

Doktori (PhD) értekezés tézisei

Az anti-MDA5 pozitív dermatomyositis komplex vizsgálata: diagnosztikai módszerek, klinikai kórlefolyás és kimenetel

Dr. Mogyoróssy Sándor Lajos

Témavezető: Dr. Bodoki Levente, PhD



DEBRECENI EGYETEM

Petrányi Gyula Klinikai Immunológiai és Allergológiai Doktori Iskola
Debrecen, 2026

Az anti-MDA5 pozitív dermatomyositis komplex vizsgálata: diagnosztikai módszerek, klinikai kórlefolyás és kimenetel

Értekezés a doktori (PhD) fokozat megszerzése érdekében
a Klinikai Orvostudományok tudományágban*

Írta: Dr. Mogyoróssy Sándor Lajos okleveles orvos

Készült a Debreceni Egyetem Petrányi Gyula Klinikai Immunológiai és Allergológiai Doktori
Iskolája keretében

Témavezető: Dr. Bodoki Levente, PhD

Az értekezés bírálói:

Dr. Horváth Ildikó Fanny, PhD
Prof. Dr. Balog Attila, PhD

A bírálóbizottság:

elnök: Prof. Dr. Szegedi Andrea, akadémikus
tagok: Dr. Horváth Ildikó Fanny, PhD
Prof. Dr. Balog Attila, PhD
Dr. Szekanecz Éva, PhD
Dr. Gomez Izabella Ilona, PhD

Az értekezés védésének időpontja: Debreceni Egyetem ÁOK,
Belgyógyászati Intézet „A”
épület tanterme
2026. október 26. 11:00

1. Bevezetés és kutatási háttér

Az idiopathiás gyulladásos myopathiák (IIM, a myositis-spektrum betegségei) a harántcsíkolt izomzat, a bőr, valamint számos belső szerv krónikus, immunmediált gyulladásával járó szisztémás kórképek. A betegségcsoport klasszifikációja és diagnosztikája hosszú és rendkívül összetett fejlődési utat járt be. A klasszikus, pusztán klinikai és hisztopatológiai tünetekre épülő klasszifikációt (Bohan és Peter) fokozatosan felváltotta a klinikopatológiai, legújabban pedig a modern, specifikus autoantitest-rendszerekre épülő kliniko-szerológiai osztályozás. Bár a legutóbbi, 2017-es EULAR/ACR kritériumrendszer jelentős előrelépést hozott a betegségek azonosításában, a ma már rutin diagnosztikában is elérhető teljes autoantitest-panelt továbbra sem integrálja.

Az új autoantitestek felfedezése rávilágított arra, hogy a myositis-specifikus (MSA) és myositis-asszociált (MAA) autoantitestek nem csupán egyszerű diagnosztikus biomarkerek. A myositis-specifikus antitestek kiemelkedő sajátossága a kölcsönös kizárólagosságuk (egy betegben egyszerre több MSA jelenléte extrém ritka), amely révén jól körülírható, önálló kórképeket, specifikus fenotípusokat, sajátos szervérintettségi mintázatokat és eltérő prognosztikai csoportokat határoznak meg, lehetővé téve a betegek korai és precíz rétegzését. A myositis-specifikus antitestek egyik legkiemelkedőbb klinikai jelentőséggel bíró képviselője az anti-melanóma differenciálódással asszociált gén 5 (anti-MDA5) antitest (korábbi nevén anti-CADM-140), amelyet elsőként 2005-ben azonosítottak japán betegek szérumában. A célpontjául szolgáló 140 kDa molekulatömegű intracelluláris RNS-specifikus helikáz a humán veleszületett immunválasz és a virális szenzoros folyamatok alapvető eleme, amely a patogén kettős szálú RNS (dsRNS) felismerésével erőteljes I-es típusú interferon választ (interferon szignatúrát) iniciál.

Az anti-MDA5 pozitivitás egy teljesen egyedi dermatomyositis alcsoportot definiál. A klinikai képet sok esetben a klasszikus izomgyengeség hiánya vagy csupán minimális jelenléte (klinikailag amyopathiás dermatomyositis, CADM) jellemzi. Ezzel szemben kifejezett, esetenként rheumatoid arthritist (RA) utánzó, szimmetrikus ízületi gyulladás, valamint jellegzetes és súlyos, vaszkulopathiás bőrtünetek (iszkémiás bőrfekélyek, palmaris papulák, orális fekélyek, és a hyperkeratosissal járó „szerelőkéz”) dominálnak. A fenotípus legrettegettebb, a morbiditást és mortalitást alapvetően meghatározó szövődménye azonban az intersticiális tüdőbetegség (ILD), különös tekintettel annak drámai légzésromlással járó, gyorsan progrediáló, sokszor terápiarefrakter formájára (RP-ILD).

A kórkép epidemiológiája és kimenetele szempontjából jelentős, máig nem teljesen tisztázott földrajzi és etnikai eltérések figyelhetők meg. Míg a kelet-ázsiai populációkban

az anti-MDA5 pozitivitás viszonylag gyakori (15-30%), és a fulmináns tüdőérintettség (akár 50% feletti RP-ILD prevalencia) miatt a prognózis történelmileg kifejezetten kedvezőtlen (magas egy éven belüli mortalitás), addig a nyugat-európai megfigyelések ritkább (1,3-2%) előfordulásra és egy megengedőbb, inkább az ízületi és bőrrendszeri tünetek által dominált betegségfolyás felé mutatnak. Ezeket a markáns különbségeket a legújabb kutatások immungenetikai háttérrel magyarázzák: míg ázsiában bizonyos HLA-DQA1 és HLA-DRB1 allélok hajlamosítanak az agresszív RP-ILD-re, a kaukázusi populációban gyakori HLA-DRB1*03:01 allél feltehetően protektív szerepet tölt be. Közép-Kelet-Európában, ezen belül a hazai populációban eddig hiányoztak azok az átfogó, multicentrikus adatok, amelyek tisztáznák az ázsiai betegeknél leírt agresszív betegségfolyás hazai adaptálhatóságát. Szintén nem volt kellően feltérképezve a ko-expresszált autoantitestek, kiemelten az anti-Ro52 (anti-TRIM21) antitest prognosztikai szerepe a tüdőérintettség kockázatának becslésében.

A klinikai heterogenitás jelentette kihívások mellett az anti-MDA5 antitest pontos és megbízható laboratóriumi kimutatása komoly diagnosztikus dilemmát jelent a mindennapi gyakorlatban. Bár a nemzetközi szakirodalom a radiolabelled protein immunprecipitációt (IP) tekinti az autoantitest-diagnosztika arany standardjának – mivel képes a natív, konformációs epitópok felismerésére is –, az eljárás jelentős költség- és munkaigénye, valamint speciális infrastrukturális (izotóp) feltételei miatt a rutin ellátásban alig hozzáférhető.

Ez az űr vezetett a kereskedelmi forgalomban lévő, szilárd fázisú multiplex line immunoblot (IB) tesztek széles körű elterjedéséhez, amelyek gyors és költséghatékony szűrést tesznek lehetővé. Az IB tesztek specifitátságbeli korlátai miatt azonban – melyek elsősorban a nitrocellulóz membránra fixált denaturált, lineáris rekombináns antigének használatából és a rejtett (kriptikus) epitópok in vitro felszabadulásából erednek – a fals pozitív, vagy a klinikailag nehezen interpretálható határérték (borderline) eredmények mindennapos fejtörést okoznak a klinikusoknak. Egy tévesen pozitívnak ítélt laboratóriumi lelet jelentős diagnosztikus bizonytalanságot szül, felesleges betegszorongáshoz, költséges többletvizsgálatokhoz (pl. ismételt HRCT) és indokolatlan, potenciálisan toxikus immunszuppresszív terápia indításához vezethet. Ezzel szemben egy álnegatív eredmény késleltetheti a specifikus fenotípus azonosítását és a prognózis felmérését. Ezen diagnosztikai dilemmák feloldása elengedhetetlen a biztonságos, modern betegellátás érdekében.

2. Célkitűzések

Jelen doktori értekezés alapvető célja az anti-MDA5 antitesttel jellemezhető idiopathiás gyulladásos myopathiák mélyebb hazai megismerése volt. A betegségcsoport ritkasága és az irodalomban leírt etnikai variabilitás miatt elengedhetlenné vált a hazai populáció specifikus sajátosságainak feltérképezése. Kutatási programunkat ezen kettős – klinikai és laboratóriumi-módszertani – kihívás mentén építettük fel, két, szervesen egymásra épülő vizsgálat keretein belül:

1. Első vizsgálat: Az anti-MDA5 pozitív dermatomyositis klinikai, szerológiai és prognosztikai jellemzőinek vizsgálata egy hazai, multicentrikus kohorszban: Mivel a közép-kelet-európai régióban hiányoztak a reprezentatív klinikai adatok, elsődleges célunk egy retrospektív multicentrikus kohorszvizsgálat lefolytatása volt:

- **Prevalencia és fenotípusos spektrum meghatározása:** Célunk volt meghatározni az anti-MDA5 pozitivitás előfordulási gyakoriságát a hazai IIM populációban, és részletesen leírni a betegek demográfiai jellemzőit, nemi megoszlását, valamint a betegség klinikai fenotípusait (domináló bőr-, ízület- és izomérintettség mintázatokat).
- **Az intersticiális tüdőbetegség és a ko-expresszált antitestek szerepének vizsgálata:** Kiemelt célként tűztük ki a pulmonális érintettség (ILD), illetve a gyorsan progrediáló forma (RP-ILD) gyakoriságának, és a radiológiai (HRCT) mintázatok típusainak (OP, NSIP, UIP) elemzését. Alapvető kérdés volt feltárni az anti-Ro52 pozitivitás és a tüdőérintettség közötti prognosztikai, rizikónövelő összefüggést.
- **A biomarker-profil értékelése:** Célunk volt a rutin laboratóriumi paraméterek (kreatin-kináz, laktát-dehidrogenáz, C-reaktív protein) betegségaktivitást jelző képességének és a köztük fennálló disszociációnak a kritikai elemzése.
- **Terápiás stratégiák és túlélés felmérése:** A valós klinikai gyakorlat (real-world data) alapján elemezni kívántuk a hazai centrumokban alkalmazott (immunszuppresszív és biológiai) stratégiákat és a betegségspecifikus kimenetelt a hazai kohorszban, különös tekintettel az ázsiai populáció magas mortalitási adataihoz viszonyítva.

2. Második vizsgálat: Az anti-MDA5 autoantitest kimutatásának klinikai relevanciája és módszertani összehasonlítása A rutin diagnosztikában használt kereskedelmi immunoblot tesztek bizonytalanságai miatt második, feltáró vizsgálatunk szorosan a laboratóriumi metodikára fókuszált:

- **Az immunoblot módszer retrospektív klinikai értékelése:** Egy ötéves periódus (2019-2023) kiterjedt laboratóriumi adatbázisának elemzése a rutin anti-MDA5 IB tesztek pozitivitási és határérték arányainak, valamint azok megerősített valós klinikai diagnózisokkal való korrelációjának meghatározására.
- **Módszertani összehasonlítás az arany standarddal (Pilot vizsgálat):** Egy definitív myositisben szenvedő, legalább egy alkalommal anti-MDA5 IB pozitivitást mutató hazai pilot kohorsz bevonásával a lokális IB eredmények közvetlen, mintaszintű összehasonlítása a nemzetközi referenciának tekintett radiolabelled protein immunprecipitációs (IP) technikával.
- **A diszkordancia értékelése:** Az IB és az IP módszerek közötti egyezés/eltérés klinikai patomechanizmusának feltárása, a fals pozitívítás technológiai okainak vizsgálata, valamint az indirekt immunfluoreszcencia (IIF) kiegészítő szűrő szerepének értékelése.

3. Betegek és módszerek

Első vizsgálat: A multicentrikus klinikai kohorsz módszertana

Első, retrospektív multicentrikus vizsgálatunk során négy hazai terciér reumatológiai és immunológiai centrum (Debrecen, Budapest, Pécs, Szeged) betegadatait elemeztük a 2020. január 1. és 2025. december 31. közötti időszakban. A vizsgált hatéves periódusban a négy centrumban összesen 742 idiopathiás gyulladásos myopathiában szenvedő beteget gondoztak. Ebből a populációból szelektáltuk be az anti-MDA5 autoantitest pozitivitással rendelkező, definitív (a Bohan és Peter, illetve a 2017-es ACR/EULAR kritériumokat maradéktalanul teljesítő) myositis diagnózisú betegeket. A klinikai tüneteket és extramuszkuláris manifesztációkat az IMACS (International Myositis Assessment and Clinical Studies Group) ajánlásainak megfelelően kategorizáltuk.

Az intersticiális tüdőbetegség (ILD) diagnózisát szigorú hármas kritériumrendszerhez kötöttük: (1) típusos légzőszervi tünetek (dyspnoe, köhögés), (2) HRCT eltérések (tejüveghomály, konszolidáció, retikuláció), és (3) légzésfunkciós restriktió (FVC és DLCO < 80%) vagy szörtyzörejek jelenléte. A gyorsan progrediáló (RP-ILD) forma diagnózisát a tünetek kezdetétől számított egy hónapon belüli akut progresszió, kórházi felvételt igénylő légzésromlás, objektív vérgáz-eltérés vagy rohamos (>20%) radiológiai progresszió határozta meg.

A laboratóriumi autoantitest vizsgálatok Euroimmun 16 Ag line immunoblot kittel történtek. A klinikai kohorszba kizárólag a megbízható (gyenge, közepes vagy erős jelintenzitású) IB pozitivitást mutató betegeket vontuk be, a határérték (+/-) eredményeket a specificitás maximalizálása érdekében negatívnak tekintettük.

A statisztikai analízishez az adatok nem normál eloszlása miatt Mann-Whitney U-tesztet, a kategorikus változóknál Fisher-féle egzakt tesztet, valamint az asszociációk mérésére esélyhányados (Odds Ratio, OR) számítást alkalmaztunk ($p < 0,05$ szignifikanciaszint mellett).

Második vizsgálat: A módszertani összehasonlítás metodikája

Második vizsgálatunk egy kétfázisú elrendezést követett.

A retrospektív fázisban a Debreceni Egyetem Laboratóriumi Medicina Intézetének adatbázisából lekérdeztük egy ötéves időszak (2019-2023) összes szakorvosi indikáció alapján történt anti-MDA5 immunoblot vizsgálatának eredményét (összesen 3272 meghatározást), azonosítva a nem-negatív leletek arányát és azok hosszú távú klinikai korrelációját.

A vizsgálat második, feltáró (pilot) fázisába 10 definitív myositis beteget választottunk ki, akiknél a kórlefolyás során korábban már regisztráltak nem-negatív anti-MDA5 IB eredményt. Az előre meghatározott időpontban levett friss perifériás vérmintákat a preanalitikai torzítások elkerülése érdekében azonnal kettéosztottuk. Az egyik alikvotból helyben, párhuzamosan elvégeztük az IB teszt ismétlését (és a HEp-2 IIF szűrést 1:80 hígításban), míg a másik, $-80\text{ }^{\circ}\text{C}$ -on fagyasztott alikvotot a University of Bath (Egyesült Királyság) referencialaboratóriumába küldtük. Itt az arany standard radiolabelled protein immunprecipitációs elemzés (protein-A-Sepharose gyöngyökkel történő inkubáció, [35S] metioninnal jelölt K562 sejtkivonat, SDS-PAGE 10% és autoradiográfia), valamint in-house ELISA megerősítés történt. Ezzel a metodikával garantáltuk, hogy a diszkordancia elemzése szigorúan azonos időpontból származó, azonos antitest-titerű biológiai mintán történjen.

A statisztikai egyezés értékelésére Cohen-féle kappa (κ) együtthatót és prediktív értékeket számítottunk.

A kutatást az ETT TUKEB engedélyezte.

4. Eredmények

A multicentrikus klinikai kohorsz eredményei

A vizsgált hatéves periódus alatt a 742 definitív IIM betegből 24 betegnél (3,23%) igazolódott az anti-MDA5 autoantitest jelenléte. A betegek medián életkora 49,5 év (tartomány: 24-81 év) volt, 1,67:1 nő:férfi aránnyal (15 nő, 9 férfi), amely némileg kiegyenlítettebb, mint az egyéb myositis formákban megszokott. A klinikopathológiai alcsoportok megoszlása alapján 18 beteg (75,0%) klasszikus dermatomyositist (DM), 3 beteg (12,5%) amyopathiás dermatomyositist (ADM), míg 3 beteg (12,5%) polymyositist (PM) diagnózist kapott.

A klasszikus izomgyengeség az esetek zömében (87,5%) jelen volt, bár jellemzően enyhe vagy közepes formában. A DM-re specifikus bőrtünetek (heliotrop rash, Gottron-jel, V-kivágás jele, fekélyek) mellett 4 betegnél (16,7%) megfigyeltük a radiális ujjszéleken jelentkező „szerelőkéz” jelenséget is. A mozgásszervi érintettség domináns volt: ízületi gyulladás vagy arthralgia a betegek háromnegyedét (75,0%) érintette. Extramuszkuláris szövődményként a betegek 20,8%-ánál dysphagia és láz, míg 12,5%-ánál myocarditis is fellépett.

A laboratóriumi paraméterek elemzése éles disszociációt mutatott a szisztémás biomarkerek között. A sejtpusztulást jelző laktát-dehidrogenáz (LDH) szintje a betegek elsöprő többségénél (91,7%) megemelkedett (medián: 377,0 U/L), miközben az izomkárosodásra specifikusabb kreatin-kináz (CK) emelkedése gyakran elmaradt (a betegek 70,8%-ánál a CK <500 U/L maradt). Kiemelendő továbbá, hogy a C-reaktív protein (CRP) medián értéke még aktív tüdőérintettség jelenléte esetén is alacsony, sokszor a normál tartományban (medián: 4,24 mg/L) maradt.

A pulmonális szövődményeket tekintve az ILD gyakorisága rendkívül magas, 58,3% (14 érintett beteg) volt a kohorszban. A leggyakoribb HRCT mintázat az organizáló pneumonia (OP, 57,1%) és a nem-specifikus intersticiális pneumonia (NSIP, 35,7%) volt, ritkábban szokványos intersticiális pneumonia (UIP, 7,1%) is előfordult. Az azonnali, életveszélyes légzésromlással járó RP-ILD forma a magyar kohorszban mindössze 2 betegnél (8,3%) alakult ki.

A szerológiai profilvizsgálat kiemelte a ko-expresszált antitestek jelentőségét. A leggyakrabban azonosított MAA az anti-Ro52 volt (45,8%). Az anti-Ro52 pozitivitás szignifikáns, rendkívül erős prediktív faktornak bizonyult: a tüdőérintett betegek 71,4%-a volt anti-Ro52 pozitív, míg ez az arány az ILD-mentes csoportban csak 10% volt. A ko-expresszió szignifikáns rizikónövekedést jelentett az ILD kialakulásának tekintetében (Odds Ratio: 22,5;

95% CI: 2,10–240,48; $p = 0,0045$). Mindkét regisztrált RP-ILD-ben szenvedő beteg anti-Ro52 pozitív volt. Emellett ritkábban előfordultak egyéb MSA-k is (anti-SAE 12,5%, anti-NXP2 8,3%, anti-SRP 4,2%).

A terápiás menedzsment során minden beteg szisztémás glükokortikoidot kapott, a fenntartó terápiát elsősorban az ILD jelenléte vezérelte. A tüdőérintett csoportban szignifikánsan gyakoribb volt az agresszív szerek (ciklofoszfamid 64,3%, valamint biológiai terápiák, pl. rituximab és tofacitinib) alkalmazása.

A medián 72 hónapos utánkövetés alatt a kumulatív ösztörtalitás 12,5% (3 beteg) volt, ám egyik haláleset sem volt az IIM-hez vagy annak szövödményeihez (pl. légzési elégtelenséghez) köthető, így a betegség-specifikus mortalitás a hazai kohorszban 0%-nak, a túlélés 100%-osnak adódott.

A laboratóriumi módszertan retrospektív és feltáró értékelése

A Debreceni Egyetemen elvégzett 3272 IB vizsgálat retrospektív elemzése során 121 mintánál (3,7%, 86 egyedi betegnél) született nem-negatív (határérték vagy pozitív) anti-MDA5 eredmény. A vizsgálat rávilágított egy súlyos diagnosztikai dilemmára: a 64 határérték (borderline) eredményt adó egyedi beteg közül mindössze egyetlen esetben (1,56%) igazolódott utólag valódi myositis. A maradék 63 esetben (98,44%) a diagnózist a klinikai követés során elvetették (fals pozitivitás), a leggyakrabban egyéb autoimmun kórképek (SLE, nem differenciált kollagenózis - NDC, polymyalgia rheumatica) jelenléte mellett. Ugyanakkor az IB jelintenzitás növekedésével (gyenge, közepes, erős pozitivitás) a valódi myositis valószínűsége stabilan 50-66% közé emelkedett.

A 10 fős, friss mintás pilot kohorsz párhuzamos elemzése a módszertani diszkordancia jelenlétét egyértelműsítette. Az arany standard IP eljárás kizárólag annál a 3 betegnél igazolta az anti-MDA5 antitestet, akiknél a helyi IB teszt markáns, erős (+++) pozitivitást mutatott (ezeket in-house ELISA is confirmálta). Az alacsonyabb jelintenzitású (gyenge és határérték) IB leleteket az IP kivétel nélkül negatívnak minősítette az anti-MDA5 tekintetében, viszont két esetben más, alternatív autoantitesteket (anti-RuvBL1/2, anti-U1RNP), több minta esetében pedig jelenleg ismeretlen (pl. 24kDa, 54kDa, 63kDa) fehérjesávokat mutatott az autoradiográfián. A két módszer közötti általános statisztikai egyezés mérsékelt (Cohen-féle $\kappa = 0,44$) volt, ami alacsony klinikai konkordanciára utal.

A HEp-2 sejteken végzett IIF szűrés során a betegek többségénél klasszikus nukleáris mintázat igazolódott; az anti-MDA5 jelenlétére elviekben jellemzőbb finom granuláris

citoplazmatikus festődés rendkívül csekély szenzitivitásúnak bizonyult, és több esetben erős IP pozitivitás mellett is negatív maradt.

5. Diskusszió

A hazai, multicentrikus adatbázisunk átfogó elemzése megerősítette, hogy az anti-MDA5 pozitivitás a közép-kelet-európai (kaukázusi) régióban ritka (3,23%), ami kiválóan harmonizál a nagy európai kohorszok (pl. EuroMyositis regiszter 1,3–2%-os adatai) eredményeivel.

Klinikai fenotípusát tekintve a magyar betegek döntő többsége (75%) az intermedier (2-es típusú) csoportba tartozik: a pathognomikus és vaszkulopathiás bőrtünetek, valamint az ízületi érintettség mellett az esetek jelentős részében fennáll a mérsékelt izomgyengeség. Ugyanakkor az extrém magas mortalitással fenyegető, fulmináns tüdőfolyamatokkal járó RP-ILD fenotípus aránya hazánkban rendkívül alacsony (8,3%). Ez éles kontrasztot alkot az ázsiai tanulmányokban leírt, agresszív betegséglefolyással, ahol az RP-ILD prevalenciája eléri az 50%-ot. A medián 72 hónapos utánkövetés alatti 100%-os betegség-specifikus túlélésünk egyértelműen bizonyítja a kedvezőbb prognózist. Ezt az eredményt az eltérő immungenetikai háttérrel (a kaukázusi populációra jellemző protektív HLA-DRB1 allélek jelenlétével), és a felismerést követően korai indított, agresszív multimodális immunszuppresszió (glükokortikoidok kombinálása ciklofoszfamiddal, kalcineurin-gátlókkal vagy biológiai terápiával) együttes hatásával magyarázzuk.

Klinikai gyakorlati szempontból vizsgálatunk egyik legfontosabb megállapítása a laboratóriumi biomarkerek éles disszociációja. Mivel a CRP szintje még az aktív, előrehaladott tüdőérintettséget (ILD) mutató betegek esetében is meglepően alacsony, gyakran a normál tartományban maradt, a hagyományos szisztémás gyulladásos markerekre hagyatkozás „fals nyugalmat” jelezhet, ami indokolatlan terápiás várakozáshoz vagy alulkezeléshez vezethet. Ezzel szemben az LDH emelkedése szinte univerzális (91,7%) volt, ami azt bizonyítja, hogy a sejtpusztulást jelző LDH sokkal érzékenyebb és megbízhatóbb indikátora a kórkép aktivitásának, így annak rutinszerű, fokozott monitorozása elengedhetetlen.

Noha a fulmináns RP-ILD aránya alacsony volt, a tüdőérintettség (ILD) általános prevalenciája megközelítette a 60%-ot (leggyakrabban OP és NSIP mintázattal). Eredményeink világosan igazolták a párhuzamosan jelenlévő anti-Ro52 antitest markáns prognosztikai szerepét: a ko-expresszió jelenléte több mint hússzorosára növelte azILD kialakulásának valószínűségét. Ez az összefüggés (OR: 22,5) aláhúzza ezen szerológiai biomarker kötelező, kezdeti rizikóértégző szerepét a mindennapi betegellátásban és a szoros pulmonológiai követés szükségességét. Kiemelendő korlátja ugyanakkor a klinikai vizsgálatnak a retrospektív jellegből és az extrém ritka kórképből fakadó kis esetszám, amely széles konfidenciaintervallumokat eredményezett, valamint a lehetséges beutalási és túlélési torzítás jelenléte.

A laboratóriumi-módszertani diszkusszió a mindennapi rutin diagnosztika egyik legkritikusabb problémájára, a fals pozitívitás dilemmájára fókuszált. Retrospektív elemzésünk riasztó képet mutatott: a szakorvosi kérések alapján kapott határérték (borderline) anti-MDA5 IB pozitívitás a mindennapi gyakorlatban – típusos klinikai kép hiányában – szinte kivétel nélkül (98,44%) fals pozitív eredményt takar. Ezt az empíriát a metodikailag szigorúan ellenőrzött, azonos mintából párhuzamosan elvégzett arany standard IP vizsgálatunk (mely csupán mérsékelt, $\kappa = 0,44$ konkordanciát mutatott) patomechanikai szinten is igazolta. A szakirodalom alapján ez a diszkordancia elsősorban a tesztek technológiai különbségeiből fakad: míg az IP a natív konformációs fehérjéket vizsgálja, a kereskedelmi IB tesztek során használt denaturált, lineáris rekombináns antigének elfedhetnek specifikus epitópokat, és feltárhatnak olyan in vivo nem hozzáférhető „kriptikus” régiókat, amelyek aspecifikus keresztreakciókat generálva fals pozitívításhoz vezetnek (például más autoimmun betegségekben, mint az SLE vagy az NDC). Ez a megfigyelés kritikus üzenetet hordoz a klinikusok számára: az izolált, alacsony intenzitású vagy határérték körüli laboratóriumi IB pozitívítást extrém óvatossággal, és kizárólag az objektív klinikai státusszal korreláltatva szabad értelmezni, elkerülve a felesleges szorongást és a toxikus immunszuppresszív terápia téves indítását.

6. Új megállapítások

Bár a közép-kelet-európai populáció anti-MDA5 pozitív eseteinek átfogó klinikai leírása önmagában is hiánypótló, értekezésünk legfőbb tudományos értéke az alábbi három megállapításban foglalható össze:

1. A kaukázusi fenotípus kedvezőbb prognózisának regionális megerősítése

Míg az ázsiai irodalom az anti-MDA5 pozitivitást történelmileg az extrém magas mortalitású, fulmináns RP-ILD-vel azonosítja, adataink regionális szinten is megerősítették, hogy a hazai, kaukázusi betegek körében a fenotípus lényegesen kedvezőbb életkilátásokkal bír. A betegek körében az intermedier klinikai fenotípus dominál, és bár a tüdőérintettség gyakori, a betegség-specifikus mortalitás a vizsgált hatéves időszakban 0% volt. Ez a megfigyelés elengedhetetlen támpontot nyújt a betegek valós prognózisának megítéléséhez, és megerősíti a specifikus, hazai viszonyokra adaptált (az immunogenetikai háttérre és a korai, érélyes immunszuppresszióra alapozott) betegkövetési protokollok létjogosultságát.

2. Az immunoblot határérték eredményeinek klinikai értékelése

Kiterjedt, 3272 esetet felölelő retrospektív elemzésünk egyértelműen bizonyította, hogy a mindennapi gyakorlatban észlelt határérték (borderline) és alacsony intenzitású IB pozitivitás – klasszikus klinikai (bőr- és ízületi) tünetek hiányában – szinte soha nem jelent valódi myositist (a határérték leletek csupán 1,56%-a bizonyult klinikailag relevánsnak). Bár a klinikai döntéshozatal alapja minden esetben a beteg objektív státusza, ez az eredmény nyomatékosan felhívja a figyelmet arra, hogy az izolált, alacsony titerű laboratóriumi pozitivitást kritikus óvatossággal kell kezelni az indokolatlan diagnosztikus lépések, a felesleges szorongás, a költséges radiológiai többletvizsgálatok és a téves kórismézés elkerülése érdekében.

3. Az IB és IP módszerek diszkordanciájának demonstrálása azonos mintából

Módszertanilag szigorúan ellenőrzött körülmények között, azonos időpontban vett és azonnal kettéosztott friss szérummintákon elsőként demonstráltuk hazai pilot kohorszban a rutin IB és az arany standard IP közötti markáns különbözőséget az anti-MDA5 kimutatásában ($\kappa = 0,44$ egyezés). Ezzel a metodikai lépéssel maradéktalanul kizártuk az időbeli eltérésből vagy az immunszuppresszív terápia antitest-csökkentő hatásából fakadó bizonytalanságot, egyértelműen a tesztek technológiai különbségeire (a denaturált antigének okozta polireaktivitásra és keresztreakciókra) vezetve vissza a fals pozitívítás okát.

7. Összefoglalás

Jelen doktori értekezés az anti-MDA5 autoantitesttel jellemezhető idiopathiás gyulladásos myopathia hazai sajátosságait, prognosztikai tényezőit és laboratóriumi diagnosztikájának kihívásait vizsgálta. Mivel az irodalmat domináló ázsiai adatok élesen eltérnek a kaukázusi tapasztalatoktól, kutatásunk egy klinikai és egy laboratóriumi-módszertani vizsgálat keretében térképezte fel a közép-kelet-európai fenotípust. Klinikai elemzésünk alapján a hazai prevalencia (3,23%) az európai trendekkel egyezik. A heterogén betegpopuláció döntő többsége az intermedier (2-es típusú) csoportba tartozik, melyet markáns, gyakran vaszkulopathiás bőrtünetek, domináns ízületi érintettség és jellemzően mérsékelt izomérzettség jellemez. Igazoltuk a hagyományos biomarkerek disszociációját: a sejtpusztulást jelző LDH a betegek többségénél megemelkedett volt, míg a CRP aktív szervérzettség mellett is gyakran normális maradt, így az LDH megbízhatóbb aktivitási indikátor a mindennapi gondozás során. Legfőbb szövődményként az intersticiális tüdőbetegség (ILD) emelhető ki. Kiemelt eredményünk, hogy az anti-Ro52 antitest ko-expressziója szignifikáns, több mint hússzoros (OR: 22,5) összefüggést mutatott a tüdőérzettség kockázatával. Az ázsiai adatokkal ellentétben a hazai kohorsz a korai multimodális immunszuppresszió és a feltételezett kaukázusi immunogenetikai protekciónak köszönhetően kiváló (100%-os betegség-specifikus túlélési) prognózist mutatott, regionálisan is megerősítve a kaukázusi fenotípus lényegesen kedvezőbb lefolyását.

Módszertani vizsgálatunkban a rutin klinikai gyakorlatban alkalmazott multiplex line immunoblot (IB) tesztek megbízhatóságát értékeltük. A retrospektív laboratóriumi szűrés rávilágított: az IB határérték és gyenge pozitív eredmények mögött – típusos klinikai kép hiányában – az esetek több mint 98%-ában fals pozitivitás áll, és szinte soha nem jelent valódi myositist. Bár a klinikai döntéshozatal alapja mindig a beteg objektív státusza, ezen izolált laboratóriumi leleteket kritikus óvatossággal kell kezelni az indokolatlan terhektől mentes betegellátás érdekében. Ezt a megfigyelést egy válogatott, friss mintás pilot kohorsz arany standard radiolabelled protein immunprecipitációval (IP) történő összehasonlító elemzése is maradéktalanul alátámasztotta. Szigorúan ellenőrzött körülmények között, azonos időpontban vett és azonnal kettéosztott biológiai mintákból demonstráltuk a módszertani diszkordanciát ($\kappa = 0,44$): míg az erős IB pozitivitást az IP kivétel nélkül megerősítette, az alacsony intenzitású és határérték leleteket rendre negatívnak (vagy más antitestre pozitívnak) minősítette. Ezt az eltérést feltehetően a tesztek technológiai különbségeiből, elsősorban a nitrocellulóz membránon lévő denaturált antigének okozta keresztreakciókból fakadó aspecifikus kötődés magyarázza. Összességében a hazai anti-MDA5 fenotípus kedvezőbb lefolyású, de az anti-Ro52 pozitivitás és az LDH emelkedés szoros pulmonológiai követést indokol. Emellett a rutin

IB vizsgálatok határérték eredményeit a mindennapi reumatológiai és immunológiai gyakorlatban erős fenntartással kell kezelni a biztonságos, célzott és felesleges többletvizsgálatoktól mentes betegellátás érdekében.

8. Köszönetnyilvánítás

Köszönöm, Isten nyugosztalja; Dr. Dankó Katalin Professzor Asszonynak, hogy bízva bennem, elindított az úton.

Köszönöm Dr. Bodoki Levente Adjunktus Úrnak, témavezetőmnek, hogy csüggedés nélkül végimentünk és célba értünk.

Köszönöm Dr. Szűcs Gabriella Professzor Asszonynak és Dr. Szekanecz Zoltán Professzor Úrnak, valamint Dr. Domján Andreának a bizalmat, támogatást, a rengeteg segítséget.

Köszönöm Dr. Szántó Antónia Tanárnőnek a mindenkori biztatást.

Köszönet Dr. Nagy-Vincze Melindának és Dr. Griger Zoltán Tanár Úrnak tanácsaiért.

Köszönöm Dr. Szegedi Andrea Professzor Asszonynak, Lajszné Dr. Tóth Beátának, Oláh Zsuzsannának munkám során nyújtott támogatását.

Köszönöm Dr. Bodoki Monika és Csige Dóra segítségét.

Köszönöm kollégáimnak helytállását, szeretetét, barátaimnak az ösztönzését.

Köszönöm Családomnak.

9. Közlemények – Hitelesített publikációs lista



**DEBRECENI
EGYETEM**

**DEBRECENI EGYETEM
EGYETEMI ÉS NEMZETI KÖNYVTÁR**

H-4002 Debrecen, Egyetem tér 1, Pf.: 400
Tel.: 52/410-443, e-mail: publikaciok@lib.unideb.hu

Nyilvántartási szám: DEENK/320/2026.PL
Tárgy: PhD Publikációs Lista

Jelölt: Mogyoróssy Sándor

Doktori Iskola: Petrányi Gyula Klinikai Immunológiai és Allergológiai Doktori Iskola

MTMT azonosító: 10082377

A PhD értekezés alapjául szolgáló közlemények

1. **Mogyoróssy, S.**, Nagy, G., Griger, Z., Nagy-Vincze, M., Bodoki, M., Csige, D., Tarr, T., Zöld, É., Pfliegler, G., Brúgós, B., Lu, H., Tansley, S., Antal-Szalmás, P., Domján, A., Szamosi, S., Szűcs, G., Szekanecz, Z., Horváth, Á., Bodoki, L.: Clinical Relevance and Methodological Comparison of Anti-MDA5 Antibody Detection: a Five-Year Retrospective and Exploratory Pilot Study.
Biomolecules. 16 (5), 1-14, 2026.
DOI: <http://dx.doi.org/10.3390/biom16050698>
IF: 4.8 (2024)
2. **Mogyoróssy, S.**, Griger, Z., Tarr, T., Zöld, É., Pfliegler, G., Brúgós, B., Nagy, G., Mangel, K. Z., Kumánovics, G., Bakai, R., Kovács, L., Rideg, A., Nagy, E., Farkas, O., Nagy, G., Antal-Szalmás, P., Szűcs, G., Szamosi, S., Szekanecz, Z., Rákóczi, É., Bodoki, L.: Management and Prognosis of Anti-MDA5 Dermatomyositis: Insights from a National Multicenter Cohort.
Biomedicines. 14 (3), 1-14, 2026.
DOI: <http://dx.doi.org/10.3390/biomedicines14030709>
IF: 3.9 (2024)

További közlemények

3. **Mogyoróssy, S.**, Nagy-Vincze, M., Griger, Z., Dankó, K., Szabó, N. A., Szekanecz, Z., Szűcs, G., Szántó, A., Bodoki, L.: Novel aspects of muscle involvement in immune-mediated inflammatory arthropathies and connective tissue diseases.
Autoimmun. Rev. 22 (5), 1-7, 2023.
DOI: <http://dx.doi.org/10.1016/j.autrev.2023.103311>
IF: 9.2





4. Szabó, N. A., Nagy-Vincze, M., Griger, Z., **Mogyoróssy, S.**, Dankó, K., Bazsó, A., Kiss, E., Szántó, A.: Idiopathiás inflammatorikus myopathiában alkalmazott rituximabkezeléssel szerzett tapasztalataink.
Magyar Reumatol. 63 (2), 85-89, 2022.

A közlő folyóiratok összesített impakt faktora: 17,9

A közlő folyóiratok összesített impakt faktora (az értekezés alapjául szolgáló közleményekre): 8,7

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

Debrecen, 2026.05.20.

