

EGYETEMI DOKTORI (PhD) ÉRTEKEZÉS

Dermatomyositis-specifikus antitest, betegség-aktivitás és D-vitamin-receptor génpolimorfizmus vizsgálatok idiopathiás inflammatorikus myopathiákban

Dr. Bodoki Levente

Témavezető: Prof. Dr. Dankó Katalin



DEBRECENI EGYETEM

PETRÁNYI GYULA KLINIKAI IMMUNOLÓGIAI ÉS ALLERGOLÓGIAI

DOKTORI ISKOLA

Debrecen, 2016.

TARTALOMJEGYZÉK

RÖVIDÍTÉSEK JEGYZÉKE	5
I. BEVEZETÉS	8
II. IRODALMI ÁTTEKINTÉS	9
II.1. Irodalmi áttekintés és a myositis-specifikus antitestek jelentősége	9
II.1.1. Etiológia, pathogenezis	9
II.1.2. Epidemiológia	12
II.1.3. Klinikai diagnózis	12
II.1.4. Klinikai tünetek myositisben.....	12
II.1.5. Terápia.....	16
II.1.6. Klinikopathológiai csoportosítás	19
II.1.7. Klinikoszerológiai csoportosítás	20
II.2. Betegség aktivitás értékelése, követése - Disease Activity Core Set Measures	26
II.3. D-vitamin-receptor génpolimorfizmusok	27
II.4. Célkitűzések	30
II.4.1. Antitestvizsgálatok	30
II.4.2. Betegség-aktivitás vizsgálatok	30
II.4.3. D-vitamin receptor génpolimorfizmus vizsgálatok	30
III. BETEGEK ÉS MÓDSZEREK.....	32
III.1. Antitestvizsgálatok	32
III.1.1. Autoantitest meghatározás	32
III.1.2. Izombiopsziák, EMG vizsgálatok	34
III.1.3. Extramuszkuláris manifesztációk kimutatása	34
III.1.4. Statisztikai analízis.....	34
III.2. Betegség-aktivitás vizsgálatok	34
III.2.1. Adatgyűjtés	34

III.2.2. Myositis aktivitásának felmérése	35
III.2.3. Statisztikai analízis.....	38
III.3. D-vitamin-receptor génpolimorfizmus vizsgálatok.....	38
III.3.1. Betegek és kontrollok	38
III.3.2. Kromoszómális DNS izolálás	38
III.3.3. A kromoszómális DNS koncentrációjának és tisztaságának meghatározása.....	39
III.3.4. A VDR génpolimorfizmusok genotipizálása	39
III.3.5. Statisztikai analízis.....	43
IV. EREDMÉNYEK	44
IV.1. Antitestvizsgálatok	44
IV.1.1. Klinikopathológiai és klinikoszerológiai csoportosítás	44
IV.1.2. DM-specifikus antitesttel rendelkező betegeink jellemzése	45
IV.1.3. DM-specifikus antitest pozitív és MSA negatív betegeink összehasonlítása	52
IV.1.4. Kettős MSA pozitívítású betegeink	56
IV.2. Betegség-aktivitás vizsgálatok	60
IV.2.1. PM-es és DM-es betegeink betegségaktivitási értékei.....	60
IV.2.2. Aktív betegeink IMACS értékeinek korrelációi	61
IV.3. D-vitamin-receptor génpolimorfizmus vizsgálatok.....	65
IV.3.1. A genotipizálás eredménye	65
IV.3.2. A VDR génpolimorfizmusok haplotípusainak frekvenciája myositises betegekben és linkage disequilibrium vizsgálat	70
V. MEGBESZÉLÉS.....	73
V.1. Antitestvizsgálatok	73
V.1.1. Klinikopathológiai és klinikoszerológiai klasszifikáció	73
V.1.2. DM-specifikus antitest pozitív betegeink gyakorisági adatainak és klinikai jellemzőinek összehasonlítása az irodalmi adatokkal	73
V.1.3. DM-specifikus antitest pozitív és MSA negatív betegeink összehasonlítása	78
V.1.4. Kettős MSA pozitívítás	79

V.2. Betegség-aktivitás vizsgálatok.....	81
V.3. D-vitamin-receptor génpolimorfizmus vizsgálatok.....	82
V.3.1. A genotipizálás eredménye	83
V.3.2. A VDR génpolimorfizmusok haplotípusainak frekvenciája myositises betegekben és linkage disequilibrium vizsgálat.....	84
VI. ÚJ MEGÁLLAPÍTÁSOK.....	86
VI.1. Antitestvizsgálatok	86
VI.2. Betegség-aktivitás vizsgálatok	86
VI.3. D-vitamin-receptor génpolimorfizmus vizsgálatok.....	86
VII. ÖSSZEFOGLALÁS	87
VIII. IRODALOMJEGYZÉK.....	89
VIII.1. Hivatkozott közlemények jegyzéke	89
VIII.2. A Kenézy Élettudományi Könyvtár által ellenőrzött közlemények jegyzéke	108
IX. TÁRGYSZAVAK.....	112
X. KÖSZÖNETNYILVÁNÍTÁS.....	113
XI. FÜGGELÉK.....	114

RÖVIDÍTÉSEK JEGYZÉKE

ARS	aminoacyl-transzfer-RNS-szintetáz
ASS	anti-szintetáz szindróma
AZT	azathioprin
CADM	clinically amyopathic dermatomyositis, klinikailag amyopathiás dermatomyositis
CAM	cancer associated myositis, tumorral társult myositis
CC	korrelációs koefficiens
CHL	chloroquin
CK	kreatinkináz
cN1A	cytosolic 5'-nucleotidase 1A
CT	computed tomography
CYC	cyclophosphamid
CysA	cyclosporin A
CTLA-4	cytotoxic T-lymphocyte-associated protein 4
DA	disease activity
DLCO	diffusing capacity of the lung for carbon monoxide
DM	dermatomyositis
EKG	elektrokardiographia
EMG	elektromyographia
GOT	glutamát-oxálacetát-transzamináz
GPT	glutamát-piruvát-transzamináz
HLA	humán leukocyta antigén
HMGCR	3-hydroxy-3-metilglutaryl-coenzyme A reduktáz
HRCT	high resolution computer tomography
IBM	inclusion body myositis, zárványtestes myositis
ICAM	Intercellular Adhesion Molecule
Ig	immunglobulin
IIM	idiopathiás inflammatorikus myopathia
IL	interleukin
ILD	interstitial lung disease, interstitiális tüdőbetegség
IMACS	International Myositis Assessment and Clinical Studies Group

IPP	immunprecipitáció
IVIG	intravénás immunglobulin
JDM	juvenile (juvenilis) dermatomyositis
JPM	juvenile (juvenilis) polymyositis
LDH	laktát-dehidrogenáz
LFA1	leukocyte-function-associated antigen 1
MAA	myositis-associated antibody, myositis-asszociált antitest
MAC	membrane attack complex
MCP	monocyta kemotaktikus fehérje
MCTD	mixed connective tissue disease, kevert kötőszöveti betegség
MDA-5	melanoma differentiation-associated gene 5
MDS	myelodiszpláziás szindróma
MHC	major histocompatibility complex, fő hisztokompatibilitási komplex
MITAX	Myositis Intention to Treat Index
MMF	mycophenolate mofetil
MMT	manual muscle test
MRI	magnetic resonance imaging
MSA	myositis-specific antibody, myositis-specifikus antitest
MTX	methotrexát
NAM	nekrotizáló autoimmun myopathy
NuRD	nucleosome remodelling deacetylase complex
NXP2	nuclear matrix protein 2
OM	overlap myositis
PCR	polimeráz láncreakció
PHS	periarthritis humeroscapularis
PM	polymyositis
qPCR	quantitativ polymerase chain reaction
RANTES	regulated on activation, normal T cell expressed and secreted
RFLP	restriction fragment length polymorphism
RNA	ribonucleic acid, ribonukleinsav
RTX	rituximab
SAE	small ubiquitin-like modifier activating enzyme
scIG	szubkután immunglobulin
SNP	single nucleotide polymorphism

SRP	signal recognition particle, szignál felismerő részecske
SSc	scleroderma
Tc	citotoxikus T-sejtek
Th	helper T-sejtek
TCR	T-sejt receptor
TDI	tissue Doppler imaging
TIF1 γ	transcriptional intermediary factor 1 gamma
TGF	transforming growth factor
TNF	tumor nekrosis faktor
VAS	vizuális analóg skála
VCAM	vascular cell adhesion molecule
VLA	Very Late Antigen

I. BEVEZETÉS

Az idiopathiás inflammatorikus myopathiák, más néven myositisek, a proximális végtagizmok szimmetrikus gyengeségével jellemezhető, krónikus, szisztémás autoimmun betegségek. Többségük az állóképesség tartós csökkenéséhez és mozgáskorlátozottsághoz vezet. A poly-, illetve dermatomyositis első leírása a 19. század végén történt, az elmúlt évtizedekben számos munkacsoport vizsgálta a betegséget. Új altípusokat írtak és írnak le, kutatják a betegség genetikai meghatározottságát és környezeti kiváltó faktorait, elemzik más autoimmun betegséggel társuló overlap szindrómáit.

Több szisztémás autoimmun betegséghez hasonlóan myositisek esetén is az érdeklődés középpontjában állnak a szervezet saját antigénjeivel reagáló autoantitestek. Az utóbbi néhány évben több új myositis-specifikus antitestet azonosítottak. A Debreceni Egyetem Klinikai Immunológiai Tanszékén évtizedek óta gondoznak myositises betegeket. Nemzetközi együttműködés keretében lehetőségünk nyílt a Tanszéken gondozott myositises betegek esetén – Magyarországon elsőként – felmérni az újonnan azonosított antitestek gyakoriságát, a pozitivitást mutató betegek klinikai jellemzésével kiegészítve.

A nemzetközi szakirodalomból ismert, hogy évtizedekig nem volt egységes, validált értékelési rendszer a myositis aktivitásának követésére. Ezt „küszöbölte ki” néhány évvel ezelőtt az IMACS nevű nemzetközi myositises munkacsoport a Disease Activity Core Set Measures kidolgozásával. A Klinikai Immunológiai Tanszéken gondos figyelmet fordítanak a betegek szoros követésére a rendszeres szakrendelési vizitek alkalmával. Ezek a kontrollvizsgálatok adtak számomra lehetőséget a Tanszék myositises betegei esetén a betegség aktivitásának monitorozására, az IMACS által kidolgozott és validált rendszer segítségével.

A legutóbbi kutatások arra utalnak, hogy a D-vitamin-receptor gén allélvariációi egy olyan genetikai komponenst képviselhetnek, mely összefüggésben lehet egyes szisztémás vagy szervspecifikus autoimmun betegségek incidenciájával, klinikai tüneteivel, súlyosságával, illetve a kialakulásukra való hajlammal. A nemzetközi szakirodalmat áttekintve elmondható, hogy még nem történt olyan vizsgálat, mely a D-vitamin-receptor génpolimorfizmusok és a myositis kapcsolatát vizsgálta. Ez indokolta harmadik témaválasztásomat, melynek során a D-vitamin-receptor génpolimorfizmusait vizsgáltam myositisesekben és egészséges kontroll személyekben.

II. IRODALMI ÁTTEKINTÉS

II.1. Irodalmi áttekintés és a myositis-specifikus antitestek jelentősége

II.1.1. Etiológia, pathogenezis

A myositisek multifaktoriális betegségek, etiológiájuk és pathogenezisük nem pontosan ismert. A kóreredetben fontos egyrészt a **genetikai tényezők** szerepe; erre utalnak az etnikai különbségek és a humán leukocita antigén (HLA) -asszociáció is. Immunogenetikai vizsgálatok eredménye szerint a myositisre való fogékonyság kapcsolatban van a HLA génekkel, azon belül is a HLA II génekkel. Szoros kapcsolat figyelhető meg mind polymyositis (PM), mind dermatomyositis (DM) esetén a HLA-DRB1*03, DQA1*05 és DQB1*02 genotípusokkal. A HLA-DRB1*03-DQA1*05-DQB1*02 haplotípus myositisben hajlamosít intersticiális tüdőbetegség (ILD) kialakulására, függetlenül az anti-szintetáz antitestek (ASA) jelenlététől. A HLA-DRB1*07-DQA1*02-DQB1*02 haplotípus és az anti-Mi-2 antitest pozitivitás is összefügg egymással [1]. A HLA-DRB1*03 és az anti-Jo-1 antitest megjelenése is kapcsolatban van [2]. További, non-HLA géneket is összefüggésbe hoztak a myositisrel (308TNFA; PTPN22; IL1-Ra) [3, 4, 5].

A **környezeti tényezők** szintén hozzájárulhatnak a myositisek kialakulásához. Legfontosabbak ezek közül a virális infekciók, például az influenzavírus [6] vagy a coxsackie vírusok [7], de hepatitis B, HIV, HTLV-1 fertőzés esetén is jelentkezhetnek myositises tünetek. Az ultraibolya sugárzás - a többi szisztémás autoimmun betegséghez hasonlóan - itt is rizikótényező, elsősorban a DM-es bőrtünetek megjelenése és kiterjedése szempontjából [8]. A D-vitamin hiány is rizikófaktor több autoimmun betegségben, így myositisben is. A D-vitamin immunmoduláns hatását több hazai és nemzetközi tanulmány is ismerteti. Szodoray és munkatársai 2008-as cikkükben külön részletezik az innate és az adaptív immunitás résztvevőire kifejtett hatását. Legfontosabb megállapításaik a következők. A D-vitamin direkt és indirekt módon szabályozza a CD4⁺ T-lymphocyták differenciációját és aktivációját és megelőzi autoimmun folyamatok beindulását. A dendritikus sejtekre direkt immunszuppresszív hatása van, csökkenti az interleukin (IL) -12 termelést, az IL-12 mediálta Th1 választ és a Th1 típusú citokinek (például IFN-gamma, IL-2) termelését. A Th2 sejtekre kifejtett hatás nem pontosan ismert. D-vitamin hiányában a Treg sejtek száma csökken és funkciójuk megváltozása miatt autoimmun betegségek alakulhatnak ki. Mindezekén túl az

innate immunitásra kifejtett hatásként monocytákban és neutrofilekben fokozza az antimikrobiális peptidek aktivitását [9]. A gyógyszerek által kiváltott myositisek legfontosabb képviselője az utóbbi években sokat tanulmányozott, 3-hydroxy-3-metilglutaryl-coenzyme A reductáz (HMGCR) inhibitor sztatinek által indukált nekrotizáló autoimmun myopathia (NAM) [10].

Az **autoimmun eredetet** támasztják alá a celluláris és humorális immunitás kóros eltérései. PM esetén az izomrostok károsodását CD8+ citotoxikus T-sejtek (Tc) okozzák, míg DM-ben a helper T-sejtek (Th) mediálta citokin, továbbá a B-sejtek által kiváltott humorális mechanizmusok szerepe a legfontosabb. Az immunpatológiai eltérések ellenére a két kórképnél a következmények azonosak: krónikus gyulladás, az izomrostok károsodása és pusztulása, fibrózis jön létre.

PM-ben az endomysialis gyulladásos infiltrátum két fő sejtje a makrofág és a Tc-sejt. A makrofágok proinflammatorikus citokineket (IL-1-et, illetve tumor nekrosis faktor- α -t (TNF- α)) termelnek. A kóros immunválasz kialakulásának kezdeti lépése a Tc-sejtek aktivációja. PM-ben az egészséges izomrostokra jellemző állapottal ellentétben az infiltrált, illetve a távoli izomsejtek felszínén is megjelenik a fő hisztokompatibilitási komplex-I (MHC-I), valamint az MHC-II expressziója. A T-sejt receptor (TCR) - MHC-I kapcsolaton kívül az immunológiai szinapszis kostimulatorikus molekuláinak együttműködése is szükséges a Tc-sejtek aktiválódásához. Az izomrostokon megjelenik a BB1-molekula (CD80), amely a B7-család tagja, míg a Tc-sejtek az ehhez a molekulához kapcsolódó CD28-at és cytotoxic T-lymphocyte-associated protein 4-et (CTLA-4) expresszálják. A kostimulatorikus CD40-molekula szintén megjelenik az izomrostokon, illetve ligandja, a CD40L kimutatható az infiltráló Tc-sejteken. A CD40-CD40L-interakció egyrészt az antigénprezentációt serkenti az izomrostok BB1-expressziójának indukálásával, másrészt az izomrostok IL-6, -15 és kemokin (IL-8, monocyta kemotaktikus fehérje-1 (MCP-1), RANTES) termelésének serkentése révén segíti a Tc-sejtek adhézióját, aktivációját és differenciációját. A kemokinek a gyulladásos sejtek további toborzásában, helyszínre vonzásában, valamint a Tc-sejtek aktiválásában vesznek részt. PM-ben a Th1–Th2 egyensúly a Th1 populáció javára tolódik el.

DM-ben az immunfolyamat az intramuscularis microvasculatura endotheliuma ellen irányul. A perivascularis infiltratumban Th-sejtek, B-lymphocyták, makrofágok és neutrophil sejtek figyelhetők meg. A perifériás vérben a Th1–Th2 egyensúly a Th2-típusú sejtek irányába tolódik el. A kemokinek DM-ben feltehetően nemcsak a gyulladásos sejtek további toborzásában vesznek részt, hanem a betegség későbbi fázisában elősegítik a fibrózis kialakulását is. Emelkedett immunoglobulin (Ig) -szintek, komplement, IgG-, IgM-depositio

mutatható ki a kapillárisok falában. A C5b-9 membrane attack complex (MAC) rakódik le az izom- és bőrkapillárisok falában. A MAC sejtfal-litikus hatását kifejtve kapillárispusztulást, izom ischaemiát okoz, a krónikus hypoperfúzió pedig perifasciculáris atrófiához vezet. Általánosságban igaz, hogy a myositis korai szakaszában még nincs gyulladásos infiltráció az izomrostokban, ebben a szakaszban jellegzetes az izomrostok MHC-I-expressziója és az endothelsejtek fokozott IL-1- α -expressziója. Akut fázisban T-sejtek és makrofágok infiltrálják az érintett izmokat, az izomrostok MHC-I-, MHC-II-expressziója észlelhető. Fokozott az IL-1- α , IL-1- β , TNF- α expresszió a mononuclearis és endothel-sejteken. Transforming growth factor- β (TGF- β) fokozott expressziója észlelhető a mononuclearis sejteken, az endothel sejteken és az extracellularis mátrixon. Intercellular Adhesion Molecule-1 (ICAM-1) és vascular cell adhesion molecule-1 (VCAM-1) fokozott expresszióját az endothelsejteken tudták kimutatni, ami az adhézióban betöltött fontos szerepükre hívja fel a figyelmet. Krónikus myositisben MHC-I-expresszió, valamint IL-1- α és - β fokozott expresszió igazolható, gyulladásos sejtes infiltráció már nincs jelen [11-21].

A zárványtestes myositis (IBM) patomechanizmusát illetően 2 fő hipotézis létezik: a β -amyloid és egyéb fehérjék kóros lerakódásával kapcsolatos degeneratív mechanizmus, illetve immundiszreguláció [22, 23].

NAM-ban izombiopsziás minták szövettani feldolgozása során nekrotikus rostok körüli makrofágokat mutattak ki, kevés limfocitával. Az MHC-I-festődés hiánya a nem nekrotikus izomrostokon, illetve a gyulladásos sejtek tömegeinek hiánya a Tc-sejtek patológiai szerepe ellen, illetve a myociták sejtmédiált destrukciója ellen szól. Ehelyett egy antitestfüggő komplementmediált lízis lehet a felelős a sejtpusztulásért, melyben a makrofágok mint végső effektor-sejtek szerepelnek [24]. A nekrozis mellett izomrost-kaliberingadozás, hypertrophia is megjelenhetnek. MAC-depozíció is látható lehet a kis ereken. Az MHC-I diffúz módon szinte biztosan nem „up-regulált”, mint PM és IBM esetén. A nekrotikus izomrostok körül a makrofágok a predomináns sejtek, és elszórtan helyezkednek el az endomysiumban [25]. NAM esetén nemcsak anti-SRP, hanem anti-HMGCR antitestek jelenlétét is leírták. Utóbbiak jelenléte esetén a perimysiumban lévő kötőszövet is gyakran károsodott. A kötőszöveti károsodást ebben az esetben eltérő celluláris mechanizmusok okozzák, elsősorban histiocyták részvételével. A nekrozis főleg a perimysiumban van jelen [26].

II.1.2. Epidemiológia

A myositisek ritka kórképek, Magyarországon incidenciájuk 0,95/100000 fő/év, prevalenciájuk 1-6/100000 lakos. Női dominancia figyelhető meg, de ez nem olyan nagymértékű, mint a többi autoimmun betegségben, a férfi-nő arány 1:2. A gyulladásos myopathiák a fekete rasszban gyakrabban fordulnak elő [27].

II.1.3. Klinikai diagnózis

A diagnózis felállítása mindmáig a Bohan és Peter által 1975-ben felállított *kritériumrendszer* alapján történik [28]. Ide tartozik:

1. proximális végtagizmok szimmetrikus gyengesége,
2. pozitív izombiopszia (mononucleáris sejtes infiltráció, phagocytosis, necrosis, az izomrostok degenerációja és regenerációja, kapilláris-elzáródás, kötőszövet felszaporodása),
3. izoenzimok (kreatinkináz (CK); laktát-dehidrogenáz (LDH), glutamát-oxálacetát transzamináz (GOT), glutamát-piruvát-transzamináz (GPT), aldoláz) szérumszintjének emelkedése,
4. elektromyogramon (EMG) a myopathiára jellegzetes triász jelenléte (kis amplitúdójú, polifázisos hullámok; magas frekvenciájú tüskék; spontán fibrilláció és pozitív meredek hullámok),
5. jellegzetes bőrtünetek DM-ben.

A diagnosztikus kritériumok fennállása alapján a következő kategóriákat alkothatjuk:

1. definitív PM: ha az 1, 2, 3, 4-ből négy fennáll;
2. valószínű PM: ha az 1, 2, 3, 4-ből három fennáll;
3. lehetséges PM: ha az 1, 2, 3, 4-ből kettő fennáll;
4. definitív DM: ha az 1, 2, 3, 4-ből három fennáll és bőrtünet is jelen van;
5. valószínű DM: ha az 1, 2, 3, 4-ből kettő fennáll és bőrtünet is jelen van;
6. lehetséges DM: ha az 1, 2, 3, 4-ből egy fennáll és bőrtünet is jelen van.

II.1.4. Klinikai tünetek myositisben

II.1.4.1. Általános tünetek

A betegség nem specifikus, általános tünetei a kezdeti, és sokszor a relapszusok során is dokumentálható hőemelkedés/láz, a testsúly 5%-ánál nagyobb akaratlan súlyvesztés és a gyengeség/fáradtság/aluszékonyság.

II.1.4.2. Muszkuláris tünetek

Az izomzatot tekintve a következő klinikai tünetek alakulhatnak ki.

1. Szinte minden betegnél megjelenik a proximális végtagizmokat érintő, legtöbbször szimmetrikus, az alsó és a felső végtagi izmokat is érintő **izomgyengeség** [28]. Minden olyan mozgás nehéz, mely a proximális izmokat veszi igénybe, pl. fésülködés, hajmosás, borotválkozás, a kar fej fölé emelése, egy tárgy leemelése a polcra, lépcsőn járás, székről való felállás, kerékpározás, gépjárműbe történő ki- és beszállás. Súlyos lefolyás esetén a gyengeség hirtelen alakul ki (napok-hetek), de kialakulhat hónapok alatt is.
2. **Myalgia** is megjelenhet, de ez nem szükséges a diagnózis kimondásához [29].
3. Az IBM legtöbbször különbözik a klasszikus lefolyástól. A tipikus neurológiai tünetek, az izomgyengeség és atrófia a musculus quadricepsben, a csuklók flexoraiban és az ujjak flexoraiban figyelhető meg. Itt tehát a disztális végtagizmok is érintettek. Az IBM diagnózisát általában a tünetek első megjelenését követő néhány év múlva állapítják meg [30].
4. A gyulladásos folyamat legtöbbször az érintett izmok fibrosisához, atrófiájához, kontraktúrák kialakulásához vezet [31].
5. A végtagizomzat mellett gyakran érintett még a felső garatizomzat és a légzőizomzat is. Ezek következtében dysphagia, regurgitáció, aspirációs pneumonia, illetve dysphonia és dyspnoe is kialakulhat [32, 33]. Legfontosabb ezek közül a dysphagia és a következményes aspirációs pneumonia, mely gyakran fatális kimenetelű lehet. A légzőizmok érintettsége gyakran a fulmináns lefolyású myositisek jellemzője.

II.1.4.3. Extramuszkuláris manifestációk

II.1.4.3.1. Bőrérzékenység

A bőrjelenségek a DM kulcsfontosságú tünetei, segítségükkel különíthető el a DM egyéb klinikopathológiai csoportoktól. A bőrtünetek három csoportra oszthatók. A karakterisztikus és **patognomikus bőrtünetek** a Gottron-papula, a Gottron-jel és a heliotrop rash (gyakran periorbitális ödémával). Karakterisztikus, de **nem patognomikus bőrtünetek** a periungualis teleangiectasia és a szimmetrikus maculáris erythema (kéz, alkar, váll, nyak, arc), poikiloderma a fénynek kitett helyeken (V-jel, sál-jel) és alopecia. **Ritkább bőrtünetek**

közé tartozik a hipo- és hiperpigmentáció, a teleangiectasia (mellkas, hát, váll), a subepidermális bullák és a calcinosis cutis [34]. A bőrtüneteket gyakran kíséri fotoszenzitivitás és erős viszketés. Raynaud-jelenség is viszonylag gyakori, különösen anti-Jo-1 pozitivitás esetén. A DM-re jellemző bőrtünetek láthatóak az **1. és a 2. ábrán**.



1. ábra Bőrtünetek dermatomyositisben

A. Gottron-papula

B. Gottron-jel

C. Periunguális teleangiectasia

(Bodoki Levente saját anyagából)



2. ábra Bőrtünetek dermatomyositisben

A. Lineáris erythema a felkaron

B. Arcerythema és periorbitális ödéma

C. V-jel

(Bodoki Levente saját anyagából)

II.1.4.3.2. Pulmonalis manifesztációk

A legfontosabb két tüdőmanifesztáció az ILD és az aspirációs pneumonia. Az elsősorban anti-szintetáz-szindróma (ASS) részeként előforduló **interstitiális alveolitis és pulmonalis fibrózis** felléphet az izomtünetek előtt, diagnosztizálható a myositisszel egy időben, de akár évekkel a betegség kezdete után is [35]. Az ILD az idiopathiás inflammatorikus myopathiás (IIM) betegek mortalitásáért felelős legfontosabb tényező [36]. Gyakran az ILD a legfontosabb kezelendő tünet. A mellkas röntgen vizsgálat nem elég szenzitív az alveolitis/fibrózis felismerésére, ezért ma már minden betegnél el kell végezni a nagyfelbontású computer tomographia (HRCT) vizsgálatot [37]. A légzésfunkciós és a diffúziós kapacitásvizsgálat (DLCO) vizsgálat is kötelező. Magas a mortalitása a pharyngeális

izomzat gyengesége, illetve a nem megfelelő clearance folyamatok miatt fellépő *aspirációs pneumóniának* is.

II.1.4.3.3. Szívérintettség

A myositis gyulladásos folyamata a szívizomzatot is érintheti, *myocarditis* vagy *pericarditis* alakulhat ki, ami dilatatív cardiomyopathiához, szívelégtelenséghez, aritmiákhoz, ingerületvezetési zavarokhoz, billentyű elégtelenséghez vezethet. Mindezek következtében a szisztolés és/vagy a diasztolés funkció is romlik. Irodalmi adatok szerint 6% és 75% között változik a szívérintettség gyakorisága, és ha jelen van, sokkal rosszabb a prognózis. A korai szívérintettség felderítésében a klasszikus echokardiográfia mellett ma már a szöveti Doppler-képalkotás (TDI – tissue Doppler imaging) is fontos szerepet játszik. Ezen kívül fontos a nyomonkövetésben a szívizom mágneses rezonancia képalkotó (MRI) vizsgálata is. A myocardialis érintettség korai felismerésében fontos szerepe lehet a Ga-67-citrát szcintigráfiának, mint arról hazai szerzők is beszámoltak. Szívérintettség különösen gyakori anti-SRP pozitivitásban [38, 39, 40, 41, 42, 43].

II.1.4.3.4. Ízületi érintettség

Arthralgia gyakori myositisben, körülbelül a betegek 50%-ában tapasztalható [44]. Valódi *arthritis* az anti-Jo-1 szindrómás esetekben, az anti-MDA5 pozitivitás esetén és az overlap szindrómákban fordul elő. Leggyakrabban a csukló, a kisízületek és a térdék érintettek [45].

II.1.4.3.5. Gasztrointesztinális érintettség

A *dysphagia* mellett ritkán jelentkezhethet hasi fájdalom, oesophagealis reflux, csökkent gyomorkiürülés és csökkent bélmotilitás is.

II.1.5. Terápia

A betegség rendkívül alacsony incidenciája sokáig akadályozta a kontrollált gyógyszervizsgálatokat myositisekben. Ezért a terápiás javaslatok myositis esetén nagyrészt esettanulmányokból származó klinikai megfigyelésekből születtek. Az elmúlt években az International Myositis Assessment and Clinical Studies Group (IMACS) által elkészített és

validált betegség-aktivitási score-ok a jövőben segíteni fognak a klinikai tanulmányok egységesítésében.

A gyulladásos myopathiák kezelésében a legfontosabb feladatok – a betegség tüneteit figyelembe véve – a következők: az izomerő növelése, a mindennapi mozgás elősegítése, ezen kívül a szisztémás tünetek kezelése és az ízületi kontraktúrák megelőzése [46].

Van de Vlekkert és munkatársai 2008-as cikkükben három olyan betegről írnak, akiknek gyulladásos myopathiája magától eltűnt, mintegy visszafejlődött. Ezek az esetek azonban irodalmi ritkaságnak számítanak [47]. A mindennapi gyakorlatban, ha nem kezdjük el időben a terápiát, az elpusztult izomzat már nem menthető meg, a beteg mozgása korlátozott lesz.

A **glükokortikoidok** megjelenése előtt igen nagy volt a súlyos izomgyengeség és a korai halál kockázata, elsősorban pulmonális szövődmények (aspirációs pneumonia, ILD) miatt. A szteroid kezelés jelentősen növelte a betegek túlélését és csökkentette az extramuszkuláris szövődmények kockázatát. Ugyanakkor placebo-kontrollált tanulmányok a glükokortikoidokkal soha nem történtek, az alkalmazás leginkább empirikus [48], így nem ismert az optimális dózis és kezeléstartam myositises betegek esetén. Magas kezdeti dózisú szteroid terápia ajánlott a PM, illetve DM diagnózisának megszületése után. Az IBM ugyanakkor általában kevésbé reagál szteroidra. Az időben kezelt PM/DM betegek általában jobban válaszolnak a terápiára és betegségük kimenetele is kedvezőbb. A kezdeti dózis általában 0,75-1 mg/kg/nap, ezt legalább négy hétig fenntartjuk, majd fokozatosan csökkentjük a fenntartó dózissá, a klinikai válasz függvényében [49, 50]. A szteroidokat mindemellett óvatosan kell használnunk: a szteroid-indukált mellékhatások sokrétűek és sokszor felelősek a betegek mozgáskorlátozottságáért (pl. szteroid-myopathia, hypokalaemia) [51]. A szteroid-myopathiát esetenként nehéz elkülöníteni az aktív gyulladásos tünetektől. Az elkülönítésben segít többek között a negatív EMG és izom MRI lelet, normális CK szintek, a szteroid kezelés külső jelei (pl. cushingoid küllem); a legbiztosabb azonban a szteroid dózisának csökkentése után bekövetkező klinikai javulás. Szintén nem kívánt mellékhatás az osteoporosis, ami az autoimmun betegeknél a szteroid kezeléstől függetlenül egyébként is gyakran megjelenik, súlyosbítva a betegek állapotát [52, 53].

Másodvonalbeli kezelés válik szükségessé azoknál a betegeknél, akik refrakterek a szteroid kezelésre, vagy ha az általa okozott mellékhatások nem tolerálhatóak. Ilyenkor egyéb bázisterápiás szereket alkalmazunk [54, 55]. Számos szakértő javasolja, hogy a bázisterápiás szereket már a betegség korai szakaszában be kell építeni a terápiába, mivel hatékonyabbá tehetik a szteroid dózis redukcióját, így elkerülhetőek a szteroid kezelés hosszú távú

mellékhatásai [56]. Meg kell említeni ugyanakkor, hogy nagy betegszámú, kontrollált, összehasonlító vizsgálat mindmáig nem történt ez irányban, így tényeken alapuló egyértelmű állásfoglalás nincs a bázisterápia bevezetésével kapcsolatban. A leggyakrabban használt immunszuppresszív gyógyszer a methotrexát (MTX), amit a rheumatoid arthritisben (RA) javasoltaknak megfelelően adagolunk (25 mg-ig hetente), azonban ettől magasabb dózisok is szóba jöhetnek. Bár folsav-antagonista, immunmoduláns hatása nem a folsav szintézis gátlásán, hanem a szöveti és intracelluláris adenzin szintjének emelésén alapul. A folsav-antagonista hatás elsősorban a mellékhatások kialakításában játszik szerepet. A tüdőérintettség sem jelent kontraindikációt az alkalmazása során, sőt leírtak egyértelműen pozitív választ is ILD esetén [57]. Egy 160 beteg retrospektív vizsgálatán alapuló tanulmányban nem találtak különbséget a MTX-tal, illetve az azathioprinnel (AZT, 2-3 mg/kg/nap) kezelt PM/DM betegek 5 éves túlélése között [58]. Mindkét előbbieken említett szer esetén elmondható, hogy a kombinált terápiában részesülőknél hosszú távon kevesebb a szteroid igény, illetve jobb funkcionális képességeket érnek el, mint a csak szteroiddal kezelt betegek. Cavagna és munkatársai igen kedvező hatásúnak írták le az IL-2 gén transzkripcióját gátló cyclosporint (CysA) ILD-vel szövődött esetekben, 3 mg/kg/nap dózisban [59]. Cyclophosphamide (CYC, 1,5-2 mg/kg/nap) kezelés hatására a legtöbb páciens esetében tüdőérintettség esetén a szteroid dózis növelése nélkül nő a vitálkapacitás, a diffúziós kapacitás, és javul az alveolitis, a beteg korábbi eredményeihez viszonyítva. Igen súlyos, ILD-vel szövődött NAM esetén is beszámolnak a CYC kezelés eredményességéről [60]. A mycophenolat mophetil (MMF) napi adagja 1-3 g, elsősorban DM esetén alkalmazható sikerrel [61]. Néhány fontos mellékhatással kell számolni a másodvonalbeli kezelés során is (pl. MTX: gasztrointesztinális mellékhatások, leukopenia; AZT: anaemia, leukopenia, thrombocytopenia, MMF: gasztrointesztinális mellékhatások; CYC: hányinger, hányás, urogenitalis tumorok, cervicalis intraepithelialis neoplasia).

Az elmúlt húsz évben több tanulmány is igazolta az **intravénás immunglobulin (IVIG)** hatékonyságát az IIM-k kezelésében [62, 63, 64]. Az intravénásan alkalmazott Ig súlyos esetekben igen jó hatású lehet, akár más szerekekkel befolyásolhatatlan betegek állapotát is rendezheti. Az utóbbi néhány évben a szer hatásosságát szubkután alkalmazásban is megvizsgálták, hasonlóan jó eredményekkel [65].

A többi immunmediált betegséghez hasonlóan a myositisekben sem érhető el minden esetben siker az eddig ismertetett gyógyszerekkel. Adott esetben szükség lehet biológiai terápiás szerekek alkalmazására is. A **biológiai terápia** két alapvető jellegzetessége, hogy 1. élő szervezet által termelt makromolekulákról van szó, melyeket 2. ismert genetikai kód alapján,

előre megtervezett szerkezettel alakítanak ki. A biológiai gyógyszerek közé tartoznak többek között: monoklonális antitestek („mab”-ok), citokinek (interferonok, interleukinek), hormonok (inzulin, növekedési hormon), erythropoetinek (EPO/ESA), kolonóniastimuláló faktorok (CSF), terápiás célú enzimek, rekombináns vérkészítmények, plazminogén aktivátorok (TPA), véralvadási faktorok, vakcinák. Az autoimmun betegségek esetén alkalmazott biológiai terápia a gyulladás egyetlen, jól meghatározott patogenetikai pontján (pl. egy adott citokin vagy sejtfelszíni molekula szintjén) hat, ennek következtében a patogenetikai vonalat egy specifikus ponton szakítja meg. A legfontosabb biológiai terápiás szer myositisben a rituximab (RTX, anti-CD20, B-sejt gátló). Több-kevesebb sikerrel alkalmazták myositisben a következő biológiai terápiás szereket is: alemtuzumab (anti-CD52, T-sejt gátló), eculizumab (komplement rendszer gátlása), infliximab, adalimumab, etanercept (TNF-alfa gátlók), anakinra (IL-1R antagonista), tocilizumab (IL-6 receptor elleni antitest) [66, 67, 68, 69, 70, 71, 72, 73, 74]. A jelenleg ismert TNF-alfa gátlók közül a golimumabról és a certolizumab pegolról, mint lehetséges terápiás alternatívákról, nincsenek irodalmi adatok.

Alapvető fontosságú a gyógyszeres terápia mellett a korai **gyógytorna** és **fizioterápia** is, amely az egyensúlyban lévő betegek esetén is tovább folytatandó. De Salles Painelli és munkatársai a fizioterápia funkcionális előnyeiről írnak 2009-es tanulmányukban, amelyben megerősítik, hogy a mozgás növeli és stabilizálja az izomerőt [75]. Immunszuppresszív kezelés hatására a betegek jelentős része klinikai javulást mutat, de nagyon kis százalékuknak tér vissza a teljes izomereje, még izomgyulladás hiányában is, ezért fontos a fizioterápia. A nem gyógyszeres kezelés ideális esetben személyre szabott és fizioterápiás szakember végzi, aki meghatározza a kezelés optimális időtartamát és módját [76].

II.1.6. Klinikopathológiai csoportosítás

Munkámban kiemelt szerep jut a különböző jellemzők alapján történő myositis-csoportosításoknak, röviden össze kell foglalnunk, hogyan alakult ki a rendszerezés.

A klinikai kép és a hisztopathológiai eredmények alapján az IIM-ákon belül korábban többféle klinikopathológiai csoportosítás született. Az eredeti, szintén Bohan és Peter által alkotott felosztás nem tartalmazta az IBM-et, a NAM-ot és a többi ritka formát [77]. A legújabb felosztás – figyelembe véve a legutóbbi eredményeket – hat klinikopathológiai

alcsoporthoz ajánl elkülöníteni [78]. Ebben néhány, már régebben is ismert alcsoporthoz kiemelt szerep jut, és bekerültek új alcsoporthoz is:

1. DM (juvenilis; felnőttkori)
2. PM (T-sejt mediált, eosinophil, granulomatózus)
3. Overlap myositis, OM (PM-szel, DM-szel, IBM-szel)
4. Rákkal asszociált myositis (CAM, cancer-associated myositis)
5. IBM
6. Egyéb formák (fokális: orbitális myositis; lokalizált noduláris myositis, inflammatorikus pseudotumor; diffúz: makrofágos myofasciitis, NAM, infantilis myositis)

Ezek a különböző alcsoporthoz pathomechanizmusukban, szövettani jellegzetességeikben, tüneteikben eltérnek egymástól, így ennek a felosztásnak kétségkívül már van prediktív értéke prognosztikai és terápiás szempontból is, de ez a besorolás még mindig heterogén betegségrcsoportokat hoz létre. Ennek a felosztásnak, amellet, hogy nem kellően homogén alcsoporthoz képez, vannak további hibái is [79]. Ezeket így foglalhatjuk össze: alapelvei túlhaladtak, a ma már igen fontos szerológiai különbségeket nem tartja szem előtt; a mindennapi klinikai gyakorlatban többször csak a PM/DM diagnózis kerül felállításra; problémát jelent a kritériumok pontatlan meghatározása is, például a CK-szint emelkedésének mértékét nem veszi figyelembe. Ezeket a hibákat hívatott kiküszöbölni a klinikusserológiai csoportosítás.

II.1.7. Klinikosserológiai csoportosítás

Autoantitestek minden szisztémás autoimmun betegségben kimutathatóak, így myositisek esetén is. Nem tisztázott, hogy van-e szerepük a betegség pathomechanizmusában, vagy másodlagos jelenséggként detektálhatóak. Kimutatásuk ugyanakkor igen fontos a klinikai gyakorlatban. Az egyes antitestek által meghatározott alcsoporthoz tüneteikben, belső szervi manifesztációikban, terápiára adott válaszukban és prognózisukban eltérnek egymástól.

II.1.7.1. Myositis-asszociált antitestek

Az IIM-ákban jelentkező antitesteket két nagy csoportra lehet osztani: a myositis-asszociált (MAA) és a myositis-specifikus autoantitestekre (MSA). A MAA-k - anti-PM-Scl,

anti-Ku, anti-U1, U2, U3-RNP, anti-SSA/Ro, anti-SSB/La - azokban a betegekben mutathatók ki, akik OM-ben szenvednek, tehát myositisük más kötőszöveti betegséggel is társul. Az anti-U1-RNP kevert kötőszöveti betegséggel (MCTD-vel) társuló myositisben fordul elő [80]. Ismert, hogy ASS-ás betegek esetén gyakoribb az anti-SSA pozitivitás [81]. Elsősorban felnőtt korban az anti-Jo-1 és az anti-SSA társulása súlyosabb lefolyású ILD megjelenésével jár [82]. Amerikai betegekben az anti-Ku-antitest leginkább szisztémás lupus erythematosus (SLE) betegekben fordul elő [83], európai betegekben többféle overlap-szindróma esetén is megfigyelhető és gyakran társul konkrét tünetekkel, amilyenek például az arthralgia és a Raynaud-jelenség [84, 85]. Az anti-PM-Scl scleroderma (SSc) - myositis overlap-szindróma esetén mutatható ki [86]. A klinikai gyakorlat szempontjából tehát egy MAA jelenléte rendszerint a myositis mellett egy másik szisztémás autoimmun betegség társulására hívja fel a figyelmet.

II.1.7.2. Myositis-specifikus antitestek

A MSA-t kizárólag IIM-ákban találjuk meg, a sejtek citoplazmájában vagy sejtmagjában található specifikus fehérjék ellen irányulnak. A MSA-k segítenek az IIM diagnózisának felállításában [87], jelenlétükből következtetni lehet arra, hogy milyen környezeti tényezők állhatnak az adott tünetcsoport kialakulásának hátterében (pl. daganatos betegség, vírusfertőzés, korábbi sztatín kezelés). További jellemzőjük, hogy gyakran több hónappal a betegség klinikai tüneteinek megjelenése előtt kimutathatóak a betegek szérumában, eltűnésük sokszor a remisszió jele. Ezen antitestek segítségével vált lehetővé a myositisek ún. klinikuszerológiai csoportosítása, mely a későbbiekben az egyre adekvátabb és specifikusabb terápia kidolgozásában is segítséget nyújthat. A legújabb eredményeken alapuló klinikuszerológiai csoportosítás látható az **1. táblázatban** [88, 89].

MSA	Célantigén	Klinikai tünetek	Gyakoriság felnőttek esetén	Gyakoriság gyermekek esetén
I. DM-specifikus antitestek				
1. Anti-Mi-2	Nukleoszóma remodelling deacetiláz komplex (NuRD)	- általában: - klasszikus DM - enyhe lefolyás - jó terápiás válasz	<10%	4-10%
2. Anti-TIF1γ	Transcriptional intermediary factor 1 gamma (TIF1 γ)	- felnőttek esetén: - súlyos DM - malignitás - gyermekek esetén: - DM - bőrfekélyek	13-21%	23-29%
3. Anti-NXP2	Nuclear matrix protein 2 (NXP2)	- felnőttek esetén: - súlyos DM - malignitás - gyermekek esetén: - súlyos DM - calcinosis	1.6-17%	23-25%
4. Anti-SAE	Small ubiquitin-like modifier activating enzyme (SAE)	- súlyos bőrtünetek - felnőttek esetén: - dysphagia	<5%	<1%
5. Anti-MDA5	Melanoma differentiation-associated protein 5 (MDA-5)	- Távol-Kelet: - amyopathiás DM - ILD - rossz prognózis - USA: - enyhe myositis - fekélyek - arthritis - ILD	13-35%	7%

II. Egyéb antitestek				
1. Anti-szintetáz antitestek	Amino-acyl-tRNS szintetáz	- ASS: - myositis - noneróziós arthritis - Raynaud-jelenség - ILD - láz - mechanikus kéz	30-40%	1-3%
anti-Jo-1	Histidyl-tRNS	- Klasszikus ASS	15-20%	
anti-PL-7	Theronyl-tRNS	- ILD a myositis előtt	<5%	
anti-PL-12	Alanyl-tRNS	- ILD a myositis előtt	<5%	
anti-EJ	Glycyl-tRNS	- ILD - krónikus - terápiaerekarakter	<5%	
anti-OJ	Isoleucyl-tRNS	- ILD - krónikus - terápiaerekarakter	<5%	
anti-KS	Asparaginyl-tRNS		<5%	
anti-Ha	Tyrosyl-tRNS		<1%	
anti-Zo	Phenylalanyl-tRNS		<1%	
2. Anti-SRP	Signal recognition particle (SRP), szignál felismerő részecske	- PM, NAM: - gyors progresszió - súlyos myositis - szívérintettség - súlyos dysphagia	5-10%	<3%
3. Anti-HMGCR	3-hidroxi-3-metilglutaril-coenzim A (HMGCoA) reduktáz (200/100 kDa-os protein)	- Statin-indukált NAM	<10%	nem pontosan ismert
4. Anti-Mup44	cytosolic 5'-nucleotidase 1A (cN1A)	- IBM	IBM esetén: 33%	nem ismert

1. táblázat A legújabb eredményeken alapuló klinikusserológiai csoportosítás [88, 89, 90]

Fontos kiemelni, hogy a myositises betegek kb. 38%-a rendelkezik MSA-val [91], együttes előfordulásuk irodalmi adatok szerint extrém ritkának tekinthető. A legfontosabb MSA-k a következők.

II.1.7.2.1. A dermatomyositis-specifikus antitestek

A DM-specifikus antitestek közé tartoznak a már régóta ismert anti-Mi-2 autoantitest, valamint az utóbbi években azonosított anti-TIF1 γ , anti-NXP2, anti-SAE és anti-MDA5 autoantitestek. Utóbbiak jelentőségét kiemeli az egyre növekvő számú, ebben a témában megjelent tanulmány. Fontos ugyanakkor kiemelni, hogy az egyes antitestekhez tartozó egyéb, nem bőrtünetek a különböző tanulmányokban nem egységesek, ami főleg a vizsgált populációk eltérő földrajzi helyzetéből és genetikai különbségeiből adódik.

II.1.7.2.1.1. Anti-Mi-2 pozitivitás

Az 1980-as évek óta ismert a kapcsolat a DM és az anti-Mi-2 autoantitest között [92]. Az anti-Mi-2 autoantitest két 220 kDa nagyságú, 75%-ban identikus, nukleoszóma-remodelling deacetiláz-komplex (NuRD) részét képező két fehérje (Mi-2a és Mi-2b) ellen irányul. A legtöbb tanulmány azt mutatja, hogy az anti-Mi-2 elsősorban DM-szel társul. Ugyanakkor van olyan tanulmány is, amely szerint az anti-Mi-2 pozitivitás nem jelent külön klinikoszerológiai alcsoportot az IIM-ákon belül, mert közel azonos arányban mutatták ki PM-es és DM-es betegekben, illetve IBM esetén is jelen volt az antitest. Abban minden forrás egyetért, és a tankönyvi adat is ezt erősíti meg, hogy az anti-Mi-2 pozitív DM bár akut kezdetű, de jó prognózisú, terápiára jól reagál. A betegség tüneteinek fellángolásában szezonális nem figyelhető meg. Fontos továbbá, hogy tankönyvi adatok szerint az anti-Mi-2 a juvenilis myositises betegek leggyakoribb antitestje.

II.1.7.2.1.2. Anti-TIF1 γ és anti-NXP2 pozitivitás

A két legfontosabb autoantitest az utóbbi években azonosított DM-specifikus antitestek közül az anti-TIF1 γ és az anti-NXP2. A legújabb irodalmi adatok szerint az anti-TIF1 γ gyakorisága felnőtt IIM-esekben 13-21%, gyermekekben 23-29%, ezek az értékek anti-NXP2 esetén 1,6-17%, illetve 23-35%. Juvenilis esetekben tehát az új eredmények az anti-TIF1 γ és az anti-NXP2 kiemelkedő szerepére hívják fel a figyelmet. Anti-TIF1 γ esetén egy 155 kDa-os és egy 140 kDa-os fehérjéből álló komplex a célantigén (transcriptional intermediary factor 1 gamma), ezért az antitest másik neve anti-p155/140. Egy másik, 140 kDa-os protein az NXP2 (nuclear matrix protein 2) célantigénje, ezért ennek másik neve anti-p140. A két antitest közös jellemzője, hogy a felnőtt és gyermekkori esetek klinikai tünetei eltérnek egymástól. Felnőttek esetén mindkét esetben a klasszikus bőrtünetek jellemzőek, valamint a malignitás gyakoribb társulása. Több tanulmány szerint ezek az antitestek a rákkal asszociált myositisek jó markerei felnőtt betegek esetén [93, 94]. A juvenilis esetekben

speciális bőrtünetek játszanak még fontos szerepet. Anti-TIF1 γ pozitivitás esetén jellegzetes bőrfekélyek alakulnak ki, míg anti-NXP2 pozitivitás esetén a myositisekben egyébként ritkán előforduló calcinosis gyakori. Egy tanulmány adatai szerint a calcinosis felnőttek esetében ritkán jelenik meg, gyakrabban fordul elő gyermekek esetén, hosszabb betegség tartam során, ujjbegyfekélyek jelenlétekor és anti-NXP2 pozitivitásban. Az anti-TIF1 γ pozitivitást védő faktornak tekintik calcinosis tekintetében [95].

II.1.7.2.1.3. Anti-SAE pozitivitás

Az anti-SAE mind felnőttek (<5%), mind gyermekek (<1%) esetén ritka antitest. A cél antigén az ún. „small ubiquitin-like modifier activating enzyme (SAE)”. Tipikus esetben a betegség kezdetén csak bőrtünetek jelennek meg, a későbbi progresszió során jelenik meg az izomgyengeség és az izomfájdalom [96].

II.1.7.2.1.4. Anti-MDA5 pozitivitás

Ebben az esetben az „ún. melanoma differentiation-associated protein 5 (MDA-5)” az antigén, ami egy intra-citoplazmatikus RNS-helikáz. Irodalmi adatok alapján ez az antitest az ún. „clinically amyopathic dermatomyositis (CADM)” klinikai képéhez csatlakozik. Ebben az esetben a beteg izomtünetei minimálisak és az izoenzimiek szérum szintje is normális. Európai betegekben tipikus bőrtünetekkel, rossz prognózissal, ritkán ILD-vel is együtt jár [97]. Kelet-ázsiai betegeknek amyopathiás DM, autoimmun intersticiális pneumonia és rossz prognózis jellemző. Amerikai betegeknek a következő bőrtünetek jellemzőek: bőrfekélyek, szájnyalkahártya fekélyek, palmaris papulák, illetve fájdalom a szájban. Arthritis, synovitis ugyancsak gyakran előfordul; könnyen összetéveszthető a kép RA-val. Az ASS-ra jellemző tünetek is megjelenhetnek: ILD, mechanikus kéz, Raynaud-jelenség [98]. A gyakoriság nem pontosan ismert. Egy japán tanulmány a DM-es betegek 11%-ában írja le a jelenlétét [99], egy amerikai retrospektív tanulmány 13%-ról ír [100].

II.1.7.2.2. Anti-szintetáz szindróma antitestjei

Egy 2014-es, az *anti-aminoacyl-tRNS szintetáz antitestekkel (ASA)* és az általuk meghatározott ASS klinikai tüneteivel foglalkozó metaanalízis szerint ebbe a csoportba tartoznak az *anti-Jo-1*, *anti-PL-7*, *anti-PL-12*, *anti-OJ*, *anti-EJ*, *anti-KS*, *anti-SC*, *anti-JS*, *anti-Ha* és *anti-Zo* antitestek [101]. Kb. 30%-ban fordulnak elő a teljes myositises populációban [102]. Közülük leggyakoribb az anti-Jo-1 antitest, jelenléte esetén számolnunk kell a következő tünetegyüttes megjelenésével: myositis, szimmetrikus, nonerozív arthritis,

Raynaud-tünetek, tüdőérintettség (ILD), láz és mechanikus kéz [103]. Ugyanakkor az ASS egyéb antitestek megjelenése esetén némileg eltérő képet ad. További klinikai jelentősége az anti-PL-7 és anti-Pl-12 antitesteknek van. Több tanulmány rámutat, hogy utóbbi két antitest esetén hónapokkal, olykor évekkel az izomtünetek megjelenése előtt korai, súlyos tüdőérintettség és gasztrointesztinális komplikációk lépnek fel [104, 105]. Az ASS prognózisát elsősorban a tüdőérintettség mértéke és terápiára adott válasza határozza meg [106].

II.1.7.2.3. Nekrotizáló autoimmun myopathia antitestjei

A NAM-val társuló antitestek az anti-SRP, valamint a nemrégiben azonosított anti-HMGCR. Az **anti-SRP** pozitív NAM esetén a következő tünetek jellemzőek: súlyos proximális izomgyengeség, izomatrófia, súlyvesztés, dysphagia és szívérrintettség. Legtöbbször extrém magas CK aktivitás észlelhető (akár több 10000 IU/L) [107]. **Anti-HMGCR** antitestek jelenléte esetén myositis, myalgia, dysphagia jellemző, és itt a sztatinterápia által kiváltott autoimmunitás szerepére mindig gondolni kell [108]. Az anti-HMGCR esetén kezdetben ismeretlen 200/100 kDa-os proteinekként azonosították az antigént. Később ismerték fel, hogy a 100 kDa nagyságú fehérje a HMGCR, a 200 kDa-os pedig egy HMGCR-dimer [109].

II.1.7.2.4. A zárványtestes myositis szerológiája

Az sIBM (sporadikus IBM) első ismert szerológiai markere az **anti-Mup44** nevű antitest, melynek antigénje a citoplazmatikus 5'-nucleotidase 1A (cN1A). Az sIBM esetek 33%-ában azonosították, így sIBM gyanúja esetén megerősítheti a diagnózist [110].

II.2. Betegség aktivitás értékelése, követése - Disease Activity Core Set Measures

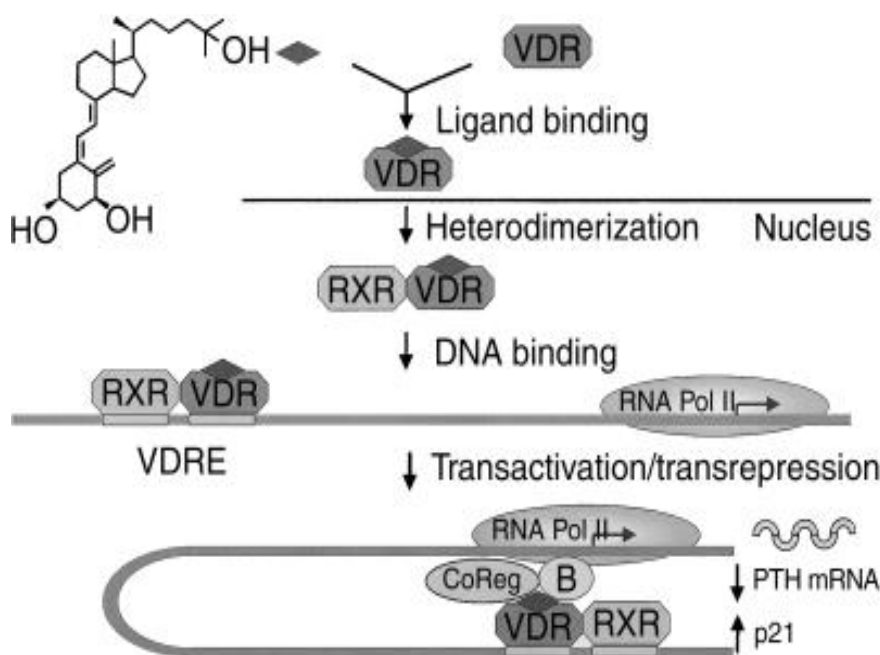
A klinikai tünetek ismeretének és követésének nagy jelentősége van a betegség aktivitásának meghatározásában. A nemzetközi kutatók és orvosok által létrehozott szervezet, az IMACS megalkotott egy rendszert a myositis aktivitásának értékelésére. Ez a Disease Activity Core Set Measures [110]. E rendszer segítségével megállapítva a myositises beteg betegségének aktivitását, a myositis azon manifesztációit értékelik, melyeket közvetlenül a gyulladásos folyamat okoz, és melyek visszafordíthatóak (reverzibilisek). Klinikai

gyógyszervizsgálatokban és a nemzetközi szakirodalomban esettanulmányok, esetismertetések közlése során is ezt a validált értékelési szisztémát ajánlják.

II.3. D-vitamin-receptor génpolimorfizmusok

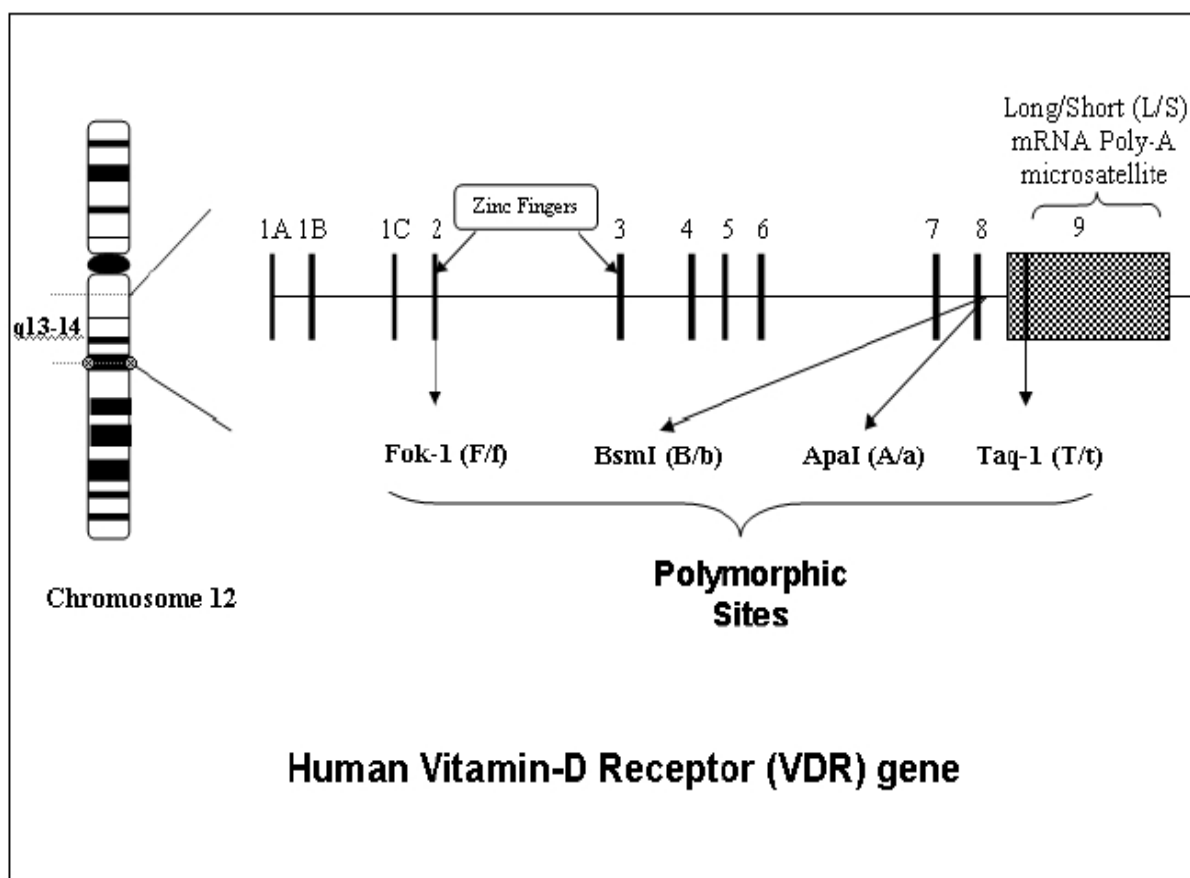
A **D-vitamin** a zsírolédékony vitaminok közé tartozik. A D-vitamin nélkülözhetetlen a csontok normális fejlődéséhez és anyagcseréjéhez. Régen ismert hatása az intesztinális kalcium és foszfor felszívódás fokozása, de számos egyéb autokrin és parakrin hatása is van. A D-vitamin befolyásolja az immunrendszer működését, számos sejten fejt ki szabályozó hatást. Ezek közé tartozik a CD4+ T-sejtek differenciálódásának és aktivációjának direkt és indirekt módon való szabályozása, a Th1 sejtek proinflammatorikus citokin termelésének gátlása, a Th2 típusú sejtek működésének elősegítése. A dendritikus sejtekre direkt immunszuppresszív hatása van, csökkenti az IL-12 termelést, az IL-12 mediálta Th1 választ és a Th1 típusú citokinek (például IFN-gamma, IL-2) termelését. Serkenti az IL-1, gátolja az IL-17 termelést. D-vitamin hiányában a Treg sejtek száma csökken és funkciójuk megváltozása miatt autoimmun betegségek alakulhatnak ki. Mindezekon túl az innate immunitásra kifejtett hatásként monocytákban és neutrofilekben fokozza az antimikrobiális peptidek aktivitását [9, 111, 112, 113, 114, 115].

A D-vitamin legtöbb biológiai funkcióját a **D-vitamin-receptor (VDR)** közvetíti, mely a sejtmagban található ([116, 117,] **3. ábra**).



3. ábra A D-vitamin-receptor, mint transzkripciósfaktor [117]

A VDR egy ligand által aktivált transzkripció faktoraként működik, a D-vitamin-receptor gén kódolja [118]. A **VDR gén** a 12-es kromoszómán található (12q12-q14) [119]. Az utóbbi években a VDR gén sok polimorfizmusát azonosították, de ezek hatása a VDR működésére még mindig kevésbé ismert [120]. A VDR génnek több mint 100 restrikciós endonukleáz felismerési helye van, de közülük csak négy ismert **polimorfizmus**: BsmI, ApaI, TaqI és FokI. A FokI a II-es exonban található, ugyanakkor a BsmI és az ApaI (8-as intronban) és a TaqI (9-es exonban) a gén 3' végén találhatóak ([121], **4. ábra**).



4. ábra A VDR gén szerkezete [121]

A D-vitamin hatásai és a VDR génpolimorfizmusai kapcsolatban állnak egymással. Ma már több bizonyíték is van arra vonatkozóan, hogy ezek a polimorfizmusok kapcsolatban állnak azokkal a betegségekkel vagy állapotokkal, melyekben a D-vitaminnak alapvető szerepe van, például a csont denzitásának meghatározása, osteoporosis, mellrák, prosztatatarák [122, 123, 124]. A legutóbbi kutatások arra utalnak, hogy a VDR gén allélvariációi egy olyan

genetikai komponenst képviselhetnek, mely összefüggésben lehet egyes szisztémás vagy szervspecifikus autoimmun betegségek incidenciájával, klinikai tüneteivel, súlyosságával, illetve a kialakulásukra való hajlammal. A nemzetközi szakirodalmat áttekintve elmondható, hogy még nem történt olyan vizsgálat, mely a VDR génpolimorfizmusok és a myositis kapcsolatát vizsgálta.

II.4. Célkitűzések

II.4.1. Antitestvizsgálatok

1. Munkám során célom volt a Debreceni Egyetem Klinikai Immunológiai Tanszékén gondozott IIM-ás betegek klinikopathológiai és klinikoszerológiai csoportosítása.
2. A DM-specifikus antitestekkel rendelkező betegek, ezen belül – magyar myositises betegek esetén elsőként – az anti-TIF1 γ , anti-NXP2, anti-SAE és anti-MDA5 antitesttel rendelkezők klinikai jellemzése.
3. A DM-specifikus antitestekkel rendelkező betegek adatait összehasonlítottam egy korban és nemből illesztett, MSA negatív myositises populáció adataival.
4. Röviden bemutatom hat myositises betegünket, akik a nagyon ritkának számító kettős MSA pozitivitást mutatták, azaz egyszerre két MSA is kimutatható volt szérumban.

II.4.2. Betegség-aktivitás vizsgálatok

1. Követéses vizsgálatomban célul tűztem ki 219 myositises betegünk esetén a myositis aktivitásának monitorozását. Elsőként a PM-es, illetve DM-es betegek betegségaktivitási értékeit hasonlítottam össze egymással, mert a PM-es és a DM-es betegek aktivitását az IMACS rendszere alapján összehasonlító tanulmány nem ismert az irodalomban.
2. Munkámban külön megvizsgáltam azokat a betegeket, akik a myositis aktivitási tüneteit mutatták a követési idő alatt. Ennek során a Disease Activity Core Set Measures alkotóelemeinek (MMT80, MMT150, HAQ, illetve az izomenzimek) egymással való korrelációját mértem fel aktív betegeink körében.

II.4.3. D-vitamin-receptor génpolimorfizmus vizsgálatok

1. Munkámban célom volt a VDR génpolimorfizmusainak genotipizálása révén lehetséges összefüggéseket feltárni a myositis és a VDR génpolimorfizmusai között. Elsőként IIM-ás betegekben határoztam meg a VDR-BsmI, VDR-ApaI, VDR-TaqI és VDR-FokI polimorfizmusait. Miután ezt megtettem egészséges kontroll személyekben is, az eredményeket összehasonlítottam annak eldöntésére, hogy van-e kapcsolat a VDR génpolimorfizmusai és a myositisre való hajlam között. Célom volt annak kimutatása, van-e kapcsolat a VDR génpolimorfizmusai és a myositis néhány fontos markere (a betegség fenotípusa, életkor a betegség kezdetekor, nem, MAA-k/MSA-k jelenléte, osteoporosis jelenléte/hiánya) között.

2. Célom volt a genotípusok ismeretében haplotípus analízis létrehozása is, annak kiderítésére, hogy az egyes haplotípusok összefüggenek-e a betegséggel. Emellett linkage disequilibrium (LD) analízist is végeztem a betegek és a kontrollok között.

III. BETEGEK ÉS MÓDSZEREK

III.1. Antitestvizsgálatok

III.1.1. Autoantitest meghatározás

A perifériás vérminták a Debreceni Egyetem Klinikai Immunológiai Tanszékének myositis szakrendelésén, a kontrollvizsgálatok során kerültek levételre. Az összesen 330 myositises beteg szérumait a felhasználásig -20°C-on tároltam.

III.1.1.1. MSA meghatározás

Az anti-Jo-1, anti-PL-7, anti-PL-12, anti-Mi-2 és anti-SRP autoantitestek meghatározása *membránalapú immunoblot* segítségével történt, a gyártó (Orgentec Diagnostika GmbH) utasításai szerint. A vizsgálati eljárás főbb lépései a következők.

1. 1,0 ml mintapuffert kell az inkubációs tálca üregében lévő tesztcsíkra rámeríteni, majd 5 perc hintáztatás után 10 mikroliter beteg-szérumot kell adagolni és 60 percig inkubálni szobahőmérsékleten.
2. A szérum eltávolítása után 2,0 ml mosóoldattal háromszor mosni kell.
3. 1,0 ml enzim-konjugátum hozzáadása után 30 percig kell inkubálni.
4. Ezután az előző lépéshez hasonlóan háromszor kell mosni.
5. 1,0 ml szubsztrátum hozzáadása után 10 perces inkubálás és három mosás következik.
6. A csíkok megszáritása után történik az értékelés.

Az anti-TIF1 γ , anti-NXP2, anti-SAE és anti-MDA5 kimutatása magyar betegek - 20°C-on tárolt mintáiból az angliai Bathban történt, *radioaktív izotóppal jelzett fehérje immunprecipitációval (IPP)*. A vizsgálati eljárás főbb lépései a következők.

1. 10 μ l szérumot összekevernek 2 mg protein A Sepharose gyönggyel (Sigma, UK) IPP pufferben (10 mM-os, 8,0 pH-jú Tris-Cl, 500 mM-os NaCl, 0,1 v/v% Igepal) szobahőmérsékleten 30 percig.
2. Ezután hozzáadnak 120 μ l [35 S] metioninnal jelölt K562 sejt kivonatot. Inkubációt végeznek 4°C-on két óráig.

3. Az elegyet TBS pufferes (10 mM-os, 7,4-es pH-jú Tris-Cl, 150 mM-os NaCl) mosás után 50 µl SDS puffemben (Sigma, UK) szuszpendálják.
4. Melegítés után a fehérjéket elválasztják 10%-os SDS polyacrylamide gélelektroforézissel, majd fixálás és szárítás következik.
5. A jelölt fehérjéket autoradiográfiával elemzik.

III.1.1.2. MAA meghatározás

Az anti-Ku és anti-Pm-Scl antitesteket a fent ismertetett immunoblot eljárással határozták meg (Orgentec Diagnostika GmbH). Az anti-SSA és anti-SSB antitesteket ELISA-val határozták meg (Hycor Biomedical Inc., Garden Grove, CA, USA). Az anti-U1RNP antitestet ELISA módszerrel mutatták ki (Orgentec Diagnostika GmbH, Mainz, Deutschland).

III.1.1.3. Egyéb antitest meghatározás

Az ANA meghatározást indirekt immunfluoreszcens vizsgálattal végezték, Hep2 sejt kultúrán. Az eredményt 1:40 hígítás alatt tekintették pozitívnak. A mintákat mikroszkóp alatt vizuálisan értékelve meghatározásra került a pozitivitás mértéke és jellege is. Az anti-Scl-70, anti-Sm, anti-Sm/RNP antitesteket ELISA-val mutatták ki (Hycor Biomedical Inc, Garden Grove, CA, USA). A rheumatoid faktort nefelometriás módszerrel határozták meg (Dialab GmbH, Neudorf, Austria). Az anti-CCP antitesteket ELISA-val mérték (Eurodiagnostica AB, Lundvagen, Sweden). Az anti-dsDNA, anti-B2GPI, anti-kardiolipin és az anti-fosfolipid antitesteket ELISA-val határozták meg (Orgentec Diagnostika GmbH, Mainz, Deutschland). Indirekt immunfluoreszcenciával, Hep2 sejtvonalon történt az alábbi antitestek kimutatása: anti-centromer, anti-hiszton, anti-citoplazmatikus antitestek (Viro-Immun Labordiagnostika GmbH, Oberursel, Deutschland). Patkány máj-vese-gyomor metszeten indirekt immunfluoreszcenciával mutatták ki az alábbi 5 antitestet: mitokondrium-, simaizom-, parietális sejt-, liver-kidney-mikroszóma-, retikulin-elleni antitestek (Euroimmun Med. Diagnostika, Lübeck, Deutschland). Az anti-TPO és anti-thyreoglobulin antitesteket ELISA-val mutatták ki (Hycor Biomedical Inc, Garden Grove, CA, USA). Az endothelsejt elleni antitestet és a transzglutamináz elleni antitestet házilag fejlesztett ELISA, az endomysium elleni antitestet házilag fejlesztett indirekt immunfluoreszcencia módszerrel határozták meg.

III.1.2. Izombiopsziák, EMG vizsgálatok

Az izombiopsziák vagy a musculus deltoideusból, vagy a musculus quadriceps femorisból történtek (Debreceni Egyetem, Sebészeti Intézet), többnyire azon az oldalon, ahol a beteg nagyobb fokú gyengeséget jelzett. A mintákat fagyasztott metszetként -70°C -on tárolták. Az immunhisztokémiai vizsgálatok és ezek kiértékelése a Debreceni Egyetem Patológiai Intézet Neuropathológiai Tanszék szövettani laboratóriumában történt. Az EMG vizsgálatokat a Debreceni Egyetem Neurológiai Klinika EMG laboratóriumában végezték.

III.1.3. Extramuszkuláris manifesztációk kimutatása

A szívérintettség (pericarditis, myocarditis) vizsgálata EKG és echokardiográfia segítségével történt. A tüdőérintettség (alveolitis, fibrózis) megítélése érdekében minden beteg átesett HRCT és DLCO vizsgálaton. A HRCT és az echocardiographiás vizsgálatok rendszeres időközönként ismétlésre kerültek, az esetleges progresszió megítélése céljából. A gastrointesztinális betegségaktivitás meghatározása a dysphagia anamnesztikus felmérésével történt. Az ízületi érintettség vizsgálatára fizikális vizsgálat és röntgenvizsgálat révén került sor.

III.1.4. Statisztikai analízis

A csoportok összehasonlítására kategorikus adatok esetén a Pearson-féle chi-négyzet tesztet használtuk. Kategorikus adatoknál kis esetszám összehasonlítása során a Fisher-féle egzakt tesztnek volt létjogosultsága. Folytonos adatok esetén (CK, LDH, GOT, GPT) a Mann-Whitney tesztet használtuk. A statisztikai elemzés az SPSS 17.0 szoftver segítségével történt. Statisztikailag szignifikánsnak a $p \leq 0,05$ értéket tekintettük.

III.2. Betegség-aktivitás vizsgálatok

III.2.1. Adatgyűjtés

2012. július 31. és 2015. február 1. között a Debreceni Egyetem Klinikai Immunológiai Tanszék myositis szakrendelésén megjelent 219 myositises beteget követtem. Minden kontrollvizsgálat alkalmával a Disease Activity Core Set Measures (HAQ) pontjai alapján értékeltem a beteg állapotát, illetve a beteggel a HAQ kérdőívet is kitöltettem.

III.2.2. Myositis aktivitásának felmérése

Az alábbiakban ismertetésre kerülő, a Disease Activity Core Set Measures legfontosabb faktorai kerültek általam felmérésre.

Orvos által meghatározott betegségaktivitás

Ennek során egy 10 cm-es vizuális analóg skálán (VAS) értékeltem a beteg myositisének globális aktivitását a vizit időpontjában [125]. A skála bal széle a 0 pont (nincs aktivitás), jobb széle a 10 pont (maximális aktivitás). Vonalzó segítségével szükséges lemérni, és cm-ben megadni, tizedes pontosságig.

Beteg/szülő által értékelt betegségaktivitás

Ennek során egy 10 cm-es VAS-án értékelte a beteg, vagy kisgyermek esetén a szülő, hogy milyen aktívnak gondolja a betegségét a vizit időpontjában [125]. A skála bal széle a 0 pont (nincs aktivitás), jobb széle a 10 pont (maximális aktivitás). Vonalzó segítségével szükséges lemérni, és cm-ben megadni, tizedes pontosságig.

Manuális izomerő vizsgálat (Manual muscle testing, MMT)

A betegek izomerejét az MMT érték segítségével határoztam meg. A myositises klinikai tanulmányokban és utánkövetés során is ezt használják az izomerő meghatározására. Korábban egy 5 pontos MMT skálát használtak [126], a legújabb vizsgálatokban 10 pontos MMT skálát alkalmaznak [127]. Utóbbi sokkal pontosabban írja le az izomerőt, de természetesen ez is szubjektív. A Klinikai Immunológiai Tanszék myositis szakrendelésén minden esetben 0-tól 10-ig terjedő skálán értékeltem a beteg 8 izomcsoportját. Ezek a következők: a nyak flexor izmai, musculus deltoideus, musculus biceps brachii, musculus gluteus maximus, musculus gluteus medius, musculus quadriceps femoris, a csukló extensor izmai és a boka dorsalflexorai. A nyaki flexor izmok kivételével minden izomcsoport mindkét oldalon vizsgálható, így maximálisan 150 pontot adhatunk (MMT150). Ha csak egy oldalon

vizsgáljuk az izmokat (megállapodás szerint a jobb oldalon), maximálisan 80 pontot adhatunk (MMT80).

Egészségi állapotot kiértékelő kérdőív (Health assessment questionnaire, HAQ)

A fizikai funkció beteg általi értékelését a HAQ kérdőív segítségével végeztem. A HAQ célja, hogy felmérje a beteg fizikai képességeit, diszkomfort érzetét; mindig az előző héten tapasztalt állapotot rögzíti [128, 129]. A kérdőív nyolc kérdéscsoportot tartalmaz: 1. öltözködés és testápolás; 2. felkelés; 3. étkezés; 4. járás, séta; 5. tisztálkodás; 6. tárgyakért való nyúlás; 7. tárgyak megfogása és 8. egyéb tevékenységek. Ezek mindegyike további alkérdéseket tartalmaz. Minden kérdésre négy válasz lehetséges: a beteg az adott mozgást 1. bármilyen nehézség nélkül 2. kis nehézséggel 3. nagyon nehezen képes megtenni vagy 4. képtelen megtenni. A betegek minden vizit alkalmával kitöltötték a kérdőívet. A HAQ értéke 0 és 3 között változik, ahol 0 a legjobb, 3 a legrosszabb érték.

Izomenzimek szérumszintje

A vizitek idején a Debreceni Egyetem Klinikai Központ Labormedicina Intézet által meghatározott CK (normál érték: 24-195 U/L), LDH (normál érték: 135-220 U/L), GOT (normál érték: <40 U/L) és GPT (normál érték: <40U/L) értékeket [130] rögzítettem.

Myositis Disease Activity Assessment Tool (MDAAT)

Ennek során a betegség extramuszkuláris tüneteinek aktivitását és az izomtünetek aktivitását értékeltem. Az értékelés minden esetben két módon történt; egyrészt a MYOSITIS DISEASE ACTIVITY ASSESSMENT VISUAL ANALOGUE SCALES (MYOACT) segítségével egy 10 cm-es vizuális analóg skálán szemléltettem az egyes szervek betegségaktivitását, másrészt a MYOSITIS INTENTION TO TREAT ACTIVITY INDEX (MITAX) révén egy 0-tól 4-ig terjedő skálán értékeltem speciális klinikai tényezők változását az előző 4 hétben [131, 132, 133, 134, 135]. Utóbbi esetben az értékek a következők lehettek: 0, ha az adott tünet nincs jelen; 1, ha a tünet javult az utóbbi 4 hétben; 2, ha a tünet változatlan; 3, ha a tünet romlott az utóbbi 4 hétben; 4, ha a tünet újonnan jelentkezett az utóbbi 4 hétben; NA, ha a tünet jelenléte nem határozható meg. Az MDAAT során a következő kategóriákat értékeltem.

Constitutional disease activity – Általános, nem specifikus betegségaktivitás

Itt rutinszerűen három dolog került felmérésre: 1. 38°C feletti láz, 2. a testsúly 5%-ánál nagyobb akaratlan súlyvesztés, 3. fáradtság/gyengeség/álmoság.

Cutaneous disease activity – Bőrtünetek aktivitása

Az IMACS az alábbi bőrtüneteket vizsgálja a betegeknél: 1. bőrfekélyek, 2. erythroderma, 3. panniculitis, 4. erythema (arcerythema, linearis erythema, V-jel, sál-jel, periungualis erythema), ezen belül A: erythema másodlagos elváltozásokkal (eróziók, vezikulák, bullák, necrosis), illetve B: erythema másodlagos elváltozások nélkül; 4. heliotrop rash; 5. Gottron-papula vagy Gottron-jel; 6. periungualis teleangiectasia; 7. alopecia (diffúz/fokális); 8. mechanikus kéz.

Skeletal disease activity – Ízületi aktivitás

Ide tartozik az arthritis (súlyos, közepes, enyhe) és az arthralgia.

Gastrointestinal disease activity – Gasztrointesztinális betegségaktivitás

Ide tartozik az igen fontos dysphagia (súlyos, közepes, enyhe), illetve a sokkal ritkább hasi fájdalom (súlyos, közepes, enyhe).

Pulmonary disease activity – Pulmonáris betegségaktivitás

Ide tartozik a 1. légzőizom-gyengeség ILD nélkül, 2. az aktív reverzibilis ILD, illetve 3. a dysphonia (súlyos, közepes, enyhe). Az aktív reverzibilis ILD esetén figyelembe kell venni a következőket: milyen mértékű a dyspnoe; látszanak-e parenchymás eltérések a mellkas röntgenen vagy a HRCT-n, illetve tejüveg-homály a HRCT-n; légzésfunkciós vizsgálat során változott-e legalább 10%-kal az FVC vagy a DLCO.

Cardiovascular disease activity – Kardiiovaszkuláris betegségaktivitás

Itt a következők jelenlétét kell értékelni: 1. pericarditis 2. myocarditis 3. aritmia 4. sinus tachycardia.

Other disease activity – Egyéb betegségaktivitás

Egyéb, a myositisszel összefüggésbe hozható betegségek, állapotok tartoznak ide.

Extramuscular global assessment – Globális extramuszkuláris érintettség

10 cm-es vizuális analóg skálán kell értékelni az előzőek alapján az extramuszkuláris érintettséget.

Muscle disease activity – Izomaktivitás

Myositis (súlyos, közepes, enyhe) és myalgia értékelését szükséges itt elvégezni.

Global disease activity – Globális betegségaktivitás

Az előzőek alapján, a muszkuláris és extramuszkuláris érintettség értékelése alapján kell véleményt alkotni egy 10 cm-es vizuális analóg skálán a betegségaktivitásról.

III.2.3. Statisztikai analízis

A csoportok összehasonlítására kategorikus adatok esetén a Pearson-féle chi-négyzet tesztet használtuk. Kategorikus adatoknál alacsony esetszám összehasonlítása során a Fisher-féle egzakt tesztnek volt létjogosultsága. Nem kategorikus adatok esetén (CK, LDH, GOT, GPT) a Mann-Whitney tesztet használtuk. A folytonos adatok normalitásvizsgálata során Kolmogorov-Smirnov teszt segítségével nem normális eloszlást találtunk, ezért a továbbiakban a nem parametrikus Spearman-korrelációs vizsgálatokat alkalmaztuk. A CC (korrelációs koefficiens) értéke 0,2-0,5 között gyenge, 0,5-0,7 között közepes, 0,7 felett erős korrelációt jelentett. A statisztikai elemzés az SPSS 17.0 szoftver segítségével történt. Statisztikailag szignifikánsnak a $p \leq 0,05$ értéket tekintettük.

III.3. D-vitamin-receptor génpolimorfizmus vizsgálatok

III.3.1. Betegek és kontrollok

89, IIM-ban szenvedő beteget vontam be a vizsgálatba. Mindannyian a Debreceni Egyetem Klinikai Immunológiai Tanszéken diagnosztizált és kezelt myositises betegek. A vizsgálatban 93 egészséges, immunmoduláns vagy immunszuppresszív kezelésben nem részesülő kontroll személy is bevonásra került. Mind a betegek, mind a kontroll személyek beleegyező nyilatkozatot írtak alá, minden vizsgálat a Helsinki Deklaráció aktuális szabályozásának megfelelően történt.

III.3.2. Kromoszómális DNS izolálás

A genomiális DNS izolálása perifériás teljes vérből történt, melyet EDTA vérvételi csövekben gyűjtöttem. A DNS izolálás megkezdéséig a vért a vérvételi csövekben -20°C -on

tároltam. A DNS izolálását a gyártó utasításainak megfelelően végeztem, QiaAmp DNA Blood Mini Kit-et használva (Qiagen GmbH, Germany). Az eljárás röviden a következő lépésekből áll.

1. Lecentrifugáljuk az EDTA-s vért 10 percig 3000 fordulatszámon.
2. Leszívunk 200 μ L buffy coatot egy steril eppendorfba.
3. Hozzáadunk 20 μ L proteázt szuszpendálva.
4. Hozzáadunk 200 μ L AL puffert. Vortexeljük 15 sec-ig.
5. Inkubáljuk a mintát 56°C-on 10 percig, majd rövid ideig centrifugáljuk.
6. Hozzáadunk 200 μ L 100%-os ethanol. Vortexeljük 15 sec-ig.
7. Átöntjük a mintát a QiaAmp oszlopra, majd maximális fordulatszámon 1 percig centrifugáljuk, majd új csőbe helyezük.
8. Hozzáadunk 500 μ L AW1 puffert, majd maximális fordulaton 2 percig centrifugáljuk, majd új csőbe helyezük. Szükség esetén ismételjük a mosást.
9. Hozzáadunk 500 μ L AW2 puffert, majd maximális fordulatszámon 3 percig centrifugáljuk.
10. Az oszlopot egy steril eppendorfba helyezük, majd rápipettázunk 100 μ L AE puffert. 10 perc elteltével centrifugáljuk 2 percig.

III.3.3. A kromoszómális DNS koncentrációjának és tisztaságának meghatározása

A kinyert DNS minta tisztaságát és koncentrációját (μ g/ μ L) a minta 260 és 280 nm-es hullámhosszon mért abszorbanciája alapján ellenőriztem, spektrofotométeren (GeneQuant pro RNA/DNA Calculator). A felhasználásig a DNS mintákat -20°C-on tároltuk.

III.3.4. A VDR génpolimorfizmusok genotipizálása

A BsmI polimorfizmust qPCR-rel, a FokI, ApaI és TaqI polimorfizmusokat PCR-RFLP módszer alkalmazásával határoztam meg.

III.3.4.1 A BsmI polimorfizmus (rs1544410) genotipizálása

A BsmI polimorfizmust qPCR-rel és TaqMan próbák segítségével határoztam meg. A BsmI polimorfizmusra specifikus PCR primereket és TaqMan próbákat az Applied Biosystemstől szereztem be (Applied Biosystems, Foster City, CA, USA). A valós idejű PCR-

t Corbett Rotor-Gene RG-3000 készülék segítségével végeztem. A PCR reakciót 20 µL reakciótérfogatban hajtottam végre, mely a következőket tartalmazta:

1. TaqMan Universal Master Mix (2X, Applied Biosystems), ebben:

1. AmpliTaq Gold DNS polimeráz

2. AmpErase UNG:

AmpErase uracil-N-glikoziláz enzim azt gátolja meg, hogy az előző PCR reakciókból származó, szennyező PCR termékekről újbóli amplifikátumok képződjenek.

3. dNTP-k dUTP-vel

4. passzív referencia festék

5. optimalizált puffer komponensek.

2. TaqMan genotipizáló assay (40X),

3. optimalizált mennyiségű genomiális DNS.

Minden reakcióból duplikátumot futtattam. Az első lépés egy kezdeti 95°C-os inkubáció volt, az AmpErase UNG optimális aktivitásának és az AmpliTaq Gold DNS polimeráz aktiválásának biztosítása érdekében. Ezen kezdeti lépés után 40 ciklusos PCR reakció következett. Minden ciklus a következő lépésekből állt: 92°C-ra történő melegítés 15 sec-ig (DNS denaturálódik), majd hűtés 60°C-ra 1 percre, a hibridizálás (anneálás) és a szintézis (extenzió) céljából. A genotípus meghatározását számítógépes szoftver értékelte az allélkizárás módszerét alkalmazva.

III.3.4.2. A FokI, ApaI és TaqI polimorfizmusok genotipizálása

A VDR gén FokI, ApaI és TaqI polimorfizmusainak genotípusát az amplifikált DNS fragmentumok emésztődési mintázata alapján határoztam meg, a FokI, ApaI és TaqI restrikciós enzimek segítségével.

A FokI polimorfizmus (rs2228570)

A FokI polimorfizmus genotípusait PCR-RFLP segítségével vizsgáltam, a **2. táblázatban** feltüntetett primereket használva [136]. A PCR termékek amplifikációja a programozható Eppendorf-Mastecycler-EP PCR készülék segítségével történt. A FokI SNP amplifikálására használt PCR lépések összefoglalva megtalálhatóak a **2. táblázatban**. Azt a DNS fragmentumot sokszoroztuk meg, mely a kérdéses SNP-t hordozza. A PCR-rel amplifikált

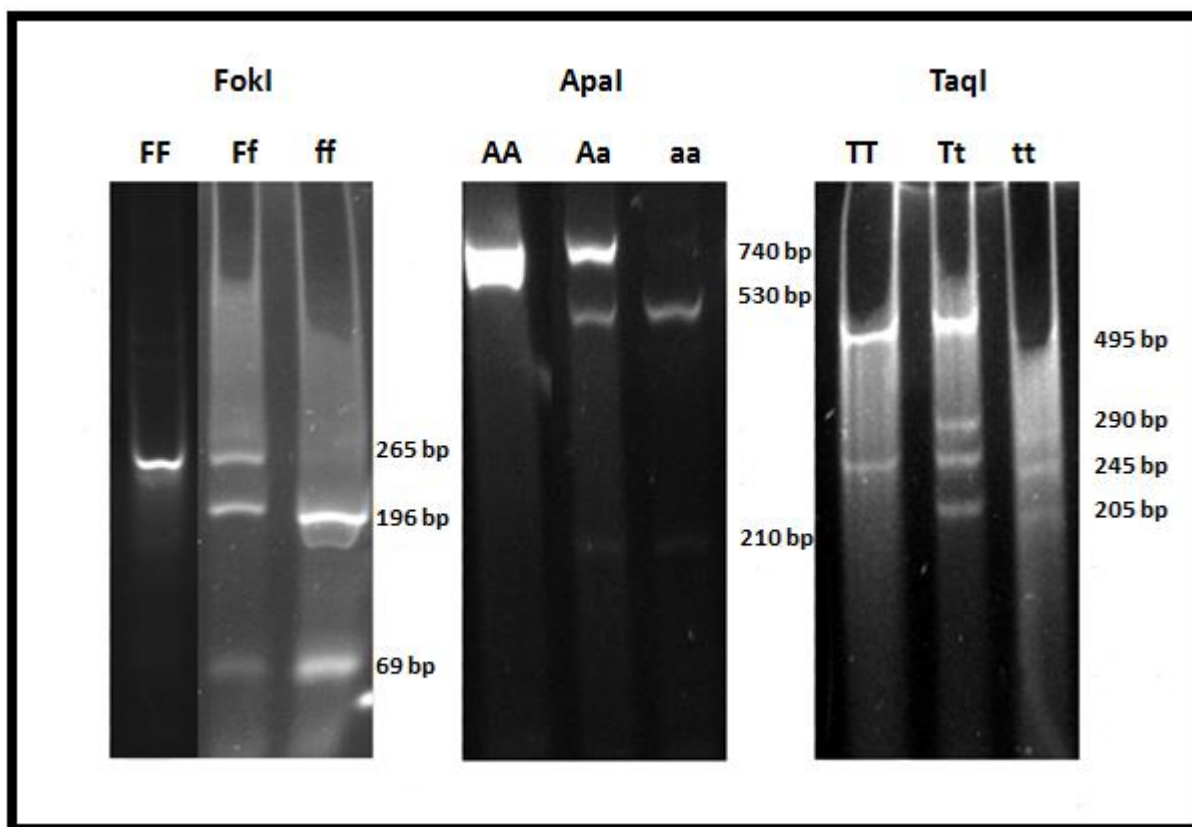
termékeket a FokI restrikciós enzimmal (Fermentas Life Sciences) emésztettük, 1 óráig tartó 37°C-os inkubáció során, a gyártó utasításainak megfelelően; ezt követően az emésztett mintákat 3%-os agaróz gélen választottam szét (Hybrid PS 300P), majd a futtatás befejeztével UV fény alatt vizsgáltam a fragmentumok hosszát (Alpha Imager Multiimage Light Cabinet, ASYBR Green I festés). A FokI genotípusait nagybetűvel jelöltem a restrikciós hely hiánya esetén (F allél) és kisbetűvel, ha jelen volt a restrikciós hely (f allél). FokI-es emésztés hatására a 265 bázispár hosszú PCR termékből egy 196 és egy 69 bázispár hosszú szakasz keletkezik (5. *ábra*).

Az ApaI és a TaqI polimorfizmusok (rs7975232 és rs731236)

Az ApaI és a TaqI polimorfizmusok genotípusait PCR segítségével vizsgáltam, a 2. *táblázatban* feltüntetett primereket használva [137]. Az ApaI és a TaqI SNP-k amplifikálására használt PCR lépések összefoglalva megtalálhatóak a 2. *táblázatban*. A PCR termékek emésztése ApaI enzimmal (Fermentas Life Sciences) történt, 4 óráig tartó 37°C-os inkubáció során; illetve TaqI enzimmal (Fermentas Life Sciences) történt, 1 óráig tartó 60°C-os inkubáció során. Ezt követően az emésztett mintákat 3%-os agaróz gélen futtattam (Hybrid PS 300P), majd a futtatás befejeztével UV fény alatt vizsgáltam a fragmentumok hosszát (Alpha Imager Multiimage Light Cabinet, ASYBR Green I festés). Mind az ApaI, mind a TaqI genotípusait nagybetűvel jelöltem a restrikciós hely hiánya esetén (A, T allélok) és kisbetűvel, ha jelen volt a restrikciós hely (a, t allélok). ApaI-es emésztés hatására a 740 bázispár hosszú PCR termékből egy 530 és egy 210 bázispár hosszú szakasz keletkezik. A TaqI két kötőhellyel is rendelkezik, az egyik egy 495 és 245 bázispár hosszú fragmenst hoz létre, a másik hatására a 495-ös szakasz tovább bomlik egy 290 és egy 205 bázispár hosszú szakaszra. (5. *ábra*).

	FokI polimorfizmus (rs2228570)	ApaI és TaqI polimorfizmusok (rs7975232 és rs731236)
Primerek	5'-AGC TGG CCC TGG CAC TGA CTC TGC TCT- 3' 5'-ATG GAA ACA CCT TGC TTC TTC TCC CTC-3'	5'-CAG AGC ATG GAC AGG GAG CAA-3' 5'-GCA ACT CCT CAT GGC TGA GGT CTC-3'
PCR profilok (40 ciklus)	30 sec 95°C-on 30 sec 70°C-on 30 sec 72°C-on	30 sec 94°C-on 1 min 70°C-on 1 min 72°C-on
A PCR termék hossza (bp)	265	740

2. táblázat FokI, ApaI és TaqI SNP-eket hordozó DNS fragmentek amplifikálására használt specifikus primerek szekvenciája és a PCR profilok.



5. ábra A FokI, ApaI és TaqI VDR polimorfizmusok lehetséges genotípusai (agaróz gélelektroforézis; Bodoki Levente saját anyagából)

III.3.5. Statisztikai analízis

A genotípus frekvenciákat közvetlen számolással határoztuk meg. Az allél frekvenciákat a genotípus frekvenciákból számoltuk a Hardy-Weinberg equilibrium alapján. A betegek és a kontrollok átlagértékeinek összehasonlításához független mintás t-tesztet használtunk. A VDR polimorfizmusainak genotípus és allél megoszlásában megfigyelhető különbségeket a Pearson-féle Chi-négyzet (χ^2) teszttel határoztuk meg, SPSS 20.0 statisztikai szoftvert használva. A $p \leq 0,05$ értéket tekintettük statisztikailag szignifikánsnak. A haplotípus analízist CHAPLIN 1.2 szoftver segítségével végeztük. A VDR gén polimorfizmusok között páronként LD-t számoltunk, az LD plotokat pedig a Haploview szotver 4.2-es verziójával hoztuk létre [138].

IV. EREDMÉNYEK

IV.1. Antitestvizsgálatok

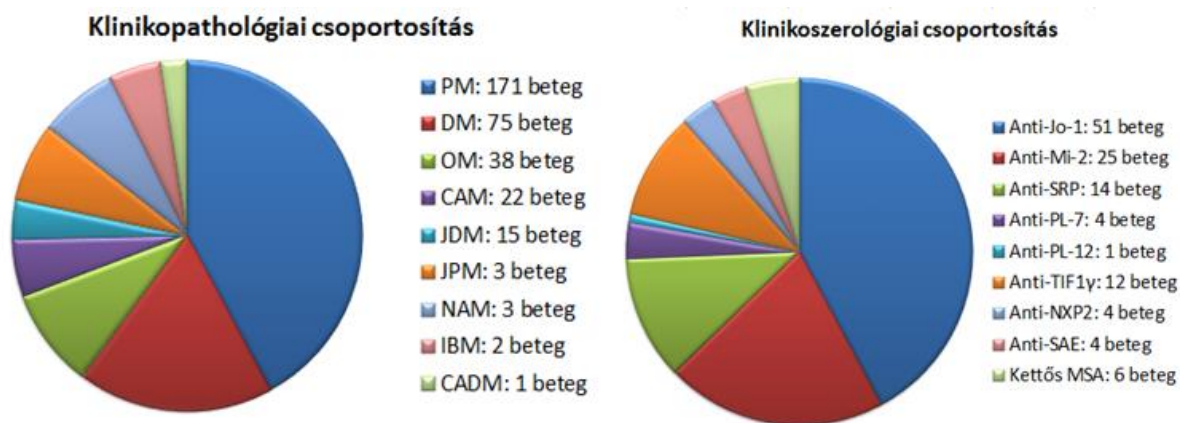
IV.1.1. Klinikopathológiai és klinikuszerológiai csoportosítás

Összesen 330 idiopathiás IIM-s beteg adatait elemezve elkészítettem a klinikopathológiai és a klinikuszerológiai klasszifikációkat, melyek az **6. ábrán** láthatóak.

A klasszikus **klinikopathológiai csoportosítás** szerint a betegek megoszlása a következő volt:

1. 52,81%: PM
2. 22,73%: DM
3. 11,51%: OM
4. 6,67%: CAM
5. 4,55%: juvenilis dermatomyosis (JDM)
6. 0,91%: juvenilis polymyositis (JPM)
7. 0,91%: NAM
8. 0,61%: IBM
9. 0,30%: CADM.

121 beteg bizonyult MSA pozitívnak (36,67%). A MSA-k megoszlásán alapuló **klinikuszerológiai felosztás** szerint 51 anti-Jo-1 pozitív betegünk, 4 anti-PL-7, 1 anti-PL-12, 25 anti-Mi-2 pozitív betegünk és 14 anti-SRP pozitív betegünk volt. Az angliai Bathban történt meghatározás eredményeként összesen 12 anti-TIF1 γ pozitív, 4 anti-NXP2 pozitív és 4 anti-SAE pozitív myositisest sikerült azonosítanunk. Anti-MDA5 antitest nem volt jelen betegeinkben. Külön figyelmet érdemel az irodalomban rendkívül ritkának számító kettős MSA pozitivitást mutató 6 betegünk.



6. ábra 330 myositises betegünk klinikopathológiai és klinikuszerológiai csoportosítása

IV.1.2. DM-specifikus antitesttel rendelkező betegeink jellemzése

IV.1.2.1. Anti-Mi-2 pozitív betegeink

330 betegünk közül 28 betegünkönél igazolódott anti-Mi-2 pozitivitás, közülük 3 esetben az anti-Mi-2 mellett egy másik MSA is leírásra került. A nő:férfi arány 3,67:1 volt. Az átlagéletkor a betegség kezdetekor 38,57 év volt. Ebben a csoportban 10 DM-es, 4 JDM-es és 14 PM-es beteg került azonosításra. A DM-es betegek átlagéletkora a betegség kezdetekor 46,7 év, a JDM-es betegeké 9,5 év, a PM-eseké 41,07 év volt. A betegség kezdetekor 7 beteg dohányzott. A Bohan és Peter kritériumrendszer alapján 24 esetben definitív, 4 esetben valószínű myositis diagnózisát állítottuk fel.

A legfontosabb **klinikai tünetek** gyakorisága a **3. táblázatban** látható. Izomgyengeség minden betegben, izomfájdalom több mint a betegek felében jelen volt. A DM-esek klasszikus bőrtünetekkel rendelkeztek. Kiemelendő, hogy az arthralgia 16 betegnél volt megfigyelhető, 9 PM és 7 DM esetben. Dysphagiára szintén fel kell hívnunk a figyelmet, összesen 11 esetben jelent meg, de ebből 9 DM-ben, 2 pedig PM-ben; ez szignifikáns különbség a két csoport között ($p=0,007$). Arthritis, alveolitis, fibrózis és szívérintettség ritkán fordult elő.

DM esetén a betegség lefolyása során 4, PM esetén 3 esetben észleltünk tumoros megbetegedést (**4. táblázat**). Megállapodás szerint valódi, **daganattal asszociálódó esetekben (CAM)** a tumoros megbetegedés 3 éven belül jelentkezik a myositis diagnosztizálása előtt vagy után. Anti-Mi-2 pozitív betegeinknél DM esetén mind a 4, PM esetén 1 tekinthető

CAM-nek. Ez jelzi, hogy a DM-hez gyakrabban társul CAM. DM esetén mind a 4 beteg solid tumorban szenvedett, PM-ben pedig T-sejtes lymphoma volt jelen.

Leggyakrabban, 17 esetben polifázisos volt a **betegséglefordulás**. Szteroidot minden esetben alkalmaztunk kezdeti terápiaként, 9 esetben ez elég volt a remisszióba kerüléshez. 7 esetben a szteroid mellett egy bázisterápiás szert is kellett alkalmazni, 5 esetben minimum 2 bázisterápiás szer volt szükséges. A leggyakrabban alkalmazott szerek a MTX, a CysA és a CYC voltak. IVIG-gel kiegészített kezelést 5 esetben, biológiai terápiát 2 esetben alkalmaztunk (5. táblázat).

IV.1.2.2. Anti-TIF1 γ pozitív betegek

330 IIM-ás betegünk közül 12 betegnél igazolódott anti-TIF1 γ pozitivitás. A nő:férfi arány ebben a csoportban 3:1-nek adódott, az átlagéletkor a betegség kezdetekor 29,25 év volt. Hat felnőtt DM-es (átlagéletkor a betegség kezdetekor 45,5 év), négy JDM-es (átlagéletkor a betegség kezdetekor 7,5 év), egy juvenilis CADM-es (életkor a betegség kezdetekor 18 év) és egy felnőtt PM-es (életkor a betegség kezdetekor 30 év) betegünk tartozik ebbe a csoportba. Látható, hogy a vizsgált populációban az anti-TIF1 γ autoantitest valóban DM-specifikus antitestnek bizonyult. A betegek közül három felnőtt DM-es beteg dohányzott a betegség kezdetekor. A juvenilis esetek kivételével – ahol izombiopszia nem történt – minden esetben a szövettani vizsgálat is igazolta a myositist. A Bohan és Peter kritériumok alapján minden esetben definitív diagnózisról beszélhetünk. Anamnesztikus adataikat megvizsgálva kiemelhető, hogy egyenes ági rokon három esetben szenvedett autoimmun betegségben: két alkalommal RA, egy alkalommal Sjögren-szindróma szerepelt a családi anamnézisben.

A legfontosabb **klinikai tünetek** gyakorisága a 3. táblázatban látható. A juvenilis CADM-es beteg kivételével valamennyi betegnél jelen volt az izomgyengeség. Az amyopathiás nőbeteg egyedüli izomtünete a betegség kezdetekor megfigyelt kötött nyaki izomzat volt, mely különösen a nyak flexorizmaait érintette. Két juvenilis és egy felnőtt betegünk csak a betegség kezdetekor szenvedett a proximális izmok gyengeségétől, a többi anti-TIF1 γ pozitív beteg különböző intenzitással a betegség teljes lefordulása során változó izomerőt tapasztalt. Myalgia mindössze két esetben volt dokumentálható, a PM-es és egy DM-es betegnél. A legváltozatosabb klinikai képet a bőrtünetek alkották. A PM-es beteg kivételével valamennyi anti-TIF1 γ pozitív beteg igen sokféle, a DM-re jellemző bőrtünettel rendelkezett. Legfontosabbak a heliotrop rash, a Gottron-papula és a Gottron-jel.

Tüdőérintettség két betegben, dysphagia négy betegben, arthralgia három betegben fordult elő. Szívérítettség egy esetben jelentkezett, pitvarfibrilláció formájában.

Mindenképpen szólnunk kell – az irodalomnak megfelelően - az anti-TIF1 γ pozitivitás esetén jelentkező **tumoros eseteinkről (4. táblázat)**. A betegség lefolyása során három esetben jelentkezett daganatos megbetegedés, melyek közül kettő tekinthető CAM-nek. PM-es nőbetegünknel a betegség kezdete után 34 évvel melanoma malignum, 38 évvel carcinoma planocellulare cervicis uteri jelentkezett, melyekből felépült. A két CAM esetet tekintve a következőket láthattuk. Egy DM-es nőbeteg betegségének kezdete után három évvel emlő neoplázia miatt jobb oldali mastectomia történt; a daganat eltávolítása után bőrtünetei mérséklődtek, izomereje is javult, bár teljes remisszióba nem került. Ugyancsak DM-es nőbetegünknel két hónappal a myositis klinikai tüneteinek megjelenése után mindkét oldali ovarium carcinoma igazolódott.

Monofázisos **lefolyást** négy beteg esetén tapasztaltunk; mind a négy beteg esetén csak szteroid terápia volt szükséges a betegség első, aktív szakaszában. PM-es nőbetegünk 44 éven át tartó betegsége egészen haláláig remisszióban volt; myelodiszpláziás szindrómában (MDS) hunyt el 74 éves korában. Hasonlóan enyhe, monofázisos lefolyású a juvenilis CADM-es beteg myositise, jelenleg maximális izomerővel. Monofázisos egyik JDM-es betegünk is. Monofázisos volt továbbá a már említett ovarium carcinomás nőbetegünk, aki pár hónappal a daganat jelentkezése után – magas dózisú szteroid terápia és kemoterápia alkalmazása ellenére - elhunyt. Két fiatal JDM-es betegünknel krónikus lefolyást látunk. Náluk a kezelési séma hasonlóan alakult. A kezdeti magas dózisú szteroid terápia egyik esetben sem volt effektív, így MTX-tal, majd CHL-nal is kiegészítették a kezelést. Ezzel hosszú időre mind a bőr-, mind az izomtünetek remisszióba kerültek. Később többszöri újabb fellángolás során CysA, illetve IVIG is alkalmazásra került, különösen az utóbbinak volt igen jó az effektivitása. Jelenleg egyiküknel CysA kezelés mellett – a tartósan visszatérő súlyos bőrtünetek miatt - RTX alkalmazását tervezik. A másik beteg tartós szteroid és MTX kezelésben részesül. Hat anti-TIF1 γ pozitív betegünk számos relapsussal jellemezhető polifázisos myositisben szenved. Közös jellemzőjük, hogy a kezdeti nagydózisú szteroid terápia utáni fenntartó dózis egyik polifázisos esetben sem tartotta remisszióban a betegséget. Másodvonalbeli szerként minden esetben alkalmaztunk CysA-t, három betegnél AZT-t, 2-2 esetben MTX-ot, illetve CHL-t, egyszer-egyszer pedig CYC-ot, illetve sulfasalazint. A polifázisos esetek 83,33%-ában IVIG alkalmazására is szükség volt. Kiemelendő, hogy az IVIG minden esetben jó effektivitású volt, mind az izom-, mind a bőrtünetek jelentősen

csökkentek. A fentiek alapján anti-TIF1 γ pozitív betegeinknél a szteroid mellett leggyakrabban alkalmazott készítmények a CysA és az IVIG voltak (**4. és 5. táblázat**).

IV.1.2.3. Anti-NXP2 pozitív betegeink

Négy betegnél került anti-NXP2 pozitivitás kimutatásra. Két DM-es nőbeteg, egy PM-es férfibeteg és egy NAM-ás nőbeteg tartozik ebbe a csoportba. Az átlagéletkor a betegség kezdetekor 48,25 év volt. Egy beteg dohányzott a betegség kezdetekor. A PM-es betegnél csak az izombiopszia lett pozitív, az EMG nem, így nála csak a PM valószínű diagnózist tudtuk kimondani. A többi beteg Bohan és Peter szerint definitív myositises. A családi anamnézis minden esetben negatív volt.

A legfontosabb **klinikai tünetek** gyakorisága a **3. táblázatban** látható. Mind a négy anti-NXP2 pozitív betegünknek súlyos proximális izomgyengesége volt. A PM-es betegnek a finommozgások koordinálása is problémát jelentett, továbbá a szorítóereje is csökkent. Betegségének végén súlyos fokú izomatrófiája volt, különösen az alsó végtagokban (utolsó MMT80 értéke 40 volt). Izomfájdalmat csak egy beteg tapasztalt. Tipikus bőrtünetekkel a két DM-es beteg rendelkezett, a NAM-ás beteg szintén mutatott enyhe bőrtüneteket és periorbitális ödémát. Egy DM-es beteg kezein igen súlyos periungualis teleangiectasiát és mechanikus kéz tünetet láttunk. Kiemelendő, hogy mind a négy betegnél jelentkezett ízületi fájdalom. Szívérintettség egy betegben, ILD szintén egy betegben fordult elő.

Tumoral társult myositis két betegben került diagnosztizálásra (**4. táblázat**). Egy férfibetegnél három évvel a PM diagnosztizálása után AML is igazolódott; néhány hónapon belül a beteg elhunyt. Egy DM-es nőbetegnél a diagnózis évében ovarium adenocarcinoma igazolódott. A PM-es beteg 3 éves betegségstartama krónikus myositisként jellemezhető. A magas dózisú szteroid terápia utáni fenntartó dózis kezdetben effektív volt, néhány havonta azonban ismét fellángolt a betegség. A továbbiakban CysA, illetve MTX **kezelést** alkalmaztak, kórházi tartózkodásai idején CYC infúziókat kapott. 3 év múlva AML jelentkezett, a beteg – intenzív kezelés ellenére – meghalt. Az egyik polifázisos beteget a szteroid mellett MTX-tal, AZT-nel és CysA-val kezeltük, a másik beteg AZT, CysA és CYC kezelésben részesült. A monofázisos eset ovarium adenocarcinomához társuló CAM, szteroiddal kezeltük a myositisét, a daganat eltávolítása után a tünetek megszűntek, a beteg remisszióba került (**4. és 5. táblázat**).

IV.1.2.4. Anti-SAE pozitív betegeink

Négy, súlyos bőrtüneteket mutató, klasszikus, definitív DM-es beteg volt anti-SAE pozitív. A férfi:nő arány ebben a csoportban 1:1 volt, az átlagéletkor a betegség kezdetekor 47,75 év. Egy nőbeteg DM-RA overlap szindrómás volt.

A legfontosabb **klinikai tünetek** gyakorisága a **3. táblázatban** látható. Fontos kiemelni a bőrtünetek és az izomtünetek időbeli megjelenésének sorrendjét: minden beteg bőrtünetei néhány hónappal megelőzték az izomtünetek megjelenését. Arcerythema, kézerythema, heliotrop rash, Gottron-papula voltak a leggyakoribb bőrtünetek, és kivétel nélkül igen súlyos formában jelentkeztek. Később mindenkinél jelentkezett izomgyengeség, három betegnél izomfájdalom is. Különösen fontos, hogy minden betegnél fellépett nyelési nehezítettség.

Megfigyeltük, hogy minden betegnél egy igen súlyos, akut kezdet után szteroid és több bázisterápiás szer együttes alkalmazásával sikert értünk el. Két betegünk teljes remisszióba került, míg két beteg néhány relapszus után szintén inaktív stádiumba került. CysA-t három esetben, AZT-t és MTX-ot két-két esetben, CYC-ot egy esetben alkalmaztunk. A betegek az összetett **kezelésre** jól reagáltak. Jelenleg szteroid fenntartó kezelés mellett remisszióban vannak (**4. és 5. táblázat**).

Mint korábban említettem, anti-MDA5 pozitivitás nem fordult elő myositises betegeink körében.

Klinikai tünet	Anti-Mi-2 n=28 (%)	Anti-TIF1γ n=12 (%)	Anti-NXP2 n=4 (%)	Anti-SAE n=4 (%)
Izomgyengeség	28 (100)	11 (91,67)	4 (100)	4 (100)
Izomfájdalom	17 (64,29)	2 (16,67)	1 (25)	3 (75)
Arcerythema	15 (53,57)	7 (58,33)	3 (75)	3 (75)
Kézerythema	13 (46,43)	1 (8,33)	1 (25)	3 (75)
Heliotrop rash	12 (42,86)	8 (66,67)	2 (50)	3 (75)
Gottron-papula	13 (46,43)	8 (66,67)	2 (50)	3 (75)
Gottron-jel	12 (42,86)	8 (66,67)	1 (25)	1 (25)
Periorbitális ödéma	3 (10,71)	5 (41,67)	2 (50)	1 (25)
V-jel	13 (46,43)	2 (16,67)	2 (50)	1 (25)
Sál-jel	12 (42,86)	3 (25)	1 (25)	1 (25)
Periungualis teleangiectasia	3 (10,71)	1 (8,33)	1 (25)	1 (25)
Mechanikus kéz	2 (7,14)	1 (8,33)	1 (25)	1 (25)
Calcinosis cutis	1 (3,57)	2 (16,67)	0	0
Cutan fekély	2 (7,14)	4 (33,33)	0	1 (25)
Alopecia	1 (3,57)	2 (16,67)	0	1 (25)
Szekunder Raynaud- sz.	11 (39,29)	3 (25)	1 (25)	1 (25)
Arthritis	5 (17,86)	0	2 (50)	2 (50)
Arthralgia	16 (57,14)	3 (25)	4 (100)	2 (50)
Dysphagia	11 (39,29)	4 (33,33)	2 (50)	4 (100)
Alveolitis	5 (17,86)	2 (16,67)	1 (25)	1 (25)
Fibrózis	4 (14,29)	2 (16,67)	1 (25)	1 (25)
Szívérintettség	1 (3,57)	0	2 (50)	0

3. táblázat Klinikai tünetek gyakorisága az anti-Mi-2, anti-TIF1 γ , anti-NXP2 és anti-SAE pozitív betegeink körében

Lefolyás	Anti-Mi-2 n=28 (%)	Anti-TIF1γ n=12 (%)	Anti-NXP2 n=4 (%)	Anti-SAE n=4 (%)
Monofázisos	7 (25)	4 (33,33)	1 (25)	2 (50)
Krónikus	4 (14,29)	2 (16,67)	1 (25)	0
Polifázisos	17 (64,29)	6 (50)	2 (50)	2 (50)
CAM	5 (17,86) 4 DM-es beteg: - prostata adenocc. - sigma adenocc. - ovarium adenocc. - endometrium adenocc. 1 PM-es beteg: - T-sejtes lymphoma	2 (16,67) 2 DM-es beteg: - ductalis emlőcc. - ovarium adenocc.	2 (50) 1 PM-es beteg: - AML 1 DM-es beteg: - ovarium adenocc.	0
Halálozás	6 (21,43)	2 (16,67)	1 (25)	0
Halál myositis miatt	1 (3,57)	0	0	0
Halál CAM miatt	3 (10,71) - sigma adenocc. - ovarium adenocc. - endometrium adenocc.	1 (8,33) - ovarium adenocc.	1 (25) - AML	0
Halál egyéb betegség miatt	2 (7,14) - AML - ovarium adenocc.	1 (8,33) - MDS	0	0

4. táblázat A betegség lefolyása, CAM előfordulása és halálozási adatok az anti-Mi-2, anti-TIF1 γ , anti-NXP2 és anti-SAE pozitív betegeink körében

Gyógyszer	Anti-Mi-2 n=28 (%)	Anti-TIF1 γ n=12 (%)	Anti-NXP2 n=4 (%)	Anti-SAE n=4 (%)
Szteroid	28 (100)	12 (100)	4 (100)	4 (100)
CHL	2 (7,14)	4 (33,33)	0	0
CYSA	9 (32,14)	8 (66,67)	3 (75)	3 (75)
AZA	4 (14,29)	3 (25)	2 (50)	2 (50)
MTX	10 (35,71)	4 (33,33)	2 (50)	2 (50)
CYC	9 (32,14)	1 (8,33)	2 (50)	1 (25)
IVIG	5 (17,86)	7 (58,33)	0	0

5. táblázat Myositis kezelésére alkalmazott gyógyszerek az anti-Mi-2, anti-TIF1 γ , anti-NXP2 és anti-SAE pozitív betegeink körében

IV.1.3. DM-specifikus antitest pozitív és MSA negatív betegeink összehasonlítása

Az előző fejezetből kitűnik, hogy betegeink közül 48 betegnél mutattunk ki olyan antitesteket, melyek az irodalom szerint DM-specifikusak. Ebben a csoportban a nő:férfi arány 3:1 volt, az átlagéletkor a betegség kezdetekor 37,81 év volt; ezen első csoportban 31 DM-es, 16 PM-es, és 1 NAM-ás beteg volt. 209 MSA negatív betegünkől képeztem egy számban (48 beteg), korban (átlagéletkor a betegség kezdetekor 38,17 év) és nemben (nő:férfi arány 3:1) illesztett kontrollcsoportot. 30 PM-es és 18 DM-es beteg adatait értékeltem ebben a csoportban. A két csoportot több tekintetben is összehasonlítottam egymással.

A betegség kezdetén mért **MMT értékek** jól jellemzik a myositises beteg izomerejét, azt, hogy mennyire korlátozott mozgásában; így a betegség kezdetének súlyosságáról is felvilágosítást nyújtanak. Hasonlóan fontos szempont, hogy az izomenzimek, azon belül elsősorban a **CK** szérumszintjét kövessük. A DM-specifikus antitesttel rendelkező myositiseselek kezdeti MMT értéke szignifikánsan alacsonyabb volt, mint az MSA negatív csoporté (**6. táblázat**). Ők tehát kezdetben sokkal gyengébbek voltak, mindennapi tevékenységeikben jobban voltak korlátozva. Ennek megfelelően a CK, sőt a többi izoenzim (LDH, GOT, GPT) szérumszintje is szignifikánsan magasabb volt a DM-specifikus antitesttel rendelkezőknél. A kezelés után megállapított MMT értékek esetén már nem volt szignifikáns különbség a két csoport értékei között. A DM-specifikus antitesttel rendelkező csoport esetében ennek megfelelően nagyobb volt az első és utolsó mért MMT érték közötti különbség, bár nem volt szignifikáns.

A ***klinikai tünetek*** közül az izomgyengeség fordult elő leggyakrabban: a kontrollcsoportban 100%-ban, az első csoportban pedig 97,92%-ban; az egyedüli kivételt a juvenilis CADM-es beteg jelentette. Kiemelendő, hogy az izomfájdalom a betegség teljes lefolyása során az MSA negatív csoportban szignifikánsan gyakrabban fordult elő, mint az antitesttel rendelkezőkben. A legtöbb jellegzetes bőrtünet (arcerythema, heliotrop rash, Gottron-papula, periorbitális ödéma, sál-jel) szignifikánsan gyakrabban fordult elő a DM-specifikus antitesttel rendelkezők csoportjában. A Gottron-jel, V-jel és mechanikus kéz esetén nem volt megfigyelhető szignifikáns különbség. Mind az arthralgia, mind a definitív arthritis szignifikánsan gyakrabban jelentkezett a kontrollcsoportban. A belső szervi manifesztációk közül az alveolitis nem, a definitív tüdőfibrózis viszont szignifikánsan gyakrabban volt jelen a DM-specifikus antitesttel rendelkezők körében.

<i>MMT értékek és izomenzimek</i>			
	<i>DM-specifikus antitest pozitív csoport</i>	<i>MSA negatív csoport</i>	<i>P érték</i>
Kezdeti MMT80	41,54±13,87	53,19±12,54	<0,001
Utolsó mért MMT80	64,31±17,58	68,94±13,7	0,173
MMT változás	22,77±18,1	15,75±13,79	0,088
Kezdeti CK	5402,92±10213,48	2086,06±4415,47	0,001
Kezdeti LDH	1539,5±3114,36	644,71±634,6	0,006
Kezdeti GOT	173,35±371,28	56,23±65,32	0,046
Kezdeti GPT	97,75±112,45	52,46±60,8	0,018
<i>Klinikai tünetek</i>			
	<i>DM-specifikus antitest pozitív csoport n=48 (%)</i>	<i>MSA negatív csoport n=48 (%)</i>	<i>P érték</i>
Izomfájdalom	23 (47,92)	33 (68,75)	0,038
Arcerythema	28 (58,33)	18 (37,5)	0,041
Heliotrop rash	25 (52,08)	15 (31,25)	0,038
Gottron-papula	26 (54,17)	16 (33,33)	0,04
Gottron-jel	22 (45,83)	14 (29,17)	0,092
Periorbitális ödéma	11 (22,92)	4 (8,33)	0,049
V-jel	18 (37,5)	10 (20,83)	0,072
Sál-jel	17 (35,42)	7 (14,58)	0,018
Mechanikus kéz	5 (10,42)	6 (12,5)	0,749
Szekunder Raynaud-sz.	16 (33,33)	17 (35,42)	0,83
Calcinosis	3 (6,25)	0	0,242
Cutan fekély	7 (14,58)	0	0,012
Arthritis	9 (18,75)	20 (41,67)	0,014
Arthralgia	25 (52,08)	35 (72,92)	0,035
Dysphagia	21 (43,75)	17 (35,42)	0,404
Alveolitis	9 (18,75)	6 (12,5)	0,399
Fibrózis	8 (16,67)	1 (2,08)	0,031
Szívérintettség	3 (6,25)	3 (6,25)	1
CAM	9 (18,75)	4 (8,33)	0,136

6. táblázat Dermatomyositis-specifikus antitesttel rendelkező myositis-esek és myositis-specifikus antitest negatív betegek összehasonlítása

Külön vizsgálva a **PM-es csoportot (7. táblázat)**, a DM-specifikus antitesttel rendelkezők között 16, a kontrollcsoportban 30 PM-es beteget találtam. Hasonlóan az előző csoportosításhoz, a DM-specifikus antitesttel rendelkező myositiseselek kezdeti MMT értéke itt is szignifikánsan alacsonyabb volt, mint az MSA negatív csoporté. Az utolsó mért MMT értékben itt sem volt különbség, ugyanakkor itt már az MMT változás mértéke is szignifikáns volt. A két csoport közötti különbség a kezdeti CK értékekben is megmutatkozott. A klinikai tünetek közül a tüdőfibrózis a kontrollcsoportban nem fordult elő, míg az antitesttel rendelkezőknél közel 20%-ban jelen volt.

<i>MMT értékek és izoenzimiek</i>			
	<i>DM-specifikus antitest pozitív PM-es csoport</i>	<i>MSA negatív PM-es csoport</i>	<i>P érték</i>
Kezdeti MMT80	43,06±10,8	53,97±12,33	0,004
Utolsó mért MMT80	64,06±15,16	65,37±15,18	0,637
MMT változás	21±14,23	11,4±12,5	0,041
Kezdeti CK	3062,88±3545,54	1755,57±3769,12	0,018
Kezdeti LDH	2036,19±5129,42	561,47±507,31	0,193
Kezdeti GOT	95,25±140,83	53,53±75,62	0,426
Kezdeti GPT	99±111,56	52,43±70,13	0,258
	<i>DM-specifikus antitest pozitív PM-es csoport n=16 (%)</i>	<i>MSA negatív PM-es csoport n=30 (%)</i>	
Fibrózis	3 (18,75)	0	0,037

7. táblázat MMT értékek és izoenzimiek polymyositiseselek esetén

Külön vizsgálva a **DM-es csoportot (8. táblázat)**, a DM-specifikus antitesttel rendelkezők között 31, a kontrollcsoportban 18 DM-es beteget találtam. Hasonlóan az előző csoportosításokhoz, a DM-specifikus antitesttel rendelkező myositiseselek kezdeti MMT értéke itt is szignifikánsan alacsonyabb volt, mint az MSA negatív csoporté. Az előzőektől eltérően ez a szignifikáns különbség az utolsó mért MMT értékek között is megmaradt, ennek megfelelően az MMT változásban nem volt szignifikáns különbség megfigyelhető. A klinikumban az izomfájdalom szignifikánsan gyakoribb volt az MSA negatívak között, továbbá a bőrfekély megjelenésében mutatkozott szignifikáns különbség.

<i>MMT értékek és izomenzimek</i>			
	<i>DM-specifikus antitest pozitív DM-es csoport</i>	<i>MSA negatív DM-es csoport</i>	<i>P érték</i>
Kezdeti MMT80	39,94±14,75	51,89±12,37	0,003
Utolsó mért MMT80	64,26±19,19	74,89±8,12	0,042
MMT változás	24,32±19,87	23±13,061	0,959
Kezdeti CK	6663,52±12348,68	2636,89±5399,4	0,031
Kezdeti LDH	1285,48±1357,04	783,44±801,08	0,13
Kezdeti GOT	216,32±447,94	60,72±44,81	0,340
Kezdeti GPT	97,39±116,55	52,5±42,77	0,097
	<i>DM-specifikus antitest pozitív DM-es csoport n=31 (%)</i>	<i>MSA negatív DM-es csoport n=18 (%)</i>	<i>P érték</i>
Izomfájdalom	13 (41,93)	13 (72,22)	0,041
Bőrfekély	7 (22,58)	0	0,038

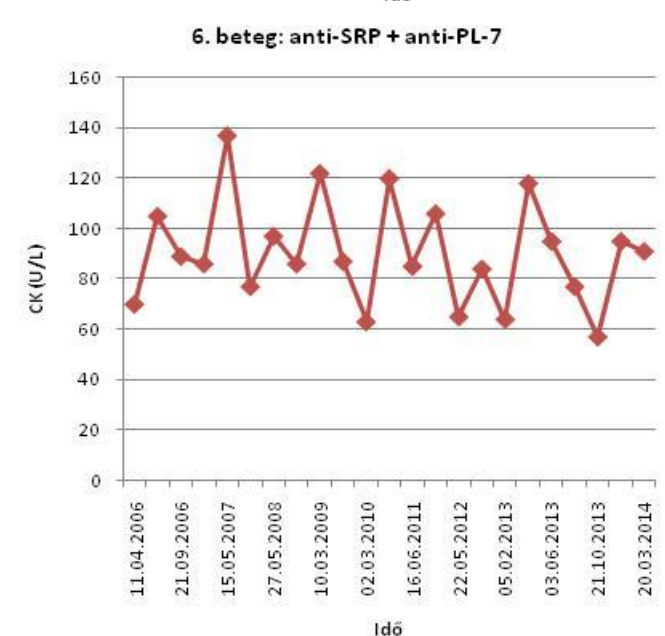
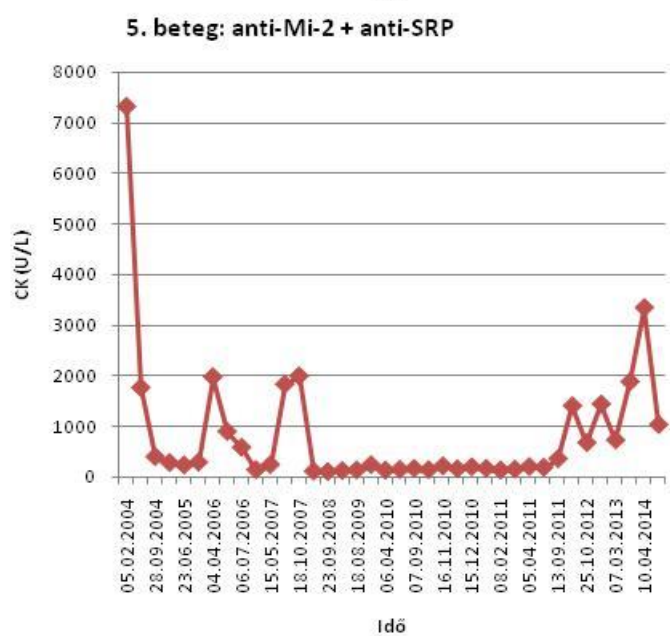
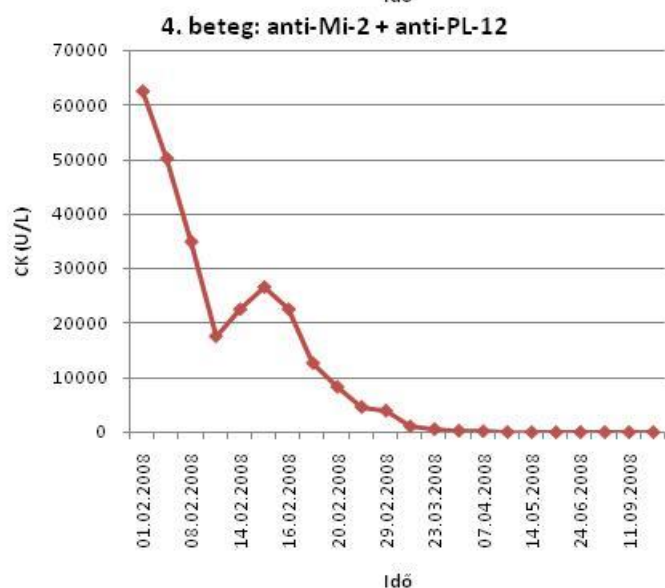
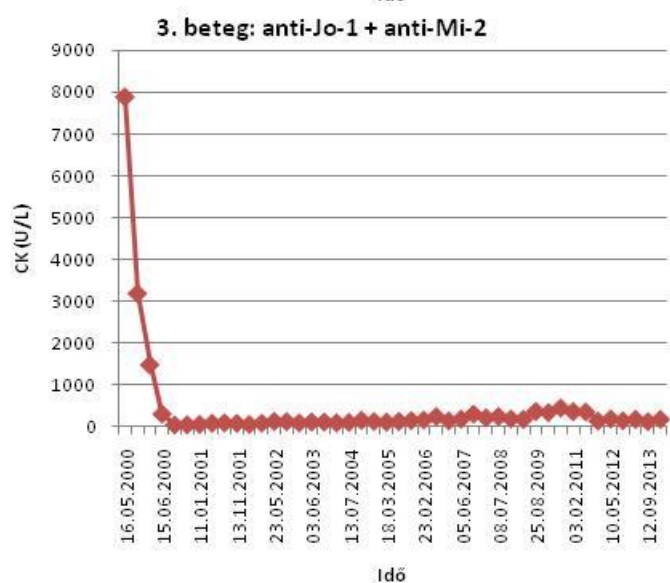
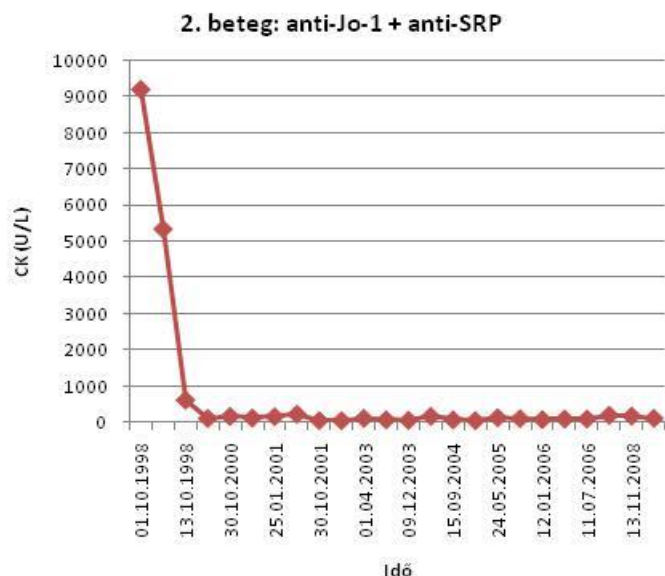
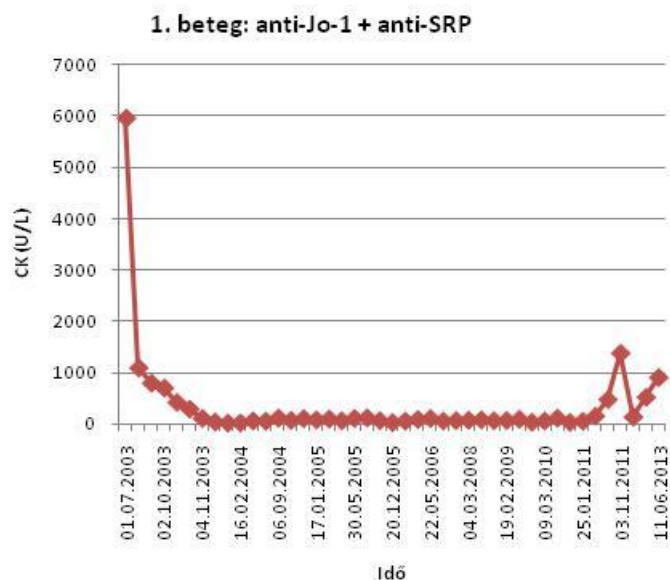
8. táblázat MMT értékek és izomenzimek dermatomyositisek esetén

IV.1.4. Kettős MSA pozitívítású betegeink

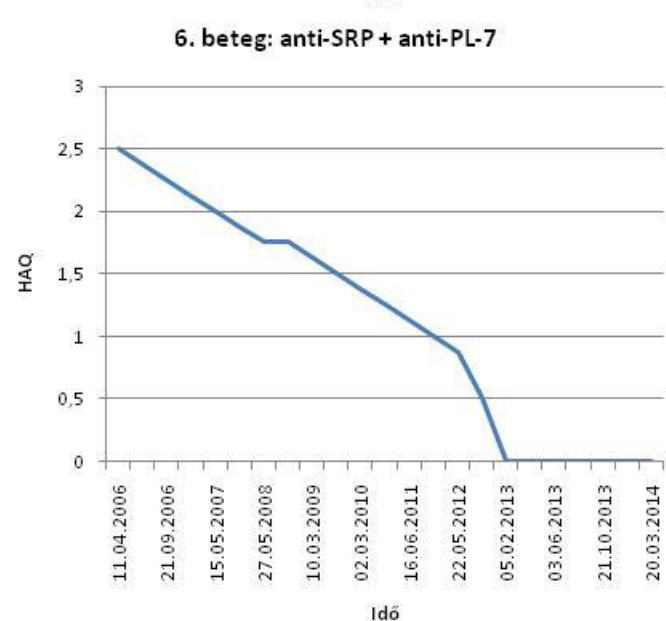
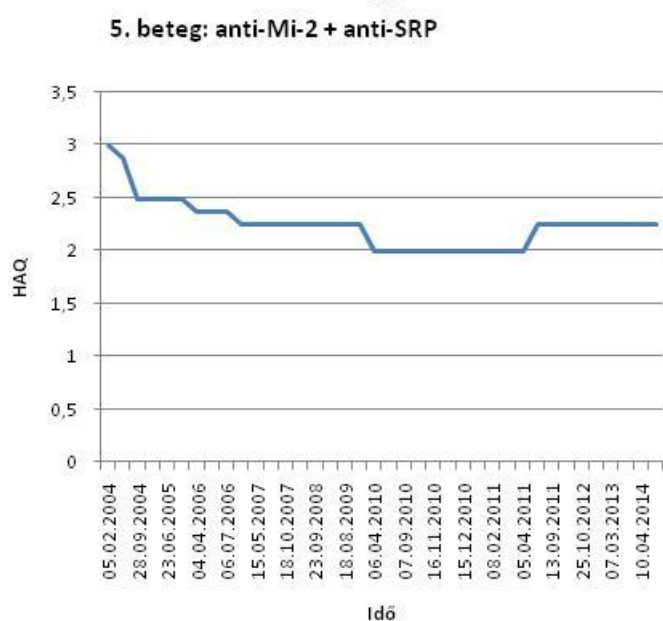
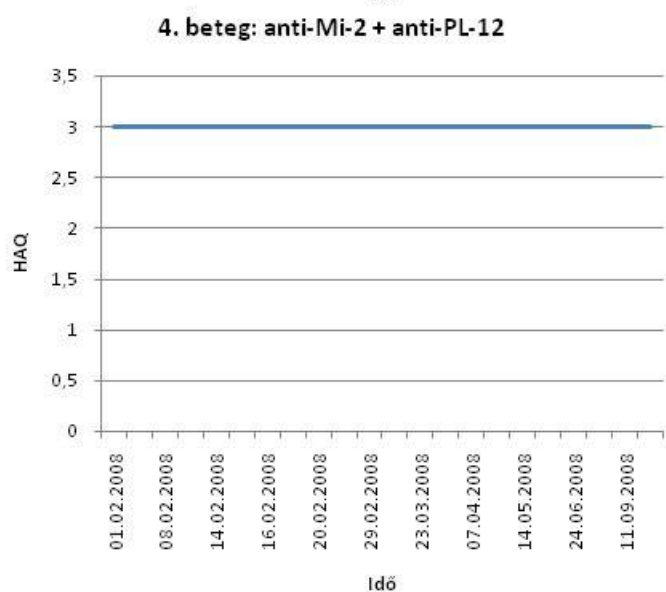
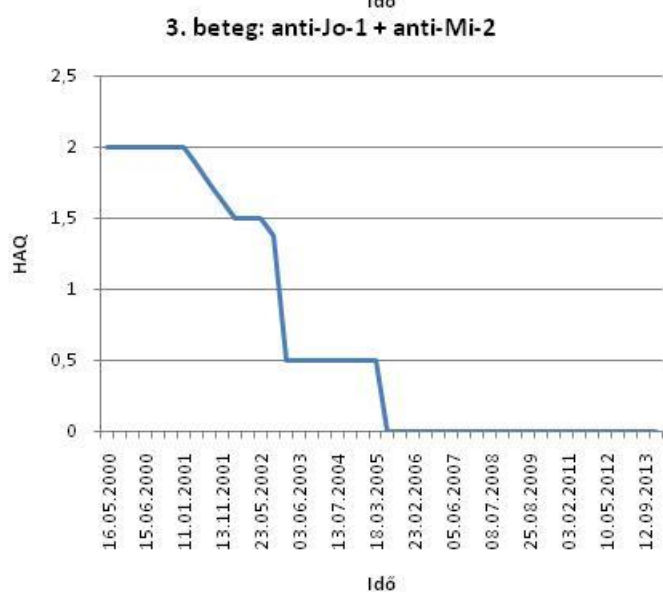
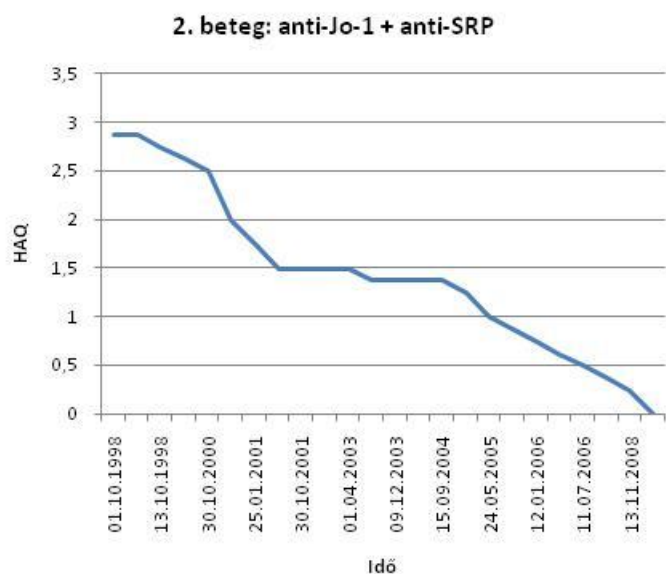
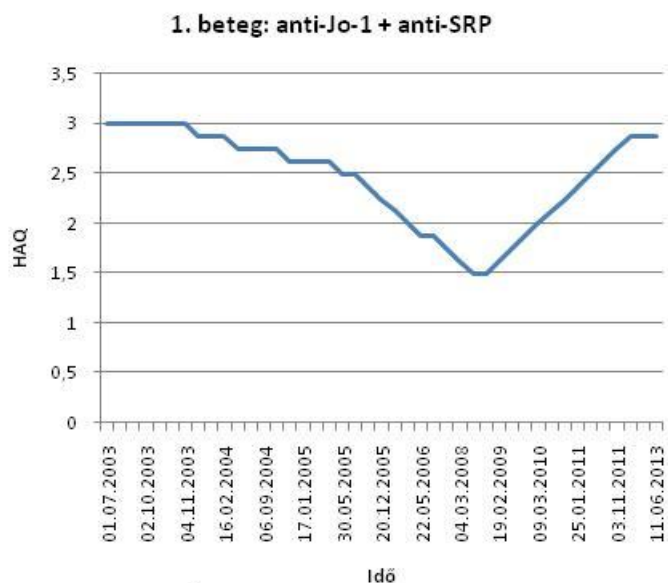
Hat myositises betegünk esetén igazolódott kettős MSA pozitívítás. Ez az összes myositises beteg 1,82%-a, az összes MSA pozitív betegnek pedig 4,96%-a. Két beteg anti-Jo-1 és anti-SRP pozitív volt, további négy betegünkön pedig anti-Jo-1 és anti-Mi-2; anti-Mi-2 és anti-PL-12; anti-Mi-2 és anti-SRP; illetve anti-SRP és anti-PL-7 pozitívítás társulása igazolódott. Hat betegünk legfontosabb klinikai információi a **9. táblázatban** láthatóak. A **7. és 8. ábrán** a hat beteg CK és HAQ értékeinek változását követhetjük az idő függvényében. Mind a táblázatból, mind az ábrából látható, hogy a kettős MSA pozitívítást mutató betegeink klinikai képe rendkívül változatos.

	Életkor a dg-kor; nem	Dg.	Kezdeti CK (U/L)	Antitest pozitivitás és ANA profil	Izomtűnetek	Bőrtűnetek	Extramuszkuláris érintettség	Terápia	Lefolyás
1. beteg	70; nő	PM	5970	Jo-1 + SRP + ANA -	proximális izomgyengeség	-	dysphagia; ILD; Raynaud-jelenség	szteroid; CYC	krónikus
2. beteg	49; nő	DM	9210	Jo-1 + SRP + ANA -	izomgyengeség	sál-jel; V-jel; arcerythema	Raynaud-jelenség; ILD; arthralgia	szteroid; CYC	monofázisos
3. beteg	50; nő	PM	7890	Jo-1 + Mi-2 + ANA -	proximális izomgyengeség, myalgia	-	ILD	szteroid; azathioprine	polifázisos
4. beteg	68; férfi	DM	62550	Mi-2 + PL-12 + ANA +	igen súlyos izomgyengeség, myalgia	heliotrop rash; arcerythema; sál-jel; V-jel	ILD; dysphagia; arthralgia; Raynaud-jelenség	szteroid	monofázisos
5. beteg	37; nő	PM	7320	Mi-2 + SRP + ANA -	súlyos myalgia, proximális izomgyengeség	-	-	szteroid; CysA; CYC; IVIG; MTX	krónikus
6. beteg	43; férfi	PM	70 (normál)	SRP + PL-7 + ANA -	myalgia, proximális izomgyengeség	-	arthralgia; dysphonia	szteroid; MTX	polifázisos

9. táblázat Kettős MSA pozitivitást mutató betegeink jellemzése



7. ábra Kettős MSA pozitivitást mutató betegeink CK szintjének változása az idő függvényében



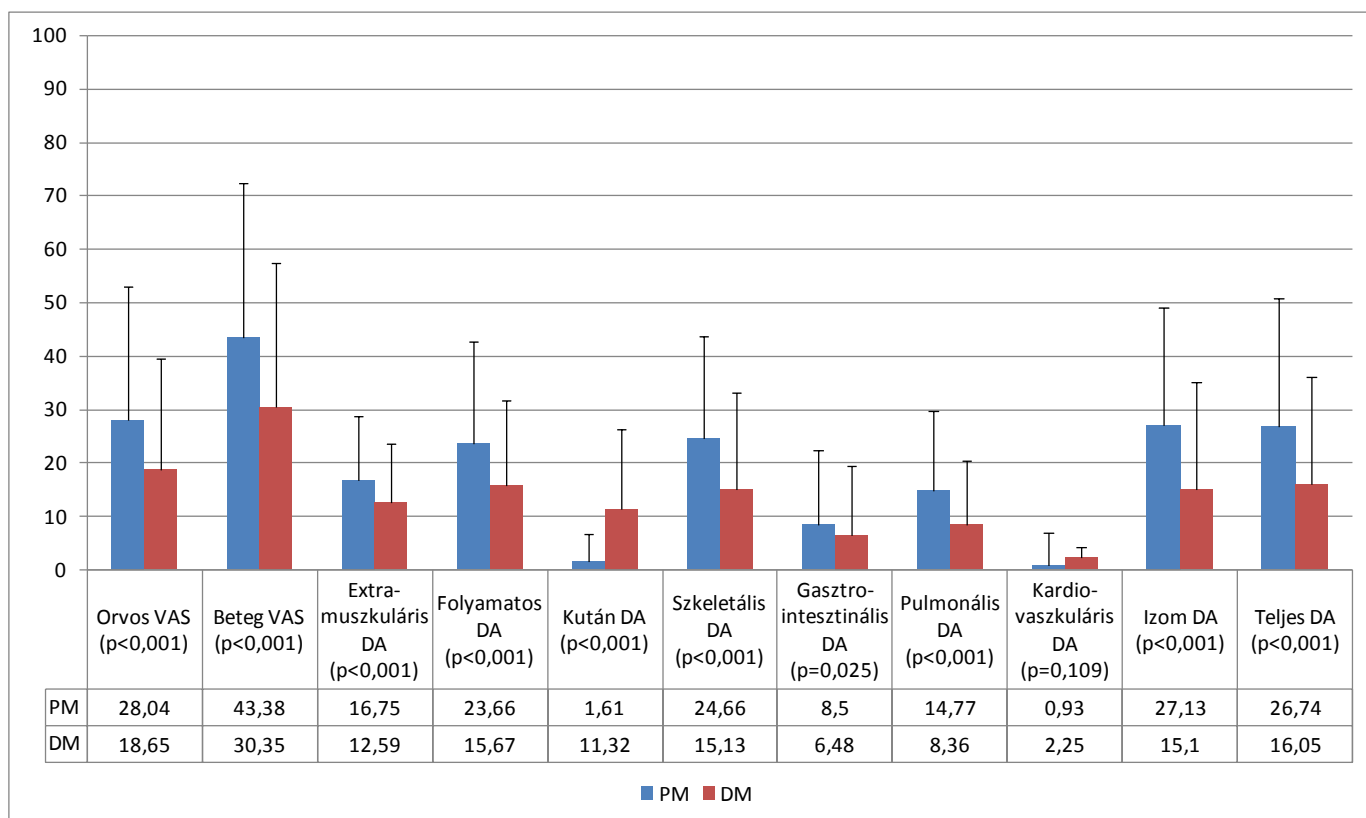
8. ábra Kettős MSA pozitivitást mutató betegeink HAQ értékeinek változása az idő függvényében

IV.2. Betegség-aktivitás vizsgálatok

A vizsgált időszakban (2012. július 31. és 2015. február 1. között) 219 myositises beteget követtem. A 219 beteg adatainak gyűjtése és értékelése összesen 1101 szakrendelési vizit alkalmával történt. Csak olyan betegek kerültek beválogatásra, akik a követési idő alatt legalább három alkalommal részt vettek kontrollvizsgálaton. Az átlagéletkor a betegség kezdetekor 44,93 év volt, a nő:férfi arány 2,98:1. Klinikopathológiailag 107 PM-es (48,86%), 61 DM-es (27,85%), 7 juvenilis myositises (3,2%), 8 NAM-ás (3,65%), 3 IBM-es (1,37%) és 33 OM-es (15,07%) beteget különíthetünk el.

IV.2.1. PM-es és DM-es betegek betegségaktivitási értékei

Először a 107 PM-es és 61 DM-es betegünk esetén hasonlítottam össze a Disease Activity Core Set Measures-szel felmért legfontosabb betegségaktivitási értékeket. Eredményeimet a **9. ábrán** tüntettem fel. Kitűnik, hogy a kardiovaszkuláris betegségaktivitást leszámítva az összes esetben statisztikailag szignifikánsan magasabb értéket kaptam a PM-es betegeknél. Ez vonatkozik a beteg, illetve az orvos által meghatározott vizuális analóg skálás (VAS) értékelésre is. Az egyedüli kivétel ez alól természetesen a bőrtünetek aktivitása, mely DM esetén volt szignifikánsan magasabb.

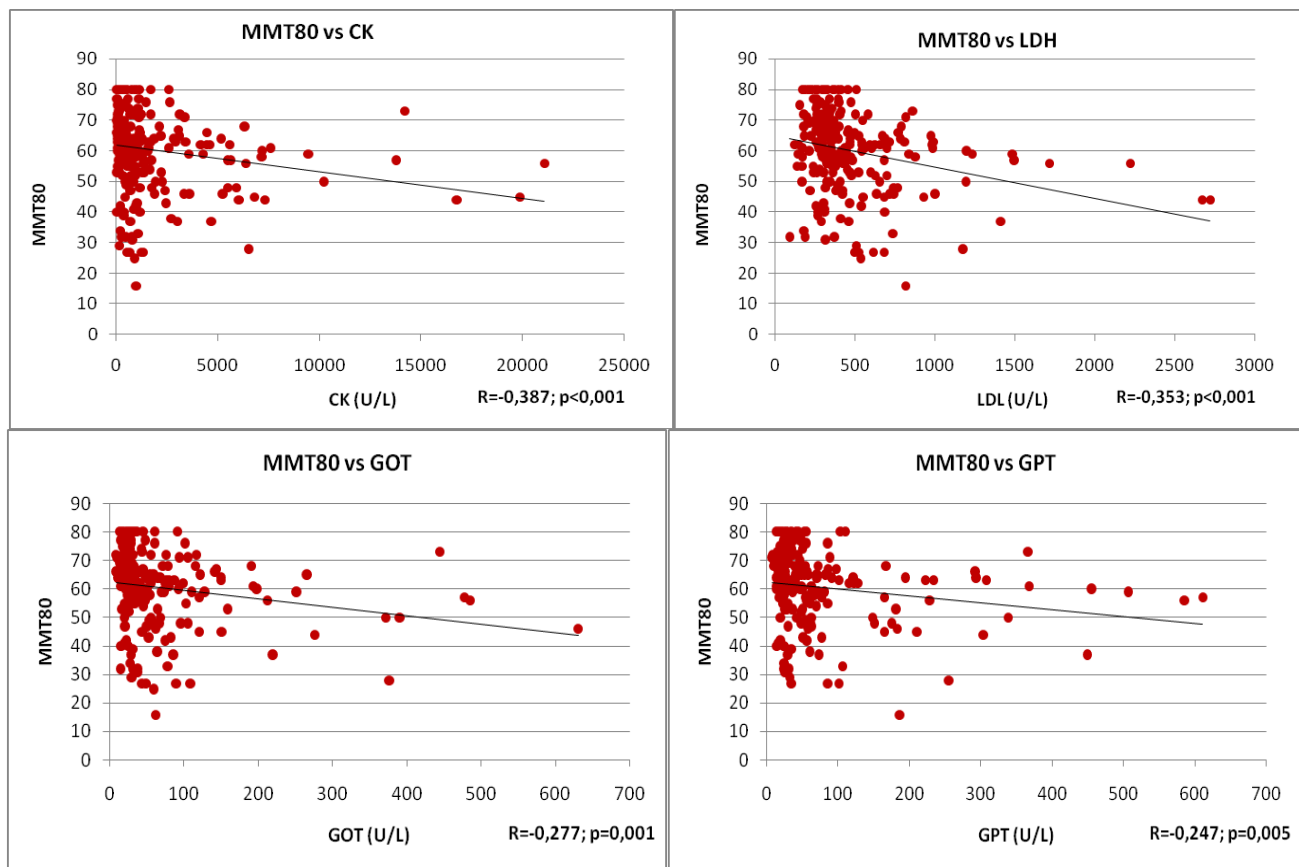


9. ábra A VAS és a betegségaktivitások különbségei poly- és dermatomyositises betegek esetén

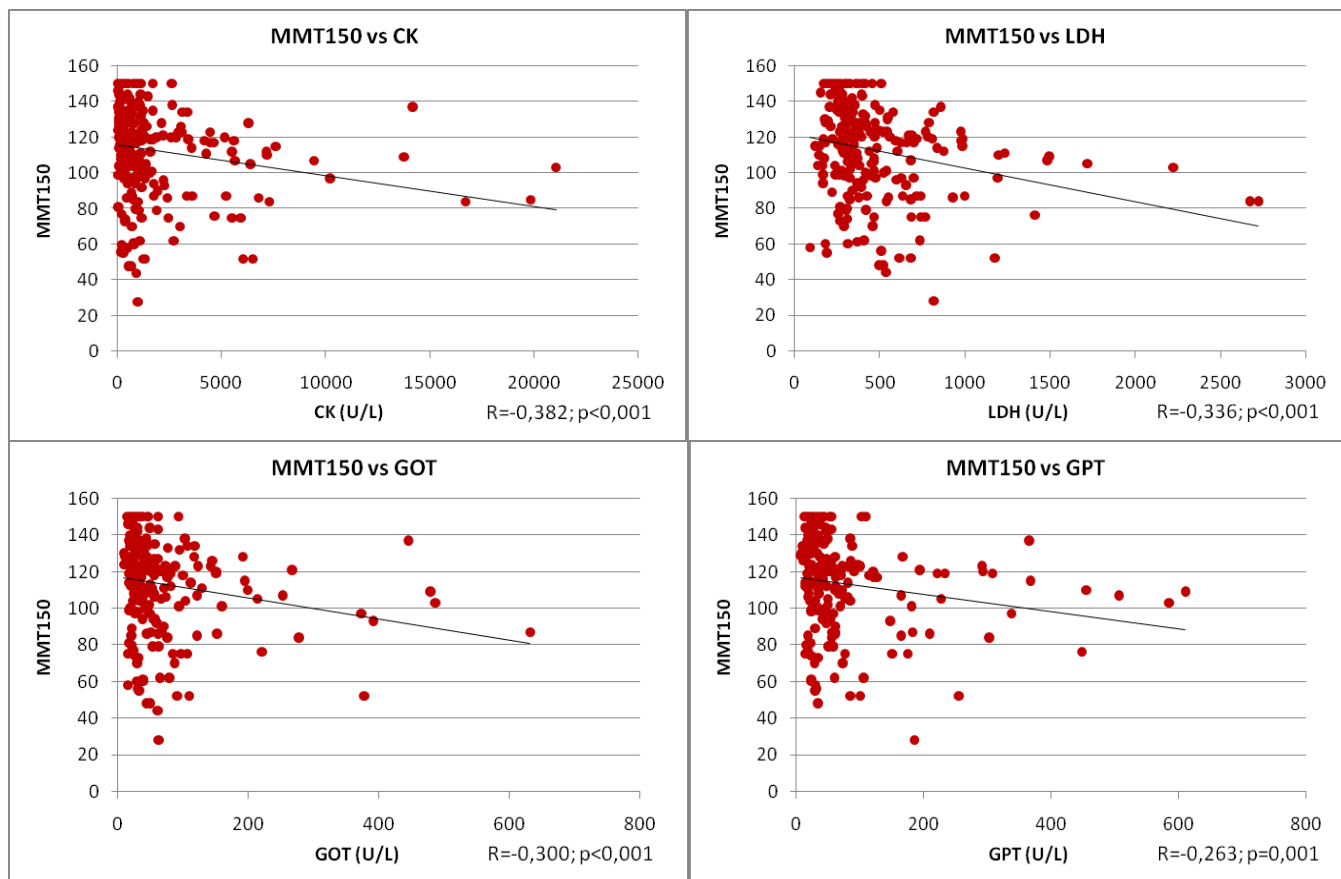
IV.2.2. Aktív betegeink IMACS értékeinek korrelációi

Aktív betegnek tekintettem az olyan beteget, aki a követési idő alatt legalább két alkalommal a myositis klinikai aktivitási jeleit (izomgyengeség, izomfájdalom, bőrtünetek) mutatta és CK enzim szintje is emelkedett volt. Összesen 44 ilyen beteget azonosítottam a követés alatt.

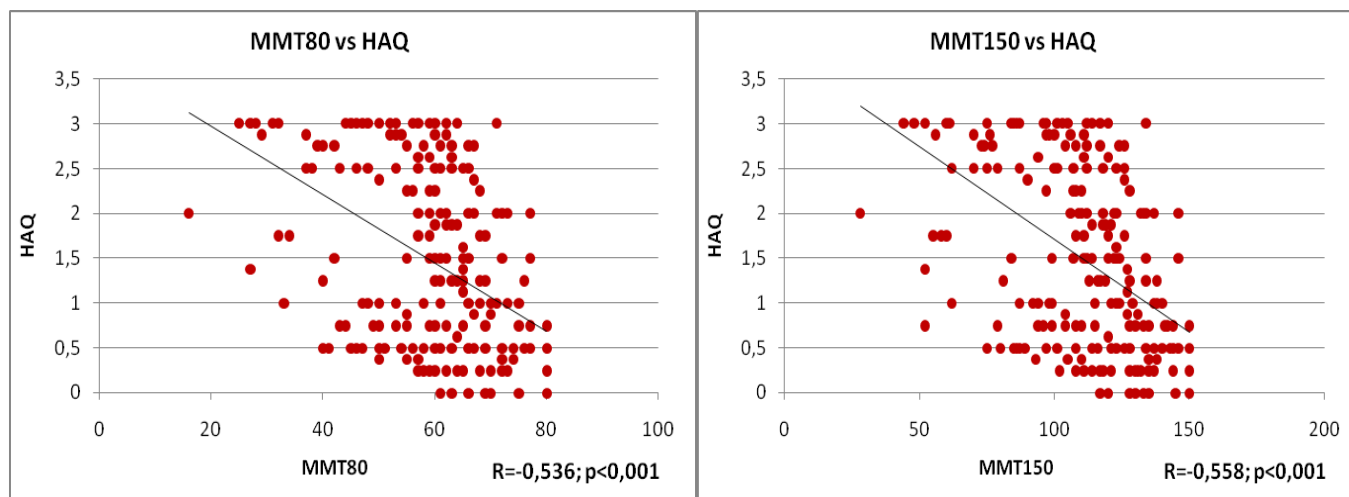
Az általam felmért izomerő értékek (MMT80, MMT150) aktív betegek esetén egyértelmű korrelációt mutattak a HAQ értékekkel és az izomenzim szintekkel. Ez látható az adott korrelációs koefficiens értékekkel az **10-12. ábrákon**.



10. ábra Negatív korreláció az MMT80 értékek és a szérumban lévő izoenzim szintek között aktív myositises betegek esetén

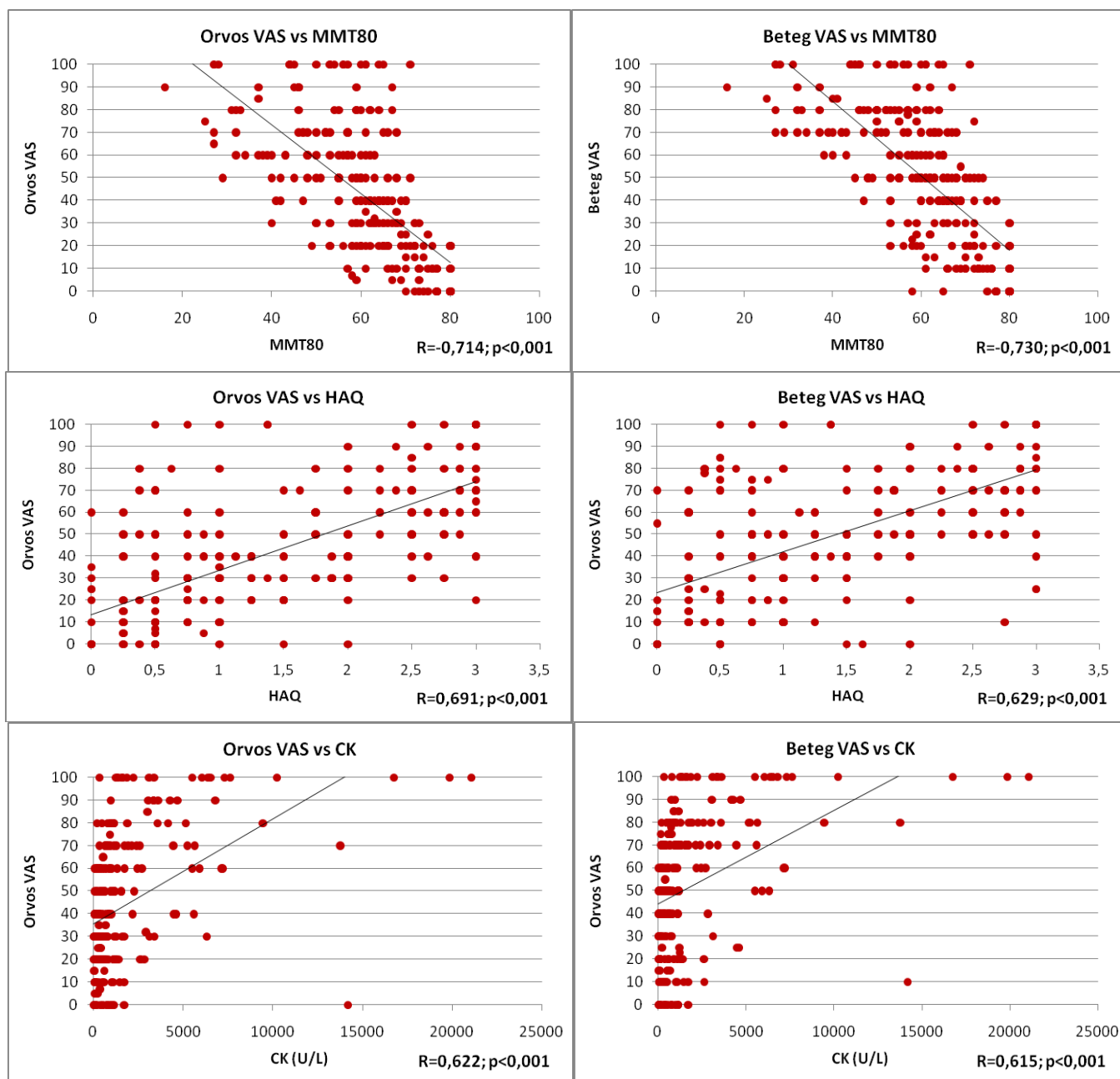


11. ábra Negatív korreláció az MMT150 értékek és a szérumban lévő izoenzim szintek között aktív myositises betegek esetén



12. ábra Negatív korreláció az MMT80/MMT150 értékek és a HAQ értékek között aktív myositises betegek esetén

Az orvos, illetve a beteg által meghatározott betegségaktivitás és a betegség egyéb jellemzői közötti korrelációkat – szintén az aktív myositises betegek esetén - mutatja a **13. ábra**. Jól látható, hogy a VAS értékek az izomerő értékekkel erős negatív korrelációt, a HAQ és CK értékekkel pedig pozitív korrelációt mutattak.



13. ábra Orvos és beteg VAS értékeinek korrelációja a betegség aktivitását jelző markerekkel aktív myositises betegek esetén

IV.3. D-vitamin-receptor génpolimorfizmus vizsgálatok

A betegcsoportban 69 nő és 20 férfi volt, a nő-férfi arány 3,45:1-nek adódott. Az átlagéletkor 52,6 év volt, a legfiatalabb beteg 9, a legidősebb 81 éves volt. A betegek klinikopathológiai csoportosítása az alábbiak szerint alakult: PM, n=46; DM, n=15; JPM/JDM, n=9; OM, n=17 (myositis és RA 10 beteg, myositis és PSS 5 beteg, myositis és kevert kötőszöveti betegség (MCTD) 2 beteg), NAM, n=1; IBM, n=1. A diagnózis felállítása PM és DM esetében a Bohan és Peter szerinti kritériumrendszer alapján történt. A vizsgálatba 93 egészséges, immunosuppresszív kezelésben nem részesülő kontroll személy is bevonásra került (átlagéletkor: 41,2 év; 14-70 éves korig; 52 nő és 41 férfi; nő-férfi arány 1,27:1).

IV.3.1. A genotipizálás eredménye

IV.3.1.1. A VDR génpolimorfizmusok allélfrekvenciájának eloszlása myositises betegekben

A vizsgált négy polimorfizmus allélfrekvenciájának eloszlása összefoglalva megtalálható a **10. táblázatban**. A jellemzők a három fő fenotípus-kategóriának megfelelően is el vannak különítve: 1) PM (egy-egy JPM, IBM, illetve NAM beteggel kiegészítve), 2) DM (8 JDM beteggel kiegészítve), 3) OM.

Nem találtam különbséget az allélfrekvenciák eloszlásában, amikor az összes myositises beteg adatait a kontrollokéval hasonlítottam össze. Különbséget találtam a F és a f allélok gyakoriságában az IIM populáció és a kontroll populáció között, de ez nem volt szignifikáns. Ezen túlmenően akkor sem láttam szignifikáns különbséget, mikor a három fenotípus-kategória adatait egymással összehasonlítva vizsgáltam.

IV.3.1.2. A VDR génpolimorfizmusok genotípusmegoszlása myositises betegekben

Nem találtam szignifikáns különbséget a genotípusok megoszlásában, összehasonlítva az IIM eseteket és az egészséges személyeket (**10. táblázat**). Ugyanilyen eredményre jutottam a PM, DM és OM esetek összehasonlítása során (**10. táblázat**). Az AA genotípus enyhén emelkedett gyakoriságát tapasztaltam az IIM esetekben a kontrollokhoz képest: 37,07% vs. 24,73%. A Aa genotípus frekvenciája kis mértékben csökkent volt a betegekben a kontrollokhoz képest: 39,33% vs. 50,54%. Néhány további, említésre méltó, de szintén nem szignifikáns különbség:

1. a TT genotípus gyakoribb volt a PM-es betegekben, mint a DM-es betegekben (51,02% vs. 34,78%);
2. a Tt genotípus kisebb gyakoriságú volt a PM-es, mint a DM-es betegekben (28,57% vs. 52,18%);
3. a FF genotípus frekvenciája alacsonyabb volt a myositises betegek, mint az egészségesek körében (26,97% vs. 42,25%).

Enzim analízis	IIM (89 beteg)	PM, JPM, IBM, NAM (49 beteg)	DM, JDM (23 beteg)	Overlap (17 beteg)	Kontroll (93 személy)
<u>BsmI</u>					
<u>polimorfizmus</u>					
<i>Genotípusok</i>					
BB	19,1%	18,37%	8,69%	35,3%	15,9%
Bb	39,33%	36,73%	47,83%	35,3%	46,2%
bb	41,57%	44,9%	43,48%	39,4%	37,8%
<i>Allél</i>					
<i>gyakoriság</i>					
B	0,387	0,367	0,326	0,529	0,39
b	0,612	0,633	0,674	0,471	0,61
<u>ApaI</u>					
<u>polimorfizmus</u>					
<i>Genotípusok</i>					
AA	37,07%	34,69%	30,43%	52,94%	24,73%
Aa	39,33%	38,78%	52,17%	23,53%	50,54%
aa	23,6%	26,53%	17,4%	23,53%	24,73%
<i>Allél</i>					
<i>gyakoriság</i>					
A	0,567	0,541	0,565	0,647	0,5
a	0,433	0,459	0,435	0,353	0,5
<u>TaqI</u>					
<u>polimorfizmus</u>					
<i>Genotípusok</i>					
TT	43,82%	51,02%	34,78%	35,3%	40,86%
Tt	37,08%	28,57%	52,18%	41,17%	39,79%
tt	19,1%	20,41%	13,04%	23,53%	19,35%
<i>Allél</i>					
<i>gyakoriság</i>					
T	0,623	0,653	0,609	0,559	0,61
t	0,376	0,347	0,391	0,441	0,39
<u>FokI</u>					
<u>polimorfizmus</u>					
<i>Genotípusok</i>					
FF	26,97%	30,61%	21,74%	23,53%	42,25%
Ff	48,31%	42,86%	52,17%	58,82%	43,66%
ff	24,72%	26,53%	26,09%	17,65%	14,08%
<i>Allél</i>					
<i>gyakoriság</i>					
F	0,511	0,52	0,478	0,529	0,64
f	0,489	0,48	0,522	0,471	0,36

10. táblázat A VDR génpolimorfizmusok genotípusfrekvenciája és allélfrekvenciája myositises betegeinkben és a kontroll populációban

A betegeket a továbbiakban csoportokba osztottam néhány jellemző tulajdonság alapján. Ezek a következők voltak: nem, életkor a betegség kezdetekor, szerológiai

paraméterek (MAA/MSA pozitivitás), osteoporosis jelenléte/hiánya. A prognózis szempontjából fontos klinikai jellemzők (szívérintettség, tüdőérintettség, dysphagia, arthritis/arthralgia) alapján szintén kategorizáltam a betegeket. A VDR génpolimorfizmusok és az előbbieken felsorolt klinikai jellemzők, illetve prognosztikai faktorok között – egy kivétellel – nem találtam szignifikáns statisztikai összefüggést.

Az egyedüli kivételt a nem alapján történő csoportosításnál találtam. A statisztikus t-próba a **11. táblázatban** látható szignifikáns különbségeket jelezte. A BB, Bb és bb genotípusok eloszlása szignifikánsan különbözött ($p < 0,001$) a férfi myositises betegekben a női betegekhez viszonyítva. Hasonló eloszlást találtam a VDR-Taql polimorfizmus esetén is. A TT, Tt és tt genotípusok eloszlása szignifikánsan különbözött ($p = 0,037$) a férfi myositises betegekben a női betegekhez viszonyítva. A következő, alábbiakban felsorolt, statisztikailag szignifikáns különbségeket szintén sikerült kimutatnom (**11. táblázat**).

1. Összehasonlítva a férfi myositises betegeket a teljes kontroll populációval, kimutattam, hogy a BB, Bb és bb genotípusok eloszlása szignifikánsan különbözött ($p = 0,0323$) a férfi IIM-ás betegekben.
2. Szignifikáns különbséget ($p = 0,0176$) mutatott a BB, Bb és bb genotípusok eloszlása a férfi myositises betegekben, a kontroll férfi betegekhez viszonyítva.
3. A FF, Ff és ff genotípusok eloszlását összehasonlítva az MAA pozitív betegek és a kontroll populáció között, szintén szignifikáns eltérést tapasztaltam ($p = 0,0033$).
4. A AA, Aa és aa genotípusok eloszlását vizsgálva a myositises nők és az egészséges nők között, a p érték 0,0398-nak adódott.

Végül, összehasonlítva a AA, Aa és aa genotípusok eloszlását az overlap esetek és a kontrollok között, a p érték nem volt szignifikáns ($p = 0,054$), de az eltérés igen jelentős volt.

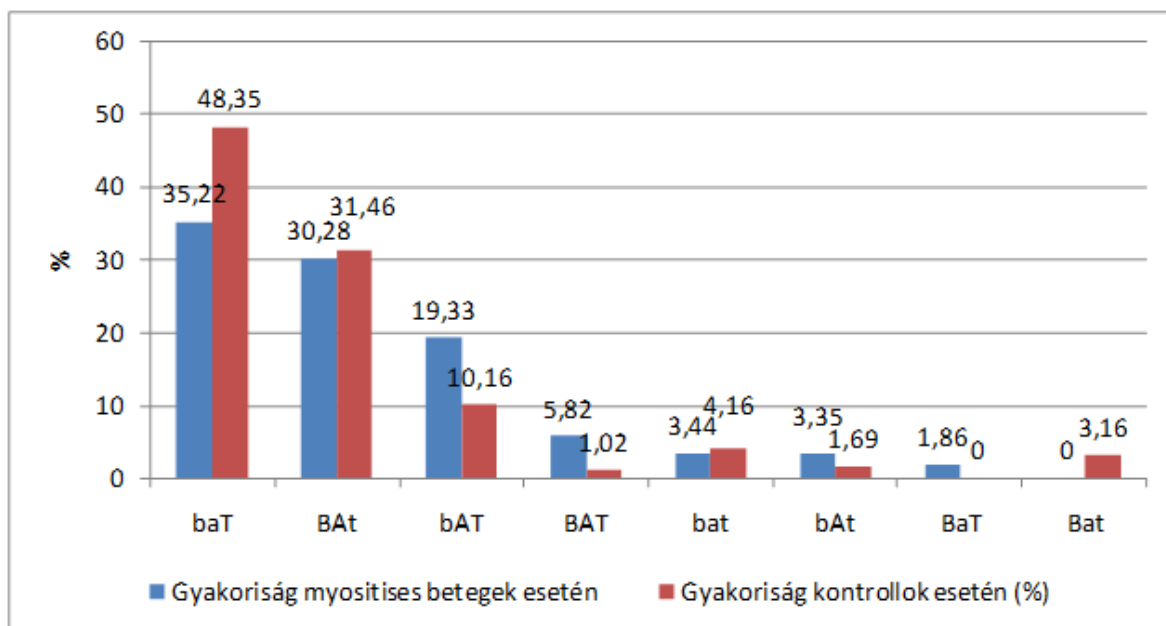
	BB	Bb	bb	
<i>Myositises férfi betegek száma</i>	1	15	4	p<0,001
<i>Myositises nőbetegek száma</i>	16	20	33	
	BB	Bb	bb	
<i>Myositises férfi betegek száma</i>	1	15	4	p=0,0323
<i>Kontroll személyek száma</i>	16	40	37	
	BB	Bb	bb	
<i>Myositises férfi betegek száma</i>	1	15	4	p=0,0176
<i>Kontroll férfiak száma</i>	8	15	18	
	TT	Tt	tt	
<i>Myositises férfi betegek száma</i>	5	12	3	p=0,037
<i>Myositises nőbetegek száma</i>	34	20	15	
	FF	Ff	ff	
<i>MAA pozitív beteg száma</i>	2	14	5	p=0,0033
<i>Kontroll személyek száma</i>	31	33	29	
	AA	Aa	aa	
<i>Myositises nőbetegek száma</i>	28	23	18	p=0,0398
<i>Kontroll nők száma</i>	11	28	13	

11. táblázat Szignifikáns eltéréseket találtam a nemek esetén, továbbá egy szerológiai paramétert vizsgálva a betegek és a kontrollok között

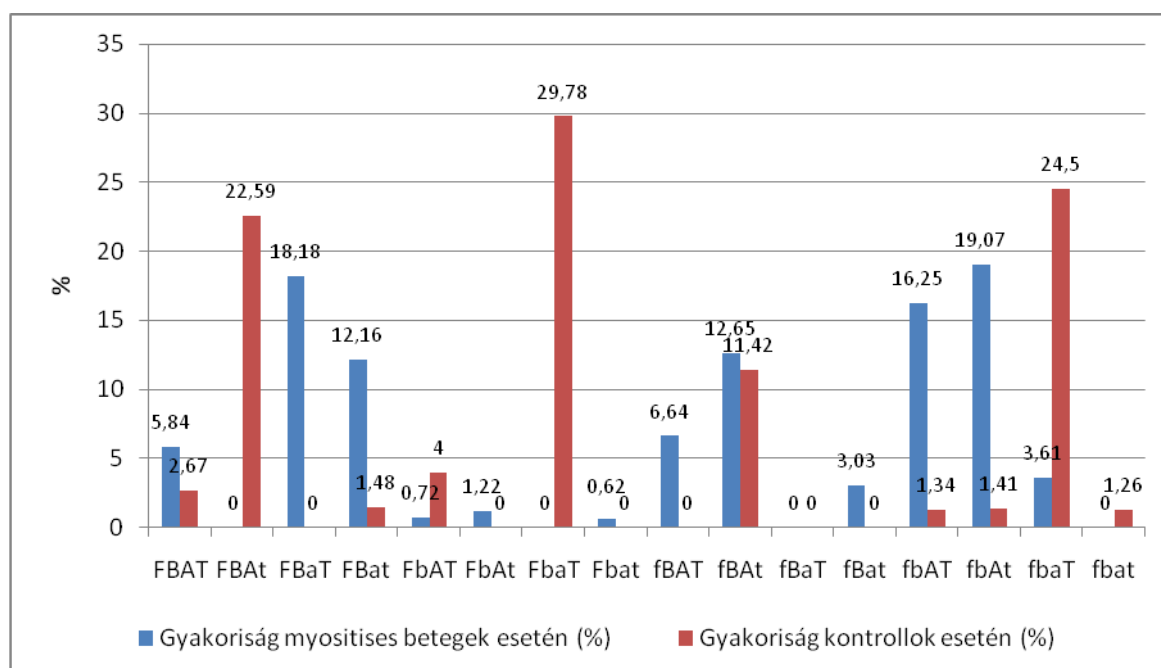
IV.3.2. A VDR génpolimorfizmusok haplotípusainak frekvenciája myositises betegekben és linkage disequilibrium vizsgálat

A haplotípusok értékes adatokat adhatnak olyan esetekben, amikor a genotípusok önmagukban erre alkalmatlanok. A VDR-BsmI, VDR-ApaI és VDR-TaqI polimorfizmusok számított haplotípus frekvenciái a myositiseseekben és a kontrollokban a **14.a, ábrán** láthatóak. A számított haplotípus frekvenciában - **három marker** (VDR-BsmI, VDR-ApaI és VDR-TaqI) esetén - nem volt érdemi különbség a kontroll- és a betegcsoport között. A baT és a BAt haplotípusok voltak a leggyakoribbak mind a betegcsoportban (35,22% illetve 30,28%), mind a kontrollcsoportban (48,35% illetve 31,46%). A bAT haplotípus nem volt olyan gyakori, mint az előző kettő, de ez is gyakori volt mindkét csoportban (betegekben 19,33%, kontrollokban 10,16%). A maradék 5 haplotípus összesített frekvenciája 10% alatt maradt. A Bat nem volt jelen a betegcsoportban, a kontrollcsoportban pedig a BaT haplotípus becsült frekvenciája volt 0%.

A **négy-marker haplotípus allélok** (VDR-FOKI, VDR-BsmI, VDR-ApaI és VDR-TaqI) gyakorisági eloszlása az IIM esetekben és a kontrollokban a **14.a, b, ábrán** látható. A diagram alapján láthatóan különbség van az eloszlásban a myositisések és a kontrollok között. IIM-ás betegekben a leggyakoribb haplotípus a fbAt haplotípus volt (19,07%); ezen haplotípus becsült frekvenciája a kontrollok esetén csak 1,41% volt. A második és harmadik leggyakoribb haplotípusok a betegekben a FBaT és a fbAT haplotípusok voltak (18,18% és 16,25%), ezek becsült frekvenciája a kontroll csoportban mindössze 0%, illetve 1,34% volt. Ki kell emelnünk, hogy eredményeink alapján a leggyakoribb négy-marker haplotípusok az egészséges populációban a következők voltak: FbaT (29,78%), fbaT (24,5%) és FBAt (22,59%). Ezek becsült frekvenciája a betegekben, sorrendben 0%, 3,61% és 0%.

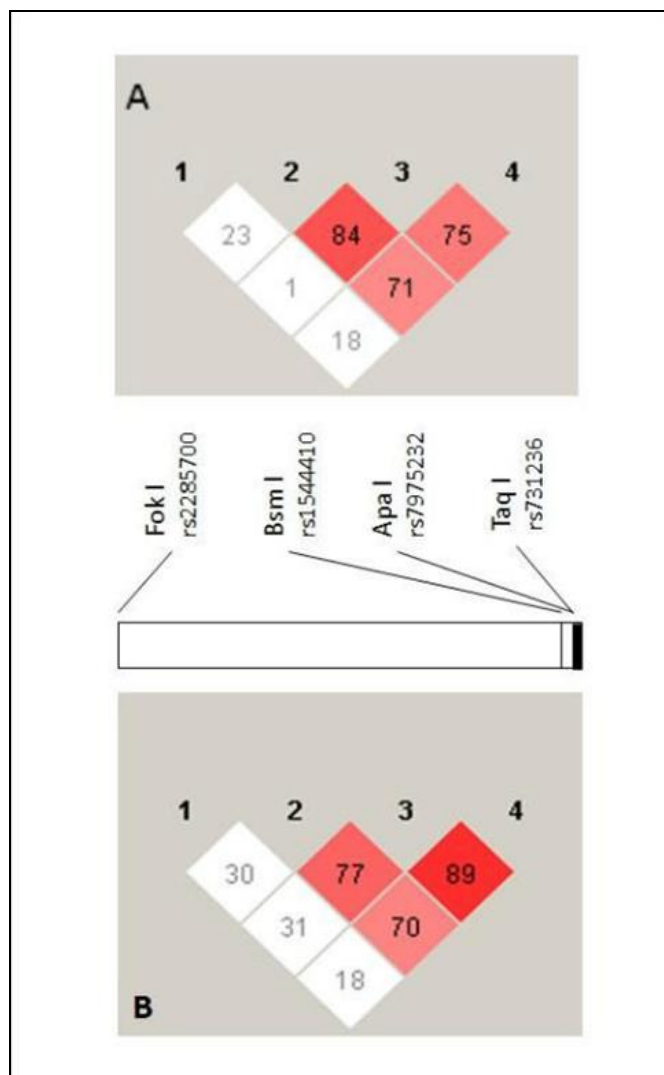


14.a, ábra Haplotípus analízis
három marker esetén



14.b, ábra Haplotípus analízis
négy marker esetén

Kapcsoltsági kiegyensúlyozatlanságról (más néven linkage disequilibrium, LD) beszélünk, ha a közeli polimorfizmusok alléljai kapcsolatban állnak egymással; azaz két allél gyakrabban fordul elő együtt, mint az a véletlenszerű eloszlás alapján várható lenne. Az LD analízis eredménye a **15. ábrán** látható. A **kontroll csoportban** igen erős LD ($r^2 > .8$) volt az ApaI és a TaqI polimorfizmusok között, erős LD (r^2 .67 és .7 között) a BsmI és ApaI, továbbá a BsmI és TaqI polimorfizmusok között, nagyon gyenge LD ($r^2 < .3$) a FokI és a többi polimorfizmus között. A **betegcsoportban** nagyon erős LD-t találtunk a BsmI és ApaI között, közepes LD-t a TaqI és az ApaI, továbbá a TaqI és a BsmI között. LD nem volt kimutatható a FokI és a többi polimorfizmus között.



15. ábra Az LD analízis eredménye. A sötét négyzetek színének intenzitása jelzi az LD erősségét (A: betegek, B: kontrollok)

V. MEGBESZÉLÉS

V.1. Antitestvizsgálatok

V.1.1. Klinikopathológiai és klinikuszerológiai klasszifikáció

Brouwer tanulmánya (91) a PM gyakoriságát 47,48%-ban, a DM gyakoriságát 43,4%-ban határozta meg. Ezek az adatok 330 betegből álló myositises populációnkban PM esetén 51,81%, DM esetén 22,73% voltak. Az OM-ek gyakoriságát nem sok forrás vizsgálta, egy tanulmány [139] szerint gyakoriságuk 14% (nálunk 11,51%). Egy tanulmány [140] 9% és 15% között írta le a CAM gyakoriságát, nálunk ez az arány 6,67% volt. Szövettanilag igazolt NAM mindössze 3 esetben volt jelen, ami sokkal kevesebb, mint az irodalmi adatok [98]. Két IBM esetünk volt, az IBM valódi gyakoriságáról nem állnak rendelkezésre irodalmi adatok. Egyes tanulmányok a CADM gyakoriságát 20%-nak mondják DM-en belül [141], bár kevés irodalmi adat áll rendelkezésre; a mi vizsgált populációnkban egy esetben fordult elő.

Egy 11 európai ország 417 myositises betegének szerológiai adatait feldolgozó tanulmány [91] szerint a myositises betegek 38%-a rendelkezik MSA antitesttel. Ez a mi esetünkben 330 betegből 121 MSA pozitív beteget jelentett, ez az összes beteg 36,67%-a. Eredményeink tehát megerősítik az irodalmi adatokat. Korábbi táblázatomban feltüntettem a legfontosabb antitestek gyakorisági mutatóit is [88, 89]. Ennek alapján az anti-szintetáz antitestek gyakorisága a következő: anti-Jo-1 15-20%, anti-PL-5 <5%, anti-PL-12 <5%. Nálunk az anti-Jo-1 gyakorisága az összes myositises betegre vonatkoztatva 15,45%, anti-PL-7 esetén 1,21%, anti-PL-12 esetén 0,3%; adataink itt is megfelelnek az irodalmi adatoknak. Anti-Mi-2 esetén az irodalom kevesebb, mint 10%-ot említ, nálunk 8,48% volt az arány. A klasszikus antitesteknél eltérést egyedül az anti-SRP esetén találtam; 14 esetünk az összes beteg 4,24%-a, de ez sem tér el lényegesen az irodalmi adatoktól (5-10% között).

V.1.2. DM-specifikus antitest pozitív betegeink gyakorisági adatainak és klinikai jellemzőinek összehasonlítása az irodalmi adatokkal

V.1.2.1. Anti-Mi-2 pozitivitás

A legtöbb tanulmány azt mutatja, hogy az anti-Mi-2 pozitivitás elsősorban DM-szel társul [142]. Egy brazil munkacsoport 222 IIM-ás beteg klinikai adatait elemezte. Az anti-Mi-2 autoantitest szignifikánsan gyakrabban fordult elő DM-es betegeknél, mint PM-es betegeknél. Az eredmények azt mutatták, hogy az anti-Mi-2 pozitivitás a bőrtünetek közül

elsősorban fotoszenzitivitással és a nyaki területek erythemájával járt együtt. Az anti-Mi-2 pozitívitas csökkent ILD kockázattal járt, és a prognózis jó volt [143]. Egy amerikai kohort a következő karakterisztikus, az anti-Mi-2 pozitív betegek jellemző sajátosságokra hívta fel a figyelmet: a tipikus bőrtünetek, az izoenzimok szérumszintjének emelkedése, kisebb mortalitás és nagyobb gyakoriság a spanyol ajkúak körében [144]. Egy mexikói munkacsoport hasonló megállapítást tett: az anti-Mi-2 pozitívitas gyakori a mexikói DM-esek körében [145]. Japán anti-Mi-2 pozitív myositisekben is a DM túlsúlyát írták le. Eredményeik szerint nem volt kapcsolat az anti-Mi-2 pozitívitas és a daganatok, illetve az ILD kialakulása között [146]. Egy dél-európai betegeken végzett tanulmányban az anti-Mi-2 pozitívitas csak DM-ben volt jelen [147]. Van ugyanakkor olyan tanulmány is, mely szerint az anti-Mi-2 pozitív betegek nem alkotnak külön alcsoportot a myositises populáción belül [148]. Mint az eredményeiből kitűnik, vizsgálatom az utóbbi adatokat tudja megerősíteni. 28 anti-Mi-2 pozitív betegünk közül 14 DM-es és szintén 14 PM-es beteg volt. PM-es betegeink 8,19%-a, DM-es betegeink 13,33%-a volt anti-Mi-2 pozitív. Betegeink körében tehát az anti-Mi-2 antitest nem volt DM-specifikus. A **12. táblázatban** az előbbi munkacsoportok gyakorisági eredményeit hasonlítom össze saját adataimmal.

	Cruellas et al. [143]	Rider et al. [144]	Petri et al. [145]	Hamaguchi et al. [146]	Selva-O'Callaghan et al. [147]	Saját eredmények
IIM	18/222 (8,1%)	-	33/95 (34,74%)	-	6/88 (6,82%)	28/330 (8,48%)
PM	3/95 (3,16%)	-	3/29 (10,34%)	-	0/27 (0%)	14/171 (8,19%)
DM	15/127 (11,81%)	-	28/61 (45,9%)	9/376 (2,4%)	6/59 (10,17%)	10/75 (13,33%)
JIIM	-	11/374 (2,94%)	-	-	-	4/18 (22,22%)
JDM	-	10/320 (3,13%)	2/5 (40%)	-	-	4/15 (26,67%)
JPM	-	0/23 (0%)	-	-	-	0/3 (0%)
JOM	-	1/31 (3,26%)	-	-	-	-
IBM	-	-	-	-	0/2 (0%)	0/2 (0%)

12. táblázat Anti-Mi-2 pozitívitas gyakorisága a myositis egyes alcsoportjaiban; a szakirodalom adatai és saját eredményeim

Eredményeim alapján a DM-es anti-Mi-2 pozitív betegek valóban klasszikus bőrtünetekkel rendelkeztek. A táblázatból látható, hogy míg más munkacsoportok eredményei alapján PM-es betegekben – egy kis esetszámú PM-es populáció kivételével – anti-Mi-2 pozitivitás ritkán fordul elő, nálunk 14 betegben is detektálható volt (8,19%). Az anti-Mi-2 pozitív betegekben – a tankönyvi és irodalmi adatoknak megfelelően – belszervi manifesztációk igen ritkán fordultak elő. Az ILD vonatkozásában ezt Cruellas és munkatársai, valamint Hamaguchi és munkacsoportja is kimutatta. Egyedüli kivétel a mi anti-Mi-2 betegeinknél a dysphagia, mely a betegek 39,29%-ában volt diagnosztizálható és DM-ben szignifikánsan gyakrabban fordult elő, mint PM-ben. Tankönyvi adatok szerint arthritis, arthralgia, mechanikus kéz és Raynaud-jelenség relatív ritkán fordulnak elő. Ezt az arthritis, illetve a mechanikus kéz tekintetében munkám is megerősíti. Arthralgia és szekunder Raynaud-szindróma azonban a betegek 57,14%-ában, illetve 39,29%-ában kimutatható volt. Rider és munkatársai külön kiemelik az anti-Mi-2 pozitivitásban a myositis miatti alacsony mortalitási mutatót. A mi betegeink esetében az anti-Mi-2 pozitív myositises betegek halálozása magas volt, de a hat elhunyt betegből csak egy beteg halálozása köthető közvetlenül a myositishez. Három esetben a daganattal-asszociált myositises betegek a daganat következtében hunytak el; két beteg daganatban hunyt el, de ezek nem voltak CAM esetek, mert nem három éven belül jelentkezett a tumoros megbetegedés; egy esetben az igen súlyos, fulmináns lefolyású DM volt a halál oka.

Fontos kiemelnünk az anti-Mi-2 pozitív juvenilis myositises eseteket is, hiszen ez az antitest az egyik leggyakoribb a gyermekkori gyulladásos izombetegségekből. Az anti-Mi-2 mind a négy esetben DM-es gyermek esetén volt kimutatható. A gyermekeknél magas arányban fordultak elő a DM-es bőrtünetek, közülük a három leggyakoribb az arcerythema, a Gottron-papula és a V-jel voltak. Rider és munkatársai idézett munkájukban a gyermekkori anti-Mi-2 pozitív eseteknél kiemelik a nálunk is megfigyelhető bőrtüneteket és alacsony mortalitást. Mindenképpen érdemes figyelni azonban arra, hogy 430 juvenilis myositises beteg szerológiai adatait feldolgozva az ő esetükben a leggyakoribb MSA az anti-TIF1 γ volt (32%), a második az NXP2 (20%), míg a klasszikus anti-Jo-1, anti-Mi-2, anti-SRP összesen is csak mintegy 10%-ot alkottak. Nálunk összesen 18 juvenilis myositis került diagnosztizálásra. Az előző példával összehasonlítva ezek 22,22%-a anti-Mi-2 pozitív volt (4 beteg), 22,22%-a TIF1 γ pozitív volt (4 beteg), 55,56%-a pedig autoantitest negatív volt (10 beteg). Továbbá az anti-TIF1 γ pozitív csoportban volt még egy juvenilis eset (juvenilis CADM). Az irodalmi eredményekkel összhangban az én eredményeim is mutatják, hogy ezek az új antitestek, különösen az anti-TIF1 γ jelentősek gyermekkori myositisben. Ennek alapján a korábbi

tankönyvi adatokat – a juvenilis esetek antitestjeit illetően – mindenképpen újra kell értékelnünk. Célszerű lenne szűrni nemcsak a felnőtt, hanem a juvenilis eseteket is ezekre az újonnan azonosított antitestekre, ez azonban az alkalmazott immunprecipitációs vizsgálatok rendkívüli költségigénye miatt hazánkban nem elérhető.

V.1.2.2. Anti-TIF1 γ pozitivitás

Az anti-TIF1 γ valódi DM-specifikus antitestnek bizonyult, mindössze egy PM-es fordult elő. A gyakorisági táblázatból látszik, hogy anyagunkban a teljes myositises populációt tekintve kisebb volt az anti-TIF1 γ pozitív betegek aránya, mint ahogyan az az irodalomban szerepel. A DM-esek körében is alatta marad az irodalomban megfigyelt százalékos értékeknek a 8%-os eredmény (**13. táblázat**). A juvenilis DM-es esetben viszont megfelel a kapott eredmény az irodalminak. Több esettanulmány kiemeli, hogy felnőttek esetén a daganattal való társulás egyértelműen kimutatható anti-TIF1 γ pozitivitásban [152, 153, 154, 155]. Az összesen 22 CAM-es esetből kettő volt anti-TIF1 γ pozitív, ez alacsonyabb az irodalmi adatoknál. Az izomgyengeség mellett a DM-re jellemző bőrtünetek domináltak mind a felnőtt, mind a juvenilis anti-TIF1 γ pozitív betegeknél. Belső szervi tünetek ritkán fordultak elő. Bár az irodalom szerint az anti-TIF1 γ védőfaktor a calcinosis szempontjából gyermekkorban, és elsősorban anti-NXP2 pozitivitás esetén fordul elő, a négy JDM-es anti-TIF1 γ pozitív betegnél két esetben is jelen volt a calcinosis.

	Targoff, 2006 [149]	Kaji, 2007 [150]	Gunawardena, 2008 [151]	Ohashi, 2011 [152]	Hoshino, 2010 [153]	Saját eredmények
IIM	51/244 (20,9%)	-	-	-	-	12/330 (3,64%)
PM	0/48 (0%)	0/9 (0%)	0/25 (0%)	-	-	1/171 (0,58%)
DM	8/39 (20,51%)	7/52 (13,46%)	6/20 (30%)	-	-	6/75 (8%)
JDM	30/103 (29,17%)	-	27/116 (23,28%)	-	12/82 (14,63%)	4/15 (26,67%)
CAM	6/8 (75%)	5/7 (71,43%)	-	4/5 (80%)	7/12 (58,33%)	2/22 (9,09)

13. táblázat Anti-TIF1 γ pozitivitás gyakorisága a myositis egyes alcsoportjaiban; a szakirodalom adatai és saját eredményeim

V.1.2.3. Anti-NXP2 pozitivitás

Igen kevés, mindössze négy beteg mutatott anti-NXP2 pozitivitást, kettő közülük DM-es, egy NAM-ás és egy PM-es volt, mindannyian felnőtt betegek voltak. Súlyos bőrtünettel jellemezhető a két DM-es beteg, de enyhe bőrtünetei a NAM-ás betegnek is voltak, itt a szövettani vizsgálat igazolta egyértelműen a NAM-át. Érdekesség, hogy egyik fiatal beteg esetében a későbbiekben colitis ulcerosa alakult ki; ez szintén a myositis ritka, gasztrointesztinális komplikációja lehet [156, 157]. Az irodalmi adatokkal való összehasonlítás a **14. táblázatban** látható. A négy beteg adatai alapján kijelenthető, hogy a teljes myositises populációban ritkábban fordul elő az antitest, ez igaz a DM-es és a PM-es betegekre is, gyermekkori eset pedig nem fordult elő. Igaz, hogy a CAM-ás esetek mindössze 9,09%-a (2/22) lett anti-NXP2 pozitív, de ez a négy anti-NXP2 pozitív beteg 50%-a. Az anti-TIF1 γ és anti-NXP2 pozitív CAM-ás betegeink az összes CAM esetünk 18,18%-át adták. Ez is azt mutatja, hogy az anti-TIF1 γ és anti-NXP2 pozitív betegeket célszerű lenne szűrni daganat irányában. Az anti-Mi-2, anti-TIF1 γ és anti-NXP pozitív CAM-ás betegeknél egy AML eset kivételével mindig solid tumoros esetek kerültek diagnosztizálásra. Mindhárom esetben előfordult ovarium adenocarcinoma.

	Ichimura, 2012 [158]	Ceribelli, 2012 [159]	Gunawardena, 2009 [160]	Espada, 2009 [161]	Saját eredmények
IIM	8/507 (1,58%)	10/58 (17,24%)	-	-	4/330 (1,21%)
PM	1/62 (1,61%)	2/25 (8%)	-	-	1/171 (0,58%)
DM	7/445 (1,57%)	8/27 (29,63%)	-	-	2/75 (2,67%)
JDM	2/11 (18,18%)	-	37/162 (22,84%)	16/64 (25%)	0/15 (0%)
CAM	3/8 (37,5%)	-	-	-	2/22 (9,09%)

14. táblázat Anti-NXP2 pozitivitás gyakorisága a myositis egyes alcsoportjaiban; a szakirodalom adatai és saját eredményeim

V.1.2.4. Anti-SAE pozitivitás

Összevont az irodalmi adatokkal, hogy igen súlyos, akut kezdet, továbbá súlyos bőrtünetek jelentkezése után jelentek meg az izomtünetek, majd szépen rendeződött betegeink állapota. Kiemelendő a dysphagia 100%-os megjelenése. Saját eredményeink irodalmi adatokkal való összehasonlítása a **15. táblázatban** látható.

	Betteridge, 2009 [162]	Betteridge, 2007 [163]	Tarricone, 2012 [164]	Muro, 2013 [165]	Saját eredmények
IIM	11/266 (4,14%)	-	5/130 (3,85%)	-	4/330 (1,21%)
DM	11/138 (8%)	2/20 (10%)	5/75 (6,67%)	2/110 (1,82%)	4/75 (5,33%)
JDM	0/128 (0%)	-	0/12 (0%)	0/13 (0%)	0/15 (0%)
CAM	-	0/2 (0%)	-	-	0/22 (0%)

15. táblázat Anti-SAE pozitivitás gyakorisága a myositis egyes alcsoportjaiban; a szakirodalom adatai és saját eredményeim

V.1.3. DM-specifikus antitest pozitív és MSA negatív betegek összehasonlítása

Az anti-Mi-2 esetében régóta ismert a többnyire akut kezdet, erős bőrtünetekkel és izomgyengeséggel [11]. Hasonlóan erős bőrtüneteket és súlyos kezdetet írtak le a vizsgált antitestek közül az anti-SAE esetén is [166]. Vizsgálatomban megfigyeltem továbbá, hogy anti-SAE pozitivitás esetén betegek súlyos kezdeti izomgyengesége néhány héttel a bőrtünetek után jelentkezett. Az anti-TIF1 γ és anti-NXP2 esetén hasonló, a betegség kezdetére vonatkozó adatok nem állnak rendelkezésre a szakirodalomban.

Esetünkben a vizsgált négy antitest valamelyikével rendelkező betegek MMT értéke alacsonyabb volt, továbbá izomenzim értékei szignifikánsan magasabbak voltak; ez súlyosabb kezdetet jelez, mint az antitesttel nem rendelkezők esetén. Ugyancsak ismert, hogy az anti-Mi-2 és az anti-SAE a kezdeti súlyos bőr- és izomtünetek után terápiára jól reagál. 48 DM-specifikus antitesttel rendelkező beteg adatait elemezve megállapítottam, hogy a kezelés után az izomerőben mért különbségek eltűntek, szignifikáns különbség nem volt a két csoport között. Megjegyzendő, hogy a kezdeti izomfájdalom éppen az izomgyengeséggel ellentétesen

jelentkezett: a kontrollcsoportban volt gyakoribb (közel 70%), ami szignifikáns eltérést eredményezett a két csoport között. A legtöbb bőrtünet esetén szignifikáns eltérés mutatkozott: a kontrollcsoportban kisebb arányban jelentek meg a bőrtünetek. Régóta ismert továbbá, hogy az arthritis, arthralgia anti-Mi-2 pozitivitás esetén ritkább, mint anti-Jo-1 pozitivitás, illetve anti-Mi-2 negativitás esetén. Az összes DM-specifikus antitesttel rendelkező beteget vizsgálva szignifikáns különbség mutatkozott mind az arthralgia, mind az arthritis tekintetében; az MSA negatív betegekben gyakrabban fordult elő ez az extramuszkuláris érintettség.

PM-esek esetén a kezdeti, illetve az utolsó mért MMT értékek hasonló tendenciát mutattak, mint a teljes összehasonlítás során. DM-es betegekre lebontva a csoportokat látható volt, hogy az DM-specifikus antitesttel rendelkező DM-esek csoportjában nem sikerült olyan nagymértékű változást előidézni a kezeléssel, hogy az megjelenhetett volna szignifikáns különbségként a kontrollcsoporthoz képest. Ennek ellenére mindkét csoport – izomerejét tekintve – jól reagált a terápiára.

V.1.4. Kettős MSA pozitivitás

Irodalmi ritkaságnak számít, hogy egy beteg széruma kettős MSA pozitív legyen. Betegeinknél mégis hat esetben sikerült azonosítani ezt a jelenséget. Az irodalomban közölt összes eddigi – összesen hat – eset látható a **16. táblázatban**.

Tanulmány	Diagnózis (nem)	MSA pozitivitás	ANA profil	Klinikai jellemzők	Terápia	Prognózis
Gelpi et al. (1996) ^[167]	PM (nő)	anti-Jo-1 anti-OJ	+	ASS, arthritis, ILD, myositis	szteroid azathioprine	jó terápiás válasz
Sugie et al. (2012) ^[168]	DM, CAM (férfi)	anti-Jo-1 anti-SRP	+	progresszív myositis, ILD	szteroid	gyomor adenocarcinoma; gastrectomia; halál oka: ILD és májmetasztázis
Nakajima et al. (2012) ^[169]	PM-RA overlap (férfi)	anti-Jo-1 anti-PL-7	+	polyarthritis, myositis, ILD	nincs adat	Jó
	PM-RA overlap (férfi)	anti-Jo-1 anti-PL-7	-	polyarthritis, myositis, ILD	nincs adat	Jó
	PM-RA overlap (nő)	anti-PL-7 anti-SRP	+	PM-RA overlap	nincs adat	Jó
Malkan et al. (2015) ^[170]	NAM (nő)	anti-PL-12 anti-SRP	nincs adat	NAM ASS	szteroid IVIG azathioprin cyclophosphamid rituximab	Jó

16. táblázat Az összes, eddig közölt kettős MSA pozitív myositises eset

Sugie saját eredményei alapján kifejti, hogy két MSA társulása súlyosabb tünetekhez, összetettebb klinikai képhez vezet. Hat betegünk adatait elemezve kijelenthető, hogy az MSA-MSA társulás nem vezet minden esetben súlyos klinikai képhez. Mindössze egy beteg halt meg a rendkívül súlyos myositises tünetek miatt, az anti-Mi-2 és anti-PL-12 pozitivitást mutató férfibeteg. Csak az előbbi beteg, és az egyik anti-Jo-1 és anti-SRP pozitív nőbeteg mutatta mindkét antitest jellemző klinikai jeleit. Két betegnek az egyik antitestre jellemző tünetei voltak, két beteg pedig egyáltalán nem mutatott az adott antitestekre jellemző fenotípust. Az antitestek szempontjából vizsgálva a társulásokat elmondható, hogy leggyakrabban, négy alkalommal az anti-SRP vett részt társulásban, de csak egy esetben volt valódi, gyors lefolyású myositis. Az anti-Mi-2 szintén csak egy esetben járt súlyos bőrtünetekkel. Ezzel szemben az ASA-ek az anti-PL-7 kivételével minden esetben ILD-vel

jelentkeztek; az adott ASA tehát „dominált” a társulásban. Összességében elmondható, hogy társulás esetén leginkább „kevert” klinikai képet és terápiás választ várhatunk; kettős MSA pozitivitás esetén a szerológiai adatokat mindig a klinikai képpel együtt kell értékelni.

Munkám első részéből látható, hogy az MSA-k, jelen esetben a DM-specifikus antitestek meghatározása a betegség kezdetén segítséget ad a beteg tüneteinek differenciálásában, felvilágosítást nyújt a várható lefolyásról is. Jelenleg azonban a legtöbb kórház autoimmun paneljében csak az anti-Jo-1 szerepel. Így egy negatív eredmény sokszor jelentheti, hogy egyéb antitestek jelen vannak a szérumban. Ebben segít a hazánkban is elérhető immunoblot technika, mely már az anti-PL-7, anti-PL-12, anti-Mi-2, anti-SRP és néhány MAA kimutatását is lehetővé teszi. A vizsgálatban tárgyalt többi antitest kimutatására nincsenek a kereskedelembe elérhető tesztek. Ezekre specifikus ELISA tesztek már kifejlesztettek, de még nincsenek a rutin diagnosztika számára validálva. Ezért fontos az immunprecipitáció, mely jelenleg a „gold-standard” vizsgálatnak tekinthető, de rendkívül drága és világszerte csak néhány laboratóriumban elérhető [90].

V.2. Betegség-aktivitás vizsgálatok

Az irodalomból ismert, hogy évtizedekig nem volt egy egységes, validált értékelési rendszer a myositis aktivitásának követésére. Az elmúlt évtizedekben ezért elsősorban csupán az izomerő nem standardizált mérését használták klinikai tanulmányokban. Ezt „küszöbölte ki” az IMACS a Disease Activity Core Set Measures kidolgozásával. Természetesen több munka is felhívja a figyelmet az IMACS rendszer fontosságára, különösen az MMT értékekre és a HAQ kérdőívre, mint a klinikai gyakorlatban is jól használható módszerekre [171, 172].

Dolgozatomban a betegség-aktivitás IMACS által validált eszközeit használtam fel. Munkámhoz hasonló, a PM-es és a DM-es betegek aktivitását az IMACS rendszere alapján összehasonlító tanulmány nem ismert az irodalomban. Munkám során először a PM-es és a DM-es betegek adatait elemeztem, nem téve különbséget az aktív és remisszióban lévő betegek között. Mind a beteg, mind az orvos által értékelt VAS-án magasabb átlagértéket kaptam a PM esetén, mint a DM esetén. Ez azt jelenti, hogy a PM-esek összességében magasabb aktivitást mutattak, és a betegek az orvoshoz hasonlóan ítélték meg betegségüket. A MYOSITIS DISEASE ACTIVITY ASSESSMENT VISUAL ANALOGUE SCALES adatai is ezt erősítik meg: mind a folyamatos betegségaktivitás, mind az izomtünetek, mind a belső szervi és szkeletális manifesztációk esetén statisztikailag szignifikáns különbséget

találtam (**9. ábra**). Az összesen 168 magyar beteg adatait elemezve kijelenthető, hogy a vizsgált két csoport közül a PM súlyosabb izomtünetekkel és extramuszkuláris érintettséggel járt.

A korrelációs vizsgálatok aktív myositises tüneteket mutató betegek esetén egyértelmű összefüggést igazoltak a Disease Activity Core Set Measures legfontosabb alkotóelemei (MMT80, MMT150, CK, LDH, GOT, GPT, HAQ) között. Az izomerő értékek (MMT80 és MMT150) negatív korrelációt mutattak az enzimszintekkel és a HAQ értékekkel (**10-12. ábra**). Érdekesség - az ábrákon nincs feltüntetve -, hogy a HAQ értékek az izomerő értékeivel nemcsak aktív betegek esetén, hanem a teljes populáció esetén is korreláltak, sőt erős negatív korrelációt mutattak (MMT80 vs. HAQ esetén CC: -0,690, $p < 0,001$; MMT150 vs. HAQ esetén CC: -0,717, $p < 0,001$). A **13. ábrán** azt látjuk, hogy a beteg és az orvos VAS értékei is hasonló módon változtak: erős negatív korreláció az MMT80 értékkel, közepesen erős pozitív korreláció a HAQ és a CK értékekkel. Hasonló összehasonlító vizsgálatok az irodalomban is történtek, az én eredményeimhez hasonló megállapításokkal. Ruperto és munkatársai az orvos VAS és az izomenzim szintek erős korrelációját emelik ki [173], Rider munkacsoportja az izomerő értékek esetén mutatott ki gyenge, de szignifikáns korrelációt a CK szintekkel és az orvos VAS értékeivel [174]. Magyar munkacsoport is írt ilyen tanulmányt: az MMT és a HAQ értékek közötti közepesen erős korrelációt sikerült igazolniuk betegeik körében [175].

Vizsgálataim során a betegek VAS alapján történő értékelése minden esetben az orvos adataitól függetlenül történt, a beteg nem ismerte az orvos értékelését. Az orvos VAS megállapítását a vizit után, a teljes klinikai kép, laboratóriumi eredmények és képalkotó vizsgálatok birtokában végeztem. Eredményeim is jól mutatják, hogy a két analóg skála, bár – főleg betegek esetén – erősen szubjektív, alkalmas a beteg állapotának monitorozására. Fontos továbbá, hogy az egyes kontrollvizsgálatokon az értékelést mindig ugyanaz az orvos végezze, mert így kiküszöbölhetőek az eltérő megítélésből adódó hibák.

V.3. D-vitamin-receptor génpolimorfizmus vizsgálatok

Számos nemzetközi eredmény utal arra, hogy a VDR gén allélvariációi olyan genetikai komponenst képviselhetnek, mely összefüggésben lehet egyes immun-mediált betegségek megjelenésével, klinikai tüneteivel, kialakulásukra való hajlammal. Ilyen vizsgálatok mind szervspecifikus, mind poliszisztémás autoimmun betegségek vonatkozásában történtek, például autoimmun thyreoiditis, RA, SLE, 1-es típusú diabetes mellitus, Sjögren-szindróma esetén, több esetben pozitív eredménnyel [176-197]. Számunkra a szisztémás autoimmun

kórképek kapcsán végzett kutatások a legfontosabbak. A két legtöbbet vizsgált betegség a SLE és a RA. Többek között brazil, távol-keleti, észak-amerikai, európai tanulmányok találtak összefüggéseket a VDR polimorfizmusok és e két betegség különböző jellemzői között [180, 188, 189, 190, 191, 192]. Magyar adatok arra utalnak, hogy RA-ben az elsődlegesen a csontanyagcserét jelző paraméterek növekedése a B, míg a RA pathogenezisére, progresszivitására jellemző indikátor inkább a b allélt tartalmazó genotípusokkal mutatnak összefüggést [196]. Ugyancsak magyar munkacsoport nem talált kapcsolatot egy másik szisztémás autoimmun betegség, a Sjögren-szindróma és a VDR polimorfizmusok között [197].

Az előbbi irodalmi adatok alapján látható, hogy a különböző munkacsoportok eredményei sokszor nincsenek összhangban egymással. Egy fontos limitáló tényező a fenti tanulmányok esetén, hogy mind más országok betegeit vizsgálták. A különböző tanulmányok eltérő eredményét a vizsgált populáció eltérő mérete, gén-gén interakciók és környezeti tényezők magyarázhatják. Összehasonlításukat saját, magyar eredményeinkkel, bármilyen betegség esetén, ennek megfelelően kell kezelni. Minden ilyen irányú vizsgálat, elsősorban a genetikai különbségek miatt, csak az adott régió adott populációjáról nyújt információt. Figyelemre méltó továbbá, hogy a közép-európai szakirodalom a VDR génpolimorfizmusok és az autoimmun betegségek lehetséges kapcsolatáról igen limitált.

Azali és munkatársai [199] 2013-ban kimutatták, hogy a D-vitamin szérumszintje szignifikánsan alacsonyabb myositisben, mint az egészséges populációban, és ez kockázati tényezőként hozzájárulhat a myositis kialakulásához. Robinson és munkatársai [200] szerint az alacsony D-vitamin szérumszint összefügg a JDM-es betegek betegségének aktivitásával. Ezen, D-vitaminnal kapcsolatos megfigyelések, és a fenti nagyszámú, egyéb betegségekre vonatkozó példa ellenére jelen tudásunk szerint a nemzetközi szakirodalomban nincs információ a VDR génpolimorfizmusai és a myositis közötti lehetséges kapcsolatáról vagy annak vizsgálatáról. Ezért volt célom vizsgálni e betegség ilyen irányú genetikai vonatkozásait.

V.3.1. A genotipizálás eredménye

Tanulmányomban myositises betegekben és egészséges kontrollokban a VDR gén BsmI, ApaI, TaqI és FokI polimorfizmusait határoztam meg, hogy megállapítsam, van-e kapcsolat a VDR génpolimorfizmusai/haplotípusai és a betegség különböző jellemzői között.

Legfontosabb megfigyeléseim a VDR-BsmI, továbbá a VDR-TaqI polimorfizmusokhoz és a férfi nemhez kötődtek. A kapott adatok alapján kijelenthető, hogy a BB, Bb és bb genotípusok eloszlása betegeink körében figyelemre méltó eredményt ad: a BB és a bb genotípusok igen alacsony százalékban voltak jelen a férfi myositiseselek körében. A TT, Tt és tt genotípusok eloszlása pedig szignifikánsan különbözött a férfi és a női betegek körében. Az eredmények arra utalnak, hogy a vizsgált magyar myositises populációban a myositis férfiakban kapcsolatban állhat a VDR-BsmI polimorfizmus Bb genotípusával és a VDR-TaqI polimorfizmus Tt genotípusával. A statisztikai számítások alapján a Bb és a Tt genotípusok a vizsgált magyar férfiakban rizikófaktornak tekinthetők.

Hitchon és munkatársai [191] azt találták, hogy a RA kapcsolatban van a VDR gén FokI polimorfizmusával. Saját tanulmányomban 17 OM beteg volt, közülük 10 betegnek volt RA-e. A FF, Ff és ff genotípusok eloszlását összehasonlítva a MAA pozitív betegek és a kontroll populáció között, szignifikáns eltérést tapasztaltam ($p=0,0033$). Saját betegeink körében a Ff genotípus volt a leggyakoribb genotípus a MAA pozitív betegek között (66,67% a pozitív esetek közül), a MAA pozitív betegeknek pedig közel fele (42,86%-a) volt RF pozitív. Hitchon eredményei alapján ez magyarázza a genotípusok eltérő eloszlását MAA pozitív betegeink körében.

V.3.2. A VDR génpolimorfizmusok haplotípusainak frekvenciája myositises betegeken és linkage disequilibrium vizsgálat

A 3 leggyakoribb három-marker haplotípust vizsgálva megállapítottuk, hogy a baT, a BA_T és a bAT haplotípusok voltak a leggyakoribbak mind a betegek, mind a kontrollok körében. Morrison és munkatársai 1994-es, a Nature-ben megjelent tanulmányukban ugyancsak ezt a három haplotípust találták a leggyakoribbnak [201]. Hasonló eredményre jutott Uitterlinden a VDR polimorfizmusok genetikájával foglalkozó összefoglaló cikkében [202]; ez saját eredményemmel összevetve a **17. táblázatban** látható.

BsmI-ApaI-TaqI haplotípusok	Uitterlinden, 2004 [202]	Saját eredményeim (Kontrollcsoport)	Saját eredményeim (Betegcsoport)
baT	43%	48,35%	35,22%
BAt	39%	31,46%	30,28%
bAT	11%	10,16%	19,33%

17. táblázat A leggyakoribb három-marker haplotípusok gyakorisága. Összehasonlítás az irodalmi adatokkal [202]

A kapott adataink demonstrálták, hogy a tizenhat lehetséges haplotípus frekvenciája a beteg és a kontroll csoportok között különbséget mutatott, a négy-marker haplotípus gyakoriság megállapítása során. Ennek magyarázata, hogy a sok kisebb különbség, amit az előbbiekben a genotípusok szintjén láttunk, összeadódhat, és az egyénben rekombinálódva különbséget eredményezhetnek a négy-marker haplotípusok szintjén. Ez az oka annak, hogy bizonyos haplotípusok a betegekben jelen vannak, míg a kontrollokban nem figyelhetők meg (**10. táblázat; 14. ábra**).

Korábban kimutatatták, hogy a BsmI, ApaI és TaqI erős kiegyensúlyozatlan kapcsoltságban állnak [202]. Ezt nekünk is sikerült igazolnunk, mint az a **15. ábrán** látható. Több munkacsoport úgy véli, hogy a LD a VDR gén egy vagy több funkcionális polimorfizmusával kapcsolódva magyarázhatja a VDR génnek és egyes betegségek (pl. asthma bronchiale, 1-es típusú diabetes mellitus, bizonyos daganatok vagy a sclerosis multiplex [203, 204, 205, 206]) között megfigyelt kapcsolatot.

Összefoglalásként elmondható, hogy a myositisek pathomechanizmusa még nem tisztázott. Több faktor, így genetikai és környezeti tényezők is fontos szerepet játszanak a kialakulásában. Eredményeim alapján a VDR génpolimorfizmusai, genotípus-variációi szerepet játszhatnak a myositis genetikai meghatározottságában.

VI. ÚJ MEGÁLLAPÍTÁSOK

VI.1. Antitestvizsgálatok

1. Vizsgálatomban először írtam le magyar myositises populációban a DM-specifikus antitesttel rendelkező betegek gyakorisági mutatóit. Összességében ezek az antitestek – az anti-Mi-2, illetve anti-SAE kivételével – ritkábban fordultak elő a vizsgált magyar populációban, mint a nemzetközi munkákban.
2. Eredményeim alapján az anti-Mi-2 antitest nem bizonyult DM-specifikusnak.
3. Felhívtam a figyelmet a DM-specifikus antitesttel rendelkezők esetén megfigyelhető akut, súlyos izomgyengeséggel járó kezdetre, mely a legtöbb esetben jellegzetes bőrléziókkal is társul – szemben az MSA negatív betegekkel.
4. Először sikerült azonosítani egy magyar myositises populációban több, kettős MSA pozitív beteget.

VI.2. Betegség-aktivitás vizsgálatok

Először végeztem a PM-es és a DM-es betegek aktivitásának összehasonlító vizsgálatát az IMACS rendszere alapján. Kijelenthető, hogy a vizsgált két csoport közül a PM súlyosabb izomtűnetekkel és extramuszkuláris érintettséggel, az IMACS rendszere alapján magasabb aktivitással járt a vizsgált magyar betegek között.

VI.3. D-vitamin-receptor génpolimorfizmus vizsgálatok

1. Először vizsgáltam a VDR génpolimorfizmusainak lehetséges szerepét a myositis genetikai meghatározottságában. Legfontosabb megfigyeléseim a VDR-BsmI, továbbá a VDR-TaqI polimorfizmusokhoz és a férfi nemhez kötődtek. Eredményeim alapján a Bb és a Tt genotípusok férfiakban rizikófaktornak tekinthetők.
2. A négy-marker haplotípus gyakoriságok esetén szintén különbséget találtam a kontrollpopuláció és a myositiseselek között. IIM-ás betegekben a leggyakoribb három haplotípus a fbAt, a FBaT és a fbAT, míg a kontroll populációban a FbaT, a fbaT és a FBaT volt.

VII. ÖSSZEFOGLALÁS

A myositisek a proximális végtagizmok szimmetrikus gyengeségével jellemezhető, krónikus, szisztémás autoimmun betegségek. Antitestvizsgálataim során először írtam le magyar myositises populációban (Debreceni Egyetem, Klinikai Immunológiai Tanszék, 330 idiopathiás inflammatorikus myopathiás beteg) a DM-specifikus antitesttel (anti-Mi-2, anti-TIF1 γ , anti-NXP2, anti-SAE) rendelkező betegek gyakorisági mutatóit és klinikai jellemzőit. Összességében ezek az antitestek – az anti-Mi-2, illetve anti-SAE kivételével – ritkábban fordultak elő a vizsgált magyar populációban, mint a nemzetközi tanulmányokban. Felhívtam a figyelmet a DM-specifikus antitesttel rendelkezők esetén megfigyelhető akut, súlyos izomgyengeséggel járó kezdetre, szemben a MSA negatív betegek betegségkezdetével. Először sikerült azonosítani magyar myositises populációban több, kettős MSA pozitív beteget. Munkám alátámasztja, hogy a MSA-k meghatározása segítséget ad a beteg tüneteinek differenciálásában, felvilágosítást nyújt a várható lefolyásról. Először végeztem a PM-es és a DM-es betegek aktivitásának összehasonlító vizsgálatát az IMACS által kidolgozott Disease Activity Core Set Measures rendszere alapján. A PM-es betegek esetén szignifikánsan nagyobb betegségaktivitás volt észlelhető a két és fél éves követési idő alatt, mint DM esetén. Aktív myositises betegek adatait elemezve egyértelmű korrelációt sikerült igazolnom az izomerő értékek, a HAQ értékek, az izomenzim szintek, továbbá az orvos és beteg VAS értékek között. A legutóbbi kutatások arra utalnak, hogy a VDR gén allélvariációi olyan genetikai komponenst képviselhetnek, mely összefüggésben lehet egyes autoimmun betegségek incidenciájával, klinikai tüneteivel, súlyosságával, illetve a kialakulásukra való hajlammal. Tanulmányomban meghatároztam 89 myositises betegben és 93 egészséges kontrollban a VDR gén BsmI, ApaI, TaqI és FokI polimorfizmusait, hogy megállapítsam, van-e kapcsolat a VDR génpolimorfizmusai, illetve haplotípusai és a betegség bármilyen jellemzője között. Legfontosabb megfigyeléseim a VDR-BsmI, továbbá a VDR-TaqI polimorfizmusokhoz és a férfi nemhez kötődtek. Eredményeim alapján a Bb és a Tt genotípusok férfiakban rizikófaktornak tekinthetők. A tizenhat lehetséges haplotípus frekvenciája a beteg és a kontroll csoportok között különbséget mutatott, amikor a négy-marker haplotípus gyakoriságot megállapítottuk. Az eredmények alapján kijelenthető, hogy a VDR génpolimorfizmusok genotípus-variációi szerepet játszhatnak a myositis genetikai meghatározottságában.

VII. SUMMARY

Idiopathic inflammatory myopathies are chronic systemic autoimmune diseases characterised by symmetrical, proximal muscle weakness. In the first investigation I created the clinicopathological and the clinicoserological classification of 330 patients with myositis treated at the Department of Clinical Immunology, University of Debrecen. Then I described the frequency and the clinical features of the patients presented with DM-specific antibody positivity (anti-Mi-2, anti-TIF1 γ , anti-NXP2, anti-SAE). This was made at first in a Hungarian myositis population. With the exception of anti-Mi-2 and anti-SAE the frequency of these autoantibodies was lower than in other international studies. I drew attention to the acute and severe onset of the patients presented with DM-specific autoantibodies in contrast to the patients without any MSAs. It was the first Hungarian study that identified patients with double MSA positivity. The detection and analysis of these MSAs help us to differentiate between myositis-symptoms and they bring us closer to a better therapy. In the second study I investigated and monitored 219 Hungarian patients with myositis according to the IMACS criteria. In this follow-up study I could state that the activity of the followed Hungarian patients with PM was significantly higher than those with DM. Analysing of myositis patients with active disease I could prove a significant correlation between MMT scores, HAQ scores, levels of muscle enzymes in serum, and the values of the visual analog scales. The effects of vitamin D and the polymorphisms of the VDR gene are connected. The latest findings suggest that allelic variations of VDR gene may partially represent a genetic component associated with incidence, clinical symptoms, or severity of autoimmune diseases or to the susceptibility of them. I assessed the VDR gene BsmI, ApaI, TaqI, and FokI polymorphisms in 89 patients with myositis and 93 healthy controls to assess whether a relationship exists between polymorphisms/haplotypes in the VDR gene and any features of PM/DM. I found that a relationship may exist between the BsmI genotype and myositis in males and TaqI genotype and myositis in males as well. The data demonstrated that the frequencies of the sixteen possible haplotypes showed differences between the patient and the control groups when the four-marker haplotype prevalence was assessed. According to the findings, the genotype variations of the VDR gene polymorphisms may be one of the factors in the development of myositis.

VIII. IRODALOMJEGYZÉK

VIII.1. Hivatkozott közlemények jegyzéke

1. Chinoy H, Salway F, Fertig N, Shephard N, Tait BD, Thomson W, et al. In adult onset myositis, the presence of interstitial lung disease and myositis specific/associated antibodies are governed by HLA class II haplotype, rather than by myositis subtype. *Arthritis Res Ther.* 2006;8:R13.
2. Chinoy H, Adimulam S, Marriage F, New P, Vincze M, Zilahi E, et al. Interaction of HLA-DRB1*03 and smoking for the development of anti-Jo-1 antibodies in adult idiopathic inflammatory myopathies: a European-wide case study. *Ann Rheum Dis.* 2012;71:961-965.
3. Pachman LM, Liotta-Davis MR, Hong DK, Kinsella TR, Mendez EP, Kinder JM, et al. TNFalpha-308A allele in juvenile dermatomyositis: association with increased production of tumor necrosis factor alpha, disease duration, and pathologic calcifications. *Arthritis Rheum.* 2000;43:2368-2377.
4. Chinoy H, Platt H, Lamb JA, Betteridge Z, Gunawardena H, Fertig N, et al. The protein tyrosine phosphatase N22 gene is associated with juvenile and adult idiopathic inflammatory myopathy independent of the HLA 8.1 haplotype in British Caucasian patients. *Arthritis Rheum.* 2008;58:3247-3254.
5. Rider LG, Artlett CM, Foster CB, Ahmed A, Neeman T, Chanock SJ, et al. Polymorphisms in the IL-1 receptor antagonist gene VNTR are possible risk factors for juvenile idiopathic inflammatory myopathies. *Clin Exp Immunol.* 2000;121:47-52.
6. de Souza A, Rebello O. Dermatomyositis presenting with quadriplegia in association with H1N1 influenza. *J Clin Neurosci.* 2011;18:733.
7. Gómez Rodríguez N, Ibáñez Ruán J, González Rodríguez M. [Coxsackie virus infection associated with myositis and polyarthritis]. [Article in Spanish]. *An Med Interna.* 2008;25:90-92.
8. Love LA, Weinberg CR, McConnaughey DR, Oddis CV, Medsger TA Jr, Reveille JD, et al. Ultraviolet radiation intensity predicts the relative distribution of dermatomyositis and anti-Mi-2 autoantibodies in women. *Arthritis Rheum.* 2009;60:2499-2504.

9. Szodoray P, Nakken B, Gaal J, Jonsson R, Szegedi A, Zold E, et al. The complex role of vitamin D in autoimmune diseases. *Scand J Immunol*. 2008 Sep;68(3):261-269.
10. Allenbach Y, Drouot L, Rigolet A, Charuel JL, Jouen F, Romero NB, et al. Anti-HMGCR autoantibodies in European patients with autoimmune necrotizing myopathies: inconstant exposure to statin. *Medicine (Baltimore)*. 2014;93:150-157.
11. Czirják, L. Klinikai immunológia. Medicina Könyvkiadó Zrt. 2006, 178–190.
12. Dalakas MC. Immunopathogenesis of inflammatory myopathies. *Ann Neurol*. 1995;37:S74-86.
13. Kissel JT, Mendell JR, Rammohan KW. Microvascular deposition of complement membrane attack complex in dermatomyositis. *N Engl J Med*. 1986;314:329-334.
14. Emslie-Smith AM, Engel AG. Microvascular changes in early and advanced dermatomyositis: a quantitative study. *Ann Neurol*. 1990;27:343-356.
15. Civatte M, Bartoli C, Schleinitz N, Chetaille B, Pellissier JF, Figarella-Branger D. Expression of the beta chemokines CCL3, CCL4, CCL5 and their receptors in idiopathic inflammatory myopathies. *Neuropathol Appl Neurobiol*. 2005;31:70-79.
16. Illa I, Gallardo E, Gimeno R, Serrano C, Ferrer I, Juárez C. Signal transducer and activator of transcription 1 in human muscle: implications in inflammatory myopathies. *Am J Pathol*. 1997;151:81-88.
17. Tews DS, Goebel HH. Expression of cell adhesion molecules in inflammatory myopathies. *J Neuroimmunol*. 1995;59:185-194.
18. De Bleecker JL, Engel AG. Expression of cell adhesion molecules in inflammatory myopathies and Duchenne dystrophy. *J Neuropathol Exp Neurol*. 1994;53:369-376.
19. Murata K, Dalakas MC. Expression of the costimulatory molecule BB-1, the ligands CTLA-4 and CD28, and their mRNA in inflammatory myopathies. *Am J Pathol*. 1999;155:453-460.
20. Das L, Blumbergs PC, Manavis J, Limaye VS. Major histocompatibility complex class I and II expression in idiopathic inflammatory myopathy. *Appl Immunohistochem Mol Morphol*. 2013;21:539-542.
21. Sugiura T, Kawaguchi Y, Harigai M, Takagi K, Ohta S, Fukasawa C, et al. Increased CD40 expression on muscle cells of polymyositis and dermatomyositis: role of CD40-CD40 ligand interaction in IL-6, IL-8, IL-15, and monocyte chemoattractant protein-1 production. *J Immunol*. 2000;164:6593-6600.
22. Askanas V, Engel WK. Sporadic inclusion-body myositis: conformational multifactorial ageing-related degenerative muscle disease associated with proteasomal

- and lysosomal inhibition, endoplasmic reticulum stress, and accumulation of amyloid- β 42 oligomers and phosphorylated tau. *Presse Med.* 2011;40:e219-235.
23. Dalakas MC. Pathogenesis and therapies of immune-mediated myopathies. *Autoimmun Rev.* 2012;11:203-206.
 24. Schmidt J, Dalakas MC. Pathomechanisms of inflammatory myopathies: recent advances and implications for diagnosis and therapies. *Expert Opin Med Diagn.* 2010;4:241-250.
 25. Miller T, Al-Lozi MT, Lopate G, Pestronk A. Myopathy with antibodies to the signal recognition particle: clinical and pathological features. *J Neurol Neurosurg Psychiatry.* 2002;73:420-428.
 26. Alshehri A, Choksi R, Bucelli R, Pestronk A. Myopathy with anti-HMGCR antibodies: Perimysium and myofiber pathology. *Neurol Neuroimmunol Neuroinflamm.* 2015 Jun 4;2(4):e124.
 27. Nagy-Vincze M, Bodoki L, Griger Z, Dankó K. Epidemiológiai adatok idiopathiás inflammatoricus myopathiákban Magyarországon. *Orv Hetil.* 2014;155:1643-1646.
 28. Bohan A, Peter JB. Polymyositis and dermatomyositis (first of two parts). *N Engl J Med.* 1975;292:344-347.
 29. Jones J, Wortmann R. Idiopathic inflammatory myopathies-a review. *Clin Rheumatol.* 2015;34:839-844.
 30. Lotz BP, Engel AG, Nishino H, Stevens JC, Litchy WJ. Inclusion body myositis. Observations in 40 patients. *Brain.* 1989;112:727-747.
 31. Catalán M, Selva-O'Callaghan A, Grau JM. Diagnosis and classification of sporadic inclusion body myositis (sIBM). *Autoimmun Rev.* 2014;13:363-366.
 32. Kalluri M, Oddis CV. Pulmonary manifestations of the idiopathic inflammatory myopathies. *Clin Chest Med.* 2010;31:501-512.
 33. Ko EH, Rubin AD. Dysphagia due to inclusion body myositis: case presentation and review of the literature. *Ann Otol Rhinol Laryngol.* 2014;123:605-608.
 34. Callen JP, Wortmann RL. Dermatomyositis. *Clin Dermatol.* 2006;24:363-373.
 35. Marie I, Hatron PY, Dominique S, Cherin P, Mouthon L, Menard JF. Short-term and long-term outcomes of interstitial lung disease in polymyositis and dermatomyositis: a series of 107 patients. *Arthritis Rheum.* 2011;63:3439-3447.
 36. Marie I, Hachulla E, Chérin P, Dominique S, Hatron PY, Hellot MF, et al. Interstitial lung disease in polymyositis and dermatomyositis. *Arthritis Rheum.* 2002;47:614-622.

37. Arakawa H, Yamada H, Kurihara Y, Nakajima Y, Takeda A, Fukushima Y, et al. Nonspecific interstitial pneumonia associated with polymyositis and dermatomyositis: serial high-resolution CT findings and functional correlation. *Chest*. 2003;123:1096-1103.
38. Bazzani C, Cavazzana I, Ceribelli A, Vizzardì E, Dei Cas L, Franceschini F. Cardiological features in idiopathic inflammatory myopathies. *J Cardiovasc Med (Hagerstown)*. 2010;11:906-911.
39. 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.
40. Gupta R, Wayangankar SA, Targoff IN, Hennebry TA. Clinical cardiac involvement in idiopathic inflammatory myopathies: a systematic review. *Int J Cardiol*. 2011;148:261-270.
41. Zhang L, Wang GC, Ma L, Zu N. Cardiac involvement in adult polymyositis or dermatomyositis: a systematic review. *Clin Cardiol*. 2012;35:686-691.
42. Péter A, Balogh Á, Szilágyi S, Faludi R, Nagy-Vincze M, Édes I, et al. Echocardiographic abnormalities in new-onset polymyositis/dermatomyositis. *J Rheumatol*. 2015;42:272-281.
43. Gaál J, Hegedüs I, Dévényi K, Cziráj L. Myocardial gallium-67 citrate scintigraphy in patients with systemic sclerosis. *Ann Rheum Dis*. 1995 Oct;54(10):856-858.
44. Dobloug C, Garen T, Bitter H, Stjärne J, Stenseth G, Grøvle L, et al. Prevalence and clinical characteristics of adult polymyositis and dermatomyositis; data from a large and unselected Norwegian cohort. *Ann Rheum Dis*. 2015;74:1551-1556.
45. Hall JC, Casciola-Rosen L, Samedy LA, Werner J, Owoyemi K, Danoff SK, et al. Anti-melanoma differentiation-associated protein 5-associated dermatomyositis: expanding the clinical spectrum. *Arthritis Care Res (Hoboken)*. 2013;65:1307-1315.
46. Vincze M, Dankó K. Idiopathic inflammatory myopathies. *Best Pract Res Clin Rheumatol*. 2012;26:25-45.
47. van de Vlekkert J, Hoogendijk JE, Frijns CJ, de Visser M. Spontaneous recovery of dermatomyositis and unspecified myositis in three adult patients. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2008;79:729-730.
48. Needham M, Mastaglia FL. Immunotherapies for Immune-Mediated Myopathies: A Current Perspective. *Neurotherapeutics*. 2015 Nov 19.
49. Bijlsma JWJ. *EULAR Textbook on Rheumatic Diseases*. BMJ Group. 2012, 587-593.

50. Kraker J, Zivković SA. Autoimmune neuromuscular disorders. *Curr Neuropharmacol*. 2011;9:400-408.
51. Izumi Y, Miyashita T, Kitajima T, Yoshimura S, Takeoka A, Eguchi K, et al. Two cases of refractory polymyositis accompanied with steroid myopathy. *Mod Rheumatol*. 2015;25:143-149.
52. Ponyi A, Borgulya G, Constantin T, Váncsa A, Gergely L, Dankó K. Functional outcome and quality of life in adult patients with idiopathic inflammatory myositis. *Rheumatology (Oxford)*. 2005;44:83-88.
53. Clarke AE, Bloch DA, Medsger TA Jr, Oddis CV. A longitudinal study of functional disability in a national cohort of patients with polymyositis/dermatomyositis. *Arthritis Rheum*. 1995;38:1218-1224.
54. Dalakas MC. Inflammatory myopathies: management of steroid resistance. *Curr Opin Neurol*. 2011;24:457-462.
55. Volc-Platzer B. [Dermatomyositis-update].[Article in German]. *Hautarzt*. 2015;66:604-610.
56. Cordeiro AC, Isenberg DA. Treatment of inflammatory myopathies. *Postgrad Med J*. 2006;82:417-424.
57. Uribe L, Ronderos DM, Díaz MC, Gutierrez JM, Mallarino C, Fernandez-Avila DG. Antisynthetase antibody syndrome: case report and review of the literature. *Clin Rheumatol*. 2013;32:715-719.
58. Schiopu E, Phillips K, MacDonald PM, Crofford LJ, Somers EC. Predictors of survival in a cohort of patients with polymyositis and dermatomyositis: effect of corticosteroids, methotrexate and azathioprine. *Arthritis Res Ther*. 2012;14:R22.
59. Cavagna L, Caporali R, Abdi-Alì L, Dore R, Meloni F, Montecucco C. Cyclosporine in anti-Jo1-positive patients with corticosteroid-refractory interstitial lung disease. *J Rheumatol*. 2013;40:484-492.
60. Malkan A, Cappelen-Smith C, Beran R, Griffith N, Toong C, Wang MX, et al. Anti-synthetase syndrome associated with anti PL-12 and anti-Signal recognition particle antibodies and a necrotizing auto-immune myositis. *J Clin Neurosci*. 2015;22:396-398.
61. Parziale N, Kovacs SC, Thomas CB, Srinivasan J. Rituximab and mycophenolate combination therapy in refractory dermatomyositis with multiple autoimmune disorders. *J Clin Neuromuscul Dis*. 2011;13:63-67.
62. Lang BA, Laxer RM, Murphy G, Silverman ED, Roifman CM. Treatment of dermatomyositis with intravenous gammaglobulin. *Am J Med*. 1991;91:169-172.

63. Dalakas MC, Sonies B, Dambrosia J, Sekul E, Cupler E, Sivakumar K. Treatment of inclusion-body myositis with IVIg: a double-blind, placebo-controlled study. *Neurology*. 1997;48:712-716.
64. Walter MC, Lochmüller H, Toepfer M, Schlotter B, Reilich P, Schröder M, et al. High-dose immunoglobulin therapy in sporadic inclusion body myositis: a double-blind, placebo-controlled study. *J Neurol*. 2000;247:22-28.
65. Danieli MG, Pettinari L, Moretti R, Logullo F, Gabrielli A. Subcutaneous immunoglobulin in polymyositis and dermatomyositis: a novel application. *Autoimmun Rev*. 2011;10:144-149.
66. Muñoz-Beamud F, Isenberg DA. Rituximab as an effective alternative therapy in refractory idiopathic inflammatory myopathies. *Clin Exp Rheumatol*. 2013;31:896-903.
67. Dalakas MC, Rakocevic G, Schmidt J, Salajegheh M, McElroy B, Harris-Love MO, et al. Effect of Alemtuzumab (CAMPATH 1-H) in patients with inclusion-body myositis. *Brain*. 2009;132:1536-1544.
68. Wright NA, Vleugels RA, Callen JP. Cutaneous dermatomyositis in the era of biologicals. *Semin Immunopathol*. 2016 Jan;38(1):113-121.
69. Hillmen P, Young NS, Schubert J, Brodsky RA, Socié G, Muus P, et al. The complement inhibitor eculizumab in paroxysmal nocturnal hemoglobinuria. *N Engl J Med*. 2006;355:1233-1243.
70. Riley P, McCann LJ, Maillard SM, Woo P, Murray KJ, Pilkington CA. Effectiveness of infliximab in the treatment of refractory juvenile dermatomyositis with calcinosis. *Rheumatology (Oxford)*. 2008;47:877-880.
71. Vordenbäumen S, Neuen-Jacob E, Richter J, Schneider M. Inclusion body myositis in a patient with long standing rheumatoid arthritis treated with anti-TNFalpha and rituximab. *Clin Rheumatol*. 2010;29:555-558.
72. Rouster-Stevens KA, Ferguson L, Morgan G, Huang CC, Pachman LM. Pilot study of etanercept in patients with refractory juvenile dermatomyositis. *Arthritis Care Res (Hoboken)*. 2014;66:783-787.
73. Kosmidis ML, Alexopoulos H, Tzioufas AG, Dalakas MC. The effect of anakinra, an IL1 receptor antagonist, in patients with sporadic inclusion body myositis (sIBM): a small pilot study. *J Neurol Sci*. 2013;334:123-125.

74. Narazaki M, Hagihara K, Shima Y, Ogata A, Kishimoto T, Tanaka T. Therapeutic effect of tocilizumab on two patients with polymyositis. *Rheumatology (Oxford)*. 2011;50:1344-1346.
75. de Salles Painelli V, Gualano B, Artioli GG, de Sá Pinto AL, Bonfá E, Lancha Junior AH, et al. The possible role of physical exercise on the treatment of idiopathic inflammatory myopathies. *Autoimmun Rev*. 2009;8:355-359.
76. Baschung Pfister P, de Bruin ED, Tobler-Ammann BC, Maurer B, Knols RH. The relevance of applying exercise training principles when designing therapeutic interventions for patients with inflammatory myopathies: a systematic review. *Rheumatol Int*. 2015;35:1641-1654.
77. Bohan A, Peter JB. Polymyositis and dermatomyositis (second of two parts). *N Engl J Med*. 1975;292:403-407.
78. Mastaglia FL, Phillips BA. Idiopathic inflammatory myopathies: epidemiology, classification, and diagnostic criteria. *Rheum Dis Clin North Am*. 2002 Nov;28(4):723-741.
79. Raychaudhuri SP, Mitra A. Polymyositis and dermatomyositis: Disease spectrum and classification. *Indian J Dermatol*. 2012;57:366-370.
80. Takeda Y, Wang GS, Wang RJ, Anderson SK, Pettersson I, Amaki S, et al. Enzyme-linked immunosorbent assay using isolated (U) small nuclear ribonucleoprotein polypeptides as antigens to investigate the clinical significance of autoantibodies to these polypeptides. *Clin Immunol Immunopathol*. 1989;50:213-230.
81. La Corte R, Lo Mo Naco A, Locaputo A, Dolzani F, Trotta F. In patients with antisynthetase syndrome the occurrence of anti-Ro/SSA antibodies causes a more severe interstitial lung disease. *Autoimmunity*. 2006;39:249-253.
82. Vánca A, Csípo I, Németh J, Dévényi K, Gergely L, Dankó K. Characteristics of interstitial lung disease in SS-A positive/Jo-1 positive inflammatory myopathy patients. *Rheumatol Int*. 2009;29:989-994.
83. Wang J, Satoh M, Kabir F, Shaw M, Domingo MA, Mansoor R, et al. Increased prevalence of autoantibodies to ku antigen in African American versus white patients with systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheum*. 2001;44:2367-2370.
84. Cooley HM, Melny BJ, Gleeson R, Greco T, Kay TW. Clinical and serological associations of anti-Ku antibody. *J Rheumatol*. 1999 Mar;26(3):563-7.

85. Franceschini F, Cavazzana I, Generali D, Quinzanini M, Viardi L, Ghirardello A, et al. Anti-Ku antibodies in connective tissue diseases: clinical and serological evaluation of 14 patients. *J Rheumatol*. 2002;29:1393-1397.
86. Mohanna M, Distler O, Sprott H, Kündig T, French LE, Hofbauer G. Skin lesions in anti-Pm-Scl-70 positive systemic sclerosis-dermatomyositis overlap syndrome improve during local PUVA phototherapy. *Eur J Dermatol*. 2013;23:730-731.
87. Targoff IN. Update on myositis-specific and myositis-associated autoantibodies. *Curr Opin Rheumatol*. 2000;12:475-481.
88. Tansley SL, Betteridge ZE, McHugh NJ. The diagnostic utility of autoantibodies in adult and juvenile myositis. *Curr Opin Rheumatol*. 2013;25:772-777.
89. Betteridge ZE, Gunawardena H, McHugh NJ. Novel autoantibodies and clinical phenotypes in adult and juvenile myositis. *Arthritis Res Ther*. 2011;13:209.
90. Basharat P, Christopher-Stine L. Immune-Mediated Necrotizing Myopathy: Update on Diagnosis and Management. *Curr Rheumatol Rep*. 2015;17:72.
91. Brouwer R, Hengstman GJ, Vree Egberts W, Ehrfeld H, Bozic B, Ghirardello A, et al. Autoantibody profiles in the sera of European patients with myositis. *Ann Rheum Dis*. 2001;60:116-123.
92. Targoff IN, Reichlin M. The association between Mi-2 antibodies and dermatomyositis. *Arthritis Rheum*. 1985;28:796-803.
93. Labrador-Horrillo M, Martínez MA, Selva-O'Callaghan A, Trallero-Araguás E, Balada E, Vilardell-Tarrés M, et al. Anti-TIF1 γ antibodies (anti-p155) in adult patients with dermatomyositis: comparison of different diagnostic assays. *Ann Rheum Dis*. 2012;71:993-996.
94. Fujimoto M. [Myositis-specific autoantibodies].[Article in Japanese]. *Brain Nerve*. 2013;65:449-460.
95. Valenzuela A, Chung L, Casciola-Rosen L, Fiorentino D. Identification of clinical features and autoantibodies associated with calcinosis in dermatomyositis. *JAMA Dermatol*. 2014;150:724-729.
96. Betteridge ZE, Gunawardena H, Chinoy H, North J, Ollier WE, Cooper RG, et al. Clinical and human leucocyte antigen class II haplotype associations of autoantibodies to small ubiquitin-like modifier enzyme, a dermatomyositis-specific autoantigen target, in UK Caucasian adult-onset myositis. *Ann Rheum Dis*. 2009;68:1621-1625.

97. Ceribelli A, Fredi M, Taraborelli M, Cavazzana I, Tincani A, Selmi C, et al. Prevalence and clinical significance of anti-MDA5 antibodies in European patients with polymyositis/dermatomyositis. *Clin Exp Rheumatol*. 2014;32:891-897.
98. Tansley S, Gunawardena H. The evolving spectrum of polymyositis and dermatomyositis--moving towards clinicoserological syndromes: a critical review. *Clin Rev Allergy Immunol*. 2014;47:264-273.
99. Hamaguchi Y, Kuwana M, Hoshino K, Hasegawa M, Kaji K, Matsushita T, et al. Clinical correlations with dermatomyositis-specific autoantibodies in adult Japanese patients with dermatomyositis: a multicenter cross-sectional study. *Arch Dermatol*. 2011;147:391-398.
100. Fiorentino D, Chung L, Zwerner J, Rosen A, Casciola-Rosen L. The mucocutaneous and systemic phenotype of dermatomyositis patients with antibodies to MDA5 (CADM-140): a retrospective study. *J Am Acad Dermatol*. 2011;65:25-34.
101. Lega JC, Fabien N, Reynaud Q, Durieu I, Durupt S, Dutertre M, et al. The clinical phenotype associated with myositis-specific and associated autoantibodies: a meta-analysis revisiting the so-called antisynthetase syndrome. *Autoimmun Rev*. 2014;13:883-891.
102. Koenig M, Fritzler MJ, Targoff IN, Troyanov Y, Senécal JL. Heterogeneity of autoantibodies in 100 patients with autoimmune myositis: insights into clinical features and outcomes. *Arthritis Res Ther*. 2007;9:R78.
103. Mahler M, Miller FW, Fritzler MJ. Idiopathic inflammatory myopathies and the anti-synthetase syndrome: a comprehensive review. *Autoimmun Rev*. 2014;13:367-371.
104. Marie I, Josse S, Decaux O, Dominique S, Diot E, Landron C, et al. Comparison of long-term outcome between anti-Jo1- and anti-PL7/PL12 positive patients with antisynthetase syndrome. *Autoimmun Rev*. 2012;11:739-745.
105. Labirua-Iturburu A, Selva-O'Callaghan A, Vincze M, Dankó K, Vencovsky J, Fisher B, et al. Anti-PL-7 (anti-threonyl-tRNA synthetase) antisynthetase syndrome: clinical manifestations in a series of patients from a European multicenter study (EUMYONET) and review of the literature. *Medicine (Baltimore)*. 2012;91:206-211.
106. Stanciu R, Guiguet M, Musset L, Touitou D, Beigelman C, Rigolet A, et al. Antisynthetase syndrome with anti-Jo1 antibodies in 48 patients: pulmonary involvement predicts disease-modifying antirheumatic drug use. *J Rheumatol*. 2012;39:1835-1839.

107. Liang C, Needham M. Necrotizing autoimmune myopathy. *Curr Opin Rheumatol*. 2011;23:612-619.
108. Mammen AL, Chung T, Christopher-Stine L, Rosen P, Rosen A, Doering KR, et al. Autoantibodies against 3-hydroxy-3-methylglutaryl-coenzyme A reductase in patients with statin-associated autoimmune myopathy. *Arthritis Rheum*. 2011;63:713-721.
109. Pluk H, van Hoeve BJ, van Dooren SH, Stammen-Vogelzangs J, van der Heijden A, Schelhaas HJ, et al. Autoantibodies to cytosolic 5'-nucleotidase 1A in inclusion body myositis. *Ann Neurol*. 2013;73:397-407.
110. Rider LG, Werth VP, Huber AM, Alexanderson H, Rao AP, Ruperto N, et al. Measures of adult and juvenile dermatomyositis, polymyositis, and inclusion body myositis: Physician and Patient/Parent Global Activity, Manual Muscle Testing (MMT), Health Assessment Questionnaire (HAQ)/Childhood Health Assessment Questionnaire (C-HAQ), Childhood Myositis Assessment Scale (CMAS), Myositis Disease Activity Assessment Tool (MDAAT), Disease Activity Score (DAS), Short Form 36 (SF-36), Child Health Questionnaire (CHQ), physician global damage, Myositis Damage Index (MDI), Quantitative Muscle Testing (QMT), Myositis Functional Index-2 (FI-2), Myositis Activities Profile (MAP), Inclusion Body Myositis Functional Rating Scale (IBMFRS), Cutaneous Dermatomyositis Disease Area and Severity Index (CDASI), Cutaneous Assessment Tool (CAT), Dermatomyositis Skin Severity Index (DSSI), Skindex, and Dermatology Life Quality Index (DLQI). *Arthritis Care Res (Hoboken)*. 2011 Nov;63:S118-157.
111. Christodoulou S, Goula T, Ververidis A, Drosos G. Vitamin D and bone disease. *Biomed Res Int*. 2013;2013:396541.
112. Herold G. *Belgyógyászat. B+V*, Budapest, 2007, 711.
113. Penna G, Adorini L. 1 Alpha,25-dihydroxyvitamin D3 inhibits differentiation, maturation, activation, and survival of dendritic cells leading to impaired alloreactive T cell activation. *J Immunol*. 2000;164:2405-2411.
114. van Etten E, Mathieu C. Immunoregulation by 1,25-dihydroxyvitamin D3: basic concepts. *J Steroid Biochem Mol Biol*. 2005;97:93-101.
115. Daniel C, Sartory NA, Zahn N, Radeke HH, Stein JM. Immune modulatory treatment of trinitrobenzene sulfonic acid colitis with calcitriol is associated with a change of a T helper (Th) 1/Th17 to a Th2 and regulatory T cell profile. *J Pharmacol Exp Ther*. 2008;324:23-33.

116. Evans RM. The steroid and thyroid hormone receptor superfamily. *Science*. 1988;240:889-895.
117. Dusso AS. Vitamin D receptor: mechanisms for vitamin D resistance in renal failure. *Kidney Int Suppl*. 2003;S6-9.
118. McDonnell DP, Mangelsdorf DJ, Pike JW, Haussler MR, O'Malley BW. Molecular cloning of complementary DNA encoding the avian receptor for vitamin D. *Science*. 1987;235:1214-1217.
119. Faraco JH, Morrison NA, Baker A, Shine J, Frossard PM. ApaI dimorphism at the human vitamin D receptor gene locus. *Nucleic Acids Res*. 1989;17:2150.
120. Pešta M. [Vitamin D receptor gene polymorphism].[Article in Czech]. *Vnitr Lek*. 2012;58:381-385.
121. Bid HK, Mittal RD. Study of vitamin-D receptor (VDR) gene start codon polymorphism (Fok I) in healthy individuals from North India. *Indian Journal of Human Genetics*. 2003;9:51-54.
122. Ferrari S, Rizzoli R, Chevalley T, Slosman D, Eisman JA, Bonjour JP. Vitamin-D-receptor-gene polymorphisms and change in lumbar-spine bone mineral density. *Lancet*. 1995;345:423-424.
123. Shahbazi S, Alavi S, Majidzadeh-A K, Ghaffarpour M, Soleimani A, Mahdian R. BsmI but not FokI polymorphism of VDR gene is contributed in breast cancer. *Med Oncol*. 2013;30:393.
124. Bai Y, Yu Y, Yu B, Ge J, Ji J, Lu H, et al. Association of vitamin D receptor polymorphisms with the risk of prostate cancer in the Han population of Southern China. *BMC Med Genet*. 2009;10:125.
125. Rider LG, Feldman BM, Perez MD, Rennebohm RM, Lindsley CB, Zemel LS, et al. Development of validated disease activity and damage indices for the juvenile idiopathic inflammatory myopathies: I. Physician, parent, and patient global assessments. Juvenile Dermatomyositis Disease Activity Collaborative Study Group. *Arthritis Rheum*. 1997;40:1976-1983.
126. Rider LG, Koziol D, Giannini EH, Jain MS, Smith MR, Whitney-Mahoney K, et al. Validation of manual muscle testing and a subset of eight muscles for adult and juvenile idiopathic inflammatory myopathies. *Arthritis Care Res (Hoboken)*. 2010;62:465-472.
127. Kendall FP, McCreary EK, Provance PG. *Muscles: testing and function*. 4th ed. Baltimore: Williams and Wilkins; 1993.

128. Alexanderson H, Lundberg IE, Stenström CH. Development of the myositis activities profile--validity and reliability of a self-administered questionnaire to assess activity limitations in patients with polymyositis/dermatomyositis. *J Rheumatol.* 2002;29:2386-2392.
129. THE HEALTH ASSESSMENT QUESTIONNAIRE (HAQ) DISABILITY INDEX (DI) OF THE CLINICAL HEALTH ASSESSMENT QUESTIONNAIRE (VERSION 96.4): http://www.niehs.nih.gov/research/resources/assets/docs/haq_instructions.pdf
130. Rider LG, Giannini EH, Harris-Love M, Joe G, Isenberg D, Pilkington C, et al. Defining Clinical Improvement in Adult and Juvenile Myositis. *J Rheumatol.* 2003;30:603-617.
131. Sultan SM, Allen E, Oddis CV, Kiely P, Cooper RG, Lundberg IE, et al. Reliability and validity of the myositis disease activity assessment tool. *Arthritis Rheum.* 2008;58:3593-3599.
132. Isenberg DA, Allen E, Farewell V, Ehrenstein MR, Hanna MG, Lundberg IE, et al. International consensus outcome measures for patients with idiopathic inflammatory myopathies. Development and initial validation of myositis activity and damage indices in patients with adult onset disease. *Rheumatology (Oxford).* 2004;43:49-54.
133. Pilkington C, Murray K, Isenberg D, Farewell V, Davidson J, Feldman B, et al. Development of disease activity and damage indices for myositis: Initial testing of four tools in juvenile dermatomyositis. *Arthritis Rheum.* 2001;44:S294.
134. Rider L, Schiffenbauer A, Villalba M, Adams E, Joe G, Harris-Love M, et al. Extra muscular disease activity is frequent in adult and juvenile idiopathic inflammatory myopathies (IIM) and does not correlate with other myositis activity measures. *Arthritis Rheumatism.* 2002; 46:S612 – 613.
135. Sultan SM, Allen E, Cooper R, Kiely P, Oddis, C, Lundberg I, et al. Inter-rater reliability of two disease activity and damage tools in patients with idiopathic inflammatory myopathy- report of 105 patients. *Arthritis and Rheumatism.* 2004;40:S668.
136. Harris SS, Eccleshall TR, Gross C, Dawson-Hughes B, Feldman D. The vitamin D receptor start codon polymorphism (FokI) and bone mineral density in premenopausal American black and white women. *J Bone Miner Res.* 1997;12:1043-1048.
137. Riggs BL, Nguyen TV, Melton LJ 3rd, Morrison NA, O'Fallon WM, Kelly PJ, et al. The contribution of vitamin D receptor gene alleles to the determination of bone

- mineral density in normal and osteoporotic women. *J Bone Miner Res.* 1995;10:991-996.
138. Linkage Disequilibrium analysis. <http://www.broad.mit.edu/mpg/haploview>
139. Aguila LA, Lopes MR, Pretti FZ, Sampaio-Barros PD, Carlos de Souza FH, Borba EF, et al. Clinical and laboratory features of overlap syndromes of idiopathic inflammatory myopathies associated with systemic lupus erythematosus, systemic sclerosis, or rheumatoid arthritis. *Clin Rheumatol.* 2014;33:1093-1098.
140. Sigurgeirsson B, Lindelöf B, Edhag O, Allander E. Risk of cancer in patients with dermatomyositis or polymyositis. A population-based study. *N Engl J Med.* 1992;326:363-367.
141. Bendewald MJ, Wetter DA, Li X, Davis MD. Incidence of dermatomyositis and clinically amyopathic dermatomyositis: a population-based study in Olmsted County, Minnesota. *Arch Dermatol.* 2010;146:26-30.
142. Love LA, Leff RL, Fraser DD, Targoff IN, Dalakas M, Plotz PH, et al. A new approach to the classification of idiopathic inflammatory myopathy: myositis-specific autoantibodies define useful homogeneous patient groups. *Medicine (Baltimore).* 1991;70:360-374.
143. Cruellas MG, Viana Vdos S, Levy-Neto M, Souza FH, Shinjo SK. Myositis-specific and myositis-associated autoantibody profiles and their clinical associations in a large series of patients with polymyositis and dermatomyositis. *Clinics (Sao Paulo).* 2013;68:909-914.
144. Rider LG, Shah M, Mamyrova G, Huber AM, Rice MM, Targoff IN, et al. Childhood Myositis Heterogeneity Collaborative Study Group. The myositis autoantibody phenotypes of the juvenile idiopathic inflammatory myopathies. *Medicine (Baltimore).* 2013;92:223-243.
145. Petri MH, Satoh M, Martin-Marquez BT, Vargas-Ramírez R, Jara LJ, Saavedra MA, et al. Implications in the difference of anti-Mi-2 and -p155/140 autoantibody prevalence in two dermatomyositis cohorts from Mexico City and Guadalajara. *Arthritis Res Ther.* 2013 Apr 4;15(2):R48. doi: 10.1186/ar4207.
146. Hamaguchi Y, Kuwana M, Hoshino K, Hasegawa M, Kaji K, Matsushita T, et al. Clinical correlations with dermatomyositis-specific autoantibodies in adult Japanese patients with dermatomyositis: a multicenter cross-sectional study. *Arch Dermatol.* 2011;147:391-398.

147. Selva-O'Callaghan A, Labrador-Horrillo M, Solans-Laque R, Simeon-Aznar CP, Martínez-Gómez X, Vilardell-Tarrés M. Myositis-specific and myositis-associated antibodies in a series of eighty-eight Mediterranean patients with idiopathic inflammatory myopathy. *Arthritis Rheum.* 2006;55:791-798.
148. Hengstman GJ, Vree Egberts WT, Seelig HP, Lundberg IE, Moutsopoulos HM, Doria A, et al. Clinical characteristics of patients with myositis and autoantibodies to different fragments of the Mi-2 beta antigen. *Ann Rheum Dis.* 2006;65:242-245.
149. Targoff IN, Mamyrova G, Trieu EP, Perurena O, Koneru B, O'Hanlon TP, et al. A novel autoantibody to a 155-kd protein is associated with dermatomyositis. *Arthritis Rheum.* 2006;54:3682-3689.
150. Kaji K, Fujimoto M, Hasegawa M, Kondo M, Saito Y, Komura K, et al. Identification of a novel autoantibody reactive with 155 and 140 kDa nuclear proteins in patients with dermatomyositis: an association with malignancy. *Rheumatology (Oxford).* 2007;46:25-28.
151. Gunawardena H, Wedderburn LR, North J, Betteridge Z, Dunphy J, Chinoy H, et al. Clinical associations of autoantibodies to a p155/140 kDa doublet protein in juvenile dermatomyositis. *Rheumatology (Oxford).* 2008;47:324-328.
152. Ohashi M, Shu E, Tokuzumi M, Fujioka K, Ishizuka T, Hara A, et al. Anti-p155/140 antibody-positive dermatomyositis with metastasis originating from an unknown site. *Acta Derm Venereol.* 2011;91:84-85.
153. Hoshino K, Muro Y, Sugiura K, Tomita Y, Nakashima R, Mimori T. Anti-MDA5 and anti-TIF1-gamma antibodies have clinical significance for patients with dermatomyositis. *Rheumatology (Oxford).* 2010;49:1726-1733.
154. Zahr ZA, Baer AN. Malignancy in myositis. *Curr Rheumatol Rep.* 2011;13:208-215.
155. Kasuya A, Hamaguchi Y, Fujimoto M, Tokura Y. TIF1 γ -overexpressing, highly progressive endometrial carcinoma in a patient with dermato-myositis positive for malignancy-associated anti-p155/140 autoantibody. *Acta Derm Venereol.* 2013;93:715-716.
156. Ebert EC. Review article: the gastrointestinal complications of myositis. *Aliment Pharmacol Ther.* 2010;31:359-365.
157. Voigt E, Griga T, Tromm A, Henschel MG, Vorgerd M, May B. Polymyositis of the skeletal muscles as an extraintestinal complication in quiescent ulcerative colitis. *Int J Colorectal Dis.* 1999;14:304-307.

158. Ichimura Y, Matsushita T, Hamaguchi Y, Kaji K, Hasegawa M, Tanino Y, et al. Anti-NXP2 autoantibodies in adult patients with idiopathic inflammatory myopathies: possible association with malignancy. *Ann Rheum Dis.* 2012;71:710-713.
159. Ceribelli A, Fredi M, Taraborelli M, Cavazzana I, Franceschini F, Quinzanini M, et al. Anti-MJ/NXP-2 autoantibody specificity in a cohort of adult Italian patients with polymyositis/dermatomyositis. *Arthritis Res Ther.* 2012;14:R97.
160. Gunawardena H, Wedderburn LR, Chinoy H, Betteridge ZE, North J, Ollier WE, et al. Autoantibodies to a 140-kd protein in juvenile dermatomyositis are associated with calcinosis. *Arthritis Rheum.* 2009;60:1807-1814.
161. Espada G, Maldonado Cocco JA, Fertig N, Oddis CV. Clinical and serologic characterization of an Argentine pediatric myositis cohort: identification of a novel autoantibody (anti-MJ) to a 142-kDa protein. *J Rheumatol.* 2009;36:2547-2551.
162. Betteridge ZE, Gunawardena H, Chinoy H, North J, Ollier WE, Cooper RG, et al. Clinical and human leucocyte antigen class II haplotype associations of autoantibodies to small ubiquitin-like modifier enzyme, a dermatomyositis-specific autoantigen target, in UK Caucasian adult-onset myositis. *Ann Rheum Dis.* 2009;68:1621-1625.
163. Betteridge Z, Gunawardena H, North J, Slinn J, McHugh N. Identification of a novel autoantibody directed against small ubiquitin-like modifier activating enzyme in dermatomyositis. *Arthritis Rheum.* 2007;56:3132-3137.
164. Tarricone E, Ghirardello A, Rampudda M, Bassi N, Punzi L, Doria A. Anti-SAE antibodies in autoimmune myositis: identification by unlabelled protein immunoprecipitation in an Italian patient cohort. *J Immunol Methods.* 2012;384:128-134.
165. Muro Y, Sugiura K, Akiyama M. Low prevalence of anti-small ubiquitin-like modifier activating enzyme antibodies in dermatomyositis patients. *Autoimmunity.* 2013;46:279-284.
166. Peixoto D, Costa J, Ferretti M, Malattia C, Martini A. New autoantibodies and their clinical associations in juvenile myositis - a systematic review. *Acta Reumatol Port.* 2013;38:234-241.
167. Gelpí C, Kanterewicz E, Gratacos J, Targoff IN, Rodríguez-Sánchez JL. Coexistence of two antisynthetases in a patient with the antisynthetase syndrome. *Arthritis Rheum.* 1996;39:692-697.
168. Sugie K, Tonomura Y, Ueno S. Characterization of dermatomyositis with coexistence of anti-Jo-1 and anti-SRP antibodies. *Intern Med.* 2012;51:799-802.

169. Nakajima A, Yoshino K, Soejima M, Kawaguchi Y, Satoh T, Kuwana M, et al. High frequencies and co-existing of myositis-specific autoantibodies in patients with idiopathic inflammatory myopathies overlapped to rheumatoid arthritis. *Rheumatol Int.* 2012;32:2057-2061.
170. Malkan A, Cappelen-Smith C, Beran R, Griffith N, Toong C, Wang MX, et al. Anti-synthetase syndrome associated with anti PL-12 and anti-Signal recognition particle antibodies and a necrotizing auto-immune myositis. *J Clin Neurosci.* 2015;22:396-398.
171. Alexanderson H, Lundberg IE. Disease-specific quality indicators, outcome measures and guidelines in polymyositis and dermatomyositis. *Clin Exp Rheumatol.* 2007;25:153-158.
172. Alexanderson H, Reed AM, Ytterberg SR. The Myositis Activities Profile -- initial validation for assessment of polymyositis/dermatomyositis in the USA. *J Rheumatol.* 2012;39:2134-2141.
173. Ruperto N, Ravelli A, Murray KJ, Lovell DJ, Andersson-Gare B, Feldman BM, et al. Preliminary core sets of measures for disease activity and damage assessment in juvenile systemic lupus erythematosus and juvenile dermatomyositis. *Rheumatology (Oxford).* 2003;42:1452-1459.
174. Rider LG, Koziol D, Giannini EH, Jain MS, Smith MR, Whitney-Mahoney K, et al. Validation of manual muscle testing and a subset of eight muscles for adult and juvenile idiopathic inflammatory myopathies. *Arthritis Care Res (Hoboken).* 2010;62:465-472.
175. Ponyi A, Borgulya G, Constantin T, Váncsa A, Gergely L, Dankó K. Functional outcome and quality of life in adult patients with idiopathic inflammatory myositis. *Rheumatology (Oxford).* 2005;44:83-88.
176. Inoue N, Watanabe M, Ishido N, Katsumata Y, Kagawa T, Hidaka Y, et al. The functional polymorphisms of VDR, GC and CYP2R1 are involved in the pathogenesis of autoimmune thyroid diseases. *Clin Exp Immunol.* 2014;178:262-269.
177. Mazokopakis EE, Kotsiris DA. Hashimoto's autoimmune thyroiditis and vitamin D deficiency. Current aspects. *Hell J Nucl Med.* 2014;17:37-40.
178. Yazici D, Yavuz D, Tarcin O, Sancak S, Deyneli O, Akalin S. Vitamin D receptor gene ApaI, TaqI, FokI and BsmI polymorphisms in a group of Turkish patients with Hashimoto's thyroiditis. *Minerva Endocrinol.* 2013;38:195-201.

179. Feng M, Li H, Chen SF, Li WF, Zhang FB. Polymorphisms in the vitamin D receptor gene and risk of autoimmune thyroid diseases: a meta-analysis. *Endocrine*. 2013;43:318-326.
180. de Azevêdo Silva J, Monteiro Fernandes K, Três Pancotto JA, Sotero Fragoso T, Donadi EA, Crovella S, et al. Vitamin D receptor (VDR) gene polymorphisms and susceptibility to systemic lupus erythematosus clinical manifestations. *Lupus*. 2013;22:1110-1117.
181. Mostowska A, Lianeri M, Wudarski M, Olesińska M, Jagodziński PP. Vitamin D receptor gene BsmI, FokI, ApaI and TaqI polymorphisms and the risk of systemic lupus erythematosus. *Mol Biol Rep*. 2013;40:803-810.
182. Monticelio OA, Brenol JC, Chies JA, Longo MG, Rucatti GG, Scalco R, et al. The role of BsmI and FokI vitamin D receptor gene polymorphisms and serum 25-hydroxyvitamin D in Brazilian patients with systemic lupus erythematosus. *Lupus*. 2012;21:43-52.
183. Sakulpipatsin W, Verasertniyom O, Nantiruj K, Totemchokchyakarn K, Lertsrisatit P, Janwityanujit S. Vitamin D receptor gene BsmI polymorphisms in Thai patients with systemic lupus erythematosus. *Arthritis Res Ther*. 2006;8:R48.
184. Ozaki Y, Nomura S, Nagahama M, Yoshimura C, Kagawa H, Fukuhara S. Vitamin-D receptor genotype and renal disorder in Japanese patients with systemic lupus erythematosus. *Nephron*. 2000;85:86-91.
185. Kaleta B, Bogaczewicz J, Robak E, Sysa-Jędrzejowska A, Wrzosek M, Szubierajska W, et al. Vitamin D Receptor Gene BsmI Polymorphism in Polish Patients with Systemic Lupus Erythematosus. *ISRN Endocrinol*. 2013;2013:427818.
186. Huang CM, Wu MC, Wu JY, Tsai FJ. Association of vitamin D receptor gene BsmI polymorphisms in Chinese patients with systemic lupus erythematosus. *Lupus*. 2002;11:31-34.
187. Huang CM, Wu MC, Wu JY, Tsai FJ. No association of vitamin D receptor gene start codon fok 1 polymorphisms in Chinese patients with systemic lupus erythematosus. *J Rheumatol*. 2002;29:1211-1213.
188. Luo XY, Wu LJ, Yang MH, Liu NT, Liao T, Tang Z, et al. [Relationship of vitamin D receptor gene Fok I polymorphism with systemic lupus erythematosus].[Article in Chinese]. *Xi Bao Yu Fen Zi Mian Yi Xue Za Zhi*. 2011;27:901-905.

189. Luo XY, Yang MH, Wu FX, Wu LJ, Chen L, Tang Z, et al. Vitamin D receptor gene BsmI polymorphism B allele, but not BB genotype, is associated with systemic lupus erythematosus in a Han Chinese population. *Lupus*. 2012;21:53-59.
190. Lee YH, Bae SC, Choi SJ, Ji JD, Song GG. Associations between vitamin D receptor polymorphisms and susceptibility to rheumatoid arthritis and systemic lupus erythematosus: a meta-analysis. *Mol Biol Rep*. 2011;38:3643-3651.
191. Hitchon CA, Sun Y, Robinson DB, Peschken CA, Bernstein CN, Siminovitch KA, et al. Vitamin D receptor polymorphism rs2228570 (Fok1) is associated with rheumatoid arthritis in North American natives. *J Rheumatol*. 2012;39:1792-1797.
192. Milchert M. [Association between BsmI vitamin D receptor gene polymorphism and serum concentration of vitamin D with progression of rheumatoid arthritis].[Article in Polish]. *Ann Acad Med Stetin*. 2010;56:45-56.
193. Gómez-Vaquero C, Fiter J, Enjuanes A, Nogués X, Díez-Pérez A, Nolla JM. Influence of the BsmI polymorphism of the vitamin D receptor gene on rheumatoid arthritis clinical activity. *J Rheumatol*. 2007;34:1823-1826.
194. Maalej A, Petit-Teixeira E, Michou L, Rebai A, Cornelis F, Ayadi H. Association study of VDR gene with rheumatoid arthritis in the French population. *Genes Immun*. 2005;6:707-711.
195. Goertz B, Fassbender WJ, Williams JC, Marzeion AM, Bretzel RG, Stracke H, et al. Vitamin D receptor genotypes are not associated with rheumatoid arthritis or biochemical parameters of bone turnover in German RA patients. *Clin Exp Rheumatol*. 2003;21:333-339.
196. Rass P, Pákozdi A, Lakatos P, Zilahi E, Sipka S, Szegedi G, et al. Vitamin D receptor gene polymorphism in rheumatoid arthritis and associated osteoporosis. *Rheumatol Int*. 2006;26:964-971.
197. Zilahi E, Chen JQ, Papp G, Szántó A, Zeher M. Lack of association of vitamin D receptor gene polymorphisms/haplotypes in Sjögren's syndrome. *Clin Rheumatol*. 2015;34:247-253.
198. Monticielo OA, Teixeira Tde M, Chies JA, Brenol JC, Xavier RM. Vitamin D and polymorphisms of VDR gene in patients with systemic lupus erythematosus. *Clin Rheumatol*. 2012;31:1411-1421.
199. Azali P, Barbasso Helmers S, Kockum I, Olsson T, Alfredsson L, Charles PJ, et al. Low serum levels of vitamin D in idiopathic inflammatory myopathies. *Ann Rheum Dis*. 2013;72:512-516.

200. Robinson AB, Thierry-Palmer M, Gibson KL, Rabinovich CE. Disease activity, proteinuria, and vitamin D status in children with systemic lupus erythematosus and juvenile dermatomyositis. *J Pediatr*. 2012;160:297-302.
201. Morrison NA, Qi JC, Tokita A, Kelly PJ, Crofts L, Nguyen TV, et al. Prediction of bone density from vitamin D receptor alleles. *Nature*. 1994;367:284-287.
202. Uitterlinden AG, Fang Y, Van Meurs JB, Pols HA, Van Leeuwen JP. Genetics and biology of vitamin D receptor polymorphisms. *Gene*. 2004;338:143-156.
203. Maalmi H, Sassi FH, Berraies A, Ammar J, Hamzaoui K, Hamzaoui A. Association of vitamin D receptor gene polymorphisms with susceptibility to asthma in Tunisian children: A case control study. *Hum Immunol*. 2013;74:234-240.
204. Nejentsev S, Cooper JD, Godfrey L, Howson JM, Rance H, Nutland S, et al. Analysis of the vitamin D receptor gene sequence variants in type 1 diabetes. *Diabetes*. 2004;53:2709-2712.
205. Dogan I, Onen HI, Yurdakul AS, Konac E, Ozturk C, Varol A, et al. Polymorphisms in the vitamin D receptor gene and risk of lung cancer. *Med Sci Monit*. 2009;15:232-242.
206. Tajouri L, Ovcaric M, Curtain R, Johnson MP, Griffiths LR, Csurhes P, et al. Variation in the vitamin D receptor gene is associated with multiple sclerosis in an Australian population. *J Neurogenet*. 2005;19:25-38.

VIII.2. A Kenézy Élettudományi Könyvtár által ellenőrzött közlemények jegyzéke



DEBRECENI EGYETEM
EGYETEMI ÉS NEMZETI KÖNYVTÁR



Nyilvántartási szám: DEENK/17/2016.PL
Tárgy: PhD Publikációs Lista

Jelölt: Bodoki Levente

Neptun kód: ALGRG4

Doktori Iskola: Petrányi Gyula Klinikai Immunológiai és Allergológiai Doktori Iskola

MTMT azonosító: 10047408

A PhD értekezés alapjául szolgáló közlemények

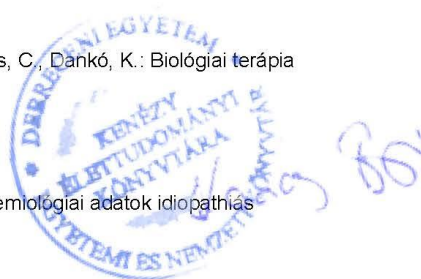
1. **Bodoki, L.**, Nagy-Vincze, M., Griger, Z., Dankó, K.: Dermatomyositis-spezifische Antikörper.
Z. Rheumatol. 74, 363-369, 2015.
IF: 0.569
2. **Bodoki, L.**, Nagy-Vincze, M., Griger, Z., Betteridge, Z., Szöllősi, L., Jobanputra, R., Dankó, K.:
Rare myositis-specific autoantibody associations among Hungarian patients with idiopathic
inflammatory myopathy.
Acta Reumatol. Port. 40, 337-347, 2015.
IF: 0.553
3. **Bodoki, L.**, Chen, J. Q., Zeher, M., Nagy-Vincze, M., Griger, Z., Zilahi, E., Dankó, K.: Vitamin D
Receptor Gene Polymorphisms and Haplotypes in Hungarian Patients with Idiopathic
Inflammatory Myopathy.
Biomed Res. Int. 2015, 1-8, 2015.
DOI: <http://dx.doi.org/10.1155/2015/809895>
IF: 2.134
4. **Bodoki, L.**, Nagy-Vincze, M., Griger, Z., Betteridge, Z., Szöllősi, L., Dankó, K.: Four
dermatomyositis-specific autoantibodies-anti-TIF1[gamma], anti-NXP2, anti-SAE and anti-
MDA5-in adult and juvenile patients with idiopathic inflammatory myopathies in a Hungarian
cohort.
Autoimmun. Rev. 13 (12), 1211-1219, 2014.
DOI: <http://dx.doi.org/10.1016/j.autrev.2014.08.011>
IF: 7.933





További közlemények

5. Szabó, K., Nagy-Vincze, M., **Bodoki, L.**, Hódosi, K., Dankó, K., Griger, Z.: Az anti-Jo-1-pozitív antiszintetáz szindróma jellegzetességei gondozott betegeink alapján.
Orvosi Hetilap. 157 (15), 575-583, 2016.
DOI: <http://dx.doi.org/10.1556/650.2016.30400>
IF: 0.291 (2015)
6. Griger, Z., Nagy-Vincze, M., **Bodoki, L.**, Gherardi, R. K., Dankó, K., Hortobágyi, T.: Late onset dysferlinopathy mimicking treatment resistant polymyositis.
Joint Bone Spine. 83 (3), 355-356, 2016.
IF: 2.946 (2015)
7. **Bodoki, L.**, Budai, D., Nagy-Vincze, M., Griger, Z., Betteridge, Z., Dankó, K.: Dermatomyositis-specifikus autoantitesttel rendelkező és autoantitest-negatív betegeink klinikai jellemzőinek és laboratóriumi paramétereinek összehasonlítása.
Orvosi Hetilap. 156 (36), 1451-1459, 2015.
DOI: <http://dx.doi.org/10.1556/650.2015.30221>
IF: 0.291
8. Murnyák, B., **Bodoki, L.**, Nagy-Vincze, M., Griger, Z., Csonka, T., Szepesi, R., Kurucz, A., Dankó, K., Hortobágyi, T.: Inclusion body myositis: pathomechanism and lessons from genetics.
Open Med. 10, 188-193, 2015.
IF: 0.19
9. **Bodoki, L.**, Nagy-Vincze, M., Griger, Z., Csonka, T., Dankó, K., Hortobágyi, T.: Zárványtestes myositis.
Ideggyógy. Szle. 68 (1-2), 59-67, 2015.
IF: 0.376
10. **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.
11. **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>
12. Nagy-Vincze, M., **Bodoki, L.**, Griger, Z., Dankó, K.: Epidemiológiai adatok idiopathiás inflammatoricus myopathiákban Magyarországon.
Orv. Hetil. 155 (41), 1643-1646, 2014.





13. **Bodoki, L.**, Nagy-Vincze, M., Griger, Z., Csonka, T., Murnyák, B., Kúrucz, A., Dankó, K., Hortobágyi, T.: Inclusion body myositis - a case based clinicopathological update.
Cent. Eur. J. Med. 9 (1), 80-85, 2014.
IF: 0.153
14. Szankai, Z., Nagy-Vincze, M., **Bodoki, L.**, Jakab, A., Betteridge, Z., Dankó, K.: Malignitás társulásának kockázatát fokozó tényezők vizsgálata myositis betegekben: klinikai, immunológiai sajátosságok és az anti-p155/140 antitest szerepe.
Orvosi Hetilap. 155 (36), 1437-1444, 2014.
DOI: <http://dx.doi.org/10.1556/OH.2014.29984>
15. **Bodoki, L.**, Nagy-Vincze, M., Hortobágyi, T., Griger, Z., Csonka, T., Dankó, K.: Szignálfelsimerőreszcse-ellenes autoantitest-pozitív myopathia.
Ideggyógy. Szle. 67 (9-10), 347-353, 2014.
IF: 0.386
16. **Bodoki, L.**, Nagy-Vincze, M., Griger, Z., Dankó, K.: Az idiopathiás inflammatoricus myopathiák osztályozása.
Immunol. Szle. 5 (1), 4-13, 2013.
17. **Bodoki, L.**, Nagy-Vincze, M., Griger, Z., Dankó, K.: Intravénás immunglobulin-kezelés idiopathiás inflammatoricus myopathiákban.
Orv. Hetil. 154 (19), 723-728, 2013.
DOI: <http://dx.doi.org/10.1556/OH.2013.29600>
18. Griger, Z., Nagy-Vincze, M., **Bodoki, L.**, Cseri, K., Hortobágyi, T., Dankó, K.: Nekrotizáló autoimmun myopathia esete.
Metabolizmus. 11 (5), 379-382, 2013.
19. **Bodoki, L.**, Nagy-Vincze, M., Griger, Z., Garan, D., Constantin, T., Ponyi, A., Dankó, K.: Rituximab kezelés hatásossága juvenilis dermatomyositisben: esetismertetés.
Magyar Reumatol. 54 (2), 107-111, 2013.
20. **Bodoki, L.**, Nagy-Vincze, M., Griger, Z., Csonka, T., Cseri, K., Hortobágyi, T., Dankó, K.: Rituximabkezelés idiopathiás inflammatorikus myopathiákban.
LAM. 23 (1), 16-21, 2013.
21. Nagy-Vincze, M., **Bodoki, L.**, Griger, Z., Dankó, K.: Myositis - gyulladásos izombetegségek klasszifikálása.
Magyar Reumatol. 53, 229-241, 2012.
22. **Bodoki, L.**, Nagy-Vincze, M., Hortobágyi, T., Griger, Z., Cseri, K., Szóllósi, L., Dankó, K.: Nekrotizáló autoimmun myopathia.
Orv. Hetil. 153 (38), 1502-1507, 2012.
DOI: <http://dx.doi.org/10.1556/OH.2012.29450>



23. **Bodoki, L., Szekanecz, Z.:** A biológiai terápia és a progresszív multifokális leukoencephalopathia (PMLE) összefüggései rheumatoid arthritisben: a JC-vírus lehetséges szerepe.
Immunol. Szle. 3 (1), 9-17, 2011.

A közlő folyóiratok összesített impakt faktora: 15,822

**A közlő folyóiratok összesített impakt faktora (az értekezés alapjául szolgáló közleményekre):
11,189**

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, 2016.07.27.



IX. TÁRGYSZAVAK

anti-Mi-2, anti-TIF1 γ , anti-NXP2, anti-SAE, IMACS, VDR génpolimorfizmusok

IX. KEYWORDS

anti-Mi-2, anti-TIF1 γ , anti-NXP2, anti-SAE, IMACS, VDR gene polymorphisms

X. KÖSZÖNETNYILVÁNÍTÁS

Köszönetemet fejezem ki témavezetőmnek, **Dankó Katalin Professzor Asszonynak** a munka megtervezésében, az eredmények értékelésében a disszertáció elkészítésében nyújtott segítségéért. Szakmailag és emberileg is mindig támogatott, hogy ez a munka elkészülhessen. A téma és a betegek gyógyítása iránti elkötelezettsége példaértékű számomra.

Köszönetemet fejezem ki **Zeher Margit Professzor Asszonynak**, a Klinikai Immunológiai Tanszék vezetőjének, hogy megadta számomra a lehetőséget munkám elkészítéséhez.

Köszönettel tartozom **Dr. Nagy-Vincze Melindának** és **Dr. Griger Zoltánnak** a szakmai segítségért és támogatásért.

Köszönetemet fejezem ki a **Regionális Immunológiai Laboratórium** vezetőinek és munkatársainak, hogy megteremtették a laboratóriumi munka végzésének feltételeit, munkámban támogattak, kérdéseim esetén szakmai segítséget nyújtottak. Köszönöm **Dr. Zilahi Erikának** a genetikai vizsgálatokban nyújtott nélkülözhetetlen segítségét. Köszönöm **Nagy Andreának** és **Deák Györgynének** a technikai segítséget.

Nemzetközi együttműködés keretében sikerült betegeinknél a dermatomyositis-specifikus antitesteket azonosítani. Ezen munkában **Zoe Betteridge** és laboratóriuma érdemel köszönetet, az angliai Bathban.

Köszönettel tartozom **Hodosi Katalinnak** a statisztikai elemzésekért.

Köszönöm **édesanyámnak** és **barátnőmnek** nélkülözhetetlen segítségüket, támogatásukat.

XI. FÜGGELÉK

Az értekezés alapjául szolgáló, impakt faktoral rendelkező saját publikációk gyűjteménye