

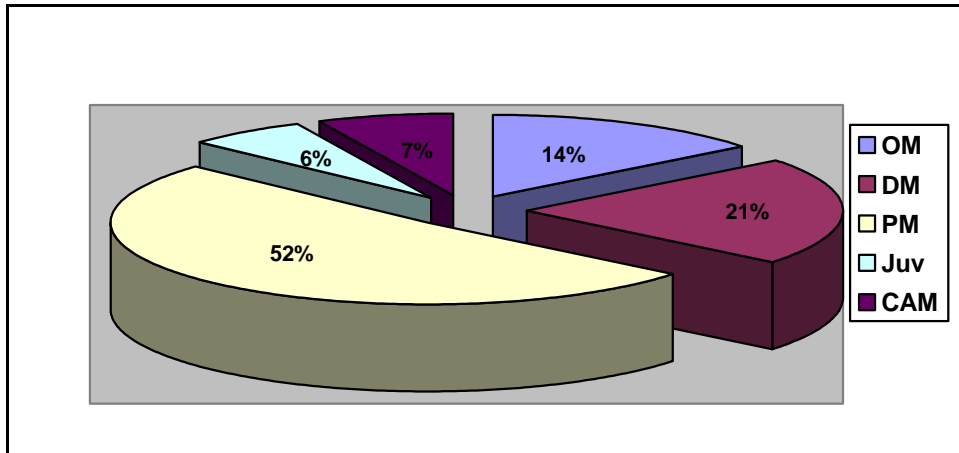
Az idiopathiás inflammatorikus myopathiák (IIM) szisztémás autoimmun betegségek, jellegzetességük a harántcsíkolt izomzat immunmediált gyulladása, amely progresszív izomgyengeséghez vezet. A legtöbb autoimmun kórkép esetén erős genetikai rizikófaktor a különböző MHC-gének jelenléte. Célkitűzésünk az volt, hogy megvizsgáljuk, hogy milyen HLA-allélek mutathatnak összefüggést a betegséggel. Bohan és Peter kritériumok alapján diagnosztizált 145 beteg és 54 önkéntes kontroll HLA-DRB1, DQA1, DQB1 haplotípusát határoztuk meg.

A HLA-DRB1, DQA1, DQB1 antigének különböző alléljeit szekvenciaspecifikus primerek segítségével polimeráz láncreakcióval határoztuk meg.

A betegeket különböző klinikopathológiai alcsoportok szerint csoportosítottuk. Elemeztük, hogy a súlyos szövödményekért felelős tünetek (arthralgia/arthritis, Raynaud-phenomenon, szájszárazság, dysphagia, szívizomérintettség, légzőizom érintettség, interstitialis tüdőbetegség) milyen gyakorisággal fordulnak elő, hiszen ezek gyakran előrevetítik a prognózist. Elkülönítettük a betegeket az alkalmazott terápia szerint csak glükokortikoid, illetve egyéb immunszuppresszióra szoruló alcsoportra. Vizsgáltuk a különböző autoantitestek (DNS, Sm, RNP, SS-A, SS-B, Jo-1, Scl-70, PM/Scl, Ku, PL-7, PL-12, Mi2) jelenlétét vagy hiányát. A prognózist előremutató faktor lehet, hogy milyen a kórlefolyás, ezért felosztottuk mono-, polifázisos és krónikus lefolyásúra a teljes betegcsoportot. Ezeket a csoportosításokat használva igyekeztünk a különböző MHC- asszociációk megjelenését leírni.

Olyan gének után kutattunk, melyek dominánsak egy-egy alcsoportban, esetleg utalhatnak a rosszabb prognózisra, rizikófaktor szerepük kimondható.

A vizsgált 145 páciensünkénél az átlagos kormegoszlás 41,55 év. A nők és férfiak megoszlása 4 : 1 arányt mutatott. A különböző klinikopathológiai alcsoportok eltérő gyakorisággal fordulnak elő. A betegek fele (50%) polymyositises (PM), 21%-uk dermatomyositises (DM), 14% volt az más autoimmun megbetegedéssel társult forma, overlap myositis (OM). Egyre gyakoribb a tumorhoz társult forma (CAM) megjelenése. A 1. ábra szemlélteti az összes alcsoport százalékos megoszlását. Az 1.-es ábrán is látszik, hogy a juvenilis (JUV) forma a legritkébb. Betegpopulációnk tehát az irodalmi megoszlásokat mutatja, ami a választott betegcsoport jó reprezentáltságára utal.

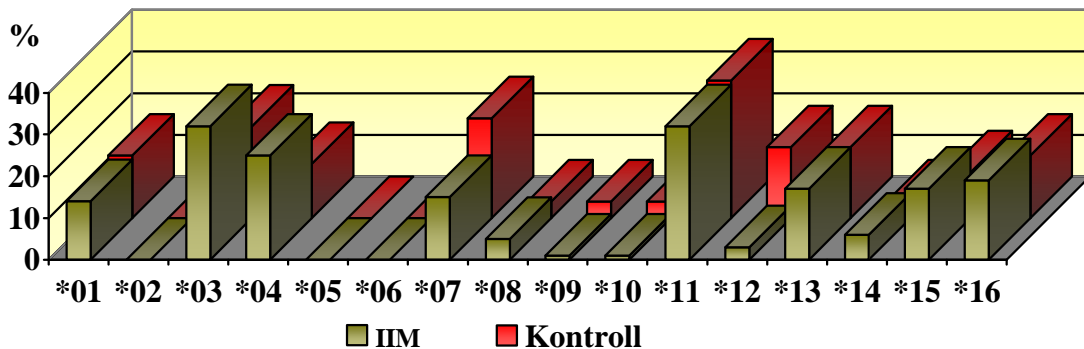


1. ábra IIM alcsoportok százalékos megoszlása

Genetikai elemzés

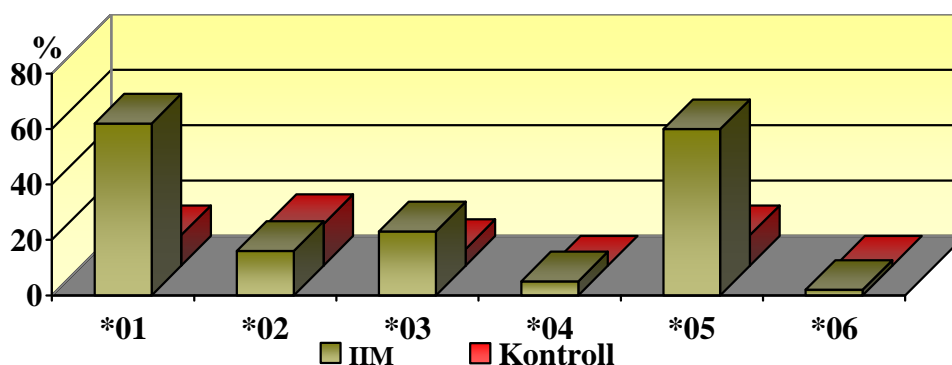
Összes beteg és kontroll

Elsőként igyekeztünk egy átfogó képet kapni a betegeknél előforduló összes allél relatív gyakoriságáról, majd összehasonlítottuk a kontrollcsoportnál talált gyakoriságokkal. A betegeknél talált allélok gyakoriságát megvizsgáltuk a kontrollcsoportnál is.



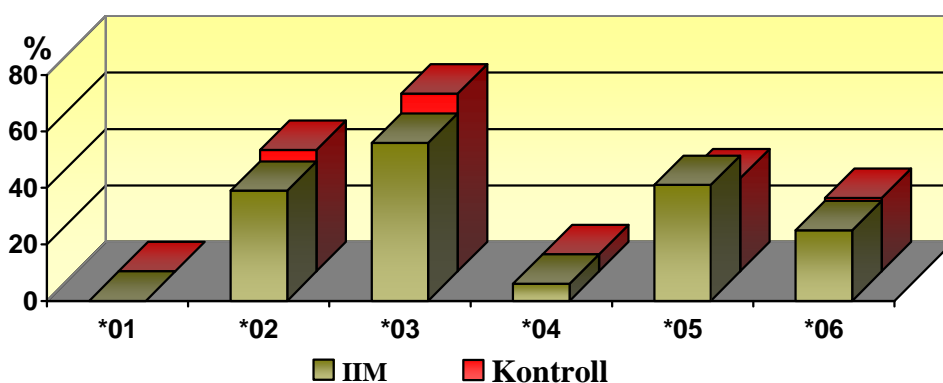
2. ábra HLA-DRB1 allélek gyakorisága

A HLA DRB1 (2. ábra) locust vizsgálva a *03 és a *11 allélokat találtuk dominánsnak: 46 beteg volt ilyen genotípusú a 145 beteg közül, ez 32 %-ot jelent. Említésre méltó még a *04-es allél 25 %-os gyakorisága. A többi talált allél (*01, *07, *08, *09, *10, *12, *13, *14, *15, *16) gyakoriságát alacsonynak találtuk a betegcsoportban, mind 20 % alatt voltak. A kontroll csoportban a DRB1 *03, *07, *11 allélok adták a legmagasabb gyakoriságot; 22, 24 és 33 %-ot kaptunk. A betegekből kiemelkedő *04 allél a kontrollcsoportban 13% gyakoriságú volt.



3. ábra HLA-DQA1 allélek gyakorisága

A HLA DQA1 (3. ábra) kiemelkedő genotípusos sajátságokat mutatott. Mind a *01, mind a *05 allélok erős dominanciáját kaptuk, az előbbi 62 %-os és az utóbbi 59 %-os gyakoriságú volt. Ezeken kívül a *02, *03, *04, *06 allélok fordultak elő, de mind 15 % alatti gyakoriságot mutattak. A kontroll csoportban a HLA DQA1 gének közül a kontrollcsoportban a *02 allél mutatta a legnagyobb, 15 %-os gyakoriságot. Ennél alacsonyabb volt a *01 és *05 gyakorisága, ami 11%-os volt.



4. ábra HLA- DQB1 allélek gyakorisága

A HLA DQB1 (4. ábra) génkomplexnél a *02, *03, *04, *05, *06 allélek fordultak elő. A *03 allél 56 %-os erős dominanciája érvényesül. Említésre méltó a gyakorisága *02 és *05 alléloknak, amelyek 39 és 41 %-ot mutattak. A kontroll populációt szemlélve a HLA DQB1 esetén a vizsgált gének nagyobb előfordulását látjuk, *02 allél 43 %-os, *03 allél 63 %-os, *05 allél 33 %-os, *06 allél 26 %-os előfordulást mutatott.

Összehasonlítottuk a beteg és a kontrollcsoportban az előfordulási gyakoriságokat. A 15 %-nál gyakoribb allélelőfordulásokat vizsgálva, közel azonos számokat kaptunk a HLA DRB1 *01, *11, *07, *13, *15, *16 alléloknál. A kontrollcsoportnál talált magas előfordulási arányok, mint a DRB1*11 általános populációs gyakoriságra mutatnak rá, ugyanazt az allélelőfordulást (30%) kaptuk a betegcsoporton is. A HLA DQA1 genotípusnál látható a kü-

lönbség: a kontrollcsoport 11%-a *01 és/vagy *05 genotípusú, a betegcsoportban ugyanezek az allélok 60%-os gyakoriságot mutattak. A HLA DQB1*05 genotípust emelném ki rizikó szempontjából, elsősorban ebben az esetben találtunk kiemelkedő asszociációt a betegcsoportban. Gyakori volt a DQB1*02 (40%) és a *03 allél (60%). Ezeknél az alléleknél közel hasonló eredményt kaptunk az egészséges csoportban. Csak azon alléleknek lehet rizikós szerepe, ami nem mutat magas populációs gyakoriságot, és korrelál ezen ritka betegség előfordulásával.

Ezen eredmények alapján kiemeltük a dominánsan előforduló allélokat és csak ezeket vizsgáltuk a következő részcsoportokban. Mivel például a különböző autoantitestek pozitívítása alapján kapott csoportokban kevés betegszámmal dolgozhattunk, itt nem volt értelme minden allélgyakoriságot külön elemezni. **A továbbiakban HLA DRB1 *03 *04, DQA1*01 *05, DQB1*02 *03 és *05 allél jellemző társulását vizsgáltuk a betegek kisebb csoportjaiban. Bizonyos alcsoportokban egyéb, ott leggyakoribb allélok is bekerültek a vizsgálatba.**

Klinikopathológiai alcsoportok

	DM	PM	OM	Juv	CAM	Kontroll
DRB1						
*04	12/31 (39 %)	15/74 (20 %)	5/21 (24 %)	3/9 (33 %)	3/10(30%)	7/54 (13 %)
*03	12/31 (39 %)	18/74 (24 %)	8/21 (38 %)	6/9 (67 %)	2/10(20%)	12/54 (22 %)
*11	8/31 (26 %)	29/74 (39 %)	6/21 (29 %)	1/9 (11 %)	3/10(30%)	18/54 (33 %)

1 táblázat DRB1 allélok gyakorisága klinikopathológiai alcsoportokban

A HLA DRB1 allélokat vizsgáltuk (1. táblázat) a különböző klinikopathológiai alcsoportokban, hogy melyik dominanciája érvényesül a kontrollcsoportnál talált gyakorisághoz viszonyítva. A DM-es betegek 39%-a hordozta a *04 és/vagy a *03-as allélt. Ez duplája volt a kontrollcsoportban talált gyakoriságnak. A PM esetén nem találtunk ilyen erős asszociációt, a betegeknek csak pár %-kal kaptunk magasabb gyakoriságot a vizsgált *03, *04, *11 allélokból. Az OM-esek között a *03 allél jelenléte kiemelkedő. Több autoimmun kórkép esetén megállapították már rizikós szerepét a *03 allélnak, a számok a vizsgált magyar betegcsoportnál is erre

mutattnak rá. Overlap syndomás betegekben pedig több autoimmun folyamat zajlik párhuzamosan a szervezetben. Ezen betegekben jelen lehetnek a társuló betegségekre jellemző genotípusok is. A *juvenilis* myositis már egy viszonylag ritkább betegségformát takar. Jelen vizsgálat 9 beteget követett, melyből 6 személy *03, és 3 fő pedig *04-es allélt hordozott. Érdekes, hogy a kontrollcsoportban gyakoribb *11 allélt csak 1 fő genotípusa tartalmazta.

	DM	PM	OM	Juv	CAM	Kontroll
DQA1						
*01/*05	10/28 (36 %)	14/59 (24 %)	4/17 (24 %)	4/8 (50%)	1/9 (11 %)	0/54
*01	19/28 (68 %)	36/59 (61 %)	11/17 (65 %)	5/8 (63 %)	4/9 (44 %)	6/54 (11 %)
*05	18/28 (64 %)	35/59 (59 %)	9/17 (53 %)	6/8 (75%)	4/9 (44 %)	6/54 (11 %)

2. táblázat DQA1 allélok gyakorisága klinikopathológiai alcsoportokban

A HLA DQA1 *01 és *05 allélok reprezentáltságát kiemelten megtekinthetjük a különböző alcsoportokban (2.táblázat). A DM-es betegeknel az előző vizsgált génhez hasonlóan magas gyakoriságot találtunk. A kontroll csoport 11%-a hordozta a vizsgált allélokat, míg a betegek 68%-a *01, és 64%-a *05 genotípusú. A PM-esek közel 60%-a hordozta a vizsgált allélokat. Az *overlap* myositisek a PM-es alcsoporthoz hasonló eredményeket adtak. A *juvenilis* forma ismét magas allélelőfordulást mutatott: 8 betegből 6 fő volt *05, illetve 5 fő *01 genotípusú. A juvenilis myositisek fele hordozta mindkét lókuszon a vizsgált allélok valamelyikét (tehát az anyai és az apai ágról is feltételezhetően rizikó faktor szerepű gént kapott). A daganattal társult (CAM) betegcsoportban 9 betegből 4 volt *01 és/vagy *05 genotípusú, ez jelentősen alacsonyabb előfordulást mutatott a többi betegcsoporthoz képest.

	DM	PM	OM	Juv	CAM	Kontroll
DQB1						
*02	13/31 (42 %)	20/74 (27 %)	12/21 (57 %)	7/9(78 %)	4/10(40%)	23/54 (43 %)
*03	18/31 (58 %)	44/74 (59 %)	10/21 (48 %)	2/9 (22 %)	7/10(70%)	34/54 (63 %)
*05	11/31 (35 %)	28/74 (38 %)	9/21 (43 %)	5/9 (56 %)	3/10(30%)	18/54 (33 %)

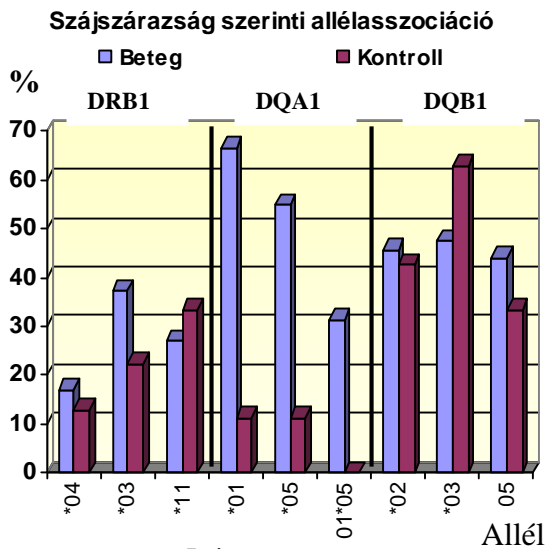
3. táblázat DQB1 allélok gyakorisága klinikopathológiai alcsoportokban

A HLA DQB1 géneknél a *02, *03 és a *05 allélokot vizsgáltuk (3. táblázat). A DM-es betegek esetében a kontrollokhoz közel azonos előfordulási gyakoriságokat találtunk. PM-es páciensekben a *05 allél dominanciáját látjuk. A kontrollok *02 gént hordozó csoportja nagyobb volt, mint a PM-es betegekben vizsgált hasonló allélelőfordulás, míg a OM és juvenilis myositises betegek gyakrabban hordozták ezt az allélt. Az OM-es betegek 57% -a bizonyult *02 és 43% *05 genotípusúnak, mely értékek az egészséges populációban lévő előfordulásnál magasabbak. A juvenilis formát nézve azt tapasztaltuk, hogy a *02 és *05 allélok gyakorisága jóval magasabb, mint a kontrollcsoportban, illetve a *03 allél előfordulás kisebb a betegek körében. Ezt az allélt a kontrollcsoportban 63% előfordulásúnak találtuk. A CAM-es betegekben eddig a DRB1 és DQA1 géneknél is alacsonyabb előfordulást találtunk a többi alcsoporthoz képest.

Általánosságban kiemelhető a HLA DQA1 *01 és *05 allélok rizikófaktor szerepe. Érdekes, hogy a juvenilis myositis milyen magas előfordulási százalékokat mutatott DRB1*03, DQA1*01 és *05, DQB1*02 és *05 allélok tekintetében.

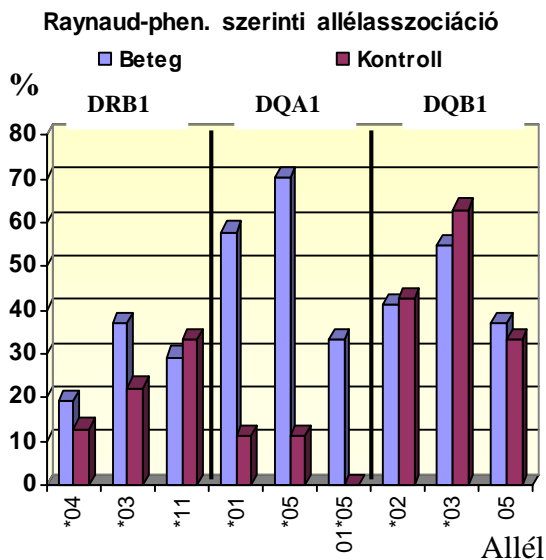
Tünetek

A számos DM és PM esetén jelentkező tünet közül olyanokat igyekeztünk kiválasztani, amelyek gyakrabban fordulnak elő (szájszárazság, Raynaud-phenomenom, arthritis, disphagia), illetve prognosztikai jelentőségük van (interstitialis tüdőbetegség = ILD, légzőizom illetve szívizomérintettség).



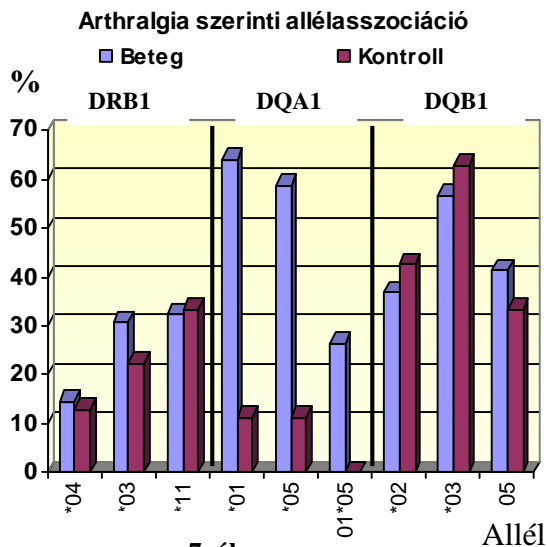
5. ábra

A betegek között 59-ben jelentkezett a **szájszárazság** (5. ábra). A kontrollhoz képest kiemelkedően magas volt a DRB1 *03 allél 37%-os előfordulása. Közel hatszoros és ötszörös volt a DQA1*01 és *05 allél előfordulása a kontrollhoz képest. A kontrollok 62%-a DQB1*03 genotípusú volt, ami általános populációs gyakoriságra utal.



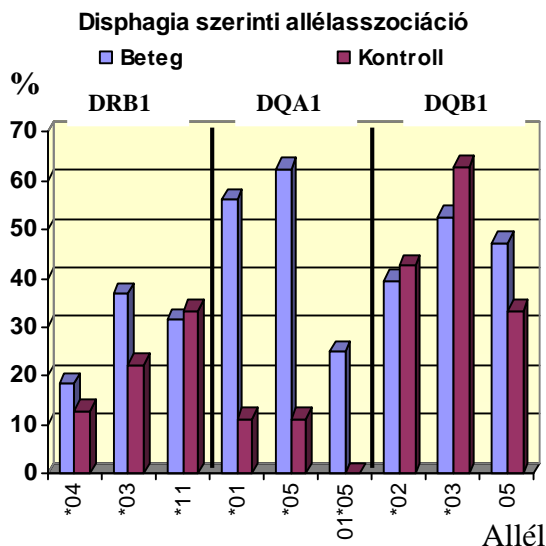
6. ábra

A vizsgálat során 73 betegben jelentkezett **Raynaud-phenomenon** (6. ábra). Alacsony kontroll allélgyakoriság mellett a DRB1*03 37%, a DQA1*01 58% és *05 allél 70%-os előfordulást mutatott. Magas volt még a DQB1*02 *03 *05 előfordulása is, viszont ezen előfordulások közel hasonlóak voltak a kontrollcsoportnál talált értékekkel.



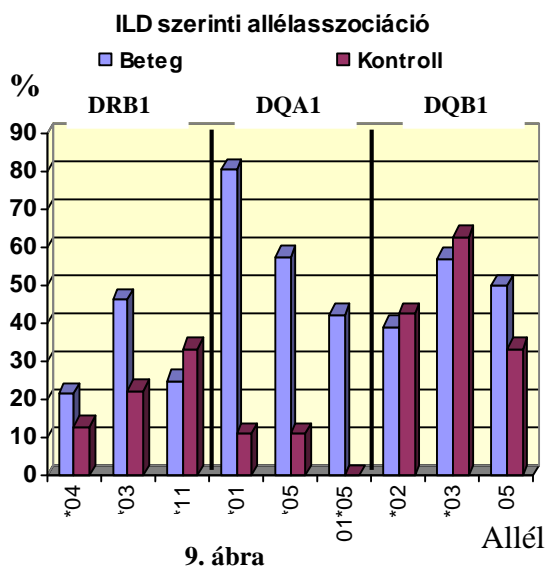
7. ábra

A 145 betegben 111 esetben volt jele *arthralgia*-nak (7. ábra). Az érintettek között 30% volt DRB1*03 genotípusú, ami a kontroll érintettsége felett volt. A DQA1*01 allél 64%, a *05 allél 59%-os előfordulást mutatott. A DQB1-nél a *05 allél gyakorisága volt magasabb, mint a kontrollcsoportnál talált előfordulás.



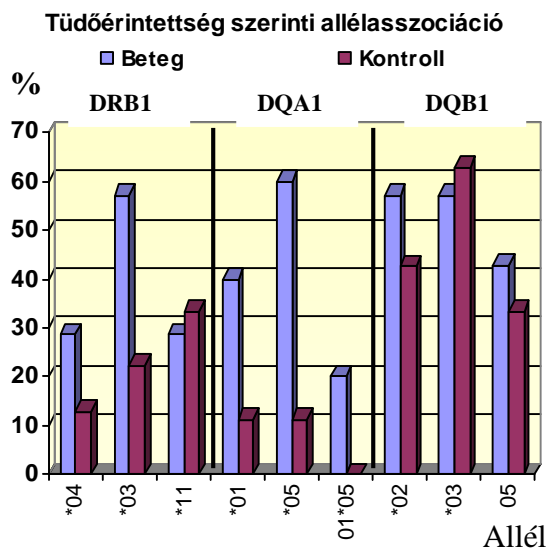
8. ábra

38 beteg tapasztalt igazolódott *dysphagia* (8. ábra), ezek közül 37% volt DRB1*03 genotípusú. Kiemelendő, hogy a kontrolloknál kapott százalékokhoz képest a DQA1 *01 allél 56%-os, a *05 allél 63%-os előfordulást mutatott ezen betegcsoportban. A DQB1*05 allél 47%-nál fordult elő.



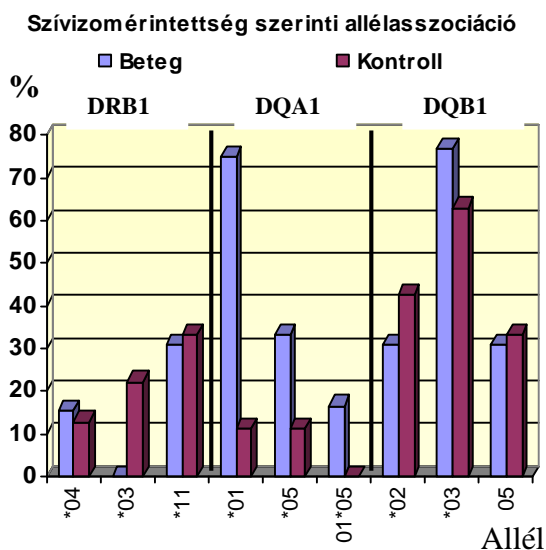
9. ábra

28 betegnél találtunk myositishez társult *interstitialis tüdőbetegséget* (ILD) (9. ábra). A DRB1*03 allélt 13 fő, a DQA1*01 allélt 21, a *05 allélt 15 fő hordozta. Továbbá 11 beteg DQA1* 01/*05 (anyai és apai locusok) genotípusú volt. A kontrollhoz képest magasabb %-os értéket adott a DQB1*05 allél előfordulása, 14 fő hordozta ezt a gént.



10. ábra

Hét betegen volt megfigyelhető a *légző izomérintettség* (10. ábra), 4 fő hordozta DRB1*03 allélt. A DQB1*02 és *03 genotípust is 4 beteg mutatta, de a *03 allél esetén ez a kontroll előfordulási százalékánál alacsonyabb volt. Továbbá 5 betegen DQA1 *01 allélt 2 fő és a *05 allélt 3 fő hordozta.



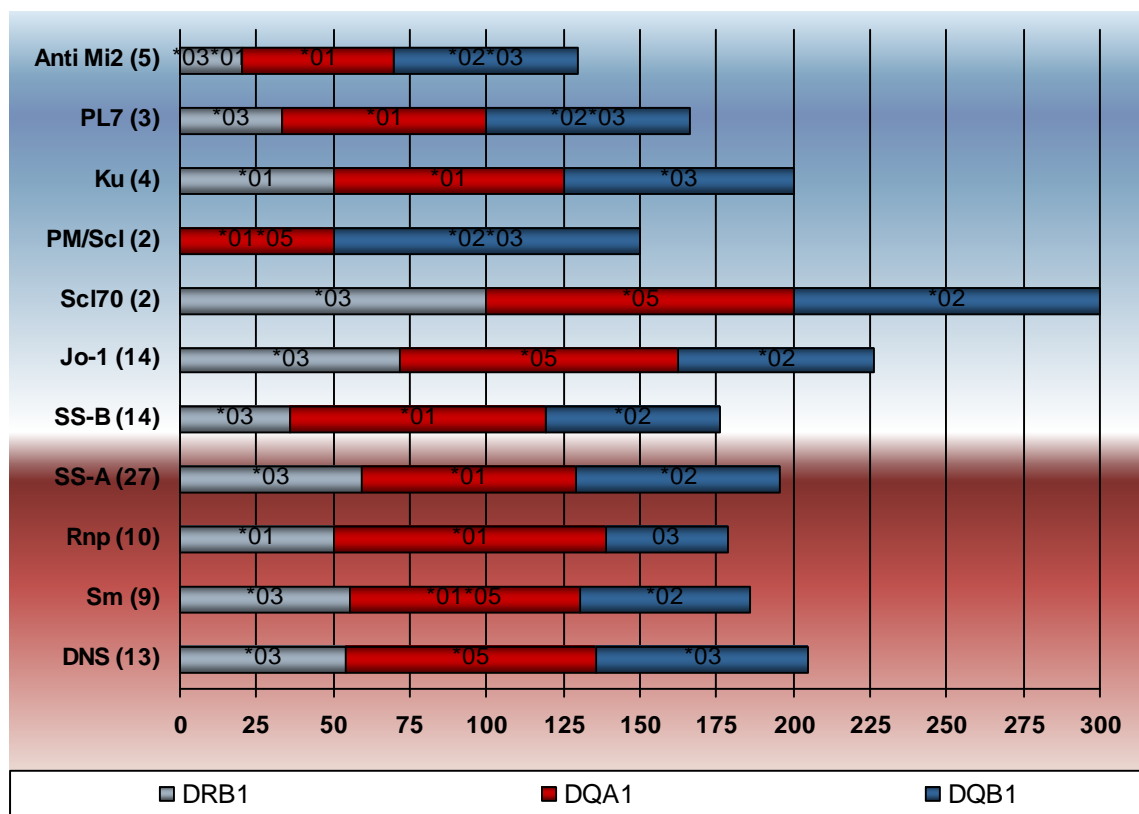
11. ábra

A myositis 13 betegen társult *szívizomérintettség*gel (11. ábra). Nem találtunk közöttük DRB1*03 genotípusút. Eddigi tendenciától eltérően DQA1 *05 allélt 33%-uk hordozta. Itt is érvényesült a DQA1*01 75%-os dominanciája. A betegcsoport 77%-a, míg a kontrollok 63%-a volt DQB1 *03genotípusú.

Összességében a HLA DRB1 *03 és a DQA1 *01 és *05 allélok gyakoriságát emelném ki, amelyek szerepe a betegség etiológiájában valószínűsíthető. Figyelemre méltóan magas előfordulást találtunk a DQA1 *01/*05 (az anyai és az apai locusok társulásából kialakult) allélok esetén: a különböző tünetekkel társulva 20-30%-os előfordulás volt a jellemző. A szívizomérintettséggel társult esetekben ugyanezen allél 16%, míg az intersticiális tüdőbetegséggel társult esetben 42% volt az előfordulása. A DQB1 *03 allél előfordulási gyakorisága, ami a vizsgált tünetekkel társult csoportoknál magas volt – a kontrollcsoport százalékos előfordulási gyakoriságát nem haladta meg –, általános populációs érintettségére utalása nem zárható ki.

Autoantitestek

Az Mi-2, a PL7, a PL12, a Ku, a PM/Sci, az Sci70, Jo-1, SS-B, SS-A, RNP, Sm, DNS típusú antitestek jelenlétét tanulmányoztuk a betegcsoporton és a kiválasztott allélok előfordulási gyakoriságát vizsgáltuk. Mivel a különböző antitest pozitivitás kis betegszámú csoportot érint, célszerűnek látszott az eddig gyakori allélok kiválasztása: így a DRB1 *03, a DQA1 *01 és *05 és a DQB1 *02 és *03 allélok láthatók a 12. ábrán.



12. ábra a gyakoribb allélok társulása az autoantitest pozitívításokkal

- *Mi-2* autoantitest pozitívítást 5 betegben találtunk, 45 fő vizsgálata során. A DRB1 *03 és a *01 allélt 1fő, míg a DQA1 *01 allélt 2 fő hordozta. 3 beteg volt DQB1*02 és/vagy *03 genotípusú.
- *PL7* antitestet 3 betegben találtunk. Összesen 44 betegben lett meghatározva. A DRB1*03 allélt 1fő, a DQA1*01 allélt 2fő, a DQB1*02 és a *03 allélt is 2 fő hordozta.
- *PL12* antitest szűrés 44 fő esetében történt, ami nem mutatott pozitívítást.
- *Ku* antitest 4 betegben volt kimutatható a vizsgált 38 esetben. 1 fő volt DRB1*03, 2 beteg DQA1*01 és 2 beteg DQB1*02 és *03 genotípusú.

- *PM/Scl* antitestet 2 betegben mutattak ki 39 vizsgálati minta közül. Nem volt DRB1 genotípusú beteg. 1 fő volt DQA1 *01 és 1 fő *05 genotípusú, és mindkettő hordozta a DQB1*02 és a *03-a allélokat.

Az alábbi(*Scl-70*, *Jo-1*, *SS-B*, *SS-A*, *RNP*, *Sm*, *DNS*) antitesteket a teljes betegcsoportban vizsgáltuk, így gyakoriságuk a 145 betegszámhoz viszonyítható

- *Scl-70* pozitivitást 2 betegben mutattak ki. Mind a két beteg DRB1*03, DQA1*05 és DQB1*02 genotípusú volt.
- *Jo-1* antitest 14 betegben társult a myositishoz. 10 beteg volt DRB1*03 genotípusú. A DQA1*01 allélt 8 és a *05 allélt 10 fő hordozta. 7 beteg esetén a DQA1 *01 és *05 allélok az anyai és az apai locusokon társultak.
- *SS-B* antitest 14 betegben volt kimutatható. 5 fő volt DRB1*03, 10 fő DQA1*01 és 8 beteg DQB1*02 genotípusú.
- *SS-A* pozitivitást 27 betegben mutattak ki. 16 beteg hordozta a DRB1*02 gént, 14 fő a DQA1*01 gént és 18 fő a DQB1*02 gént.
- *RNP* antitest pozitivitást 10 betegben találtunk. 5 fő volt DRB1*01, 8 fő volt DQA1*01 és 8 beteg DQB1*05, 4 beteg DQB1*03 genotípusú.
- *Sm* antitestet 9 betegben mutattak ki. 5 beteg volt DRB1*03 genotípusú. A DQA1* 01 és a *05 gént is 5 beteg hordozta. A DQB1*02 gén 5 betegnél volt kimutatható.
- *DNS ellenes* antitestet 13 betegben mutattak ki. 7 beteg volt DRB1*03, továbbá 9 fő volt DQA1*05 és DQB1*03 genotípusú. A DQB1*02 allélt pedig 8 beteg hordozta.

Terápia

Vizsgálatunkban a betegeket két részre osztottuk az alapján, hogy csak glükokortikoid, vagy egyéb immunszuppresszív terápiában részesültek. Csak steroidot kapott 83 beteg, és egyéb immunszuppresszióra szorultak 62 beteg. Így felosztva néztük meg az allélelőfordulások különbségeit a kontrollcsoporttal is összehasonlítva (4. táblázat)

A leggyakoribb allélokat választottuk ki: a DRB1*03 és *01, a DQA1*01 és a *05, a

	Csak steroid	egyéb immunsupr	Kontroll
DQB1			
*03	21/83 (25 %)	26/62 (42 %)	34/54 (63 %)
*01	11/83 (13 %)	9/62 (15 %)	8/54 (15 %)
DQA1			
*01	41/67 (61 %)	34/54 (63 %)	6/54 (11 %)
*05	36/67 (54 %)	36/54 (67 %)	6/54 (11 %)
DQB1			
*02	25/83 (30 %)	32/62 (52 %)	23/54 (42,6%)
*03	54/83 (65 %)	27/62 (44 %)	34/54 (63 %)

4. táblázat allélgyakoriságok a terápiás különbség szerinti alcsoportokban

DQB1*02 és a *03 géneket. Szinte végig alacsonyabbak az allélelőfordulási gyakoriságok a csak glükokortikoidot kapott csoportban. A terápiára való reagálás bizonyos szempontból prognosztikai tényezőnek is tekinthető, így ezek az allél-gyakoriságok is a rosszabb prognózis irányába mutatnak.

A DQA1*01 és a *05 allélt emelhető ki, amelyek egyértelmű, myositis asszociációt mutató alléloknak mondhatók, hiszen a kontroll csoportnál talált 11%-os gyakorisághoz képest, a csak glükokortikoid terápiában részesülteknél 54-61%, míg az egyéb immunsuppresszióra szorulóknál 62-66%-os volt ezen gének előfordulása. A DRB1 és a DQB1 alléloknál a magas kontroll előfordulás miatt a terápiás alcsoportoknál nem vonható le érdemi, illetve egyértelmű következtetés.

Kórlefolyás

Alapvetően 3 kórlefolyási formát különíthetünk el. A monofázisos lefolyás azt jelenti, hogy a betegség egy viszonylag rövid időtartamon belül elmúlik, és nem alakul ki újra. Abban az esetben, ha a betegség ciklusos (nyugalmi és tünetes periódusok követeik egymást), akkor polifázisos lefolyásról beszélünk. Ilyen esetekben gyakran terápiamódosításra szorulunk és a prognózis, a túlélési életminőség is rosszabb. Krónikus betegséglefolyásról akkor beszélünk, ha diagnosztizálás után állandó tünetes állapot áll fenn.

Klinikai megfigyelések szerint a polifázisos illetve a krónikus lefolyás esetén gyakrabban szorulnak a betegek glükokortikoid melletti egyéb immunsuppresszióra.

A 3 klinikai kórlefolyás szerinti alcsoport allélelőfordulását hasonlítottuk össze a kontrollcsoportnál tapasztaltakkal.

Részletesen vizsgáltuk a DRB1*03 és *01, a DQA1*01 és *05, a DQB1*02 és *03 allélokot.

	Monofázisos	Polifázisos	Krónikus	Kontroll
DRB1				
*03	23/80 (29 %)	18/54 (33 %)	4/11 (36 %)	34/54 (63 %)
*01	10/80 (13 %)	7/54 (13 %)	2/11 (18 %)	8/54 (15 %)
DQA1				
*01	43/62 (69 %)	27/50 (54 %)	4/9 (44 %)	6/54 (11 %)
*05	32/62 (52 %)	33/50 (66 %)	6/9 (67 %)	6/54 (11 %)
DQB1				
*02	26/80 (33 %)	25/54 (46 %)	5/11 (45 %)	23/54 (43 %)
*03	47/80 (59 %)	28/54 (52 %)	6/11 (55 %)	34/54 (63 %)

5. tábl.allélgyakoriságok a kórlefolyás szerinti különbségek alapján

Kiemelkedően magas értékeket kaptunk a DQA1 *01 és a *05 allélok esetén. kapott allélelőfordulásokat a kontrollhoz képest (5 táblázat). A prognosztikailag súlyosabb lefolyási formákban a *01 allél csökkenő, (69-54-44 %), míg a *05 allélnál növekvő (51-66-66%) előfordulási tendenciát mutatott polifázisos és krónikus lefolyású myositisek körében. A DQB1*02 allélnél a monofázisos csoportban 32%, a polifázisos és krónikus esetekben 46-45 %-os volt az előfordulás. Ez az érték közel megegyezett a kontrollcsoportnál tapasztaltakkal. A DQB1 *03 allélt vizsgálva a kontrollcsoportban 63%-os gyakoriságot kaptunk. A betegek között kisebb volt az előfordulása az előbbi allélnek: 59% monofázisos, 52% polifázisos és 54% krónikus lefolyást mutatott. A DRB1*03 allél esetén is növekvő százalékokat látunk a súlyosabb lefolyású csoportokban (29-33-36%). A kontrollhoz viszonyítva (63%), ezen előfordulási százalékok fele akkorák a különböző kórlefordulású alcsoportokban, így nem bizonyítja a DQB1*02 allél betegsége befolyásoló szerepét. A DRB1*01 allél esetén találtuk a legalacsonyabb előfordulási százalékokat: monofázisos forma 12%, a polifázisos 13%, a krónikus 18%-os előfordulást mutatott, míg a kontrollcsoportban közel hasonló 15% hordozta ezt az allélt.

Felvethető, hogy bizonyos allélok prognosztikailag előnyösebb kórformát alakítanak ki, míg más allélok rizikófaktor szerepe az erősebb.

Bohan és Peter kritériumok alapján diagnosztizált 145 beteg és 54 önkéntes kontroll HLA-DRB1, DQA1, DQB1 haplotípusát határoztuk meg. A betegek fele (50 %) polymyositises, 21%-uk dermatomyositises, 14% volt az egyéb autoimmun megbetegedéssel társult forma. A nők és férfiak megoszlása 4:1 arányt mutatott a vizsgált betegek között. Az átlagos kormegoszlás 41,55 év volt.

Az elemzés során 15 %-nál gyakoribb allélelőfordulásokat vizsgálva, közel azonos számokat kaptunk a HLA DRB1 *01, *11, *07, *13, *15, *16 alléloknál. A kontrollcsoportnál talált magas előfordulási arányok, mint a DRB1*11 általános populációs gyakoriságra mutatnak rá, ugyanazt az allélelőfordulást (30%) kaptuk a betegcsoporton is. A HLA DQA1 genotípusnál látható a különbség: a kontrollcsoport 11%-a *01 és/vagy *05 genotípusú, a betegcsoportban ugyanezek az allélok 60%-os gyakoriságot mutattak. A HLA DQB1*05 genotípust emelhető ki rizikó szempontjából, elsősorban ebben az esetben találtunk kiemelkedő asszociációt a betegcsoportban. Gyakori volt a DQB1*02 (40%) és a *03 allél (60%). Ezen eredmények alapján kiemeltük a dominánsan előforduló allélokat – HLA DRB1*03 *04, DQA1*01 *05, és a DQB1*02 *03 *05- és csak ezeket vizsgáltuk a következő rész csoportokban.

A DM ill PM –es betegcsoportot összehasonlítva az allélek érintettsége gyakoribb volt DM-es betegekben. A JDM-es alcsoportban magas előfordulási arányt mutatott a DRB1*03, DQA1*01 és *05, a DQB1*02 és *05 allélok jelenléte.

Ha a tüneteket vesszük figyelembe, ahol pl. a szívizomérntettség egy komoly visszafordíthatatlan károsodás, ami szerencsére a betegek kis százalékát érinti. Ebben az alcsoportban 13 beteget regisztráltunk, és eltérő génelőfordulást kaptunk, mint a többi IIM-es csoportban: alacsonyabb volt a DRB1*04, *03 és *11, a DQA1*05 és a DQB1*02 és *05 allélok reprezentált-sága. Szívizomérntettség esetén a betegek nem hordozták a DRB1*03 allélt, mint már korábban igazolt myositis rizikófaktor-szerepű gént. Figyelemre méltóan magas előfordulást találunk a DQA1 *01/*05 (az anyai és az apai locusok társulásából kialakult) allélok esetén: a különböző tünetekkel társulva 20-30%-os előfordulás volt a jellemző. A szívizomérntettséggel társult esetekben ugyanezen allél 16%, míg az interstitialis tüdőbetegséggel társult esetben 42% volt az előfordulása.

A vizsgált csoportban az Scl70 pozitivitást mutató mindkét beteg DRB1*03, DQA1*05 és DQB1*02 genotípusú volt. A PM/Scl antitest mindkét betegnél DQB1*02/*03 allélasszociációt mutatott. A Jo-1 antitest pozitívknál a DQA1*05 allél, míg az SS-A, SS-B, Rnp antitest jelenlétekor a DQA1*01 allél dominanciáját tapasztaltuk. Feltűnően alacsony volt a talált 5 Ku antitestet hordozó csoportban a DRB1*03 haplotípus jelenléte.

Az elemzés során két részre osztott terápia szerinti csoportban 83 beteg kapott kortikoszteroid, és 62 fő pedig egyéb immunszuppresszív terápiát. A csak glükokortikoidot kapott betegekben a vizsgált allélok gyakorisága több mint 10%-kal volt alacsonyabb a DRB1*03, DQA1*05 és DQB1*02 gének esetén, mint az egyéb immunszuppresszióra szoruló csoportban. A prognózis rosszabb lehet azokban az esetekben, ahol a betegek csak mások illetve harmad vonalbeli terápiára reagálnak. A kórlefolyás szerinti súlyosabb illetve komplikáltabb esetekben a rizikófaktorgyanús gének előfordulása gyakoribb volt: DRB1*03 a DQA1*01 és *05, a DQB1*02, mint monofázisos kórlefolyású esetekben. Kiemelkedően magas allélelőfordulást tapasztaltunk DQA1*05 allél esetén a kontrollcsoporthoz viszonyítva: 66%-os előfordulást polifázisos, 67%-ot a krónikus lefolyást mutató esetekben.

Vizsgálatunk alapján egyértelműnek látszik a HLA DQA1*01 és *05 alléloknak a rizikófaktor szerepe. Továbbá feltételezhető a HLA DRB1*03 és a DQB1*02 allélok betegségben játszott meghatározó szerepe is.