

dc_487_12

**VASCULARIS TÉNYEZŐK, SZERVI MANIFESZTÁCIÓK ÉS
KOMORBIDITÁSOK VIZSGÁLATA SZISZTÉMÁS
SCLEROSISBAN**

MTA DOKTORI ÉRTEKEZÉS TÉZISEI

DR. SZŰCS GABRIELLA



**DEBRECENI EGYETEM
ORVOS- ÉS EGÉSZSÉGTUDOMÁNYI CENTRUM
BELGYÓGYÁSZATI INTÉZET, REUMATOLÓGIAI TANSZÉK**

Debrecen, 2012

1. BEVEZETÉS

A szisztémás sclerosis (SSc) szisztémás autoimmun megbetegedés, mely kötőszöveti proliferációval, fibrosissal, kísért vasculopathiával jellemezhető. A betegség érinti a bőrt és a belső szerveket, utóbbiakon belül a tüdőt, a szív-érrendszert, a gastrointestinalis (GI) traktust és a veséket. A klinikai tünetek időbeli jelentkezése és súlyossága alapján két alapvető csoportot különböztetünk meg: a korai és súlyosabb belső szervi manifesztációkkal járó *diffúz cutan (dcSSc)* és a lassabban progrediáló általában enyhébb belső szervi manifesztációkkal jellemezhető *limitált cutan szisztémás sclerosist (lcSSc)*.

1.1. A szisztémás sclerosis mint vascularis betegség

A kórkép *pathogenezeise* immunpatológiai abnormalitásokkal (antinukleáris és egyéb autoantitestek jelenlétével, a celluláris immunitás megváltozásával), funkcionális és morfológiai vascularis elváltozásokkal jár. A kimenetel a szervezetben zajló fokozott fibrosis, ami alapján a SSc a fibrosissal járó betegségek "modellje". Az utóbbi évek kutatási eredményei alapján a SSc vascularis betegségnek (is) tekinthető, mivel a kialakulásában alapfolyamat a vasculatura (elsősorban a microcirculatio – capillarisok, arteriolák) kóros megváltozása, a vasoconstrictio-vasodilatatio egyensúlyának eltolódása a vasoconstrictio javára. Az egész vascularis folyamat háttérében endothel károsodás áll, az endothelsejtek (EC) kóros aktivációjával, a sejtfelszíni adhéziós molekulák fokozott expressziójával, melynek következménye lesz a capillaris destrukció, az EC-k vacuolás degenerációja és a basalmembrán sérülése, a kapillarisok számának csökkenése, avascularis területek kialakulása. A microvascularis hálózat károsodása a szervek tartós, krónikus ischaemiás károsodásához vezet, ami a kialakuló fibrosis alapvető tényezője. A microvascularis eltérések már a scleroderma korai fázisában kialakulnak és cél ezek korai kimutatása, ezzel korai terápia bevezetése a betegek kezelése során. A korai endothelkárosodás, diszfunkció vizsgálatára alkalmas módszerek az arteria brachialis endothelfüggő, flow-mediált vasodilatatiojának (FMD), valamint endothel-independens, nitrát-mediált vasodilatációjának (NMD) mérése, amit saját munkákban is alkalmaztunk. Egy másik lehetséges vascularis mérési módszer az augmentációs index (AIx) és a pulzushullám terjedési sebesség (pulse wave velocity, PWV) meghatározása az arteria brachialison mért oscillometriás adatok felhasználásával, melyek az érfal merevségével (stiffness) hozhatók kapcsolatba. Az arteria stiffness új markere a vascularis dysfunctionnak, amit az utóbbi időben a cardiovascularis (CV) betegségek független rizikótényezőjének tekintenek.

A microcirculatio abnormalitásain kívül egyre több adat szól SSc-ban a macrovascularis eltérések korai kialakulása mellett. A folyamat eredménye klinikailag hasonló lesz az általános atherosclerosis következtében kialakult eltéréseknek, így a betegek prognózisa, a későbbi vascularis szövődmények megítélése céljából ezeknek a változásoknak a követése is indokolt. A micro- és macrovasculatura kóros folyamatának vizsgáló módszerei lehetővé teszik azt is, hogy a klinikai gyakorlatban vizsgáljuk különböző terápiás lehetőségek (pl. gyógyszerek közül a pleiotrop hatású statinok) érrendszert befolyásoló hatását.

1.2. Szervi manifesztációk szisztémás sclerosisban

A betegség kezdeti tünete leggyakrabban a betegek csaknem 100%-át érintő Raynaud-syndroma, amit a jellegzetes bőrtünetek kialakulása követ. A microcirculatio zavar következményeként gyakori az ujjfekélyek jelentkezése mind a diffúz mind a limitált formában. A keringészavar, fibrosis folyamata a belső szerveket is érinti, leggyakoribb a tüdő, szív, GI tractus érintettsége, ritkább a vese és idegrendszeri manifesztáció. A pulmonalis, cardialis manifesztációk felmérésére, vizsgálatára meghatározott, a napi gyakorlatban is jól használható vizsgálati módszerek állnak rendelkezésünkre, ugyanakkor sokkal nehezebb és komplexebb anamnézis felvételt és vizsgálatokat igényel a nehezebben megközelíthető GI manifesztációk felmérése.

A *gyomor-bél rendszer érintettsége* a betegek 80-90%-ában jelentkezik, de csak a betegek 50%-ában jár együtt manifeszt klinikai tünetekkel. A funkcionális és strukturális eltérések létrejöttéért a submucosa fibrosisa, neurogén és myogén károsodások tehetők felelőssé. A GI traktus bármely része érintett lehet. A nyelőcső a leggyakrabban érintett szakasz, az oesophagus dysmotilitas prevalenciája 20-95% között van, a betegség fennállási idejétől, a bőrérintettségétől, valamint az autoantitest profiltól függően. A betegek 50%-a panaszkodik postprandiális teltségérzésről, korai jóllakottságról, epigastriális fájdalomról, hányingerről, hányásról, testsúlyvesztésről, puffadásról, és epizódikusan jelentkező hasmenésről, vagy székrekedésről, mely a GI traktus distalis részének érintettségére utal. A bakteriális vékonybélkontamináció, a vékonybél fibroticus beszűrődése, valamint a fibroticus hasnyálmirigy elégtelen működése következtében malabsorptiós szindróma alakul ki. A diagnózis nem könnyű, mert a vizsgálatok egy része invazív, illetve költséges, nem elérhető.

A gyomorban elhelyezkedő ritka vascularis malformációként „görögdinnye-gyomor” is kialakulhat, mely a jellegzetes endoszkópos képről kapta a nevét. Ez az eltérés okkult GI vérzés, vagy súlyosabb esetben életveszélyes vérzés forrása is lehet.

A vastagbélben jellegzetes széles alapú diverticulumok képződhetnek, melyek gyulladására esetén szintén vérzés jelentkezhet. A végbél területén a fibrosis következtében a rectoanal sphincter károsodása figyelhető meg, emiatt széklet incontinentia alakul ki.

Az említett szervi manifesztációk a felnőttkorban kialakult SSc-os betegekhez vonatkoznak. A gyermekkorban kialakuló, *juvenilis SSc (jSSc)* igen ritka, a SSc-os esetek kevesebb, mint 10%-a kezdődik 20 éves kor alatt és kevesebb, mint 2 %-a 10 éves kor alatt. Amellett, hogy a felnőttkori formában egyre több prognosztikai és túlélési adat áll rendelkezésünkre, igen kevés hasonló adatot közöltek eddig a juvenilis betegcsoportban. Az eddigi eredmények azt támasztják alá, hogy a jSSc-ban a felnőttkorihoz képest más a belső szervi tünetek megoszlása, súlyossága, ezáltal a betegség kimenetele.

Saját munkánkban a felnőtt SSc-os betegek gastrointestinalis manifesztációjának a felmérése történt meg, illetve lehetőség nyílt több jSSc-ban szenvedő beteg adatainak elemzésére és a felnőttkori formával történő összevetésére.

1.3. Társbetegségek szisztémás sclerosisban

Szisztémás autoimmun kórképekben, így SSc-ban is, társuló tünetként gyakran találkozunk mozgásszervi panaszokkal. Gyakori a polyarthralgia, de valódi polyarthritist ritkábban fordul elő. Az esetek kis hányadában valódi átfedő (overlap) szindróma is kialakulhat rheumatoid arthritis (RA) társulásával. A *SSc-RA overlap* prevalenciája a SSc-os betegek körében 4.3-5.2%, illetve SSc-ban magasabb az RA előfordulása az átlag populációhoz képest. A SSc-RA overlap jellegzetességeire vonatkozóan kevés irodalmi adat áll rendelkezésre. Ezekben a 3-9 betegre vonatkozó leírásokban különböző a lcSSc és dcSSc előfordulása valamint a szerológiai háttér. A saját és a Pécsi Egyetem Immunológiai és Reumatológiai Klinikáján gondozott sclerodermás betegek közül 22 SSc-RA-es beteg, az eddigi legnagyobb overlap betegcsoport adatainak elemzésére kerülhetett sor önálló SSc-RA klinikai és genetikai entitást feltételezve.

A szisztémás autoimmun betegségeket kísérő komorbiditási adatok elsősorban két nagy területet ölelnek fel. Gyakorlatilag valamennyi szisztémás autoimmun kórképben igazolódott a társuló *korai és felgyorsult (akcelerált) arteriosclerosis* folyamata, az átlagpopulációhoz képest korábban megjelenő CV és cerebrovascularis morbiditással, mortalitással. Saját vizsgálataink eredményeit ezzel kapcsolatban a vascularis tényezők vizsgálata tartalmazza.

A másik kiemelkedő terület a *secundær malignus betegségek* kialakulása az autoimmun betegségekből. Az eddigi adatok a malignus betegségek magasabb arányát

támasztják alá a szisztémás autoimmun kórképekben, így SSc-ban is. A reumatológiai-immunológiai kórképek és a malignus tumorok több területen függnek össze:

a) ezen kórképekben a tartós szöveti gyulladás és más tényezők következtében megnő a szekunder lymphoproliferatív kórképek és szolid tumorok incidenciája;

b) az alkalmazott tartós immunszuppresszív terápia onkogén hatású lehet;

c) a gyulladásos leukocyták, a tumorsejtekhez hasonlóan, tumor-asszociált antigéneket (TAA) expresszálnak, melyek, vedlés („shedding”) következtében megjelennek a szérumban és összefüggést mutathatnak a betegség aktivitásával is;

d) a tumorok irányából megközelítve a kérdést, számos tumor mozgásszervi paraneoplasias syndroma képében jelentkezve autoimmun kórképet utánozhat, így polyarthritisszel, sclerodermával, myositisszel, RA-, lupus- vagy scleroderma-szerű klinikai képpel jelentkezhet.

SSc-ban az esetek 3-11%-ában alakul ki malignitás. Elsősorban a lymphoproliferatív kórképek gyakoribbá válását írták le, azon belül is a B sejtes *lymphoma* rizikója magas, amiben az alapbetegség pathogenezisére jellemző krónikus B-sejt stimuláció szerepe feltételezhető. A szolid tumorok inkább a fibrosis által érintett szervekben (bőr, nyelöcső, tüdő) alakulhatnak ki és elsősorban a diffúz formában jelentkeznek. Összességében a sclerodermás betegekben 1,5-5-szörös rizikófokozódást írtak le.

A daganatok és autoimmun betegségek társulása mellett másik domináns kérdéskör a TAA-k jelentősége. A daganatok felszínükön TAA.eket hordoznak, melyek szolubilis formában megjelennek a testnedvekben. A TAA-k ugyanakkor megjelenhetnek a gyulladásos sejteken is, befolyásolják a tumorsejtek és leukocyták érfalhoz való tapadását, ezen keresztül a metastasisképzést, gyulladásos folyamatokat. Az autoimmun kórképek közül RA-ban, szisztémás lupus erythematosusban (SLE) és SSc-ban is leírták, hogy bizonyos TAA-k szérumszintje emelkedett lehet, de ezek szerepének, a betegség szervi manifesztációival való összefüggések tisztázásához további vizsgálatok szükségesek.

2. CÉLKITŰZÉSEK

Az egész tanulmányt több alvizsgálatra osztottuk. A Célkitűzéseket is eszerint fogalmaztuk meg, és a későbbiekben is eszerint a logika szerint haladunk. (Minden alvizsgálatot, a klinikai gyógyszervizsgálatok ma divatos trendjéhez hasonlóan, egy könnyen megjegyezhető mozaikszóval (akronim) láttuk el, mivel a Módszerek, Eredmények és Megbeszélés fejezetben is hasonló sorrendben és logika szerint kerülnek tárgyalásra.)

2.1. Vascularis mérések szisztémás sclerosisban

2.1.1. Endothel dysfunctio, atherosclerosis, micro- és macrovascularis eltérések, valamint ezek összefüggései a klinikummal és a rizikótényezőkkel (ENDATHERO alvizsgálat)

Cél: a vascularis endothel funkciójának (FMD, NMD), az atherosclerosis mértékének (ccIMT), a micro- és macrovascularis eltéréseknek és az ezzel kapcsolatos klinikai tüneteknek és a háttérben álló rizikótényezőknek a vizsgálata 29 gondozott SSc-os betegben.

Eszközök:

- Klinikánkon gondozott 29 sclerodermás betegünknel meghatároztuk az artaria brachialis FMD és NMD mértékét. A macrovascularis abnormalítások felmérésére megmértük az arteria carotis communis IMT-t (ccIMT). A kapott értékeket egészséges kontroll csoport értékeivel vetettük össze.
- Összefüggést kerestünk a funkcionális és morfológiai eltérések mértéke és a betegség klinikai tünetei illetve egyes alcsoportjai között.
- Összefüggést kerestünk az FMD, NMD és ccIMT értékek valamint a betegség fennállási ideje és a beteg kora között.

2.1.2. *Érfali merevség (stiffness) meghatározása és összefüggései (STIFFNESS alvizsgálat)*

Cél: az arteriafal merevségére jellemző augmentációs index (AIx) és pulzushullám terjedési sebesség (PWV) meghatározása SSc-ban, valamint összefüggések keresése klinikai paraméterekkel.

Eszközök:

- Összesen 46 sclerodermás betegben meghatároztuk az érfalmerevségre (stiffness) jellemző AIx és PWV paramétereket arteriográf segítségével.
- Vizsgáltuk az összefüggést az AIx, PWV és a scleroderma alcsoportjai között.
- Összefüggést kerestünk az AIx és PWV értékek között valamint ezen értékek és a betegség fennállási ideje illetve a betegek kora között.

2.1.3. *Statin kezelés hatása a vascularis és immunológiai paraméterekre (STATIN alvizsgálat)*

Cél: hat hónapos rosuvastatin kezelés hatásainak vizsgálata az endothel dysfuncióra, carotis atherosclerosisra, érfali merevségre és laboratóriumi markerekre.

Eszközök:

- Az 1-2. pontban leírt vizsgálatok szerint az FMD, ccIMT és PWV meghatározása 28 SSc-os betegünkben, és 6 hónapos statin terápia (napi 20 mg rosuvastatin) hatásának vizsgálata.
- Ugyanezen betegekben laboratóriumi immunológiai markerek (CRP, complement, immuncomplex, IC, von Willebrand faktor antigén [vWFAg]) meghatározása.
- Összefüggés keresése a vascularis és laboratóriumi markerek között.

2.1.4. *A scleroderma macrovascularis eltéréseinek, annak genetikai, metabolikus hátterének vizsgálata (MACROVASC alvizsgálat)*

Cél: a perifériás atherosclerosis (macrovascularis manifesztáció) vizsgálata SSc-ban és annak összefüggései a folsav- és Hcy-metabolizmussal.

Eszközök:

- A macrovascularis betegségek rizikófaktorai közül megvizsgáltuk a plazma homocystein (Hcy) szintet és az ezt befolyásoló genetikai hátteret, az 5,10-methylentetrahydrofolat reductase (MTHFR) C677T mutációjának előfordulását 152 sclerodermás betegben egészséges kontroll csoporthoz viszonyítva.
- Összefüggést kerestünk a Hcy szint, a MTHFR genotípus és a SSc alcsoportjai között.
- Összefüggést kerestünk a Hcy szint és a betegség fennállási ideje között, valamint az igazolt macrovascularis betegségek (CV betegség, alsó végtagi obliteratív érbetegség, cerebrovascularis betegség) között.

2.2.A szisztémás sclerosis egyéb klinikai formáinak és szervi manifesztációinak vizsgálata

2.2.1. *Gastrointestinalis érintettség (GASTRO alvizsgálat)*

Cél: a SSc-s betegeink körében előforduló GI manifesztációk gyakoriságának, megjelenési formáinak felmérése, összehasonlítva az átlag populációval és más centrumok adataival.

Eszközök:

- Összesen 246 gondozott SSc-os beteg adatainak feldolgozása számítógépes adatbázis, kórlapok és kérdőívek alapján.

2.2.2. *Juvenilis szisztémás sclerosis (JSSC alvizsgálat)*

Cél: Jellemezni kívántuk a SSc ritka klinikai formáját, a juvenilis sclerodermát.

Eszközök:

- A klinikánkon gondozott 230, ma már felnőtt SSc-os betegből 8 esetben indult a betegség fiatal korban. Ezen eseteket számítógépes adatbázis és kórlapok alapján megvizsgáltuk, hogy ez a forma hordoz-e olyan ismérveket, klinikai, vagy laboratóriumi jellemzőket, mely megkülönbözteti a felnőtt korban jelentkező szisztémás sclerosistól és lehet-e ezeknek szerepe a prognózis meghatározásában.

2.3. Társbetegségek szisztémás sclerosisban

2.3.1. *Scleroderma-rheumatoid arthritis átfedő (overlap) syndroma (SSCRA alvizsgálat)*

Cél: A korábbi irodalmi adatokhoz képest nagyszámú SSc-RA overlap szindrómás betegünknek a vizsgálata kapcsán kerestük arra a választ, hogy van-e valamilyen klinikai, immunológiai vagy genetikai jellegzetesség, amely megkülönbözteti a RA és a SSc társulását a két betegség különálló, primer formájától.

Eszközök:

- Összesen 22 SSc-RA átfedő szindrómás beteg klinikai, immunológiai (autoantitestek) és genetikai (HLA gének) feltérképezése.
- Az overlap szindrómás betegek adatainak összevetése primer SSc-os és primer RA-es betegek jellemzőivel.

2.3.2. *A szekunder malignus tumorok előfordulása szisztémás sclerosisban (TUMOR alvizsgálat)*

Cél: gondozott betegeinkben a szekunder módon kialakult malignus tumorok előfordulásának, jellegzetességeinek elemzése

Eszközök:

- Számítógépes adatbázis, kórlapok és esetenként auto- illetve heteroanamnézis alapján áttekintettük 218 gondozott SSc-os betegünk körében a társuló malignus tumoros esetek, ezen belül a lymphoproliferatív kórképek illetve a szolid tumorok prevalenciáját.
- Saját betegcsoportunkban nyert eredményeket összehasonlítottuk az átlagpopulációra jellemző prevalencia adatokkal és standard morbiditási rátával (SMR).
- Ugyanebben a betegcsoportban megvizsgáltuk, hogy az alkalmazott immunszuppresszív terápiának mennyiben lehetett szerepe a szekunder tumorok kialakulásában.

2.3.3. Szolubilis tumorantigének termelődése és biomarker-hasznosíthatósága szisztémás sclerosisban (TAA alvizsgálat)

Cél: szolubilis tumorantigének (TAA) szérumkoncentrációjának meghatározása és ennek összefüggése klinikai és laboratóriumi markerekkel.

Eszköz:

- Összesen 92 SSc-os betegben és 50 egészséges kontrollban meghatároztuk a szolubilis TAA koncentrációkat és összevetettük a populációs normálértékekkel.
- Összefüggéseket kerestünk a sclerodermára jellemző szervi manifesztációkkal (tüdő, vese, ízület, Raynaud), autoantitestekkel (ANA, anti-Scl-70, anti-centromer) és a betegségaktivitást tükröző laboratóriumi markerekkel (CRP).

3. BETEGEK, MÓDSZEREK

3.1. Az egyes vizsgálati csoportokba bevont betegek

Az egyes alvizsgálatokba bevont SSc-os betegek mindegyike megfelelt az Amerikai Reumatológiai Kollégium (ACR) klasszifikációs kritériumainak.

ENDATHERO: Az endothel vasodilatációs funkciójának vizsgálatát 29 SSc-os betegen végeztük (25 nő, 4 férfi). A betegek átlagéletkora $51,8 \pm 10,0$ év (31-69 év) volt, 19 beteg tartozott a lcSSc és 10 beteg a dcSSc csoportba. Az átlagos betegség fennállási idő $9,4 \pm 3,8$ év volt (2-23 év). Összehasonlításhoz a betegek adatait 29 korban és nemben illesztett egészséges (23 nő, 6 férfi) egyén adataival vetettük össze (átlagéletkor: $49,3 \pm 9,6$ év; 25-69 év).

STIFFNESS: Az AIx és PWV vizsgálatát 40 SSc-os betegen végeztük el. Összesen 36 nőt és 4 férfit vizsgáltunk. A betegek átlagéletkora $58,0 \pm 12,3$ év (33-81 év) volt, 31 beteg tartozott a lcSSc és 9 beteg a dcSSc csoportba. Az átlagos betegség fennállási idő $12,5 \pm 6,7$ év volt (1-27 év). Összehasonlításhoz a betegek adatait 35 korban és nemben illesztett egészséges (32 nő, 3 férfi) egyén adataival vetettük össze (átlagéletkor: $53,0 \pm 10,5$ év; 30-77 év).

STATIN: A rosuvastatin terápia hatásának leméréséhez 28 SSc-os beteget vontunk be a vizsgálatba (25 nő, 3 férfi). A betegek átlagéletkora $60,4 \pm 11,0$ év (34-83 év) volt, 21 beteg tartozott a lcSSc és 7 beteg a dcSSc csoportba. Az átlagos betegség fennállási idő $13,6 \pm 7,7$ év volt (2-30 év). A vascularis vizsgálatok és laboratóriumi vizsgálatok a rosuvastatin kezelés előtt és 6 hónapos, napi 20 mg dózisú rosuvastatin kezelés után történtek. A kezelés utáni eredményeket a kiindulási értékekhez viszonyítottuk.

MACROVASC: A plazma HCy szintet és a MTHFR genotípust 152 SSc-os betegen határoztuk meg (133 nő, 19 férfi). A betegek átlagéletkora $54,2 \pm 11,5$ év (28-85 év) volt, 131 beteg tartozott a lcSSc és 21 beteg a dcSSc csoportba. Az átlagos betegség fennállási idő $9,6 \pm 4,8$ év volt (1-27 év). A betegek adatait 58 korban és nemben illesztett egészséges (46 nő, 12 férfi) egyén adataival hasonlítottuk össze (átlagéletkor: $49,9 \pm 9,8$ év; 22-78 év).

GASTRO: A scleroderma GI manifesztációinak elemzéséhez a tanszékünkön 1994 és 2004 között gondozott SSc-os betegek adatait tekintettük át. Az adott időszakban összesen 246 beteg adatai álltak rendelkezésre (206 nő, 40 férfi). A betegek átlagéletkora $54,2 \pm 9,6$ év (17-79 év) volt, 196 beteg tartozott a lcSSc és 50 beteg a dcSSc csoportba. Az átlagos betegség fennállási idő $9,1 \pm 6,3$ év volt (1-27 év). Rögzítettük a betegség különböző klinikai és szerológiai jellegzetességeit.

JSSC: Tanszékünkön 2005-ben rendszeresen gondozás alatt álló 230 SSc-os beteg közül 8 juvenilis korban indult sclerodermás beteget választottunk ki. A jSSc diagnózist azokra a betegekre alkalmaztuk, akik teljesítették a SSc ACR kritériumait, és a betegség kezdetekor még nem múltak el 18 évesek. A 8 beteg között 7 nő, 1 férfibeteg volt, az átlagéletkoruk a vizsgálat időpontjában $30,1 \pm 4,9$ év (13-47 év) volt. A betegség fennállási ideje 3 és 37 év között volt (átlag: $19,3 \pm 10,7$ év). A betegség kezdete óta eltelt idő a tanulmány készítésének időpontjában 10,9 év (3-17 év) volt, ugyanebben az időben 2 betegünk volt még 18 alatti életkorban, a többi 6 betegünk már felnőttkorú volt. A betegek közül 2 volt dcSSc-os, 6 beteg lcSSc-os. A betegeknél megtörtént a klinikai tünetek, szervi manifesztációk, immunszerológiai paraméterek felmérése.

SSCRA: A SSc-RA overlap szindrómás betegeket tanszékünkön, valamint a Pécsi Tudományegyetem Reumatológiai és Immunológiai Klinikáján 1991 és 2006 között gondozott 477 SSc-os betegből gyűjtöttük össze. Összesen 22 SSc-RA overlap szindrómás beteg teljesítette egyszerre a két kórkép ACR kritériumait. A betegek között 16 nő és 6 férfi szerepelt, átlagéletkoruk $53,0 \pm 14,6$ év (34-72 év) volt. A betegeknél felmértünk a szervi manifesztációk és immunszerológiai pozitívítások jelenlétét. A genetikai háttér vizsgálatára HLA-DR tipizálás minden RA-SSc overlap szindrómás betegben illetve 3 kontroll csoportban is megtörtént. Az egyik beteg-kontrollcsoportban 38 primer SSc-os beteg (31 nő és 7 férfibeteg; átlagéletkor: $49,3 \pm 9,8$ év), a másik beteg-kontrollcsoportban 100 RA-es beteg (75 nő, 25 férfi, átlagéletkoruk: $46,7 \pm 7,9$ év) szerepelt. A laboratóriumi vizsgálatokat 50, nemből és korban a vizsgált populációhoz illesztett, egészséges egyénből álló, harmadik kontrollcsoportban is elvégeztük.

TUMOR: A lymphomák és más szekunder tumorok társulását a tanszékünkön gondozott 218 SSc-os betegünk körében mértük fel. Elemeztük a leggyakrabban megjelenő daganattípusokat,

a szövettani altípusokat, az alkalmazott immunszuppresszív terápiát és annak lehetséges daganatkeltő hatását. A SSc-ban észlelt daganatgyakorisági adatokat összevetettük az átlagpopuláció adataival, melyet a HFA (Health for All) adatbázisból nyertünk.

TAA: A keringő TAA-k szintjét 92 SSc-os beteg (78 nő és 14 férfi; átlagéletkor: 50,2±8,7 év – 32-70 év; átlagos betegségtartam: 7,5±6,9 év), valamint 50 egészséges kontroll (41 nő és 9 férfi; átlagéletkor: 54,5±9,3 év; 43-79 év) szérumában határoztuk meg. A TAA mérésre kiválasztott betegek egyike sem szenvedett korábban vagy a vizsgálat idején malignus daganatos betegségben.

3.2. Az endothel funkció vizsgálata (FMD, NMD)

Az FMD és az NMD méréseket a nemzetközi ajánlásoknak és a hazai konszenzusnak megfelelően a betegek jobb karján HP (Hewlett-Packard) Sonos 5500 nagyfelbontású duplex készülékkel, 10 MHz-es lineáris transzducerrel végeztük, EKG kapuzás mellett. Az arteria brachialisról a könyökhajlattól proximálisan hosszmetzeti képet nyertünk, majd az alkaron elhelyezett vérnyomásmérő mandzsetta 4,5 perces felfújásával, a szisztolés vérnyomást 50 Hgmm-rel meghaladó szupraszisztolés érték fenntartásával, majd annak hirtelen felengedésével reaktív hyperaemiát váltottunk ki. Digitálisan rögzítettük a nyugalmi érátmérőt, majd az áramlásnövekedés következtében kialakult átmérőváltozást a 60. másodpercben. A vizsgálati eredményeket offline analízissel, AVITA kiértékelő softverrel értékeltük. Az átlagos átmérőt három egymást követő szívciklus R-hullám szinkron mért eredményeinek átlagaként adtuk meg (SP16-18). Az átmérőváltozások abszolút értéként (milliméter) és az alapátmérőhöz viszonyítva százalékos formában kerültek leírásra. Az arteria brachialisra az endothel-dependens vasodilatációt (FMD) reaktív hyperaemia kiváltásával értük el. Egészséges egyéneknél az FMD során mért áramlás mértéke a kiindulási áramláshoz képest kb. 8%. Endothel dysfunctionról 5% alatti mértékű vasodilatáció esetén van szó.

A nitrat-mediált (NMD), endothel-independens vasodilatáció mérése technikailag hasonlóan történt. Az FMD mérése után a kiindulási átmérő stabilizálódását követően a vizsgálatban résztvevők 400 µg sublingualis nitroglycerint kaptak, majd ezt követően történt a vasodilatáció mértékének detektálása.

3.3. Az artéria carotis communis intima-media vastagságának vizsgálata (ccIMT)

Duplex ultrahang vizsgálattal (HP Sonos 5500, 5-10 MHz-es lineáris transzducerrel) longitudinális és transzverzális metszeteket készítettünk az artéria carotis communisról. Hosszmetszeti képen, végdiastolében rögzített nagy nagyítású képen 10 mm-rel proximalisan a carotis bulbustól online carotis méréseket végeztünk. A ccIMT-t a vizsgálófejjel szemben lévő falon megjelenő első (lumen-intima határ) és második (media-adventitia határ) echogén vonal távolságaként adtuk meg a leading edge módszert követve. Mindkét oldalon 10-10 mérést végeztünk, a mérési eredményeket átlagoltuk, az eredményeket milliméterben adtuk meg.

3.4. Az augmentációs index és a pulzushullám sebesség meghatározása (AIx, PWV)

A mérés TensioClinic Arteriográf segítségével történt és azon a törvényszerűsége alapszik, hogy a szív összehúzódásának hatására az aortában keletkező első pulzushullám visszaverődik (reflektálódik) az aorta oszlásának magasságából (bifurcatio), ezért a systole alatt jól észlelhető második hullám jelenik meg (late systolic peak). A reflektált hullám az aorta rugalmasságától (large artery stiffness) függő idő (RT S₃₅) elteltével és a perifériás erek tónusától (perifériás ellenállás) függ amplitúdóval (AIx) ráakódik (augmentálódik) az első, kezdeti hullámra. Ennek alapján a reflexiós idő (RT S₃₅), valamint a szegycsont és a szeméremcsont felső szélé közötti távolság (jugulum-symphysis) meghatározásával kiszámítható a pulzushullám terjedési sebessége az aortában (PWV S35-pulzushullám terjedési sebessége systole + 35 Hgmm-es szupraszisztolés nyomásértékek mellett. A jugulum-symphysis távolság anatómiaiailag megegyezik az aortagyök és bifurcatio közötti távolsággal. A reflektált és az első hullám amplitúdójának meghatározásával kiszámítható az AIx, mely információt nyújt a aorta rugalmasságáról és a perifériás kiserek ellenállásáról. Az arteriográf az említett paramétereket automatikusan értékeli.

A felsorolt vascularis mérések A DEOEC III. sz. Belgyógyászati Klinika Cardiovascularis Részlegén történtek Dr. Soltész Pál vezetésével.

3.5. CRP, lipid paraméterek, plasma Hcy szint és vWF Ag meghatározás

A CRP meghatározása (high sensitivity CRP) immunoturbidimetriás módszerrel, Modular P-800 analízátorral (Roche Ltd, Mannheim, Germany); a szérum összkoleszterin, triglycerid szint mérése enzimatis colorimetriás módszerrel; a HDL-C és LDL-C meghatározása homogén enzimatis módszerrel történt.

A plazma HCy szint meghatározása liquid-kromatográfias módszerrel (BIO-RAD, Hercules CA) történt. A normál Hcy szint felső határa 12.5 $\mu\text{mol/l}$ volt.

A keringő vWFAg kvantitatív meghatározására immunturbidimetriás módszert alkalmaztunk STA-Liatest VWF kittel (Diagnostica Stago, Asnieres, France) STA-Compact automatán, 540 nm-en mérve. A műszer a mért optikai denzitásokat ábrázolja a vWFAg (%) függvényében, majd ez alapján határozta meg a 2x hígításban mért minták vWFAg szintjét. A vizsgálatok a DEOEC Laboratóriumi Medicina Intézetben történtek.

3.6. Immunszerológiai paraméterek meghatározása

Az ANA-t és ACA-t Hep-2 sejteken indirekt immunfluoreszcens módszerrel határoztuk meg. Az anti-Scl70 és anti-U1RNP kimutatása ELISA módszerrel (Cogent Diagnostics, UK), az IgM RF meghatározása nephelometriával történt. Az anti-CCP autoantitesteket második generációs Immunoscan-RA CCP2 ELISA teszttel mértük (Eurodiagnostica, Arnhem). A keringő IC meghatározása polyethylen-glycol precipitatio módszerrel, a szérum C3 és C4 szint mérése nephelometriával (Siemens-Dade-Behring BN-II nephelometer) történt. A vizsgálatok a DEOEC III. Belgyógyászati Klinika Regionális Immunológiai Laboratóriumában történtek.

3.7. Genetikai vizsgálatok

A DNS izolálást EDTA-val alvadásgátolt vér buffy coat-jából végeztük, QIAmp Blood Minikit (QIAGEN GmbH, Germany) segítségével, a gyártó instrukcióinak megfelelően, a DEOEC Regionális Immunológiai Laboratóriumában. Polimeráz láncreakció (PCR) alapú HLA-DRB (DRB1*01-DRB1*-16) tipizálás történt (Ollerup-SSP), alacsony felbontású HLA-DR kit (HLA-DR Low bulk, GenoVision Inc., West Chester, PA, USA) felhasználásával. A DNS amplifikációt Hybaid PCR express thermal cycler és rekombináns Taq DNS polimeráz (Invitrogen Corp., Carlsbad, CA, USA) felhasználásával végeztük. A HLA genotípusokat 2%-os agaróz gél elektroforézis során nyert polimeráz láncreakciós minta alapján határoztuk meg. A különböző DNS-sávokat Alpha Imager MultiImage fénykabin (Alpha Innotech Corporation, San Leandro, CA, USA) segítségével detektáltuk

A MTHFR C677T mutációjának kimutatása DNS-fragmentáción alapuló specifikus restrikciós endonuclease enzimikus módszerrel majd PCR amplifikációval és agarose gél elektroforézissel történt a Laboratóriumi Medicina Intézetben. A MTHFR C677T mutáció előfordulásának vad típusát (CC), heterozigóta (CT) és homozigóta (TT) formáját határoztuk meg a vizsgált betegekben és kontroll egyéneknél.

3.8. Szolubilis tumorantigének meghatározása a szérumban

A TAA-k közül a carcinoembryonalis antigen (CEA), CA19-9, CA15-3, CA125 és CA72-4 meghatározása történt meg elektrokemilumineszcencia immunoassay-el, Modular E170 laboratóriumi automatán (Roche, Basel). A meghatározás a gyártó útmutatásai szerint, a Laboratóriumi Medicina Intézetben történt.

3.9. Statisztikai analízis

A statisztikai próbákat SPSS szoftverrel végeztük (15.0 verzió). Kvantitatív adatainkat eloszlás szempontjából Kolmogorov-Smirnov teszttel elemeztük. Két mintasor összehasonlítása során, a szignifikancia szintjének számításakor, normál eloszlás esetén T-próbát, nem parametrikus eloszlású minta esetén Mann-Whitney tesztet alkalmaztunk. A diszkrét paramétereket χ^2 próbával illetve Fisher-féle exact teszttel elemeztük. Különbséget $p < 0,05$ esetén tekintettük szignifikánsnak. Korreláció analízist parametrikus eloszlás esetén Pearson-teszttel, nem parametrikus eloszlás esetén, Spearman teszttel végeztünk. Amennyiben számításaink során szignifikáns korrelációt találtunk, a két független változót koordináta rendszerben ábráztuk, jelölve a korreláció típusát, a szignifikancia szintjét, valamint a regressziós koefficiens (R) értékét.

4. EREDMÉNYEK, MEGBESZÉLÉS

4.1. Vascularis vizsgálatok szisztémás sclerosisban

4.1.1. *Endothel dysfunctio és carotis atherosclerosis vizsgálata SSc-ben (ENDATHERO)*

Összesen 29 SSc-os beteg és 29 korban és nemben illesztett egészséges kontroll egyén esetében történt meg az FMD, NMD és ccIMT mérése. A betegek és kontrollok hagyományos CV rizikófaktoraikat (kor, systolés és diastolés vérnyomásértékek, koleszterin és triglycerid szintek, dohányzás, BMI) tekintetében nem volt szignifikáns különbség a két csoport között.

SSc-ban az átlagos FMD érték szignifikánsan alacsonyabb volt a kontroll csoporthoz képest ($4,82 \pm 3,76\%$ vs $8,86 \pm 3,56\%$; $P < 0.001$). Ugyanakkor nem találtunk különbséget az NMD értékekben sclerodermások és a kontrollok között ($19,13 \pm 17,68\%$ vs $13,13 \pm 10,40\%$; $P = 0.129$). A ccIMT érték valamivel magasabbnak bizonyult SSc-ban a kontroll csoporthoz képest ($0.67 \pm 0,26$ mm vs 0.57 ± 0.09), de a különbség nem volt szignifikáns ($P = 0.067$). Az SSc klinikai alcsoportjait tekintve nem találtunk szignifikáns különbséget a mért értékekben a lcSSc és dcSSc alcsoportok között.

Elemeztük az FMD, NMD és ccIMT értékeket a vizsgált egyének kora, a betegség fennállási idő, az egyes szervi manifesztációk megléte és az autoantitestek jelenléte függvényében. Ezek közül a paraméterek közül csak a ccIMT érték mutatott szignifikáns korrelációt a korrall az egészséges kontroll csoport esetében ($r = 0.610$; $P = 0.003$), de nem volt összefüggés az FMD és NMD értékek valamint a kor között. A sclerodermás betegcsoportban ugyancsak szignifikáns korrelációt találtunk a ccIMT érték és a betegek kora között ($r = 0.470$; $P = 0.013$). Emellett a betegekben pozitív korrelációt volt a ccIMT értékek és a betegség fennállási ideje között is ($r = 0.472$; $P = 0.011$). A kontroll csoporttal ellentétben a sclerodermás csoportban az NMD inverz korrelációt mutatott a korrall ($r = -0.492$; $P = 0.012$), de nem korrelált a betegség fennállási idővel. Ugyancsak nem volt szignifikáns összefüggés az FMD és a kor valamint a betegség fennállási idő között a SSc-os betegekben. Az általunk vizsgálat egyik paraméter sem függött a betegség szervi manifesztációjától vagy az autoantitest pozitivitástól, nem volt szignifikáns különbség a SSc alcsoportjai között illetve a digitalis fekélyel bíró és azt nem mutató betegek között sem.

Az akcelerált arteriosclerosis és CV betegség ismert mortalitási tényező bizonyos szisztémás autoimmun illetve immuno-inflammatorikus kórképekben (pl. SLE, RA, SSc). Ezekben a betegségekben a CV rizikó felmérése a vascularis eltérések vizsgálatával, amibe az

utóbbi időben beletartozik az endothel dysfunctio vizsgálata is, alapvető a betegség prognózisának megítéléséhez. A SSc elsősorban a microcirculatio zavarával járó vascularis megbetegedés, ugyanakkor még kevés kontrollált adat áll rendelkezésünkre a betegségben zajló endothel dysfunctioval és annak vizsgálatával kapcsolatban. Ennek megközelítésére alkalmas az általunk vizsgált módszer, ahol az FMD az endothel-dependens, az NMD pedig az endothel-independens vasodilatatio megítélésére alkalmas. Eredményeink alapján a korai FMD csökkenés a korai endothel diszfunkciót jelzi és mint ilyen, az SSc betegség-specifikus tulajdonságának tekinthető. Az, hogy az NMD érték inverz korrelációt mutatott a korrall a betegek esetében, azt jelezheti, hogy a betegség korábbi szakaszában még kihasználhatjuk a külső, vasodilatációt eredményező NO-donorokat a terápiában, aminek hatékonysága a beteg életkorának előrehaladtával csökken.

Eredményeinkben a vártak megfelelően pozitív korrelációt találtunk a ccIMT érték és a kor között mind a sclerodermás mind a kontroll csoportban, hiszen a korrall együttjáró atherosclerotikus folyamat mindkét csoportot érinti. Ugyanakkor figyelemre méltó, hogy a sclerodermás betegekben a ccIMT és kor közötti összefüggés mellett pozitív korreláció igazolódott a ccIMT és betegség fennállási idő között. Ezt figyelembe véve sclerodermában számolhatunk a korhoz képest korábbi macrovascularis szövődményekkel, aminek szűrése alapvető a prognózis és korai diagnosztika szempontjából.

4.1.2. Artériás stiffness paraméterek vizsgálata SSc-ban (STIFFNESS vizsgálat)

Az Aix és PWV stiffness paraméterek vizsgálatát 40 SSc-os betegen végeztük el és 35 korban és nemből illesztett egészséges kontroll egyén értékeihez viszonyítottuk. Vizsgálataink során az Aix átlagértéke szignifikánsan magasabbnak bizonyult a SSc-os betegekben a kontroll csoporthoz képest ($9,02 \pm 30,32$ vs $-41,15 \pm 22,5$; $P < 0,0001$). Hasonlóan, a sclerodermában mért PWV szignifikánsan emelkedett volt a kontroll csoporthoz képest ($9,67 \pm 2,08$ m/s vs $8,00 \pm 1,46$ m/s; $P = 0,00017$).

Külön elemezve a SSc klinikai alcsoportjait, szignifikánsan magasabb volt a PWV értéke a lcSSc formában a dcSSc formához képest ($10,04 \pm 2,01$ m/s vs $8,39 \pm 1,87$ m/s; $P = 0,034$). Ugyanakkor nem volt szignifikáns különbség az Aix értékekben a két alcsoport között. Összehasonlítva a lcSSc és dcSSc betegek koleszterin, triglycerid szintjét, a betegség fennállási idejét, ezekben csak kis, nem szignifikáns különbség volt, de a lcSSc betegek szignifikánsan idősebbek voltak a dcSSc betegekhez képest (átlag életkor: 61.7 vs 45 év).

Az AIx és PWV közti összefüggést elemezve, szignifikáns pozitív korrelációt találtunk a betegekben ($r=0,32$, $P=0,045$). Emellett mind az AIx mind a PWV szignifikánsan korrelált a betegek korával (AIx: $r=0,31$, $P=0,048$; PWV: $r=0,36$, $P=0,021$). Végül a vizsgált paramétereket összevetettük a betegség fennállási idővel, ahol szignifikáns pozitív korrelációt észleltünk a PWV és a betegség időtartama között ($r=0,40$, $P=0,011$), ami nem volt megfigyelhető az AIx-szel kapcsolatban. A szérum koleszterin és triglycerid szint nem korrelált az AIx és PWV értékekkel a vizsgált betegekben.

Korábban magunk és más szerzők is emelkedett artériás stiffness értékeket igazoltak SLE-ban és RA-ben. Egyes vizsgálatokban ezekben a betegségekben független korrelációt észleltek az artériás stiffness paraméterek valamint a betegség fennállási ideje, a serum össz-koleszterin és CRP között. Saját munkánkban szignifikánsabb magasabb stiffness értékeket (AIx és PWV) találtunk sclerodermás betegekben egészséges kontroll csoporthoz viszonyítva, ami jelzi sclerodermában a macrovasculatura érintettségét is a jól ismert microcirculatio zavar mellett. A stiffness paraméterek közül csak a PWV mutatott szignifikáns korrelációt a betegség fennállási idővel. Ezek alapján a macrovascularis érintettség megítélésében a PWV mérése hasznos, a beteg számára nem megterhelő vizsgálómódszer lehet. A lcSSc csoportban a diffúz formához képest tapasztalt magasabb PWV értékek jelzik, hogy a lcSSc-s betegek esetében nagyobb macrovascularis szövődmény előfordulással kell számolnunk és ez egyben lehetőséget ad a korai terápia elindítására is

4.1.3. Rosuvastatin kezelés hatása a vascularis és laboratóriumi paraméterekre SSc-ban

A következő célkitűzésünk alapján 28 betegünk esetében követtük a vascularis paraméterek és egyes laboratóriumi értékek változását 6 hónapos, napi 20 mg rosuvastatin kezelés során. Vizsgálatainkban a FMD szignifikánsan javult a 6 hónapos kezelés után ($2,3\pm 3,3\%$ a kezelés előtt vs $5,7\pm 3,9\%$ a kezelés után, $p=0,0002$). A 28 betegből 11 esetben (39.3%) észleltünk a kiinduláskor az átlag referencia értékhez képest emelkedett carotis-femoralis PWV (c-fPWV) értéket a kor-, lipid- és vérnyomás-statushoz illesztett európai betegpopuláció értékeihez viszonyítva. A kezelés során nem tapasztaltunk szignifikáns változást sem a PWV, sem a ccIMT értékekben.

A 6 hónapos rosuvastatin kezelés során több laboratóriumi paraméter vizsgálata megtörtént és a kezelés előtti és utáni értékek elemzésekor a következő változásokat észleltük: A kiindulási szérum lipid szintek közül a betegek 10%-ban volt hypertriglyceridaemia (>2.3 mmol/l), 50%-ban hypercholesterinaemia (összkoleszterin >5.2 mmol/l) és 32%-ban emelkedett LDL-C szint (>3.4 mmol/l) illetve 39%-ban alacsony HDL-C szint (<1.2 / <1.0

mmol/l –férfi/nő). A referencia értékeket az European SCORE chart közepes CV rizikócsoporthoz vonatkozó ajánlása alapján alkalmaztuk.

A 6 hónapos kezelés során a lipid paraméterekben a vártak megfelelően szignifikáns javulást észleltünk. Szignifikánsan csökkent az átlag triglycerid szint ($1,70 \pm 0,97$ mmol/l \rightarrow $1,30 \pm 0,46$ mmol/l, $p=0,0004$), az összcholesterin szint ($5,3 \pm 1,6$ mmol/l \rightarrow $4,2 \pm 1,3$ mmol/l $p=0,0003$), és az LDL-C szint ($3,0 \pm 1,3$ mmol/l \rightarrow $2,2 \pm 1,0$ mmol, $p=0,0046$), ugyanakkor az átlag HDL-C szint nem változott. A nem-HDL cholesterol szint szintén szignifikáns csökkenést mutatott a statin terápia mellett ($3,8 \pm 1,5 \rightarrow 2,5 \pm 1,3$ mmol/l, $p=0,0003$).

Az akut fázis fehérjék közül a hsCRP szint szignifikánsan csökkent ($5,1 \pm 5,2$ mg/l \rightarrow $3,4 \pm 2,7$ mg/l, $p=0,01$).

A kiindulási keringő vWFAg szintje kórosan magas volt a vizsgált betegeink 63%-ban és a kezelés során enyhe csökkenést mutatott ($209 \pm 90\%$ vs. $193 \pm 76\%$), de ez statisztikailag nem bizonyult szignifikánsnak.

A kezelés előtti szérum IC szint emelkedett volt a normál értékhez képest és gyakorlatilag normalizálódott a rosuvastatin kezelés után (extinctio: 183,6 vs. 135,5, $p=0,007$). Ezzel párhuzamosan a C3 (1,81 vs. 1,62 g/l) és C4 szintek (0,33 vs. 0,27 g/l) ugyancsak szignifikánsan csökkentek a kezelés mellett ($p=0,001$) a referencia tartományon belül.

Külön megvizsgálva a dcSSc és lcSSc csoportot a csoportok között nem volt szignifikáns különbség egyik vizsgált paraméter tekintetében sem.

Miután ismert a sclerodermában kialakuló endothel dysfunctio és magasabb macrovascularis betegség kockázat, a gyakorlati betegellátásban a célunk ennek a folyamatnak a megelőzése vagy lassítása. Az elérhető terápiás palettából jól ismert, hogy a statinok, amellyel hogy csökkentik a lipidszinteket, javítják az endothel functiot és artériás stiffness paramétereket illetve csökkentik a gyulladási markerek szintjét is. A statin kezelésre vonatkozó adatok ellentmondóak SSc-ben, az eddigi vizsgálatok kis betegszámmal, általában rövid ideig tartó kezeléssel történtek. Rosuvastatin kezeléssel kapcsolatban SSc-ben nem állnak rendelkezésre adatok.

Saját munkánkban a kezelés során szignifikáns javulást észleltünk az FMD értékben, ami az endothel dysfunctio javulását jelentette, ugyanakkor nem változott szignifikánsan a ccIMT a betegeknél. Az irodalmi adatok ismeretében feltételezhető, hogy a sclerodermás betegeknél is a tartósabb, magasabb dózisú rosuvastatin kezelésnek lenne hatékonysága.

Másik kiemelendő eredmény, hogy a gyulladáshoz kapcsolódó paraméterek közül szignifikáns csökkenést észleltünk a CRP szintben még a normál tartományon belül is. Ez azért is figyelemre méltó, mivel a CRP független CV rizikófaktor és a nagy betegszámot felölelő vizsgálatok már igazolták a normál tartományon belüli CRP csökkenés és a CV és cerebrovasculáris mortalitás csökkenése közötti összefüggést, ami előnyös eredmény lehet SSc-ban is.

A harmadik kiemelendő laboratóriumi változás SSc-ban a rosuvastatin kezelés mellett a szignifikáns complement szint csökkenés. Az eddigi ismereteink alapján a C3 és C4 szint a scleroderma aktivitási markerének tekinthető és ezek csökkentése befolyásolhatja a betegség előrehaladását. A kiindulási magasabb IC szint is a normál értékre csökkent 6 hónap után, aminek ugyancsak a pathomechanizmus befolyásolásában lehet jelentősége. Hasonló irodalmi adat ezen eredményekre vonatkozóan nem állt rendelkezésünkre eddig.

4.1.4. Plazma Hcy szint és a MTHFR polimorfizmus vizsgálata SSc-ben (MACROVASC vizsgálat)

A plazma Hcy szintet és a MTHFR genotípust 152 SSc-os betegben határoztuk meg és az eredményeket 58 korban és nemben illesztett egészséges kontroll egyén értékeihez viszonyítottuk. A betegek és kontrollok hagyományos CV rizikófaktoraikat elemezve (kor, systolés és diastolés vérnyomásértékek, koleszterin és triglycerid szintek, dohányzás, BMI) nem volt szignifikáns különbség a két csoport között.

A Hcy szintben nem találtunk szignifikáns különbséget a sclerodermás betegek és a kontroll csoport között, valamint nem volt különbség a dcSSc és lcSSc alcsoportok között sem. A MTHFR genotípusok megoszlásában (vad, heterozigóta, homozigóta forma) ugyancsak nem volt különbség a betegek és kontroll egyének között.

Szignifikánsan magasabb Hcy szint volt észlelhető viszont a SSc-os betegeken belül azoknál, akiknek igazolt macrovasculáris megbetegedésük (CV, alsó végtagi obliteratív érbetegség, cerebrovasculáris betegség) is volt az ilyen betegséggel nem bíró SSc-s betegekhez képest. A vártnak megfelelően pozitív szignifikáns összefüggést találtunk a beteg kora és a macrovasculáris betegség fennállása között. Emellett a plazma Hcy szint is pozitív korrelációt mutatott a betegség fennállási idővel, illetve a betegség fennállási idejével összefüggött a macrovasculáris betegségek előfordulása a betegeinkben. A betegek belső szervi manifesztációinak elemzése során egyértelműen magasabb volt a pulmonális arteriális hipertónia (PAH) előfordulási aránya azokban a betegeknél, akiknek a plazma Hcy szintje magasabb mint 15 $\mu\text{mol/l}$ volt.

A macrovascularis betegségeket befolyásoló rizikófaktorok közül a Hcy szint és az ezt meghatározó MTHFR genotípussal kapcsolatban sclerodermában eddig nem állt rendelkezésre irodalmi adat. Amellett, hogy az irodalmi adatok alapján hyperhomocysteinaemiában endothel dysfunctio figyelhető meg, a saját vizsgálatainkban nem volt szignifikáns különbség a Hcy szintben a betegek és kontroll csoport között. Alapvetően tehát a Hcy szint feltehetően nem játszik szerepet a scleroderma alapfolyamatában, mint vascularis betegségben. Ennek megfelelően a MTHFR genotipusok megoszlásában sem volt lényeges különbség a betegek és kontrollok között. Ugyanakkor az, hogy a macrovascularis eltéréseket mutató betegekben magasabb Hcy szint észlelhető a vizsgálatainkban azt jelzi, hogy a Hcy elsősorban a macrovasculatura abnormalitásaiban játszik inkább szerepet. Eredményeink szerint a macrovascularis betegségek megjelenése nemcsak a korrallal korrelált a betegekben, hanem a betegség fennállási idővel is, ami alapján a betegek szorosabb követése szükséges a CV és cerebrovascularis betegség irányában még fiatalabb életkorban is hosszabb betegségfennállás mellett.

4.2. Szervi manifesztációk szisztémás sclerosisban

4.2.1. Gastrointestinalis eltérések vizsgálata (GASTRO vizsgálat)

A belső szervi eltérések elemzése során leggyakoribb szervi manifesztáció a tüdőérintettség volt, a vizsgált 246 betegből 182 betegnél (74%) igazoltunk pulmonalis fibrosist és/vagy alveolitist. A GI megbetegedés előfordulási gyakorisága csaknem ezzel azonos arányú volt, 177 beteg esetében (71,9%) találtunk az elvégzett vizsgálatokkal a GI rendszer legalább egy, olykor több szakaszán eltérést. Cardialis érintettség a betegek 54,1%-ánál volt jelen, a vese érintettségére utaló vizsgálati leletet pedig mindössze 6,9%-ban találtunk. Az emésztőrendszeri panaszokat elemezve a legtöbb betegünk bizonytalan mellkasi égő érzésről számolt be (60,6%) és elsősorban szilárd ételek elfogyasztásakor jelentkező nyelési nehezítettségéről (63,4%), nyeléskor jelentkező retrosternalis fájdalomról, regurgitációról. Gyakori panasz volt a sicca tünetcsoport (szem- és szájszáradás) is, erre a betegek 33%-a panaszkodott. További gyakori problémát jelentett a betegek számára a hányinger vagy hányás (57,3%), hasi fájdalom, puffadás (46,3%), testsúlyvesztés (40,2%), postprandialis teltségérzés, vagy epigastrialis dyscomfort (43,5%), hasmenés (48,4%), székrekedés (32,5%). Ugyanakkor széklettartási nehezítettségéről mindössze 4 beteg számolt be.

Diagnosztikus vizsgálattal összesen 177 SSc-os betegnél volt kimutatható a GI rendszert érintő szignifikáns eltérés. A nyelőcső eltérései voltak a leggyakoribbak, motilitászavar a dcSSc-ok körében 36%-ban, a lcSSc csoportban 56,6%-ban fordult elő. Gastrosopos vizsgálattal igazolt reflux oesophagitis a betegek 23,5%-ában volt jelen, a két csoportban csaknem azonos arányban, emellett elvéve találkoztunk nyelőcsőfekéllyel. Barrett-metaplasia egyetlen betegünkönél alakult ki, illetve egy esetben nyelőcsődaganat (laphámcarcinoma) is jelentkezett. A nyelőcső dilatációja 13%-ban, szignifikáns szükülete mindössze 2%-ban fordult elő. A betegek nyelési panaszai és a nyelőcső eltérések súlyossága között statisztikailag pozitív korreláció volt kimutatható.

A gyomor 31,7%-ban volt érintett, *H. pylori* pozitivitást a dcSSc csoportban 20%-osnak, a lcSSc-ben 15,3%-osnak találtuk, néhány esetben gyomorfekély, és cardia stenosis is kialakult, de gyomorrák előfordulását nem észleltük. Különböző mértékű felszívódási zavar a klinikai tünetek (fogyás, hasmenés) alapján a betegek egy jelentős részénél fennállt, de súlyos malabsorptios syndroma három esetben fordult elő, akiknél totál parenteralis táplálás bevezetésére is sor került. Ezek közül az esetek közül kettő a gyorsan progrediáló betegség, és egyéb szekunder szövödmények miatt halállal végződtek. A vastagbél érintettségét 11%-ban tapasztaltuk. Az anális sphincter dysfuncióját rutinszerűen nem vizsgáltuk, kis számú betegnél történt meg a manometriás vizsgálat, mely ezekben az esetekben a zárógyűrű károsodását igazolta. A pancreato-biliaris traktus esetén is jelentős, döntően fibroticus eltéréseket találtunk (10%), illetve néhány esetben PBC társulása volt megfigyelhető, akik mindegyike a lcSSc csoportból került ki.

SSc-ban a GI tractus érintettsége a harmadik leggyakoribb belső szervi manifesztáció, aminek hátterében myogen és neuralis mechanizmusok megváltozása miatti simaizom funkció zavar áll, majd ennek következtében microcirculatio zavar és bélfal fokozott fibrosisa is kialakul. Tekintettel a GI rendszer vizsgálati korlátaira, a panaszok diverzitására, nem könnyű a tényleges GI érintettség meghatározása, felmérése. Vizsgálatunk a SSc emésztőrendszeri eltéréseiről az első nagy átfogó tanulmány a magyarországi és közép-kelet-európai régióban. Az utóbbi időben nagyobb beteganyagban végzett vizsgálatokat amerikai, francia munkacsoportok, és kanadai kutatók végeztek, akik hozzánk hasonló eredményekről számoltak be.

Összefoglalva megállapítható, hogy a GI eltérések gyakoriak a SSc-os betegek körében. Rendkívül fontosnak tartjuk a diagnózis mielőbbi felállítását, annak érdekében, hogy a megfelelő terápiás protokollt megtervezhessük, hiszen a sclerodermás beteg életkilátásait,

életminőségét nagyban befolyásolják ezek a tényezők. Kiemelendő a rendszeresen végzett non-invazív szűrővizsgálatok haszna, de munkánk egyben tanulságos esetekre és a diagnosztikus vizsgálati lehetőségeink insufficiens voltára is rávilágít.

4.2.2. A juvenilis szisztémás sclerosis klinikai és laboratóriumi jellegzetességeinek vizsgálata (JSSC vizsgálat)

A SSc ritka klinikai formájának, a juvenilis sclerodermának jellemzésére feldolgoztuk a klinikánkon előforduló eseteket. Megvizsgáltuk, hogy ez a forma hordoz-e olyan ismérveket, klinikai, vagy laboratóriumi jellemzőket, mely megkülönbözteti a felnőttkorban jelentkező szisztémás sclerosistól és lehet-e ezeknek szerepe a prognózis meghatározásában.

A 8 beteg közül 2 dcSSc-os, 6 lcSSc-os volt. Raynaud-syndroma az összes betegünkön jelentkezett, de az ujjakon fekély csak 2 esetben volt. A belső szervi eltérések tekintetében mindössze 2 esetben alakult ki pulmonalis fibrosis a követés során, ebből egy esetben HRCT vizsgálattal alveolitis is igazolódott, bár a forszírozott vitál kapacitás (FVC) és a DLCO teszt során a vizsgálati eredmények egyik betegnél sem voltak kórosak. Összesen 3 betegnél volt jelen cardialis manifesztáció, echocardiographiás vizsgálattal igazolt diastolés dysfunctio. Szintén 3 betegnél jelentkezett GI károsodás ezen belül nyelőcső dysmotilitas. Végül secundaer Sjögren szindróma 2 betegnél igazolódott. Veseérintettséget egy betegnél sem észleltünk a vizsgálat követési ideje alatt.

A specifikus autoantitestek vizsgálata során 7 betegnél volt ANA, 2 esetben ACA pozitivitás, míg anti-Scl70 autoantitestet egyik betegnél sem tudtunk kimutatni. Néhány esetben véletlenszerűen találtunk egyéb autoantitesteket (anti-dsDNA, anti-ENA, anti-RNP, anti-SSA, anti-SSB, anti- β 2-glikoprotein I, anti-kardiolipin, RF) is, melyeknek azonban klinikai jelentősége nem volt igazolható.

Az elmúlt időszakban egyre több információ gyűlt össze a felnőtt SSc-os betegek túlélésével és a prognosztikai faktorok meghatározásával kapcsolatban, azonban ugyanez nem mondható el a jSSc csoporttal kapcsolatban. A belszervi eltérések közül, a pulmonalis, cardialis és renalis manifesztációk, valamint a diffúz bőrtünetek jelenléte egyaránt rossz prognosztikai faktornak tekinthetők, és egyben az előbbieket a fő mortalitási tényezők is. A mortalitási rizikót tekintve jelentős heterogenitás figyelhető meg a betegek bizonyos csoportjai között. A betegség indulásának ideje fontos faktornak tekinthető mind a jSSc, mind pedig a felnőttkori SSc prognózisában és a belszervi tünetek kialakulásának valószínűségét is meghatározza. Az irodalomban csak néhány esetismertetés, kisebb kohorsz vizsgálatok ismertek jSSc-os betegekről. Legnagyobb betegszámú felmérésként Foeldvari és mtsai 324

gyermekreumatológiai centrumból összegyűjtött adatok alapján 135 jSSc-os beteget vizsgáltak egy nemzetközi multicentrikus tanulmány keretein belül. Ebben egy lényegesen jobb, 95%-os ötéves túlélési rátáról számolnak be jSSc-ban, mint a korábban 1863 felnőtt beteget magában foglaló vizsgálatban, ahol csak 78%-os volt az ötéves túlélés.

A jSSc-ra vonatkozó kevés adat bővítésére megvizsgáltuk a klinikánkon gondozott, juvenilis indulású sclerodermás betegek klinikai és immunológiai jellegzetességeit, és összevetettük azokat a felnőttkori adatokkal. A nők és a férfi betegek aránya 7:1 volt. Ez jelentősen különbözik a korábbi irodalmi adatoktól, ahol a 8 év alatti életkorban jelentkező sclerodermás betegeknél 1:1 arány, az idősebb gyermekeknél pedig 3:1 arány figyelhető meg a nők javára. Eredményeink inkább a felnőttkori incidenciával vannak összhangban.

Megfigyeléseink alapján megállapítható, hogy a jSSc-os betegek prognózisa, túlélési rátája jobb, mint a felnőttkorban jelentkező sclerodermás betegeké. Az azonban továbbra is kérdés, hogy az általunk észlelt kedvezőbb kimenetel vajon az indolens, lassúbb betegségfolyás vagy annak a következménye, hogy gyermekkorban egyébként is kevesebb a komorbiditási tényező. Ahhoz, hogy erre a kérdésre választ kapjunk, további multicentrikus vizsgálatokra és hosszabb betegkövetési időre van szükség.

4.3. Társbetegségek szisztémás sclerosisban

4.3.1. Szisztémás sclerosis és rheumatoid arthritis overlap szindróma genetikai, szerológiai és klinikai jellemzőinek vizsgálata (SSCRA vizsgálat)

A Debrecenben és Pécsen gondozott 477 SSc-os beteg közül 22 SSc-RA overlap syndromás beteget találtunk, akik mind a SSc, mind pedig a RA ACR kritériumait kimerítették. A SSc-os betegek közül 5 betegünk tartozott a dcSSc, a többi 17 beteg pedig a lcSSc alcsoportba. A 22 betegből 19 esetben (86,4%) az SSc kialakulása megelőzte a RA diagnózisát, míg a maradék 3 esetben (13,6%) az RA jelentkezett hamarabb. Egyik beteg esetében sem észleltük az elsődlegesen kialakult alapbetegség exacerbációját a második autoimmun betegség jelentkezésekor. A belszervi manifesztációkat tekintve a 22 betegből 17 esetben (77,3%) jelentkezett pulmonalis fibrosis, 12 betegnél (54,5%) nyelőcső dysmotilitás, 11-nél (50%) cardialis eltérés és 5 beteg (22,7%) esetében renalis érintettség is volt. A 17 beteg közül, akiknél a képalkotó pulmonalis fibrosist jelzett, 13 esetben (76,5%) mértek alacsony szénmonoxid diffúziós kapacitást DLCO vizsgálattal, 12 esetben észleltünk a háttérben restriktív ventilációs zavart (8 enyhe, 2 közepes és 2 súlyos fokú), míg 3 betegnél obstruktív respirációs eltérések jelentkeztek. Ugyanakkor légzési elégtelenség nem alakult ki

egyetlen betegnél sem. A 22 SSc-RA overlap szindrómás beteg közül 2 esetben (9,1%) jelentkezett PAH. Renalis érintettség 5 betegnél volt észlelhető, ez chronicus veseelégtelenségben nyilvánult meg, egyik esetben sem alakult ki renalis hypertensio, vagy scleroderma renalis krízis. A lcSSc betegek közül 3 beteg (13,6%) merítette ki a CREST szindróma kritériumait, és úgyszintén 3 betegnél volt jelen secundaer Sjögren-szindróma.

A RA-re jellemző, jelentős proximalis interphalangealis (PIP), metacarpophalangealis (MCP), intercarpalis és az ulna fejecsét érintő ízületi destructioval és erosiokkal találkoztunk 18 beteg (81,8%) esetében.

A szerológiai paraméterek elemzésekor minden SSc-RA overlap szindrómás betegben észleltünk ANA pozitivitást (100%). Anti-topoizomeráz I (anti-Scl70) pozitivitas 5 (22,7%), RF IgM pozitivitas 16 (72,7%), anti-CCP pozitivitas 18 betegben (81,8%) volt észlelhető, ugyanakkor a betegek mindössze 9,1 %-a (2 beteg) volt ACA pozitív. Betegeinknél az IgM RF és anti-CCP átlagértékei 81,8 U/ml (16-250 U/ml) és 105,1 U/ml (3-455 U/ml) voltak.

Az overlap syndroma önálló entitásként való feltételezése miatt az overlap betegek HLA-DR genotípusát összehasonlítottuk még a SSc-os, RA-es, és egészséges kontroll betegcsoportok genotípusaival is. Eredményeink alapján a HLA-DR3 és a HLA-DR11 allélek frekvenciája szignifikánsan magasabb volt (36-36% egyenként) az SSc-RA overlap syndromás betegekben összevetve az RA-s betegcsoporttal (5% és 7%), illetve az egészséges kontroll csoporttal (18% és 20%) ($p < 0,05$). A SSc-RA overlap syndromás betegcsoport és a SSc-os csoport között azonban nem volt hasonló különbség. A HLA-DR3 és HLA-DR11 frekvenciája szintén szignifikánsan magasabb volt a sclerodermás betegeknél (47% és 42%) a RA-es csoporthoz (5% és 7%), valamint az egészséges kontroll csoporthoz (18% és 20%) viszonyítva ($p < 0,05$).

Ugyanakkor a HLA-DR1 és HLA-DR4 allélek - melyek az ún. „shared epitóp“-ként ismertek – szignifikánsan magasabb gyakorisággal találhatóak meg a SSc-RA overlap syndromás betegeinknél (32% és 27%) és a RA-es betegcsoportban is (46% és 31%), mint a SSc-os betegeknél (10,5% és 16%), vagy a kontroll csoportunkban (16% és 14%), $p < 0,05$. A SSc-RA overlap betegcsoportban és a RA-es csoportban a HLA-DR1 és HLA-DR4 frekvenciája nagyon hasonló volt.

A továbbiakban megnéztük, hogy van-e korreláció a HLA-DRB státusz és az SSc-RA overlap syndromás betegek klinikai eltérései között. Eredményeink alapján az SSc-RA overlap csoportban a HLA-DR11 pozitivitas a diffúz bőrtünetekkel és az anti-Scl70 antitest pozitivitással mutatott szoros összefüggést. Egyéb belső szervei manifesztációk tekintetében nem tudtunk kimutatni szignifikáns korrelációt a HLA haplotípussal.

Saját vizsgálatunk az eddigi legnagyobb beteganyagot bemutató tanulmány, melynek során a SSc-RA overlap syndroma genetikai, szerológiai és klinikai jellegzetességeit vizsgáltuk. A SSc-os betegek között a SSc-RA overlap syndroma prevalenciáját 4,3-5,2% között adják meg; ehhez nagyon hasonló, 4,6%-os prevalenciát észleltünk mi is. Eredményeink alapján a SSc-RA overlap egy külön klinikai, szerológiai és genetikai entitásnak tekinthető. Az SSc-RA betegek sok tekintetben különböznek az RA-s és SSc-s betegektől, így ezeknek az eredményeknek számos fontos klinikai következménye lehet. Alapos klinikai, radiológiai és laboratóriumi vizsgálatokkal szükséges követni ezeket a betegeket, és speciális figyelmet igényelnek a terápia megválasztásánál is. Ez a tanulmány emellett arra is rámutat, hogy hazai centrumok kollaborációja révén nemzetközileg is jelentős adatbázis gyűjthető össze.

4.3.2. Malignus betegségek előfordulása SSc-ban (TUMOR vizsgálat)

A malignus betegségek előfordulási gyakoriságának felmérése a tanszékünkön gondozott 218 SSc-os beteg adatainak feldolgozásával történt. A vizsgált betegek között 10 betegnél fejlődött ki összesen 11 malignus daganat (a betegek 4,6%-a). Egy betegnél még a SSc kezdete előtt 3 évvel igazolódott emlőrák, amely viszont sebészi kezelés mellett gyógyult. Ugyanezen betegben később non-Hodgkin lymphoma (NHL) jelentkezett. Mindegyik tumoros SSc-os beteg nő volt és a betegek fele (5/10) a dcSSc klinikai altípusba tartozott. A vizsgált betegek átlagéletkora a SSc felismerésekor 54,6 év (30-69 év) volt. A tumor megjelenésekor a betegek átlagéletkora 61,5 év (42-71 év) volt. A SSc kezdetétől átlagosan 6,6 év telt el a daganat jelentkezéséig (-3 - 16 év). A betegek közül a vizsgálat időpontjáig 5 hunyt el, ebből 4 esetben volt a halál a daganat következménye, egy esetben a korábbi tumor gyógyultnak volt tekinthető és a beteg CV betegségben hunyt el. Három betegnél a halál a daganat diagnózisát követő egy éven belül következett be. A túlélő 5 beteg 6 tumora esetében jelenleg az átlagos túlélés már 4,9 év. Két elhunyt betegnél csontmetastasis is igazolódott. A 11 daganat típusát tekintve 3 esetben B-sejtes NHL (ebből két B-sejtes chronicus lymphoid leukaemia – B-CLL), két hörgőrák, két emlőrák, 1-1 végtagi leiomyosarcoma, nyelőcsőrák, cervixrák és bőrrák (nem melanoma) igazolódott.

Bár a daganatok száma meglehetősen alacsony a statisztikai elemzéshez, a Health for All adatbázis alapján, mely a magyarországi, a lakosságra vonatkoztatott incidencia adatokat tartalmazza, meghatározuk a SSc-s betegeinkben észlelt SIR értékeket azokban a tumortípusokban, amelyek a mi betegeink körében is jelentkeztek. Az összes malignitást

tekintve a SIR 1,07 (CI: 0,82-1,38) volt. SSc-s betegeink és az átlagpopuláció összehasonlításakor a tüdőrák, bőrrák, emlőrák, lymphoma, cervixrák és nyelőcsőrak SIR

A daganatos betegek terápiáját vizsgálva, a betegek közül mindössze egy részesült az onkogenitást esetleg fokozó cyclophosphamid kezelésben. Egy betegnél a bőrrák két éves, a társuló RA miatt indított methotrexat kezelést követően jelentkezett. Más, az onkogenitást esetleg fokozó gyógyszert a SSc-os betegek nem kaptak.

Vizsgálatainkban külön figyelmet fordítottunk a lymphomák előfordulási gyakoriságára SSc-ban, mivel irodalmi adatok alapján ezek prevalenciája emelkedett a betegségben. A tanszékünkön gondozott 218 beteg közül 1995-2007 között 3 betegnél alakult ki lymphoma illetve ez a szám kiegészült egy 2011-ben diagnosztizált esettel. Mind a négy betegben B-sejtes lymphoma jelentkezett és valamennyi beteg dcSSc-s volt. Az 1. betegnek a diffúz bőrtünetek mellett cardialis, GI, vesemanifestációja és PAH-ja volt, anti-Sc170 pozitivitással, akinél a B-CLL (Zap70 expresszióval) 2 évvel a scleroderma megjelenése után alakult ki. A 2. betegnek az alapbetegség pulmonalis, cardialis és GI érintettsége volt jelen és a scleroderma után 21 hónappal később jelentkezett krónikus kis lymphocytás B-sejtes NHL. A 3. betegnél a diffúz bőrtünetek mellett nem volt belső szervi manifestáció és az SSc után 9 hónappal fejlődött ki a Zap70-pozitív B-CLL. A 4. betegnél a diffúz bőrtünetek gyors progressziója mellett cardialis, pulmonalis és vesemanifestáció jelentkezett, amik miatt autológ haemopoeticus őssejt transzplantáció történt a betegség megjelenése után egy évvel. Ezt követően a scleroderma bőrtünetei javultak, a belső szervi tünetek progressziója megállt. A transzplantációt követően 3.5 év múlva jelentkezett a betegnél diffúz nagy B-sejtes lymphoma.

A 4 beteg követése során az 1. és 2. beteg esetében a lymphoma progressziója halálhoz vezetett, aminek kezelése mellett gyakorlatilag nem romlottak a scleroderma tünetei. A 3. beteg további gondozás alatt áll, mind a scleroderma, mind a lymphoma stagnál, nincs érdemi progresszió. A 4. beteg kezelése jelenleg is folyamatban van, a scleroderma tünete a lymphoma kezelése mellett stagnálnak.

A tumorok és az SSc kapcsolatában két irány lehetséges: a scleroderma tünetei kialakulhatnak paraneoplasia formájában már fennálló malignus folyamat mellé (elsősorban haematológiai, colorectalis, nasopharyngealis tumorok) illetve a scleroderma fennállása során jelentkezhetnek szekunder malignitásként. Ez utóbbiak háttérében SSc-ban a krónikus gyulladáisos-autoimmun betegséghez vezető pathogenetikai faktorok, így a krónikus B sejt stimuláció (lymphoma) valamint a károsodott szervekben (bőr, nyelőcső, tüdő) fennálló,

atypiává majd malignitássá fajuló gyulladás és fibrosis vezethet szekunder tumorok kialakulásához. Emellett néhány, a SSc kezelésében is használatos gyógyszer (pl. CPH, azathioprin, MTX) onkogenitást fokozó hatása is valószínűsíthető. Nagy epidemiológiai vizsgálatok közül Derk és mtsai összesen 769 SSc-s beteget követtek 1987 és 2002 között és a tumorincidenciát egy nagy amerikai regiszterrel vetették össze. Ebben a SSc-os betegkohorszban 90 malignitás (11,7%) jelentkezett. Az összes malignitás tekintetében a SIR 1,55 (1,16-1,93) volt. A nyelőcsőrák és oropharyngealis rák volt a leggyakoribb (SIR 15,9 illetve 9,6). Saját hazai túlélési adatok feldolgozása (Czirják és mtsai) során 366 Pécsen és Debrecenben gondozott SSc-os betegből 16 korai (a scleroderma kezdete utáni 4 éven belüli) malignitást regisztráltunk (4,4%). Jelen eredményeink hasonlóak, a betegek 4,6%-ban találtunk malignitást.

4.3.3. Szolubilis tumorantigének szisztémás sclerosisban (TAA vizsgálat)

SSc-os betegeinkben meghatároztuk a szolubilis TAA koncentrációkat és kerestük az összefüggést a sclerodermára jellemző szervi manifesztációkkal (tüdő, vese, ízület, Raynaud), autoantitestekkel (ANA, anti-Scl-70, ACA) és a betegségaktivitást tükröző laboratóriumi markerekkel (CRP).

Az elemzés során az emelkedett TAA szérumszintekkel rendelkező egyének százalékos arányát összevetettük az egészséges kontrollok értékeivel és szignifikánsan több SSc betegben tapasztaltunk abnormisan magas CA19-9 (8,8% vs 2%), CA125 (11,0% vs 6%) és CA15-3 (28,4% vs 14%) koncentrációt az egészséges kontrollokhoz képest ($p < 0,05$). Nem volt hasonló különbség a CEA (20,9% vs 20%) és CA72-4 (12,1% vs 8%) vonatkozásában.

Az abszolút szérumszintek összevetése során a CEA ($6,6 \pm 1,7$ vs $1,8 \pm 1,4$ $\mu\text{g/l}$) és CA15-3 ($22,9 \pm 1,8$ vs $18,6 \pm 2,2$ kU/l) átlagos szérumszintje szignifikánsan magasabb volt a SSc-os betegeknél, mint a kontrollokban ($p < 0,05$). Nem volt szignifikáns különbség a szérumszintek CA125 ($21,4 \pm 2,7$ vs $23,9 \pm 3,2$ $\mu\text{g/l}$), CA19-9 ($14,2 \pm 2,1$ vs $14 \pm 1,7$ kU/l) és CA72-4 ($4,2 \pm 3,1$ vs $2,5 \pm 3,4$ kU/l) esetében.

A SSc-os betegpopuláción belül a CEA és a CA19-9 szérumszintek szignifikáns, pozitív korrelációt mutattak egymással ($R = 0,305$, $p = 0,003$). A CEA ugyancsak korrelált a CA15-3 szintekkel ($R = 0,259$, $p = 0,02$). Nem találtunk korrelációt a többi TAA szérumszintje között.

A TAA-k és a szervi manifesztációk, illetve a CRP szint és az autoantitest-termelés közti összefüggéseket elemezve, a sclerodermás veseérintettség pozitív összefüggést mutatott

a CEA (Spearman: $R = 0,290$, $p=0,005$; Mann-Whitney: $p=0,006$), CA15-3 (Spearman: $R = 0,260$, $p=0,020$; Mann-Whitney: $p=0,021$) és CA19-9 termeléssel (Spearman: $R = 0,257$, $p=0,013$; Mann-Whitney: $p=0,014$). A szérum CA15-3 szintek szintén korreláltak a polyarthritissel (Spearman: $R=0,329$, $p=0,003$; Mann-Whitney: $p=0,003$), az ANA pozitivitással (Spearman: $R=0,288$, $p=0,010$; Mann-Whitney: $p=0,011$) és a szérum CRP koncentrációval (Spearman: $R=0,407$, $p<0,001$; Mann-Whitney: $p<0,001$). Nem találtunk összefüggést a CA125 vagy CA72-4 marker és a többi említett manifesztáció vagy paraméter között.

A TAA-k szerepe nemcsak a daganatprogresszió, hanem a gyulladásos-autoimmun kórképek kapcsán is felmerült már. Ezen belül elsősorban RA-ban és SLE-ben történtek vizsgálatok, kevesebb adat áll rendelkezésünkre SSc-ban. Korábban egyedül a CA15-3 és a tüdőérintettség közti korreláció került leírásra, amit magunk nem tudtunk megerősíteni, viszont ezek alapján a CA15-3 számos szervi manifesztációval összefüggést mutathat.

Eredményeink összességében alátámasztják, hogy a sclerodermás betegek gyakorlati gondozása során mindenképpen szükséges a betegek szűrése, követése szekunder malignus folyamatok kialakulásának irányában a magasabb incidencia értékek alapján. Ebben a folyamatban a TAA-k szerepének tisztázása további nagy betegszámot bevonó vizsgálatokat igényel.

6. ÚJ EREDMÉNYEK

1. Megállapítottuk, hogy SSc-ben a FMD szignifikánsan alacsonyabb az egészséges kontroll csoporthoz képest, ugyanakkor megtartott a NMD, aminek a terápiában van jelentősége. Az NMD-re vonatkozóan eddig nem állt rendelkezésre adat sclerodermában. Elsőként igazoltuk, hogy a sclerodermás betegcsoportban szignifikáns pozitív korreláció észlelhető a ccIMT értékek és a betegség fennállási ideje illetve a PWV és ugyancsak a betegség időtartama között. Emellett szignifikánsan magasabbak a PWV értékek a lcSSc formában a dcSSc formához képest.
2. Elsőként vizsgáltuk a rosuvastatin kezelés hatását SSc-ben. A 6 hónapos rosuvastatin kezelés szignifikáns javulást eredményezett az FMD értékben, de nem változtak az artériás stiffness paraméterek. A rosuvastatin kezelés során szignifikánsan csökkent a CRP érték és a complement faktorok szintje, amik a betegség aktivitásával mutatnak összefüggést.
3. Elsőként vizsgálva, az SSc-s betegek és az egészséges kontroll csoport szérum Hcy koncentrációja között nem találtunk szignifikáns különbséget, és a MTHFR gén polimorfizmus sem mutatott a két csoport között lényeges eltérést. Magasabb volt a PAH előfordulási aránya azokban az SSc-os betegekben, akiknek a plazma Hcy szintje magasabb volt mint 15 $\mu\text{mol/l}$.
4. Összesen 246 gondozott SSc-s beteg vizsgálata során a GI eltérések gyakoriságát, az irodalmi adatokhoz hasonlóan, 72%-nak találtuk. A hazai és közép-európai irodalomban ez volt az első ilyen jellegű felmérés. A vékonybél és a colorectum érintettségének prevalenciáját beteganyagunkban alacsonyabbnak találtuk (11%), mint az a nemzetközi adatok alapján várható lett volna. Ez felhívja figyelmünket arra, hogy a gondozás során fontos a rendszeresen végzett non-invazív szűrő- és szükség esetén kiterjesztett vizsgálatok elvégzése a korai diagnózis és terápiás stratégia felállításának érdekében.
5. A juvenilis sclerodermás betegek klinikai és szerológiai jellemzőinek tanulmányozása során megállapítottuk, hogy a belszervi eltérések és az autoantitestek jelenléte nem prominens tényező a jSSc-os betegek körében és ezek alapján valószínűsíthető, hogy a jSSc-os betegek prognózisa, túlélési rátája jobb, mint a felnőttkorban jelentkező sclerodermás betegeké.

6. Vizsgálatunk a SSc-RA overlap syndroma genetikai, szerológiai és klinikai jellegzetességeiről az eddigi legnagyobb betegszámot öleli fel. A SSc-RA overlap szindrómás betegeinknél mindkét betegségre karakterisztikus belszervi tünetek együttes kialakulását figyeltük meg. A SSc-RA overlap szindrómás betegek egy kevert szerológiai mintázatot mutatnak, aminek hátterében gyakrabban hordozzák mind a SSc-asszociált HLA-DR3 és HLA-DR11, mind pedig a RA-asszociált, shared epitóp jellegű HLA-DR1 és HLA-DR4 alléleket. Ezek alapján megállapítottuk, hogy a SSc-RA overlap egy külön klinikai, szerológiai és genetikai entitásnak tekinthető.
7. Magyarországon elsőként mértük fel nagyobb számú SSc-s betegcsoportban a malignus betegségek előfordulási gyakoriságát, összetételét. A magasabb tumor incidencián belül első helyen állt a non-Hodgkin lymphomák (B-sejtes) előfordulási gyakorisága, a hazai populációban észlelt incidenciánál magasabb rátával és elsősorban a dcSSc formában.
8. Magyarországon elsőként vizsgáltuk nagyszámú SSc-os betegben a TAA-k szintjét. Megállapítottuk, hogy szignifikánsan több SSc betegben volt kórosan magas CA19-9, CA125 és CA15-3 koncentráció az egészséges kontrollokhoz képest. Az abszolút, átlagos szérumban TAA szintek közül a CEA és CA15-3 szintek szignifikánsan emelkedettek voltak a sclerodermás betegcsoportban. A szolubilis CEA, CA15-3 és CA19-9 szintje korrelált a sclerodermás veseérintettséggel, a CA15-3 pedig ezen kívül a polyarthralgia/polyarthritisszel, ANA pozitivitással és CRP-vel is.

7. AZ EREDMÉNYEK GYAKORLATI JELENTŐSÉGE

Eredményeink közül a szisztémás sclerosis klinikai gyakorlatában közvetlenül is hasznosíthatónak az alábbiakat véljük:

- Tekintettel arra, hogy a SSc, amellet, hogy szisztémás autoimmun betegség, vascularis betegségnek tekinthető, amiben meghatározó a korai diagnózis, a microcirculatio abnormalitásait korán kimutató vizsgálatok stabilizálása, elterjesztése és az ezekkel kapcsolatos evidenciák összegyűjtése kiemelkedő fontossággal bír. Saját vizsgálatainkkal ezen evidenciák számának növeléséhez járultunk hozzá.
- Az a megállapítás, miszerint a csökkent FMD mellett még megtartott a betegekben az NMD érték (ami egyébként a korral romlik), rávilágít a korai terápiás beavatkozás lehetőségére, pl. a vasodilatator nitrogén oxid donorok terápiás alkalmazhatóságára a gyakorlatban szélesebb betegkörben.
- A sclerodermás betegcsoportban észlelt szignifikáns pozitív korreláció a ccIMT értékek illetve a PWV értékek valamint a betegség fennállási ideje között azt jelzi, hogy a betegek gondozása során a betegség időtartamának növekedésével szorosan kell szűrni és követni a betegeket különböző szervi atherosclerotikus betegségek irányába is, amik sokszor a betegek túlélését is befolyásolják.
- Eredményeink alapján hatékonyan alkalmazhatjuk endothel védelemre a rosuvastatint, ami egyúttal a sclerodermás betegekben csökkentette az aktivitási markernek tekinthető komplement és CRP szinteket is. Ez utóbbinak szerepe lehet a cardio- és cerebrovascularis komorbiditás csökkentésében is.
- A gastrointestinális manifesztáció felmérésnek eredménye felhívja figyelmünket arra, hogy a sclerodermás betegek gondozása során fontos a rendszeresen végzett non-invazív szűrő- és szükség esetén kiterjesztett vizsgálatok elvégzése a korai diagnózis és terápiás stratégia felállításának érdekében.
- A SSc-RA overlap syndromás betegek szorosabb követést, agresszívebb terápiát igényelnek az overlap betegség jellegzetességei és genetikai háttere alapján mint pl. a csak sclerodermás, enyhe polyarthritist mutató, de nem RA-es betegek
- A sclerodermások körében végzett malignus betegségek felmérésének eredményei alapján magasabb tumorkockázattal kell számolnunk, és a betegek szűrése szigorúbb kritériumok alapján kell történjen a gyakorlatban is.

A SSc ritka autoimmun kórkép komplex pathomechanizmussal és egyelőre kevés valódi betegségbefolyásoló terápiás lehetőséggel. Minden olyan kutatási terület, ami a korai betegségdiagnózist, terápiás beavatkozási pontok, lehetőségek feltárását jelentheti, előrevizí a betegellátás sikerét is. Az igen ritka kórképre tekintettel, megfelelő számú evidencia alapú eredményhez tulajdonképpen csak centrumok, országok összefogásával juthatunk hozzá. Ez az összefogás nemzetközileg már korábban elindult az EUSTAR keretén belül és a saját munkahelyem a magyarországi két centrum egyike, akik ebben részt vesznek. A közös munka során már több publikált eredmény megjelent és további programok is folyamatban vannak (pl. a scleroderma renalis krízis, PAH elemzése, a digitalis fekélyek kezelési lehetőségei, szekunder osteoporosis) aminek eredményei a közeljövőben várhatók. A kutatások mellett az EUSTAR jelentős hangsúlyt fektet a fiatal orvosok, kutatók oktatására amiben ugyancsak részt veszünk nemzetközi programok keretében. További célunk az elkezdett kutatási és oktatási munka folytatása mind Magyarországon mind az elindult nemzetközi kooperációk révén.

Az értekezést megalapozó in extenso közlemények (tematikus sorrendben):

1. **Szűcs G**, Timar O, Szekanecz Z, Der H, Kerekes G, Szamosi S, Shoenfeld Y, Szegedi G, Soltesz P. Endothelial Dysfunction Precedes Atherosclerosis in Systemic Sclerosis-
-relevance For Prevention of Vascular Complications.
RHEUMATOLOGY 46:(5) pp. 759-762. (2007)
IF: 4.045
Független idéző:26 Összesen 36
2. Timar O, Soltesz P, Szamosi S, Der H, Szanto S, Szekanecz Z, **Szűcs G**. Increased
arterial stiffness as the marker of vascular involvement in
systemic sclerosis.
JOURNAL OF RHEUMATOLOGY 35:(7) pp. 1329-1333. (2008)
IF: 3.282
Független idéző: 14 Összesen: 17
3. Szamosi S, Csiki Z, Szomjak E, Szolnoki E, Szoke G, Szekanecz Z, Szegedi G,
Shoenfeld Y, **Szűcs G**: Plasma homocysteine levels, the prevalence of
methylenetetrahydrofolate reductase gene C677T polymorphism and macrovascular
disorders in systemic sclerosis: risk factors for accelerated macrovascular damage?
CLINICAL REVIEWS IN ALLERGY & IMMUNOLOGY 36:(2-3) pp. 145-149.
(2009)
IF: 2.597
Független idéző: 4 Összesen: 5
4. Szamosi S, **Szűcs G**: A szisztémás sclerosis célzott terápiája.
IMMUNOLÓGIAI SZEMLE 3:(Különsz.) pp. 56-60. (2011)
5. **Szűcs G**. A szisztémás sclerosis modern terápiája.
LEGE ARTIS MEDICINAE 19:(8-9) pp. 473-479. (2009)
6. Timár O, Szekanecz Z, Kerekes G, Végh J, Oláh VA, Nagy G, Csiki Z, Dankó K,
Szamosi S, Németh A, Soltész P, **Szűcs G**: Rosuvastatin improves impaired
endothelial function, lowers high sensitivity CRP, complement and immunocomplex
production in patients with systemic sclerosis - a prospective case-series study.
ARTHRITIS RESEARCH & THERAPY, 2012 (közlésre elküldve, MS ID:
1419242333787867)
7. Szamosi S, Szekanecz Z, **Szűcs G**. Gastrointestinal manifestations in Hungarian
scleroderma patients.
RHEUMATOLOGY INTERNATIONAL 26:(12) pp. 1120-1124. (2006)
IF: 1.070
Független idéző:8 Összesen:8
8. Szamosi Sz, Maródi L, Czirják L, Ellenés Z, **Szűcs G**. Juvenile Systemic Sclerosis: A
Follow-up Study of Eight Patients
ANNALS OF THE NEW YORK ACADEMY OF SCIENCES 1051: pp. 229-234.
(2005)
IF: 1.971
Független idéző:3 Összesen:3

9. **Szűcs G**, Szekanecz Z, Zilahi E, Kapitány A, Baráth S, Szamosi S, Végvári A, Szabó Z, Szántó S, Czirják L, Kiss CG. Systemic sclerosis-rheumatoid arthritis overlap syndrome: a unique combination of features suggests a distinct genetic, serological and clinical entity
RHEUMATOLOGY 46:(6) pp. 989-993. (2007)
IF: 4.045
Független idéző: 12 Összesen:13

10. Szekanecz É, Szekanecz Z, Kiss E, Keszthelyi P, Szántó J, **Szűcs G**. Szekunder malignus tumorok szisztémás sclerosisban.
MAGYAR REUMATOLÓGIA 50:(1) pp. 4-9. (2009)

11. Szekanecz E, Szamosi S, Gergely L, Keszthelyi P, Szekanecz Z, **Szűcs G**. Incidence of lymphoma in systemic sclerosis: a retrospective analysis of 218 Hungarian patients with systemic sclerosis.
CLINICAL RHEUMATOLOGY 27:(9) pp. 1163-1166. (2008)
IF: 1.559
Független idéző: 3 Összesen: 5

12. Szamosi Szilvia, Gergely Lajos, Szekanecz Zoltán, **Szűcs G**. Lymphoma előfordulása szisztémás sclerosisban : 218 szisztémás sclerosisos beteg retrospektív elemzése
MAGYAR REUMATOLÓGIA 48: pp. 138-139. (2007)

13. Szekanecz E, Szamosi S, Horváth A, Németh A, Juhász B, Szántó J, **Szűcs G**, Szekanecz Z. Malignancies associated with systemic sclerosis.
AUTOIMMUNITY REVIEWS [Epub ahead of print]: p. epub. (2012. mar.5.)
IF: 6.624
Független idéző: 0 Összesen: 0

14. Szekanecz E, **Szűcs G**, Szekanecz Z, Tarr T, Antal-Szalmas P, Szamosi S, Szanto J, Kiss E. Tumor-associated antigens in systemic sclerosis and systemic lupus erythematosus: associations with organ manifestations, immunolaboratory markers and disease activity indices.
JOURNAL OF AUTOIMMUNITY 31:(4) pp. 372-376. (2008)
IF: 7.881
Független idéző: 5 Összesen: 7

Egyéb közlemények

1. Szilasi M, Mátyus J, File I, **Szűcs G**, Rákócz É, Pfliegler G, Szabó Z, Végh E, Szekanecz Z. Association of ANCA-associated vasculitis-rheumatoid arthritis overlap syndrome in four patients: rituximab may be the right choice?
AUTOIMMUNITY 45:(4) pp. 304-309. (2012) IF: 2.471
2. Szalai Eszter, Berta András, **Szűcs Gabriella**, Módis László, Szekanecz Zoltán. Evaluation of Tear Osmolarity in Non-Sjögren and Sjögren Syndrome Dry Eye Patients With the TearLab System
CORNEA 31:(8) pp. 867-871. (2012) IF: 1.733
3. Orbach Hedi, Boaz Mona, Amital Howard, Szekanecz Zoltán, **Szűcs Gabriella**, Rovensky Josef, Kiss Emese, Doria Andrea, Ghirardello A, Stojanovich Ljudmila, Ingegnoli Francesca, Meroni Pier Luigi, Rozman Blaz, Blank M, Shoenfeld Yehuda,

- Zandman-Goddard Gisele, Agmon-Levin Nancy, Gomez-Arbesu Jesus. Prolactin and Autoimmunity : hyperprolactinemia Correlates with Serositis and Anemia in SLE Patients
CLINICAL REVIEWS IN ALLERGY & IMMUNOLOGY 42:(2) pp. 189-198. (2012) IF: 3.677
5. Németh Á, Horváth Á, Szekanecz Z, **Szűcs G**, Szamosi Sz. Terhesség szisztémás sclerosisban
IMMUNOLÓGIAI SZEMLE 4:(1) pp. 12-15. (2012)
 6. **Szűcs G**. Infliximab: 12 év tapasztalatai rheumatoid arthritisben
ORVOSTOVÁBBKÉPZŐ SZEMLE különszám: pp. 37-42. (2011)
 7. **Szűcs G**. Biológiai terápiák mellett fellépő autoimmunszerű jelenségek és az infekciók kapcsolata
FIGYELŐ 4: pp. 5-8. (2011)
 8. Soltész P, Kerekes G, Der H, **Szűcs G**, Szanto S, Kiss E, Bodolay E, Zeher M, Timar O, Szodoray P, Szegedi G, Szekanecz Z. Comparative assessment of vascular function in autoimmune rheumatic diseases: Considerations of prevention and treatment
AUTOIMMUNITY REVIEWS 10:(7) pp. 416-425. (2011) IF: 6.624
 9. Orbach Hedi, Boaz Mona, Amital Howard, Szekanecz Zoltán, **Szűcs Gabriella**, Rovensky Josef, Kiss Emese, Corocher Nadia, Doria Andrea, Stojanovich Ljudmila, Ingegnoli Francesca, Meroni Pier Luigi, Rozman Blaz, Blank Miri, Shoenfeld Yehuda, Zandman-Goddard Gisele, Agmon-Levin Nancy, Gomez-Arbesu Jesus. Hyperferritinemia is Associated with Serologic Antiphospholipid Syndrome in SLE Patients
CLINICAL REVIEWS IN ALLERGY & IMMUNOLOGY [Epub ahead of print]: p. epub. (2011) IF: 3.677
 10. Kerekes György, Soltész Pál, **Szűcs Gabriella**, Szamosi Szilvia, Dér Henrietta, Szabó Zoltán, Csáthy László, Vánca Andrea, Szodoray Péter, Szegedi Gyula, Szekanecz Zoltán. Effect of Adalimumab Treatment on Vascular Disease Associated with Early Rheumatoid Arthritis
ISRAEL MEDICAL ASSOCIATION JOURNAL 13:(3) pp. 147-152.(2011) IF: 1018
 11. Harangi M, Kovacs T, Rakoczi E, Rejto L, Miko L, Toth L, **Szűcs G**, Galuska L, Paragh G. Malignancy or Inflammation? A Case Report of a Young Man with Fever of Unknown Origin
PATHOLOGY & ONCOLOGY RESEARCH 17:(2) pp. 409-413. (2011) IF: 1.366
 12. Bodnár N, Szabó Z, Gulyás K, Szamosi Sz, Vánca A, **Szűcs G**, Szekanecz Z, Szántó S. A spondylitis ankylopoetica TNF-gátló-kezelésével szerzett gyakorlati tapasztalataink. MAGYAR REUMATOLÓGIA 52: pp. 40-47. (2011)
 13. Arnson Y, Amital H, Agmon-Levin N, Alon D, Sanchez-Castanon M, Lopez-Hoyos M, Matucci-Cerinic M, **Szucs G**, Shapira Y, Szekanecz Z, Shoenfeld Y. Serum 25-OH vitamin D concentrations are linked with various clinical aspects in patients with systemic sclerosis: A retrospective cohort study and review of the literature
AUTOIMMUNITY REVIEWS 10:(8) pp. 490-494. (2011) IF: 6.624
 14. Vánca Andrea, Szabó Zoltán, Szamosi Szilvia, Bodnár Nóra, Gergely Lajos, **Szűcs Gabriella**, Szántó Sándor, Szekanecz Zoltán. Rheumatoid arthritises betegek rituximabterápiájával szerzett hosszú távú tapasztalataink
IMMUNOLÓGIAI SZEMLE 2:(5) pp. 21-26. (2010)
 15. Tyndall AJ, Bannert B, Vonk M, Airo P, Cozzi F, Carreira PE, Bancel DF, Allanore Y, Muller-Ladner U, Distler O, Iannone F, Pellerito R, Pileckyte M, Miniati I, Ananieva L, Gurman AB, Damjanov N, Mueller A, Valentini G, Riemekasten G, Tikly M, Hummers L, Henriques MJS, Caramaschi P, Scheja A, Rozman B, Ton E,

- Kumanovics G, Coleiro B, Feierl E, **Szűcs G**, Von Muhlen CA, Riccieri V, Novak S, Chizzolini C, Kotulska A, Denton C, Coelho PC, Kotter I, Simsek I, Lefebvre PGD, Hachulla E, Seibold JR, Rednic S, Stork J, Morovic-Vergles J, Walker UA. Causes and risk factors for death in systemic sclerosis: a study from the EULAR Scleroderma Trials and Research (EUSTAR) database
ANNALS OF THE RHEUMATIC DISEASES 69:(10) pp. 1809-1815.(2010) IF:9.082
16. Szodoray P, Szabo Z, Kapitany A, Gyetvai A, Lakos G, Szanto S, **Szucs G**, Szekanecz Z. Anti-citrullinated protein/peptide autoantibodies in association with genetic and environmental factors as indicators of disease outcome in rheumatoid arthritis.
AUTOIMMUNITY REVIEWS 9:(3) pp. 140-143. (2010) IF: 6.556
17. Szekanecz Zoltán, Soltész Pál, Kerekes György, **Szűcs Gabriella**, Szántó Sándor, Tímár Orsolya, Dér Henrietta, Bodolay Edit, Kiss Emese, Zeher Margit, Bodnár Nóra, Szamosi Szilvia, Szabó Zoltán, Vánca Andrea, Szegedi Gyula. Akcelerált atherosclerosis és vasculopathiák reumatológiai betegségekben
IMMUNOLÓGIAI SZEMLE 2:(2) pp. 4-14. (2010)
18. Szekanecz Z, Szanto S, Szabo Z, Vancsa A, Szamosi S, Bodnar N, **Szucs G**. Biologics - beyond the joints
AUTOIMMUNITY REVIEWS 9:(12) pp. 820-824. (2010) IF: 6.556
19. Szamosi Szilvia, Szabó Zoltán, Vánca Andrea, Bodnár Nóra, **Szűcs Gabriella**, Szántó Sándor, Szekanecz Zoltán. Tocilizumabterápiával szerzett tapasztalataink
IMMUNOLÓGIAI SZEMLE 2:(5) pp. 15-19. (2010)
20. Módis L, Szalai E, Szekanecz Z, **Szűcs G**, Szamosi Sz, Vánca A, Berta A. A könny ozmolaritásának vizsgálata Sjögren-szindrómában TearLab ozmométerrel.
SZEMÉSZET 147:(3-4) pp. 138-142. (2010)
21. Amital H, Szekanecz Z, **Szűcs G**, Danko K, Nagy E, Csepany T, Kiss E, Rovensky J, Tuchynova A, Kozakova D, Doria A, Corocher N, Agmon-Levin N, Barak V, Orbach H, Zandman-Goddard G, Shoenfeld Y. Serum concentrations of 25-OH vitamin D in patients with systemic lupus erythematosus (SLE) are inversely related to disease activity: is it time to routinely supplement patients with SLE with vitamin D?
ANNALS OF THE RHEUMATIC DISEASES 69:(6) pp. 1155-1157. (2010) IF: 9.082
22. Akhmetshina A, Beer J, Zwerina K, Englbrecht M, Palumbo K, Dees C, Reich N, Zwerina J, **Szűcs G**, Gusinde J, Nevskaya T, Distler O, Kerjaschki D, Schett G, Distler JH. Decreased lymphatic vessel counts in patients with systemic sclerosis : association with fingertip ulcers
ARTHRITIS AND RHEUMATISM 62:(5) pp. 1513-1522. (2010) IF: 8.435
23. **Szűcs Gabriella**. Leflunomid és biológiai terápia együtthatása rheumatoid arthritisben
LEGE ARTIS MEDICINAE 19:(6-7) pp. 383-388. (2009)
24. **Szűcs Gabriella**. A szisztémás sclerosis kezelésének irányelvei
IMMUNOLÓGIAI SZEMLE 1:(1-2) pp. 35-44. (2009)
25. **Szűcs G**. Humira kezelés juvenilis idiopathiás arthritisben
MAGYAR CSALÁDORVOSOK LAPJA 6: p. 56. (2009)
26. Szekanecz Z, Aleksza M, Antal-Szalmás P, Soltész P, Veres K, Szántó S, Szabó Z, Végvári A, Szamosi S, Lakos G, Sipka S, Szegedi G, Varga J, **Szűcs G**. Combined plasmapheresis and high-dose intravenous immunoglobulin treatment in systemic sclerosis for 12 months: Follow-up of immunopathological and clinical effects
CLINICAL RHEUMATOLOGY 28:(3) pp. 347-350. (2009) IF: 1.668
27. Szamosi Szilvia, **Szűcs Gabriella**. Nagy dózisu intravenás immunoglobulin terápia szisztémás autoimmun betegségekben = High-dose intravenous immunoglobulin therapy in autoimmune diseases
IMMUNOLÓGIAI SZEMLE 1:(3-4) pp. 5-9. (2009)

28. Soltész P, Dér H, Kerekes G, Szodoray P, **Szűcs G**, Dankó K, Shoenfeld Y, Szegedi G, Szekanecz Z. A comparative study of arterial stiffness, flow-mediated vasodilation of the brachial artery, and the thickness of the carotid artery intima-media in patients with systemic autoimmune diseases
CLINICAL RHEUMATOLOGY 28:(6) pp. 655-662. (2009) IF: 1.668
29. **Szűcs G**. Szemészeti és bőrgyógyászati manifesztációk szisztémás autoimmun kórképekben
HÁZIORVOS TOVÁBBKÉPZŐ SZEMLE 5: pp. 309-313. (2008)
30. **Szűcs G**. Anaemia autoimmun betegségekben
WEBDOKI TOVÁBBKÉPZŐ FÜZETEK 2: pp. 14-17. (2008)
31. Szekanecz Z, Soos L, Szabo Z, Fekete A, Kapitany A, Vegvari A, Sipka S, **Szűcs G**, Szanto S, Lakos G. Anti-citrullinated protein antibodies in rheumatoid arthritis: as good as it gets?
CLINICAL REVIEWS IN ALLERGY & IMMUNOLOGY 34:(1) pp. 26-31. (2008)
IF: 3.533
32. Szekanecz Éva, **Szűcs Gabriella**, Kiss Emese, Szabó Zoltán, Szántó Sándor, Tarr Tünde, Szántó János, Szekanecz Zoltán. Szekunder malignus tumorok előfordulása rheumatoid arthritisben
LEGE ARTIS MEDICINAE 18:(12) pp. 886-892. (2008)
33. Czirják L, Kumánovics G, Varjú C, Nagy Z, Pákozdi A, Szekanecz Z, **Szűcs G**. Survival and causes of death in 366 Hungarian patients with systemic sclerosis
ANNALS OF THE RHEUMATIC DISEASES 67:(1) pp. 59-63. (2008) IF: 7.188
34. Akhmetshina A, Dees C, Pileckyte M, **Szűcs G**, Spriewald BM, Zwerina J, Distler O, Schett G, Distler JH. Rho-associated kinases are crucial for myofibroblast differentiation and production of extracellular matrix in scleroderma fibroblasts
ARTHRITIS AND RHEUMATISM 58:(8) pp. 2553-2564. (2008) IF: 6.787
35. Tarr Tünde, Kiss Emese, Tóth László, **Szűcs Gabriella**, Illés Árpád. Cutan vasculitis, mint bevezető paraneoplázia Hodgkin-kórban
TRANSZFÚZIÓ 40:(1) pp. 15-40. (2007)
36. **Szűcs Gabriella**. Korai arthritisek
ORVOSI HETILAP 148:(22) pp. 1011-1015. (2007)
37. Szekanecz Z, Kerekes G, Der H, Sandor Z, Szabo Z, Vegvari A, Simkovics E, Soos L, Szentpetery A, Besenyei T, **Szűcs G**, Szanto S, Tamasi L, Szegedi G, Shoenfeld Y, Soltész P. Accelerated Atherosclerosis in Rheumatoid Arthritis.
ANNALS OF THE NEW YORK ACADEMY OF SCIENCES 1108: pp. 349-358. (2007) IF: 1.731
38. Simon Zsófia, Tarr Tünde, Tóth László, **Szűcs Gabriella**, Illés Árpád. Cutaneous vasculitis as an initiating paraneoplastic symptom in Hodgkin lymphoma
RHEUMATOLOGY INTERNATIONAL 28:(7) pp. 719-723. (2007) IF: 1.270
39. Simkovics E, Besenyei T, Szabó Z, Szentpetery Á, Szodoray P, **Szűcs G**, Szántó S, Szekanecz Z. Első hazai tapasztalat a rheumatoid arthritis rituximabkezelésével
MAGYAR IMMUNOLÓGIA 6:(3) pp. 42-47. (2007)
40. Orbach H, Zandman-Goddard G, Amital H, Barak V, Szekanecz Z, **Szűcs G**, Dankó K, Nagy E, Csepany T, Carvalho JF, Doria A, Shoenfeld Y. Novel biomarkers in autoimmune diseases: prolactin, ferritin, vitamin D, and TPA levels in autoimmune diseases.
ANNALS OF THE NEW YORK ACADEMY OF SCIENCES 1109: pp. 385-400. (2007) IF: 1.731

41. Csipo I, Barath S, Kiss E, **Szűcs G**, Szegedi G, Kawai M. Determination of Ligand Binding Capacity of Soluble Fc Gamma Rii And Fc Gamma Riii in Sera of Patients With Sle.
AUTOIMMUNITY 40:(3) pp. 165-168. (2007) IF: 2.887
42. Balogh Izabella, Szántó Sándor, **Szűcs Gabriella**, Szekanecz Zoltán. Rheumatoid arthritis és Basedow ophthalmopathia etanercept kezelése
MAGYAR REUMATOLÓGIA 48: p. 174. (2007)
43. Szekanecz Zoltán, **Szűcs Gabriella**, Szántó Sándor, Bakó Gyula. Perifériás érbetegeink klinikai adatainak elemzése, különös tekintettel a kor- és nembeli sajátosságokra, valamint az intervenciós radiológiai beavatkozások késői eredményeire
MAGYAR BELORVOSI ARCHIVUM 59:(4) pp. 260-266. (2006)
44. Szekanecz Zoltán, **Szűcs Gabriella**, Szántó Sándor, Bakó Gyula. A mozgásszervi kórképek időskori vonatkozásai
MAGYAR BELORVOSI ARCHIVUM 59:(4) pp. 257-259. (2006)
45. Szekanecz Z, **Szucs G**, Szanto S, Koch AE. Chemokines in rheumatic diseases.
CURRENT DRUG TARGETS 7:(1) pp. 91-102. (2006) IF: 4.274
46. Biró E, Szekanecz Z, Czirják L, Dankó K, Kiss E, Szabó NA, **Szűcs G**, Zeher M, Bodolay E, Szegedi G, Bakó G. Association of systemic and thyroid autoimmune diseases
CLINICAL RHEUMATOLOGY 25: pp. 240-245. (2006) IF: 1.459
47. Szolnoki Erzsébet, Németh Tamás, Zeher Margit, **Szűcs Gabriella**, Szilasi Mária. Desquamativ interstitialis pneumonia előfordulása szisztémás sclerosisban
MEDICINA THORACALIS (BUDAPEST) 58:(1) pp. 3-7. (2005)
48. Kapitany A, Zilahi E, Szanto S, **Szűcs G**, Szabo Z, Vegvari A, Rass P, Sipka S, Szegedi G, Szekanecz Z. Association of Rheumatoid Arthritis With Hla-dr1 And Hla-dr4 in Hungary.
ANNALS OF THE NEW YORK ACADEMY OF SCIENCES 1051: pp. 263-270. (2005) IF: 1.971
49. Csiki Z, Garai I, Varga J, **Szűcs G**, Galajda Z, Andras C, Zeher M, Galuska L. Microcirculation of the fingers in Raynaud's syndrome Tc-99m-DTPA imaging
NUKLEARMEDIZIN-NUCLEAR MEDICINE 44:(1) pp. 29-32. (2005) IF: 2.980
50. Torok L, Danko K, Cserni G, **Szűcs G**. PM-SCL autoantibody positive scleroderma with polymyositis (mechanic's hand: clinical aid in the diagnosis).
JOURNAL OF THE EUROPEAN ACADEMY OF DERMATOLOGY AND VENEREOLOGY 18:(3) pp. 356-359. (2004) IF: 1.401
51. Szegedi A, Suranyi P, **Szűcs G**, Kiss M, Hunyadi J, Gaál J. D-penicillamine-induced pemphigus vulgaris in a patient with scleroderma-rheumatoid arthritis overlap syndrome
ACTA DERMATO-VENEREOLOGICA 84:(4) pp. 318-319. (2004) IF: 1.585
52. **Szűcs G**, Szamosi S, Aleksza M, Veres K, Soltész P. Plazmaferezis-kezelés szisztémás sclerosisban
ORVOSI HETILAP 144:(45) pp. 2213-2217. (2003)
53. Szamosi S, **Szűcs G**, Zeher M, Szegedi G. A macrophagaktivációs szindróma = [Reactive Macrophage Activation Syndrome]
ORVOSI HETILAP 144:(37) pp. 1803-1808. (2003)
54. Garai Ildikó, Galuska László, Varga József, **Szűcs Gabriella**, Csiki Zoltán. A kéz-mikrocirkuláció izotópos vizsgálatának jellegzetességei primer és szekunder Raynaud-szindrómában
MAGYAR IMMUNOLÓGIA 2:(1) pp. 27-31. (2003)

55. Bodolay E, Csiki Z, Szekanecz Z, Ben T, Kiss E, Zeher M, **Szűcs G**, Danko K, Szegedi G. Five-year Follow-up of 665 Hungarian Patients With Undifferentiated Connective Tissue Disease (uctd).
CLINICAL AND EXPERIMENTAL RHEUMATOLOGY 21:(3) pp. 313-320. (2003)
IF: 1.919
56. Török L, Dankó K, Cserni G, **Szűcs G**. Polymyositis/scleroderma autoantitest pozitív scleroderma dermatomyositis-sel (scleromyositis): Polymyositis/scleroderma autoantibody-positive scleroderma with dermatomyositis (scleromyositis)
ORVOSI HETILAP 143:(46) pp. 2553-2556. (2002)
57. Régéczy N, Balogh I, Lakos G, Zeher M, Bodolay E, **Szűcs G**, Kiss E, Ajzner E, Szegedi GY. Hypercoagulability in various autoimmune diseases: no association with factor V Leiden mutation
HAEMATOLOGIA (BUDAPEST) 30:(1) pp. 35-39. (2000) IF: 0.405
58. Lakos G, Kiss E, Régéczy N, Tarján P, Soltész P, Zeher M, Bodolay E, **Szűcs G**, Szakony SZ, Sipka S, Szegedi GY. Antiprothrombin and antiannexin V antibodies imply risk of thrombosis in patients with systemic autoimmune diseases
JOURNAL OF RHEUMATOLOGY 27:(5) pp. 924-929. (2000) IF: 2.910
59. Csiki Z, **Szűcs G**, András CS, Szegedi GY. Észrevételek a Raynaud-szindrómáról lézer Doppler-mérésekkel szerzett tapasztalatok alapján
ORVOSI HETILAP 140:(41) pp. 2285-2288. (2000)
60. Czirják L, Koncz A, Varga I, Dévényi K, Kumánovics G, **Szűcs G**. Investigation of the alveolar macrophages and T lymphocytes in 15 patients with systemic sclerosis
CLINICAL RHEUMATOLOGY 18:(5) pp. 357-363. (1999) IF: 0.615
61. **Szűcs Gabriella**, Csiki Zoltán, Szegedi Gyula. Pentoxifyllin hatása a microcirculációra szisztémás sclerosisban szenvedő betegeknél
MAGYAR BELORVOSI ARCHIVUM 51:(4) pp. 277-282. (1998)
62. **Szűcs G**, Kawai M, Szegedi G. A humán Fc γ -receptorok jellemzői, szerepük és klinikai jelentőségük = Characteristics and the clinical role of human Fc γ receptors
LEGE ARTIS MEDICINAE 8:(10) pp. 688-694. (1998)
63. Kawai M., Kiss E., Csipő I., Szegedi Gy., **Szűcs G.**: A fagocita receptorok szerepe az immunkomplex eliminálásában szisztémás lupus erythematosusban. Magyar Belorvosi Archivum 51.(4): pp311-316. (1998)
64. Bíró É, Sipka S, Szegedi Gy, Kiss E, Bodolay E, Bakó Gy, Dankó K, Zeher M, Czirják L, Szekanecz Z, **Szűcs G**. Autoimmun pajzsmirigybetegségek társulása egyéb autoimmun betegségekkel
MAGYAR BELORVOSI ARCHIVUM 51:(4) pp. 273-275. (1998)
65. Szegedi Gyula, Kiss Emese, Zeher Margit, Dankó Katalin, Czirják László, **Szűcs Gabriella**, Szekanecz Zoltán, Sipka Sándor, Bodolay Edit. Polysystemic autoimmune diseases : clinical and basic research made in Hungary
ALLERGY AND CLINICAL IMMUNOLOGY INTERNATIONAL 8:(3) pp. 90-93. (1996)
66. **Szűcs G**, Kawai M, Kiss E, Csipo I, Szegedi G. Correlation of Igg Fc Receptors on Granulocytes With Serum Immune Complex Level in Systemic Lupus Erythematosus.
SCANDINAVIAN JOURNAL OF IMMUNOLOGY 42:(5) pp. 577-580. (1995)
IF:1.836
67. **Szűcs G**, Kawai M, Suranyi P, Kiss E, Csipo I, Szegedi G. Correlations of Monocyte Phagocytic Receptor Expressions With Serum Immune Complex Level in Systemic Lupus Erythematosus.
SCANDINAVIAN JOURNAL OF IMMUNOLOGY 40:(5) pp. 481-484. (1994)
IF: 1.679

68. **Szűcs Gabriella**, Szegedi Gyula. Antineutrophil cytoplasmaticus autoantitestek pathogenetikai és diagnosztikus szerepe különböző betegségekben
LEGE ARTIS MEDICINAE 3: pp. 616-621. (1993)
69. Gyimesi E, Kawai M, Kiss E, Csipo I, **Szűcs G**, Szegedi G. Triggering of Respiratory Burst by Phagocytosis in Monocytes of Patients With Systemic Lupus Erythematosus.
CLINICAL AND EXPERIMENTAL IMMUNOLOGY 94:(1) pp. 140-144. (1993)
IF: 2.546
70. Kawai M, Adany R, Pasti G, Suranyi P, **Szűcs G**, Muszbek L, Bojan F, Szegedi G. Marker profile, enzyme activity, and function of a human myelomonocytic leukemia cell line
CELLULAR IMMUNOLOGY 139: pp. 531-540. (1992) IF: 2.127
71. Kawai M, Gyimesi E, **Szűcs G**, Szegedi G. Binding and endocytosis of erythrocytes sensitized with rabbit IgG via Fc gamma receptors of human monocytes
IMMUNOLOGY 74:(4) pp. 657-660. (1991) IF: 2.952

Scientometria

Tudományos in extenso közlemények száma:	81
Első szerzős közlemények száma:	14
Utolsó szerzős közlemények száma:	19
In extenso közlemények impakt faktora:	159.097
Impakt faktor a PhD fokozat megszerzése előtt:	11.14
Impakt faktor a PhD fokozat megszerzése óta:	147.957 (70)
Hirsch index:	16
Könyvfejezetek száma:	14
Az értekezést megalapozó in extenso közlemények impakt faktora:	33,074
Idézettségi mutatók:	
Független citáció:	543
Összes citáció:	702

KÖSZÖNETNYILVÁNÍTÁS

Mindenekelőtt hálás vagyok orvos szüleimnek, hogy ameddig lehetőségük volt, feltételek nélkül támogattak az életem során, hagyták, hogy önállóan döntsék a fontos pillanatokban és emellett saját példájukkal is lelkiismeretes munkára tanítottak. Köszönöm családomnak, férjemnek két lányomnak, hogy szeretetükkel végig mellettem álltak.

Szakmai szempontból mindenekelőtt köszönettel tartozom Szegedi Gyula akadémikus úrnak, hogy az egyetem elvégzése után lehetővé tette az orvosi munkám elkezdését a DEOEC (DOTE) III. sz. Belgyógyászati Klinikán, ahol az immunológia területén a legmagasabb szintű gyakorlati és elméleti ismeretekre tehettem szert. Ezzel az orvosi specializálódás egyik legérdekesebb, leginkább változó területét művelhettem az eddigi munkám során, ami igazi kihívást jelent a mindennapokban is. Ennek a folytatását tették lehetővé a klinika további igazgatói, Bakó Gyula és Zeher Margit professzorok. A tudományos munkám megalapozásában, a PhD értekezésem elkészítésében Kávai Mária Professzornőnek tartozom nagyon sok köszönettel.

Szekanecz Zoltán professzor úrral egyszerre, sorstársként indultunk útnak az orvosi pályán és jelenleg nemcsak főnökömként, hanem barátomként is a legtöbbel tartozom neki, aki nemcsak az elméleti irányú ötleteivel, de a gyakorlati megvalósításban is a legtöbbet segített abban, hogy ez az értekezés létrejöhessen.

Mindehhez megelőzően Czirják László professzor úr által összegyűjtött betegcsoport, a velük kapcsolatos tudásanyag, adatbázis adta az alapot, amiért szintén köszönettel tartozom. Az Ő közreműködésével jöhettek később létre a kooperációs munkák és kerülhettem be a téma nemzetközi körforgásába is.

Szeretettel megköszönöm Szamosi Szilvia, Szekanecz Éva és Timár Orsolya munkáját, akiknek már megírt vagy folyamatban levő Ph.D munkája megkönnyítette a doktori értekezésem elkészítését.

A vascularis vizsgálatok elvégzéséért Soltész Pál professzor úrnak és munkatársainak – Kerekes György, Végh Judit, Dér Henrietta – (DEOEC III. sz. Belgyógyászati Klinika Cardiovascularis Részleg); a genetikai vizsgálatok elvégzéséért a DEOEC Regionális Immunológiai Laboratóriumnak, vezetőjének Sipka Sándor professzor úrnak, Zilahi Erikának és Kapitány Anikónak tartozom köszönettel.

Hálás vagyok cikkeim társszerzőinek, minden jelenlegi és volt munkatársamnak, akikkel a kialakult harmonikus munkakapcsolat hozzájárult értekezésem elkészítéséhez.

Hodosi Katalinnak az ábrák szerkesztéséért tartozom köszönettel.