

## Válasz Prof. Dr. Csörgő Sándorné Bata Zsuzsanna bírálataira

Tisztelettel köszönöm Professzornőnek, hogy vállalta dolgozatom bírálatát és alkalmasnak találta a nyilvános vitára, hálás vagyok továbbá doktori értekezésemet részletesen elemző opponensi véleményéért, elismerő megjegyzéseiért és kritikai észrevételeiért egyaránt. Valóban dilemmát jelentett számomra, hogy a négy nagyobb témakörben végzett tizenegy, egymással sok esetben szoros összefüggésben álló kutatási témát hogyan tegyem leginkább áttekinthetővé, végül is a legdidaktikusabbnak tűnő hagyományos felosztást választottam. Nem kétséges, hogy a választott felosztás sajnos csökkenti a dolgozat olvashatóságát.

A Professzornő által megfogalmazott kérdésekre a következőket válaszolom:

*Kérdés 1. Ez az izotópos vizsgálmódszer mennyire elterjedt a szívizom állapotának vizsgálatában és főleg melyek azok a kórképek, ahol alkalmazása egyértelműen fontos lehet?*

A Ga-67 citráttal végzett szcintigráfia alapvetően a tumoros és gyulladásos folyamatok diagnosztikájában volt használatos évtizedeken keresztül. A kardiológiai diagnosztikába a 2000-es évek elején vonult be, ennek több oka is volt.

Egyrészt felismerték, hogy a mellkasi fájdalommal, EKG eltéréssel, nekroenzim emelkedéssel, sokszor fatális ritmuszavarral és a pumpafunkció elégtelenségével járó tünetegyüttesek háttérben sok esetben nem coronaria történés, hanem myocarditis igazolódott (1). Másik fontos megfigyelés volt, hogy a dilatatív cardiomyopathiás betegek jelentős részében a háttérben szubakut vagy krónikus myocarditis áll (2). Kiderült, hogy a dilatatív cardiomyopathiás betegek egy része immunszuppresszív terápiára a kamrafunkciók javulásával reagál, ezen esetekben a háttérben immunológiai pathogenezis valószínűsíthető (3).

Az autoimmun betegségek széles spektruma jár a szív érintettségével (SLE, PM-DM, scleroderma, vasculitisek), ahol a myocardium érintettségének korai kimutatása és a megfelelő kezelés alapvető fontosságú.

A myocarditisek diagnosztikáját nagymértékben nehezítette, hogy az aranystandardnak tekintett endomyocardiális biopszia nem veszélytelen eljárás, a lehetséges mintavételi hibák és a gyulladás fokális, illetve elszórt jellege miatt magas

specificitása igen alacsony (25% körüli) szenzitivitással jár (4), ezért megnőtt az igény a noninvazív diagnosztikai módszerek iránt.

Jelenleg több noninvazív módszer is rendelkezésünkre áll: az echocardiográfia képes megítélni a globális kamrafunkciót, kimutatja a falmozgászavart és a pericardiális folyadékot, az MR vizsgálat vizualizálja a kamrafali ödémát, fibrózist és a fokális eltéréseket, a CT vizsgálat mindezekén túl a coronaria artériák anatómiáját is képes ábrázolni. A szcintigráfias módszerek között a szívizom perfúziós szcintigráfia (Tc99mMIBI-SPECT, Thallium-201) képes a szívizom vérellátásának képi megjelenítésére és életképességének megítélésére (5). Mindezek a módszerek azonban a myocarditis szempontjából csak indirekt információt képesek szolgáltatni. A gyulladás szcintigráfias módszerek lényegében alkalmazott élettani módszerek, melyek lehetővé teszik a myocardiumban zajló gyulladás képi megjelenítését.

Az alkalmazott szcintigráfias módszerek közül a Ga-67 citrát szcintigráfia és az utóbbi években elterjedőben lévő 18F-FDG-PET-CT váltotta be leginkább a hozzájuk fűzött reményeket. A Ga-67 citrát scan 87%-os szenzitivitással mutatja ki a myocardium gyulladásos érintettségét (6), az 18F-FDG-PET-CT eredményességét illetően kevés adatunk van, egy nagyobb tanulmány 74%-os szenzitivitást igazolt (7).

A myocardium Ga-67 szcintigráfiát kiterjedten használják jelenleg a kardiális sarcoidosis, az óriássejtes granulomatosis, illetve eosinophil myocarditis, a Kawasaki betegséggel (8), SLE-vel (9) és polymyositissel (10) kapcsolatos szívérntettség, és ritkábban a tisztázatlan eredetű szívelégtelenség és a myocarditis elkülönítő diagnosztikájában (6).

1. Angelini A, Calzolari V, Calabrese F, Boffa GM, Maddalena F, Chioin R, Thiene G. Myocarditis mimicking acute myocardial infarction: role of endomyocardial biopsy in the differential diagnosis. *Heart* 2000;84:245-50.
2. Andreoletti L, Bourlet T, Moukassa D. et al. Enteroviruses can persist with or without active viral replication in cardiac tissue of patients with end-stage ischemic or dilated cardiomyopathy *J Infect Dis* 2000 182:1222-1227
3. Wojnicz R, Nowalany-Kozielska E, Wojciechowska C, Glanowska G, Wilczewski P, Niklewski T, Zembala M, Polonski L, Rozek MM, Wodniecki J. Randomized, placebo-controlled study for immunosuppressive treatment of inflammatory dilated cardiomyopathy: two-year follow-up results. *Circulation*. 2001; 104: 39–45.
4. Chow LH, Radio SJ, Sears TD, McManus BM. Insensitivity of right ventricular endomyocardial biopsy in the diagnosis of myocarditis. *J Am Coll Cardiol*. 1989; 14: 915–920.
5. Baeßler B, Schmidt M, Lücke C, Blazek S, Ou P, Maintz D, Bunck AC. Modern Imaging of Myocarditis: Possibilities and Challenges. *Rofo*. 2016 Oct;188(10):915-25.

6. J.B. O'Connell, R.E. Henkin, J.A. Robinson, R. Subramanian, P.J. Scanlon, R.M. Gunnar  
Gallium-67 imaging in patients with dilated cardiomyopathy and biopsy-proven myocarditis  
*Circulation*, 70 (1984), pp. 58-62
7. Nensa F, Kloth J, Tezgah E, et al. Feasibility of FDG-PET in myocarditis: comparison to CMR  
using integrated PET/MRI. *J Nucl Cardiol*. 2018; 25: 785–794.
8. H. Matsuura, T. Ishikita, S. Yamamoto, et al. Gallium-67 myocardial imaging for the detection of  
myocarditis in the acute phase of Kawasaki disease (mucocutaneous lymph node syndrome):  
the usefulness of single photon emission computed tomography *Br Heart J*, 58 (1987), pp. 385-  
392
9. Jolles PR, Tatum JL. SLE myocarditis. Detection by Ga-67 citrate scintigraphy. *Clin Nucl Med*.  
1996 Apr;21(4):284-6.
10. Buchpiguel CA, Roizemblatt S, Pastor EH, Hironaka FH, Cossermelli W. Cardiac and skeletal  
muscle scintigraphy in dermato- and polymyositis: clinical implications. *Eur J Nucl Med*. 1996  
Feb;23(2):199-203.

*Kérdés 2. A szcintigráfias vizsgálattal is kiegészített pontos gyulladás-státusz felmérés friss beteg esetében hogyan befolyásolja a jelenleg elfogadott terápiát, illetve hol látja a szcintigráfias vizsgálatnak a fontosságát terápiás szempontból?*

A korai RA kezelését illetően az EULAR rendszeresen bocsát ki irányelveket, melyeknek az alapja a korán elkezdett terápia, a célértékek alapján történő kezelés és a betegek szoros kontroll alatt tartása, a legfőbb cél pedig a remisszió elérése lehetőség szerint 6 hónapon belül (1). A RA lehető legkorábbi diagnózisa alapvetően klinikai változókor alapul (2) és a kezelést is alapvetően irányító legfontosabb prognosztikai tényező a betegség aktivitása, melynek csökkentése/megszüntetése a terápia sikerességének jelzője. Nyilvánvaló, hogy a napi rutin során az ízületi aktivitás megítélését nem a szcintigráfias vizsgálat leletére alapozzuk, hiszen a duzzadt, nyomásérzékeny ízületek száma és az emelkedett We/CRP az esetek többségében jól korrelál egymással. Van azonban a betegeknek egy kisebb része, akiknél az ízületi fájdalom mértéke, kiterjedtsége és duzzanat, sőt sokszor a labor sem korrelál egymással, a jelentős fájdalom pedig a kiszámolt betegség aktivitási indexet is módosíthatja. Ilyenkor kiemelkedően fontos annak eldöntése, hogy a polyarthralgia hátterében valódi gyulladással áll-e, hiszen ez esetben a terápia módosítandó, kiegészítendő, esetleg továbblépést indokol a terápiában. Másként fogalmazva, az synovitis objektív képi megjelenítése és kvantifikálása bizonyos esetekben alapvetően befolyásolhatja a terápiás döntéseket. A synovitis kimutatására több noninvazív

módszer is rendelkezésre áll, (MRI, UH), de ezek egyrészt nyilvánvalóan nem alkalmasak az egész test leképezésére, másrészt a synovitisre nézve csak indirekt információk szolgálnak, kvantifikálásuk nem megoldott, sőt az UH esetén jelentős az interobszerver variabilitás is (3). A különféle radiofarmakonokkal és módszerekkel végzett leukocytá szcintigráfia alkalmas a leukocyták ízületekbe való immigrációjának kimutatására, egyszerűen, gyorsan elvégezhető, az egész test leképezésére alkalmas és az ízületi aktivitás egyszerűen számszerűsíthető. Ennek alapján leválaszthatók azon polyarthralgiás betegek, akik esetén kimutatható a synovitis, ennek megfelelően a terápia módosítandó és követhető a terápia hatékonysága.

1. Smolen JS, Landewé RBM, Bijlsma JWJ, et al. EULAR recommendations for the management of rheumatoid arthritis with synthetic and biological disease-modifying antirheumatic drugs: 2019 update. *Ann Rheum Dis* 2020;79:685–699.
2. Aletaha D, Neogi T, Silman AJ et al. 2010 Rheumatoid arthritis classification criteria: an American College of Rheumatology/European League Against Rheumatism collaborative initiative. *Arthritis Rheum* 2010;62:2569-81.
3. Tan YK, Østergaard M, Conaghan PG. Imaging tools in rheumatoid arthritis: ultrasound vs magnetic resonance imaging. *Rheumatology* 2012;51:36–42.

*Kérdés 3. Mi lehet az oka, hogy a különféle módokon végzett szcintigráfia nem jelzi az eróziók kialakulását, így a betegség progresszióját?*

Az RA progressziójának előrejelzésére számos próbálkozás történt, ezek részben egy-egy faktornak (leginkább a betegek RF/aCCP pozitívításának, a magasabb WE/CRP értékeknek, a kiinduláskor magas betegség aktivitásnak, már meglévő erózióknak, a betegek dohányzási státuszának) prediktív értékét igazolták. Ezek külön-külön eltérő prediktív értékkel bírnak, a legerősebb prediktív tényezőknek a magas betegség aktivitás, az RF/aCCP pozitívítás és a korai eróziók megléte bizonyult, ezt veszi figyelembe leginkább prediktív faktorokként az EULAR terápiai ajánlása is (1).

A rapid radiológiai progresszió (RRP) esélyének egy számmal való jellemezhetősége iránti igény időről időre felmerült, ezt az igényt próbálták meg kielégíteni a különféle mátrix modellek is, de a hétköznapi gyakorlatban nem terjedtek el széleskörűen (2-5).. Alapvető elképzelésünk az volt, hogy a szcintigráfias vizsgálattal kiszámolt CRI index, mely mentes betegség aktivitási indexek szubjektív (nyomásérzékenység, VAS) és nem specifikus (We/CRP) elemeitől, önmagában reprezentálja a synovitis mértékét

és mint ilyen prediktív értékkel fog bírni az RRP-re nézve. Hogy ez miért nem igazolódott, arra két potenciális magyarázatunk van. Ez egyik a vizsgálatban részt vevő/követésre alkalmas betegek száma relatíve alacsony volt, emiatt a vizsgálat statisztikai ereje nem volt elég nagy. Másrészt viszont az is felvetődik, hogy a betegség induláskori aktivitása önmagában nem elég erős prediktív tényező önmagában a RRP-re. Emellett szól az is, hogy a kezdeti MRI synovitis score sem minősült prediktívnek a RRP-ra, viszont kezdeti eróziók és az aCCP pozitívitas már szignifikánsan összefüggtek az új eróziók kialakulásával. Úgy is fogalmazhatnánk, hogy magunk is igazoltuk, hogy a magas betegség aktivitás prediktív értéke elmarad az RF/aCCP pozitívitas és a korai eróziók prediktív értékétől a radiológiai progressziót tekintve.

1. Smolen JS, Landewé RBM, Bijlsma JWJ, et al. EULAR recommendations for the management of rheumatoid arthritis with synthetic and biological disease-modifying antirheumatic drugs: 2019 update *Ann Rheum Dis* 2020;79:685–699.
2. Visser K, Goekoop-Ruiterman YP, de Vries-Bouwstra JK, et al. A matrix risk model for the prediction of rapid radiographic progression in patients with rheumatoid arthritis receiving different dynamic treatment strategies: post hoc analyses from the BeSt study. *Ann Rheum Dis* 2010;69:1333–7.
3. Saevarsdottir S, Rezaei H, Geborek P, et al., SWEFOT study group. Current smoking status is a strong predictor of radiographic progression in early rheumatoid arthritis: results from the SWEFOT trial. *Ann Rheum Dis* 2015;74:1509–14.
4. Bombardier C, Li X, Gregersen P, et al. A risk model for the prediction of radiographic progression: results from SONORA study. *Arthritis Rheum* 2009;61(Suppl):S276.
5. Granger B, Combe B, Le Loet X, et al. Performance of matrices developed to identify patients with early rheumatoid arthritis with rapid radiographic progression despite methotrexate therapy: an external validation study based on the ESPOIR cohort data. *RMD Open* 2016;2: e000245.

*Kérdés 4. Az U1RNP-t nagyon specifikusnak tartják az MCTD betegség diagnózisában. Ennek vizsgálata történt-e?*

Az U1RNP pozitívitas valóban nagyon specifikus MCTD-re, olyannyira, hogy a betegség diagnosztikus kritériumaiból adódóan 100%-os a specificitása (1), bár 20-30%-ban SLE-ben is kimutatható (2). A magas titerű (>3200) u1RNP ellenes autoantitest pozitívitas klinikai tünetekkel együttes jelenléte annyira jellegzetes az MCTD-re, hogy az autoimmun betegségekre jellegzetes tünetek jelenlétében a magas U1RNP titerű beteget eleve nem UCTD-nek hanem MCTD-re klasszifikáltuk. Az Sm

elleni autoantitest nélküli U1RNP pozitivitás irodalmi adatok szerint.gyakorlatilag csak az MCTD-re jellegzetes immunszerológiai lelet (3), ezért a magas titerű U1RNP pozitív betegek be sem kerültek a vizsgálatba.

1. Alarcón-Segovia D, Villareal M. Classification and diagnostic criteria for mixed connective tissue disease. Mixed connective tissue disease and antinuclear antibodies. Amsterdam: Elsevier, 1987:33–40.
2. Craft J. Antibodies to snRNPs in systemic lupus erythematosus. Rheum Dis Clin North Am 1992;18: 311–35.
3. Minoru Satoh, Marvin J.Fritzler, Edward K.L.Chan. Autoantibodies (Third Edition) 2014, Pages 151-159

Kérdés 5. Bodolay és Szegedi 2008-ban az Orvosi Hetilapban megjelent cikkükben arról számolnak be, hogy az autoantitestek típusai meghatározzák az UCTD differenciálódási irányát. Hasonló tapasztalatuk volt-e saját beteganyagukban?

Bodolay Professzornő beteganyagának elemzése kapcsán arra jutott, hogy a bőrtünetekkel és fotoszenzitivitással együttjáró ANA, anti-DNS, anti-Sm pozitivitás SLE-be, az ismétlődő thrombosisok, vetélések Anti-KL, LA, anti-β2 GPI-pozitivitás mellett SLE+ APS-be, a sicca tünetekkel járó anti-SSA/SSB/RF pozitivitás Sjögren szindrómába, az arthritis/kézduzzanat jelenléte U1NP pozitivitással együtt MCTD-be, Raynaud-jelenség és nyelőcső motilitási zavar Scl-70 pozitivitás mellett sclerodermába, az izomérítettség MSA-val myositisbe végül pedig a polyarthritis magas titerű RF/aCCP pozitivitással RA-ban való kifutásra predisponál.

Ennek a dolgozatnak ugyan nem volt szoros témája, ezért nem kerültek feltüntetésre azok a további megfigyelések, melyeket saját 145 UCTD-s betegünk kapcsán publikáltunk (1).

Ennek során azt találtuk, hogy a különféle féle definitív CTD-be való kifutásra a mellékelt táblázatban feltüntetett tényezők hajlamosítanak (esélyhányados és konfidencia intervallumok megadásával, az egyezések vastag betűvel kiemelve).

Definitív CTD	Hajlamosító tényezők: OR (CI)
Scleroderma	nukleoláris ANF pozitivitás: 138,0 (10.929-1742.456)
	<b>Scl-70 pozitivitás: 23.167 (1.622-330.868)</b>
	sclerodactylia: 9.441 (1.051-93.776)
	RF pozitivitás: 2.610 (2.118-3.215)
RA	eroziók: 4.000 (1.712-9.346)
SLE	<b>homogén ANF pozitivitás: 168.750 (15.836-1798.212)</b>

	SSB pozitívitas: 8.818 (1.060-35.397)
MCTD	<b>ENA pozitívitas: 5.529 (1.700-17.985)</b>
	granuláris ANF pozitívitas: 4.449 (1.297-15.256)
Sjögren szindróma	<b>xerostomia: 8.194 (2.010-33.404)</b>
	<b>SSA pozitívitas: 7.679 (1.896-31.255)</b>
	granuláris ANF pozitívitas: 6.772 (1.352-33.921)
	We: 4.974 (1.185-20.888)
	<b>xerophtalmia: 4.694 (3.401-6.493)</b>
Vasculitis	leukopenia: 16.762 (1.164-24.789)

1. Gaál, J., Varga, J., Szabados, L., Garai, I., Galuska, L., Surányi, P., Szegedi, A., Zeher, M., Bodolay, Édit.: Predictive value of esophageal involvement in patients with undifferentiated connective tissue disease using radionuclide esophageal transit scintigraphy. *Magyar Reum.* 48 (2), 80-87, 2007.

*Kérdés 6. Az általános lineáris modellben a lumbális gerinc csontsűrűsége és a PTH érték között szignifikáns összefüggést találtak, ugyanakkor a femurnyak vizsgálata nem mutatott hasonló összefüggést. Mi lehet ennek a magyarázata?*


A jelenségre csak hipotetikus magyarázattal tudunk szolgálni. Ismert, hogy az emberi csontrendszer átépülésének 80%-a a felület 80%-át is kitevő trabekuláris állományban zajlik, itt folyik a leggyorsabb ütemben a remodelling folyamata. A csigolyák állománya döntően trabekuláris csontot, a femurnyaké pedig kevert, de döntően cortikális csontot tartalmaz. Ennek megfelelően az antirezorptív szerek (így a biszfoszfonátok) hatása is erőteljesebben és gyorsabban érvényesül a gerinc, mint a combnyak esetén. A modern orális aminobiszfoszfonátok a gerincen akár 6-7%-os BMD növekedést is képesek elérni 3 év alatt, ez a femurnyak területén maximum 3-4%-nak bizonyult. Még a legpotensebb parenterális készítmény, a zolendronát BMD növelő hatása sem haladja meg a csípőn az 5%-ot 3 éves követés alatt. (3). Az inadekvát D3 vitamin status indirekt jelzőjeként is szolgáló PTH szintnek a csont turnover fokozó hatása is leginkább az egyébként is magas turnoverű csigolyatestek területén érvényesül, a magasabb PTH szinteknek biszfoszfonát kezelést rontó hatása is feltételezhetően itt érvényesül leginkább. Az is gyanítható, hogy a vizsgálat 1 éve nem volt elég hosszú ahhoz, hogy statisztikailag szignifikáns különbséget tudjunk detektálni a femurnyak területén is.

1. Cummings SR, et al. Effect of Alendronate on Risk of Fracture in Women With Low Bone Density but Without Vertebral Fractures Results From the Fracture Intervention Trial *JAMA* 1998;280:2077-82.

2. Reginster J-Y, et al. Randomized Trial of the Effects of Risedronate on Vertebral Fractures in Women with Established Postmenopausal Osteoporosis *Osteoporos Int* 2000; 11:83-91
3. Black DM, et al. Once-Yearly Zoledronic Acid for Treatment of Postmenopausal Osteoporosis *N Engl J Med* 2007;356:1809-22

Tisztelettel köszönöm Bata Zsuzsanna Professzornő Úr bírálatát és támogató véleményét és remélem, hogy kérdéseire adott válaszaimat is megfelelőnek találja.

Debrecen, 2021. március 4.

  
Dr. Gaál János