

Válasz Dr. Berki Tímea, kandidátus, egyetemi tanár opponensi véleményére

Köszönöm dr. Berki Tímeának, hogy értekezésem bírálatát elvállalta, köszönöm az építő kritikai értékelést, pozitív bírálatát és azt, hogy a dolgozat elfogadását javasolta.

Válaszok a bíráló megjegyzéseire:

1. A legújabb irodalom hiányára vonatkozó kritikai megjegyzését elfogadom, a válaszokban igyekeztem a kérdésekkel kapcsolatos legújabb eredmények adatait kiemelni.
2. Az alkalmazott vascularis vizsgálómódszerek beállítása és kivitelezése a DEOEC III. sz. Belgyógyászati Klinika Cardiovascularis Részlegén történtek Dr. Soltész Pál vezetésével. Tekintettel arra, hogy a módszerek pontossága gyakorlati jártasságot igényel, a fiatal kollégáké lett a feladat gyakorlati kivitelezése. Mivel ezekben a módszerekben igen nagy az interobserver variabilitás és fontos a megfelelő reprodukciós megbízhatóság, igyekeztünk ugyanazon beteg vizsgálatához ugyanazon vizsgáló személyt megkérni.

Válaszok a bíráló kérdéseire:

1. *A microrcirculációs zavarok nem meglepőek a sclerodermás betegeknél, ugyanakkor érdekes, hogy a macrovasculáris eltérést jelző pulzushullám terjedési sebesség (PWV érték) magasabb az enyhébb lefolyású lcSSc-s betegeknél. Milyen mechanizmussal magyarázható ez a különbség?*

Az artériás stiffness (az artériák rigiditása, merevsége) vizsgálatára elfogadott módszerek eredményei közül PWV-t a nemzetközi szakmai irányelvek különösen kiemelt jelentőségű vizsgálandó paraméterként jelölik, ahol az aortában a szív generálta nyomáshullám terjedésének sebességét döntően az aortafal rugalmassága befolyásolja. Az aorta PWV bizonyítottan önálló, független előrejelzője a cardiovascularis (CV) eredetű halálzásnak, továbbá a klinikai tüneteket még nem mutató coronariasclerosis is összefügg. A másik stiffness paraméterre vonatkozóan is evidencia értékű adatok igazolják, hogy az AIx emelkedett mivolta és a klasszikus rizikófaktorok jelenléte között szoros összefüggés áll fenn, mind a tünetmentes, mind a már fennálló szív- és érrendszeri megbetegedésben szenvedők körében. Az AIx értékét az artériák rugalmassága mellett elsősorban a rezisztencia erek (kisartériák, arteriolák) aktuális perifériás vascularis rezisztenciája (TPR) határozza meg, ami kifejezetten emelkedett sclerodermás betegekben az obliteratív microvasculopathia következtében. Az FMD mellett tehát az AIx kóros volta egyértelműen összefügg az alap pathomechanizmussal.

A sclerodermában észlelhető macrovascularis abnormalitások felmérése eddig több kutatócsoport munkájában szerepelt eltérő betegszámot vizsgálva, és az eredmények során a legtöbb vizsgálatban nem volt szignifikáns különbség a macrovascularis betegségek előfordulásában, klinikai megnyilvánulásában, a ccIMT, FMD, NMD értékekben a dcSSc és lcSSc csoportok között. A legutóbbi eredmények közül Rosato és mtsai (Microvasc Res 2011, 82:410-415) 36 beteg vizsgálatán során 69%-ban észlelték a digitális artériák kóros voltát color Dopplerrel, ahol a macrovascularis károsodás korrelációt mutatott a betegség fennállási idővel (hasonlóan a saját eredményeinkhez) és a diffúz kórformára jellemző anti-topoisomerase I antitest a macrovascularis károsodás független prediktív faktorának bizonyult. Nordin és mtsai (Arthritis Rheum 2013, Aug. 15(4):R87) 111 betegek voltak

be a vizsgálatukba. A kontrollhoz képest a betegekben magasabb volt az ischaemiás szívbetegség és perifériás obliteratív érbetegség előfordulása. Az alcsoport elemzés eredményei alapján itt az anti-centromer antitest pozitív betegekben (ami a limitált formára jellemző) fordult elő több arteriosclerotikus plakk és ischaemiás artériás esemény. Ez utóbbi eredmény korrelál tulajdonképpen a saját eredményeinkkel, ami az aorta PWV szignifikánsan emelkedett értékét igazolta lcSSc-ben a dcSSc-hez képest. Ennek magyarázatára egyelőre nincs megfogható adatunk a pathomechanizmus tekintetében. Részleges magyarázat lehet, hogy vizsgálatunkban a lcSSc betegek szignifikánsan idősebbek voltak a dcSSc betegekhez képest (átlag életkor: 61.7 vs 45 év), ami már csak a kor miatt együtt járhat az előrehaladottabb atherosclerotikus folyamattal. Emellett a limitált formában hosszabb volt a betegségfennállási idő is (tekintettel a diffúz formában jelentkező korábbi, súlyosabb belső szervi manifesztációk megjelenésére és ezáltal a korábbi halálózásra), ami ugyancsak szignifikánsan korrelált a PWV-vel és befolyásolja a macrovascularis abnormalitások kialakulását.

Összességében még kevés a valódi evidence-based adat a kérdésre vonatkozóan, így további szélesebb körű vizsgálatok szükségesek.

2. Mivel magyarázza, hogy a nyelőcsövet érintő funkcionális és morfológiai eltérések gyakoribbak az lcSSc-ban, míg a GI traktus alsó szakaszának érintettsége a dcSSc formában fordul inkább elő?

Az áttekintő tanulmányok 70-90% között adják meg a GI manifesztáció előfordulását sclerodermában, ez saját eredményeink alapján 71,9%-os volt. A tanulmányok nagyobb részében nem volt szignifikáns különbség a GI traktus egyes részeinek érintettségét tekintve a limitált és diffúz betegség csoportban, de néhány kutatás gyakoribb oesophagealis érintettséget igazolt a limitált formában, saját eredményeinkhez hasonlóan. Gonzales és mtsai (J Clin Gastroenterol 2001, 32:123-127) a limitált formában jellemző anti-centromer antitest pozitivitással összefüggő szignifikáns korrelációt észleltek a nyelőcső manifesztációkban és a diffúz formára jellemző anti-Scl70 pozitív betegekben kisebb volt a nyelőcső érintettség gyakorisága és súlyossága. Szigeti és mtsai (Orv Hetil 2001, 142:671-674) a Barrett metaplasia előfordulását találták gyakoribbnak lcSSc-ben, aminek háttérében rizikófaktorként a hosszabb ideje fennálló dysphagia, alacsonyabb alsó oesophagus sphincter nyomás áll. Tulajdonképpen ezzel a két rizikófaktossal magyarázhatók a saját eredményeink is, ahol a lcSSc betegek hosszabb ideje fennálló betegséggel bírnak illetve a magasabb életkor alapján már a korrall járó magasabb reflux betegség arány is szerepet játszhat a tünetek fokozódásában. A gastrointestinalis érintettség háttérében a belek falának microcirculatio zavara, következményes simaizom atrophia, a beleket beidegző idegek károsodása, majd fibrosis kialakulása áll. A pathomechanizmus egyes lépéseiben az eddigi vizsgálatok nem igazoltak különbséget a gastrointestinalis traktusban a limitált és diffúz forma között, de a diffúz formában a korábban kialakuló kiterjedt fibrosis kifejezettebben érinti a teljes gastrointestinalis rendszert, ezáltal szignifikáns panaszokat, tüneteket és szervi eltéréseket okozva a diffúz csoportban a limitálthoz képest.

3. *Ismert, hogy a homocisztein (Hcy) és a folsav anyagcserét szabályozó metilén-tetrahidrofolát-reduktáz (MTHFR) gén változatai - az MTHFR C677T és az MTHFR A1298C - összefüggésbe hozhatóak a szív-és érrendszeri betegségekkel. Sem a homocisztein szint, sem a MTHFR C677T genotípus nem mutatott különbséget a sclerodermás és kontroll csoportokban. Nem meglepő, hogy pozitív összefüggést találtak a beteg kora és a macrovascularis betegség fennállása között. Mi lehet az oka annak, hogy a két faktor ugyan összefügg a betegség fennállási idejével, de az emelkedett Hcy szint csak a Pulmonális artériás hypertónia (PAH) gyakoriságával mutatott összefüggést?*

Az hogy sem a homocisztein szint, sem a MTHFR C677T genotípus nem mutatott különbséget a sclerodermás betegekben a kontroll csoporthoz képest azt jelezheti, hogy a SSc kialakulásának alapfolyamatában, a kezdeti eltérésekben a Hcy és annak genetikai háttere nem játszik szerepet primeren. Ezt támasztja alá Nazarinia és mtsainak (Iran Red Crescent Med J 2013, 15:29-31) eredménye, ahol 41 SSc-s betegnél a kontroll csoporthoz képest szignifikánsan alacsonyabb Hcy szintet igazoltak. Ezzel szemben Caramaschi és mtsai (Clin Rheumatol 2007, 26:902-907) 60 SSc-s betegben szignifikánsan emelkedett Hcy szintet találtak egészséges kontrollokhoz képest, ahol a Hcy koncentrációja korrelált a kapillármikroszkópos eltérések súlyosságával is. A Hcy microcirculatoria gyakorolt hatására vonatkozóan tehát nagyon kevés adat áll rendelkezésünkre SSc-ben, mindenképpen további vizsgálatok szükségesek. Mindezek mellett ugyanakkor jól ismert, hogy a hyperhomocysteinaemia a cardiovascularis, cerebrovascularis, perifériás vascularis betegségek önálló rizikótényezőjének tekinthető és valószínűleg SSc-ben a korai atherosclerotikus folyamatokban már szerepe lehet, így befolyásolhatja a macrovascularis eltérések kialakulását is. Ezt a párhuzamot mutathatja, hogy pozitív korrelációt találtunk a Hcy szint illetve macrovascularis betegségek és a betegségfennállási idő között. Arra, hogy a belső szervi manifesztációkkal összefüggésben magasabb volt a PAH aránya azokban, akiknél a Hcy szint 15 $\mu\text{mol/l}$ fölött volt, nincs egyértelmű magyarázat. Kevés esetszámról van szó, eddig az irodalomban erre vonatkozóan nem történt más vizsgálat. A PAH megjelenése SSc-ben igen jelentős túlélési tényező, kezelése csak az utóbbi években sikeres és emiatt jelenleg is a kutatások középpontjában áll, valószínűleg a kialakulásában genetikai tényezőknek is szerepe van, amelyek kutatása jelenleg van folyamatban.

4. *A 15. táblázatban bemutatott malignus daganatok előfordulása 218 SSC betegben adatai nem egyeznek a tumorok incidenciáját elemző 16. táblázat adataival. Az első táblázatban 2, a másodikban 1 emlőrák szerepel, 3 NHL, míg a továbbiakban 4 esetet elemez. Miért? Reális-e ilyen alacsony esetszámnál a 100.000 lakosra számított populációs incidenciához hasonlítani az adatokat?*

A 15. táblázatban szereplő adatok azokat a betegeinket tartalmazzák, akiknél egyáltalán szerepelt malignus daganat az anamnézisben, így tehát 2 betegünkönél fordult elő emlőtumor. Az incidencia adatok számolásánál ugyanakkor csak azokat az eseteket vettük figyelembe, ahol a daganatos betegség a szisztémás sclerosis mellett jelentkezett, így 1 emlőtumoros beteg került feltüntetésre, a másik betegnél az emlőtumor évekkal a szisztémás sclerosis kialakulása előtt alakult ki, sikeres kezelés történt, az autoimmun betegséggel nem volt már összefüggésbe hozható.

A „Malignus betegségek előfordulása szisztémás sclerosisban” cikk adatainak gyűjtése és a cikk megírása során a betegeink között 3 NHL-s beteg szerepelt, emiatt az összefoglaló táblázat és az incidencia adatok számolása ezt a három beteget tartalmazza, amin már nem akartam változtatni. Ugyanakkor a jelen munka megírásának idejére még

további egy beteg NHL-ja került diagnosztizálásra, így az ő adataival kiegészítettem a korábbi „lymphoma” cikkben szereplő táblázat adatait. Utólagosan kérek elnézést a zavaró adatokért.

Egyetértek az alacsony esetszámra vonatkozó megjegyzéssel, ténylegesen emiatt nem történt részletes statisztikai elemzés, de a jobb átlátás, összehasonlítás céljából elvégeztük az incidencia számolását a populációs incidenciával való összehasonlításhoz.

Végezetül még egyszer köszönöm Dr. Berki Tímea méltató szavait és azt, hogy a doktori cím odaítélését javasolja.

Debrecen, 2013. szeptember 24.

Szűcs Gabriella