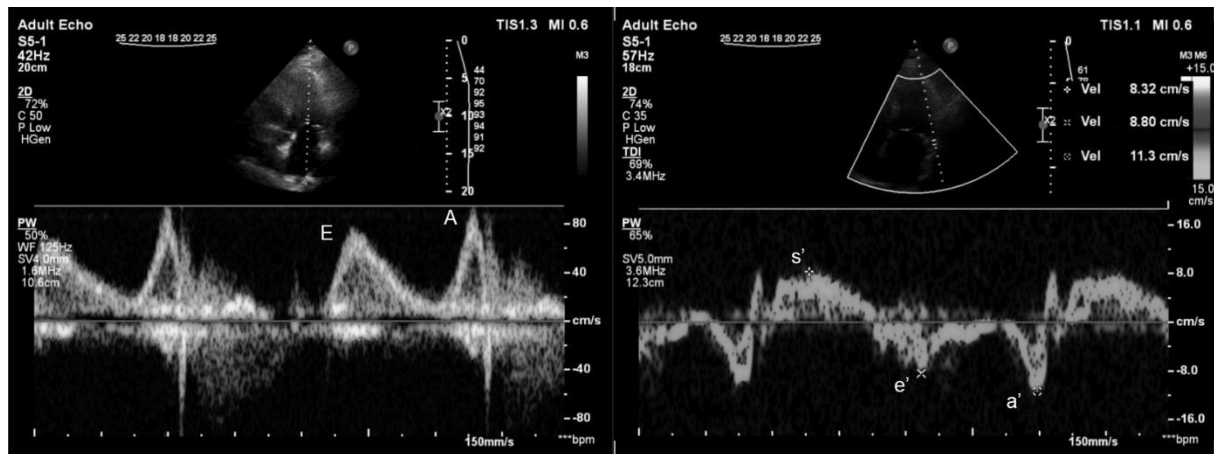
és tricuspid s' sebességek mérhetőek, amelyek csökkent globális RV szisztolés funkciót mutatnak (FAC: $45,6\pm 1,8\%$, $37,0\pm 1,5\%$, $41,0\pm 1,6\%$, $32,7\pm 1,4\%$; tricuspid s' : $13,1\pm 0,3$ cm/s, $9,6\pm 0,4$ cm/s, $9,3\pm 0,5$ cm/s, $7,8\pm 0,2$ cm/s; kontroll, baseline, monofázisos, polifázisos); bár a RV longitudinális szisztolés funkciója hasonló volt, mint a kontroll csoportban (TAPSE: $22,7\pm 0,5$ mm, $22,3\pm 0,7$ mm, $21,3\pm 0,7$ mm, $18,1\pm 0,3$ mm; control, baseline, monophasic, polyphasic). Az RV szisztolés funkció nem csökkent tovább a monofázisos csoportban a követési időszak végén; de a polifázisos csoportban azonban további romlást észleltünk, amit az egyes szisztolés RV paraméterek további csökkenése is bizonyít. Ezen kívül egy RV diasztolés diszfunkciót is találtunk a három betegcsoportban, amely a polifázisos alcsoportban volt a legkifejezettebb, amelyet a tricuspid annulus korai diasztolés sebességének csökkenése jellemez (tricuspid e' : $13,3\pm 0,5$ cm/s, $10,7\pm 0,6$ cm/s, $9,4\pm 0,7$ cm/s, $7,2\pm 0,3$ cm/s; kontroll, baseline, monifázisos, polifázisos) és a tricuspidális annulus késői diasztolés sebességének növekedése (tricuspid a' : $11,5\pm 0,4$ cm/s, $14,6\pm 0,9$ cm/s, $14,3\pm 0,9$ cm/s, $15,1\pm 0,7$ cm/s; control, baseline, monophasic, polyphasic). Hasonló eltéréseket igazoltunk a bal szívfélben. Ezek az eltérések szubklinikai RV szisztolés diszfunkciót (FAC, TAPSE, tricuspid s') és RV diasztolés diszfunkciót (tricuspid e' , a') mutatnak, amely a vizsgálat végén a polifázisos csoportban volt a legsúlyosabb (2.2. táblázat 2.3. ábra). A pulmonális hipertónia közvetlen vagy közvetett echokardiográfiás jeleit egyik csoportban sem tudtuk kimutatni.



2.3.ábra A jobb kamra szisztolés és diasztolés paramétereinek változása a 2 éves követés során

(FAC: fractional area change, TAPSE: tricuspid annulus plane systolic excursion, tricuspid s': tissue Doppler imaging RV systolic wave velocity, tricuspid e': early diastolic myocardial relaxation velocity, tricuspid a': late diastolic myocardial relaxation velocity)

Az alacsonyabb FAC és TAPSE szisztolés diszfunkciót jelez a polifázisos csoportban, a tricuspidális s' alacsonyabb volt a monofázisos csoportban is. Szignifikánsan alacsonyabb a TDI tricuspid e' sebesség és magasabb tricuspidális a' sebesség, mely RV diasztolés dysfunkciót mutat. * P<0.05 vs. control, # P<0.05 vs. baseline, & P<0.05 vs. monophasic.



2.4.ábra Reprezentatív echokardiográfiás eredmény a polifázisos csoportban a 2 éves követés után

Reprezentatív kép a bal panelen mitrális beáramlási görbe, a csuci 4 üregi nézetből: relaxációs zavar, csökkent E és emelkedett A sebességgel. Jobb panel: Szöveti Doppler felvétel a bal kamra laterális mitrális annulusból: csökkent laterális s' (szisztoles sebesség) emelkedett laterális e' (korai diasztoles miokardiális relaxációs sebesség) és emelkedett a' (késői diasztoles miokardiális relaxációs sebesség)

7. MEGBESZÉLÉS

(A két vizsgálat eredményei alapján)

Első vizsgálatunk, tudomásunk szerint ez az első olyan longitudinális vizsgálat, amely a TDI módszerrel feltárja az LV és RV szisztolés diszfunkciót a diagnózis időpontjában, középkorú IIM betegeknél, akik tünetmentesek és nem szenvednek szív- és érrendszeri betegségben. A kezdeti fázisban kimutatott szisztolés diszfunkció jelentősen javult a követési időszak alatt, miközben immunszuppresszív terápiával kezeltük a betegeket. Ezzel párhuzamosan echokardiográfiás eredményeink diasztolés diszfunkciót igazoltak, melyek összhangban vannak más vizsgálók eredményeivel (14,15,16).

A hagyományos echokardiográfiás mérések kezdetben fiziológias jobb kamrai, bal kamrai és pitvari átmérőket, valamint normokinetikus bal kamra szisztolés funkciót mutattak. Az érzékenyebb TDI módszerrel mért laterális annulus szisztolés sebesség (s') azonban szubklinikai bal kamra szisztolés diszfunkcióra utalt. Ez a változó 3 hónapos specifikus terápia után visszatért a normál szintre. A bal kamrai változókhoz hasonlóan a jobb kamra szisztolés diszfunkciót a tricuspídális annulus szisztolés sebesség csökkenése és a kiinduláskor észlelt FAC (Fractional area change) tükrözte. A tricuspídális annulus szisztolés sebesség (S') és a FAC a követési időszak végére, hasonlóan a bal kamrai paraméterek változásához, normalizálódott. Érdekes módon, bár a diagnózis idején fiziológias bal kamra diasztolés funkciót találtunk, a diasztolés diszfunkció a követési időszakban alakult ki, amit a csökkent e' sebesség, a csökkent E/A arány, valamint a DT és az E/ e' arány jelentős növekedése is tükrözött. A növekvő E/ e' arány nem haladta meg a fiziológiai tartomány felső határát, ami ebben az időpontban normál bal kamrai töltőnyomást jelzett.

Az echocardiográfiás diasztolés változók fenti változásai a 3 hónapos követési időszak végén megfeleltek a grade 1. fokozatú diasztolés diszfunkciónak, normál töltőnyomással ($A \geq E$, $E/e' \leq 8$, normál LA átmérők). A tricuspídális e' növekedése és a tricuspídális annulus sebességének csökkenő tendenciája markánsan eltérő változásokat jelzett a jobb kamra

esetében az LV megfelelő változóinak változásaihoz képest. Ez a jobb kamra eltérő viselkedésére utal; azonban nem vizsgáltunk más jobb kamrai diasztolés változókat (pl. tricuspid E/A, DT). Részletesebb, nagyszámú beteg bevonásával végzett vizsgálatokra van szükség a jobb kamra diasztolés funkció pontosabb értékeléséhez.

Második vizsgálatunk során prospektív echokardiográfiás vizsgálatot végeztünk, amelyben a bal és jobb kamrai szisztolés és diasztolés funkcióváltozásait néztük középkorú, CV kockázattól mentes IIM betegeknél, specifikus therápia mellett, 2 év után követéssel. A második vizsgálatunkat longitudinálisan terveztük, az első vizsgálat betegeit követtük 2 évig. A követés során, a betegség lefolyásának megfelelően a betegeket monofázisos és polifázisos csoportba soroltuk, aszerint hogy egy relapszust követően jól reagáltak e az alkalmazott therápiára vagy a klinikai lefolyás során visszatérő relapszusok uralták a képet és újabb therápiás kiegészítés vált szükségessé. Eltérő echokardiográfiás eredményeket találtunk a betegség lefolyásának megfelelően a két csoportban. (monofázisos vs. polifázisos).

Más vizsgálatokkal összhangban [14,15,16] az eltelt idővel összefüggésben bal kamra diasztolés diszfunkció (grade I.) jelent meg mind a monofázisos, mind a polifázisos csoportban a követés során. A betegség alcsoportjai között a diasztolés diszfunkcióban azonban nem találunk szignifikáns különbséget, bár a súlyosabb diasztolés funkcióra való hajlamra utalhat a polifázisos csoport nagyobb LA és LVEDD értéke.

A bal kamrai változásokkal párhuzamosan jobb kamra diasztolés diszfunkció is megjelent mind a mono mind a polifázisos csoportban, súlyosabb a polifázisos csoportban, amint azt a kontrollokhoz képest jelentősen alacsonyabb tricuspid e' sebesség mutat. Legfontosabb eredményként, a vizsgálat végén az IIM betegek mindkét alcsoportjában szubklinikus bal (EF, MAPSE, laterális S') és jobb kamrai (FAC, TASE, tricuspidalis S') szisztolés diszfunkció figyelhető meg. Eredményeink szignifikánsan súlyosabb bal és jobb kamrai szisztolés diszfunkcióra utalnak a polifázisos csoportban 2 évvel a diagnózis után.

A betegség kezdeti fázisában, a diagnózis felállításakor az LV és RV szisztolés diszfunkciót feltáró echokardiográfiás szöveti Doppler (TDI) eredmények a szív érintettségének korai jelei lehetnek, melyek akut miokarditis vagy miokardális ödémát jeleznek. A 3 hónapos után követési szakban, ahol a betegek nagy dózisu szteroid therápiában részesültek a TDI által mért laterális és tricuspídalis annulus szisztolés sebességek normalizálódása a kardiális ödéma csökkenésére utalhat, elsősorban a szteroid terápiára adott válaszként. Az autoimmun myositisben szenvedő betegek 25–30%-ánál a miokarditistról szóló korábbi boncolási adatok alátámasztják ezt a véleményt (7,8). A szteroid terápia során kialakult diasztolés diszfunkció lehet a szívizom fibrotikus átalakulásának első jele. A korai echokardiográfiás diasztolés rendellenességek (az E/A, E/e' változásai) nem korreláltak az izomerő score-ral, hasonlóan a korábbi vizsgálok eredményeihez, akik nem találtak összefüggést az echokardiográfiás változók és a klinikai jellemzők, a laboratóriumi eredmények vagy az ILD között (54). Sharratt és munkatársai ugyanakkor lineáris kapcsolatot mutattak be az izomgyengeség és a szívtünetek, a betegség aktivitása és a szisztolés időintervallumok között az EKG-n 5 betegnél (55).

Az egymásnak ellentmondó adatok egyik lehetséges magyarázata lehet a betegpopulációk és/vagy a vizsgálati módszerek közötti különbség.

További prospektív vizsgálatokra lenne szükség a vázizomzat és a szív rendellenességei közötti lehetséges kapcsolatok feltárásához. A bal kamra diasztolés diszfunkció pontos molekuláris és sejtmechanizmusait még nem tisztázták, de ezek a diasztolés rendellenességek a követési időszak alatt intrinsic szívizom manifesztácóra utalnak (14). Gupta és munkatársai a myocardális fibrózis és a visszatérő miokarditis szerepét véleményezték (54). Ezen kívül az olyan érrendszeri tényezők, mint a vaszkulitisz, az intima hiperplázia vagy a koszorúerek tunica media sclerozisa is szerepet játszhatnak a IIM-ben (7). Emellett a specifikus autoantitestek (anti-Jo, anti-Ro-52 és anti-Ro-60) elősegítik az interferon- α termelését, ami közvetlen myofiber pusztulást okozhat (56). Más gyulladásoos tényezők is hozzájárulhatnak a diasztolés

diszfunkció kialakulásához. Például az interleukin 6 (IL-6), az IL-1 β és a tumor nekrozis faktor (TNF)- α myocita károsodást okozhat az MHC-1-en keresztül, helyi nitrogén-oxid felszabadulással és miokardiális fibrózissal (58).

A diagnózist követő harmadik hónapban megfigyelt LV diasztolés diszfunkció megegyezik más vizsgálok korábbi eredményeivel (14,15,16). Lu és mtsai (14) és Wang (15) súlyosabb diasztolés diszfunkcióról számoltak be 4,78 és 11,12 hónapos átlagos betegségidőtartam után hasonló korcsoportokban. Egy későbbi tanulmányban Wang és munkatársai gyakran találtak bal kamra diasztolés diszfunkciót DM-betegeknél, akiknek nem volt nyilvánvaló kardiovaszkuláris betegsége, és összefüggésről számoltak be a transzmitrális áramlás megváltozása és a betegség időtartama között (16). Úgy tűnik, hogy a betegség hosszabb időtartama korrelál a tartós kardiomyocita károsodással, a patológiás meszesedéssel és a citokinek (pl. vaszkuláris sejt adhéziós molekula, TNF- α) magas koncentrációjával. Ha a korai echokardiográfiával talált változások progressziót mutatnak, akkor visszatérő gyulladás, szívizom-fibrózis (56,57) és következményes diasztolés diszfunkció jelenik meg (14,15,16).

A szívizom alapvető rendellenessége a nekrozissal és a fibrózissal társuló gyulladás, függetlenül a betegség lefolyásától, hasonlóan a vázizomzatban tapasztalt kóros elváltozásokhoz. Ezenkívül az elmúlt néhány évben egyre több bizonyíték utal arra, hogy az IIM-ben szenvedő betegeknél accelerált atherosclerosis igazolható, amelyet számos nem invazív módszerrel, és biomarkerekkel lehetett igazolni (63,65). A szisztémás és lokális gyulladás vagy közvetlen hatást válthat ki a szívizomban, vagy érzékenyebbé teheti a szívet a hagyományos kockázati tényezőkre (62,63). A koszorúereket érintő érrendszeri elváltozásokról is beszámoltak, mint például a vasculitis, az intima proliferáció, a media sclerosis és a vasospasticus anginával járó mikrovasculáris betegség (7). Más patofiziológiai mechanizmusok - pl. a fibrózis által okozott fokozott kamrai stiffness vagy a kalciumszabályozás zavarai is LV

diasztolés és szisztolés elégtelenséget okozhatnak (66). IIM-ben a szívizom-diszfunkció pontos molekuláris és sejtmechanizmusai még nem tisztázottak.

Ritkábban a bal, vagy jobb szívfél súlyos szisztolés diszfunkciójának kialakulása visszafordíthatatlan változásokat jelez, súlyos kardiovaszkuláris patológiák előfordulásával (acute fulminans miokarditis, mitralis chordae tendineae ruptura, vagy akut jobb szívfél elégtelenség) befolyásolja a IIM-ben szenvedő betegek kardiális morbiditását és mortalitását. Ebben a betegcsoportban a kardiális kimenetel számos meghatározó tényezőtől függ, így a betegség kezdetekor fennálló életkortól, a nemtől, a betegség aktivitásától, a diagnózis időpontjától és a specifikus terápia megkezdésének idejétől, a betegség altípusától, az autoimmun antitestprofiltól, a kapcsolódó szív- és érrendszeri és tüdőbetegségektől, valamint a terápia toxikus mellékhatásaitól. Ezek a tényezők mind hozzájárulhatnak a diasztolés diszfunkció előrehaladásához (62,66).

A szisztémás autoimmun betegségekkel - esetünkben az IIM - járó szívizom gyulladáson alapuló folyamatának jellemzése vitathatatlan klinikai jelentőséggel bír.

Az IIM-ben szenvedő betegeknek csak kis százaléka szenved klinikai szívbetegségben, de a szív érintettsége az egyik vezető halálok, és a szubklinikai, korai felismerés továbbra is kihívást jelent. Ezek az eredmények rávilágítanak az újabb, érzékenyebb echokardiográfiás technikák, így a TDI és strain rate imaging, 3DE módszerek fontosságára a szív IIM-ben való érintettségének korai jeleinek azonosításában, amely meghatározó prognosztikai tényező ezekben a betegségekben.

Az IIM betegeket általában négy alcsoportba sorolják a betegség lefolyása alapján: akut fulmináns, monofázisos, polifázisos és krónikus progresszív formák. Mi monofázisos és polifázisos csoportokat vontunk be vizsgálatunkba, mivel szinte lehetetlen adatokat gyűjteni az akut fulmináns betegségben szenvedő betegektől, és nem volt elég idő a krónikus progresszív csoportból származók bevonására. A definíció szerint a monofázisos csoportban nem jelenik meg újabb állapotromlás (relapsus) az első terápia után, míg a polifázisos betegeket több

relapszus jellemzi. A relapszusok több mint fele jellemzően a fenntartó kezelés első 2 évében jelentkeznek. Súlyossága a szubklinikus CK emelkedéstől a súlyos klinikai visszaesésig terjed. Bár a relapszus arány nem változik DM-ben és PM-ben, a többszörös relapszusok gyakoribbak a DM-ben.

A relapszusok előfordulása nem függ össze sem a betegség kezdeti súlyosságával, sem a diagnózis felállítása és a kezelés kezdete közötti idővel (68). Vizsgálataink eredményei alapján szubklinikai bal és jobb kamrai diszfunkciót találtunk 2 év IIM betegség fenállás után. Súlyosabb szubklinikus bal és jobb kamra systolés diszfunkció igazolható a polifázisos csoportban. Ezért a guideline -ok által javasolt kötelező kardiális szűrést hangsúlyozva erre a csoportra fokozott figyelmet kellene fordítani.

MR és modern echo diagnosztika

Egyre több bizonyíték van arra, hogy a nem invazív képalkotó vizsgálatok, az újabb echos technikák, beleértve a TDI-t, strain rate imaging és a 3DE módszert, és a szív MRI-t, hozzájárulnak a miokarditis diagnózisához szubklinikai stádiumban, és segítik a specifikus kezelés megkezdését. A miokardiális gyulladás a korai stádiumban a hagyományos echokardiográfiával vagy nukleáris technikákkal nem észlelhető, mivel nem képesek kimutatni a kardiális oedémával járó kis szövetszerkezeti változásokat, beleértve a szívizomödémát, a sejtek infiltrációját és a fibrózist, amelyek általában az bal kamra funkció egyidejű változásai nélkül zajlanak. A szív MRI a szívizomgyulladás korai szakaszában képes kimutatni a szöveti változásokat. A legjobb képalkotó módszer az LGE „late gadolinium enhancement.” Ez a gold standard módszer alkalmas a szívizom heg in vivo értékeléséhez. Kiváló egyezést mutatott a szövettannal (36) és ideális a single foton emissziós CT vagy a pozitron emissziós tomográfia (PET) által nem detektálható kis nekrotizáló területek kimutatására (37). Ezt a technikát a szívizom károsodásának érzékeny kimutatására használják, jobban jelzi a szívizom gyulladásának és fibrózisának mértékét és helyét, mint a szívizom-szcintigráfia vagy az echokardiográfia (39.)

A szív MRI 78% -os diagnosztikai pontossággal képes megjósolni vagy kizárni a szívizomgyulladást (ödéma, fokozott membránáteresztő képesség vagy kapilláris membran permeabilitás és fibrózis), és a fibrózis 78 %-os diagnosztikus pontossággal megkülönböztethető az ischaemiás nekrozistól (40.) Az echokardiorafia mellett a CMR a legjobb választás a szívizomgyulladás és a fibrózis diagnosztizálására. A CMR-el diagnosztizált gyulladáson miokarditis diagnózisa 3 szöveti jellegzetességet mutat: myocardális odémát, kapilláris szivárgást és a fibrózist (40).

A CMR képes a miokardiális infarktus és az gyulladás között különbséget tenni, mivel a szub-endokardiális réteg nem érintett a gyulladásos szövetben (40). Számos kisebb vizsgálat (14–26 beteg) megerősítette a CMR szerepét tünetmentes betegeknél, a szívizom IIM -ben való érintettségének kimutatásában (6, 33, 34). Mavrogeni és munkatársai a vizsgált 16 IIM beteg 56,3% -ánál (átlagéletkor: 44 év, CV klinikai tünetek nélkül, 24 hónapos követés) epikardiális és intramiokardiális késői gadolinium halmozódásról (LGE) számoltak be, amik korábbi lezajlott gyulladásra jellemzőek, normál LV térfogattal és normál LVEF-fel (33). Khoo és munkatársai 9/19 tünetmentes IIM betegnél számoltak be LGE-ről. CMR-el a miokardiális gyulladás, fbrosis vagy infiltratio lehet foltos, szub-epikardiális és mid-miokardiális (35).

Az olyan új echokardiographiás módszerek megjelenése, mint a TDI, strain rate imaging, és a 3D echokardiográfia drámaian kibővítette az echokardiográfia hatókörét, pontos értékelést nyújtva a regionális kontraktilitásról, a szívizom véráramlásáról, a mikrovaskuláris integritásról és a longitudinális szívizom funkcióról (34,35). Az echokardiográfia hátrányai közé tartozik az operátor függőség, a rossz akusztikus ablak, az elhízás vagy tüdőbetegség esetén való csökkent értékelhetőség és az alacsonyabb reprodukálhatóság; azonban a szív MRI-hez képest az echokardiográfia egy egyszerű, olcsó, nem invazív, ágy melletti technika a kamrai funkció értékeléséhez (33.)

A betegség folyamata során kiújuló akut miokarditis és miokardális akut fázis oedema klinikai vagy szubklinikai bal és jobb kamrai szisztolés diszfunkciót okozhat, ami subepicardialis késői kontraszt halmozást eredményezhet a szív MRI-n (27) és TDI és strain rate imaging új képalkotó echokardiográfiás módszerekkel mutatható ki (13, 28). A tradicionális echokardiográfiás szisztolés paraméter, az LVEF egy általánosan használt paraméter a szisztolés funkció változásainak mérésére; azonban az érzékenyebb echokardiográfiás technikák, mint például a TDI és a strain rate imaging alkalmasabb és érzékenyebb módszerek a szubklinikai szisztolés diszfunkció felismerésére.

Guerra és munkatársai először használták a kétdimenziós strain rate imaging módszert 28 myositisben szenvedő, tünetmentes beteg (átlagéletkor: $61,3 \pm 13,1$ év) vizsgálatokor és jelentősen alacsonyabb RV globális szisztolés strain értékeket (RVGLS) és LV globális szisztolés strain (LVGLS) mutat a kontrollokhöz képest (69). Zhong és munkatársai háromdimenziós strain rate echo vizsgálatot publikáltak 60 IIM-es betegen, (a koszorúér-betegség klinikai megnyilvánulása nélkül, átlagos életkor: $51,1 \pm 12,6$ év) akiknél jelentősen alacsonyabb az LVGLS-t és az RVGLS-t igazoltak. Ezen kívül a myositis károsodási indexet társították az LVGLS-hez és az RVGLS-hez (70). Ezek az eredmények korrelálnak a mi TDI eredményeinkkel, amelyek szubklinikai bal és jobb kamrai diszfunkciót mutatnak 2 év IIM betegség után. A megfigyelt szubklinikai diszfunkció első vizsgálataink alapján reverzibilis lehet azoknál az IIM betegeknél, akiket specifikus gyógyszerekkel (nagy dózisu szteroiddal és immunszuppresszióval) kezeltek. Ezt erősítették meg Allanore és munkatársai kis esetszámon, CMR-el a késői kontraszthalmozás csökkenése alapján (71).

Egyetlen tanulmány sem hasonlította össze IIM-ben az echokardiográfiát és a CMR-eltéréseket. A definitív következtetésekhez további, nagyobb számú beteg bevonásával végzett prospektív követéses vizsgálatokra és multimodális képalkotásra lenne szükség.

Mindazonáltal DTI echokardiográfiás eredményeinknek vannak *limitációi*. Vizsgálati populációnk meglehetősen kicsi, és nagyobb betegszámra lenne szükség eredményeink

finomításához. Az autoimmun szívizom érintettség azonosítása nehéz a nem specifikus EKG jelek (53,) a szubklinikai echokardiográfiás rendellenességek (10) és a nem specifikus laboreredmények (emelkedett cTnT, CK) miatt (64). Mint említettük, a szív MRI segíthet az akut miokarditis felismerésében (40). Az endomiokardális biopszia a diagnózis gold standardja, de invazív eljárásként nem alkalmazzák rutinszerűen. Vizsgálatunkban és a TDI mérés kisebb limitációja, hogy a szöveti Doppler vizsgálati eredmények szögfüggőek. A hibák elkerülése érdekében az összes változót 3 független szív ciklusban mértük, és átlagot számítottunk.

A TDI módszer megfelelőnek tűnik a korai funkcionális szívizomelváltozások kimutatására, amelyek a szív szisztémás autoimmun betegségben való érintettségét jelzik. A reumatológusnak, immunológusnak és kardiológusnak ezt figyelembe kell vennie, mivel echokardiográfia nem invazív, biztonságos, általában elérhető és viszonylag olcsó technika.

8. ÖSSZEFOGLALÁS

Munkánk során egy homogén, kardiovaszkuláris rizikófaktortól mentes, középkorú, kardiálisan tünetmentes myositises betegcsoport kardiális paramétereinek hosszútávú követéses vizsgálatát végeztük tradicionális echocardiográfia és szöveti doppler alkalmazásával.

Első vizsgálatunkban 30 IIM-es beteg és 28 korban, nemből illesztett egészséges kontroll személy bevonásával igazoltuk, hogy az IIM diagnózisának időpontjában bal és jobb kamrai szisztolés diszfunkció áll fenn, ami a myositis steroid kezelése mellett 3 hónap alatt normalizálódik. Ezzel párhuzamban ugyanakkor a 3 hónapos követés végére diasztolés diszfunkció jelenik meg a vizsgált betegcsoportban.

Második vizsgálatunkban ugyanazon betegcsoport 2 éves követése során igazoltuk, hogy a kontrollhoz viszonyítva a myositises betegekben szubklinikai bal és jobb kamrai szisztolés diszfunkció alakult ki a kórlefolyás során gyakori relapszusokkal rendelkező polifázisos csoportban, ami grade I. bal kamrai diasztolés diszfunkcióhoz is vezetett. Hasonló, de nem szignifikáns tendenciák voltak kimutathatóak 2 év alatt a relapszusok nélküli, monofázisos betegcsoportban.

Eredményeink arra utalnak, hogy a betegség kezdeti fázisában már igazolható szubklinikus bal és jobb kamra diszfunkció miokardiális ödémának, akut miokarditisznek felelhet meg, mely a specifikus terápiára javulást mutat. A relabáló, polifázisos IIM betegcsoportban a visszatérő szubklinikus miokarditiszek következtében 2 év alatt bal és jobb kamra szisztolés diszfunkció alakul ki, mely miatt ezen betegek klinikailag is nagyobb figyelmet igénylő, magas rizikójú csoportot képeznek és gyakori kardiológiai kontrollt és egyénre szabott kezelést igényelnek.

Mindezek alapján az echokardiográfias TDI módszer alkalmas a myositises betegek korai kardiális rendellenességeinek diagnosztizálására és követésére, a magasabb rizikójú betegek szűrésére, ami a myositisekhez kapcsolódó kardiovaszkuláris mortalitás csökkentését eredményezheti.

9. SUMMARY

In our recent work we intended to prospectively study a homogenous, middle aged patient group diagnosed with idiopathic inflammatory myopathies (IIM) without cardiovascular risk factors and symptoms. Long term cardiac parameters were assessed using traditional echocardiography and tissue doppler imaging technique.

In our first study we included 30 IIM patients and 28 age and sex matched healthy controls. We detected left and right ventricular systolic dysfunction at the time of the IIM diagnosis, which improved at the end of the 3 months follow-up period in parallel with the steroid treatment of the myositis. Furthermore, measurements indicated the development of diastolic dysfunction in the patients at 3 months.

In our second study the same patient cohort was followed for two years. Patients with monophasic/polyphasic disease patterns were studied separately and compared to age-matched healthy individuals. We could detect subclinical left and right ventricular dysfunction in patients with polyphasic disease course 2 years after diagnosis, which resulted a grade I. left ventricular dyastolic dysfunction. Similar, but not significant tendencies could be detected in patients with monophasic disease patterns.

Our results argue for that there are subclinical left and right ventricular dysfunctions at the beginning of the myositis, which are the consequences of myocardial edema and acut myocarditis and improve after specific treatment. In patients with polyphasic disease course, relapsing subclinical myocarditis result left and right ventricular systolic dysfunctions 2 years after diagnosis, which identifies them as a high-risk population, requiring close cardiologic follow-ups and individual treatment.

It seems that tissue doppler imaging is a useful method to detect cardiac abnormalities in IIM complementing conventional echocardiography and can recognize the high cardiac risk, which can result the decrease of myositis related cardiovascular mortality in the patients.

10. ÚJ MEGÁLLAPÍTÁSOK

1. Az IIM betegség diagnózisának felállításakor, kardiovaszkuláris rizikófaktoroktól mentes, középkorú betegcsoporton történt echokardiográfiás vizsgálatok alapján enyhe, szubklinikus bal és jobb kamra szisztoles funkciózavar igazolható.
2. A 3 hónap követés során, specifikus immunszuppresszív terápia mellett a bal és a jobb kamra szisztoles funkciós paraméterek normalizálódtak.
3. A 3 hónap követés során enyhe diasztoles diszfunkció jelent meg a bal és a jobb kamrában egyaránt.
4. A 2 év IIM betegkövetés után a polifázisos csoportban szubklinikai bal és jobb kamra szisztoles diszfunkció igazolható, grade I. diasztoles dysfunkcióval.
5. A 2 év követés során talált eltérések alapján a polifázisos csoport magasabb rizikójú populációnak tekintendő az IIM csoporton belül és szorosabb kardiológiai kontrollt igényel.

11. IRODALOMJEGYZÉK

- 1., Danko K, Ponyi A, Constantin T, Borgulya G, Szegedi G. Long-term survival of patients with idiopathic inflammatory myopathies according to clinical features: a longitudinal study of 162 cases. *Medicine* 2004;83:35-42
- 2., Zhang L, Wang GC, Ma L, Zu N. Cardiac involvement in adult polymyositis or dermatomyositis: a systematic review. *Clin Cardiol* 2012;35:686-91.
- 3., Bazzani C, Cavazzana I, Ceribelli A, Vizzardi E, Dei Cas L, Franceschini F. Cardiological features in idiopathic inflammatory myopathies. *J Cardiovasc Med* 2010;11:906-11.
- 4., Gonzalez-Lopez L, Gamez-Nava JI, Sanchez L, Rosas E, Suarez-Almazor M, Cardona-Munoz C, et al. Cardiac manifestations in dermato-polymyositis. *Clin Exp Rheumatol* 1996;14:373-9
- 5., Lundberg IE Cardiac involvement in autoimmune myositis and mixed connective tissue disease. *Lupus* .2005,14:708-712
- 6., Mammen AL Autoimmune myopathies: antibodies, phenotypes and pathogenesis. *Nat Rev Neurol*.2011,7:343-354
- 7., Haupt HM, Hutchins GM. The heart and cardiac conduction system in polymyositis-dermatomyositis: a clinicopathologic study of 16 autopsied patients *Am J Cardiol*.1982,50:998-1006
- 8., Denbow CE, Lie JT, Tancredi RG et al. Cardiac involvement in polymyositis: a clinicopathologic study of 20 autopsied patients *Arthritis Rheum*.1979,22:1088-1092
- 9., Oka M, Raasakka T. Cardiac involvement in polymyositis. *Scand J Rheumatol*.1987,7:203-208
- 10., Gottdiner JS, Sherber HS, Hawley RJ, et al. Cardiac manifestations in polymyositis *Am J Cardiol*.1987,41:1141-1149
- 11., Rider LG, Miler FW. Idiopathic inflammatory myopathies in: Klippel JH, Stone JH, CROfford LJ, White PH, eds. *Primer on the Rheumatic Diseases*, New York, NY, Springer, 2008

- 12., Aretz, Billingham ME, Edwards WD, et al. Myocarditis. A histopathologic definition and classification. *Am. J. Cardiovasc. Pathol.* 1987;1:3-14
- 13., Zhang L, Wang GC, Ma L, Zu N. Cardiac involvement in adult polymyositis or dermatomyositis: a systematic review. *Clin Cardiol* 2012;35:686-91.
- 14., Lu Z, Wei Q, Ning Z, Qian-Zi Z, Xiao-Ming S, Guo-Chun W. Left ventricular diastolic dysfunction — early cardiac impairment in patients with polymyositis/dermatomyositis: a tissue Doppler imaging study. *J Rheumatol* 2013;40:1572-7.
- 15., Wang H, Liu H, Yu X, Jiang H, Wang Y, Cai L. Left ventricle diastolic function in patients with polymyositis. *Int J Cardiol* 2013;168:4311-2.
- 16., Wang H, Liu HX, Wang YL, Yu XQ, Chen XX, Cai L. Left ventricular diastolic dysfunction in patients with dermatomyositis without clinically evident cardiovascular disease. *J Rheumatol* 2014;41:495-500.
- 17., Limaye V, Hakendorf P, Woodman RJ, Blumberg P, Roberts-Thomson P (2012) Mortality and its predominant causes in a large cohort of patients with biopsy-determined inflammatory myositis. *Intern Med J* 42 (2):191-198.
- 18., Bhan A, Baithun SI, Kopelman P, Swash M (1990) Fatal myocarditis with acute polymyositis in a young adult. *Postgrad Med J* 66 (773):229-231.
- 19., Afzal A, Higgins RS, Philbin EF (1999) Heart transplant for dilated cardiomyopathy associated with polymyositis. *Heart* 82 (4):4.
- 20., Mavroukas TA, Lobrinus A, Berdague P, Seebach JD, Reny JL (2012) Severe mitral valve regurgitation in polymyositis. *J Clin Rheumatol* 18 (7):367-369.
- 21., Tahiri L, Guignard S, Pinto P, Duclos M, Dougados M (2009) Antisynthetases syndrome associated with right heart failure. *Joint Bone Spine* 76 (6):715-717.
- 22., Finsterer J, Stollberger C, Avanzini M, Rauschka H (2006) Restrictive cardiomyopathy in dermatomyositis. *Scand J Rheumatol* 35 (3):229-232.

- 23., Toong C, Puranik R, Adelstein S (2012) Use of cardiac MR imaging to evaluate the presence of miokarditis in autoimmune myositis: three cases. *Rheumatol Int* 32 (3):779-782.
- 24., Oldroyd AGS, Lilleker JB, Amin T, Aragon O, Bechman K, Cuthbert V, et al. British Society for Rheumatology guideline on management of paediatric, adolescent and adult patients with idiopathic inflammatory myopathy. *Rheumatology*. 61(5):1760–8. <https://doi.org/10.1093/rheumatology/keac115>.
- 25., Stern R, Godbold JH, Chess Q, et al. ECG abnormalities in polymyositis. *Arch. Intern. Med* 1984,144:2185-2189
- 26., 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*. 1986,15:168-178
- 27., Ungprasert P, Suksranjit P, Spanuchart I et al : Risk of coronary artery disease in patients with IIM : a systematic review and meta-analysis of observation studies. *Semin Arthritis Rheum*. 2014;44:63-67
- 28., Ingrid E. Lundberg et al: Idiopathic Inflammatory myopathies. *Nat Rev Dis Primers* 2021 Dec 2;7(1):86. doi: 10.1038/s41572-021-00321-x.
- 29., Rai SK, Choi HK, Sayre EC, Avina-Zubieta JA. Risk of myocardial infarction and ischaemic stroke in adults in polymyositis and dermatomyositis : a general population based study. *Rheumatology (Oxford)* 2016,55:461-469
- 30., Hughes M, Lilleker JB, Herrick AL, Chinoy H. Cardiac troponin testing in idiopathic inflammatory myopathies and systemic sclerosis-spectrum disorders: biomarkers to distinguish between primary cardiac involvement and low-grade skeletal muscle disease activity. *Ann Rheum Dis*. 2015 May;74(5):795-8
- 31., Kiely PD, Bruckner FE, Niusbet JA, et al : Serum skeletal troponin I in inflammatory muscle disease: relation to creatine kinase, CKMB and cardiac Troponin I. *Ann. Rheum. Dis*. 2000;59:750-751

- 32., Aggaewal R ,Lebiedz-Odrobina D,Sinha A , et al Serum cardiac Troponin T , but not Troponin I is elevated in idiopathic inflammatory myopathies J. Rheumatol.2009;36:2711-2714
- 33., Gonzalez-Lopez L, Gamez-Nava JI, Sanchez L, Rosas E, Suarez-Almazor M, Cardona-Munoz C, et al. Cardiac manifestations in dermatomyositis. Clin Exp Rheumatol 1996;14:373-9.
- 34., Cox FM,delgado V,Verschuuren JJ et al. The heart in sporadic inclusion body myositis: a study in 51 patients J. Neurol.2010;257:447-451
- 35., Rosenbohm A,Buckert D,Gerischer N,et al.Early diagnosis of cardiac involvement in idiopathic inflammatory myopathy by cardiac magnetic resonance tomography J. Neurol.2015.262:949-956
- 36., Mavrogeni S, Spargias K,Markussis V,et al. Myocardial inflammation in autoimmune diseases : investigation by cardiovascular magnetic resonance and endomyocardial biopsy Inflamm. Allergy Drug Targets 2009;8:390-397
- 37., Klein C, Nekolla SG, Bengel FM, Momose M, Sammer A, Haas F, et al. Assessment of myocardial viability with contrast-enhanced magnetic resonance imaging: comparison with positron emission tomography. Circulation 2002;105:162-7.
- 38., Wagner A, Mahrholdt H, Holly TA, Elliott MD, Regenfus M, Parker M, et al. Contrast-enhanced MRI and routine single photon emission computed tomography (SPECT) perfusion imaging for detection of subendocardial myocardial infarcts: an imaging study. Lancet 2003;361:374-9.
- 39., Aso H, Takeda K, Ito T, Shiraishi T, Matsumura K, Nakagawa T. Assessment of myocardial fibrosis in cardiomyopathic hamsters with gadolinium-DTPA enhanced magnetic resonance imaging. Invest Radiol 1998;33:22-32.
- 40., Gagliardi MG, Polletta B, Di Renzi P. MRI for the diagnosis and follow-up of myocarditis. Circulation 1999;99:458-9

- 41., Gutberlet M, Spors B, Thoma T, Bertram H, Denecke T, Felix R, et al. Suspected chronic miokarditis at cardiac MR: diagnostic accuracy and association with immunohistologically detected inflammation and viral persistence. *Radiology* 2008;246:401-9.
- 42., Divya Jayakumar ,MD,Rui Zang MD,Amy Wassermann MD,Julia Ash MD : Cardiac Manifestations In Idiopathic Inflammatory myopathies *Cardiology in Review* vol. 27,Number 3, May /june 2019
- 43., Buchpiguel CA,Roizemblatt S, Pastor EH,et al. Cardiac and sceletal muscle scintigraphy in dermato and polmyositis : clinical inplications *Eur.J.Nucl Med.*1996 :23:199-203
- 44., Deckers JW, Hare JM, Baughman KL. Complications of transvenous right ventricular endomyocardial biopsy in adult patients with cardiomyopathy: a seven-year survey of 546 consecutive diagnostic procedures in a tertiary referral center. *J Am Coll Cardiol.* 1992;19:43–47.
- 45., Lundberg IE, Tjärnlund A, Bottai M, et al. 2017 European League Against Rheumatism/American College of Rheumatology classifcation criteria for adult and juvenile idiopathic infammatory myopathies and their major subgroups [published correction appears in *Ann Rheum Dis.* 2018 Sep;77(9):e64]. *Ann Rheum Dis.* 2017;76(12):1955–64. <https://doi.org/10.1136/annrheumdis-2017-211468>
- 46., Bohan A, Peter JB. Polymyositis and dermatomyositis (frst of two parts). *N Engl J Med.* 1975;292(7):344–7.
- 47., Lang RM, Bierig M, Devereux RB, Flachskampf FA, Foster E, Pellikka PA, et al. Recommendations for chamber quantification: a report from the American Society of Echocardiography’s Guidelines and Standards Committee and the Chamber Quantification Writing Group, developed in conjunction with the European Association of Echocardiography, a branch of the European Society of Cardiology. *J Am Soc Echocardiogr* 2005;18:1440-63
- 48., Armstrong WF, Ryan T, Feigenbaum H. Feigenbaum’s echocardiography. 7th ed. Philadelphia: Wolters Kluwer Health/Lippincott Williams & Wilkins; 2010.

- 49., Oh JK, Seward JB, Tajik AJ. The echo manual. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins; 2006.
- 50., Yamada H, Oki T, Tabata T, Iuchi A, Ito S. Assessment of left ventricular systolic wall motion velocity with pulsed tissue Doppler imaging: comparison with peak dP/dt of the left ventricular pressure curve. *J Am Soc Echocardiogr* 1998;11:442-9.
- 51., Ho CY, Solomon SD. A clinician's guide to tissue Doppler imaging. *Circulation* 2006;113:e396-8
- 52., Nagueh SF, Appleton CP, Gillebert TC, Marino PN, Oh JK, Smiseth OA, et al. Recommendations for the evaluation of left ventricular diastolic function by echocardiography. *J Am Soc Echocardiogr* 2009;22:107-33.
- 53., Stern R, Godbold JH, Chess Q, Kagen LJ. ECG abnormalities in polymyositis. *Arch Intern Med* 1984;144:2185-9
- 54., Gupta R, Wayangankar SA, Targoff IN, Hennebry TA. Clinical cardiac involvement in idiopathic inflammatory myopathies: a systematic review. *Int J Cardiol* 2011;148:261-70.
- 55., Sharratt GP, Danta G, Carson PH. Cardiac abnormality in polymyositis. *Ann Rheum Dis* 1977;36:575-8
- 56., Eloranta ML, Barbasso Helmers S, Ulfgren AK, Ronnblom L, Alm GV, Lundberg IE. A possible mechanism for endogenous activation of the type I interferon system in myositis patients with anti-Jo-1 or anti-Ro 52/anti-Ro 60 autoantibodies. *Arthritis Rheum* 2007;56:3112-24.
- 57., Bazzani C, Cavazzana I, Ceribelli A, Vizzardi E, Dei Cas L, Franceschini F. Cardiological features in idiopathic inflammatory myopathies. *J Cardiovasc Med* 2010;11:906-11
- 58., Kim E, Cook-Mills J, Morgan G, Sredni ST, Pachman LM. Increased expression of vascular cell adhesion molecule 1 in muscle biopsy samples from juvenile dermatomyositis patients with short duration of untreated disease is regulated by miR-126. *Arthritis Rheum* 2012;64:3809-17

- 59., Wagner A, Mahrholdt H, Holly TA, Elliott MD, Regenfus M, Parker M, et al. Contrast-enhanced MRI and routine single photon emission computed tomography (SPECT) perfusion imaging for detection of subendocardial myocardial infarcts: an imaging study. *Lancet* 2003;361:374-9.
- 60., Aso H, Takeda K, Ito T, Shiraishi T, Matsumura K, Nakagawa T. Assessment of myocardial fibrózis in cardiomyopathic hamsters with gadolinium-DTPA enhanced magnetic resonance imaging. *Invest Radiol* 1998;33:22-32
- 61., Allanore Y, Vignaux O, Arnaud L, Puechal X, Pavy S, Duboc D, et al. Effects of corticosteroids and immunosuppressors on idiopathic inflammatory myopathy related miokarditis evaluated by magnetic resonance imaging. *Ann Rheum Dis* 2006;65:249-52.
- 62., Lundberg IE. The heart in dermatomyositis and polymyositis. *Rheumatology* 2006;45 Suppl 4:iv18-21.
- 63., Taylor AJ, Wortham DC, Burge JR, Rogan KM. The heart in polymyositis: a prospective evaluation of 26 patients. *Clin Cardiol* 1993;16:802-8
- 64., Erlacher P, Lercher A, Falkensammer J, Nasonov EL, Samsonov MI, Shtutman VZ, et al. Cardiac troponin and beta-type myosin heavy chain concentrations in patients with polymyositis or dermatomyositis. *Clin Chim Acta* 2001;306:27-33.
- 65., Kerekes G, Soltesz P, Nurmohamed MT, Gonzalez-Gay MA, Turiel M, Vegh E, et al. Validated methods for assessment of subclinical atherosclerosis in rheumatology. *Nat Rev Rheumatol.* 2012;8(4):224–34
- 66., Schwartz T, Diederichsen LP, Lundberg IE, Sjaastad I, Sanner H. Cardiac involvement in adult and juvenile idiopathic infammatory myopathies. *RMD Open.* 2016;2(2):e000291.
- 67., Bazzani C, Cavazzana I, Ceribelli A, Vizzardì E, Dei Cas L, Franceschini F. Cardiological features in idiopathic infammatory myopathies. *J Cardiovasc Med (Hagerstown).* 2010;11(12):906–11.

- 68., Phillips BA, Zilko P, Garlepp MJ, Mastaglia FL. Frequency of relapses in patients with polymyositis and dermatomyositis. *Muscle Nerve*. 1998;21(12):1668–72.
- 69., Federico Guerra, Chiara Gherardi, Alessandro Capucci, Armando Gabrielli, Maria Giovanna Danieli (2017) Subclinical cardiac Dysfunction in Polymyositis and dermatomyositis: A Speckle-tracking Case -control Study *J.Rheumatol* 44:815-21,
- 70., Zhong Y, Bai W, Xie Q, Sun J, Tang H, Rao L (2018) Cardiac function in patients with polymyositis or dermatomyositis: a three-dimensional speckle-tracking echocardiography study. *Int J Cardiovasc Imaging* 34 (5):683-693.
- 71., Allanore Y, Vignaux O, Arnaud L, Puechal X, Pavy S, Duboc D, Legmann P, Kahan A (2006) Effects of corticosteroids and immunosuppressors on idiopathic inflammatory myopathy related myocarditis evaluated by magnetic resonance imaging. *Ann Rheum Dis* 65 (2):249-252.

12. TÁRGYSZAVAK

idiopathiás inflammatorikus miopáthiák; szisztémás autoimmun betegség; intrinzik kardiális érintettség; myocarditis; echokardiográfia; szöveti doppler módszer; bal és jobb kamra szisztolés funkció; diasztolés funkció; cardiovascularis rizikó

idiopathic inflammatory myopathy; systemic autoimmun disease; intrinsic cardiac involvement; myocarditis; echocardiography; tissue doppler imaging; left and right ventricular systolic function; diastolic function; cardiovascular risk

13. KÖSZÖNETNYILVÁNÍTÁS

Szeretnék köszönetet mondani témavezetőmnek, **Dr. Griger Zoltán** Tanár Úrnak, aki segítséget nyújtott szakmai, tudományos kérdésekben egyaránt. Köszönöm segítségét a PhD munka megtervezésében, az eredmények értékelésében és a disszertáció elkészítésében.

Köszönetemet fejezem ki **Dr.Csanádi Zoltán** és **Dr. Édes István** Professzor Úrakkal a Kardiologiai Tanszék jelenlegi és korábbi vezetőinek, valamint **Dr. Tarr Tünde** tanárnőnek az Immunologiai tanszék vezetőjének, hogy munkámat lehetővé tették.

Köszönettel tartozom az Immunologiai Tanszék myositis munkacsoportjának, különösen, **†Dr. Dankó Katalin** Professzor Asszonynak, **Dr. Griger Zoltán** Tanár Úrnak, **Dr. Nagy-Vincze Melindának** a szakmai segítségért és támogatásért.

Hálásan köszönöm **Dr Balogh Ágnes** tanársegédnőnek a PhD munkám minden részletében, az eredmények értékelésében, a statisztikában és a disszertáció elkészítésében végzett áldozatos munkáját és köszönöm, hogy megtisztel barátságával.

Hálás vagyok a Kardiologiai Klinika Echokardiografiás labor minden dolgozójának, asszisztensének az echokardiografiás vizsgálatokban nyújtott segítségért.

Köszönöm **cikkeim társszerzőinek** a segítségüket.

Köszönöm Fehér Ildikónak a disszertáció technikai elkészítésében végzett munkáját.

Végül, de nem utolsó sorban köszönöm **Családomnak** a sok-sok türelmet és támogatást, amit a klinikai munkám során tanúsítottak.

14. FÜGGELÉK

Mellékletek:

1. Dr. Péter Andrea publikációs listája 2023.07.03-i adatok alapján.
2. Péter A, Balogh Á, Szilágyi S, Faludi R, Nagy-Vincze M, Édes I, Dankó K. Echocardiographic abnormalities in new-onset polymyositis/dermatomyositis. *J Rheumatol.* 2015 Feb;42(2):272-81. doi: 10.3899/jrheum.140626. Epub 2014 Nov 29. PMID: 25433528.
Az értekezés alapjául szolgáló közlemény
3. Péter A, Balogh Á, Csanádi Z, Dankó K, Griger Z. Subclinical systolic and diastolic myocardial dysfunction in polyphasic polymyositis/dermatomyositis: a 2-year longitudinal study. *Arthritis Res Ther.* 2022 Sep 10;24(1):219. doi: 10.1186/s13075-022-02906-7. PMID: 36088383; PMCID: PMC9463723.
Az értekezés alapjául szolgáló közlemény



Nyilvántartási szám: DEENK/319/2023.PL
Tárgy: PhD Publikációs Lista

Jelölt: Péter Andrea

Doktori Iskola: Petrányi Gyula Klinikai Immunológiai és Allergológiai Doktori Iskola

A PhD értekezés alapjául szolgáló közlemények

1. **Péter, A.**, Balogh, Á., Csanádi, Z., Dankó, K., Griger, Z.: Subclinical systolic and diastolic myocardial dysfunction in polyphasic polymyositis/dermatomyositis: a 2-year longitudinal study.
Arthritis Res. Ther. 24 (1), 1-11, 2022.
DOI: <http://dx.doi.org/10.1186/s13075-022-02906-7>
IF: 5.606 (2021)
2. **Péter, A.**, Balogh, Á., Szilágyi, S., Faludi, R., Nagy-Vincze, M., Édes, I., Dankó, K.: Echocardiographic abnormalities in new-onset polymyositis/dermatomyositis.
J. Rheumatol. 42 (2), 272-281, 2015.
DOI: <http://dx.doi.org/10.3899/jrheum.140626>
IF: 3.236

További közlemények

3. Jenei, C., Kádár, R., Balogh, L., Borbély, A., Győry, F., **Péter, A.**, Daragó, A., Csanádi, Z.: Role of 3D echocardiography-determined atrial volumes in distinguishing between pre-capillary and post-capillary pulmonary hypertension.
ESC Heart Failure. 8 (5), 3975-3983, 2021.
DOI: <http://dx.doi.org/10.1002/ehf2.13496>
IF: 3.612
4. Balogh, L., Szűk, T., Daragó, A., **Péter, A.**, Édes, I.: Ballonos pulmonalis angioplasztika krónikus tromboembóliás pulmonalis hipertóniában.
Cardiol. Hung. 47, 64-69, 2017.
5. Czuriga, D., Szegedi, A., Győry, F., Szilágyi, A., Sipka, S. i., Kertész, A. B., Fülöp, L., Czuriga, I., **Péter, A.**, Édes, I., Bódi, A.: Transient Long QT Development in a Patient with Takotsubo Cardiomyopathy.
JCE. 2 (2), 81-84, 2016.
DOI: <http://dx.doi.org/10.1515/jce-2016-0013>





6. Rácz, I., Fülöp, L., Kolozsvári, R., Szabó, G. T., Bódi, A., **Péter, A.**, Kertész, A. B., Hegedűs, I., Édes, I., Balkay, L., Kőszegi, Z.: Wall motion changes in myocardial infarction in relation to the time elapsed from symptoms until revascularization.
Anadolu Kardiyol. Derg. 15 (5), 363-370, 2015.
DOI: <http://dx.doi.org/10.5152/akd.2014.5457>
IF: 1.141
7. Bodoki, L., Nagy-Vincze, M., Griger, Z., **Péter, A.**, Dankó, K.: Anti-NXP2-pozitív dermatomyositis társulása colitis ulcerosával és coeliakiával.
Orvosi Hetilap. 155 (26), 1033-1038, 2014.
8. Bodoki, L., Nagy-Vincze, M., Griger, Z., **Péter, A.**, András, C., Dankó, K.: Biológiai terápia idiopathiás inflammatorikus myopathiákban.
Orv. Hetil. 155 (1), 3-10, 2014.
DOI: <http://dx.doi.org/10.1556/OH.2014.29787>
9. **Péter, A.**, Szamosi, S., Szűcs, G.: Vaszkuláris kihívások szisztémás sclerosisban - pulmonalis artériás hypertonia, digitális fekélyek.
Immunol. Szle. 6 (1-2), 35-39, 2014.
10. **Péter, A.**, Barta, J., Édes, I.: Külső ellenpulzációs pumpakezelés: egy régi-új módszer a refrakter angina kezelésében : az első magyarországi eredmények.
Cardiol. Hung. 43 (2), 55-62, 2013.
11. Szilágyi, S., **Péter, A.**, Magyar, M. T., Balogh, S., Bereczky, Z.: Recurrent arterial thrombosis associated with the antithrombin basel variant and elevated lipoprotein(a) plasma level in an adolescent patient.
J. Pediatr. Hematol. Oncol. 34 (4), 276-279, 2012.
DOI: <http://dx.doi.org/10.1097/MPH.0b013e3182331ecd>
IF: 0.973
12. Domokos, É., Kardos, L., Bednárszky, I., Bene, O., Bódi, A., Daragó, A., Fülöp, T., Homoródi, N., **Péter, A.**, Rácz, I., Hegedűs, I., Kertész, A. B.: Az interventrikuláris szeptum mérése echokardiográfiával: mérési különbségek és klinikai következmények.
Cardiol. Hung. 41, 15-20, 2011.
13. Rácz, I., Szabó, G. T., Kolozsvári, R., Fülöp, L., Bódi, A., **Péter, A.**, Kertész, A. B., Balogh, L., Hegedűs, I., Ungvári, T., Édes, I., Kőszegi, Z.: A falmozgászavar változása akut miokardiális infarktuban a tünetektől a revaszkularizációig eltelt idő függvényében.
Cardiol. Hung. 40 (2), 104-109, 2010.
14. Hertelendi, Z., Jenei, C., Édes, I., **Péter, A.**: Infarktus, vagy amit akartok?
Cardiol. Hung. 40 (4), 283-285, 2010.





15. Péter, A., Hegedűs, I.: A szívinfartus mechanikai szövődményei.

In: Echokardiográfiás CD-atlasz. Szerk.: Hegedűs Ida, Minerva, Budapest, 63-68, 2003.

16. Péter, A., Hegedűs, I.: Szívizombetegségek.

In: Echokardiográfiás CD-atlasz. Szerk.: Hegedűs Ida, Minerva, Budapest, 51-55, 2003.

A közlő folyóiratok összesített impakt faktora: 14,568

**A közlő folyóiratok összesített impakt faktora (az értekezés alapjául szolgáló közleményekre):
8,842**

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

Debrecen, 2023.07.03.

