

DOKTORI (PhD) ÉRTEKEZÉS

Dr. Szabó Katalin

Az anti-Jo-1 pozitív antiszintetáz és a myositis-scleroderma overlap szindróma klinikai és genetikai sajátosságai

DEBRECENI EGYETEM

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

Debrecen, 2023

DOKTORI (PhD) ÉRTEKEZÉS

Az anti-Jo-1 pozitív antiszintetáz és a myositis-scleroderma overlap szindróma klinikai és genetikai sajátosságai

Dr. Szabó Katalin

Témavezető: Dr. Griger Zoltán



DEBRECENI EGYETEM

PETRÁNYI GYULA KLINIKAI IMMUNOLÓGIAI ÉS ALLERGOLÓGIAI DOKTORI

ISKOLA

Debrecen, 2023

Tartalomjegyzék

1. Rövidítések jegyzéke	4. oldal
2. Bevezetés	9. oldal
3. Irodalmi áttekintés	11. oldal
3.1. Idiopáthiás inflammatorikus myopathiák	11. oldal
3.1.1. Incidencia, prevalencia	11. oldal
3.1.2. Rizikófaktorok, pathomechanizmus	11. oldal
3.1.3. Diagnosztikus kritériumok, klasszifikáció	16. oldal
3.1.4. Klinikai tünetek	17. oldal
3.1.5. Autoantitestek szerepe	20. oldal
3.1.6. Terápiás lehetőségek	23. oldal
3.2. Antiszinetáz szindróma	26. oldal
3.3. Myositis-overlap szindróma	27. oldal
4. Célkitűzés	29. oldal
5. Betegek és módszerek	30. oldal
5.1. Betegek beválasztása a vizsgálatba	30. oldal
5.1.1. Anti-Jo-1 pozitív antiszinetáz szindróma csoport	30. oldal
5.1.2. Myositis-scleroderma overlap csoport	30. oldal
5.2. Immunszerológia	32. oldal
5.3. Genotipizálás	33. oldal
5.4. Statisztikai analízis	33. oldal
6. Eredmények	34. oldal
6.1. Anti-Jo-1 pozitív antiszinetáz szindróma	34. oldal
6.1.1. Demográfiai adatok és genetikai eredmények	34. oldal
6.1.2. Klinikai és laboratóriumi eredmények	36. oldal

6.1.3. Autoantitestek	37. oldal
6.1.4. Terápia	39. oldal
6.2. Myositis-scleroderma overlap	42. oldal
6.2.1. Demográfiai adatok	42. oldal
6.2.2. Klinikai és laboratóriumi eredmények	42. oldal
6.2.3. Autoantitestek	44. oldal
6.2.4. Genetikai eredmények	45. oldal
6.2.5. Pulmonalis artériás hypertónia	46. oldal
6.2.6. Terápia	47. oldal
7. Diszkusszió	49. oldal
7.1. Anti-Jo-1 pozitív antiszintetáz szindróma	49. oldal
7.2. Myositis-overlap szindróma	54. oldal
8. Összegzés, új tudományos megállapítások	58. oldal
9. Summary, new scientific achievements	60. oldal
10. Irodalomjegyzék	61. oldal
11. Kulcsszavak	76. oldal
12. Key words	76. oldal
13. Köszönetnyilvánítás	77. oldal
14. Függelék-Saját közlemények jegyzéke	

1. Rövidítések jegyzéke

AECA	endotheliális sejt elleni antitest
ACA	anti-centromer antitest
ALP	antiphospholipid antitest
ANA	anti-nukleáris antitest
ANCA	anti-neutrophil cytoplazmatikus antitest
anti-CL	anti-cardiolipin antitest
anti-CG	chorion-gonadotropin ellenes antitest
anti-DNS	deoxiribonukleinsav ellenes antitest
anti-Jo-1	hisztidil-transzfer ribonukleinsav szintetáz elleni antitest
anti-Mi-2	nukleáris helikáz adenozin trifoszfátáz elleni antitest
anti-PR3	proteináz-3 elleni antitest
anti-SAE	anti-small ubiquitin-like modifier activating enzyme
anti-Scl-70	scleroderma antigén ellenes antitest
anti Sm/RNP	Smith/ribonucleoprotein ellenes antitest
anti-SSA	Sjögren A antigén elleni antitest
anti-SSB	Sjögren B antigén elleni antitest
ARS	aminoacyl-transzfer-RNS-szintetáz
ASSD	anti-szintetáz szindróma
AZA	azathioprin
B2GPI	anti-beta-2-glikoprotein
CADM	klínikailag amyopathiás dermatomyositis
CK	kreatinkináz

CRP	C-reaktív protein
CSA	cyclosporin A
CT	computer tomography
CTD	connective tissue disease, kötőszöveti betegség
Cyc	cyclophosphamid
dcSSc	diffúz cutan szisztémás sclerosis
DLCO	Diffusing Capacity of the Lung for Carbon Monoxide, szén-monoxid diffúziós kapacitás
DM	dermatomyositis
DMARD	disease-modifying antirheumatic drugs, betegségfolyást módosító szerek
EDTA	etilén-diamin-tetraacetát
EKG	elektrokardiographia
ELISA	enzimhez kapcsolt immunszorbens vizsgálat
EMG	elektromyographia
ESR	erythrocyte sedimentation rate (vvt süllyedés)
FDA	Food and Drug Administration, Amerikai Élelmiszer- és Gyógyszerengedélyeztetési Hivatal
GOT	glutamát-oxálacetát-transzamináz
GPT	glutamát-piruvát-transzamináz
HIV	human immunodeficiency vírus
HMGCR	3-hydroxi-3-methylglutaryl-coenzyme A reductase
HLA	humán leukocyta antigén
HQ	hydroxy-chloroquine
HRCT	nagy felbontású komputertomográfia

HTLV-1	human t-sejtes leukemia, lymphoma vírus
IBM	inclusion body myositis, zárványtestes myositis
ICAM	Intercellular Adhesion Molecule, intercelluláris adhéziós molekula
Ig	immunglobulin
IIM	idiopathiás inflammatorikus myopathia
IL	interleukin
ILD	interstitial lung disease, interstitiális tüdőbetegség
IMNM	immun mediált nekrotizáló myopathia
IVIG	intravénás immunglobulin
JDM	juvenile (juvenilis) dermatomyositis
JM	juvenile (juvenilis) myositis
LA	lupus antikoaguláns
lcSSc	limitált cutan szisztémás sclerosis
LDH	laktát-dehidrogenáz
MAA	myositis-associated antibody, myositis-asszociált antitest
MAC	membrane attack complex
MCP-1	Monocyte chemoattractant protein-1, monocyta kemotaktikus fehérje
MCTD	mixed connective tissue disease, kevert kötőszöveti betegség
MDA-5	melanoma differentiation-associated gene 5
MHC	major histocompatibility complex, fő hisztokompatibilitási komplex
MMF	mycophenolate mofetil
MMT	manual muscle test, manuális izomerővizsgálat
MRI	magnetic resonance imaging
MSA	myositis-specific antibody, myositis-specifikus antitest
MTX	methotrexát

NXP2	nuclear matrix protein 2
OM	overlap myositis
PAH	pulmonális artériás hypertonia
PASP	pulmonális artériás szisztolés nyomás
PEG	percutan endoscopos gastrotomia
PCR	polimeráz láncreakció
PM	polymyositis
Pm-Scl	polymyositis-scleroderma antigén
pSS	primer Sjögren szindróma
PUVA	Psoralen és ultraibolya A fotokemoterápia
RANTES	regulated on activation, normal T cell expressed and secreted
RF	Rheumatoid faktor
RNA	ribonucleic acid, ribonukleinsav
RTX	rituximab
SD	standard deviáció
SIBO	Small Intestinal Bacterial Overgrowth, kontaminált vékonybél szindróma
SRP	signal recognition article, szignál felismerő részecske
SS	Sjögren szindróma
SSc	scleroderma, szisztémás sclerosis
SLE	systemic lupus erythematosus, szisztémás lupus erythematosus
Tc	cytotoxikus T-sejtek
Th	helper T-sejtek
TIF1 γ	transcriptional intermediary factor 1 gamma
TGF	transforming growth factor, transzformáló növekedési faktor
TNF	tumor nekrosis faktor

UV	ultraibolya sugárzás
VAS	vizuális analóg skála
VCAM	vascular cell adhesion molecule, vasculáris sejt adhéziós molekula

2. Bevezetés

Az idiopathiás inflammatorikus myopathiák heterogén, autoimmun kórképek, melyet a harántcsíkolt izmok immun-mediált gyulladása jellemez és progresszív izomgyengésséget eredményez. Szisztémás betegségekről beszélhetünk, mivel az izmok érintettségén kívül gyakran extramusculáris szervi tünetek is megjelennek. A betegség etiológiája és kialakulásának patomechanizmusa nem teljesen tisztázott, mindezek hátterében genetikai és környezeti faktorok együttes szerepét feltételezhetjük. A diagnózis felállítása a 2017-es EULAR/ACR szerinti diagnosztikai kritériumrendszer alapján történik. A betegségben megjelenő különböző autoantitestek segítséget nyújthatnak a klasszifikációban, illetve különböző alcsoportok prognózisának becslésében. Emellett, bizonyos autoantitestek megjelenése esetén jellegzetes klinikai tünetek kialakulása figyelhető meg, ezért a szerotípus, genotípus és fenotípus között szoros összefüggés feltételezhető. Ezt figyelembe véve lehetőségünk nyílik egy klinikoszerológiai osztályozásra is. Fontos megjegyezni továbbá, hogy a myositis gyakran más kötőszöveti betegségekkel (pl. szisztémás sclerosis, rheumatoid arthritis) társul. Mindezen alcsoportok eltérő klinikai képpel, szervi manifesztációkkal, kezelésre adott válasszal és prognózissal bírnak.

Munkánk során jelenleg elsősorban két myositises alcsoportot igyekeztünk elkülöníteni, valamint elemezni ezeket különböző aspektusokból. Először az anti-Jo-1 (hisztidil-transzfer ribonukleinsav szintetáz elleni antitest) pozitív antiszintetáz szindrómás betegcsoport jellegzetességeit vizsgáltuk meg saját gondozott betegeink révén. Ez a szindróma egy jellegzetes klinikai tünetegyüttessel, valamint az anti-Jo-1 antitest megjelenésével jellemezhető. Ilyenkor a myositis interstitiális tüdőbetegséggel, lázzal, szimmetrikus non-erozív arthritisszel, Raynaud jelenséggel, valamint szerelőkézzel társul. Egy kutatás során kimutatták, hogy a dohányzás és a HLA (humán leukocyta antigén) -DRB1*0301 együttes jelenléte predisponáló tényező lehet az anti-Jo1 antitest megjelenésében. Azonban, nem voltak

adatok az irodalomban arra vonatkozóan, hogy a HLA DRB1*03 genotípus a meghatározó az antiszintetáz szindróma kialakításában, vagy az anti-Jo-1 antitest jelenléte. Felmerült a kérdés, hogy különbözik-e a HLA DRB1*03 pozitív, illetve negatív Jo-1 pozitív betegek klinikai képe, prognózisa, illetve terápiás válasza. Összefüggések után kutattunk az anti-Jo-1 titer és a betegség aktivitását jelző paraméterek között. Tudni szeretnénk volna, hogy vannak-e olyan klinikai, vagy laboratóriumi markerek, amelyek a betegség kezdetekor prediktálhatják a myositis progresszióját, illetve a terápiára adott várható választ.

Munkánk másik részeként a myositis-scleroderma overlap szindrómás betegeket jelöltük ki alcsoportként. Tudjuk, hogy a myositis-scleroderma overlap önálló klinikai entitással rendelkezik. Ennek ellenére ritka volta miatt kevés információ áll csak rendelkezésre a klinikai-laboratóriumi paraméterek, valamint a terápiára adott válasz és prognózis tekintetében. Szintén kevés ismeretünk van prognosztikai, prediktív faktorokat illetően. Tudjuk, hogy mind a szisztémás sclerosisban, mind a myositisben szenvedő betegek jellegzetes HLA asszociációval bírnak (HLA DRB1*1104, DQA1*0501, és DQB1*0301 -Scleroderma; HLA DRB1*0301 és DQA1*0501- Myositis). A genetikai sajátosságnak korábbi adatok alapján szerepe van a betegségek patomechanizmusában, különböző antitestek megjelenésében, illetve a betegség fenotípusának kialakulásában is. A két betegség együttes jelenléte esetén a HLA asszociáció és ennek jelentősége azonban nem ismert. A fenti kérdésekre koncentrálna ezen általunk gondozott betegcsoportot is igyekeztünk megvizsgálni és következtetéseket levonni a későbbi minél személyre szabottabb terápiás döntések meghozatala érdekében.

3. Irodalmi áttekintés

3.1. Idiopathiás inflammatorikus myopathiák

3.1.1. Incidencia, prevalencia

Az idiopathiás inflammatorikus myopathiák (IIM) ritka betegségek, magyarországi viszonylatban a betegség átlagos incidenciája 0,95/100 ezer fő/év, prevalenciája 1-6/100 ezer lakosra tehető (1). Az ázsiai, európai és észak-amerikai legnagyobb vizsgálatok alapján az incidencia átlagos becsült értéke évente 11-660 újonnan diagnosztizált IIM-s beteg/1 millió személy (2,3) és összesen 2,9-34/100 ezer ember (4–6) érintett a betegségben. A polymyositis (PM), dermatomyositis (DM) és immun-mediált nekrotizáló myopathia (IMNM) is gyakoribb a nőknél, míg a zárványtestes myositis (IBM) főként férfiaknál fordul elő. Az életkori megoszlás tekintetében bimodális betegségről van szó. Vannak gyermekkori formák, melyek 5-10 éves korban és felnőttkori formák, melyek 45-50 éves korban szoktak manifesztálódni (7).

3.1.2. Rizikófaktorok, pathomechanizmus:

A betegség kialakulásáért genetikai és környezeti faktorok közötti speciális interakciók lehetnek felelősek. A **genetikai háttér** támasztja alá a családi halmozódás és a bizonyos etnikai csoportoknál történő gyakoribb megjelenés, azonban a myositisek öröklődése nem ismert (8,9). A fő genetikai rizikófaktorok az immunregulációt érintik és szoros összefüggést mutatnak bizonyos human leukocytá antigén (HLA) régiókkal. Egy, több mint 2500 myositises beteget bevonó európai tanulmány adatai szerint erős asszociáció figyelhető meg a 8.1 ősi haplotípus (HLA-DRB1*03:01 és HLA-B*08:01) és a PM/DM között (10). Továbbá néhány nem HLA lokusz is összefüggésbe hozható a myositisek megjelenésével: STAT4, UBE2L3, TRAF6 (általánosan IIM), PTPN22 (PM), BLK, PLCL1 (DM) és CCR5 (IBM)(7,11) (1. ábra).



1. ábra: Feltételezhető ethiopathogenezis az idiopathiás inflammatorikus myopathiákban ((11) alapján)

(PM: polymyositis; DM: dermatomyositis, NAM: nekrotizáló autoimmun myopathia; IBM: zárványtestes myositis; DC: dendritikus sejtek; HLA: human leukocyt antigen)

Emellett néhány **környezeti tényező** kóroki szerepét is sikerült igazolni a betegség kialakulásában. Ilyenek például bizonyos infektív ágensek, például vírusfertőzések, amelyek közül a hepatitis B, human immunodeficiency (HIV), human T-sejtes leukemia, lymphoma (HTLV-1), coxsackie, illetve influenza vírusok szerepe is valószínűsíthető (7,12). Az ultraibolya sugárzás (UV), D-vitaminhiány szintén kiváltó tényező lehet (13,14), valamint szoros asszociáció figyelhető meg a dohányzás és az anti-Jo-1 antitest megjelenése között is (15). A különböző vakcinák nem mutattak összefüggést a myositis megjelenésével, de

gyógyszerek (D-penicillamine, terápiás citokinek) okozta myopathia szintén ismert, mely közül a talán a leggyakoribb, ezáltal a legjelentősebb a sztatinok okozta nekrotizáló autoimmun myopathia (11,16).

Az IIM-kat manapság 4 fő csoportba sorolhatjuk: dermatomyositis, polymyositis, zárványtestes myositis, valamint a nekrotizáló autoimmun myopathia (2).

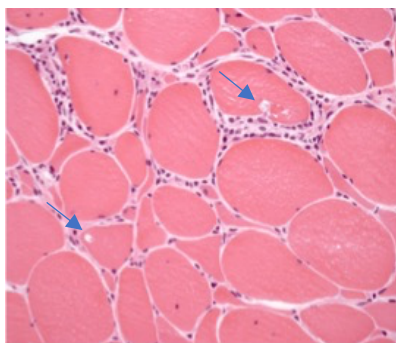
Habár a pontos folyamatok nem teljesen tisztázottak, de úgy tűnik, hogy veleszületett és szerzett immunfolyamatok és a nem immunmechanizmusok (hypoxia, endoplazmatikus retikulum stressz, reaktív oxigén gyökök, autophagia) is egyaránt részt vesznek az eltérő kimenetelű IIM-k kialakulásában (7). Mindezek következtében az immuntolerancia áttörése alakul ki és ez patológiás autoantitestek megjelenését eredményezi. Gyulladás, következményes szervi károsodás, majd funkciókiesés jön létre.

Az autoimmun folyamat dermatomyositisben az intramuscularis microvasculatura endotheliumát érinti. Perimyseálisan és perivascularisan alakul ki mononucleáris sejtes infiltratum, mely döntően CD4+ T-helper (Th) sejtekből, B-lymphocytaiból, macrophágókból és neutrophil sejtekből áll. A Th1-Th2 típusú sejtek egyensúlya a Th2 irányába tolódik el a perifériás vérben. Kemokinek hatására a gyulladásos sejtek toborzása, majd a myositis késői fázisában a fibrosis jön létre. A kapillárisok falában komplement, valamint immunglobulin (Ig), IgM, IgG depositio jelennek meg. A bőr és az izom kapillárisok falában lerakódó komplementekből és immunglobulinokból álló „membrane attack komplex” (C5b-9 MAC komplex) a sejtfalra lítikus hatást fejt ki, mely kapilláris pusztulást, ezáltal krónikus hypoperfúziót, szöveti ischaemiát okoz és perifascicularis atrófiát eredményez. Emellett, a kapillárisendothel és a mononuclearis sejtek fokozott citokin expressziója (TGF- β (transzformáló növekedési faktor- β), IL-1 (interleukin-1), VCAM-1 (vasculáris sejt adhézios molekula-1) és ICAM-1 (intercelluláris adhézios molekula)) szintén hozzájárul a vascularis károsodásokhoz (7,11,17–23).

Polymyositisben a gyulladásos sejtes beszűrődés endomyseálisan található, és főleg CD8⁺ cytotoxicus sejtekből (Tc), valamint macrophágokból áll. Utóbbiak pro-inflammatorikus citokinek (IL-1, TNF- α (tumor nekrosis faktor- α)) termelése segítségével a további gyulladásos sejtek toborzását és a cytotoxicus T-sejtek aktiválását idézik elő. A Tc sejtek adhézióját, aktivációját és differenciációját emellett az infiltrált és a távoli izomsejtek felszínén kialakult fokozott MHC-I és MHC-II (major histocompatibility complex, fő hisztokompatibilitási komplex) expresszió, valamint különböző kemokin, citokin és kostimulációs molekula (interleukinok, MCP-1 (monocyta kemotaktikus fehérje-1), RANTES (regulated on activation, normal T cell expressed and secreted)) is elősegíti. A Th1-Th2 egyensúly ebben az esetben a Th1 típusú sejtek irányába tolódik el a perifériás vérben (7,11,17–23).

Mindezek a gyulladásos infiltrátumok krónikus myositisben már nem figyelhetőek meg, itt az izomrostok fokozott MHC-I, illetve IL-1 α és IL-1 β expresszióját találjuk (7,11,17–23).

A zárványtestes myositis jellegzetes szövettani képpel (2. ábra), az izomrostokban megjelenő kerek zárványtestek (inclusion body, vagy „rimmed vakuólum”) kialakulásával jellemezhető (24). Az izombiopsziás minta nem nekrotikus izomrostokat tartalmaz, melyben polymyositishez hasonlóan endomysziálisan láthatunk mononucleáris sejtes infiltrációt.



2. ábra: Zárványtestes myositis szövettani képe

(nyilakkal jelöltük a jellegzetes zárványtesteket)

Ezek az eltérések, arra utalnak, hogy a gyulladás és az izomrostok degenerációja egyszerre van jelen a betegség kialakulásakor. A betegség patomechanizmusát illetően 2 fő elmélet létezik. Egyik szerint a kialakulásáért β -amyloid és egyéb fehérjék (pl. p62, TDP43) kóros lerakódásával járó degeneratív mechanizmus felelős, míg más kutatások a háttérben immundiszregulációt feltételeznek. Fontos, hogy úgy tűnik, hogy az IBM esetén a CD4+ és CD8+ T-sejtek is szokatlan tulajdonsággal rendelkeznek, beleértve a CD28 vagy CD5 expresszió elvesztését, CD16, CD94 és CD57 expresszió fokozását, melynek eredményeképpen véglegesen differenciált T sejtek jönnek létre. Ezek az abnormális lymphocyták fenotípusosan hasonlóak a nagy T sejtés lymphocytás leukémiában látható sejtekhez, melyek nagyobb cytotoxikus potenciállal és apoptózissal szembeni rezisztenciával rendelkeznek. A fenti kutatások magyarázatot nyújthatnak arra, hogy miért rezisztens az IBM a szteroid és más immunmoduláns terápiára, de ugyanakkor ígéretes lehet új terápiás célpontok kijelöléséhez is (7,17,25).

Nekrotizáló autoimmun myopathia esetén a szövettani mintában a nekrotikus izomrostok dominálnak, melynek aránya 50% is lehet. A pathomechanizmus háttérében egy macrophágok által indukált izomrost nekrosis állhat, melyet különböző tényezők (infekció, autoantitestek, sztatín terápia, tumor jelenléte) indukálhatnak. Nem látunk gyulladásos sejtés infiltrációt és hiányzik az up-regulálódott MHC-I festődés is. A sejtpusztulásért egy antitestfüggő komplement-mediált lízis tehető felelőssé, melyben a végső effektor sejtek a macrophágok. A nekrosis mellett hipertrófia, izomrost kaliberingadozás, kis ereken MAC-depozíció (membrane attack complex) is gyakran megtalálható a szövettani mintában. Nekrotizáló autoimmun myopathia esetén anti-SRP (signal recognition article, szignál felismerő részecske), illetve anti-HMGCR (3-hydroxi-3methylglutaryl-coenzyme A reductase) antitestek jelenléte is ismert. Utóbbiak megjelenése esetén gyakran a perimysiumban lévő

kötőszövet is károsodott, melyet eltérő celluláris mechanizmusok okoznak, elsősorban histiocyták közreműködésével (26,27).

Mai ismereteink szerint további javasolt alcsoportok lennének még a tumor asszociált myositisek, az antiszintetáz szindróma (ASSD) és az overlap myositisek (OM), mely utóbbi kettőt munkám későbbi részében még külön kifejték.

3.1.3. Diagnosztikus kritériumok, klasszifikáció

A diagnózis felállítására a 2017-ben megjelent EULAR/ACR klasszifikációs kritériumrendszert használjuk. Ez egy pontozásos rendszert használó valószínűségi modell, mely a különböző meghatározó tényezőket eltérő pontszámmal értékeli, és a pontok összeadása során következtethetünk arra, hogy van-e a páciensnek myositise, vagy nincs. Az értékelendő meghatározó tényezők a következők: életkor, izomgyengeség, bőrtünetek, nyelészavar, vagy nyelöcső diszmotilitás, laboratóriumi vizsgálatok (anti-Jo-1 antitest jelenléte, CK, LDH, GOT, GPT), illetve az izombiopszia szövettani jellegzetességei (28).

A fentiek alapján kiszámítható egy valószínűségi pontszám, ami szerint definitív myositisről beszélhetünk, ha a betegség valószínűsége $\geq 90\%$. Ebben az esetben az összesített pontszám $\geq 7,5$, amennyiben izombiopszia eredménye nem áll rendelkezésre és $\geq 8,7$, ha szövettani eredmény is elérhető. Valószínű az IIM diagnózisa (a betegség valószínűsége $90\% >$ és $\geq 55\%$), ha az összesített pontszám 5,3-7,5 közötti biopszia nélkül, vagy 6,5-8,7 közötti biopsziával. Lehetséges IIM-ről pedig akkor beszélünk, ha (IIM valószínűsége $< 55\%$) az összesített pontszám maximum 5,3 biopszia nélkül, vagy maximum 6,5 biopsziával (28,29).

Ez a módszer sokkal jobb szenzitivitással és specificitással bír, mint a régi Bohan és Péter féle kritériumrendszer (30). Újdonság továbbá, hogy ha a betegnek karakterisztikus bőrtünetei vannak, akkor az izombiopszia elvégzése nem kötelező, a dermatomyositis diagnózisa enélkül is felállítható. Ha a betegnek nincsenek bőrtünetei, akkor viszont az izombiopszia elvégzése

minden esetben kötelező, ugyanis a zárványtestes myositis kizárása, valamint más myositist utánzó nem immun mediált betegségek, amelyek szintén izomgyengeséget, CK emelkedést és myogén elektromyographiás (EMG) eltérést okoznak (pl. motoneuron betegségek, dystrophiák) csak így különíthetők el. Ennek terápiás szempontból kiemelt jelentősége van, mivel az IBM nem reagál szteroid kezelésre, valamint a nem immun mediált izombetegségek igazolása esetén is teljesen más a terápiás protokoll. Fontos megjegyezni, hogy nincs korreláció az izombiopszia súlyossága és a klinikai tünetek között, valamint a nem specifikus eltérések gyakoriak, amit nagyban befolyásol a szteroid kezelés. Izombiopszia korlátai továbbá, hogy a betegség gyakran csak foltosan manifesztálódik az izomban, így nem minden esetben sikerül a diagnosztikai értékű mintavétel. Ezt küszöbölhetjük ki, ha a biopszia célzottan, MR vezérelve a gyulladt izomterületből történik.

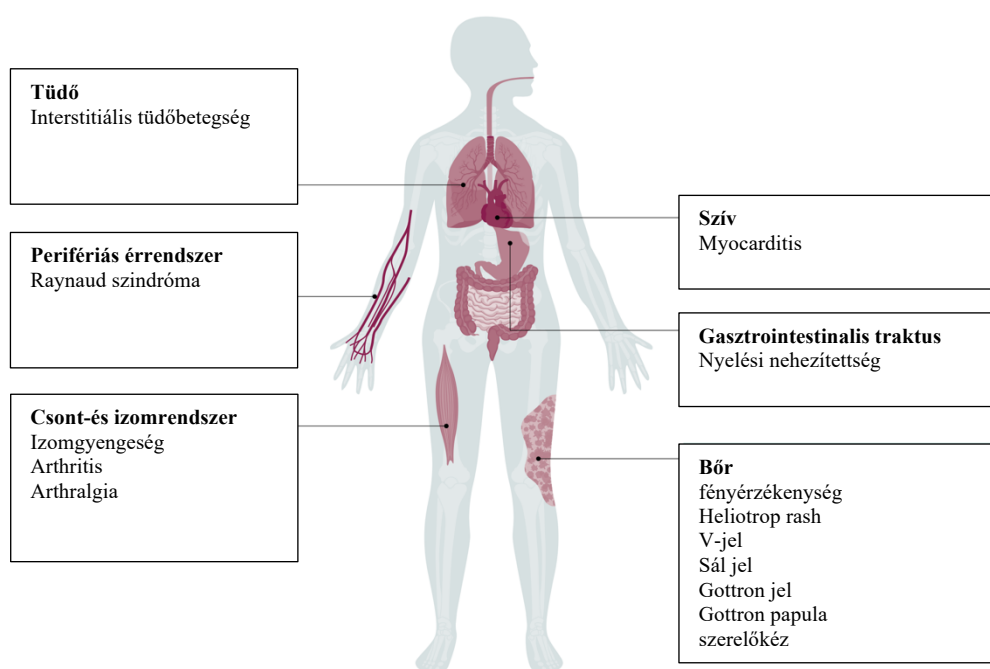
Amennyiben igazolható az EULAR/ACR klasszifikációs kritériumrendszer alapján az IIM diagnózisa, úgy a betegség kezdetekor észlelhető életkor, bőrtünetek, szövettani eredmények alapján további alcsoportokba sorolhatjuk a betegeket. Gyermekkori megjelenés esetén gyakoribb a juvenilis dermatomyositis (JDM), ritkább a juvenilis myositis (JM). Felnőttkorban bőrtünetek nélkül jelentkező alcsoportok a polymyositis, vagy manapság immun mediált nektrotizáló myopáthia (IMNM), illetve a zárványtestes myositis, valamint a bőrtünetekkel jelentkező formák esetén dermatomyositis és amyopáthiás dermatomyositis különíthetők el (CADM) (28,29).

3.1.4. Klinikai tünetek

Az idiopathiás inflammatorikus myopathiák autoimmun betegségek heterogén csoportja, melyet változatos klinikai manifesztációkkal, terápiás válasszal és prognózissal, a harántcsíkolt izmok krónikus gyulladása jellemez. A betegség során gyulladáshoz beszűrődés jön létre az izomban, aminek következtében az izom gyulladása és károsodása, majd ennek következtében

izomgyengeség alakul ki. A tünetek általában lassan alakulnak ki, fáradékonyság, izomfájdalom és izomgyengeség jelenik meg, mely döntően a proximális izmokat érinti, így nehézséget okoz a betegnek többek között olyan mindennapi tevékenység elvégzése, mint például alacsony székről felállni, lépcsőn felmenni, magasabb polcról könyvet levenni, vagy fésülni. A nyakizmok, döntően a flexorok és ritkábban az extensorok is érintettek lehetnek.

Ezekon kívül általános tünetek (fáradékonyság, láz, a testsúly 5%-ánál nagyobb akaratlan súlyvesztés), valamint extramusculáris szervi tünetek is megjelenhetnek. Utóbbiak közé sorolhatjuk a bőrtüneteket, tüdőérintettséget, ízületi érintettséget, gastrointestinális tüneteket (nyelészavar, reflux, diszmotilitás), kardiális érintettséget is (myocarditis, szívelégtelenség, arrhythmia), így összességében szisztémás inflammatorikus kórképről beszélhetünk (1,7) (3. ábra).



3. ábra Idiopathiás inflammatorikus myopathiák szervi manifesztációi ((7)alapján)

Dermatomyositis esetén patognomikus bőrtüneteknek tekinthetőek a Heliotrop-rash, a Gottron papula és a Gottron jel. Emellett karakterisztikus eltérések is megjelenhetnek,

periungualis teleangiectasia, Sál-jel, V-jel, valamint poikiloderma formájában, mely magába foglalja a hypo,- és hyperpigmentációt, a teleangiectasiát és a felszíni atrófiát. A viszketés, fényérzékenység, alopecia szintén fontos tünetei lehetnek a betegségnek és jelentősen rontják a beteg közérzetét, életminőségét. Anti-MDA-5 (melanoma differentiation-associated gene 5) pozitívitás esetén gyakran látunk az ízületek felett kifekélyesedéseket, valamint tenyéri papulákat is (31,32). Anti-TIF1 (transcriptional intermediary factor 1) és anti-SAE (anti-small ubiquitin-like modifier activating enzyme) pozitív dermatomyositisben a bőrtünetek nagyon kifejezettek (33,34). Antiszinetáz szindrómában, illetve anti-Pm-Scl (polymyositis-scleroderma antigén ellenes) antitest pozitívitás esetén pedig jellegzetes nem viszkető, hyperkeratikus kirepedezések jelenhetnek meg az ujjak laterális felszínén, amit szerelőkéznek, vagy más néven mechanikus kéznek nevezünk. Calcinosis főleg a juvenilis formában gyakori, de felnőttkori dermatomyositisben is előfordulhat, leggyakrabban anti-NXP2 (nuclear matrix protein 2) pozitívitás mellett (7,35).

Interstitiális tüdőbetegség (ILD) a páciensek kb. 20-50%-ában kialakulhat, amely a diagnóziskor akár asymptomás is lehet. Fontos, hogy ezeket a betegeket a diagnózis felállításakor ilyen irányban minden esetben szűrni kell, amire nem elég a közönséges mellkasröntgen, hanem az alveolitis/fibrosis felismerésére nagy felbontású computer tomographia (HRCT) elvégzésére van szükség. Vizsgálatainkat légzésfunkciós tesztel és diffúziós kapacitásvizsgálattal (DLCO) is ki kell egészítenünk. Ebben az esetben is fontos az antitestek kimutatása, hiszen az anti-Jo-1 és egyéb antiszinetáz antitestek jelenléte, vagy anti-MDA-5 pozitívitás esetében gyakoribb a tüdőérintettség megjelenése, melyről tudjuk, hogy a mortalitás egyik fő okát képezi. Az utóbbi időben ezen esetek megvitatására, követésére, valamint a legmegfelelőbb terápiás döntéshozatal segítésére ILD team-ek jöttek létre.

Ízületi érintettség kialakulhat arthralgia és arthritis formájában is. Az arthritis általában rheumatoid arthritishez hasonló képet mutat. Nem erozív, szimmetrikusan érinti a kéz

kisízületeit és évekkel megelőzheti magát a myositis diagnózisát. Az ízületi gyulladás gyakoribb manifesztáció és domináló tünet lehet az antiszintetáz szindróma egyes eseteiben is (7).

Gasztrointesztinális érintettség a betegek 15-60 %-nál figyelhető meg. Nézőpont kérdése, hogy musculáris vagy extramusculáris érintettségnek felel-e meg, de a nyelőcső felső harmadát alkotó harántcsíkolt izom érintettségéről van szó, mely döntően nyelészavar, motilitászavar formájában jelentkezik. Következmenyes malnutritio, aspirációs pneumonia alakulhat ki, mely esetében fontos a szájon keresztüli táplálás azonnali felfüggesztése, nasogasztrikus szonda levezetése, vagy percutan endoscopos gastrotomia (PEG) beültetése a nyelészavar teljes megszűnéséig (7).

Kardiális érintettség 6-75 %-ban fordulhat elő, döntően szívelégtelenség, angina pectoris, pericarditis, myocarditis formájában. Szubklinikai megnyilvánulások lehetnek még EKG eltérések (SVES, VES, AV blokk, szárblokk, Q hullámok, ST-T eltérések). Ennek a pathofiziológiáját lymphocyta infiltráció jellemzi a myocardiális septumban, mely hasonló a vázizmokhoz. Ennek következtében a szívizomsejtek degenerációja, ingerületvezető rendszer fibrosisa jöhet létre (36). Mivel a kardiális érintettség az egyik fő halálok IIM-ban (10-46.3%), így ennek korai diagnosztizálása elengedhetetlen. Gold standard módszer az endomyocardiális biopszia, de fontos a nem invazív módszerek alkalmazása is (EKG, echocardiographia, scintigraphia, szív MRI) melyeket döntően szűrésre, nyomonkövetésre használunk. Myositises betegeknél kardiális szempontból magasabb rizikót jelent az anti-SRP antitest pozitivitás, szisztémás sclerosissal való társulás, vagy egyéb overlap myositis (OM) megjelenése (37).

3.1.5. Autoantitestek szerepe

Az utóbbi évek kutatásai alapján lehetőségünk nyílik az idiopathiás inflammatorikus myopathiákat a betegek szérumában megjelenő antitestek alapján immunszerológiai csoportosítani. Jelenlétük segítséget nyújthat a diagnózis felállításában, valamint prognosztikai

és terápiás markerek lehetnek. Az antitestek különböző cytoplazmatikus, nukleáris vagy nukleoláris targettel rendelkeznek (38–41). Két fő csoportot különböztetünk meg, myositis specifikus (MSA), illetve myositis asszociált (MAA) autoantitesteket, melyek a betegek szérumában 70-80%-ban is kimutathatóak (40,42).

A myositis asszociált antitestek (MAA) myositis mellett egyéb autoimmun betegségben, például szisztémás lupus erythematosusban (SLE), szisztémás sclerosisban (SSc), vagy Sjögren szindrómában (SS) is megjelenhetnek. Ide soroljuk az anti-Pm-Scl, anti-U1RNP, anti-Ku, anti-RuvBL1/BL2, anti-Ro, illetve az anti-cN-1A antitesteket (7). Ezeknek az antitesteknek a pozitivitása a klinikai gyakorlatban mindig egy esetlegesen társuló másik autoimmun betegségre hívja fel a figyelmet.

A myositis specifikus antitestek (MSA) ezektől sokkal specifikusabbak a betegségre, kizárólag IIM-ban jelennek meg. Ide tartoznak az anti-aminoacyl-transzfer-RNS-szintetáz (anti-Jo-1, anti-Ha/YRS, anti-Zo, anti-EJ, anti-PL-7, anti-OJ, anti-KS, anti-PL-12), anti-Mi-2 (nukleáris helikáz adenosin trifoszfátáz elleni antitest), anti-TIF1, anti-MDA-5, anti-SAE, anti-NXP2, anti-SRP, anti-HMGCR, illetve az anti-FHL1 autoantitestek. Az antitestek hónapokkal a klinikai tünetek előtt megjelenhetnek a szérumban, majd a későbbiekben korrelációt mutathatnak a betegség aktivitásával. Egyes antitestek megjelenésekor következtethetünk arra is, hogy milyen környezeti tényezők állhattak a betegség kialakulásának hátterében (pl., vírusfertőzés, daganatos betegség, korábbi sztatín kezelés) (7,43). Emellett, megjelenésük során jellegzetes szervi érintettségek alakulhatnak ki, így a szerotípushoz jellegzetes fenotípus társulhat, klinikoszerológiai szindrómákat eredményezve (43). A legújabb eredményeket összefoglaló klinikoszerológiai csoportosítás felnőttkori myositisekben a 1. táblázatban látható (7).

1. táblázat: Felnőttkori myositisek klinikoszerológiai osztályozása (7) alapján

Autoantitest	Cél antigén	Gyakoriság felnőttkori myositisben	Fő klinikai jellemző
<i>Myositis specifikus antitestek</i>			
Anti-Jo1	Histidyl-tRNS szintetáz	15–30%	Antiszipintetáz szindróma (myositis, láz, szimmetrikus nonerózív arthritis, intersticiális tüdőbetegség, Raynaud jelenség, szerelőkéz)
Anti-Ha/YRS	Tyrosyl-tRNS szintetáz	<1%	Antiszipintetáz szindróma
Anti-Zo	Phenylalanyl-tRNS szintetáz	<1%	Antiszipintetáz szindróma
Anti-EJ	Glycyl-tRNS szintetáz	<2%	Antiszipintetáz szindróma
Anti-PL-7	Threonyl-tRNS szintetáz	5–10%	Antiszipintetáz szindróma
Anti-OJ	Isoleucyl-tRNS szintetáz	<2%	Antiszipintetáz szindróma
Anti-KS	Asparaginyl-tRNS szintetáz	<2%	Antiszipintetáz szindróma, gyakran csak ILD, arthritis
Anti-PL-12	Alanyl-tRNS szintetáz	<5%	Antiszipintetáz szindróma, gyakran csak ILD
Anti-Mi-2	Nukleosóma remodelling deacetyláz komplex	4–20%	Klasszikus dermatomyositis
Anti-TIF1	Transcriptional intermediar faktor 1	10–20%	csak dermatomyositis, gyakran tumor asszociált dermatomyositis felnőtteknél (40–75%), sokkal súlyosabb lefolyás
Anti-MDA5	Melanoma differentiation-associated protein 5	13–30%	CADM (ILD), súlyos bőrérzékenység Távol-Keleten: CADM, ILD, rosszabb prognózis USA-ban: enyhe myositis, arthritis, fekélyek, ILD
Anti-SAE	Small ubiquitin-like modifier activating enzim	<10%	Kezdetben klasszikus bőrtünetek, a myositis gyakran csak később manifesztálódik, dysphagia
Anti-NXP2	Nuclear matrix protein 2	3–24%	DM, calcinosis, felnőtteknél nagyobb rizikó tumor asszociált myositisre
Anti-SRP	Signal recognition particle (SRP), szignál felismerő részecske	5–15%	IMNM, súlyos myositis, súlyos dysphagia, gyors progresszió, súlyos szívérzékenység
Anti-HMGCR	3-hydroxy-3-methylglutaryl CoA reductáz	6–10%	IMNM, gyakran sztatín asszociált
Anti-FHL1 ^a	Four and a half LIM domains 1	5–10%	IIM gyakran súlyos izomérzékenységgel
<i>Myositis asszociált antitestek</i>			
Anti-PM-Scl	Human exosome protein komplex	8–10%	PM, DM, overlap myositis sclerodermával
Anti-U1RNP	U1 small nuclear RNP	10%	MCTD
Anti-Ku	Regulatory subunit of DNA-dependent protein kináz	<2%	overlap myositis sclerodermával, ILD
Anti-RuvBL1 and anti-RuvBL2 ^a	Nuclear proteins RuvBL1/2	3%	overlap myositis sclerodermával

Anti-Ro (52, 60)	TRIM21, ring-shaped protein binding Y RNAs	10–40%	gyakran másodlagos autoantitestként jelenik meg, súlyosabb betegségfolyás, beleértve ILD-t
Anti-cN-1A	Cytosolic 5'-nucleotidase 1A	4–21%	IBM, pSS, SLE

ILD: intersticiális tüdőbetegség; CADM: klinikailag amyopathiás dermatomyositis; DM: dermatomyositis; IMNM: immun mediált nekrotizáló myopathia; PM: polymyositis; MCTD: kevert kötőszöveti betegség; IBM: zárványtestes myositis; pSS: primer Sjögren szindróma; SLE: Szisztémás Lupus Erythematosus

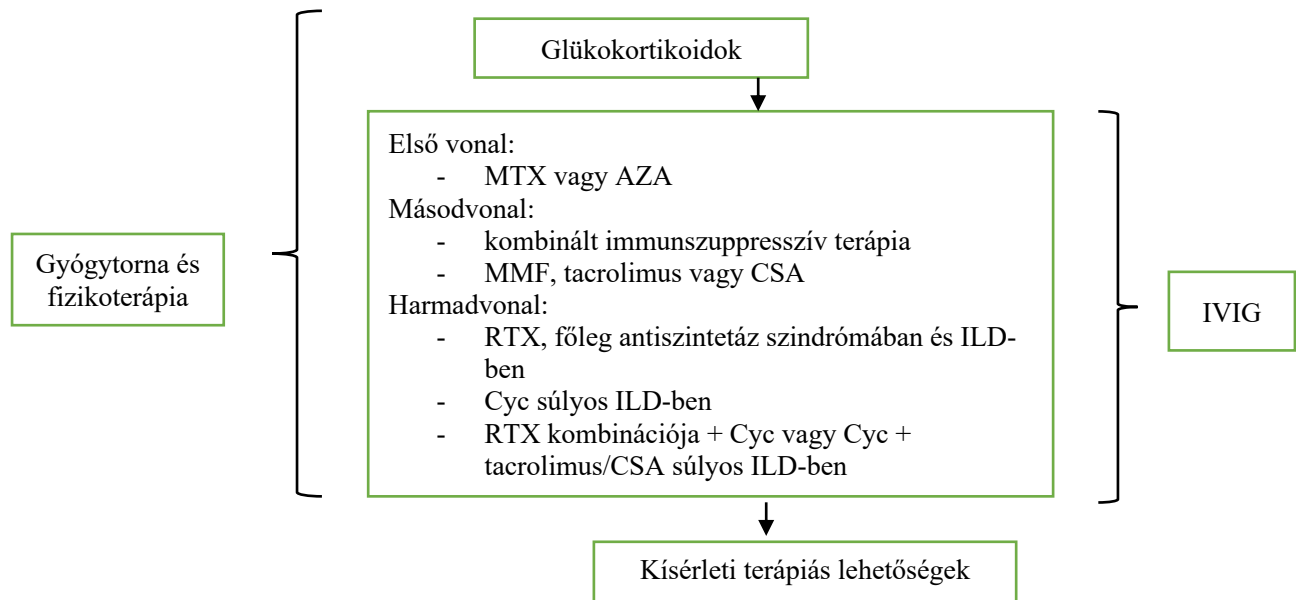
A betegek 20-30%-ban nem találunk semmiféle eddig ismert autoantitestet, így egy szeronegatív IIM csoportot is el kell különítenünk (44).

3.1.6. Terápiás lehetőségek

A myositis kezelése ritka volta, heterogén megjelenése, többszervi, szisztémás érintettsége, valamint változatos betegségfolyása miatt számos kihívással jár. Nincs átfogó megállapodás, illetve irányt mutató elfogadott guideline, ami segítené a terápiás döntéshozatalt. Szerencsére egyre több új terápiás lehetőséget vizsgálnak validált, fázis II, vagy III klinikai vizsgálatokban. Ezek célja, a terápia hatékonyságának növelése, amivel a beteg fizikai aktivitása közel teljesen visszatérhet az eredeti állapotba, valamint az extramusculáris érintettségek aktivitásának csökkentése úgy, hogy az ne hasson ki a mindennapi élettevékenységükre. A legtöbb gyógyszer alkalmazása tapasztalati úton, retrospektív vizsgálatok eredményei alapján történik. Így ismerjük azt is, hogy a különböző szteroidok jók, valamint azt is, hogy ezek zárványtestes myositisben nem hatékonyak. Randomizált, kontrollált vizsgálatok állnak rendelkezésre többek között az intravénás immunglobulin (IVIG), rituximab (RTX) és a gyógytorna hatékonyságáról (7).

Fontos kiemelni, hogy a betegség gyakran malignitással társul, így a diagnózis felállításakor nélkülözhetetlen az alapvető tumorkutatás elvégzése, ugyanis daganat igazolása esetén elsődleges a tumor kezelése (45).

A kontrollált klinikai tanulmányok hiánya ellenére, első vonalban a legtöbb betegnél, akik polymyositisben, dermatomyositisben, antiszintetáz szindrómában vagy IMNM-ban szenvednek, orális glükokortikoidokat alkalmazunk (4. ábra).



4. ábra: IIM kezelése, kivéve IBM (7) alapján

(MTX: methotrexát; AZA: azathioprin; MMF: mycophenolate mofetil; CSA: cyclosporin A; RTX: rituximab; Cyc: cyclophosphamid; ILD: interstitiális tüdőbetegség; IVIG: intravénás immunglobulin)

Amennyiben a myositis súlyos formája igazolható, vagy súlyos extramusculáris érintettség (pl. ILD) is jelentkezik, abban az esetben pulzus szteroid kezelésre van szükség intravénás methylprednisolon alkalmazásával. A szteroid kezelést 0.75-1 mg/tskg/nap dózisban 4-12 hétig kell folytatni, melyet követően havonta fokozatos csökkentés kísérelhető meg a klinikai válasz függvényében. Egy évig valamilyen fenntartó dózis adása javasolt a relapszusok megelőzése miatt, de fontos, hogy hosszú távon a szteroidok ismert mellékhatásainak (hyperglykémia, Cushingoid megjelenés, bőr elvékonyodása, infekciók, hirsutizmus, osteoporosis, glaukóma stb.) elkerülése érdekében ennek dózisát minimalizáljuk, illetve leépítsük. Emellett ma már azt is tudjuk, hogy a magas glükokortikoid dózis hosszú ideig alkalmazva (>10 mg prednisolon naponta > 4 hétig) a fokozott proteolízis és csökkent protein

szintézis révén a harántcsíkolt izmokban szteroid myopathia kialakulásának veszélyével jár, amire gondolnunk kell és el kell tudnunk különíteni a myositis aktivitásától (46). Ezen mellékhatások elkerülése érdekében, ahhoz, hogy a szteroid dózisát megfelelő mértékben tudjuk csökkenteni, majd elhagyni, nélkülözhetetlen különböző immunszuppresszív gyógyszerek alkalmazása. Emiatt a myositis gyógyszeres kezelésénél kombinált terápiát használunk, melynél már első vonalban a glükokortikoidokat valamilyen immunszuppresszív gyógyszerrel, methotrexáttal (MTX), vagy azathioprinnel (AZA) kombinálunk.

Másodvonalon a szteroidot mycophenolat mofetillel (MMF), tacrolimussal vagy cyclosporine A-val (CSA) vagy kombinált immunszuppresszív terápiát, harmadvonalon pedig rituximabot, cyclophosphamid-ot (Cyc), RTX és Cyc vagy Cyc és tacrolimus kombinációját, vagy más biológiai gyógyszert használunk. Továbbá 2020-ban került közlésre a ProDerm vizsgálat eredménye, amiben terápia refrakter dermatomyositises betegeknek alkalmaztak nagy dózisú IVIG kezelést, 4 hónapon keresztül. A vizsgálat elsődleges végpontja a betegség javulási kritériuma volt és megállapítható volt, hogy 4 hónap IVIG kezelésre a javuló betegek aránya szignifikáns mértékben meghaladta a placebo kezelésben részesült javuló betegek arányát (47). A vizsgálat eredményeként 2021-ben az FDA (Amerikai Élelmiszer- és Gyógyszerengedélyeztetési Hivatal) elfogadta az IVIG kezelést terápia refrakter dermatomyositis kezelésére (7,48). További kísérleti terápiás lehetőségek lehetnek: a RTX és Cyc kombinációja (ILD esetében), a tofacitinib (DM, MDA-5 pozitív ILD), abatacept, anakinra, adrenocorticotrop hormon, vagy bőrérzettség esetén az apremilast és az ustekinumab (7) (4. ábra).

A zárványtestes myositis kezelés szempontjából is egy speciális csoportot képez, ugyanis tapasztalatból tudjuk, hogy esetében sem a glükokortikoidok, sem pedig az egyéb immunszuppresszív terápiás szerek nem igazán hatékonyak. Ráadásul szteroid kezelés hatására gyakran további izomenzim emelkedés, romló dysphagia is megjelenhet. IVIG terápia mellett

lassulhat a betegség progressziója, de a hosszú távú hatékonyság nem tisztázott. Sajnos a methotrexát, intravénás bimagrumab, arimoclomol és sirolimus hatékonysága is megbukott a klinikai vizsgálatok során (49–51). Esetükben jelenleg továbbra is az egyetlen hatékonynak tűnő terápiás lehetőség, amivel objektív javulás érhető el az kizárólag a speciális gyógytorna (7).

3.2. Antiszinetáz szindróma

A citoplazmatikus aminoacyl-tRNS szintetáz ellen irányuló ARS (aminoacyl-transzfer-RNS-szintetáz) antitestek megjelenése esetén jellegzetes klinikai tünetegyüttes alakul ki, amit antiszinetáz szindrómának nevezünk. Ilyenkor a myositis egyéb extramusculáris tünetekkel - lázzal, intersticiális tüdőbetegséggel, Raynaud jelenséggel, szimmetrikus, non-erozív arthritis-szel, illetve szerelőkézzel- társul. A betegeknél továbbá dermatomyositisre jellegzetes bőrtünetek is megjelenhetnek (40).

Mint ahogy a myositis más formáinál, a patogenezisben genetikai és környezeti faktorok kölcsönhatása tehető felelőssé, de a kóros immunválasz pontos triggerai nem teljesen tisztázottak. Bizonyos human leukocyta antigénekkkel (HLA-DRB1*0301, HLA-DQA1*0501) szoros összefüggést mutattak ki az anti-Jo-1 antitest megjelenésével kapcsolatban a kaukázusi populációban (52). A HLA-DQA1*0501 és HLA-DQA1*0401 szoros asszociációt mutat ezen antitest megjelenésével az afro-amerikai és hispán populációban (53). Kimutatták ezen túl, hogy a dohányzás és a HLA-DRB1*03:01 együttes jelenléte prediszponáló tényező lehet az anti-Jo1 antitest megjelenése szempontjából (15).

Kutatások szerint az adaptív immun mechanizmusba tartozó antigén vezérelt B sejt válasz eredményeképpen, a histidyl-tRNS szintetáz ellen irányuló anti-Jo1 autoantitest már hónapokkal a klinikai tünetek megjelenése előtt megemelkedik a myositises pácienseknél. Ezen túlmenően gyakori autoepitopokat képes megkötni és a szérum titer szintje is korrelál a myositis

aktivitásával(54). Az izombiopsziás minta gyakrabban tartalmaz perifasciculáris nekrozist, mint DM esetében (79% vs. 35%). Emellett klonális expanszió átesett T sejtek is megtalálhatóak endomysialis infiltrációval, csakúgy, mint IBM-ben. Érdekes módon, a CD4+ T-sejtek reaktivitása a histidyl-tRNS ellen mind a vérben, mind a tüdőben kimutatható. Mindezek alapján, arra következtethetünk, hogy a patológiás immunválasz érinti antiszintetáz szindrómában az endotheliális sejteket, izom és tüdő szövetet egyaránt, vagy ezeken a sejteken megtalálható proteinek révén asszociálnak egymással (55–57).

A betegség megjelenése szempontjából megfigyelhetünk egy szezonális eloszlást is, mely főként a tavaszi évszakra tehető. Összefüggés mutatható ki a szérumban mérhető anti-Jo-1 titer és a CK szintek, valamint az aktivitást mérő vizuális analóg skála (VAS) között is (58,59). Mindezek alapján azt feltételezhetjük, hogy az anti-Jo-1 nem csak egy marker, hanem szerepet játszik a betegség patogenezisében (40).

Az ILD prevalenciája 67-100%-ra tehető antiszintetáz szindrómában és függ attól, hogy melyik antitest van jelen, illetve milyen diagnosztikai módszert alkalmaznak a kimutatásában. Kifejeződése esetén mind a morbiditás, mind pedig a mortalitás jelentősen megnövekedett, így fontos ennek a korai felismerése és a minél hamarabb megkezdett agresszívebb kezelése (60).

3.3. Myositis-overlap szindróma

A myositis gyakran társul egyéb kötőszöveti betegséggel (CTD), mint például SLE-vel (4-16%), szisztémás sclerosiszal (5-43%), rheumatoid arthritissel (3-5%), míg Sjögren szindrómával való társulása ritkább. Ha a páciensnél az idiopathiás inflammatorikus myopathia diagnosztikus kritériuma mellett teljesül a másik CTD diagnosztikus kritériuma is, akkor ezekben az esetekben overlap myositisről beszélhetünk. Más szerzők az overlap myositis diagnózisát már akkor is felállítják, amikor a myositis mellett megjelenik egy másik overlap klinikai tünet, vagy bizonyos myositis specifikus antitest (overlap antitest), anélkül, hogy

mindkét betegség diagnosztikus kritériumrendszere teljesülne(61). Az overlap myositisek mind a klinikai, mind pedig a szövettani jellegzetességeit tekintve egy nagyon heterogén alcsoportot képeznek. Ilyenkor a leggyakrabban megtalálható antitestek az anti-U1RNP, anti-Ku, anti-PM-Scl, anti-RuvBL1, anti-RuvBL2 (53), anti-SSA (Sjögren A antigén elleni antitest) és anti-SSB (Sjögren B antigén elleni antitest) (1. táblázat) (7,61). Az overlap myositisek mortalitási gyakorisága nagyon változó az irodalomban, ami leginkább a fent említett változó beválasztási kritériumoknak, másrészt pedig az alacsony betegszámú vizsgálatoknak tudható be(61).

Az egyik leggyakrabban előforduló overlap myositis forma, a scleroderma-myositis társulásából adódik (61–63). A sclerodermán belül előforduló izombetegségeknek vagy myopathiának nincs külön klasszifikációs kritériuma, mely miatt a prevalenciája is széles skálát mutat. Sajnos gyakran nem nyilvánítanak neki olyan nagy jelentőséget, mint az egyéb szervi érintettségeknek (64). Nincs egyértelmű megegyezés abban a tekintetben sem, hogy mikor beszélünk a scleroderma izomérintettségéről és mikor scleroderma myositis overlapról. Az izombiopsziás eredmények is változóak, gyakran nekrotizáló myopathiát is megfigyelhetünk (65). Az is egyre világosabbnak tűnik, hogy a scleroderma mellett megjelenő izombetegségek esetén rosszabb prognózis várható, beleértve a rokkantságot és a mortalitást is. Emiatt, a kliniko-szerológiai meghatározás és az IIM-SSc overlap szindróma diagnózisának mielőbbi megállapítása elengedhetetlen a megfelelő terápia kiválasztása, a betegek megfelelő gondozása szempontjából (66,67).

4. Célkitűzés

Jelen dolgozatban a gyulladásos myopathiákon belül heterogén betegekből 2 homogén betegcsoport létrehozásával a következő célok elérésére törekedtünk.

I. Az anti-Jo-1 pozitív antiszintetáz szindrómás betegcsoporton belül célunk volt:

- Demográfiai, klinikai, szerológiai, laboratóriumi és genetikai sajátosságok meghatározása.
- Választ kapni arra, hogy a HLA-DRB1*03 genotípus a meghatározó az antiszintetáz szindróma kialakításában, vagy az anti-Jo-1 antitest jelenléte.
- A HLA-DRB1*03 pozitív, illetve HLA-DRB1*03 negatív Jo-1 pozitív betegek klinikai képének, prognózisának, illetve terápiás válaszána összehasonlítása.
- Összefüggések keresése az anti-Jo-1 titer és a betegség aktivitását jelző paraméterek között.
- Olyan klinikai, vagy laboratóriumi markerek keresése, amelyek a betegség kezdetekor prediktálhatják a myositis progresszióját, illetve a terápiára adott várható választ.

II. A myositis-scleroderma overlapes betegcsoporton belül célunk volt:

- Demográfiai, klinikai, szerológiai, laboratóriumi és genetikai sajátosságok meghatározása.
- Az overlapes populáció HLA haplotípusának meghatározása és összehasonlítása a fent vizsgált anti-Jo-1 pozitív antiszintetáz szindrómás betegcsoport és egészséges kontroll csoport genetikai eredményeivel.
- Olyan klinikai, vagy laboratóriumi markerek keresése, amelyek a betegség kezdetekor prediktálhatják a myositis progresszióját, vagy egyéb fő szervi érintettségek kialakulását.

5. Betegek és módszerek

5.1. Betegek beválasztása a vizsgálatba

5.1.1. Anti-Jo-1 pozitív antiszintetáz szindróma csoport

Összesen 49 anti-Jo-1 pozitív myositises beteg beválasztása történt meg, akiknek az adatait retrospektív módon értékeltük, az orvosi dokumentációjuk áttekintését követően. Mindegyik páciens gondozása a Debreceni Egyetem, Klinikai Immunológiai Tanszékén történt, a medián követési idő $10,1 \pm 6,51$ év volt. Klinikai vizsgálatunkba a betegek tájékozott beleegyezésüket adták, az etikai engedélyeket ehhez megkaptuk. A myositis diagnózisának felállítása a Bohan és Péter, valamint az EULAR/ACR myositis kritériumrendszer alapján történt, miszerint minden esetben definitív, vagy valószínű idiopathiás inflammatorikus myopathia volt igazolható. Egyik páciens sem szenvedett egyéb kötőszöveti megbetegedésben, vagy myopathiában, társuló Sjögren szindróma is kizárásra került. Interstitiális tüdőbetegség megjelenését HRCT-vel, valamint légzésfunkciós teszttel vizsgáltuk. A rosszabb prognózist a követési idő alatti mortalitással, valamint a magasabb szteroid igénnyel és a többféle immunszuppresszáns terápia (beleértve cyclophosphamid) szükségességével jellemeztük. A pácienseken megjelenő klinikailag jellegzetes purpurák és/vagy a bőrfekélyek esetén vasculitises bőrtünetek jelenlétét igazoltuk, azonban ezekből szövettani mintavétel nem minden esetben történt.

5.1.2. Myositis-scleroderma overlap csoport

Retrospektív vizsgálatunk során a MedSol adatbázis segítségével kiszűrésre került minden olyan beteg, aki 2001 és 2019 január között legalább kétszer megjelent a Debreceni Egyetem, Klinikai Immunológiai vagy Reumatológiai Tanszékén, és egyszerre rendelkeztek mindkét betegség BNO kódjaival.

BNO/ Myositis

- M3300 Fiatalkori dermatomyositis
- M3310 Egyéb dermatomyositis
- M3320 Polymyositis
- M6010 Interstitiális myositis
- M6080 Egyéb myositis
- M6090 Myositis, k.m.n.

BNO: Szisztémás sclerosis

- M3400 Progresszív szisztémás sclerosis
- M3420 Gyógyszer vagy kémiai anyag kiváltotta szisztémás sclerosis
- M3480 Szisztémás sclerosis egyéb formái
- M3490 Szisztémás sclerosis, k.m.n.

414 beteg került így kiszűrésre, akiknek dokumentációit kritikusan áttekintve csak azokat a pácienseket választottuk ki, akiknél Bohan és Péter/EULAR/ACR szerint definitív, vagy valószínű volt a myositis diagnózisa, tehát az izomgyengeség és izomenzim szérum szint emelkedés mellett, vagy pozitív volt az EMG, és/vagy az izombiopszia, vagy DM esetén jellegzetes bőrtünetekkel rendelkeztek, valamint teljesült a scleroderma (ARA 1980 vagy EULAR 2013 szerinti) kritériumai. Ezek alapján 414-ből mindössze 39 esetben állt fenn ténylegesen a myositis-scleroderma overlap. Az interstitiális tüdőérintettség megállapítása radiológiai vizsgálattal (HRCT), illetve légzés funkciós tesztekkel (spirometria, diffúziós kapacitás teszt) történt. A nyelési nehezítettséget bárium tartalmú kontrasztanyaggal végzett nyelőcső passage vizsgálattal objektivizáltuk. Felszívódási zavar, krónikus hasmenés/kontaminált vékonybél szindróma (SIBO), vagy motilitási zavar esetén intesztinális érintettséget (kivéve nyelési nehezítettség) véleményyeztünk. Kardiális érintettség megállapítása

EKG és kétdimenziós echocardiographia segítségével történt, pericarditis, myocarditis, vezetési zavar, EKG-n észlelt myocardialis ischaemia, vagy visszatérő aritmia esetében. Szintén Doppler echocardiographiával vizsgáltuk a pulmonalis artériás systolés nyomást (PASP). Pulmonális artériás hipertóniát abban az esetben véleményeztünk, amikor a PASP superior a 30 Hgmm-t meghaladta.

5.2. Immunszerológia

Immunológiai analízisek során az autoantitestek kimutatása történt. Az anti-nukleáris antitest (ANA), anti-centromer antitest (ACA), anti-hisztin antitest és anti-citoplazmatikus antitest kimutatását indirekt immunfluoreszcenciával végeztük a Hep-2 sejteken (Viro-Immun Labordiagnostika GmbH, Oberursel, Németország). ANA pozitivitásról 1:40 dilutio esetén beszélhettünk. Anti-Jo-1, anti-Pm-Scl, anti-Mi-2, anti-Ku antitest kimutatását membrán-fixált immunoblot segítségével végeztük (Orgentec Diagnostika GmbH, Mainz, Németország). Anti-Scl-70 (scleroderma antigén ellenes antitest), anti-Sm/RNP (anti-Smith/ribonucleoprotein), anti-Sm, Sjögren A (SSA) és B (SSB) antigén elleni antitestek, anti-Jo-1 titer meghatározása ELISA (enzimhez kapcsolt immunszorbens vizsgálat) módszerrel történt (Hycor Biomedical Inc, Garden Grove, CA, USA), csakúgy, mint az anti-U1-RNP, anti-DNS (dezoxiribonukleinsav ellenes antitest), anti-beta-2-glikoprotein (B2GPI), anti-cardiolipin és anti-phospholipid antitestek (Orgentec Diagnostika GmbH, Mainz, Németország), valamint az anti-CCP (Eurodiagnostica AB, Lundvagen, Svédország). Rheumatoid factor (RF) IgM kimutatására nephelometria szolgált (Dialab GmbH, Neudorf, Ausztria). Ezen kereskedelembe elérhető technikák a gyártó által előírt protokolloknak megfelelően voltak alkalmazva. Az endotheliális sejt elleni antitest (AECA) kimutatása a Debreceni Egyetem, Laboratóriumi Medicina Intézete által készített saját ELISA módszerével történt.

5.3. Genotipizálás

29 anti-Jo-1 pozitív antiszintetáz szindrómás, 17 myositis-scleroderma overlap szindrómás és 69 egészséges egyéntől perifériás vérvétel történt EDTA (etilén-diamin-tetraacetát) vérvételi csövekbe. A perifériás vérből QIAamp DNA Blood Mini Kit-QIAGEN GmbH (Németország) felhasználásával, a gyártó ajánlása alapján történt a genomi DNS kinyerése. A DNS quantifikáláshoz UV abszorpciót használtunk -20 °C-on az analízis alatt. 260 és 280 nm-en megmértük az abszorbanciát, és a kapott értékekből képzett hányadosból következettünk az izolált DNS tisztaságára. Humán leukocytá antigén (HLA) II allélok kerültek genotipizálásra a HLA-DQA1, HLA-DQB1 és HLA-DRB1 helyeken szekvencia-specifikus primerek felhasználásával (GenoVision, Olerup SSP, Oslo, Norvégia). Minden minta PCR (polimeráz láncreakció) technikával került feldolgozásra, betartva a gyártói előírást. HLA genotípusok a PCR termék sablon alapján lettek specifikálva, 2%-os agaróz gél elektroforézis segítségével.

5.4. Statisztikai analízis

A statisztikai analízis SPSS 27 statisztikai software segítségével történt. Többváltozós adatoknál Fisher-féle egzakt tesztet, vagy Chi-négyzet tesztet (χ^2) használtunk. Folytonos adatok esetében a normalitás vizsgálat (Shapiro-Wilk) eredményétől függően a különböző csoportok összehasonlítása vagy Welch-féle d- tesztel, vagy nem parametrikus adatok esetén Mann-Whitney tesztel történt. Több, mint két csoport összehasonlításakor Bonferroni-féle, illetve Hochberg-féle korrelációt alkalmaztunk. Az analízis alatt $p \leq 0,05$ értéket tekintettük statisztikailag szignifikánsnak.

6. Eredmények

6.1. Anti-Jo-1 pozitív antiszintetáz szindróma

6.1.1. Demográfiai adatok és genetikai eredmények

Az általunk vizsgált 49 anti-Jo-1 pozitív antiszintetáz szindrómás betegek demográfiai adatait áttekintve láthatjuk, hogy nemek eloszlása tekintetében domináló volt a női nem (7/42). A betegség kezdetekor az átlagéletkor $\pm$ SD (legfiatalabb-legidősebb) $43,4 \pm 13,28$ (18-70) évre tehető. Az átlagos követési idő $10,1 \pm 6,51$ év volt. Mortalitás 10%-nak mutatkozott (2. táblázat).

29 anti-Jo-1 pozitív antiszintetáz szindrómás betegről beleegyezésüket követően vérételek történtek DNS izoláció céljából. Ezt követően HLA-DQA1, HLA-DQB1 és HLA-DRB1 genotipizálás történt specifikus primerek felhasználásával PCR technikával. A HLA-DQA1*05:01-DQB1*02:01 haplotípus a betegek 58,62%-ban (17/29) volt azonosítható, de ebben az esetben nem találtunk semmilyen szignifikáns különbséget sem a klinikai sem pedig a laboratóriumi paramétereket illetően a HLA-DQA1*05:01-DQB1*02:01 negatív betegekhez viszonyítva.

HLA-DRB1*03 pozitivitás a betegek 68,96%-ában (20/29) volt jelen, náluk a diagnóziskori CK szintek szignifikánsan alacsonyabbnak bizonyultak ($p=0,045$), mint a HLA DRB1*03 negatív pácienseknél. Szervi érintettségek, illetve egyéb laboratóriumi, szerológiai státuszt tekintve nem találtunk szignifikáns különbséget a fenti csoportok között (2. táblázat).

Mindezek alapján megállapíthatjuk, hogy az általunk vizsgált populációban a betegség fenotípusát nem befolyásolta a HLA-DRB1*03:01 genotípus jelenléte, bár a diagnóziskor mért CK szint különbözött.

2. táblázat: Demográfiai, klinikai és genetikai eredményeink az anti-Jo-1 pozitív antiszintetáz szindrómás populációban

	Anti-Jo1 pozitív		HLA-DRB1*03 pozitív	HLA-DRB1*03 negatív	p érték
Betegszám:	49		20	9	-
Férfi/Nő:	7/42		1/19	2/7	0,22
Diagnóziskori átlagéletkor±SD (legfiatalabb-legidősebb):	43,4 ±13,28 (18-70)		40,4±13,9	40,22±14,55	0,703
Átlagos követési idő±SD (évek)	10,1 ±6,51		11,5±6,79	12,33±5,34	0,748
Átlag CK a diagnóziskor (U/l)±SD	3003 ±3102		2816 ±2417	5969 ±3843	0,045
Átlag LDH a diagnóziskor (U/l)±SD	922 ±635		892±661	1293 ±738	0,2
Átlag CRP a diagnóziskor (mg/l)±SD	22,49 ±22,09		18,32±22,55	23,99±17,17	0,542
Átlag ESR a diagnóziskor (mm/h) ±SD	24,24 ±15,96		21,50±13,57	24,89±14,46	0,547
myositis:	49/49	100%	20/20	100%	1,0
ILD/alveolitis:	35/48	73%	15/20	75%	1,0
arthritis/arthralgia:	43/49	88%	16/20	80%	1,0
nyelési nehezítettség:	6/49	12%	3/20	15%	1,0
láz:	21/49	43%	7/20	35%	0,226
Raynaud jelenség:	32/49	65%	10/20	50%	0,096
szereplőkéz:	16/49	33%	5/20	25%	0,205
subcután calcinosis:	3/49	6%	1/20	5%	0,532
anti-SSA pozitivitás:	17/49	35%	7/20	35%	0,675
mortalitás:	5/49	10%	3/20	15%	0,532
Szteroid dózis átlaga (mg):	5,57±8,44		3,90±3,81	3,44±3,644	0,765

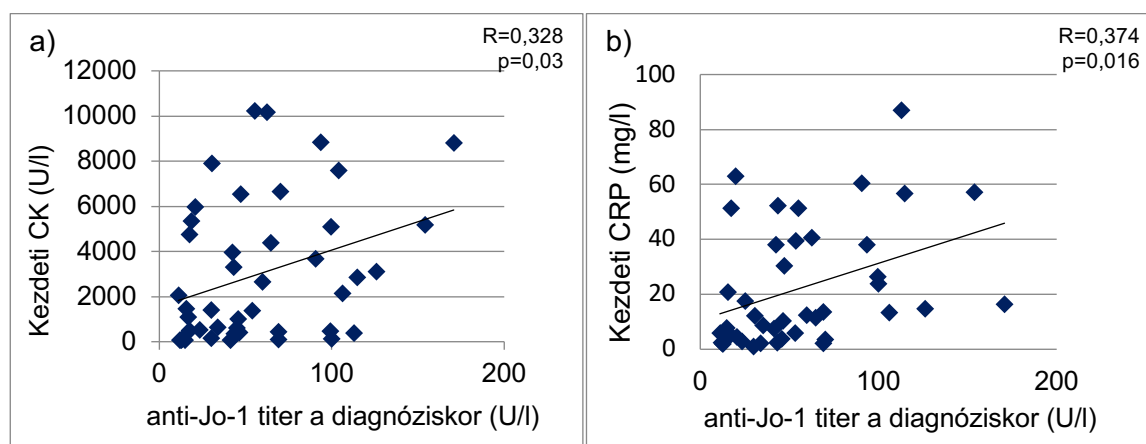
SSA: Sjögren A antigén elleni antitest; SD: standard deviáció; CK: kreatine kináz; LDH: laktát dehydrogenáz; CRP: C-reaktív protein; ESR: erythrocyte sedimentációs ráta, ILD: intersticiális tüdőbetegség

6.1.2. Klinikai és laboratóriumi eredmények

Szervi érintettségek tekintetében minden anti-Jo-1 pozitív antiszintetáz szindrómás betegnél igazolható volt a myositis (100%), mely mellett 73%-ban ILD, 88%-ban arthritis/arthritis, 12%-ban nyelési nehezítettség, 43%-ban láz, 65%-ban Raynaud szindróma, 33%-ban szerelőkész és 6%-ban subcután calcinosis is jelentkezett (2. táblázat).

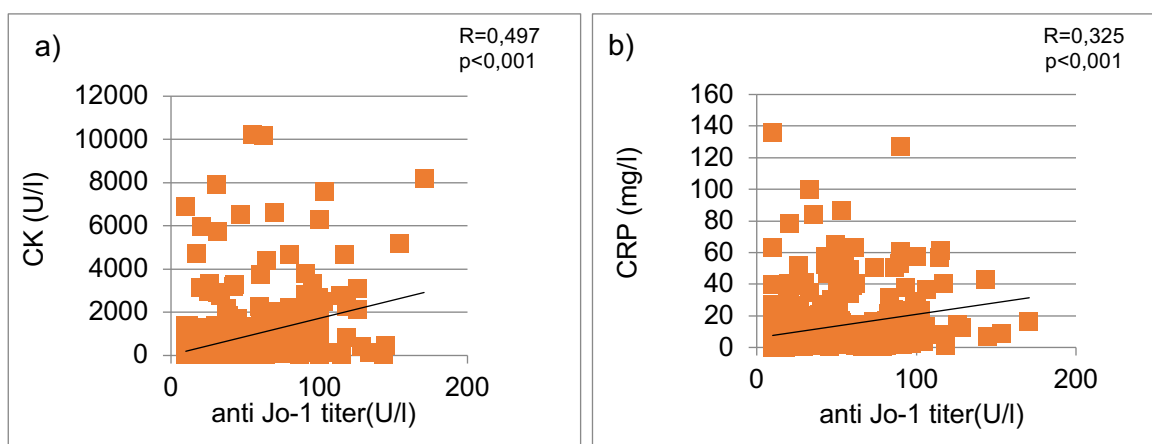
A diagnóziskori átlag CK szint 3003 ± 3102 U/l, míg a betegség kezdetekor mérhető LDH szint 922 ± 635 U/l volt. A diagnózis felállításakor magasabb gyulladásos paramétereket is észlelhattunk, átlag CRP $22,49 \pm 22,09$ mg/l, míg az átlag ESR $24,24 \pm 15,96$ mm/h volt.

Munkánk során összefüggések után kutattunk az anti-Jo-1 titer és a betegség aktivitását jelző paraméterek között is. Kimutatható volt, hogy a kezdeti anti-Jo-1 titer szignifikáns korrelációt mutat mind a kezdeti CK ($p=0,03$; $R=0,328$) (5/a ábra), mind pedig a kezdeti CRP ($p=0,016$; $R=0,374$) (5/b ábra) szintekkel.



5. ábra: Diagnóziskori anti-Jo-1 titer korrelál a kezdeti CK (a) és CRP (b) szintekkel (CRP: C-reaktív protein; CK: kreatinkináz; anti-Jo-1: hisztidil-transzfer ribonukleinsav szintetáz elleni antitest)

Mindemellett, megvizsgáltuk a kórlefolyás során mért anti-Jo-1 titer, illetve az ezekkel egy időben mért CK és CRP szinteket. Az adatpárok eredményeit elemezve igazoltuk, hogy a CK értékek szignifikáns korrelációt mutatnak az anti-Jo-1 titerrel a kórlefolyás során ($p<0,001$) (6/a ábra). Ehhez hasonlóan az anti-Jo-1 titer és CRP értékek között is szignifikáns korrelációt mutattunk ki ($p<0,001$) (6/b ábra).



6. ábra: Az anti-Jo-1 titer korrelál a CK (a) és CRP (b) szintekkel a kórlefolyás során (CRP: C-reaktív protein; CK: kreatinkináz; anti-Jo-1: hisztidil-transzfer ribonukleinsav szintetáz elleni antitest)

6.1.3. Autoantitestek

Kutatásunk során megvizsgáltuk az anti-Jo-1 pozitív antiszintetáz szindrómás betegek szérumában jelen lévő egyéb antitesteket is, melyek körében nagyon heterogén elosztást figyelhattunk meg.

A leggyakrabban előforduló antitest az anti-SSA (17/49, 35%) volt, ami 17 páciensnél erős pozitivitást mutatott, míg 11 betegnél az alacsony titer szám miatt kétes pozitív eredményt kaptunk. A jobb karakterizálás érdekében úgy döntöttünk, hogy a kétes pozitív eredményeket is az anti-SSA negatív csoportba soroljuk. Ezt követően összevetettük az anti-SSA pozitív és az anti-SSA negatív betegcsoport klinikai, illetve laboratóriumi adatait (3. táblázat).

Azt találtuk, hogy az anti-SSA pozitív betegcsoportnál szignifikánsan ritkábban fordult elő intersticiális tüdőbetegség ($p=0,039$), illetve alacsonyabb volt a diagnóziskori átlagéletkor ($p=0,004$), ugyanakkor magasabb volt a betegség remissziójának fenntartásához szükséges legkisebb szteroid dózis átlaga ($p=0,031$), az anti-SSA negatív csoporthoz képest. A nemek eloszlása, illetve egyéb szervi érintettségek tekintetében nem kaptunk szignifikáns különbséget a két csoport adatai között. A bőrtüneteket illetően észrevehető, hogy az erozív bőrtünetek

kizárólag az anti-SSA pozitív csoportnál fordultak elő, így a két csoport között e tekintetben szignifikáns különbséget kaptunk ($p=0,037$) (3. táblázat).

3. táblázat: Anti-Jo-1 pozitív populáció részletes összehasonlítása az anti-SSA antitest megjelenése függvényében

	anti-SSA pozitív betegek		anti-SSA negatív betegek		p érték
Demográfiai adatok					
Betegszám:	17		32		-
Férfi/Nő:	1/16		6/26		0,397
Diagnóziskori átlagéletkor ± SD (legfiatalabb/legidősebb):	36,12±11,08 (21-58)		47,22±12,87 (18-70)		0,004
Laboratóriumi eredmények					
Átlag CK a diagnóziskor (U/l) ±SD:	3484,87±3549,27		2754,14±2878,91		0,465
Átlag LDH a diagnóziskor (U/l) ±SD:	871,33±491,29		949,64±707,46		0,705
Átlag CRP a diagnóziskor (mg/l) ±SD:	24,76±22,21		21,18±22,35		0,623
Átlag ESR a diagnóziskor (mm/h) ±SD:	26,94±19,34		22,81±13,98		0,394
Klinikai tünetek					
Myositis:	17	100%	32	100%	1
ILD:	9	53%	26	81%	0,039
Arthritis:	15	88%	28	88%	1
Raynaud jelenség:	13	76%	19	59%	0,231
Nyelési nehezítettség:	2	12%	4	13%	1
Láz:	10	59%	11	34%	1
Bőrtünetek (összesített):	9	53%	18	56%	1
ebből:					
Szerelőkéz:	6	35%	10	31%	0,774
Gottron-papula:	2	12%	4	13%	1
Gottron-jel:	2	12%	4	13%	1
Sál-jel:	1	6%	1	3%	1
V-jel:	2	12%	2	6%	0,607
Heliotrop rash:	0	0	3	9%	0,542
Periorbitális ödéma:	1	6%	2	6%	1
Alopecia:	1	6%	2	6%	1
Vasculitises bőrtünetek:	3	18%	3	9%	0,405
Livedo reticularis:	3	18%	1	3%	0,114
Bőr erózió:	3	18%	0	0	0,037
Teleangiektázia:	1	6%	5	16%	0,65
Subcután calcinosis:	1	6%	2	6%	1
Terápia					
Átlagos szteroid dózis (mg) ±SD:	9,53±12,56		3,47±3,95		0,031

SSA: Sjögren A antigén elleni antitest; SD: standard deviáció; CK: kreatine kináz; LDH: laktát dehydrogenáz; CRP: C-reaktív protein; ESR: erythrocyte sedimentációs ráta, ILD: interstitiális tüdőbetegség

6.1.4. Terápia

Gyógyszeres terápia tekintetében majdnem az összes elérhető IIM-ben használatos terápiás lehetőség előfordult a vizsgált populációban, mely mellett minden páciens speciális gyógytornát is megtanulhatott. A gyógyszereket illetően 10 páciens (20,41%) részesült csak szteroid kezelésben, további két beteg (4,08%) ezt a kezelési lehetőséget megtagadta. A vizsgált populációban a páciensek többségénél bázisterápia alkalmazására is szükség volt. Ezek közül leggyakrabban methotrexátot (21 beteg), cyclophosphamid-ot (20 beteg), azathioprint (17 beteg), cyclosporin A-t (13 beteg), hydroxychloroquine-t (HQ: 7 beteg), illetve sulfasalezine-t (6 beteg) alkalmaztunk. A betegség lefolyása során a 10 páciens (18,37%) részesült IVIG kezelésben, közülük 1 betegnél ez (2%) rituximabbal is kombinálva volt (4. táblázat).

4. táblázat: Alkalmazott terápiás kombinációk az anti-Jo-1 pozitív antiszintetáz szindrómás populációban a betegség lefolyása során

<i>csak szteroid</i>		10/49	20%
csak DMARD		2/49	4%
<i>Szteroid + DMARD</i>	<i>1x</i>	13/49	27%
	<i>≥2x</i>	13/49	27%
<i>Szteroid + DMARD + IVIG</i>		8/49	16%
<i>Szteroid + DMARD + IVIG + rituximab</i>		1/49	2%
<i>Szteroid + DMARD + rituximab</i>		1/49	2%
<i>Szteroid + IVIG</i>		1/49	2%

DMARD: betegség lefolyást módosító szerek; IVIG: intravénás immunglobulin

Az egyik legerélyesebb immunszuppresszív hatással bíró *cyclophosphamid* összesen 20 beteg (40,81%) esetében került alkalmazásra, míg a betegek közel 30%-ánál volt szükség *több mint két bázisterápiás szer* használatára a kórlefordás során. Kutatásunk során összehasonlítottuk cyclophosphamid kezelésben részesült, illetve nem részesült betegek

diagnóziskor észlelt klinikai adatait és laboratóriumi eredményeit. Ehhez hasonlóan prediktív faktorok keresése céljából szintén összehasonlítottuk az egyszeri, illetve a kettő, vagy annál több bázisterápiára szoruló betegek diagnóziskori adatait (5. táblázat).

5. táblázat: Prediktív faktorok kutatása terápiából kiindulva

Diagnóziskor észlelt	Cyc + vs. Cyc-	DMARD $\geq 2x$ vs. DMARD 1x
ILD	90% vs. 60 % p=0,024	86% vs. 62% p=0,109
Láz	60% vs. 31% p=0,044	68% vs. 22 % p=0,001
Raynaud jelenség	85% vs. 51% p=0,016	73% vs. 59% p=0,325
Vasculitises bőrtünet	25% vs. 3.4 % p=0,035	27% vs. 0 % p=0,005
CRP szint $\pm$ SD (mg/l)	31,18 $\pm$ 21,77 vs. 16,921 $\pm$ 20,85 p=0,042	30,46 $\pm$ 21,51 vs. 16,25 $\pm$ 20,9 p=0,039
RF pozitivitás	50% vs. 88% p=0,11	59% vs. 18% p=0,003

ILD: intersticiális tüdőbetegség; Cyc: cyclophosphamid; DMARD: betegségfolyást módosító szerek; CRP: C-reaktív protein; SD: standard deviáció; RF: Rheumatoid faktor

Azt találtuk, hogy a cyclophosphamid terápiában részesülő csoportban a ILD előfordulása (90% vs. 60%, p=0,024), láz (60% vs. 31%, p=0,044), Raynaud jelenség (85% vs. 51%, p=0,016) és a vasculitises bőrtünetek megjelenése (25% vs. 3.4%, p=0,035) szignifikánsan gyakoribb a diagnózis felállításkor, mint a Cyc kezelésben nem részesülő betegek esetében. Laboratóriumi eredményekre fókuszálva a kezdeti CRP szint (31,18 $\pm$ 21,77 vs. 16,921 $\pm$ 20,85, p= 0,042) szignifikánsan magasabbnak bizonyult a Cyc terápiát kapó páciensek körében, a Cyc-ot nem kapó betegekhez képest. Másrészt, azoknál a pácienseknél, akik kettő, vagy annál több bázisterápiára szorultak, szignifikánsan gyakoribbak voltak a diagnóziskori láz (68% vs. 22%, p=0,001) és a vasculitises bőrtünetek megjelenése (27% vs. 0%, p=0,005), valamint magasabb kezdeti CRP (30,46 $\pm$ 21,51 mg/l vs. 16,25 $\pm$ 20,9 mg/l,

p=0,039) és RF gyakoribb pozitivitása (59% vs. 18%, p=0,003) volt mérhető a csak egy bázisterápiára szoruló betegekhez képest.

Végezetül, a remisszió fenntartásához szükséges legkisebb szteroid dózis alapján két csoportra osztottuk a pácienseket. 32 betegnél (65%) 8 mg-nál kevesebb szteroid dózis is elegendő volt, míg 15 esetben (35%) ez a dózis 8 mg-nál nagyobb volt. Összehasonlítottuk a fent említett két csoport klinikai és laboratóriumi sajátosságait (6. táblázat).

6. táblázat: <8mg és ≥8mg fenntartó szteroidot igénylő betegcsoport demográfiai, klinikai és laboratóriumi eredményeinek összehasonlítása

Fenntartó szteroid dózis: (n=47)	5,57mg±8,436				
	<8mg	≥8mg	p		
Betegszám:	32	15	-		
Férfi/nő:	6/26	1/14	0,404		
Diagnóziskori átlagéletkor ± SD (legfiatalabb-legidősebb) (évek):	43,91±13,18(18-70)	41,47±14,29(19-67)	1		
Szervi érintettségek, laboratóriumi paraméterek					
myositis:	32	100%	15	100%	1
LDH a diagnóziskor (U/l) ±SD:	1035,26±707,38		775,93±463,93		0,224
CK a diagnóziskor (U/l) ±SD:	3447,64±3176,22		2531,86±2982,12		0,374
ILD/alveolitis:	24	75%	11	73%	1
arthritis:	29	91%	12	80%	0,367
CRP a diagnóziskor (mg/l) ±SD:	17,84±18,32		36,34±25,39		0,014
ESR a diagnóziskor (mm/h) ±SD:	19,81±10,4		33,87±22,11		0,032
Raynaud jelenség:	21	66%	10	67%	0,944
nyelési nehezítettség:	2	6%	4	27%	0,072
láz:	11	34%	10	67%	0,038
Bőrtünetek:	15	47%	11	73%	0,089

SD: standard deviáció; LDH: laktát dehydrogenáz; CK: kreatin kináz; ILD: interstitiális tüdőbetegség; CRP: C-reaktív protein; ESR: erythrocyte sedimentációs ráta

A nemek eloszlását és az átlagéletkort illetően, valamint klinikai tünetek közül, a myositis, az arthritis, a Raynaud jelenség, a nyelési nehezítettség, illetve a bőrtünetek megjelenési gyakorisága között nem találtunk szignifikáns különbséget a két csoport között. Kimutattuk azonban, hogy a 8 mg-nál nagyobb dózisú szteroidot igénylő betegeknél szignifikánsan magasabb volt a diagnóziskori CRP (17,84 mg/l±18,32 mg/l vs. 36,43 mg/l ±25,39 mg/l, p=0,014) és süllyedés (19,81mm/h±10,4 mm/h vs. 33,87mm/h±22,11mm/h,

p=0,032) átlaga, az ettől kevesebb methylprednisolont igénylő csoporthoz képest. Ehhez hasonlóan szignifikánsan gyakrabban észleltünk diagnóziskori lázat (34% vs. 67%, p=0,038) akiknél később, a betegség remissziójának fenntartásához ≥ 8 mg szteroidra volt szükség. Érdekes módon sem a CK, sem LDH, sem pedig az intersticiális tüdőbetegség jelenléte nem volt számottevően különböző a két csoportban (6. táblázat).

6.2. Myositis-scleroderma overlap

6.2.1. Demográfiai adatok

Az általunk vizsgált betegpopuláció demográfiai adatait áttekintve láthatjuk, hogy itt is domináló volt a női nem. A diagnóziskori átlagéletkor $42,0 \pm 14$ (13-76) év volt. 22 esetben (56,41%) limitált cutan (lcSSc), 17 esetben (43,59%) diffúz cutan SSc (dcSSc) igazolódott. Ezekből összesen 3 betegnél (7,69%) jelent meg DM, a maradék 36 páciensnél (92,31%) PM volt igazolható. 23 esetben (58,97%) a két betegség egyszerre jelentkezett, míg 4 betegnél (10,26%) a myositis, 12 páciensnél (30,77%) pedig a scleroderma volt a kiindulási diagnózis. A második diagnózis átlagosan 2,9 (1-6) évvel követte az elsőt (7. táblázat).

6.2.2. Klinikai és laboratóriumi eredmények

Szervi érintettségek tekintetében 24 páciensnél (71,79%) ILD, 32 esetben (82,05%) arthritis/arthralgia, 26 betegnél (66,67%) nyelési nehezítettség, 11 esetben (28,21%) intesztinális érintettség, 7 esetben (17,95%) diagnóziskori láz, 38 páciensnél (97,44%) Raynaud jelenség, 5 esetben (12,82%) renális érintettség, míg 16 esetben (41,03%) kardiális érintettség és 12 esetben (30,77%) PAH (pulmonális artériás hypertonia) volt igazolható. Bőrtünetek közül kiemelhető volt 5 esetben (12,82%) a szerelőkéz, 8 betegnél (20,51%) a subcutan calcinosis, illetve 1 páciensnél (2%) a livedo reticularis megjelenése. A renális érintettséggel kapcsolatban fontos megjegyezni, hogy az általunk vizsgált csoportban ez a 12,82% a scleroderma renális manifestációját tükrözi, és mindössze 1 esetben alakult ki renális krízis, annak ellenére, hogy

minden beteg részesült szteroid kezelésben. A diagnóziskori átlag CK szint $1542,37 \pm 1975,33$ U/l, míg a betegség kezdetekor mérhető LDH szint $725,67 \pm 360,58$ U/l volt (7. táblázat).

7. táblázat: Demográfiai, laboratóriumi és klinikai eredmények összehasonlítása a myositis-scleroderma overlap és az anti-Jo-1 pozitív betegcsoport között

	Myositis -SSc overlap betegek	Anti Jo-1 pozitív betegek	p érték
Demográfiai adatok			
Betegszám:	39	49	-
Férfi/Nő:	9/30	7/42	-
Diagnóziskori átlagéletkor $\pm$ SD (legfiatalabb-legidősebb)	42 ± 14 (13-76)	$43,4 \pm 13,28$ (18-70)	ns
lcSSc betegség/%	22/56,41	-	-
dcSSc betegség/%	17/43,59	-	-
DM Betegszám/%	3/7,69	-	-
PM Betegszám/%	36/92,31	-	-
Egyszerre jelentkezett/ myositissel/sclerodermával kezdődött (betegszám)	23/4/12	-	-
Klinikai eredmények			
ILD/alveolitis (betegszám/%)	24/71,79	36/73,47	ns
arthritis/artralgia (betegszám/%)	32/82,05	43/87,76	ns
nyelési nehezítettség (betegszám /%)	26/66,67	6/12,24	<0,0001
intesztinális érintettség, kivéve nyelési nehezítettség (betegszám/%)	11/28,21	5/10,2	0,03
láz (betegszám/%)	7/17,95	21/42,86	ns
Raynaud jelenség (betegszám/%)	38/97,44	32/65,31	<0,001
renális érintettség (betegszám/%)	5/12,82	-	-
Kardiális érintettség (betegszám/%)	16/41,03	-	-
PAH (betegszám/%)	12/30,77	-	-
szerelőkéz (betegszám/%)	5/12,82	16/32,65	ns
subcutan calcinosis (betegszám/%)	8/20,51	3/6,12	ns
livedo reticularis (betegszám/%)	2/5,13	16/32,65	<0,01
Laboratóriumi eredmények			
Átlag CK a diagnóziskor (U/l) $\pm$ SD	$1542,37 \pm 1975,33$	$3003,25 \pm 3101,8$	ns
Átlag LDH a diagnóziskor (U/l) $\pm$ SD	$725,67 \pm 360,58$	$922,33 \pm 635,32$	ns
anti-SSA pozitivitás (betegszám/%)	9/7,69	17/34,69	ns
Átlag ESR a diagnóziskor (mm/h) $\pm$ SD	$40,26 \pm 23,72$	$24,24 \pm 15,96$	<0,01

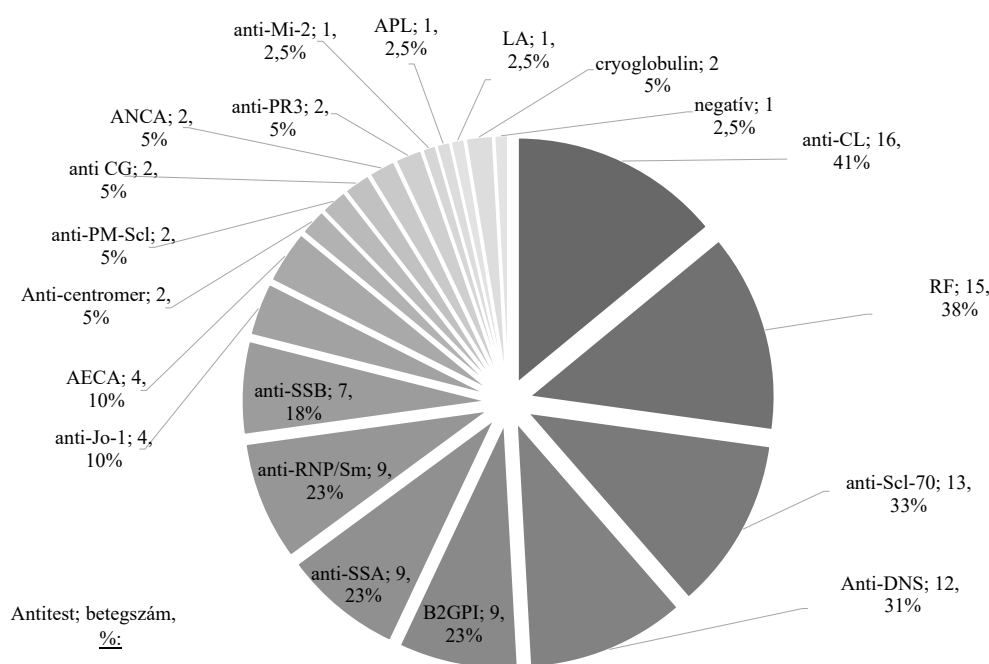
SD: standard deviáció, CK: kreatin kináz, LDH: lactát dehidrogenáz, SSA: Sjögren A antigén elleni antitest, ILD: intersticiális tüdőérintettség, PAH: pulmonális artériás hipertónia, ns: nem szignifikáns

Ezt követően az adatainkat összehasonlítottuk az anti-Jo1 pozitív antiszintetáz szindrómás betegcsoportunk klinikai adataival. Azt találtuk, hogy az antiszintetáz szindrómához képest az overlapes esetekben gyakrabban fordult elő Raynaud szindróma

($p=0,00013$), nyelési nehezítettség ($p=8,55E-08$), valamint az intesztinális érintettség ($p=0,03$), viszont ritkább volt a livedo reticularis ($p=0,00135$) előfordulása. A nemek eloszlását, a diagnóziskori átlagéletkort, és a kezdeti CK és LDH értékeket tekintve mindkét csoportban hasonló eredmények születtek (7. táblázat).

6.2.3. Autoantitestek

Megvizsgálva az immunszerológiai sajátosságokat nagyon heterogén eredményeket kaptunk, és egyik antitest megjelenése sem volt kórjelző. Mindegyik páciens esetében ANA pozitivitás volt észlelhető, anti-Ku és anti-U1-RNP pozitivitás egyik esetben sem volt detektálható. Érdekes módon 12 esetben anti-DNS pozitivitás volt kimutatható, de csak 3 esetben volt az SLE diagnózisa is kimondható (7. ábra).



7. ábra: Myositis-scleroderma overlap populáció autoantitest profilja

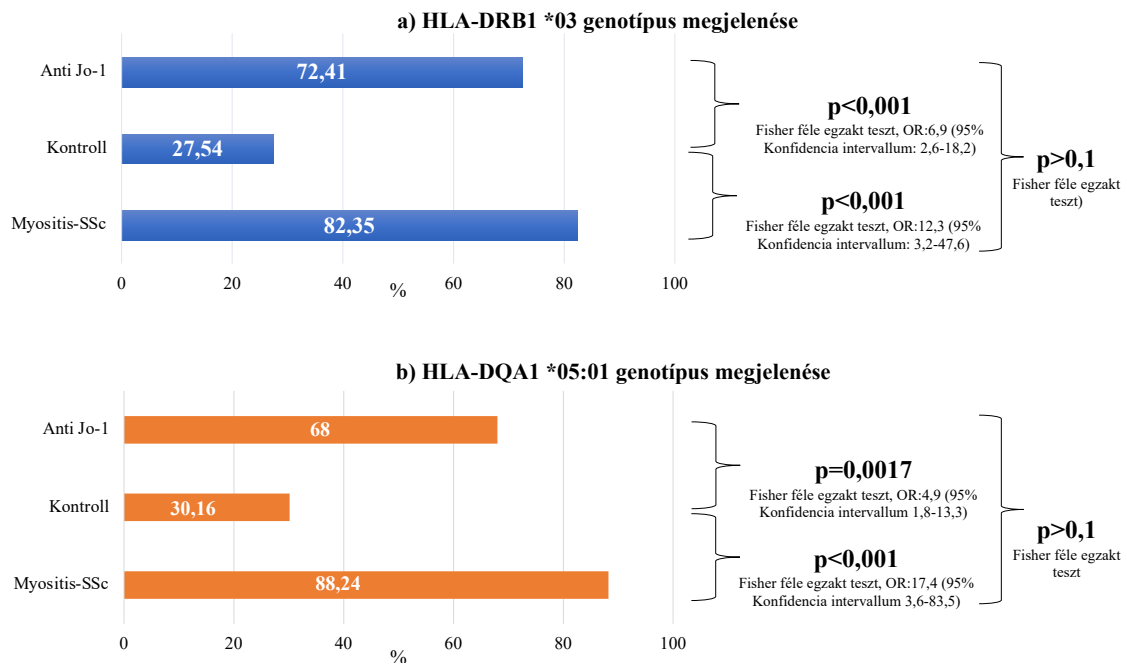
(AECA: endotheliális sejt elleni antitest; anti-DNS: dezoxiribonukleinsav ellenes antitest; anti-Jo-1: hisztidil-transzfer ribonukleinsav szintetáz elleni antitest; anti-Mi-2: nukleáris helikáz adenozin trifoszfátáz elleni antitest; anti-PM-Scl: polymyositis-scleroderma antigén ellenes antitest ;anti-Scl-70: scleroderma antigén ellenes antitest; anti-SSA: Sjögren A antigén elleni antitest; anti-SSB: Sjögren B antigén elleni antitest; B2GPI: anti-beta-2-glikoprotein; anti-Sm/RNP: anti-Smith/ribonucleoprotein; RF: Rheumatoid faktor; anti-CG: anti-choriongonadotropin antitest; ANCA: anti-neutrophil cytoplazmatikus antitest; anti-PR3: anti-proteináz-3; ALP: antiphospholipid antitest; LA: lupus antikoaguláns; anti-CL: anti-cardiolipin antitest)

6.2.4. Genetikai eredmények

17 rendszeresen gondozott myositis-scleroderma overlap szindrómás betegtől és 69 egészséges egyéntől beleegyezésüket követően vérvételek történtek DNS izoláció céljából. Ezt követően HLA-DQA1 és HLA-DRB1 genotipizálás történt specifikus primerek felhasználásával PCR technikával. A leggyakrabban megjelenő allél a HLA-DRB1*03 volt, mely 14 (82,35%) overlapes betegnél, valamint 19 (27,54%) egészséges egyénnél volt kimutatható. Emellett, HLA-DQA1*05:01 allél 15 (88,24%) myositis-SSc overlap szindrómás páciensnél és 19 (30,16%) kontroll személynél volt detektálható (8/a ábra). Az adatok összehasonlítása során azt az eredményt kaptuk, hogy a HLA-DRB1*03 szignifikánsan gyakoribb az overlap populációban, az egészséges kontrollokhoz képest (Fisher-féle egzakt teszt, $p < 0,0001$; OR: 12,3; 95% CI: 3,2-47,6).

Hasonló eredményeket láthatunk a HLA-DQA1*05:01 megjelenése esetén (Fisher-féle egzakt teszt, $p < 0,0001$; OR: 17,4; 95% CI: 3,6-83,5). Ezt követően összehasonlítottuk az overlapes betegcsoport genetikai eredményeit, a korábban vizsgált anti-Jo-1 pozitív antiszintetáz szindrómás populáció adataival, de nem találtunk szignifikáns eltérést, sem a HLA-DRB1*03, sem pedig a HLA-DQA1*05:01 allél megjelenési gyakorisága között (Fisher-féle egzakt teszt, $p > 0,1$) (8/b ábra).

Ezt követően megvizsgáltuk, hogy van-e olyan genotípus, amit szignifikáns összefüggésbe lehet hozni valamilyen az overlap szindrómásoknál észlelhető klinikai tényező, vagy laboratóriumi paraméter (pl. CK szint, antitest jelenléte) megjelenésével, de egyik allél megjelenése sem bizonyult szignifikánsan kórjelzőnek.



8. ábra: Genetikai eredményeink

(HLA: human leukocyt antigen; anti-Jo-1: hisztidil-transzfer ribonukleinsav szintetáz elleni antitest; SSc: scleroderma)

6.2.5. Pulmonalis artériás hypertónia

A PAH előfordulása az általunk vizsgált myositis-SSc overlap populációban 30,77% -nak adódott (12/39 beteg). Irodalmi adatokból ismert, hogy a PAH jelentős szerepet játszik a scleroderma kórlefolrásában (66,68), ezért prediktív faktorok után kezdtünk kutatni, amellyel előre jelezhetjük a PAH kialakulásának veszélyét, elősegítve ezáltal a korai diagnózis felállítását és mielőbbi hatékony terápia megkezdését.

Összehasonlítottuk a PAH-ban szenvedő és nem szenvedő betegeink klinikai és laboratóriumi eredményeit (8. táblázat).

8. táblázat: Pulmonális artériás hypertóniában szenvedő és nem szenvedő csoport összehasonlítása

Myositis-SSc overlap	PAH		PAH nélkül		p érték
Demográfiai adatok					
Betegszám	12		27		-
Férfi/nő	2/10		7/20		ns
Átlagéletkor a SSc diagnózisakor (évek) ± SD	44,5±15		41,1±14,3		ns
Átlagéletkor a myositis diagnózisakor (évek) ± SD	44,5±15,4		41,7±14,5		ns
dcSSc/lcSSc	4/8		13/14		ns
Mortalitás (betegszám/%):	4/10	40	2/17	11,76	ns
Klinikai adatok					
ILD (betegszám/%):	9	75	21	77,78	ns
Arthritis (betegszám/%):	10	83,33	22	81,48	ns
Raynaud jelenség (betegszám/%):	12	100	26	96,3	ns
Nyelési nehezítettség (betegszám/%):	9	75	17	62,96	ns
Láz (betegszám/%):	5	41,67	2	7,41	0,0046
Kardiális érintettség (betegszám/%):	10	83,33	6	22,22	0,0008
Calcinosis (betegszám/%)	5	41,66	3	11,11	0,01146
Hattýnyak deformitás (betegszám/%):	3	25	3	11,11	0,00016

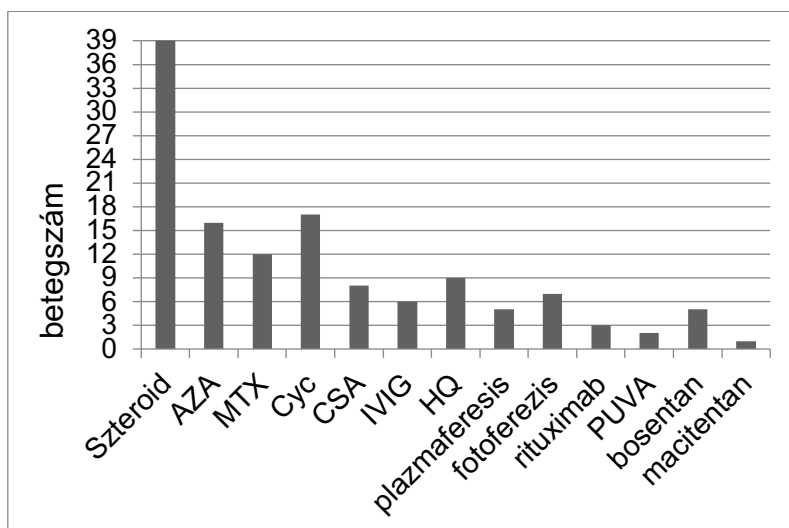
SD: standard deviáció, ILD: intersticiális tüdőbetegség, PAH: pulmonális artériás hypertonia, ns: nem szignifikáns, dcSSc: diffúz cután scleroderma, lcSSc: limitált cután scleroderma

Azt találtuk, hogy azon betegeknél, akiknek PAH-juk volt, szignifikánsan gyakoribb volt a szívérítettség (83,33% vs. 22,22%, $p=0,0008$), illetve a diagnóziskori láz (41,67% vs. 7,41%, $p=0,0046$), hattýnyak deformitás (25% vs. 11,11%, $p=0,00016$) és a subcután calcinosis (41,67% vs. 11,11%, $p=0,01146$) megjelenése a PAH-ban nem szenvedő betegekhez képest. Nem volt különbség azonban a nem, életkor, mortalitás, egyéb szervi érintettségek előfordulásában.

6.2.6. Terápia

Az immunszuppresszív kezelés a szervi manifesztációnak megfelelően történt (9. ábra). A betegek 100%-a részesült kortikoszteroid kezelésben. A maximális szteroid dózis átlaga

54,14 mg, míg a minimális szteroid dózis átlaga 3,7 mg volt. A kórlefolyás során mindössze 31%-ban sikerült a kortikoszteroid terápiát teljesen elhagyni.



9. ábra: Myositis-SSc overlap szindrómás betegeink terápiája

(AZA: azathioprin; MTX: methotrexát; Cyc: cyclophosphamid; CSA: cyclosporin A; IVIG: intravénás immunglobulin; HQ: hydroxy-chloroquine; PUVA: Psoralen és ultraibolya A fotokemoterápia)

7. Diskusszió

7.1. Anti-Jo-1 pozitív antiszintetáz szindróma

Összegezve a jelenlegi munkáinkat elmondható, hogy az anti-Jo-1 pozitív betegcsoporton belül a fenotípus nem különbözött a HLA-DRB1*0301 pozitív és negatív páciensek között, habár a diagnóziskori CK szint szignifikánsan magasabbnak bizonyult a HLA-DRB1*0301 negatív populációban. Az anti-Jo-1 titer, valamint a CK és CRP szintek között pozitív korreláció mutatkozott mind a betegség diagnózisakor, mind a követési periódus alatt. Az anti-Jo-1 pozitív antiszintetáz szindrómás betegeink vizsgálata során megállapítottuk, hogy bizonyos diagnóziskor mért laboratóriumi paraméterek (magas CRP, magas süllyedés, anti-SSA pozitivitás, RF pozitivitás), illetve klinikai tünetek (láz, vasculitises bőrtünetek) jelenléte egy súlyosabb kórlefolyásra utalhat, ahol nagyobb dózisú fenntartó szteroid és többféle immunszuppresszív szer adására lehet szükség.

A genetikai eredményekre alapozva úgy tűnik, hogy a betegség fenotípusának kialakításában az anti-Jo-1 antitest jelenléte jobban meghatározó, és kevésbé függ a bizonyos haplotípusok megjelenésétől. Az anti-Jo-1 pozitív populációban a HLA-DRB1*03 pozitív és negatív betegek között nem találtunk különbséget a klinikai tünetek, szervi érintettségek, minimális fenntartó szteroid dózis, vagy a diagnóziskori gyulladásos paraméterek tekintetében. Ezek alapján a HLA-DRB1*03 pozitivitás, bár lehet egy meghatározó faktor az anti-Jo-1 antitest és a betegség megjelenésében, de ha ez kifejeződik, akkor a szervi érintettségek megjelenése, illetve a betegség fő fenotípusa is hasonló. Érdekes módon a diagnóziskori CK szint szignifikánsan magasabbnak bizonyult a HLA DRB1*03 negatív csoportban, ami súlyosabb myositisre is utalhatna, de az egyéb paramétereket is figyelembe véve (izomerő, gasztrointesztinális érintettség, ILD előfordulása) ez nem igazolható ebben a csoportban a HLA-BRB1*03 pozitív betegekhez viszonyítva.

Ezek miatt olyan további nagyobb betegszámú vizsgálatok lennének szükségesek, amik magukba foglalják a betegségaktivitást is mérő pontszámokat (69–71), melyek segítségével pontosabban meg tudnánk határozni a fenti tényezők fenotípusra való hatását.

Munkánk során további célunk volt olyan potenciális prediktív markerek és klinikai tünetek után kutatni, amik a betegség kezdetekor előre jelezhetik a terápiás választ. Ez különösképpen fontos lehet, hiszen a kórkép alacsony incidenciája és az altípusok heterogenitása miatt erre vonatkozó kontrollált gyógyszeres tanulmányok nem történtek. Mindezek miatt az ajánlások főleg a klinikai megfigyeléseken alapszanak. Az immunszuppresszáns terápia (AZA, MTX, Cyc, CSA) korai bevezetése megfontolandó az első vonalban alkalmazandó glükokortikoidokkal együtt, kihasználva szteroid spóroló tulajdonságaikat is, habár használatuk csak korlátozott evidenciával rendelkezik (24). Mivel nincs egyértelműen meghatározva elsődlegesen választandó ágens, az immunszuppresszáns terápiák közüli választás egyéni mérlegelés alapján, klinikai preferenciákon alapul. Kutatások eredményei alapján, a cyclophosphamid növelheti a vitálkapacitást és a diffúziós kapacitást, valamint csökkentheti az alveolitis kiterjedését, továbbá növeli az izomerőt és annak funkcióját (72). Cyclosporine hatásos lehet az anti-Jo-1 pozitív antiszintetáz szindrómás pácienseknél, valamint a szteroid refrakter ILD kezelésében (73). Refrakter ILD kezelésénél a nagy dózisú glükokortikoidot egyéb immunszuppresszív gyógyszerrel kombináljuk (azathioprin, MMF, cyclosporin vagy tacrolimus). Amennyiben ezzel javulás érhető el, akkor ennek folytatása mellett a szteroid dózis csökkentése a célunk. Abban az esetben, ha az ILD nem javul, akkor rituximab vagy cyclosporin terápiára kell váltanunk, melyet súlyos esetben IVIG-gel is kiegészíthetünk. Vizsgálatok alapján a MMF ugyanolyan hatékony myositishez társult ILD kezelésében, mint az azathioprin, de kevesebb a mellékhatása, így ebben a csoportban a MMF elsővonalbeli terápiaként is választható (74). Egy vizsgálat alapján (75) azoknál az anti-Jo-1 pozitív betegeknél, ahol súlyos nyelőcső érintettség is manifesztálódik, kombinált magas szteroid

dózisú terápia és IVIG kezelés ajánlott első vonalbeli kezelésként. Rituximab myositisben való alkalmazását vizsgáló tanulmány szerint az elsődleges és másodlagos végpontokon sem volt szignifikáns különbség a két terápiás karon lévő betegeknel. Ugyanakkor, rituximabbal a felnőtt és juvenilis refrakter myositises páciensek 83%-ánál egyértelmű javulás volt elérhető a myositis javulási kritériumokat (DOI) alkalmazva (76). További vizsgálatok bebizonyították, hogy hatására antiszintetáz szindrómában jobb volt a válaszkészség, valamint a rituximab ASS-hoz asszociált ILD progressziójának gátlásáról is vannak korlátozott, de biztató eredmények (28,77,78).

A másik új megállapításunk az volt, hogy azok a páciensek, akik a későbbiekben legalább két különböző immunszuppresszív terápiát igényeltek, a betegség megjelenésekor szignifikánsan gyakrabban voltak lázasak és a CRP szintjük is szignifikánsan magasabbnak bizonyult. Hasonlóan gyakoribb láz és magas CRP szint volt a diagnóziskor azoknál a pácienseknél, akik cyclophosphamid terápiában részesültek. Náluk ezen kívül a RF megjelenése és a vasculitises bőrtünetek is gyakoribbnak bizonyultak. A mortalitás a vizsgált populációban nem mutatott szignifikáns összefüggést egyik vizsgált paraméterrel sem, amiért valószínűleg az alacsony betegszám felelős. Mégis, a vizsgálati eredményeink arra utalnak, hogy magasabb szteroid dózis igényűek azok a betegek, akik a betegség kezdetekor magasabb gyulladásos értékekkel (CRP, ESR) rendelkeztek, vagy láz jelentkezett. Ezek alapján, ezen faktorok megjelenése lehetséges prognosztikai markerek lehetnek a betegség kezdetekor. Ezekben az esetekben a vizsgáló orvos előre jelezheti egy súlyosabb betegségfolyás megjelenését, mely magasabb szteroid igényre, több immunszuppresszáns alkalmazására hívhatja fel a figyelmet, ami végül rosszabb prognózissal és terápiás sikertelenségekkel fenyegethet.

További longitudinális, ideálisan prospektív terápiás válasz kritériumokat alkalmazó vizsgálatok lennének szükségesek, hogy a fenti paraméterek pontos prediktív értéke, a prognózis és a terápiás válaszkészség szempontjából is megállapítható legyen.

Az anti-Jo-1 pozitív populációnk eredményeinek összehasonlítása más munkacsoportok vizsgálataival (37,58,75,79–84) nagy kihívást jelent, hiszen maga az ASS egy komplex megbetegedés, ahol a klinikai kép kiteljesedése lehet, hogy csak a beteg követése során fejeződik ki. Mivel nincsen egy jól meghatározott klasszifikációs kritériumrendszer kidolgozva, így a kutatásokban a beteg beválasztási kritériumok is változóak. Néhány munkacsoport az antiszintetáz szindrómás páciensek kiválasztása során csak olyan betegeket vesz figyelembe, ahol van izomérzékenység, míg más vizsgálatokban (82–84) ebbe a csoportba sorolják a betegeket, ha az anti-Jo-1 antitest megjelenése legalább egy klinikai tünettől társul az alábbiak közül: arthritis, myositis vagy ILD. Ez az egyik oka annak, hogy a myositis előfordulása az ASS-s populációkban jelentős különbséget mutat. A mi vizsgálatunkban, csak azok a betegek kerültek beválasztásra, akik a Bohan és Peter diagnosztikai kritériumrendszer alapján definitív vagy valószínű myositissal rendelkeztek, míg az anti-Jo-1 pozitív myositis nélküli betegek kizárásra kerültek. Ez magyarázza a betegcsoportunkban a myositis 100%-os előfordulását. Mindezeket figyelembe véve a betegek fenotípusának összehasonlítása nagy nehézségekbe ütközik. Ennek ellenére úgy tűnik, hogy a fő demográfiai (átlagéletkor a diagnóziskor) és több klinikai adat is hasonló az irodalomban leírt eredményekhez az általunk vizsgált betegcsoportban. A különbségek okai lehetnek bizonyos genetikai és környezeti tényezők, illetve a fent említett nem egységes beteg beválasztási kritériumok. Fontos lenne emiatt, hogy mihamarabb kidolgozásra kerüljön egy, a különböző klinikai, patológiai és szerológiai különbségeket is figyelembe vevő klasszifikációs kritériumrendszer az ASS pontos elkülönítése céljából (85).

Intenzív kutatások folynak arról, hogy az anti-Jo-1 antitest megjelenése nem csak egy marker, hanem szerepet játszik a betegség patomechanizmusában, így a szérumszintje szintén kórjelző lehet. Egyes publikációk azt hangsúlyozzák, hogy az anti-Jo-1 antitestnek szerepe van a betegség progressziójában is. Eloranta és munkatársai (59) megállapították, hogy ha az immunkomplexek tartalmazzák akár az anti-Jo-1, vagy anti-Ro antitesteket, akkor az endogén provokátor szerepet játszhat az I-es típusú interferon- α megjelenésében. Egy másik kutatásban (54) számos aminoacyl-tRNS szintetáz molekula kemoattraktáns tulajdonságát vizsgálták, és kimutatták, hogy a histidyl (Jo-1) aminoacyl-tRNS szintetáz leukocita migrációt okozhat. A szerzők úgy gondolják, hogy az autoantigénként működő aminoacyl-tRNS szintetáz overexpresszálódik a károsodott izomsejtekben és proinflammatorikus tulajdonságával elősegíti az immunválaszt, ami végül a myositis megjelenéséhez vezet. Az anti-Jo-1 antitest patogén szerepe nyilvánvaló, továbbá az antitest szérumszintje és a CK szint, valamint a myositis és ízületi aktivitás között is egyszerű korreláció mutatható ki (58). Az általunk vizsgált betegpopulációnál is szignifikáns korrelációt tudunk kimutatni a kezdeti CK és CRP szintek, valamint a diagnóziskori anti-Jo-1 titer között. A betegség lefolyása során ez az erős összefüggés az anti-Jo-1 titer és egyidőben mért CK és CRP szintek között szintén kimutatható volt. Ezek az adatok is alátámasztják azt a feltételezést, hogy az anti-Jo-1 titer nem csak egy diagnosztikai marker, hanem összefüggést mutat a betegség aktivitásával. Ezért úgy véljük, hogy az anti-Jo-1 titer egy jól használható, kiegészítő vizsgálata lehet az antiszintetáz szindrómás betegek követése során a standard betegség aktivitás megállapításának (70).

Az anti-Jo-1 pozitív myositises páciensek szérumában gyakran megjelenő antitest az anti-SSA (69). Az anti-SSA/Ro megjelenése befolyásolhatja az antiszintetáz szindróma prognózisát: egyes vizsgálatokban súlyosabb ILD-vel való társulásról számoltak be (86), míg ezt a nagyobb vizsgálati kohortok eredményei nem támasztották alá. Marie és munkatársai kutatása során nem találtak szignifikáns különbséget az ILD progressziója és az anti-Ro52

antitest megjelenése között antiszintetáz szindrómás betegekben, de az anti-Jo-1 és anti-Ro52 együttes kifejeződése esetén súlyosabb myositis, ízületi érintettség és magasabb tumorizikó volt kimutatható (71). Az általunk elvégzett vizsgálat során azt találtuk, hogy az anti-Jo-1 pozitív betegpopulációnkon belül az anti-SSA pozitív egyének fiatalabbak, gyakrabban jelennek meg rajtuk bőr eróziók, viszont az ILD előfordulása ritkébbnek bizonyult az anti-SSA negatív betegekhez képest. Az anti-SSA pozitív antiszintetáz szindrómások körében a szteroid igény magasabb volt, ami felhívhatja a figyelmet egy progresszívebb betegséglefolyásra. Habár az ILD megjelenése ritkább volt ebben a csoportban, kutatásunk során nem vizsgáltuk annak súlyosságát. Mindenesetre úgy tűnik, hogy az anti-SSA antitest megjelenése lehetőséget adhat egy további alcsoport elkülönítésére az antiszintetáz szindrómán belül. Ezen csoport pontosabb karakterizálásához azonban további vizsgálatok lesznek még szükségesek, amikkel a még személyre szabottabb kezelés lenne elérhetőbb.

7.2. Myositis-overlap szindróma

Munkánk során megvizsgált SSc-myositis overlap szindrómás betegek HLA-DRB1 és DQA1 genotípusa tisztán elkülöníthető az egészséges populáció genetikai jellegzetességétől, de nem különbözik szignifikánsan az általunk vizsgált anti-Jo-1 pozitív populáció genetikai sajátosságától. Kijelenthető, hogy a myositis-scleroderma overlap egy önálló klinikai fenotípussal bíró entitás, mely heterogén immunszerológiai sajátosságokkal bír, de mindkét betegség klinikai jellemzőivel rendelkezik. Antiszintetáz szindrómás populációkhoz képest szignifikánsan gyakrabban fordult elő Raynaud szindróma, nyelési nehezítettség, sclerodactilia, viszont ritkább volt a livedo reticularis kialakulása. Bizonyos, a betegség kezdetekor megjelenő klinikai paraméterek (diagnóziskori láz, subcutan calcinosis, szívérítettség, ujjak hattyúnyak deformitása) utalhatnak a későbbiek során PAH kialakulásának veszélyére.

Az irodalomban kevés tanulmány van a scleroderma-myositis overlap szindrómáról, ezen kívül ezeknek az eredményei többnyire a kis betegszámok miatt korlátozottnak

tekinthetőek (87–91). Az adataink összehasonlítása más munkacsoportok eredményeivel nehézkes, hiszen nincs egyértelmű megállapodás abban a tekintetben, hogy mikor beszélünk a scleroderma izomérintettségéről és mikor önálló myositis betegségről. A klinikai kép tekintetében azt találtuk, hogy a limitált és a diffúz cutan scleroderma eloszlása nagyon hasonló, míg az IIM fenotípusában inkább a polymyositis dominált a dermatomyositis felett a SSc-myositis overlap szindrómás páciensek körében. Amellett, hogy mindkét betegség klinikai tünetei megfigyelhetőek, felvetődik a lehetősége annak, hogy jellegzetes autoantitest pozitivitás jelenik meg az overlapes esetekben. SSc-myositis overlap szindrómában elsősorban a Pm-Scl protein komplex elleni autoantitesteknek lehet szerepe (92). Az általunk vizsgált magyar overlapes populációban az autoantitestek eloszlása nagyon heterogén volt és egyik autoantitestet sem lehetett klinikailag kórjelzőnek tekinteni. Érdekes módon 12 betegnél anti-DNS pozitivitás is kimutatható volt, de csak 3 esetben teljesült az SLE diagnosztikus kritériuma is. Egyéb szisztémás autoimmun betegség társulása, mint például rheumatoid arthritis, vagy Sjögren-szindróma nem volt megfigyelhető. Figyelemre méltó módon sem anti-Ku, sem pedig anti-U1-RNP pozitivitás nem volt kimutatható a vizsgált kohortban, annak ellenére, hogy ezek azok a myositis-asszociált antitestek, amelyeket az overlapes esetekben irodalmi adatokban leírnak.

A genetikai vizsgálat során kimutattuk, hogy a SSc-myositis overlap szindrómában a HLA-DRB1*03 és HLA-DQA1*05:01 allél megjelenési gyakorisága az anti-Jo-1 pozitív antiszintetáz szindrómásokéhoz hasonló, ami egyértelműen különbözik az egészséges egyének genetikai eredményétől. Fontos továbbá hangsúlyozni, hogy mind az anti-Jo-1 pozitív antiszintetáz szindrómás kohortban, mind pedig az overlapes eseteinkben a szervi érintettségek és a klinikai kép jelentős hasonlóságot mutatott. Úgy tűnik ugyanakkor, hogy a dysphagia és a Raynaud jelenség jobban jellemző, míg a livedo retikularis kevésbé típusos az IIM-SSc overlapes pácienseknél, az anti-Jo-1 pozitív ASSD betegekhez viszonyítva. A két kohortban

észlelhető hasonlóságokért legalább részlegesen az is felelős lehet, hogy az általunk vizsgált populációban minden anti-Jo-1 pozitív páciens myositises volt. Ez különbözhet más ASSD vizsgálatoktól (82), hiszen más munkacsoportoknál az ASSD betegek kiválasztásánál ez nem mindig feltétel, hanem az anti-Jo-1 pozitivitáson túl további legalább egy további klinikai tünet jelenlétén alapul, melyek lehetnek arthritis, myositis és ILD.

Szisztémás sclerosis tekintetében leggyakrabban a HLA-DRB1*11 és HLA-DQB1*03 genetikai társulásáról számolnak be az európai és észak-amerikai népesség körében (93–95), míg myositis esetében a HLA-DRB1*03:01 és -DQA1*05:01 ismert (96,97). IIM-ban jól megkülönböztethető HLA asszociációkról is beszámolnak különböző populációkban, melyek alapján klinikai alcsoportok hozhatóak létre specifikus klinikai tünetekkel, habár a legerősebb ilyen HLA asszociáció mégis csak akkor volt detektálható, amikor az autoantitest profil alapján hozták létre a csoportokat (98). Kaukázusi myositises populációban az anti-PM/Scl autoantitest megjelenése erős asszociációt mutatott a HLA-DQB1*02:01, az anti-Jo-1 antitest pedig a HLA-B*08:01 és HLA-DRB1*03:01 allélekkel (96). Az általuk vizsgált overlap populációban nem találtunk jellegzetes autoantitest profilt és a megjelenő autoantitestek nagy variációt mutattak. Mindemellett, a genetikai eredmények nagyban hasonlítottak az anti-Jo-1 ASSD páciensekéhez, ami kapcsolatot jelezhet a genetikai hajlam, autoantitestek és betegség fenotípusa között.

A PAH egy fontos tényező a morbiditás és mortalitás tekintetében a myositises és/vagy sclerodermás páciensek esetében. A vizsgált myositis-SSc overlap populációnkban ennek az előfordulási gyakorisága 30,77% volt, ami magasabb, mint a tisztán szisztémás sclerosis (7-12%) (68,99,100), és a csak myositises (5-17%) betegcsoportokban (101–103). Ez az érdekes eredmény mutathatja azt, hogy a myositis megjelenése gyakoribb kardiális érintettséggel járhat együtt szisztémás sclerosisos betegeknél (104–106). A szekunder PAH gyakran kiterjedt ILD következménye, de klinikailag nem különbözik az idiopathiás PAH-tól. A vizsgált overlap

kohortunkban azonban az ILD előfordulása hasonlóan mutatkozott a PAH pozitív és negatív betegeknél, ami a PAH-nak egy alternatív megjelenésére hívhatja fel a figyelmet. Fontos megjegyezni ugyanakkor, hogy az ILD és fibrosis súlyossága és kiterjedtsége nem volt összehasonlítva a két csoportban. Mindemellett, eredményeink azt sugallják, hogy a diagnóziskori láz, subcután calcinosis és hattyúnyak deformitás megjelenésekor gyakrabban alakulhat ki a későbbiekben PAH, ami az említett esetekben egy körültekintőbb követést igényel, hogy a PAH-t minél korábbi stádiumban diagnosztizálni és effektívebben kezelni tudjuk. Kutatásunk során a mortalitás nem különbözött a PAH-ban szenvedő, -és nem szenvedő betegcsoportokban, ami valószínűleg az alacsony betegszámnak és a kis követési időnek tudható be.

Vizsgálatunk korlátait megemlítve el kell mondanunk, hogy ez egy egycentrumos magyar myositises kutatás volt és a résztvevő betegek száma emiatt kevésnek tekinthető. Nem minden beteg esetén történt meg a genetikai analízis, ami szelekciós torzítást okozhatott a genetikai eredmények interpretálásában. A PAH megítélésére nem- invazív módszereket alkalmaztunk, a pontosabb és egyértelmű diagnózist eredményező Swan-Ganz katéterezés nem történt meg minden betegnél.

8. Összegzés, új tudományos megállapítások

Kutatásunk során elsősorban két myositises alcsoportot igyekeztünk elkülöníteni. Ezen betegcsoportokon belül megvizsgáltuk a klinikai és laboratóriumi paraméterek, valamint a terápiára adott választ és prognózist. Prognosztikai és prediktív faktorok után kutatva, eredményeink értékelésével igyekeztünk következtetéseket levonni, hogy ezen betegek a későbbiek során minél személyre szabottabb terápiában részesülhessenek.

Munkánk eredményeképpen a főbb új tudományos megállapításaink a következők:

1. **Az anti-Jo-1 pozitív betegek**nél a szervi érintettség előfordulása nem különbözött a HLA-DRB1*03 pozitív és negatív betegekénél, kivéve a diagnóziskor mért CK értéket.
2. Pozitív korreláció mutatható ki az anti-Jo-1 titer és a CK, valamint CRP szintek között mind a betegség kezdetekor, mind pedig a kórlefolyás során, így ezek mindegyike alkalmas a betegek követésére.
3. Bizonyos diagnóziskori laboratóriumi paraméterek (magasabb CRP, magasabb ESR, RF pozitivitás) és egyes klinikai tünetek (láz, vasculitises bőrtünetek) megjelenése a későbbiekben magasabb szteroid igényre és súlyosabb betegség lefolyásra hívhatja fel a figyelmet.
4. A **SSc-myositis overlap szindróma** vizsgálatakor a PAH megjelenése esetén gyakoribb a diagnóziskori láz, hattyúnyak deformitás és subcután calcinosis előfordulása, ami szorosabb követésre hívja fel a figyelmet.
5. A SSc-myositis overlap szindrómás betegek nagyban hasonlítottak az anti-Jo-1 pozitív antiszintetáz szindrómás páciensekhez a HLA allélek és fő klinikai tulajdonságok szempontjából néhány kivétellel, úgymint Raynaud szindróma, nyelési nehezítettség, intesztinális érintettség, illetve livedo reticularis előfordulási gyakorisága.

Reméljük, hogy eredményeink lehetséges segítséget nyújtanak az ASS és myositis-scleroderma overlap szindrómás betegek gondozása során, bár tudjuk, hogy ezeknek a

paramétereknek a pontosabb értelmezéséhez, prognózisban nyújtott szerepéhez, valamint a jobb terápiás választás meghatározásához még további vizsgálatok lesznek szükségesek.

9. Summary, new scientific achievements

In the present work, we determined the demographic, clinical, serological, laboratory, and genetic features of Hungarian anti-Jo-1 positive myositis and SSc-myositis overlap syndrome patients. We tried to assess relevant markers or clinical features at the onset of the disease, which can predict the progression of myositis, or the response to the therapy.

It can be concluded that:

1. The organ involvement of **anti-Jo-1 positive patients** with myositis was not affected, however initial CK level was influenced by the HLA-DRB1*03 genotype.
2. There is a positive correlation between anti-Jo-1 titer and the CK and CRP levels at disease onset and during disease course.
3. Distinct laboratory results measured at the diagnosis (higher CRP, -ESR level; -RF positivity) and the presence of certain clinical symptoms (fever, vasculitic skin lesions) may indicate a higher steroid demand and more difficult disease course within anti-Jo-1 positive antisynthetase patients.
4. The occurrence of PAH seems higher in **SSc-myositis overlap syndrome** than in other subgroups and is associated with certain clinical features, such as fever at diagnosis, claw hand deformity, and subcutaneous calcinosis, drawing attention to more frequent diagnostic screening.
5. SSc-IIM overlap patients show notable similarities with anti-Jo-1- positive ASSD patients regarding HLA alleles and major clinical characteristics with certain distinct exceptions (Raynaud syndrome, dysphagia, intestinal involvement, livedo reticularis).

We believe that our findings may have potential support during the care of ASS and SSc-Myositis overlap syndrome patients, but further investigations are required to assess the exact impact of these factors on prognosis and treatment response.

10. Irodalomjegyzék

1. Nagy-Vincze M, Bodoki L, Griger Z, Dankó K. Epidemiology of idiopathic inflammatory myopathy in Hungary. *Orv Hetil.* 2014 Oct 1;155(41):1643–6.
2. Furst DE, Amato AA, Iorga ŞR, Gajria K, Fernandes AW. Epidemiology of adult idiopathic inflammatory myopathies in a U.S. managed care plan. *Muscle Nerve.* 2012 May;45(5):676–83.
3. Yu KH, See LC, Kuo CF, Chou IJ, Chou MJ. Prevalence and incidence in patients with autoimmune rheumatic diseases: A nationwide population-based study in Taiwan. *Arthritis Care Res (Hoboken).* 2013 Feb; 65(2):244–50.
4. Barnabe C, Joseph L, Bélisle P, Labrecque J, Barr SG, Fritzler MJ, et al. Prevalence of autoimmune inflammatory myopathy in the first nations population of Alberta, Canada. *Arthritis Care Res (Hoboken).* 2012 Nov; 64(11):1715–9.
5. Bernatsky S, Joseph L, Pineau CA, Bélisle P, Boivin JF, Banerjee D, et al. Estimating the prevalence of polymyositis and dermatomyositis from administrative data: Age, sex and regional differences. *Ann Rheum Dis.* 2009 Jul; 68(7):1192–6.
6. 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 Aug 1; 74(8):1551–6.
7. Lundberg IE, Fujimoto M, Vencovsky J, Aggarwal R, Holmqvist M, Christopher-Stine L, et al. Idiopathic inflammatory myopathies. *Nat Rev Dis Primers.* 2021 Dec 2;7(1):86. doi: 10.1038/s41572-021-00321-x. PMID: 34857798.
8. Rider LG, Gurley RC, Pandey JP, Garcia-De I, Torre LA, Kalovidouris AE, et al. Clinical, serologic, and immunogenetic features of familial idiopathic inflammatory myopathy. *Arthritis Rheum.* 1998 Apr;41(4):710-9.

9. Ozaki T, Yamashita H, Hosono Y, Nakashima R, Mimori T, Takahashi Y, et al. Two patients in the same family with anti-ARS antibody-associated myositis. Vol. 24, *Modern Rheumatology*. Informa Healthcare; 2014. p. 699–700.
10. Rothwell S, Cooper RG, Lundberg IE, Miller FW, Gregersen PK, Bowes J, et al. Dense genotyping of immune-related loci in idiopathic inflammatory myopathies confirms HLA alleles as the strongest genetic risk factor and suggests different genetic background for major clinical subgroups. *Ann Rheum Dis*. 2016 Aug 1;75(8):1558–66.
11. Miller FW, Lamb JA, Schmidt J, Nagaraju K. Risk factors and disease mechanisms in myositis. Vol. 14, *Nature Reviews Rheumatology*. Nature Publishing Group; 2018. p. 255–68.
12. de Souza A, Rebello O. Dermatomyositis presenting with quadriparesis in association with H1N1 influenza. Vol. 18, *Journal of Clinical Neuroscience*. 2011. p. 733.
13. Love LA, Weinberg CR, McConnaughey DR, Oddis C v., Medsger TA, Reveille JD, et al. Ultraviolet radiation intensity predicts the relative distribution of dermatomyositis and anti-Mi-2 autoantibodies in women. *Arthritis Rheum*. 2009 Aug; 60(8):2499–504.
14. Szodoray P, Nakken B, Gaal J, Jonsson R, Szegedi A, Zold E, et al. The complex role of vitamin D in autoimmune diseases. Vol. 68, *Scandinavian Journal of Immunology*. 2008. p. 261–9.
15. 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 Jun; 71(6):961–5.
16. 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 (United States)*. 2014; 93(3):150–7.

17. Dalakas MC. Pathogenesis and therapies of immune-mediated myopathies. Vol. 11, Autoimmunity Reviews. 2012. p. 203–6.
18. Gherardi RK. Pathogenic aspects of dermatomyositis, polymyositis and overlap myositis. *Presse Med.* 2011 Apr; 40(4 Pt 2):e209-18. doi: 10.1016/j.lpm.2010.12.013. Epub 2011 Mar 3. PMID: 21376512.
19. Jain A, Sharma MC, Sarkar C, Bhatia R, Singh S, Gulati S, et al. Detection of the membrane attack complex as a diagnostic tool in dermatomyositis. *Acta Neurol Scand.* 2011 Feb; 123(2):122–9.
20. Tews DS, Goebel HH. Expression of cell adhesion molecules in inflammatory myopathies. *J Neuroimmunol.* 1995 Jun; 59(1-2):185-94. doi: 10.1016/0165-5728(95)00045-4. PMID: 7541055.
21. Ilia I, Gallardo E, Gimeno R, Serrano C, Ferrer I, Juarez C. Signal Transducer and Activator of Transcription 1 in Human Muscle Implications in Inflammatory Myopathies. *Am J Pathol.* 1997 Jul; 151(1):81-8. PMID: 9212734; PMCID: PMC1857938.
22. 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. *The Journal of Immunology.* 2000 Jun 15; 164(12):6593–600.
23. 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 Dec; 21(6):539-42. doi: 10.1097/PAI.0b013e31827d7f16. PMID: 23343957.
24. Tieu J, Lundberg IE, Limaye V. Idiopathic inflammatory myositis. Vol. 30, Best Practice and Research: Clinical Rheumatology. Bailliere Tindall Ltd; 2016. p. 149–68.

25. 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 Apr; 40(4 Pt 2):e219-35. doi: 10.1016/j.lpm.2010.11.024. Epub 2011 Mar 9. PMID: 21392932.
26. 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 Oct;73(4):420-8. doi: 10.1136/jnnp.73.4.420. PMID: 12235311; PMCID: PMC1738058.
27. 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. doi: 10.1212/NXI.0000000000000124. PMID: 26090508; PMCID: PMC4459046.
28. Aggarwal R, Rider LG, Ruperto N, Bayat N, Erman B, Feldman BM, et al. 2016 American College of Rheumatology/European League Against Rheumatism criteria for minimal, moderate, and major clinical response in adult dermatomyositis and polymyositis: An International Myositis Assessment and Clinical Studies Group/Paediatric Rheumatology International Trials Organisation Collaborative Initiative. *Ann Rheum Dis.* 2017 May 1;76(5):792–801.
29. Barsotti S, Dastmalchi M, Notarnicola A, Leclaire V, Dani L, Gheorghe K, et al. Performance of the new EULAR/ACR classification criteria for idiopathic inflammatory myopathies (IIM) in a large monocentric IIM cohort. *Semin Arthritis Rheum.* 2020 Jun 1;50(3):492–7.

30. Bohan A, Peter JB. Polymyositis and dermatomyositis (first of two parts). *N Engl J Med* [Internet]. 1975 Feb 13;292(7):344–7. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/1090839>
31. 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 Jul; 65(1):25–34.
32. Kurtzman DJB, Vleugels RA. Anti-melanoma differentiation–associated gene 5 (MDA5) dermatomyositis: A concise review with an emphasis on distinctive clinical features. Vol. 78, *Journal of the American Academy of Dermatology*. Mosby Inc.; 2018. p. 776–85.
33. Ge Y, Lu X, Shu X, Peng Q, Wang G. Clinical characteristics of anti-SAE antibodies in Chinese patients with dermatomyositis in comparison with different patient cohorts. *Sci Rep*. 2017; 7(1).
34. Fiorentino DF, Kuo K, Chung L, Zaba L, Li S, Casciola-Rosen L. Distinctive cutaneous and systemic features associated with antitranscriptional intermediary factor-1 γ antibodies in adults with dermatomyositis. *J Am Acad Dermatol*. 2015 Mar 1; 72(3):449–55.
35. Chung MP, Richardson C, Kirakossian D, Orandi AB, Saketkoo LA, Rider LG, et al. Calcinosis Biomarkers in Adult and Juvenile Dermatomyositis. *Autoimmun Rev*. 2020 Jun;19(6):102533. doi: 10.1016/j.autrev.2020.102533. Epub 2020 Mar 28. PMID: 32234404; PMCID: PMC7225028.
36. Gupta R, Wayangankar SA, Targoff IN, Hennebry TA. Clinical cardiac involvement in idiopathic inflammatory myopathies: A systematic review. Vol. 148, *International Journal of Cardiology*. Elsevier Ireland Ltd; 2011. p. 261–70.

37. Lilleker JB, Vencovsky J, Wang G, Wedderburn LR, Diederichsen LP, Schmidt J, et al. The EuroMyositis registry: An international collaborative tool to facilitate myositis research. *Ann Rheum Dis.* 2018; 77(1):30–9.
38. la Torre IG de. Clinical usefulness of autoantibodies in idiopathic inflammatory myositis. *Front Immunol.* 2015 Jun 25; 6:331.
39. 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 Oct; 44(10):2367-70.
40. Gunawardena H, Betteridge ZE, McHugh NJ. Myositis-specific autoantibodies: Their clinical and pathogenic significance in disease expression. Vol. 48, *Rheumatology*. 2009. p. 607–12.
41. Tansley S, Gunawardena H. The Evolving Spectrum of Polymyositis and Dermatomyositis—Moving Towards Clinicoserological Syndromes: A Critical Review. Vol. 47, *Clinical Reviews in Allergy and Immunology*. Humana Press Inc.; 2014. p. 264–73.
42. McHugh NJ, Tansley SL. Autoantibodies in myositis. Vol. 14, *Nature Reviews Rheumatology*. Nature Publishing Group; 2018. p. 290–302.
43. Betteridge Z, McHugh N. Myositis-specific autoantibodies: an important tool to support diagnosis of myositis. Vol. 280, *Journal of Internal Medicine*. Blackwell Publishing Ltd; 2016. p. 8–23.
44. Betteridge Z, Tansley S, Shaddick G, Chinoy H, Cooper RG, New RP, et al. Frequency, mutual exclusivity and clinical associations of myositis autoantibodies in a combined European cohort of idiopathic inflammatory myopathy patients. *J Autoimmun.* 2019 Jul 1; 101:48–55.

45. Tiniakou E, Mammen AL. Idiopathic Inflammatory Myopathies and Malignancy: a Comprehensive Review. Vol. 52, Clinical Reviews in Allergy and Immunology. Humana Press Inc.; 2017. p. 20–33.
46. Saygin D, Oddis C v. Glucocorticoids in Myositis: Initiation, Tapering, and Discontinuation. Vol. 24, Current Rheumatology Reports. Springer; 2022. p. 47–53.
47. Aggarwal R, Charles-Schoeman C, Schessl J, Bata-Csörgő Z, Dimachkie MM, Griger Z, et al. Trial of Intravenous Immune Globulin in Dermatomyositis. *New England Journal of Medicine*. 2022 Oct 6; 387(14):1264–78.
48. Oddis C v., Aggarwal R. Treatment in myositis. Vol. 14, *Nature Reviews Rheumatology*. Nature Publishing Group; 2018. p. 279–89.
49. Badrising UA, Maat-Schieman MLC, Ferrari MD, Zwinderman AH, Wessels JAM, Breedveld FC, et al. Comparison of weakness progression in inclusion body myositis during treatment with methotrexate or placebo. *Ann Neurol*. 2002; 51(3):369–72.
50. Stanley Hospital F, Hanna MG, Badrising UA, Benveniste O, Lloyd TE, Needham M, et al. Safety and efficacy of intravenous bimagrumab in inclusion body myositis (Resilient): a randomised, double-blind, placebo-controlled phase 2b trial [Internet]. *Lancet Neurol*. 2019 Sep;18(9):834-844.
51. Ahmed M, MacHado PM, Miller A, Spicer C, Herbelin L, He J, et al. Targeting protein homeostasis in sporadic inclusion body myositis. *Sci Transl Med*. 2016 Mar 23; 8(331).
52. Shamim EA, Rider LG, Miller FW. Update on the genetics of the idiopathic inflammatory myopathies [Internet]. *Curr Opin Rheumatol*. 2000 Nov; 12(6):482-91.
53. Kaji K, Fertig N, Medsger TA, Satoh T, Hoshino K, Hamaguchi Y, et al. Autoantibodies to RuvBL1 and RuvBL2: A novel systemic sclerosis-related antibody associated with diffuse cutaneous and skeletal muscle involvement. *Arthritis Care Res (Hoboken)*. 2014; 66(4):575–84.

54. Zack Howard OM, Dong HF, de Yang, Raben N, Nagaraju K, Rosen A, et al. Histidyl-tRNA synthetase and asparaginyl-tRNA synthetase, autoantigens in myositis, activate chemokine receptors on T lymphocytes and immature dendritic cells. *Journal of Experimental Medicine*. 2002 Sep 16; 196(6):781–91.
55. Mescam-Mancini L, Allenbach Y, Hervier B, Devilliers H, Mariampillay K, Dubourg O, et al. Anti-Jo-1 antibody-positive patients show a characteristic necrotizing perifascicular myositis. *Brain*. 2015 Sep 1; 138(9):2485–92.
56. Montagne JM, Zheng XA, Pinal-Fernandez I, Milisenda JC, Christopher-Stine L, Lloyd TE, et al. Ultra-efficient sequencing of T Cell receptor repertoires reveals shared responses in muscle from patients with Myositis. *EBioMedicine*. 2020 Sep 1; 59.
57. Galindo-Feria AS, Albrecht I, Fernandes-Cerqueira C, Notarnicola A, James EA, Herrath J, et al. Proinflammatory Histidyl–Transfer RNA Synthetase–Specific CD4+ T Cells in the Blood and Lungs of Patients With Idiopathic Inflammatory Myopathies. *Arthritis and Rheumatology*. 2020 Jan 1; 72(1):179–91.
58. Stone KB, Oddis C v., Fertig N, Katsumata Y, Lucas M, Vogt M, et al. Anti-Jo-1 antibody levels correlate with disease activity in idiopathic inflammatory myopathy. *Arthritis Rheum*. 2007 Sep; 56(9):3125–31.
59. Eloranta ML, Helmers SB, Ulfgren AK, Rönnblom L, Alm G v., Lundberg IE. A possible mechanism for endogenous activation of the type I interferon system in myositis patients with anti-Jo-1 or anti-Ro 52/anti-Ro 60 autoantibodies. *Arthritis Rheum*. 2007 Sep; 56(9):3112–24.
60. Hallowell RW, Danoff SK. Interstitial lung disease associated with the idiopathic inflammatory myopathies and the antisynthetase syndrome: Recent advances. Vol. 26, *Current Opinion in Rheumatology*. Lippincott Williams and Wilkins; 2014. p. 684–9.

61. Nuño-Nuño L, Joven BE, Carreira PE, Maldonado-Romero V, Larena-Grijalba C, Llorente Cubas I, et al. Overlap myositis, a distinct entity beyond primary inflammatory myositis: A retrospective analysis of a large cohort from the REMICAM registry. *Int J Rheum Dis*. 2019; 22(8):1393–401.
62. Naveen R, Rathore U, Agarwal V, Gupta L. Characteristics and outcomes of overlap myositis: a comparative multigroup cohort study in adults from the MyoCite cohort. *Rheumatol Int*. 2021 Mar 1; 41(3):551–63.
63. Troyanov Y, Targoff IN, Tremblay JL, Goulet JR, Raymond Y, Senécal JL. Novel classification of idiopathic inflammatory myopathies based on overlap syndrome features and autoantibodies: Analysis of 100 French Canadian patients. Vol. 84, *Medicine*. 2005. p. 231–49.
64. Paik JJ. Muscle disease in scleroderma. Vol. 30, *Current Opinion in Rheumatology*. Lippincott Williams and Wilkins; 2018. p. 576–80.
65. Leclair V, D'Aoust J, Gyger G, Landon-Cardinal O, Meyer A, O'Ferrall E, et al. Autoantibody profiles delineate distinct subsets of scleromyositis. *Rheumatology (United Kingdom)*. 2022 Mar 1; 61(3):1148–57.
66. Bhansing KJ, van Riel PLCM, van Engelen BGM, Fransen J, Vonk MC. Patients with systemic sclerosis/polymyositis overlap have a worse survival rate than patients without it. *Journal of Rheumatology*. 2016 Oct 1; 43(10):1838–43.
67. Jung M, Bonner A, Hudson M, Baron M, Pope JE, Canadian Scleroderma Research Group (CSRG). Myopathy is a poor prognostic feature in systemic sclerosis: results from the Canadian Scleroderma Research Group (CSRG) cohort. *Scand J Rheumatol*. 2014; 43(3):217–20.

68. Hachulla E, Gressin V, Guillevin L, Carpentier P, Diot E, Sibilia J, et al. Early detection of pulmonary arterial hypertension in systemic sclerosis: A French nationwide prospective multicenter study. *Arthritis Rheum.* 2005; 52(12):3792–800.
69. Rutjes SA, Vree Egberts WTM, Jongen P, van den Hoogen F, Pruijn GJM, van Venrooij WJ. Anti-Ro52 antibodies frequently co-occur with anti-Jo-1 antibodies in sera from patients with idiopathic inflammatory myopathy. *Clin Exp Immunol.* 1997 Jul;109(1):32-40.
70. 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. *Arthritis Care Res (Hoboken).* 2011 Nov; 63(Suppl. 11).
71. Marie I, Hatron PY, Dominique S, Cherin P, Mouthon L, Menard JF, et al. Short-Term and Long-Term Outcome of Anti-Jo1-Positive Patients with Anti-Ro52 Antibody. *Semin Arthritis Rheum.* 2012 Jun; 41(6):890–9.
72. Ge Y, Peng Q, Zhang S, Zhou H, Lu X, Wang G. Cyclophosphamide treatment for idiopathic inflammatory myopathies and related interstitial lung disease: a systematic review. *Clin Rheumatol.* 2015 Jan 1; 34(1):99–105.
73. Cavagna L, Caporali R, Abdi-Ali L, Dore R, Meloni F, Montecucco C. Cyclosporine in anti-Jo1-positive patients with corticosteroid-refractory interstitial lung disease. *Journal of Rheumatology.* 2013 Apr; 40(4):484–92.
74. Lundberg IE. Expert Perspective: Management of Refractory Inflammatory Myopathy. *Arthritis and Rheumatology.* 2021 Aug 1; 73(8):1394–407.
75. Marie I, Hatron PY, Cherin P, Hachulla E, Diot E, Vittecoq O, et al. Functional outcome and prognostic factors in anti-Jo1 patients with antisynthetase syndrome. *Arthritis Res Ther.* 2013 Oct 8; 15(5).

76. Oddis C v., Reed AM, Aggarwal R, Rider LG, Ascherman DP, Levesque MC, et al. Rituximab in the treatment of refractory adult and juvenile dermatomyositis and adult polymyositis: A randomized, placebo-phase trial. *Arthritis Rheum.* 2013 Feb; 65(2):314–24.
77. Zappa, M.C., Trequattrini, T., Mattioli, F. et al. Rituximab treatment in a case of antisynthetase syndrome with severe interstitial lung disease and acute respiratory failure. *Multidiscip Respir Med* 6, 183 (2011). <https://doi.org/10.1186/2049-6958-6-3-183>
78. Sem M, Molber Ø, Lund MB, Gran JT. Rituximab treatment of the anti-synthetase syndrome - A retrospective case series. *Rheumatology.* 2009; 48(8):968–71.
79. 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. *Journal of Rheumatology.* 2012 Sep; 39(9):1835–9.
80. Hervier B, Devilliers H, Stanciu R, Meyer A, Uzunhan Y, Masseau A, et al. Hierarchical cluster and survival analyses of antisynthetase syndrome: Phenotype and outcome are correlated with anti-tRNA synthetase antibody specificity. Vol. 12, *Autoimmunity Reviews.* 2012. p. 210–7.
81. Aggarwal R, Cassidy E, Fertig N, Koontz DC, Lucas M, Ascherman DP, et al. Patients with non-Jo-1 anti-tRNA-synthetase autoantibodies have worse survival than Jo-1 positive patients. *Ann Rheum Dis.* 2014 Jan; 73(1):227–32.
82. Cavagna L, Nuño L, Scirè CA, Govoni M, Longo FJL, Franceschini F, et al. Clinical spectrum time course in anti jo-1 positive antisynthetase syndrome: Results from an international retrospective multicenter study. *Medicine (United States).* 2015 Aug 1; 94(32).

83. Bartoloni E, Gonzalez-Gay MA, Scirè C, Castaneda S, Gerli R, Lopez-Longo FJ, et al. Clinical follow-up predictors of disease pattern change in anti-Jo1 positive anti-synthetase syndrome: Results from a multicenter, international and retrospective study. Vol. 16, *Autoimmunity Reviews*. Elsevier B.V.; 2017. p. 253–7.
84. Cavagna L, Nuño L, Scirè CA, Govoni M, Longo FJL, Franceschini F, et al. Serum Jo-1 Autoantibody and Isolated Arthritis in the Antisynthetase Syndrome: Review of the Literature and Report of the Experience of AENEAS Collaborative Group. Vol. 52, *Clinical Reviews in Allergy and Immunology*. Humana Press Inc.; 2017. p. 71–80.
85. Cavagna L, Castañeda S, Scirè C, Gonzalez-Gay MA. Antisynthetase syndrome or what else? Different perspectives indicate the need for new classification criteria. Vol. 77, *Annals of the Rheumatic Diseases*. BMJ Publishing Group; 2018.
86. Váncsa A, Csípő 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(9):989–94.
87. Aguila LA, Lopes MRU, 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(8):1093–8.
88. Ramesha KN, Kuruvilla A, Sarma PS, Radhakrishnan V v. Clinical, electrophysiologic, and histopathologic profile, and outcome in idiopathic inflammatory myositis: An analysis of 68 cases. *Ann Indian Acad Neurol*. 2010 Dec; 13(4):250–6.
89. Hochberg MC, Feldman D, Stevens MB. Adult Onset Polymyositis/Dermatomyositis: An Clinical and Laboratory Features and Survival in With a Review of the Literature Analysis of 76 Patients. *Semin Arthritis Rheum*. 1986 Feb; 15(3):168-78. doi: 10.1016/0049-0172(86)90014-4. PMID: 3515559.

90. Váncsa A, Gergely L, Ponyi A, Lakos G, Németh J, Szodoray P, et al. Myositis-specific and myositis-associated antibodies in overlap myositis in comparison to primary dermatopolymyositis: Relevance for clinical classification: Retrospective study of 169 patients. *Joint Bone Spine*. 2010 Mar; 77(2):125–30.
91. Hausmanowa-Petrusewicz I, Kowalska-Oledzka E, Miller FW, Jarzabek-Chorzelska M, Targoff IN, Blaszczyk-Kostanecka M, Jablonska S. Clinical, serologic, and immunogenetic features in Polish patients with idiopathic inflammatory myopathies. *Arthritis Rheum*. 1997 Jul; 40(7):1257-66.
92. Gunawardena H. The Clinical Features of Myositis-Associated Autoantibodies: a Review. Vol. 52, *Clinical Reviews in Allergy and Immunology*. Humana Press Inc.; 2017. p. 45–57.
93. Arnett FC, Gourh P, Shete S, Ahn CW, Honey RE, Agarwal SK, et al. Major histocompatibility complex (MHC) class II alleles, haplotypes and epitopes which confer susceptibility or protection in systemic sclerosis: Analyses in 1300 Caucasian, African-American and Hispanic cases and 1000 controls. *Ann Rheum Dis*. 2010; 69(5):822–7.
94. Loubière LS, Lambert NC, Madeleine MM, Porter AJ, Mullarkey ME, Pang JM, et al. HLA allelic variants encoding DR11 in diffuse and limited systemic sclerosis in Caucasian women. *Rheumatology*. 2005 Mar; 44(3):318–22.
95. Azzouz DF, Rak JM, Fajardy I, Allanore Y, Tiev KP, Farge-Bancel D, et al. Comparing HLA shared epitopes in French caucasian patients with scleroderma. *PLoS One*. 2012 May 1; 7(5).
96. Rothwell S, Chinoy H, Lamb JA, Miller FW, Rider LG, Wedderburn LR, et al. Focused HLA analysis in Caucasians with myositis identifies significant associations with autoantibody subgroups. *Ann Rheum Dis*. 2019 Jul 1; 78(7):996–1002.

97. Kang EH, Go DJ, Mimori T, Lee SJ, Kwon HM, Park JW, et al. Novel susceptibility alleles in HLA region for myositis and myositis specific autoantibodies in Korean patients. *Semin Arthritis Rheum.* 2019 Oct 1; 49(2):283–7.
98. Miller FW, Chen W, O’Hanlon TP, Cooper RG, Vencovsky J, Rider LG, et al. Genome-wide association study identifies HLA 8.1 ancestral haplotype alleles as major genetic risk factors for myositis phenotypes. *Genes Immun.* 2015 Oct 1; 16(7):470–80.
99. Giordano N, Montella A, Corallo C, Ruocco G, Chirico C, Palazzuoli A, Nuti R, Pecetti G. Pulmonary hypertension: a correct diagnosis for a suitable therapy in scleroderma patients. *Clin Exp Rheumatol.* 2015 Jul-Aug; 33(4 Suppl 91):S182-9. Epub 2015 Sep 1. PMID: 26339897.
100. Denton CP, Khanna D. Systemic sclerosis. Vol. 390, *The Lancet*. Lancet Publishing Group; 2017. p. 1685–99.
101. Lecomte R, Perrin F, Journeau L, Espitia O, Piriou N, Horeau-Langlard D, et al. Syndrome des antisynthétases compliqué d’une hypertension pulmonaire: 4 observations originales. *Revue de Medecine Interne.* 2015 Dec 1; 36(12):794–9.
102. Hervier B, Meyer A, Dieval C, Uzunhan Y, Devilliers H, Launay D, et al. Pulmonary hypertension in antisynthetase syndrome: Prevalence, aetiology and survival. *European Respiratory Journal.* 2013 Nov 1; 42(5):1271–82.
103. Wang H, Liu T, Cai Y ying, Luo L, Wang M, Yang M, et al. Pulmonary hypertension in polymyositis. *Clin Rheumatol.* 2015 Dec 1; 34(12):2105–12.
104. Ranque B, Bérezné A, Le-Guern V, Pagnoux C, Allanore Y, Launay D, et al. Myopathies related to systemic sclerosis: A case-control study of associated clinical and immunological features. *Scand J Rheumatol.* 2010 Nov; 39(6):498–505.

105. Follansbee WP, Zerbe TR, Medsger TA. Cardiac and skeletal muscle disease in systemic sclerosis (scleroderma): A high risk association. *Am Heart J*. 1993 Jan; 125(1):194-203. doi: 10.1016/0002-8703(93)90075-k. PMID: 8417518.
106. Allanore Y, Meune C, Vonk MC, Airo P, Hachulla E, Caramaschi P, et al. Prevalence and factors associated with left ventricular dysfunction in the EULAR Scleroderma Trial and Research group (EUSTAR) database of patients with systemic sclerosis. *Ann Rheum Dis*. 2010 Jan; 69(1):218–21.

11. Kulcsszavak

Myositis, Anti-Jo-1, antiszintetáz szindróma, myositis-scleroderma overlap, overlap myositis

12. Key words

myositis, anti-Jo-1, antisynthetase syndrome, myositis-scleroderma overlap, overlap myositis

13. Köszönetnyilvánítás

Szeretnék köszönetet mondani témavezetőmnek, **Dr. Griger Zoltán** Tanár Úrnak, aki a TDK-s éveim kezdetétől segítséget nyújtott szakmai, tudományos és magánjellegű kérdésekben egyaránt. Hálás vagyok, hogy megalapozta érdeklődésemet és szeretetemet a belgyógyászat és az immunológia iránt. Köszönöm segítségét a PhD munka megtervezésében, az eredmények értékelésében és a disszertáció elkészítésében.

Köszönetemet fejezem ki **Dr. Tarr Tünde** Tanár Nőnek és **†Dr. Zeher Margit** Professzor Asszonynak, a Klinikai Immunológiai Tanszék jelenlegi és korábbi vezetőinek, hogy munkámat lehetővé tették.

Köszönettel tartozom a tanszék myositis munkacsoportjának, különösen, **†Dr. Dankó Katalin** Professzor Asszonynak, **dr. Bodoki Leventének**, **Dr. Nagy-Vincze Melindának** és **Dr. Vincze Anettnek** a szakmai segítségért és támogatásért.

Hálás vagyok a Laboratóriumi Medicina Intézetnek, különösen **Dr. Zilahi Erikának** a genetikai vizsgálatokban, valamint ezen eredmények kiértékelésében nyújtott segítségéért.

Köszönöm **cikkeim társszerzőinek** a segítségüket.

Köszönöm **Hodosi Katalinnak** és **Varga Józsefnek** a statisztikai elemzésben nyújtott segítséget.

Köszönetet mondok továbbá korábbi és jelenlegi közvetlen **munkatársaimnak**, határtalan türelmükért, megbízhatóságukért és a mindennapok során nyújtott segítségükért.

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



Nyilvántartási szám: DEENK/102/2023.PL
Tárgy: PhD Publikációs Lista

Jelölt: Szabó Katalin

Doktori Iskola: Petrányi Gyula Klinikai Immunológiai és Allergológiai Doktori Iskola

A PhD értekezés alapjául szolgáló közlemények

1. **Szabó, K.**, Bodoki, L., Nagy-Vincze, M., Béldi, T., Vincze, A., Zilahi, E., Varga, J., Szűcs, G., Dankó, K., Griger, Z.: Clinical, Serological, and Genetic Characteristics of a Hungarian Myositis-Scleroderma Overlap Cohort.
Biomed Res. Int. 2022, 1-9, 2022.
DOI: <http://dx.doi.org/10.1155/2022/6251232>
IF: 3.246 (2021)
2. **Szabó, K.**, Bodoki, L., Nagy-Vincze, M., Vincze, A., Zilahi, E., Szodoray, P., Dankó, K., Griger, Z.: Effect of Genetic and Laboratory Findings on Clinical Course of Antisynthetase Syndrome in a Hungarian Cohort.
Biomed Res. Int. 2018, 1-9, 2018.
DOI: <http://dx.doi.org/10.1155/2018/6416378>
IF: 2.197

További közlemények

3. Nagy-Vincze, M., Béldi, T., **Szabó, K.**, Vincze, A., Miltényi-Szabó, B., Varga, Z., Varga, J., Griger, Z.: Incidence, features and outcome of disease relapse after Covid-19 vaccination in patients with idiopathic inflammatory myopathies.
Muscle Nerve. [Epub ahead of print], 2023.
DOI: <http://dx.doi.org/10.1002/mus.27811>
IF: 3.852 (2021)
4. Béldi, T., Vincze, A., Miltényi-Szabó, B., Varga, Z., **Szabó, K.**, Griger, Z., Nagy-Vincze, M.: The effect of COVID-19 pandemic on idiopathic inflammatory myositis patients: a single centre experience.
Clin. Exp. Rheumatol. 41 (2), 254-260, 2023.
DOI: <http://dx.doi.org/10.55563/clinexprheumatol/eisexh>
IF: 4.862 (2021)





5. Griger, Z., Dankó, K., Németh, G., Hassan, Z., Aszalos, Z., **Szabó, K.**, Bodoki, L., Gesztelyi, R., Zsuga, J., Szodoray, P., Kemény-Beke, Á.: Anterior segment parameters associated with extramuscular manifestations in polymyositis and dermatomyositis.
Int. J. Ophthalmol. 13 (9), 1443-1450, 2020.
DOI: <http://dx.doi.org/10.18240/ijo.2020.09.17>
IF: 1.779
6. Vincze, A., Bodoki, L., **Szabó, K.**, Nagy-Vincze, M., Szalmás, O., Varga, J., Dankó, K., Gaál, J., Griger, Z.: The risk of fracture and prevalence of osteoporosis is elevated in patients with idiopathic inflammatory myopathies: cross-sectional study from a single Hungarian center.
BMC Musculoskelet. Disord. 21 (1), 1-8, 2020.
DOI: <http://dx.doi.org/10.1186/s12891-020-03448-2>
IF: 2.362
7. **Szabó, K.**, Vincze, A., Nagy-Vincze, M., Dankó, K., Griger, Z.: Multiplex tüdőtályoggal társuló súlyos polymyositis esete.
Lege Artis Med. 29 (6-7), 313-316, 2019.
DOI: <http://dx.doi.org/10.33616/lam.29.032>
8. **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: 0.349

A közlő folyóiratok összesített impakt faktora: 18,647

A közlő folyóiratok összesített impakt faktora (az értekezés alapjául szolgáló közleményekre):
5,443

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

Debrecen, 2023.04.05.

