

Nem differenciált collagenosis

Bodolay Edit, Szegedi Gyula

A szerzők irodalmi áttekintést adnak a nem differenciált collagenosisról (NDC) – más terminológiával nem differenciált kötőszöveti betegségről (undifferentiated connective tissue disease, UCTD) –, a kórállapotra jellemző klinikai és szerológiai eltérésekről.

A nem differenciált collagenosis kórállapotában lévő betegek olyan, poliszisztémás autoimmun betegségekre jellemző klinikai tünetei és szerológiai eltérései vannak, amelyek nem magyarázhatók más betegséggel, ugyanakkor a meglévő tünetek nem merítik ki egyik poliszisztémás autoimmun betegség kritériumát sem. A nem differenciált collagenosis dinamikus állapot; az esetek 25-30%-ában differenciálódhat definitív kötőszöveti betegségbe, 40-50%-ban marad a nem differenciált collagenosis stádiumában, és 10-20%-ban remisszióba is kerülhet a beteg. A differenciálódás a kórállapot első két évében a leggyakoribb. A betegeket a nem differenciált collagenosis szakban is kezelni és gondozni kell. E kórállapot megismerése igen lényeges, hiszen alapvető vélemény, hogy – új autoantitestek megismerésével, a géntechnológia alkalmazásával, a betegek követésével és kezelésével – a nem differenciált collagenosis stádium mind korábbi szakában felismerjük a definitív poliszisztémás autoimmun betegség irányában végbemenő differenciálódást.

nem differenciált collagenosis, tünetek, kórlefordítás, prognózis

NON-DIFFERENTIATED COLLAGENOSIS

The authors provide a review on non-differentiated collagenosis (NDC) or, as it is called by another terminology, undifferentiated connective tissue disease (UCTD), outlining the clinical and serological alterations of the disease and give a definition of NDC. NDC is a pathological state when patients present clinical symptoms and serological alterations characteristic of a polysystemic autoimmune disease that cannot be explained by any other disease, where the symptoms however do not meet the diagnostic criteria of any other polysystemic autoimmune disease. NDC is a dynamic state and in 25-30% of the cases it may differentiate into CTD but in 40-50% it remains in NDC stage and in 10-20% of the cases the patient may achieve remission. Differentiation is most frequent in the first two years of NDC. Patients should be treated and followed up in NDC state as well. The NDC stage is very important, since with the discovery of new autoantibodies, by employing new gene technology and by the follow-up and the treatment of the patients, our main aim is the earliest possible detection of differentiation into a definite polysystemic disease.

non-differentiated collagenosis (NDC), symptoms, disease course, prognosis

dr. Bodolay Edit (levelező szerző/correspondent), dr. Szegedi Gyula: Debreceni Egyetem, Orvos- és Egészségtudományi Centrum, III. Sz. Belgyógyászati Klinika, MTA-DE Autoimmun Kórképek Kutatócsoport/University of Debrecen, Medical and Health Science Centre, 3rd Department of Internal Medicine, H-4004 Debrecen, Pf. 3.

Érkezett: 2004. november 12. Elfogadva: 2005. február 22.

A poliszisztémás autoimmun betegségek sok szervet érintő gyulladásoz kórképek, kialakulásukhoz egy adott genetikai háttér mellett külső vagy belső környezeti tényezők szükségesek, például vírus-, baktérium-, gyógyszerhatás, hormonális változások, napfény.

Jelenlegi és folyamatosan bővülő ismereteink ellenére sem tudunk biztos választ adni arra, hogy egy adott poliszisztémás autoimmun betegségre miért jellemzők a speciális tünetek és immunserológiai eltérések.

A poliszisztémás autoimmun kórképek – vagy ahogy a nemzetközi irodalomban nevezik, definitív kötőszöveti betegségek (connective tissue disease- CTD) – klasszifikációjának alapja az egyes kórképre jellemző tünettan, az immunológiai abnormitások, valamint az adott kórképre sajátos patomorfológia (1–4).

A poliszisztémás autoimmun kórképeknek nemzetközileg elfogadott kritériumtünetei vannak. Meghatározott klinikai és immunserológiai eltérések jelenléte szükséges ahhoz, hogy a szisztémás lupus erythematosus (SLE), a szisztémás sclerosist (SSc), a kevert kötőszöveti betegséget (mixed connective tissue disease, MCTD), a polymyositis-dermatomyositist (PM/DM), a Sjögren-szindrómát (Ss) és a rheumatoid arthritist (RA) diagnosztizálni tudjuk (5–12).

A poliszisztémás autoimmun kórállapot kifejlődéséhez az esetek többségében többnyire hetek, hónapok, sokszor évek szükségesek. A kialakulás fázisában már észlelhetők olyan klinikai tünetek és immunserológiai sajátosságok, amelyek gyanút kelthetnek szisztémás lupus erythematosus, rheumatoid arthritis, kevert kötőszöveti betegség, szisztémás sclerosist, Sjögren-szindróma, polymyositis-dermatomyositis képződésére, de a meglévő eltérések még nem elégségesek ahhoz, hogy a poliszisztémás autoimmun betegséget egyértelműen véleményezhessük (13, 14).

Azt az állapotot, amikor a poliszisztémás autoimmun betegségnek csak a gyanúja merül fel, de nincs meg az adott kórkép diagnosztizálásához szükséges tünetcsoport és autoantitest, illetve nincsenek meg a poliszisztémás autoimmun betegség diagnosztikai kritériumkövetelményei, a poliszisztémás autoimmun kórképek előfázisának, a nem differenciált collagenosist (NDC) – más terminológiával UCTD (undifferentiated connective tissue disease) – stádiumának tekintik.

A nemzetközi szakirodalom az 1980-as években a nem differenciált collagenosist fogalmát azokra a betegekre vonatkoztatva fogadta tehát el, akiknél esetleg várható egy poliszisztémás autoimmun kórkép kifejlődése, de a meglévő eltérések alapján a diagnózis még nem állítható fel.

A szakirodalom nem egységes a nem differenciált collagenosist állapotának megítélésében, ez elsősorban a szisztémás lupus erythematosussal kapcsolatban észlelhető (15, 16). Vannak, akik a lupusszerű (lupuslike), prelupus vagy inkomplett lupus elnevezést használják azokban az esetben, amikor a szisztémás lupus erythematosus két vagy három jellemző tünete már

RÖVIDÍTÉSEK

ANA: antinukleáris antitest.
ANCA: antineutrophyl cytoplasmaticus antitest.
EMG: elektromiográfia.
ENA: extrahálható nukleáris antigén.
MCTD: kevert kötőszöveti betegség (mixed connective tissue disease).
NDC: nem differenciált collagenosist.
PM/DM: polymyositis-dermatomyositis.
Ss: Sjögren-szindróma.
SSc: szisztémás sclerosist.
RA: rheumatoid arthritis.
RNP: ribonukleoprotein.
SLE: szisztémás lupus erythematosus.
SSA: Sjögren-szindrómával összefüggő A antigén.
SSB: Sjögren-szindrómával összefüggő B antigén.
UCTD: nem differenciált kötőszöveti betegség (undifferentiated connective tissue disease).

észlelhető: például pleuritis, polyarthritis mellett antinukleáris antitest (ANA) is kimutatható a beteg szérumában (17, 18). A szisztémás lupus erythematosusra jellemző sajátosságok, a prelupus vagy inkomplett lupus elnevezés azonban már elkötelezettséget jelent az adott autoimmun betegség irányában, holott fennáll annak a lehetősége, hogy a betegség követése során olyan új szervmanifesztációk is megjelenhetnek, amelyek alapján mégsem szisztémás lupus erythematosus lesz a folyamat kimenetele. Véleményünk szerint ezekben az esetekben is helyesebb a nem differenciált collagenosist terminológiát használni, hiszen ez az elnevezés a prelupusos állapotot is magában foglalja.

Tisztázandó kérdések

A nem differenciált collagenosist fázisban számos poliszisztémás autoimmun betegségre jellemző tünet, specifikus és nem specifikus immunserológiai eltérés megjelenhet, így a nem differenciált collagenosist fogalmának értelmezésében az elmúlt két évtizedben felmerülő kérdések a következők:

Hogyan definiálható a nem differenciált collagenosist?

Önálló kórkép-e a nem differenciált collagenosist, vagy a poliszisztémás autoimmun kórképek bevezető fázisának tekinthető?

Milyen kritériumok alapján véleményezhetünk nem differenciált collagenosist állapotot?

Milyen a nem differenciált collagenosist kórlefolyása? Milyen terápiát kell alkalmazni nem differenciált collagenosistban?

Definíció

A nem differenciált collagenosist stádiumban lévő betegnél valamely poliszisztémás autoimmun betegséggel összefüggésbe hozható olyan jeleket észlelünk, ame-

lyek más okkal – például infekció, tumor – nem magyarázhatók. Ilyen eltérések lehetnek: láz, visszatérő hőemelkedés, arthritis, myalgia, carditis, nyirokcsomó-, máj-, lépnagyobbodás. A laboratóriumi eltérések között leggyakrabban a szérumfehérjék mennyiségi és

minőségi változásai figyelhetők meg: az összfehérje – ezen belül is az egyes immunglobulinok – megszorodása (cyroglobulin-pozitivitás, a vörösvértest-süllyedés fokozódása), az akutfázis-fehérjék szintjének emelkedése (CRP), sejtmag- és citoplazmakomponensek ellen termelődött autoantitestek megjelenése, az immunkomplexek szintjének kóros növekedése, illetve a komplementrendszer klasszikus és alternatív aktivációját jelző eltérések (a CH_{50} -, az AP_{50} -szint csökkenése).

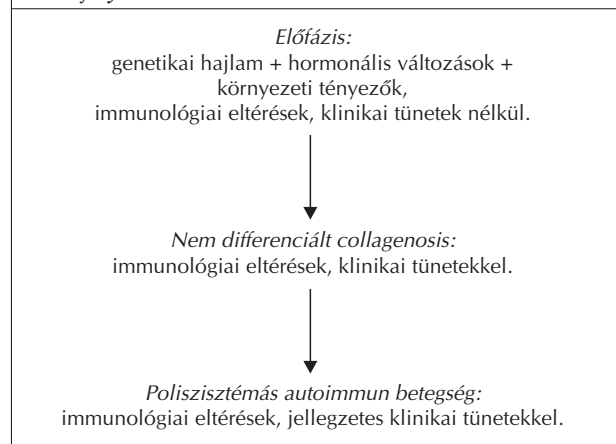
Ugyanakkor tudni kell, hogy az immunregulációs zavar eredményeként észlelt immunszerológiai eltérések – például: alacsony összhemolitikus komplement szint, autoantitestek jelenléte, immunglobulinértékek megváltozása – önmagukban, klinikai tünetek nélkül még nem jelentenek poliszisztémás autoimmun betegséget. A nem differenciált collagenosis kór állapotot

(klinikai és szerológiai eltérések együttesét) megelőzően lehetséges egy klinikai tünetek nélküli előfázis, amikor „csak” szerológiai eltérések észlelhetők, és az autoimmunitás nem ér el olyan mértéket, hogy az klinikai tünetekben is megnyilvánuljon. A klinikai tünetek nélküli bevezető fázis tehát még nem nevezhető nem differenciált collagenosisnak (19).

Nem differenciált collagenosis mint kór állapot akkor véleményezhető, ha a szerológiai, immunológiai abnormitások mellett a betegnek a poliszisztémás autoimmun betegséghez hasonló klinikai tünetei is vannak.

1. ÁBRA

A poliszisztémás autoimmun betegségek kialakulásának folyamata



A poliszisztémás autoimmun betegségek kialakulásának folyamatát az 1. ábra mutatja.

A betegség előtti fázis kezdeti szakasza általában az úgynevezett poliklonális jellegű immunológiai abnormalitásra korlátozódik: az autoantitestek inkább poliszpecifikusak, kötődésük még kisebb affinitással megy végbe, vagyis kevésbé mutathatók ki az úgynevezett marker-autoantitestek. A folyamat immunológiai értelemben az autoantigénekre való specifikusabb reagálással, fokozottabbá és koncentráltabbá válva halad előre. A poliklonalitás mindinkább oligoklonálissá válik, ezzel párhuzamosan az esetek egy részében már klinikai tünetek is megjelennek. Ebben a szakaszban beszélünk nem differenciált állapotról, hiszen ebben a periódusban még a klinikai tünetek és az immunológiai paraméterek nem teszik lehetővé az állásfoglalást a betegség végső kimenetelét illetően (20, 21). A folyamat előrehaladtával az autoimmun betegség tovább progrediálhat, és célzottabban, egyértelműbben manifesztálódhat, vagyis határozottabb klinikai jelleget ölthet; ekkor már rendelkezésre állnak azok a kritériumtünetek, laboratóriumi és szövettani elváltozások, amelyek határozott, konkrét diagnózis felállítását teszik lehetővé.

A nem differenciált collagenosis tehát a következőképpen definiálható: a poliszisztémás autoimmun kórképek előfázisa, azok kezdeti szakasza; a betegnek más betegséggel nem magyarázható, definitív poliszisztémás autoimmun betegség gyanúját keltő klinikai tünetei és szerológiai eltérései vannak – miután immunológiai effektormechanismusok állnak a háttérben –, ugyanakkor a meglévő tünetek nem merítik ki egyik poliszisztémás autoimmun betegség diagnosztikai kritériumát sem (19).

Besorolás

A nemzetközi szaklapokban az 1980-as évektől jelentek meg nagyobb betegcsoportot felölelő tanulmányok a nem differenciált collagenosisról. Az elmúlt 20 év alatt több nézet merült fel e kór állapot hovatartozását illetően. Az egyik álláspont hívei a nem differenciált collagenosist önálló betegségnek tekintik. Az önálló entitást hirdető képviselői szerint a nem differenciált collagenosis olyan állapot, amelyben poliszisztémás autoimmun betegségre sajátos tünetek és immunszerológiai eltérések észlelhetők, újabbak nem jelentkeznek; a meglévő tünetek mindvégig megmaradnak a nem differenciált collagenosis stádiumában, legfeljebb csak néhány százalékban fejlődnek tovább definitív poliszisztémás autoimmun betegséggé (22).

A másik tévesnek bizonyult nézet szerint a nem differenciált collagenosis egy adott poliszisztémás autoimmun betegség bevezető fázisa. Így például LeRoy 1980-ban a nem differenciált collagenosis fogalmát a sclerodermát megelőző állapotra korlátozta (16), Greer prelupus állapotnak tekintette (18), míg voltak, akik szerint a nem differenciált collagenosis azonos az anti-U1-RNP-pozitív kevert kötőszöveti betegséggel (mixed connective tissue disease, MCTD) (23). Az el-

múlt 20 év hosszú távú követésével nyert megfigyelések és saját adataink is azt bizonyították, hogy a nem differenciált collagenosissal ellentétben a kevert kötőszöveti betegségre jól körülhatárolt klinikai tünetten, autoantitest (anti-U1-RNP) és genetikai háttér jellemző, ez egy elkülönült poliszisztémás autoimmun kórkép, vagyis a nem differenciált collagenosis a kevert kötőszöveti betegséggel sem azonos (24).

Diagnosztizálás

Az immunológiai centrumokban a nem differenciált collagenosist többnyire a saját kritériumtünetek alapján diagnosztizálják. *Alarcon* 11 klinikai tünet és két laboratóriumi eltérés, a gyorsult vörösvértest-süllyedés és álpozitív VDRL-pozitivitás közül három meglete alapján véleményezett nem differenciált collagenosist (25). *Czirják* és munkacsoportja a kapillármikroszkópiával észlelt eltéréseket is alapvető fontosságúnak tartja a nem differenciált collagenosis állapot kimondásához (26, 27). *Bombardieri* és munkatársai szerint egy, a poliszisztémás autoimmun betegségre jellemző tünet és egy nem szervspecifikus autoantitest szükséges a nem differenciált collagenosis kórismézéséhez (22). Saját véleményünk, hogy a felsorolt klinikai tünetek közül kettő jelenléte, és egy nem szervspecifikus antitest kimutathatósága szükséges a nem differenciált collagenosis véleményezéséhez (28, 29).

Meg kell azonban jegyezni, hogy nincsen lényegi eltérés az egyes centrumok kritériumtünetei között, a poliszisztémás autoimmun betegségre jellemző szervi tünetek számában állnak fenn különbségek. Abban viszont valamennyi munkacsoport egyetért, hogy a nem differenciált collagenosis kór állapot kimondásához szükséges a sejt- vagy citoplazmakomponensek ellen termelődött antitestek jelenléte.

A nem differenciált collagenosis változatos tünettant produkálhat, és valamennyi poliszisztémás autoimmun kórképre jellemző sajátosság előfordulhat a kór állapotban. Az immunológiai centrumok nem differenciált collagenosisban szenvedő betegeinek hosszú távú megfigyelései alapján az alább felsorolt klinikai és szerológiai eltérések jelenléte esetén kell gondolni nem differenciált collagenosissra:

Klinikai tünetek: polyarthralgia vagy polyarthritis, Raynaud-jelenség a kéz, illetve a láb ujjain, myositis, bőrtünetek (erythema, fotoszenzitivitás, nyálkahártyafekélyek), pleuritis, pericarditis, keratoconjunctivitis sicca, központi idegrendszeri tünetek (konvulzió, fejfájás, migrén, trigeminusneuralgia), funkcionális és morfológiai légzőszervi eltérések, reggeli ízületi merevség, perifériás neuropathia, egyéb okkal nem magyarázható láz.

Laboratóriumi és immunszerológiai eltérések: gyorsult vörösvértest-süllyedés (>20 mm/h), alacsony fehérvérszám (<4 G/l), csökkent thrombocytaszám (<150 g/l), anaemia (hemoglobin: <120 g/l), proteinuria (>300 mg/nap), foszfolipidstruktúrák elleni antitestek jelenléte (anticardiolipin antitest), a reumatoid

faktor magas titere, emelkedett C-reaktív protein-szint (>5 mg/l), a gammaglobulin-frakció emelkedése a szérumban (az IgG-, IgA- és IgM-értékek növekednek), komplementaktiváció, kórosan magas immunkomplex-mennyiség, sejt- és citoplazmakomponensek ellen termelődött autoantitestek jelenléte [natív DNS elleni, extrahálható nukleáris antigén elleni antitest (anti-ENA), anti-Sm, ribonukleoprotein elleni antitest (anti-RNP), Sjögren-szindrómával összefüggő A és B antigén elleni antitestek (anti-SSA, anti-SSB), anti-Scl70, anti-Jo1, anti-PM1] (30).

Nem differenciált collagenosis állapota akkor véleményezhető, ha az 1. táblázatban felsorolt klinikai tünetek közül legalább kettő, és emellett egy sejt- vagy citoplazmakomponens elleni autoantitest van jelen (29, 31).

Az általunk végzett felmérés során az öt éven át követett 578, nem differenciált collagenosisban szenvedő betegünkön az arthritis-arthralgia, a Raynaud-jelenség, a xerophthalmia-xerostomia, a fotoszenzitivitás, a pleuritis, valamint az antinukleáris autoantitestek előfordulása bizonyult a leggyakoribbnak. A kapott ered-

Valamennyi poliszisztémás autoimmun kórképre jellemző sajátosság előfordulhat a kór állapotban.

1. TÁBLÁZAT

A nem differenciált collagenosis diagnosztikai kritériumai. A nem differenciált collagenosis diagnózisa két klinikai tünet és egy nem szervspecifikus autoantitest jelenléte esetén mondható ki (29)

Klinikai tünetek

Arthralgia, arthritis
Raynaud-jelenség
Myositis
Serositisek (pleuritis, pericarditis)
Bőrtünetek (erythema, fotoszenzitivitás)
Pleuritis, pericarditis
Keratoconjunctivitis sicca
Központi idegrendszeri tünetek
Funkcionális és morfológiai légzőszervi eltérések
Perifériás idegrendszeri tünetek
Egyéb okkal nem magyarázható láz

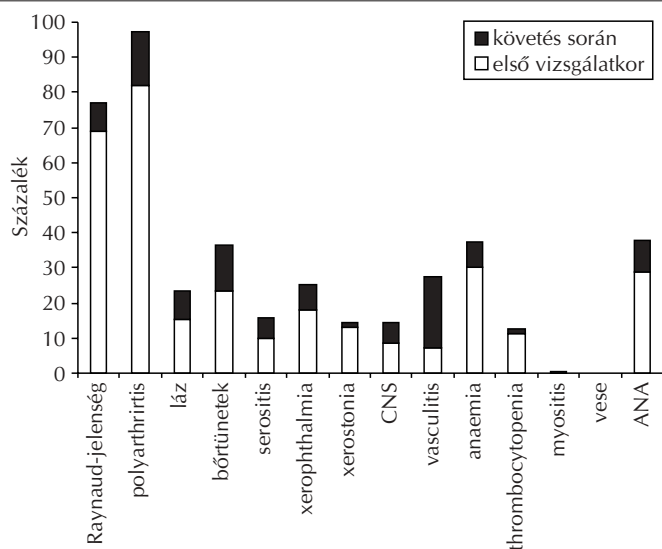
Laboratóriumi és immunszerológiai eltérések

Sejt- és citoplazmakomponensek ellen termelődött antitestek jelenléte (ANA, anti-ENA, anti-RNP anti-DNS, anti-SSA, anti-SSB, anti-Jo1, anti-centromer, anti-Scl70, anti-PM1) a gyorsult vörösvértest-süllyedés

Anti-ENA: extrahálható nukleáris antigén elleni antitest, anti-SSA: Sjögren-szindrómával összefüggő A antigén elleni antitest, anti-SSB: Sjögren-szindrómával összefüggő B antigén elleni antitest, anti-RNP: ribonukleoprotein elleni antitest, anti-Scl70: scleroderma 70 antigén elleni antitest, anti-PM1: myositis-specifikus antitest, anti Jo1: hisztidil-tRNS-szintetáz elleni antitest

2. ÁBRA

Öt éven át követett 578 nem differenciált collagenosisos beteg klinikai, laboratóriumi és szerológiai jellemzői (28)



ANA: antinukleáris antitest, CNS: központi idegrendszeri tünetek

2. TÁBLÁZAT

Nem differenciált collagenosisosban szenvedő betegeink tünetei, az irodalmi adatokkal összehasonlítva

Tünetek	Saját adatok (578 beteg) (28)	Alarcon (213 beteg) (21)	Mosca (91 beteg) (22)
Raynaud-jelenség	67,8%	46%	46%
Arthralgia	63,3%	–	80%
Arthritis	17,8%	86%*	37%
Bőrtünetek	30,1%	10%	30%
Xerophthalmia	17,8%	7%	41%
Xerostomia	14,5%	7%	36%
Serositis	11,8%	10%	5%
Leukopenia	19,3%	11%	41%
Anaemia	28,7%	10%	16%
Thrombocytopenia	10,6%	2%	13%

*Az arthritist és az arthralgiát együtt értékelték.

mények hasonlóak voltak a szakirodalmi adatokhoz. A tünetek megoszlásában azonban demográfiai különbségek is szerepet játszhatnak (2. ábra, 2. táblázat).

Prognózis

Az elmúlt két évtizedben az immunológiai centrumokban gondozott több száz nem differenciált collagenosisos beteg követése bizonyította, amit 1961-ben *Petrányi Gyula* elsőként megfogalmazott és leírt, hogy a nem differenciált collagenosisos egy kialakulóban lévő poliszisztémás autoimmun betegség előfázisát jelent

heti (32). A klinikai tünetek és a szerológiai eltérések együttese adja meg az irányultságot.

Egyértelművé vált az is, hogy ez a kórállapot nem stabil, hanem egy dinamikus állapot:

- a betegek egyharmadánál definitív autoimmun kór-képbe progrediálhat,
- a betegek fele a nem differenciált collagenosisos stádiumában marad,
- 10-20%-ban a meglévő tünetek visszafejlődhetnek, és nem is jelentkeznek újra.

Alarcon nem differenciált collagenosisos betegeinek 32%-a differenciálódott definitív poliszisztémás autoimmun kór-kép irányában, 52%-uk maradt a nem differenciált collagenosisos állapotban, és 16%-uknál észlelt remissziót (33).

Saját betegeink kórlefolását követve hasonló megoszlást találtunk. A betegek 24%-ának állapota definitív poliszisztémás autoimmun betegségbe ment át, 19%-uknál a tünetek megszűntek, és az öt éves követési időszakban nem is jelentkeztek újra, míg 57%-uk maradt a nem differenciált collagenosisos szakban.

Általában elmondható, hogy a poliszisztémás autoimmun betegség irányában végbemenő differenciálódás üteme a nem differenciált collagenosisos állapot fennállásának első két évében a leggyorsabb (a betegek 70-80%-a tartozik ide), a továbbiakban évente 3-4%-uknál alakul ki poliszisztémás autoimmun betegség. Hasonló eredményekről számoltak be *Danieli* és munkatársai (34). Tíz éven át fennálló nem differenciált collagenosisos periódus után minimálisra csökken a progresszió esélye.

A differenciálódás iránya

A nem differenciált collagenosisosból szisztémás lupus erythematosus, kevert kötőszöveti betegség, Sjögren-szindróma, polymyositis-dermatomyositis, szisztémás sclerosis, rheumatoid arthritis egyaránt kialakulhat. A nem differenciált collagenosisosban lévő betegek követésének alapvető célja, hogy minél korábbi stádiumban felismerjünk egy induló poliszisztémás autoimmun kór-képet, amennyiben az egyáltalán kialakul. A tünetek jellegét, valamint a laboratóriumi, immunszerológiai eltéréseket figyelembe véve a tapasztalat alapján nagy valószínűséggel megmondható, milyen típusú kór-kép irányába várható a differenciálódás. Fiatal nőbetegen más okkal nem magyarázható láz, ismétlődő pleuritisek, vagy a vizeletben észlelt proteinuria szisztémás lupus erythematosus irányába tereli a gyanút. Sclerodactylia vagy a nyelési panaszokat okozó nyelőcső-motilitászavar esetén gondolni kell szisztémás sclerosisra. *Reichlin* megfigyelései szerint a Raynaud-jelenség és az anticentromer vagy antitopoizomeráz antitestek jelenléte ugyancsak szisztémás sclerosis első megnyilvánulásaként értékelhető (30). Más okkal nem magyarázható szem- és szájszáradás első és korai jele a Sjögren-szindrómának. A kéz kisízületeire lokalizálódó polyarthritisz anti-RNP-pozitivitással kevert kötőszöveti betegségre hajlamosító állapot lehet.

Saját megfigyelésünk mellett a statisztikai elemzések is bizonyították, hogy a láz, polyarthritisz és az anti-

DNS-pozitivitás szorosan összefüggött a szisztémás lupus erythematosusba való átmenettel, az arthritis és az anti-RNP-autoantitest jelenléte a kevert kötőszöveti betegséggel, a Raynaud-jelenség és az ANA nukleoláris pozitivitás a szisztémás sclerosissal, a xerostomia-xerophthalmia és az anti-SSA-/SSB-pozitivitás jelenléte pedig a Sjögren-szindrómával.

A beteg ekkor még a nem differenciált collagenosis stádiumában van, de olyan mértékben differenciálódott egy definitív poliszisztémás autoimmun kórkép irányába, amely alapján már megengedhető, hogy megfelelő körülmények között – tapasztalt gondozói háttér mellett – használjuk a „nem differenciált collagenosis-valószínű szisztémás lupus erythematosus, nem differenciált collagenosis-valószínű szisztémás sclerosis, nem differenciált collagenosis-valószínű kevert kötőszöveti betegség, nem differenciált collagenosis-valószínű Sjögren-szindróma” terminológiák valamelyikét (31).

Új módszerek a korai diagnózis érdekében

Nincsen olyan, a nem differenciált collagenosisra sajátos immunológiai eltérés, autoantitest, amelynek alapján nem differenciált collagenosis vélemezhető. A nem differenciált collagenosis stádiumában keresni kell az egyes poliszisztémás autoimmun kórképek korai jellemzőit, a genetikai háttérrel, a tolerancia változását, hogy az újonnan jelentkező tünetek alapján minél korábban fel tudjunk ismerni egy kialakulóban lévő poliszisztémás autoimmun betegséget.

Korábban nagy jelentőséget tulajdonítottak az antinukleáris antitest jelenlétének egy poliszisztémás autoimmun betegség irányába való progresszió szempontjából. Azonban az immunfluoreszcenciával (IF) azonosított antinukleáris antitest típusa csak a poliszisztémás autoimmun kórképek egy részére specifikus. Így például a homogén magfestődést mutató antinukleáris antitest szisztémás lupus erythematosusra jellemző, a nukleoláris típusú ANA-pozitivitás csaknem mindig szisztémás sclerosissal gyanús. A foltos típusú ANA-pozitivitás azonban nem specifikus, mivel több nukleáris, illetve citoplazmatikus antigén (Sm, RNP, SSA, SSB) elleni antitest is foltos mintázatot eredményez. Az antinukleáris antitestet ma már HEp2 sejteken detektálják immunfluoreszcenciával, ez rendkívül finom és pontos módszer. Az antinukleáris antitest kimutatása nagyon hasznos, mert korai szakban jelzi az autoimmun betegség kialakulásának veszélyét.

A jelenleg ismert és alkalmazott markerantitestek közül a kettős szálú DNS jelenléte egyértelműen diagnosztikus szisztémás lupus erythematosusra, ugyanakkor más autoantitestek előfordulása nem 100%-os valószínűségű az adott kórképben, vagy más poliszisztémás autoimmun betegségben is kimutatható. Az anti-Jo1 jelenléte a polymyositis-dermatomyositis egy csoportjára, az antiszintetáz-szindrómára egyértelműen kórjelző, azonban a betegeknek mindössze 25%-ánál van jelen. Az anti-U1-RNP autoantitest 100%-ban diagnosztikus kevert kötőszöveti betegségre, míg a

szisztémás lupus erythematosusban szenvedő betegek 10-20%-ának széruma is tartalmazza. Általában elmondható, hogy a ma betegségspecifikusnak tartott autoantitestek kimutatása immunfluoreszcenciával vagy ELISA-val nem 100%-ban kórjelző egy betegségre.

Ezért igény és szükség van olyan új módszerek alkalmazására, amellyel növelhető a markerantitestek specificitása, illetve keresni kell új betegségspecifikus antitesteket:

– Jelenleg a legmodernebb eljárás, a microarray alkalmas arra, hogy egyidejűleg több száz ellenanyag antigénkomponense meghatározható legyen.

– A HEp-2 sejt kivonatot és rekombináns magantigéneket egyaránt tartalmazó enzim-immunoesszé (EIA) egyidejűleg tudja azonosítani az U1-RNP, Sm, SSA/Ro, SSB/La, Scl-70, Jo1, a kettős szálú DNS és a centromer elleni antitestet. Az EIA szenzitivitása 87%, specificitása 94%, az összes antitestre vonatkoztatva.

– Az elmúlt években egy újonnan megismert antitest, a nucleosoma elleni antitestek jelenlétét és izotípusainak meghatározását rutinszerűen alkalmazzák a nem differenciált collagenosis fázisban is.

A nucleosoma a kromatin alapegysége, a sejtapoptózis terméke, immunogén természetű, ami patogén ANA-termelődést provokál. Az IgG típusú antinucleosoma-antitestek csak szisztémás lupus erythematosusban, szisztémás sclerosissal és kevert kötőszöveti betegségben szenvedő betegek szérumában vannak jelen, míg az IgM típusú nucleosoma elleni antitestek a Sjögren-szindrómában, a rheumatoid arthritisben és a gyulladásos myopathiában szenvedő betegek szérumából is kimutathatók. A nucleosoma elleni antitestek típusának pontosabb megismerése és kimutatása új diagnosztikai marker, ez segíthet a poliszisztémás autoimmun betegségek korai fázisának a diagnosztikájában.

– Az antineutrophil citoplazmatikus antitestek (ANCA) két típusának, a szerinproteáz (C-ANCA) és a mieloperoxidáz (P-ANCA) típusú ANCA kimutatásának nagy a jelentősége a szisztémás vasculitisek elkülönítésében, és jelezheti a várható veselaesiót is. Az ANCA titerének változásából a szervkárosodás súlyosságára is következtethetünk. Diagnosztikai markerfunkciója mellett segítséget ad a terápia agresszivitásának megítélésében is.

– Az immunogenetikai vizsgálatok egyre szélesebb körű alkalmazásával a betegség korai szakában meghatározható az egyes betegségre jellemző HLA-DR, HLA-DQ allélek és megadható a betegségre való genetikai hajlam kockázata.

Progresszióra hajlamosító tényezők

Nem szabad figyelmen kívül hagyni azt, hogy a nem differenciált collagenosisban észlelt szerológiai eltéré-

A poliszisztémás autoimmun betegség irányában végbemenő differenciálódás üteme a nem differenciált collagenosis állapot fennállásának első két évében a leggyorsabb.

seket minden esetben a klinikai tünetekkel együtt kell és szabad értékelni.

A kórfolyamat előrehaladását, dinamikáját elsősorban a klinikai állapot változásával követhetjük nyomon. Új tünetek jelenhetnek meg, a meglévő klinikai és immunológiai abnormitások intenzívebbé válnak, állandósulhatnak, s ezt csak a beteg vizsgálatával és rendszeres gondozásával tudjuk követni. Indirekt adat a várható progresszió szempontjából, ha pozitív a családi anamnézis, és az elsőfokú rokonok között már előfordult poliszisztémás autoimmun betegség.

Terápia és beteggondozás

A betegeket már a nem differenciált collagenosis stádiumában kezelni és gondozni kell. Az a cél, hogy egy szervi érintettséget minél korábban észleljünk, és a terápiát akkor kezdjük, amikor még nem alakult ki maradandó szervkárosodás. Kortikoszteroidok adása szükségessé válhat, és időnként citosztatikummal is ki kell egészíteni a kezelést. Rendkívül lényeges, hogy a betegeket arra alkalmas intézményben kezeljék, s a kezelés hatását is ott ítéljük meg.

A betegeket rendszeresen, legalább három-négy havonta ellenőrizzük. A betegeket fel kell világosítani a kórkép várható kimeneteléről, arról is, milyen új tünetek, tünetegyüttes bővülése esetén kell azonnal jelentkezniük. El kell mondani nekik, hogy bizonyos gyógyszerek szedésekor – például hidantoinok, izoniacid, prokainamid, hydralazin –, vagy terhesség, fertőzés esetén állapotuk súlyosbodhat, és egyes exogén faktoroktól – például a napfénytől – is óvakodjanak. Lényeges, hogy a betegek tisztában legyenek azzal, hogy a terhesség vagy az infekciók ronthatják állapotukat, és új, addig nem észlelt tünetek jelenhetnek meg. Ebben az esetben a gondozóintézményt azonnal fel kell keresni.

Összegzés

Arra a kérdésre, hogy érdemes-e a nem differenciált collagenosis fogalmát fenntartani, egyértelműen igen kell válaszolni. Véleményünk szerint, amikor már biztosra vehető a progresszió egy poliszisztémás autoimmun kórkép irányába, nem hiba a nem differenciált collagenosis véleményezése. Recidiváló pericarditisek, anti-DNS-pozitivitás esetén igen erős az elkötelezettség szisztémás lupus erythematosus irányába, és használható lenne a valószínű vagy lehetséges szisztémás lupus erythematosus diagnózis is, annak ellenére, hogy a klinikum és a szerológiai érintettség még nem meríti ki az elfogadott kritériumokat. Ezzel szemben egyes helyzetekben nem ennyire specifikusak a tünetek, például keratoconjunctivitis sicca, arthralgia és leukopenia esetén; ekkor érdemes várakozó állápontra helyezkedni, nem differenciált collagenosis állapotot véleményezni, mert az újonnan jelentkező tünetek fogják majd meghatározni a kórfolyamat differenciálódását szisztémás lupus erythematosus vagy Sjögren-szindróma irányába. Követni kell a kórlefeletést, és – amennyiben szükséges – már a nem differenciált collagenosis állapotában kezelni kell a beteget.

Molekuláris genetikai ismereteink bővülése, a HLA-polimorfizmus ismerete, a génátrendeződés, a mutációk vizsgálata, a genetikai térkép megismerése, a csipek alkalmazása várhatóan a közeljövőben lehetővé teszik azt, hogy a poliszisztémás autoimmun betegséget már a legkorábbi fázisban felismerjük, és biztonsággal diagnosztizáljuk.

Köszönetnyilvánítás

Készült az OTKA T042631 2003–2006 pályázat (prof. dr. Szegedi Gyula), valamint a 417/2003 ETT (dr. Bodolay Edit) pályázat alapján.

IRODALOM

1. Swaak AJ, van den Brink HG, Smeenk RJ, et al. Systemic lupus erythematosus. Disease outcome in patients with a disease duration of at least 10 years: second evaluation. *Lupus* 2001;10:51-8.
2. Gulco PS, Reveille JD, Koopman WJ, et al. Survival impact of autoantibodies in systemic lupus erythematosus. *J Rheumatol* 1994;21:224-8.
3. Mitchell DM, Spitz PW, Young DY, et al. Survival, prognosis, and causes of death in rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum* 1986;29:706-14.
4. Altman RD, Medsger TA Jr, Bloch DA, et al. Predictors of survival in systemic sclerosis (scleroderma). *Arthritis Rheum* 1991;34:403-13.
5. Arnett FC, Edworthy SM, Bloch DA, et al. The American Rheumatism Association 1987 revised criteria for the classification of rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum* 1988;31:315-24.
6. Fox RI, Robinson CA, Curd JG, et al. Sjogren's syndrome. Proposed criteria for classification. *Arthritis Rheum* 1986;29:577-85.
7. Bohan A, Peter JB. Polymyositis and dermatomyositis (first of two parts). *N Engl J Med* 1975;292:344-7.
8. Subcommittee for Scleroderma Criteria of the American Rheumatism Association Diagnostic and Therapeutic Criteria Committee. Preliminary criteria for the classification of systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheum* 1980;23:581-90.
9. Tan EM, Cohen AS, Fries JF, et al. The 1982 revised criteria for the classification of systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheum* 1982;25:1271-7.
10. Swaak AJ, van de Brink H, Smeenk RJ, et al. Incomplete lupus erythematosus: results of a multicentre study under the supervision of the EULAR Standing Committee on International Clinical Studies Including Therapeutic Trials (ESCIIT). *Rheumatology (Oxford)* 2001;40:89-4.
11. Jenette JC. Nomenclature of systemic vasculitides. *Arthritis Rheum* 1994;37:187-9.
12. Alarcon-Segovia D, Villarreal M. Classification and diagnostic criteria for mixed connective tissue disease. In: Mixed connective tissue disease and anti-nuclear antibodies. Kasukawa R, Sharp GC (eds.). Amsterdam: Elsevier Science Publishers BV; 1987. p. 33-40.
13. Kallenberg CG. Overlapping syndromes, undifferentiated connective tissue disease, and other fibrosing conditions. *Curr Opin Rheumatol* 1993;5:809-15.
14. Alarcon GS, Willkens RF, Ward JR, et al. Early undifferentiated connective tissue disease. IV. Musculoskeletal manifestations in a large cohort of patients with undifferentiated connective tissue diseases compared with cohorts of patients with well-established connective tissue diseases: follow-up analyses in patients with unexplained polyarthritis and patients with rheumatoid arthritis at baseline. *Arthritis Rheum* 1996;39:403-14.

15. Kallenberg CG. Overlapping syndromes, undifferentiated connective tissue disease, and other fibrosing conditions. *Curr Opin Rheumatol* 1995; 7:568-73.
16. LeRoy EC, Maricq HR, Kahaleh MB. Undifferentiated connective tissue syndromes. *Arthritis Rheum* 1980;23:341-3.
17. Vila LM, Mayor AM, Valentin AH, et al. Clinical outcome and predictors of disease evolution in patients with incomplete lupus erythematosus. *Lupus* 2000;9:110-15.
18. Greer JM, Panush RS. Incomplete lupus erythematosus. *Arch Intern Med* 1989;149:2473-6.
19. Szegedi Gy. Az autoimmun betegségek csoportosításának és társulásának problémái. *Magyar Belorv Arch* 1998;51:233.
20. Mukerji B, Hardin JG. Undifferentiated, overlapping, and mixed connective tissue diseases. *Am J Med Sci* 1993;305:114-9.
21. Alarcon GS, Williams GV, Singer JZ, et al. Early undifferentiated connective tissue disease I. Early clinical manifestation in a large cohort of patients with undifferentiated connective tissue disease compared with cohorts of well established connective tissue disease. *J Rheumatol* 1991;18:1332-9.
22. Mosca M, Tavoni A, Neri R, et al. Undifferentiated connective tissue diseases: the clinical and serological profiles of 91 patients followed for at least 1 year. *Lupus* 1998;7:95-100.
23. Cervera R, Khamashata MA, Hughes GRV. 'Overlap syndromes'. *Ann Rheum Dis* 1990;49:47-8.
24. Sharp GC. MCTD: A concept which stood the test of time. *Lupus* 2002;11:333-9.
25. Williams HJ, Alarcon GS, Joks R, et al. Early undifferentiated connective tissue disease (CTD). VI. An inception cohort after 10 years: disease remissions and changes in diagnoses in well established and undifferentiated CTD. *J Rheumatol* 1999;26:816-25.
26. Czirájk L. A kötőszöveti betegségek (szisztémás autoimmun kórképek) diagnosztikájának és kezelésének gyakorlati vonatkozásai. Nem differenciált collagenosis. *Fact Alkalmazott Társadalomtudományi Kutatások Intézete*; 2003. p. 42-5.
27. Kumanovics G, Zibotics H, Nagy Z, et al. Nem differenciált kollagenozisos betegek klinikai jellemzői. *Magyar Reumatologia* 2003;44:13-21.
28. Bodolay E, Szegedi Gy. Nem differenciált collagenosisban szenvedő betegek 5 éves követésével nyert megfigyelések: 578 beteg klinikai és immunszerológiai sajátossága, kórlefolyás, terápia. *Orv Hetil* 2002;143:229-33.
29. Bodolay E, Csiki Z, Szekanez Z, et al. Five-year follow-up of 665 Hungarian patients with undifferentiated connective tissue disease (UCTD). *Clin Exp Rheumatol* 2003;21:313-20.
30. Reichlin M. Antibodies to defined antigens in the systemic rheumatic diseases. *Bull Rheum Dis* 1993;42:4-6.
31. Szegedi Gy, Bodolay E, Czirájk L, et al. Gondolatok a nem differenciált collagenosisról (NDC), illetve a nem differenciált autoimmun szindrómáról (NAS). *Orv Hetil* 1990; 131:1735-9.
32. Petrányi Gy. Nem differenciált collagen betegség. *Orv Hetil* 1961;102:585-9.
33. Williams HJ, Alarcon GS, Neuner R, et al. Early undifferentiated connective tissue disease. V. An inception cohort 5 years later: disease remissions and changes in diagnoses in well established and undifferentiated connective tissue diseases. *J Rheumatol* 1998;25:261-8.
34. Daniéli MG, Fraticelli P, Salvi A, et al. Undifferentiated connective tissue disease: natural history and evolution into definite CTD assessed in 84 patients initially diagnosed as early UCTD. *Clin Rheumatol* 1998;17:195-01.



PSZICHOTERAPEUTA-KÉPZÉS

A Szegedi Megyei Jogú Város Önkormányzata, Szakorvosi Ellátás és Háziorvosi Szolgálat, Szegedi Pszichoterápiás Munkacsoport, együttműködve a SZOTE Pszichiátriai Klinikájával szegedi regionális propedeutikai és klinikai (I.) pszichoterapeuta-szakvizsgára felkészítő képzést indít.

Időpont: A képzés 2005 márciusában indul.

Helyszín: I. Rendelőintézet, 6720 Szeged, Tisza Lajos kt. 97. 3. emeleti előadóterem.

Részvételi díj: A tanfolyam önköltséges, évente vizsgával zárul.

A képzés rendje: A képzés blokkos formájú: egy tanévben 10 alkalommal havi egyszer két nap, szombaton és vasárnap. A képzési blokkok elméleti előadásokból, szemináriumokból és eszmegbeszélő csoportokból épülnek fel.

Az egyéves *propedeutikai fázis* a szakvizsgaképzés részeként tartalmazza az elméleti és gyakorlati követelményeket orvosok és pszichológusok számára.

A propedeutikai fázis önálló akkreditált továbbképzésként ajánlható más segítő foglalkozású szakembereknek is (gyógypedagógusok, szociális munkások, védőnők, mentálhigiénés szakemberek, orvostanhallgatók, pszichológushallgatók), mindazoknak, akiknek munkájában hangsúlyos szerepet kap a kapcsolati folyamatok megértése és kezelése.

A szakvizsgára felkészítő képzés részeként a kétéves *klinikai fázis* lehetőséget nyújt a pszichoterápiás elméleti alapok és a gyakorlati klinikai munkamód elsajátítására. Jelentkezhetnek *pszichiáter szakorvosok, klinikai szakpszichológusok*, illetve a propedeutika fázist sikeresen elvégzett hallgatók.

Az elvégzett klinikai fázis bármely módszerspecifikus pszichoterápiás irányzatnál beszámítható. *Jelentkezés és további információ* (rövid szakmai önéletrajzzal) levélben vagy e-mailen: dr. Harmatta János (regionális képzési vezető), Tündérhegyi Pszichoterápiás Osztály, 1121 Budapest, Szilassy út 6. Telefon: 200-8718.

Dr. Ónody Sarolta (helyi képzési vezető), Szegedi Pszichoterápiás Munkacsoport, 6724 Szeged, Kossuth Lajos sgt. 42. Telefon: (62) 548-296, mobil: (30) 366-7591. Helyi képzési koordinátorok: Dr. Kassai Zsuzsa (propedeutika) (30) 340-5644, e-mail: pszterap@freemail.hu. Dr. Imre Gabriella (Klinikai I.) (30) 409-5890, e-mail: g.imre@freemail.hu.