

dc_487_12

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

MTA DOKTORI ÉRTEKEZÉS

DR. SZŰCS GABRIELLA



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

Debrecen, 2012

TARTALOMJEGYZÉK

Rövidítések jegyzéke	3
1. Bevezetés	6
1.1. A szisztémás sclerosisról röviden	6
1.2. A szisztémás sclerosis mint vascularis betegség	7
1.3. Szervi manifesztációk szisztémás sclerosisban	9
1.4. Társbetegségek szisztémás sclerosisban	11
2. Célkitűzések	13
3. Betegek, módszerek	18
3.1. Az egyes vizsgálati csoportokba bevont betegek	18
3.2. Az endothel funkció vizsgálata	21
3.3. Az artéria carotis communis intima-media vastagságának vizsgálata	22
3.4. Az augmentációs index és a pulzushullám sebesség meghatározása	22
3.5. CRP, lipid paraméterek, plasma Hcy szint és vWFAg meghatározás	23
3.6. Immunszerológiai paraméterek meghatározása	24
3.7. Genetikai vizsgálatok	24
3.8. Szolubilis tumorantigének meghatározása a szérumban	25
3.9. Statisztikai analízis	25
4. Eredmények	26
4.1. Vascularis vizsgálatok szisztémás sclerosisban	26
4.1.1. Endothel dysfuctio és carotis atherosclerosis vizsgálata SSc-ban	26
4.1.2. Artériás stiffness paraméterek vizsgálata SSc-ban	31
4.1.3. Rosuvastatin kezelés hatása a vascularis és laboratóriumi paraméterekre SSc-ban	35
4.1.4. Plazma Hcy szint és a MTHFR polimorfizmus vizsgálata SSc-ban ..	38
4.2. Szervi manifesztációk szisztémás sclerosisban	40
4.2.1. Gastrointestinalis eltérések vizsgálata	40
4.2.2. A juvenilis szisztémás sclerosis klinikai és laboratóriumi jellegzetességeinek vizsgálata	43
4.3. Társbetegségek szisztémás sclerosisban	46
4.3.1. Szisztémás sclerosis és rheumatoid arthritis overlap szindróma genetikai, szerológiai és klinikai jellemzőinek vizsgálata	46
4.3.2. Malignus betegségek előfordulása SSc-ban	52
4.3.3. Szolubilis tumorantigének szisztémás sclerosisban	57

5. Megbeszélés	60
5.1. Vascularis vizsgálatok szisztémás sclerosisban.....	60
5.1.1. ENDATHERO.....	60
5.1.2. STIFFNESS.....	61
5.1.2. STATIN.....	62
5.1.4. MACROVASC.....	64
5.2. Szervi manifesztációk szisztémás sclerosisban	65
5.2.1. GASTRO	65
5.2.2. JSSC	68
5.3. Társbetegségek szisztémás sclerosisban	70
5.3.1. SSCRA	70
5.3.2. TUMOR.....	73
5.3.3. TAA.....	75
6. Új eredmények	76
7. Az eredmények gyakorlati jelentősége	78
8. Köszönetnyilvánítás	80
10. Irodalomjegyzék	82
11. Publikáció	89
Az értekezést megalapozó in extenso közlemények.....	89
Egyetemi doktori (PhD fokozat) megszerzése utáni in extenso közlemények.....	91
Egyetemi doktori (PhD fokozat) megszerzése előtt in extenso közlemények.....	99
Nemzetközi kooperációban megjelent közlemények	100
Könyvfejezetek	101
Scientometria	103

RÖVIDÍTÉSEK JEGYZÉKE

ACA:	anticentromer autoantitest
ACE:	angiotenzin konvertáló enzim
ACR:	American College of Rheumatology
AECA:	endothelsejt ellenes autoantitest
AMA:	antimitokondriális antitest
ANA:	anti-nukleáris antitest
AIx:	augmentációs index
B2GP:	béta 2 glikoprotein
BMI:	body mass index
C:	cholesterin
CCB:	calcium-csatorna blokkoló
ccIMT:	carotis communis intima-media thickness
CCP:	ciklikus citrullinált peptid
CD:	cell differentiation antigen
CEA:	carcinoembryonalis antigen
CL:	cardiolipin
CLL:	chronicus lymphoid leukemia
CRP:	C-reaktív protein
CT:	computer tomographia
dcSSc:	diffúz cutan szisztémás sclerosis
DE OEC:	Debreceni Egyetem Orvos- és Egészségtudományi Centrum
DL _{CO} :	szénmonoxid-diffúziós kapacitás
dsDNS:	duplaszálú dezoxiribonukleinsav
EC:	endothelsejt
EGG:	electrogastrographia
ENA:	extractable nuclear antigen
ET-1:	endothelin-1
EULAR:	European League Against Rheumatism
EUSTAR:	EULAR Scleroderma Trial and Research Group
FMD:	flow-mediált vasodilatáció
FVC:	forszírozott vitálkapacitás
GERD:	gastrooesophagealis reflux betegség

dc_487_12

GI:	gastrointestinalis
Hcy:	homocystein
Hep-2:	humán epithelialis sejt vonal-2
HDL:	high-density-lipoprotein
HLA:	humán leukocita antigén
HRCT:	high resolution computer tomography (nagyfelbontású CT)
IC:	immunkomplex
IL:	interleukin
IMT:	intima-media thickness
jSSc:	juvenilis szisztémás sclerosis
C3, C4:	komplement 3 és 4 faktor
lcSSc:	limitált cutan szisztémás sclerosis
LDL:	low-density lipoprotein
LKM:	máj-vese mikroszóma elleni (autoantitest)
MCTD:	mixed connective tissue disease (kevert kötőszöveti betegség)
MHC:	major hisztokompatibilitási komplex
MTHFR:	metiléntetrahidrofolát reduktáz
MTX:	methotrexat
NMD:	nitrát-mediált vasodilatáció
ns.:	nem szignifikáns
NHL:	non-Hodgkin lymphoma
NK sejt:	natural killer sejt (természetes ölősejt)
NO:	nitrogén monoxid
PAH	pulmonalis artériás hypertonia
PBC:	primer biliaris cirrhosis
PCR:	polymerase chain reaction (láncreakció)
PPI:	protonpumpa gátló
PWV:	pulse wave velocity (pulzushullám terjedési sebesség)
RA:	rheumatoid arthritis
RF:	rheumatoid faktor
RNP:	ribonukleoprotein
Scl70:	scleroderma, vagy topoizomeráz I elleni antitest
sd.:	standard deviáció
SLE:	szisztémás lupus erythematosus

dc_487_12

SIR:	standard incidencia ráta
Smad:	mothers against decapentaplegic + C. elegans protein
SMR:	standard morbiditási ráta
SSc:	szisztémás sclerosis
TAA:	tumor-asszociált antigén
TG:	triglycerid
TGF- β :	transzformáló növekedési faktor béta
Th:	helper T-sejt
TPN:	totál parenterális táplálás
VCAM-1:	vascular cell adhesion molecule-1 (vascularis sejt adhézios molekula)
VEGF:	vascular endothelial growth factor (vascularis endothelialis növekedési faktor)
vWFAg:	vonWillebrand faktor antigén
We:	Westergreen érték (vörösvérsejt süllyedés)

1. BEVEZETÉS

1.1.A szisztémás sclerosisról röviden

A szisztémás sclerosis (SSc) szisztémás autoimmun megbetegedés, mely kötőszöveti proliferációval, fibrosissal, kísér 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. Ritka betegség, *prevalenciája* 4-126/1 000 000, azonban az előfordulási gyakoriság megítélése nehéz, mert sok esetben egyáltalán nem, vagy későn ismerik fel a kórképet. Saját hazai vizsgálatok is hasonló prevalencia értéket találtak (91/100 000). 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)* (1-4).

A SSc multifaktoriális betegség, kialakulásában *genetikai és környezeti tényezők* egyaránt szerepet játszanak (2, 3). Az elmúlt 15 évben nagy nemzetközi vizsgálat keretében több száz családban testvérpároknál a teljes genom feltérképezésével azonosították a betegséghez asszociált genetikai lokuszokat. A legmagasabb prevalenciát egy genetikailag izolált populációban, az amerikai Coctaw indiánok között lehet megfigyelni. Ennek hátterében a 15-ös kromoszómán elhelyezkedő fibrillin gén mutációja áll (5, 6). Egyéb, az extracelluláris mátrix excesszív felszaporodásában szerepet játszó gének a transzformáló növekedési faktor- β (TGF- β), és a Smad7 gén, a scleroderma-hoz asszociált pulmonalis fibrosisban a fibronectin gén, az interleukin 8 (IL-8) és az IL-8 receptor gének polimorfizmusa, míg pulmonalis hypertóniában szintén a TGF- β receptorcsaládba tartozó gének mutációjának van szerepe (5-7).

Az MHC gént tekintve a scleroderma-specifikus autoantitestek és az egyes HLA – haplotípusok között a legegységelműbb az asszociáció. Az anti-centromer autoantitest (ACA) a HLA-DRB1*01, a -DRB1*04, a -DRB1*08 és a HLA-DQB1*0501 hordozással (11), az anti-topoizomeráz I (anti-Scl70) pozitivitás pedig a HLA-DQB1, -DPB1*1301, és a -DRB1*01 szekvenciával mutat összefüggést. Ezek az immunogenetikai összefüggések a T-sejtes immunválasz szerepére világítanak rá (5, 6, 8).

A genetikai faktorok mellett környezeti kockázati tényezők is szerepet játszanak, mint pl. vegyszer-expozíció (vinil-klorid, triklór-etilén), ami az esetek 15-20%-ban mutatható ki (2, 4).

1.2.A szisztémás sclerosis mint vascularis betegség

A kórkép *pathogeneze* 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" (9-11).

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. Az egészséges endothelium anticoagulans, anti-inflammatoricus és vasorelaxans tulajdonságú, ami egyértelműen megváltozik sclerodermában. Felborul a vasoconstrictio-vasodilatatio egyensúlya, emelkedett a legpotensebb vasoconstrictor molekula, az endothelin-1 (ET-1) szintje, ugyanakkor csökkent az endothel-dependens relaxatioért felelős nitrogén monoxid (NO) termelődése. A fokozott vasospasmus jellegzetes tünete klinikailag a Raynaud-phenomen, ami vezető kiindulási tünet a betegekben (9, 12).

Az egész vascularis folyamat alapja az endothel károsodás, az endothelsejtek (EC) kóros aktivációjával, a sejtfelszíni adhézións molekulák fokozott expressziójával. Kiváltó okaként cytotoxicus T-lymphocyták (CTL) és természetes ölő- (NK) sejtek által termelt szeril proteázok, EC ellenes autoantitestek (AECA), vasculotrop vírusok, pro-inflammatoricus cytokinek, vagy ischaemia, reperfusio következtében termelődő reaktív oxigén intermedierek (ROI) szerepelhetnek (9, 12). A sérülés következtében az EC-k aktiválódnak, megváltozik a capillaris permeabilitás, a vascularis sejtadhézións molekula 1 (VCAM-1) és az E-szelektin (ELAM-1) expressziója fokozódik, a thrombocyta funkció megváltozik és az egyensúly a fibrinolyticus folyamatok felé tolódik el (13). Az aktivált EC-k által termelt ET-1 vasoconstrictor hatása mellett a leukocyta adhéziónsban, vascularis simaizomsejt proliferációban, és a fibroblast aktivációban is szerepet játszik. A folyamat következménye a capillaris destrukció, az EC-k vacuolás degenerációja és a basalmembrán sérülése, a kapillárisok számának csökkenése, avasculáris területek kialakulása. Emellett kimutatható az EC-k CD4+-sejtek által indukált fokozott apoptosisa is. Az arteriolákban intima oedema és proliferáció alakul ki mononuclearis sejt infiltrációval, melyben macrophagok, aktivált T- és B-sejtek vesznek részt. Emellett jellemző a kisarteriák, arteriolák fokozott vasoconstrictiv hajlama, ami miatt tartós keringészavar alakul ki. Ez másodlagosan capillarisvesztéshez vezet az ischaemia miatt. Az arteriolákban, kisarteriákban zajló proliferativ folyamat eredménye az

érocclusio. A microvascularis hálózat károsodása a szervek tartós, krónikus ischaemiás károsodásához vezet, ami a kialakuló fibrosis alapvető tényezője (9, 12, 13).

A kiserek destrukciója mellett SSc-ban igazolt a kompenzációs mechanizmus, az angiogenesis (már meglévő erekből történő érképződés) és a vasculogenesis (endothel prekursor sejtekből történő érképződés) defektusa is. Amellett, hogy a sclerodermás betegekben emelkedett a vascularis endothelialis növekedési faktor (VEGF) szintje, mégsem figyelhető meg megfelelő angiogenesis. A defektív vasculogenesis fő oka pedig a csontvelői endothel prekursor sejtek alacsony száma és csökkent működése (14-16).

A vérkeringést érintő pathológiás folyamatok mellett a közelműltben igazolódtak a nyirokkeringés eltérései is sclerodermában. Az egészséges kontrollokhöz képest a szignifikánsan csökkent a nyirokkapillárisok és prekollektor nyirokerek száma bőrbioptiás mintákban, ami korrelált az ujjfekélyek megjelenésével (17).

Összességében a betegségben a vascularis abnormalitásokra jellemző, hogy endothel károsodás már a scleroderma korai fázisában kialakul és a nem involvált bőrterületeken is kimutatható. A sclerodermás betegek adatainak elemzésére, kooperációs munkák megszervezésére alakult nemzetközi scleroderma kutatócsoport (EUSTAR - EULAR Scleroderma Trial and Research Group) egyik fő célja a scleroderma igen korai diagnózisához szükséges kritériumok meghatározása és terápiás ajánlások készítése (18, 19).

Mindehhez segítségként az utóbbi években bevezetett új vizsgálómódszerek lehetőséget adnak a korai endothelkárosodás, diszfunkció vizsgálatára sclerodermás betegekben is az ismert egyéb vascularis betegségek (pl. általános atherosclerosis, diabeteses angiopathia stb.) mellett. Ilyen non-invazív mérési módszer az arteria brachialis endothelfüggő, flow-mediált vasodilatációjának (FMD), valamint endothel-independens, nitrát-mediált vasodilatációjának (NMD) mérése, melyet Celermayer és mtsai (20) illetve Corretti és mtsai (21) közölték. A módszer elve, hogy az arteria brachialisban kialakuló áramlásnövekedés folytán létrejövő nyíróerők következtében az endothelsejtekben aktiválódik az NO-szintetáz, aminek eredménye a NO szint emelkedése, amely vasodilatatiohoz vezet (FMD). Párhuzamosan hasonló mérést végezhetünk külső NO-forrás biztosításával, ahol a direkt vasodilatációs válaszkészséget mérjük (NMD). Azokban a betegségekben (pl. sclerodermában), ahol az endothelsejtek funkciója károsodik, az arteria csökkent tágulékonyasága mutatható ki. Egészséges egyéneknél az FMD során mért áramlás mértéke a kiindulási áramláshoz képest kb. 8%. Endothel dysfunctioról akkor beszélünk, ha a vasodilatáció mértéke 5% alatti (20-25).

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 (24-26). Az arteria stiffness új markere a vascularis dysfunctionak, amit az utóbbi időben a cardiovascularis (CV) betegségek független rizikótényezőjének tekintenek. Az érfal fiziológiás elasticitása mind vascularis mind extravascularis faktoroktól függ. A strukturális változás a collagen és elastin egyensúlyának a megbomlásával jár, ami a vasodilatációs képesség csökkenéséhez vezet (24, 26-28). Baulmann és mtsai (26) validálták az oscillometrián alapuló arteriográfit.

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. Ennek egyik lehetséges vizsgáló módszere az arteria carotis communis intima-media vastagságának (intima-media thickness, IMT) meghatározása (23-25, 29).

Munkacsoportunk és kollaboránsaink számos összehasonlító vizsgálatban elemezték és validálták az FMD, ccIMT és stiffness vizsgálatok értékét és helyét (24, 25, 27, 30).

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 (24, 31-34).

1.3.Szervi manifesztációk szisztémás sclerosisban

A betegség kezdeti tünete leggyakrabban a betegek csaknem 100%-át érintő Raynaud-syndroma, amit a jellegzetes bőrtünetek kialakulása követ egyértelművé téve a diagnózist. A microcirculatio zavar következményeként gyakori az ujjfekélyek jelentkezése mind a diffúz mind a limitált formában. A keringéscsavar, 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, mint az echocardiographia, diffúziós kapacitásmérés (DLCO), nagyfelbontású computer tomographia (HRCT) (3, 4, 35). Ugyanakkor sokkal nehezebb és komplexebb anamnézis felvételt és vizsgálatokat igényel a nehezebben megközelíthető GI manifesztációk felmérése (35-38).

A *gyomor-bél rendszer érintettsége* a betegek 80-90%-ában jelentkezik, de csak a betegek 50%-ában jár együtt manifeszt klinikai tünetekkel (35, 39). A funkcionális és strukturális eltérések létrejöttéért a submucosa fibrosisa, neurogén és myogén károsodások tehetők felelőssé (38). A GI traktus bármely része érintett lehet. A betegek 20%-ában jelentkezik sicca vagy társuló Sjögren-szindróma (35, 39).

A nyelőcső a leggyakrabban érintett szakasz, nyelési nehezítettséget, mellkasi fájdalmat, refluxos tüneteket okozva. Az oesophagus dysmotilitas prevalenciája 20-95% között van, a betegség fennállási idejétől, a bőrérzékenységtől, valamint az autoantitest profiltól függően. Típusosan a nyelőcső distalis kétharmada betegszik meg, a perisztaltika meglassult, az alsó nyelőcső sphincter tónusa csökken. A fibrosis következtében jelentős szűkület is kialakulhat, míg a felette lévő szakaszon a pangó ételmaradéktól kitágul a nyelőcső. Míg a reflux oesophagitis előfordulása gyakoribb a sclerodermás betegek körében, a Barrett-metaplasia és az adenocarcinoma prevalenciája nem különbözik a gastrooesophagealis reflux (GERD) betegségben szenvedő, nem SSc-os betegektől (35, 37, 39-41).

A betegek 50%-a panaszodik postprandiális teltségérzésről, korai jóllakottságról, epigastriális fájdalomról, hányingerről, hányásról, testsúlyvesztésről, puffadásról, és epizodikusan jelentkező hasmenésről, vagy székrekedésről, mely a GI traktus distalis részének érintettségére utal. A motilitászavar következtében a vékonybelek területén az intestinalis stasis bakteriális túlnövekedéshez vezethet. A bakteriális vékonybélkontamináció, a vékonybél fibroticus beszűródése, valamint a fibroticus hasnyálmirigy elégtelen működése következtében malabsorptiós szindróma alakul ki. A diagnózis egyáltalán nem könnyű, mert a vizsgálatok egy része invazív, illetve költséges, nem elérhető. Ritkán a bélkacsok nagyfokú dilatációja pseudo-obstructionhoz vezet, illetve hasi perforatio tüneteit utánozhatja (35, 39).

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 (35, 42).

A vastagbélben jellegzetes széles alapú diverticulumok képződhetnek, melyek gyulladása esetén szintén vérzés jelentkezhet. A végbél területén a fibrosis következtében a rectoanal sphincter károsodása figyelhető meg, emiatt széklet incontinentia alakul ki (43). A lcSSc csoporthoz ritkán primer biliaris cirrhosis (PBC) társulhat (39, 44, 45).

Az említett szervi manifesztációk a felnőttkorban kialakult SSc-os betegekre 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 (46-48). A jSSc klasszifikációs kritériumait 2007-ben határozták meg (49). Amellett, hogy a

felnőttkori formában egyre több prognosztikai és túlélési adat áll rendelkezésünkre, igen kevés hasonló adatot közöltek eddig a juvenilis betegségcsoportban (47-50). Az eddigi eredmények azt támasztják alá, hogy a jSSc-ban a felnőttkorihoz képest más a belső szervi tünetek megoszlása, súlyossága, ezáltal a betegség kimenetele (47, 48, 50). Saját gondozási betegcsoportunkban lehetőség nyílt több jSSc-ban szenvedő beteg adatainak elemzésére és a felnőttkori formával történő összevetésére.

1.4. 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, inkább a dcSSc formában korai tünetként (4, 51, 52). Ugyanakkor az esetek kis hányadában valódi átfedő (overlap) szindróma is előfordul 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 (51, 53, 54). A SSc-RA overlap jellegzetességeire vonatkozóan kevés irodalmi adat áll rendelkezésre (51-54). Ezekben a 3-9 betegre vonatkozó leírásokban különböző a lcSSc és dcSSc előfordulása valamint a szerológiai háttér (51, 53, 54). 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 (10, 23, 28, 55, 56). Saját vizsgálataink eredményeit ezzel kapcsolatban a vascularis tényezők vizsgálata tartalmazza.

A másik kiemelkedő terület a *secundær malignus betegségek* kialakulása az autoimmun betegségeken. Az eddigi adatok a malignus betegségek magasabb arányát támasztják alá a szisztémás autoimmun kórképekben, így SSc-ban is (57-63). A reumatológiai-immunológiai kórképek és a malignus tumorok több területen függenek 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 gyulladásoos 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 képeben 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 (57, 61-64). 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 (57, 59, 63). A szolid tumorok inkább a fibrosis által érintett szervekben (bőr, nyelöcső, tüdő) alakulhatnak ki és elsősorban a diffúz formában jelentkeznek (61, 63, 64). Összességében a sclerodermás betegekben 1,5-5-szörös rizikófokozódást írtak le, de ezen belül a tüdőrák standard incidencia rátája (SIR) 7,8, a NHL-é 9,6, a bőrráké 4,2 és a primer májráké 3,3 (57, 58, 61-63). A diagnosis időpontjában fennálló idősebb életkor független rizikófaktor a szekunder tumor kialakulását tekintve (57, 58, 63). Magyarországi adatok a Pécsi és Debreceni Egyetemen gondozott összesen 366 SSc-os beteg túlélésének elemzésével állnak rendelkezésünkre, ahol 2006-ig összesen 16 esetben (4,4%) alakult ki malignitás (64).

A daganatok és autoimmun betegségek társulása mellett másik domináns kérdéskör a már említett TAA-k jelentősége. A daganatok felszínükön TAA.eket hordoznak, melyek szolubilis formában megjelennek a testnedvekben. Jól ismert, hogy a carcinoembryonalis antigen (CEA) és más TAA-k nemcsak a daganatsejtek, hanem gyulladás során a leukocyták, így neutrophil granulocyták, monocyta/macrophagok felszínén is megjelenhetnek (58, 65-68). A CEA például a gyulladt ízületben is fokozott expressziót mutat és sejtadhéziós molekulaként működik (65, 69). Több TAA, így a CEA, CA19-9, CA15-3 és CA125 szénhidrát és fehérje oldalláncai révén a sejtek tapadásában (adhézió) vesz részt (58, 69, 70). A TAA-k befolyásolják a tumorsejtek és leukocyták érfalhoz való tapadását, ezen keresztül a metastasisképzést, gyulladásoos folyamatokat (58, 69). Az autoimmun kórképek közül RA-ban, szisztémás lupus erythematosusban (SLE) és SSc-ban is leírták, hogy bizonyos TAA-k szérumszintje emelkedett lehet (58, 66, 71-74). A CA-125 termelődését kapcsolatba hozták SSc-ban a pleuralis folyadékgyülem kialakulásával (72). A szérum CA15-3 koncentráció súlyos tüdőérintettséggel járó SSc-ban volt magasabb (73). 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 dysfuncionra, 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) 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 (1).

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). A szakmai protokollnak megfelelően határoztuk meg a betegnél a belső szervi manifesztációk meglétét és mértékét. Összehasonlításához a betegek adatait 29 korban és nemből illesztett egészséges (23 nő, 6 férfi) egyén adataival vetettük össze (átlagéletkor: $49,3 \pm 9,6$ év; 25-69 év). Párhuzamosan vizsgáltuk a tradicionális CV rizikófaktorok meglétét az egyes csoportokban (kor, testtömegindex [–BMI], szérum összkoleszterin, LDL-C, HDL-C, triglycerid, szisztolés és diasztolés vérnyomásértékek). Kizáró tényezőként értékeltük fennálló ismert CV vagy cerebrovasculáris betegség, diabetes mellitus, dohányzás, obesitas (BMI > 30), szisztémás vasculitis, infekció, veseelégtelenség meglétét. Valamennyi beteg és kontroll egyén vizsgálata éhgyomorra történt, a megelőző 24 órában nem történt alkohol fogyasztás, dohányzás, nem használtak antioxidánst vagy vasoaktív gyógyszert.

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). Összehasonlításához a betegek adatait 35 korban és nemből illesztett egészséges (32 nő, 3 férfi) egyén adataival vetettük össze (átlagéletkor: $53,0 \pm 10,5$ év; 30-77 év). Az egyéb vizsgálati paraméterek és kizáró kritériumok az előzőekben említetteknek feleltek meg.

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 beválasztott betegek a vizsgálat előtt fél éven belül nem kaptak lipidcsökkentő terápiát. A vasculáris vizsgálatok (FMD, NMD, Aix, PWV, ccIMT) és

laboratóriumi vizsgálatok (C-reaktív protein [CRP], lipid paraméterek, plazma keringő von Willebrand faktor antigén [vWFAg], keringő immunkomplex [IC], complement 3 és 4 faktor [C3, C4]) a rosuvastatin kezelés előtt és 6 hónapos, napi 20 mg dózisú rosuvastatin kezelés után történtek. A kezelés utáni eredményeket a kiindulási értékekhez viszonyítottuk. Az egyéb vizsgálati paraméterek és kizáró kritériumok az előzőekben említetteknek feleltek meg.

MACROVASC: A plazma HCy szintet és a MTHFR genotípust 152 SSc-os betegben 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). Az egyéb vizsgálati paraméterek és kizáró kritériumok az előzőekben említetteknek feleltek meg.

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 (Raynaud-szindróma, bőrtünetek, tüdőérintettség, cardialis eltérések, vesemanifesztációk és a GI rendszer egyes szakaszainak érintettsége) jellegzetességeit, a betegeknek a fenti eltérésekkel összefüggésben jelentkező panaszait, és az egyéb szerológiai (anti-Sc170 antitest, ACA, antinukleáris autoantitest [ANA], anti-mitokondriális autoantitest [AMA], máj-vese mikroszóma elleni autoantitest [LKM]) leleteket. Anti-Sc170 pozitivitást 52 betegben, ACA pozitivitást 31 esetben találtunk.

A GI érintettség felméréséhez minden beteg esetében történt bárium kontrasztanyagot nyeletéses röntgen vizsgálat, 146 beteg esett át felső panendoscopos vizsgálaton a GERD, gastritis, duodenitis, ulcus gyanúja miatt. A Helicobacter fertőzést gyors urease teszttel, szövettani vizsgálattal és szerológiai vizsgálattal diagnosztizáltuk. A colon és anorectum eltéréseinek vizsgálatára colonoscopos vizsgálat, irrigoscopia, limitált számú betegnél anorectalis manometria, 24 órás nyelőcső pH mérés történt. A fent említett autoantitest vizsgálatok mellett rutinszerűen követtük a betegek vérséjsüllyedés (We) értékét, vérképét, máj- és vesefunkciós paramétereit. Májbiopsia csak indokolt esetekben, a klinikai és

laboratóriumi eltérések (pl. emelkedett cholestaticus enzimszintek, AMA pozitivitás) pozitivitása esetén történt.

JSSC: Tanszékünkön 2005-ben rendszeresen gondozás alatt álló 230 SSc-os beteg közül 8 juvenilis korban indult sclerodermás beteget választottunk ki. A jSSc diagnózisát 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 jelenlétét a megfelelő vizsgálmódszerekkel. Az immunszerológiai tesztek közül ANA, ACA, anti-Sc170, IgM rheumatoid faktor (RF), anti-ciklikus citrullinált peptid (CCP), anti-U1RNP antitestek meghatározása történt minden beteg esetében.

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 kontrollcsoportok tagjai külön-külön teljesítették a SSc illetve RA klasszifikációs kritériumait (1, 75, 76). A laboratóriumi vizsgálatokat 50, nemben és korban a vizsgált populációhoz illesztett, egészséges egyénből álló, harmadik kontrollcsoportban is elvégeztük. Ezek a személyek a klinika alkalmazottai, vagy beteglátogatók közül kikerülő önkéntesek voltak. A 22 SSc-RA overlap syndromás beteg egyikének sem szerepelt autoimmun megbetegedés a családi anamnézisében. A gyógyszeres kezelés során 17 overlap syndromás beteg, akiknél pulmonalis fibrosis volt kimutatható, korábban cyclophosphamid (CPH) terápiában részesült,

de a vizsgálat időpontjában már nem. A betegek a RA miatt általában methotrexat (MTX) vagy sulfasalazin (SSZ) bázisterápiát kaptak, de azok, akiknek pulmonalis fibrosisa volt, nem kaptak MTX-ot. Az összes overlap syndromás beteg kapott ACE-gátló, calcium csatorna blokkoló és pentoxifyllin kezelést.

TUMOR: A lymphomák és más szekunder tumorok társulását a tanszékünkön gondozott 218 SSc-os betegünk körében mértük fel. Meghatároztuk a szekunder daganatos betegek alapvető jellegzetességeit is. A daganatok diagnosztizálása különböző képalkotó eljárások (röntgen, ultrahang, CT, MRI), endoszkópos módszerek és biopsziás szövettani mintavételek alapján történt. Elemeztük a leggyakrabban megjelenő daganattípusokat, a szövettani altípusokat, az alkalmazott immunosuppresszív terápiát és annak lehetséges daganatkeltő hatását. A SSc-ban észlelt daganatgyakorisági adatokat összevetettük az átlagpopuláció adataival, melyet a HFA (Health for All) adatbázisból nyertünk. Mivel a legtöbb daganattípus betegeink között csak egy-két esetben fordult elő, ezért részletes statisztikai elemzésre nem nyílt mód. Tájékoztatásul azonban meghatároztuk a Standard Incidencia Ráta (SIR) értéket.

TAA: A keringő TAA-k szintjét 92 SSc-os beteg (78 nő és 14 férfi; átlagéletkor: $50,2 \pm 8,7$ év – 32-70 év; átlagos betegségtartam: $7,5 \pm 6,9$ év), valamint 50 egészséges kontroll (41 nő és 9 férfi; átlagéletkor: $54,5 \pm 9,3$ év; 43-79 év) szérumában határoztuk meg. Mint azt a minden betegnél és a kontrolloknál felvett kórtörténet, korábbi laboratóriumi és képalkotó vizsgálatok (mellkasröntgen, hasi UH), sőt szükség esetén mammographia és endoszkopos diagnosztika alapján megállapítottuk, hogy 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 megfelelő metodikával végeztük (20, 21). A méréseket 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 hosszsmetszeti 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 szoftverrel értékeltük. Az átlagos átmérőt három egymást követő szív ciklus 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 brachialisban az endothel-dependens vasodilatációt (FMD) reaktív hyperaemia kiváltásával értékeltük el, a nemzetközi és hazai konszenzusnak megfelelően. Minden mérést ugyanazon személy végezte a délelőtti órákban, állandó hőmérsékletű helyiségben, a beteg egyéjszakás éhezését és 30 perces nyugodt fekvését követően. A vizsgálatban résztvevők 24 órán belül vasoaktív készítményt nem használtak. Egészséges egyéneknél az FMD során mért áramlás mértéke a kiindulási áramláshoz képest kb. 8%. Endothel dysfuncióról 5% alatti mértékű vasodilatáció esetén van szó.

A nitrat-mediált (NMD), endothel-independens vasodilatáció mérése technikailag hasonlóan történt (21). 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 proximálisan 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 (29, 77).

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

A mérés TensioClinic Arteriográf segítségével történt (25, 26). A mérés azon a törvényszerűségekre 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 széle 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 anatómiailag 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 vizsgálat reprodukálhatósága érdekében szükséges, hogy a beteg a mérés előtt legalább 5 percig pihenjen és a vizsgálóhelyiségben a nyugalmat nem zavarják külső tényezők (26, 27).

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 enzimátikus colorimetriás módszerrel; a HDL-C és LDL-C meghatározása homogén enzimátikus módszerrel történt. A CRP normálértéke <5 mg/l volt.

A plazma HCy szint meghatározása liquid-kromatográfiás módszerrel (BIO-RAD, Hercules CA) történt. A normál Hcy szint felső határa 12.5 µmol/l volt.

A keringő vWF_{Ag} 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 vWF_{Ag} (%) függvényében, majd ez alapján határozta meg a 2x hígításban mért minták vWF_{Ag} szintjét. Az agglutináció és ez által, a fényelnyelés mértéke a mintában jelenlévő vWF mennyiségével volt arányos. A von Willebrand faktor antigénszint kvantitatív meghatározása során a referencia tartomány 50-160% volt.

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 ANA eredményt 1:40-es hígítás alatt tekintettük pozitívnak. 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 gyártó utasításai szerint. Az IgM RF és az anti-CCP antitestek normál értékei 50 U/ml illetve 25 U/ml alatti értéket jelentettek. A keringő IC meghatározása polyethylen-glycol precipitatio módszerrel, a szérum C3 és C4 szint mérése nephelometriával (Siemens-Dade-Behring BN-II nephelometer) történt. A laboratóriumi referencia tartományok 0.9-1.8 g/l (C3), 0,1-0.4 g/l (C4) és 0-170 extinció érték (IC) voltak.

A vizsgálatok a DEOEC III. sz. Belgyógyászati Klinika Regionális Immunológiai Laboratóriumában történtek Prof. Sipka Sándor vezetésével.

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 enzimátikus 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. Az egyes TAA-k normálértékei a következők: CEA <3,4 µg/l, CA19-9 <34 kU/l, CA15-3 <25 kU/l, CA125 <35 kU/l, CA72-4 <6,9 kU/l.

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 ábrázoltuk, jelölve a korreláció típusát, a szignifikancia szintjét, valamint a regressziós koefficiens (R) értékét.

4. EREDMÉNYEK

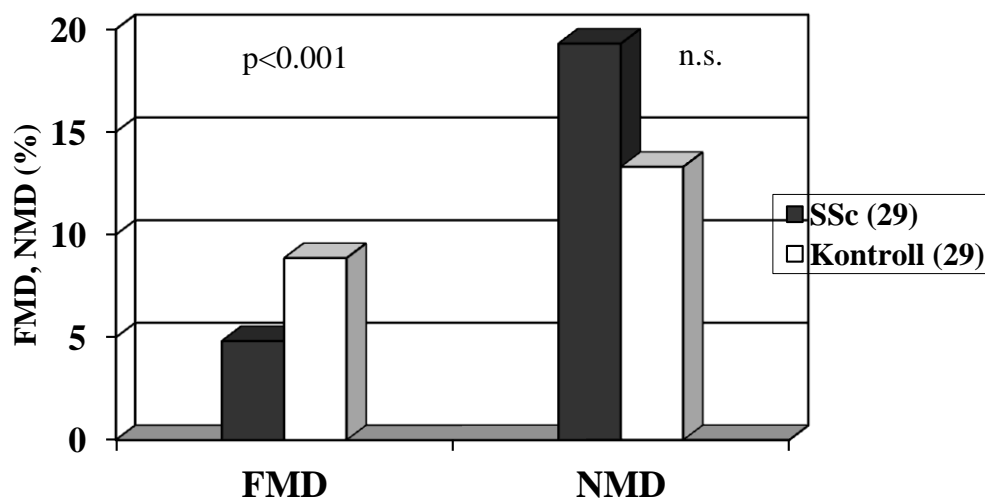
4.1. Vascularis vizsgálatok szisztémás sclerosisban

4.1.1. Endothel dysfuctio és carotis atherosclerosis vizsgálata SSc-ban (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.

A betegek szervi manifesztációit tekintve 100%-ban volt Raynaud-phenomen, 13 betegben (44.8%) digitalis fekély, 19-ben (65.5%) pulmonalis fibrosis vagy pulmonalis artériás hypertonia (PAH), ugyancsak 19-nél cardialis manifesztáció, 21 betegben (72.4%) GI tünetek, 3 beteg esetében (10.3%) vese érintettség. Összesen 13 betegben volt pozitív az anti-Scl70 antitest és 3-ban az ACA. A betegek közül 20 részesült tartósan ACE-gátló és 17 beteg calcium-csatorna blokkoló terápiában.

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 $13,13 \pm 10,40\%$; $P = 0.129$) (1. ábra). A ccIMT érték valamivel magasabbnak bizonyult SSc-ban a kontroll csoporthoz képest ($0.67 \pm 0,26$ mm vs 0.57 ± 0.09 mm), de a különbség nem volt szignifikáns ($P = 0.067$) (1. táblázat).



1. ábra: A FMD és NMD SSc-ban egészséges kontrollokhoz képest

	Szisztémás sclerosis (n=29)	Kontroll (n=29)	p érték
FMD (%)	4.82 ± 3.76	8.86 ± 3.56	p<0.001
NMD (%)	19.13 ± 17.68	13.13 ± 10.40	NS (p>0.1)
ccIMT (mm)	0.67 ± 0.26	0.57 ± 0.09	NS (p=0.067)

1. táblázat: FMD, NMD és ccIMT szisztémás sclerosisban egészséges kontrollokhoz képest

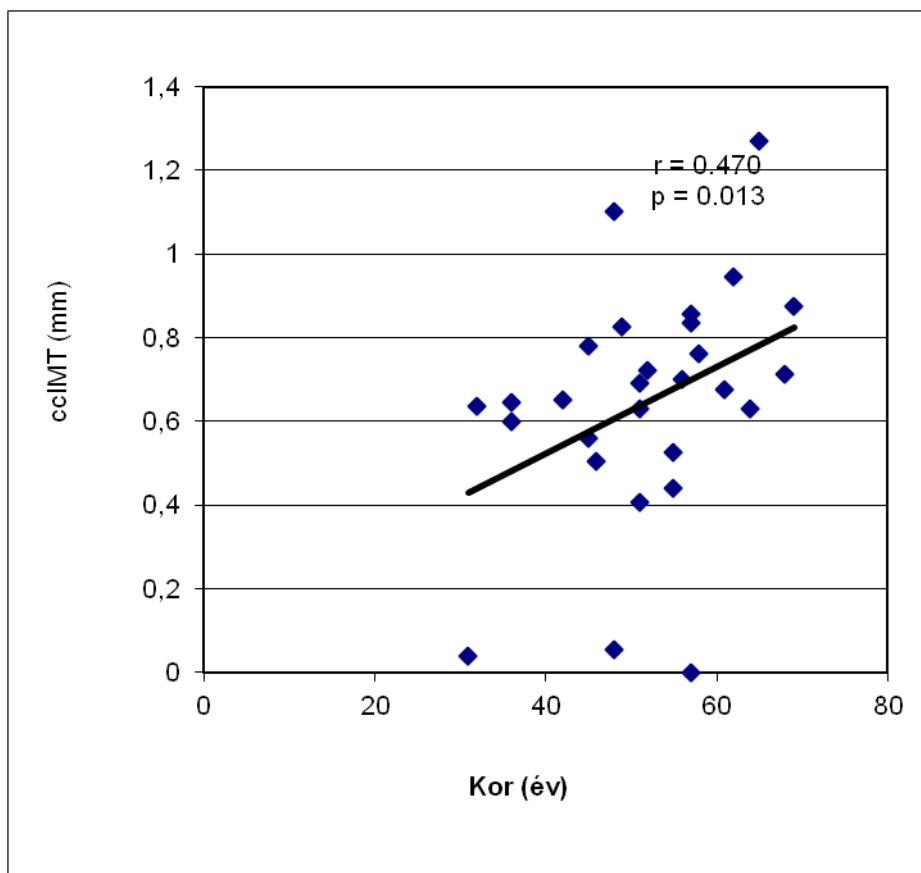
Az SSc klinikai alcsoportjait tekintve nem találtunk szignifikáns különbséget a mért értékekben a lcSSc és dcSSc alcsoportok között. Az eredmények ugyancsak nem korreláltak a betegekben észlelhető ulceratív folyamat (digitális ulcusok) előfordulásával és kiterjedésével.

Végül 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 (2. táblázat). A sclerodermás betegcsoportban ugyancsak szignifikáns korrelációt találtunk a ccIMT érték és a betegek kora között ($r=0.470$; $P=0.013$) (2. ábra). Emellett a betegekben pozitív korrelációt volt megfigyelhető a ccIMT értékek és a betegség fennállási ideje között is ($r=0.472$; $P=0.011$) (3. ábra). A kontroll csoporttal ellentétben a sclerodermás csoportban az NMD inverz korrelációt mutatott a korrall ($r=-0.492$; $P=0.012$) (4. ábra), de nem korrelált a betegség fennállási idővel (2. táblázat). 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 digitális fekélyt mutató vagy azt nem mutató betegek között sem (nem ábrázolt eredmények).

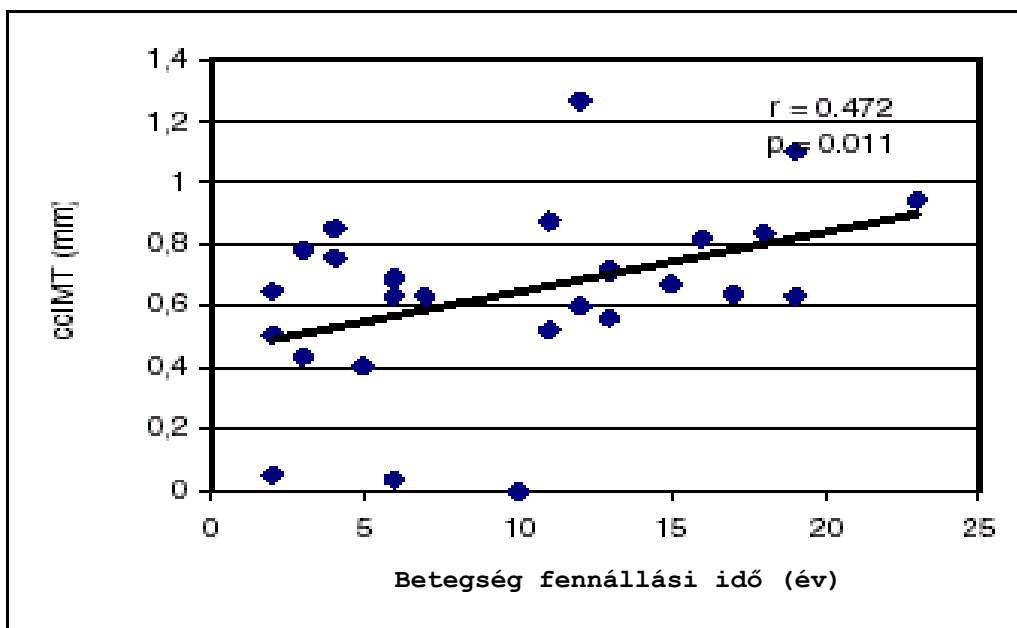
1. PARAMÉTER	2. PARAMÉTER	R ÉRTÉK	P ÉRTÉK
<i>Kontroll</i>			
FMD	Kor	-0.264	0.082
NMD	Kor	0.032	0.87
ccIMT	Kor	0.610	0.003*
<i>SSc betegek</i>			
ccIMT	Kor	0.470	0.013*
ccIMT	Betegség fennállási idő	0.472	0.011*
FMD	Kor	-0.364	0.052
FMD	Betegség fennállási idő	0.039	0.842
NMD	Kor	-0.492	0.012*
NMD	Betegség fennállási idő	-0.222	0.287

*szignifikáns érték ($p < 0.05$)

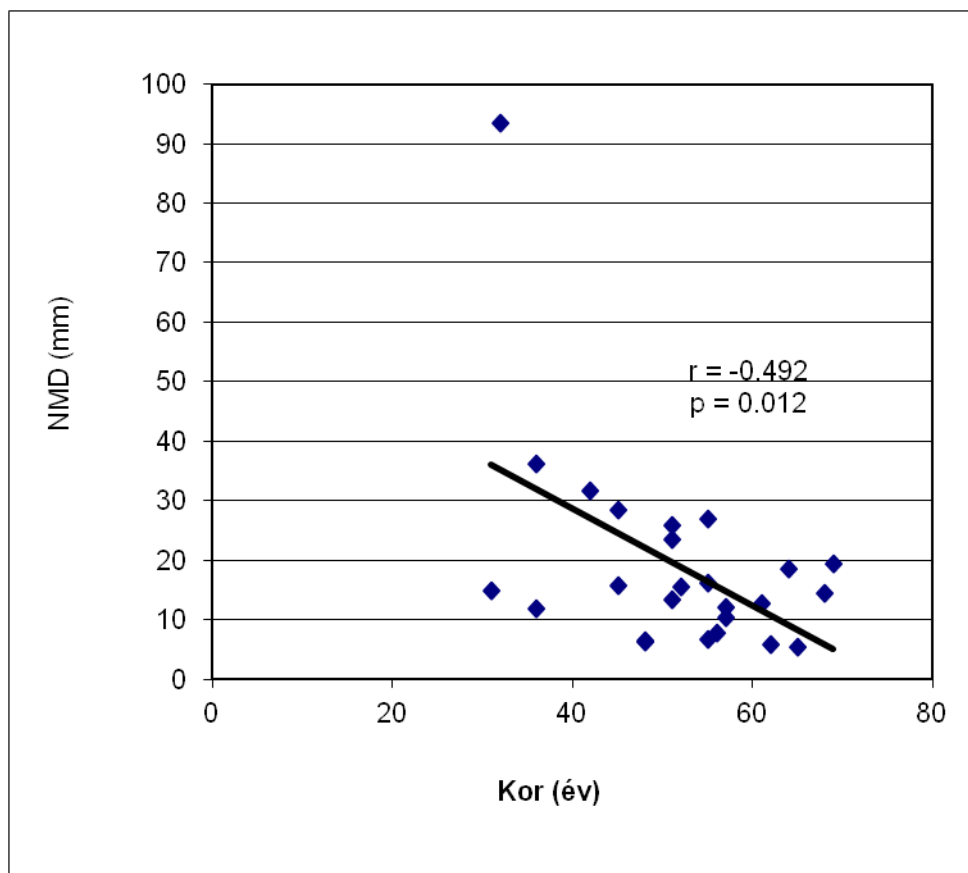
2. táblázat: A vizsgálat vascularis paraméterek összefüggése a korról és a betegség fennállási idővel



2. ábra: A ccIMT és a kor összefüggése a sclerodermás betegekben



3. ábra: A ccIMT és a betegség fennállási idő összefüggése a sclerodermás betegekben

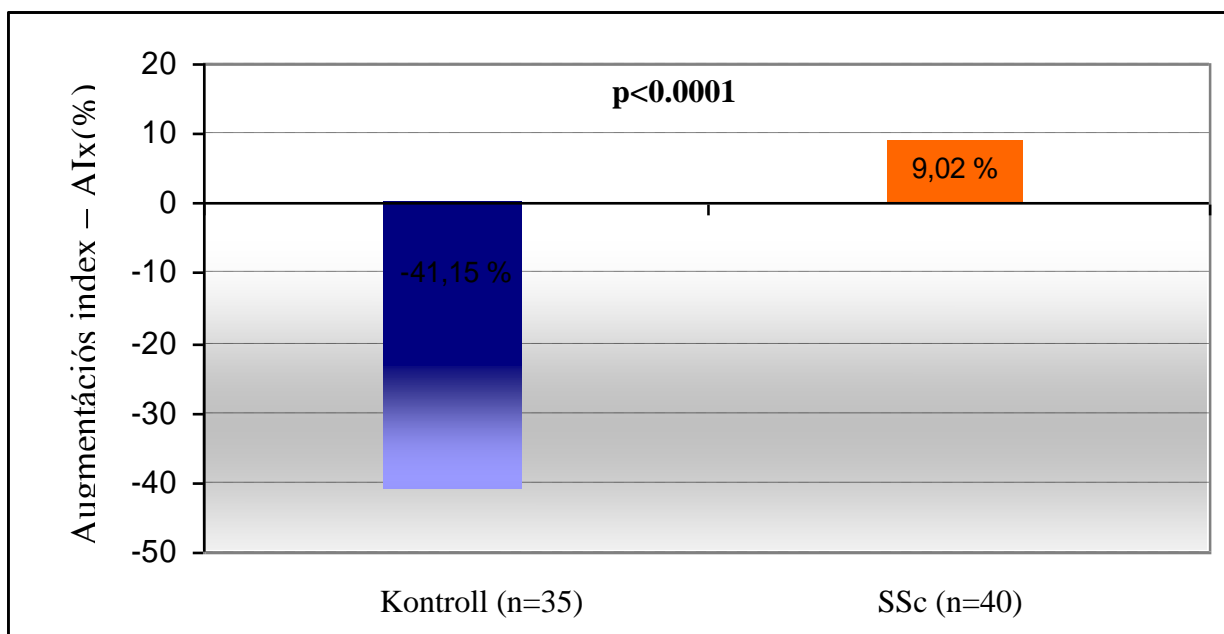


4. ábra: A NMD a kor összefüggése a sclerodermás betegekben

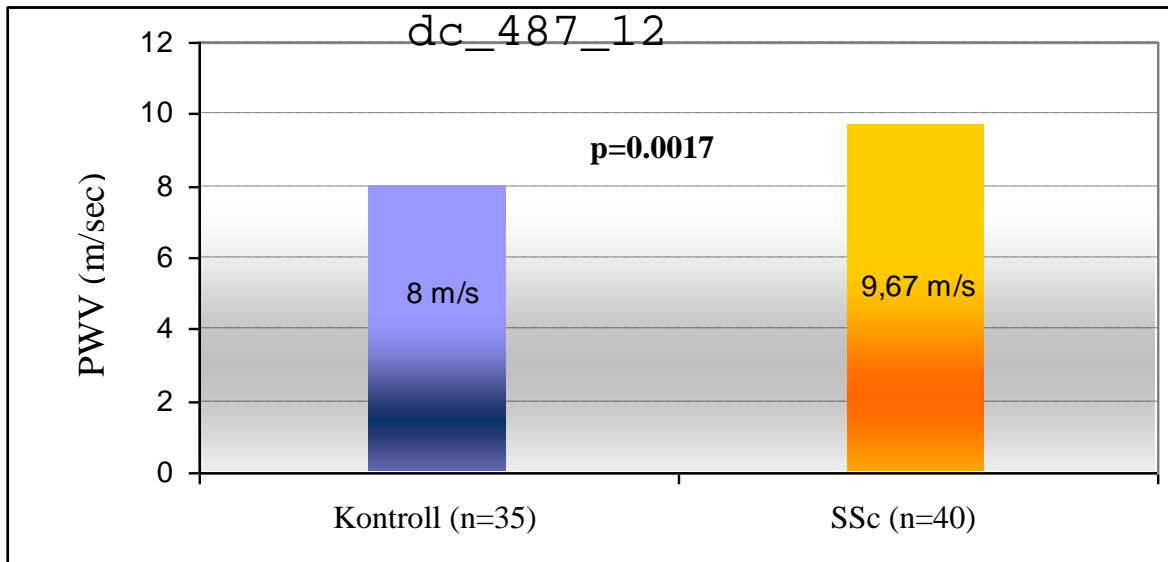
4.1.2. Artériás stiffness paraméterek vizsgálata SSc-ban (STIFFNESS vizsgálat)

Az AIx és PWV stiffness paraméterek vizsgálatát 40 SSc-os betegen végeztük el (36 nő, 4 férfi). Az eredményeket 35 korban és nemben illesztett egészséges kontroll egyén értékeihez viszonyítottuk. A betegek és kontrollok hagyományos CV rizikófaktorait elemezve (kor, systolés és diastolés vérnyomásértékek, cholesterolin és triglycerid szintek, dohányzás, BMI) nem volt szignifikáns különbség a két csoport között.

Vizsgálataink során az AIx átlagértéke szignifikánsan magasabbnak bizonyult a SSc-os betegekben a kontroll csoporthoz képest ($9,02 \pm 30,32$ vs $-41,15 \pm 22,5$; $P < 0,0001$) (5. ábra). 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; $P = 0,00017$) (6. ábra).

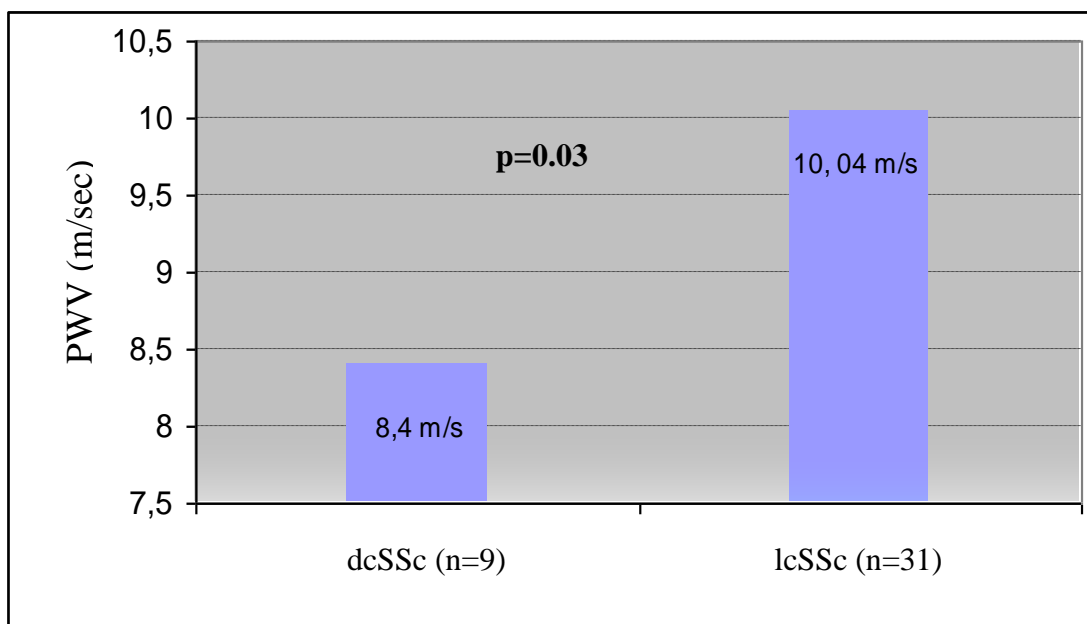


5. ábra: Az AIx szisztémás sclerosisban egészséges kontrollokhoz képest



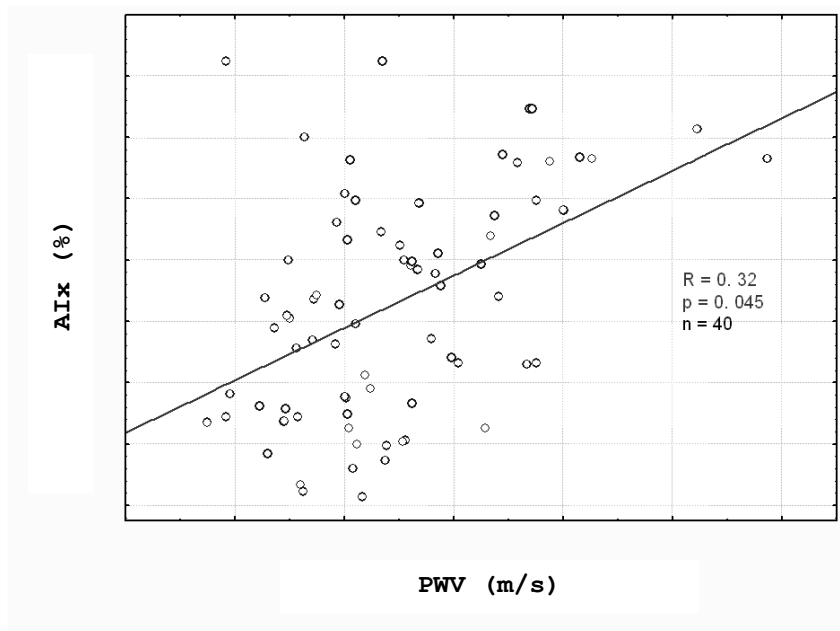
6.. ábra: A PWV szisztémás sclerosisban egészséges kontrollokhoz képest

Külön elemezve a SSc klinikai alcsoportjait, szignifikánsan magasabb volt a PWV értéke a lcSSc formában a dcSSc formához képest (10.04 ± 2.01 m/s vs 8.39 ± 1.87 m/s; $P=0.034$) (7. ábra). 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).

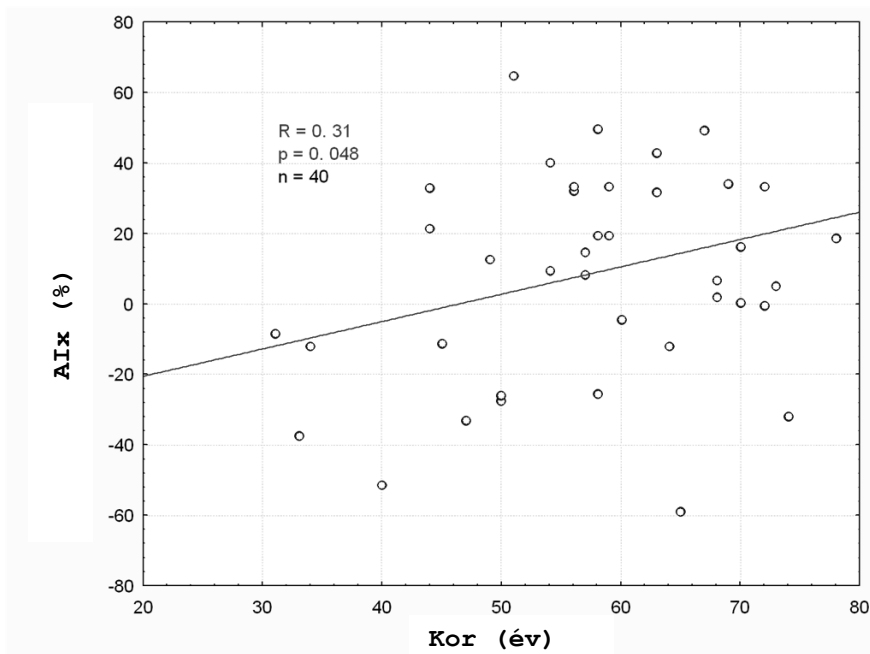


7. ábra: A PWV dcSS-ban és lcSSc-ban

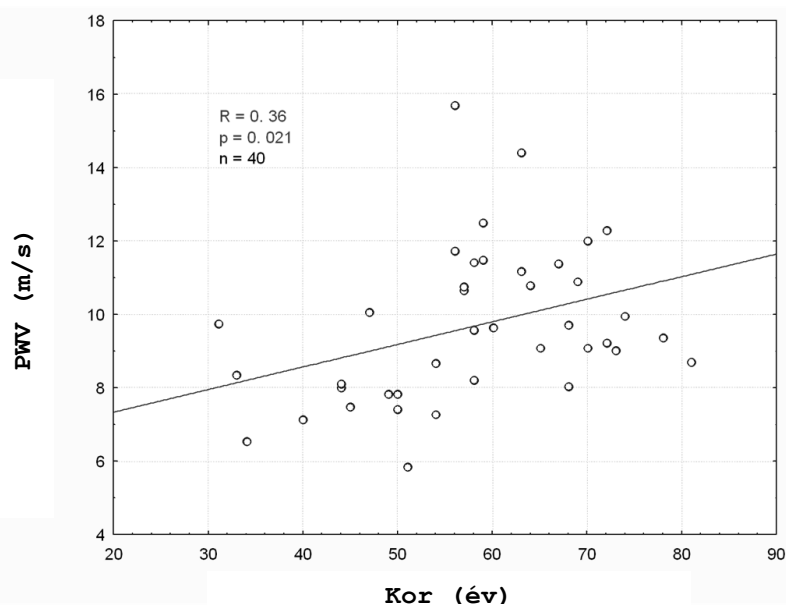
Az AIx és PWV közti összefüggést elemezve, szignifikáns pozitív korrelációt találtunk a betegekben ($r=0,32$, $P=0,045$) (8. ábra). Emellett mind az AIx mind a PWV szignifikánsan korrelált a betegek korával (AIx: $r=0,31$, $P=0,048$; PWV: $r=0,36$, $P=0,021$) (9 és 10. ábra).



8. ábra: Az AIx és PWV közötti összefüggés SSc-ban

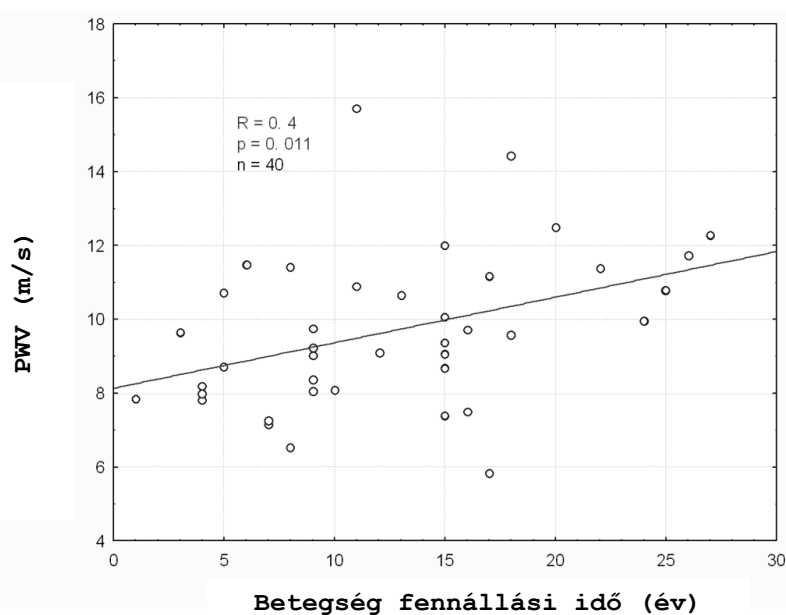


9. ábra: Az AIx és kor közötti összefüggés SSc-ban



10. ábra: A PWV és kor közötti összefüggés SSc-ban

Végül a vizsgált paramétereket összevetettük a betegség fennállási idővel, ahol szignifikáns pozitív korrelációt észleltünk a PWV és a betegség időtartama között ($r=0,40$, $P=0,011$) (11. ábra), ami nem volt megfigyelhető az AIx-szel kapcsolatban.



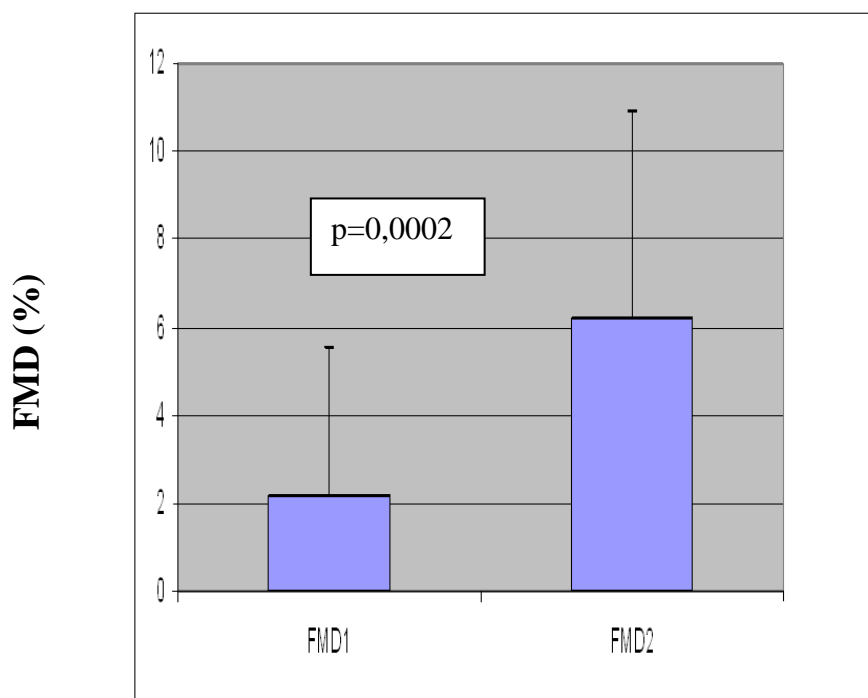
11. ábra: A PWV és a betegség fennállási idő közötti összefüggés SSc-ban

A szérum koleszterin és triglycerid szint nem korrelált az AIx és PWV értékekkel a vizsgált betegeinkben (nem ábrázolt adatok).

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, $p=0,0002$) (12. ábra).



12. ábra: Az FMD változása SSc-os betegekben 6 hónapos rosuvastatin kezelés során (kezelés előtt: FMD1, kezelés után: FMD2)

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 (78). A kezelés során nem tapasztaltunk szignifikáns változást sem a PWV, sem a cIMT értékekben (3. táblázat).

Paraméter	Kezelés előtt (S.D.)	Kezelés után (S.D.)	Pérték
FMD (%)	2.3 (3.3)	5.7 (3.9)	0.0002
Jobb ccIMT (mm)	0.675 (0.144)	0.681 (0.142)	ns (0.38)
Bal ccIMT (mm)	0.717 (0.172)	0.701 (0.165)	ns (0.3)
Carotis-femoralis PWV (m/s)	8.7 (2.6)	8.1 (1.9)	ns (0.1)
Aorto-femoralis PWV (m/s)	8.8 (2.2)	8.3 (2.1)	ns (0.15)

3. táblázat: Vasculáris paraméterek változása SSc-os betegekben 6 hónapos rosuvastatin kezelés során

A 6 hónapos rosuvastatin kezelés során több laboratóriumi paraméter vizsgálata megtörtént, aminek részletes eredményeit a 4. táblázat tartalmazza. A kezelés előtti és utáni értékek elemzésekor a következő változásokat észleltük: A kiindulási szérumban lipid szintek elemzésekor a betegek 10%-ban volt hypertriglyceridaemia (>2.3 mmol/l), 50%-ban hypercholesterinaemia (összcholesterin >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 rizikócsoportra vonatkozó ajánlása alapján alkalmaztuk (79).

A 6 hónapos kezelés során a lipid paraméterekben a vártnak 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 betegek 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 szérumban 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.

Paraméter	Kezelés előtti átlag (S.D.)	Kezelés utáni átlag (S.D.)	P érték*
Vörösvérsejt süllyedés (mm/h)	21 (15.6)	24.7 (19)	ns (0.15)
CRP (mg/l)	5.1 (5.2)	3.4 (2.7)	0.01
Glucose (mmol/l)	5.3 (1.0)	5.5 (1.3)	ns (0.24)
Urea (mmol/l)	6.0 (2.4)	5.9 (2.5)	ns (0.5)
Creatinin ($\mu\text{mol/l}$)	67.5 (19.7)	63 (16.9)	ns (0.062)
GFR (ml/min)	82.1 (14.0)	84.8 (10.8)	ns (0.078)
Triglycerid (mmol/l)	1.7 (0.97)	1.3 (0.46)	0.0004
Összcholesterin (mmol/l)	5.3 (1.57)	4.2 (1.28)	0.0003
LDL (mmol/l)	3.0 (1.3)	2.2 (1.0)	0.005
Non-HDL (mmol/l)	3.8 (1.5)	2.5 (1.3)	0.0003
HDL (mmol/l)	1.5 (0.84)	1.5 (0.6)	ns (0.33)
Húgysav ($\mu\text{mol/l}$)	263 (56)	273 (77)	ns (0.22)
von Willebrand factor (%)	209 (90)	193 (75.6)	ns (0.092)
Hemoglobin (g/l)	125 (12.7)	126 (12.5)	ns (0.242)
Fehérvérsejt ($10^9/l$)	6.7 (2.6)	7.1 (2.7)	ns (0.191)
Thrombocyta ($10^9/l$)	250 (62)	265 (64.5)	ns (0.064)
Complement 3 (g/l)	1.81 (0.4)	1.62 (0.32)	0.001
Complement 4 (g/l)	0.31 (0.13)	0.27 (0.1)	0.001
Immunkomplex (extinctio)	183.6 (110)	135.5 (55)	0.005

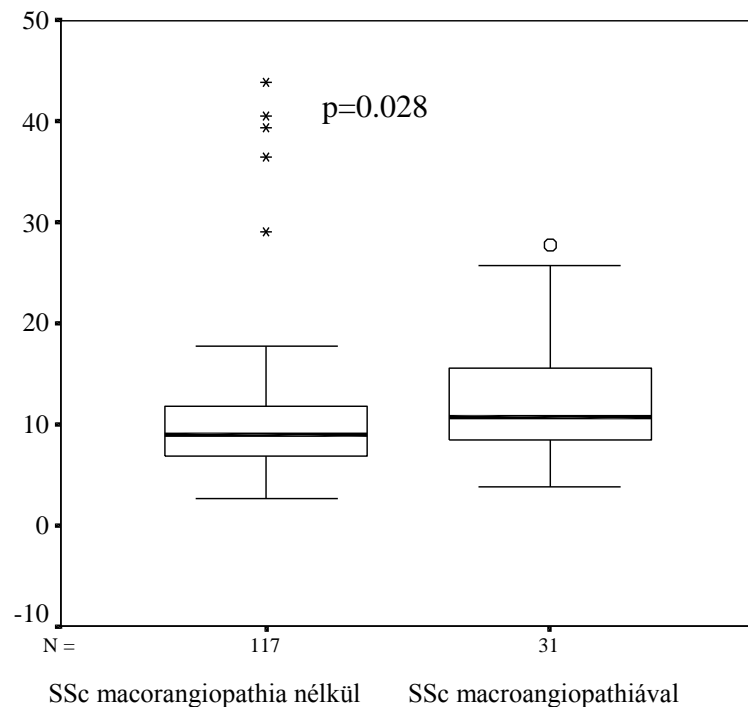
4. táblázat: Laboratóriumi paraméterek változása 6 hónapos rosuvastatin kezelés során SSc-os betegekben

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

A plazma Hcy szintet és a MTHFR genotípust 152 SSc-os betegben határoztuk meg (133 nő, 19 férfi). Az eredményeket 58 korban és nemben illesztett egészséges kontroll egyén értékeihez viszonyítottuk. A betegek és kontrollok hagyományos CV rizikófaktorait elemezve (kor, systolés és diastolés vérnyomásértékek, koleszterin és triglycerid szintek, dohányzás, BMI) nem volt szignifikáns különbség a két csoport között.

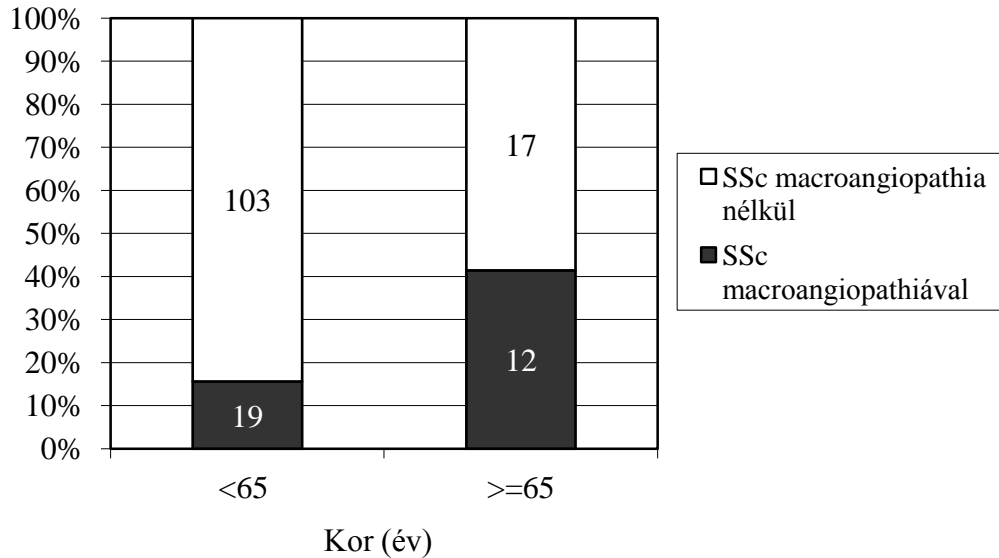
A Hcy szintben nem találtunk szignifikáns különbséget a sclerodermás betegek és a kontroll csoport között, valamint nem volt különbség a dcSSc és lcSSc alcsoportok között sem. A MTHFR genotípusok megoszlásában (vad, heterozigóta, homozigóta forma) ugyancsak nem volt különbség a betegek és kontroll egyének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

Szignifikánsan magasabb Hcy szint volt észlelhető viszont a SSc-os betegeken belül azoknál, akiknek igazolt macrovascularis megbetegedésük (CV, alsó végtagi obliteratív érbetegség, cerebrovascularis betegség) is volt az ilyen betegséggel nem bíró SSc-s betegekhez képest (13. ábra).

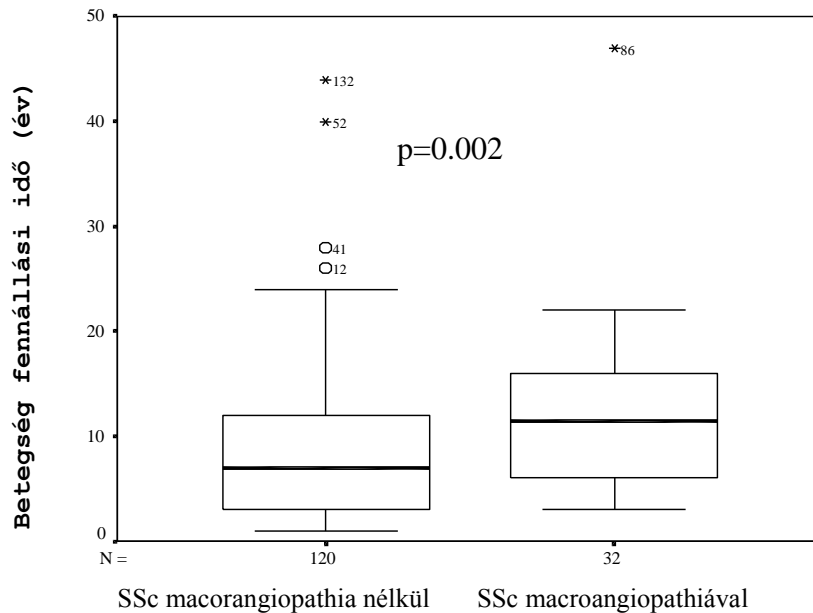


13. ábra: A plazma Hcy szint SSc-ban macrovascularis betegség nélkül és macrovascularis betegséggel

A vártak megfelelően pozitív szignifikáns összefüggést találtunk a beteg kora és a macrovascularis betegség fennállása között (14. ábra). Emellett a plasma Hcy szint is pozitív korrelációt mutatott a betegség fennállási idővel, illetve a betegség fennállási idejével összefüggött a macrovascularis betegségek előfordulása a betegeinkben (15. ábra).



14. ábra: A kor és a macroangiopathia közötti összefüggés SSc-ban



15. ábra: A betegség fennállási idő és a macroangiopathia közötti összefüggés SSc-ban

A betegek belső szervi manifesztációinak elemzése során egyértelműen magasabb volt a pulmonalis arteriás hypertonia (PAH) előfordulási aránya azokban a betegekben, akiknek a plazma Hcy szintje magasabb mint 15 $\mu\text{mol/l}$ volt (nem ábrázolt adatok).

A vizsgált paraméterek és az egyéb klinikai manifesztációk vagy szerológiai eltérések között nem találtunk összefüggést (nem ábrázolt adatok).

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. (A további részletes vizsgálatok a GI rendszeri eltérésekre vonatkoznak). A belső szervi eltérések megoszlását a 5. táblázat foglalja össze.

<i>Szervi lokalizáció</i>	<i>Prevalencia</i>
<i>Tüdő</i>	182/246 (74,0%)
<i>Gastrointestinalis traktus</i>	177/246 (71,9%)
<i>Szív</i>	133/246 (54,1%)
<i>Vese</i>	17/246 (6,9%)

5. táblázat: A belső szervi manifesztációk prevalenciája a 246 SSc-os betegben

A 6. táblázat foglalja össze azokat a leggyakrabban előforduló emésztőrendszeri panaszokat, melyekről betegeink beszámoltak. 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 epigastriális dyscomfort (43,5%), hasmenés (48,4%), székrekedés (32,5%). Ugyanakkor széklettartási nehezítettségről mindössze 4 beteg számolt be.

<i>Gastrointestinalis tünetek</i>	<i>Betegek száma/ SSc csoportok</i>	
	<i>dcSSc n=50</i>	<i>lcSSc n=196</i>
sicca tünetcsoport	14 (28%)	67 (34,2%)
mellkasi égő érzés	28 (56%)	121 (61,7%)
dysphagia	32 (64%)	124 (63,2%)
hányinger/hányás	31 (62%)	110 (56,1%)
hasi fájdalom/puffadás	30 (58,3%)	84 (42,8%)
fogyás	32 (62,5%)	67 (34,1%)
postprandialis teltségérzet/epigastriális dyscomfort	22 (44%)	85 (43,3%)
hasmenés	34 (66,6%)	85 (43,3%)
székrekedés	10 (20 %)	70 (35,7%)
széklettartási nehezítettség	3 (6,0%)	1 (0,5%)

6. táblázat: A gastrointestinalis érintettségre utaló panaszok előfordulása betegeinknél

Diagnosztikus vizsgálattal összesen 177 SSc-os betegnél volt kimutatható a GI rendszert érintő szignifikáns eltérés. A vizsgálat során észlelt funkcionális és morfológiai eltéréseket a 7. táblázat szemlélteti. A nyelőcső eltérései voltak a leggyakoribbak, motilitászavar a dcSSc-ok körében 36%-ban, a lcSSc csoportban 56,6%-ban fordult elő. Gastroscopos vizsgálattal igazolt reflux oesophagitis a betegek 23,5%-ában volt jelen, a két csoportban csaknem azonos arányban, emellett elvétve talákoztunk nyelőcsőfekélélyel. Barrett-metaplasia egyetlen betegünkönél alakult ki, illetve egy esetben nyelőcsődaganat (laphámcarcinoma) is jelentkezett. A nyelőcső dilatációja 13%-ban, szignifikáns szűkülete 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 (TPN) bevezetésére is sor került. Ezek közül az esetek közül kettő sajnos a gyorsan progresszív betegség, és egyéb szekunder szövődmények miatt halállal végződtek. A vastagbél érintettségét 11%-ban tapasztaltuk. Crohn-betegség társulása a lcSSc-os betegeink közül 3 esetben volt megfigyelhető. Az analis sphincter dysfunkcióját 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.

Lokalizáció	Funkcionális és morfológiai eltérések	Betegek száma/SSc csoportok	
		dcSSc n=50	lcSSc n=196
Nyelőcső		154 (62,6%)	
	dysmotilitas	18 (36%)	111 (56,6%)
	reflux esophagitis	10 (20%)	48 (24,4%)
	dilatáció	5 (10%)	27 (13,7%)
	stenosis	2 (4%)	3 (1,5%)
	ulcus esophagei	1 (2%)	1 (0,5%)
	Barrett metaplasia	0 (0%)	1 (0,5%)
Gyomor		78 (31,7%)	
	chronicus gastritis	17 (34%)	28 (14,2%)
	H.pylori pozitivitás	10 (20%)	30 (15,3%)
	ulcus ventriculi	5 (10%)	15 (7,6%)
	hiatus hernia	3 (6%)	8 (4%)
	cardia stenosis	1 (2%)	2 (1%)
Vékonybél		2 (0,8%)	
	malabsorptio	2 (4%)	1 (0,5%)
Colon, anorectum		26 (11%)	
	diverticulosis coli	4 (8%)	6 (3%)
	Crohn-betegség	0 (0%)	3 (1,5%)
	analis sphincter dysfunctio	2 (4%)	1 (0,5%)
Pancreas és epeutak		24 (10%)	
	primer biliaris cirrhosis	0 (0%)	4 (2%)
	krónikus cholangitis	2 (4%)	7 (3,5%)
	eputak fibrosisa	2 (4%)	3 (1,5%)
	Vater papilla sclerosis	1 (2%)	2 (1%)
	chronicus pancreatitis	2 (4%)	1 (0,5%)

7. táblázat: A 246 SSc-os beteg gastrointestinalis érintettségének funkcionális és morfológiai megnyilvánulásai

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.

dc_487_12

A nyolc juvenilis kezdetű sclerodermás betegünk demográfiai és klinikai adatait a 8. táblázat tartalmazza.

<i>Beteg</i>	<i>Nem</i>	<i>Kor</i>	<i>SSc kezdet (év)</i>	<i>Forma</i>	<i>R/U</i>	<i>Tüdő</i>	<i>Szív</i>	<i>GI</i>	<i>secunder Sjögren szindróma</i>
1.	Nő	47	10	lcSSc	R/U	-	+	-	+
2.	Nő	46	17	lcSSc	R/U	+	+	+	-
3.	Férfi	34	3	lcSSc	R	-	-	-	+
4.	Nő	29	13	lcSSc	R	+	+	+	-
5.	Nő	40	16	lcSSc	R	-	-	+	-
6.	Nő	13	7	dcSSc	R	-	-	-	-
7.	Nő	14	11	dcSSc	R	-	-	-	-
8.	Nő	18	10	lcSSc	R	-	-	-	-

R: Raynaud szindróma, U: ulcus (ujjfekély)

8. táblázat: Juvenilis SSc-os betegeink klinikai és demográfiai jellemzői

A 8 beteg közül 2 dcSSc-os, 6 lcSSc-os volt. Raynaud-syndroma az összes betegünkönél jelentkezett, de az ujjakon fekély csak 2 esetben volt. A belső szervek eltérések tekintetében mindössze 2 esetben alakult ki pulmonalis fibrosis a követés során, ebből egy esetben (4. beteg) 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 (1-es, 2-es, 4-es betegek) volt jelen cardialis manifesztáció, echocardiographiás vizsgálattal igazolt diastolés dysfunctio. Szintén 3 betegnél (2-es, 4-es, 5-ös betegek) jelentkezett GI károsodás, bárium kontrasztanyagot nyeletéses vizsgálattal látható nyelőcső dysmotilitas. Végül secundaer Sjögren szindrómát 2 betegnél (1-es, 3-as) tudunk igazolni. Veseérintettséget egy betegnél sem észleltünk a vizsgálat követési ideje alatt.

A specifikus autoantitestek vizsgálata során 7 betegnél volt ANA, 2 esetben ACA pozitívítás, 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 (9. táblázat).

<i>Beteg</i>	<i>ANA</i>	<i>ACA</i>	<i>anti-Scl70</i>	<i>Egyéb autoantitestek</i>
1.	+	-	-	RF, ENA, CL, β 2GPI, SS-A
2.	+	+	-	-
3.	+	-	-	SS-A, SS-B, β 2GPI
4.	+	-	-	β 2GPI
5.	-	+	-	RF
6.	+	-	-	dsDNA
7.	+	-	-	-
8.	+	-	-	dsDNA

9. táblázat: Autoantitestek jelenléte a 8 juvenilis SSc-os betegünkénél

A SSc-os betegek microcirculációt javító gyógyszeres kezelésben részesültek, pentoxifyllint, calcium csatorna blokkolót, és ACE gátlót kaptak. Két beteg kapott D-penicillamint a betegség kezdetekor, és 2 betegnél kortikoszteroid kezelésre is szükség volt a myositis, alveolitis tüneteinek jelentkezésekor.

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. Az overlap szindrómás betegeink klinikai és immunológiai jellemzőit a 10. és 11. táblázat tartalmazza.

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 dysmotilitas, 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%) mérték 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 (10. táblázat).

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

A szerológiai paraméterek elemzésekor minden SSc-RA overlap szindrómás betegben észleltünk ANA pozitívítást (100%). Anti-topoizomeráz I (anti-Scl70) pozitívítas 5 (22,7%), RF IgM pozitívítas 16 (72,7%), anti-CCP pozitívítas 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.

Egyik overlap szindrómás betegnél sem volt jelen anti-U1RNP autoantitest, és nem társult MCTD sem (11. táblázat).

<i>Beteg</i>	<i>Nem</i>	<i>SSc forma</i>	<i>Raynaud-szindróma</i>	<i>Ízületi destrukció/erosio</i>	<i>Pulm. fibrosis</i>	<i>Vese</i>	<i>Szív</i>	<i>Nyelőcső</i>
1.	nő	dcSSc	+(+fekély)	+	+	+	+	+
2.	férfi	lcSSc	+	+	-	-	+	-
3.	férfi	dcSSc	+(+fekély)	+	+	-	+	+
4.	nő	lcSSc	+	+	+	-	+	+
5.	nő	lcSSc	+	+	-	-	+	-
6.	férfi	lcSSc	+	+	+	-	+	+
7.	nő	lcSSc	+(+fekély)	+	+	-	-	+
8.	nő	lcSSc	+(+fekély)	+	+	+	+	+
9.	nő	lcSSc	+	+	+	+	+	+
10.	nő	dcSSc	+	+	-	-	-	-
11.	nő	lcSSc	+	+	+	-	-	+
12.	nő	dcSSc	+	-	+	+	+	+
13.	férfi	lcSSc	+	+	+	-	+	-
14.	férfi	lcSSc	+	+	+	-	-	-
15.	nő	lcSSc	+	-	-	-	-	-
16.	férfi	lcSSc	+	+	+	-	-	+
17.	nő	lcSSc	+	-	+	-	-	-
18.	nő	dcSSc	+(+fekély)	+	+	-	-	+
19.	nő	lcSSc	+	+	+	-	-	-
20.	nő	lcSSc	+(+fekély)	+	+	-	+	+
21.	nő	lcSSc	+	-	+	-	-	-
22.	nő	lcSSc	+	+	-	+	-	-

10. táblázat: A SSc-RA overlap syndromás betegeink klinikai jellemzői

<i>Beteg</i>	<i>Nem</i>	(1:40-es hígítás)			<50 U/ml	<25 U/ml
		<i>ANA</i>	<i>Scl70</i>	<i>ACA</i>	<i>RF</i>	<i>anti-CCP</i>
1.	nő	+	-	-	+ (72 U/ml)	+ (39 U/ml)
2.	férfi	+	-	-	+ (130 U/ml)	+ (55 U/ml)
3.	férfi	+	+	-	+ (68 U/ml)	+ (114 U/ml)
4.	nő	+	-	-	+ (112 U/ml)	+ (455 U/ml)
5.	nő	+	-	-	- (23 U/ml)	+ (57 U/ml)
6.	férfi	+	-	-	+ (85 U/ml)	+ (111 U/ml)
7.	nő	+	-	-	- (16 U/ml)	- (10 U/ml)
8.	nő	+	-	-	+ (230 U/ml)	+ (37 U/ml)
9.	nő	+	-	-	+ (66 U/ml)	+ (102 U/ml)
10.	nő	+	-	-	+ (79 U/ml)	+ (66 U/ml)
11.	nő	+	+	+	+ (138 U/ml)	+ (69 U/ml)
12.	nő	+	+	-	+ (99 U/ml)	+ (233 U/ml)
13.	férfi	+	-	-	+ (78 U/ml)	+ (176 U/ml)
14.	férfi	+	-	-	- (45 U/ml)	+ (88 U/ml)
15.	nő	+	-	-	- (20 U/ml)	- (3 U/ml)
16.	férfi	+	-	-	+ (155 U/ml)	+ (99 U/ml)
17.	nő	+	-	-	+ (77 U/ml)	+ (344 U/ml)
18.	nő	+	+	-	+ (69 U/ml)	+ (66 U/ml)
19.	nő	+	+	-	- (23 U/ml)	+ (50 U/ml)
20.	nő	+	-	+	+ (122 U/ml)	+ (117 U/ml)
21.	nő	+	-	-	- (19 U/ml)	- (14 U/ml)
22.	nő	+	-	-	+ (75 U/ml)	- (7 U/ml)
<i>Átlag</i>					<i>81,8 U/ml</i>	<i>105,1U/ml</i>

11. táblázat: A SSc-RA overlap syndromás betegeink immunszerológiai eltérései

dc_487_12

A 22 RA-SSc overlap syndromás betegünk HLA-DRB genotipizálás eredményei a 12. táblázatban láthatóak. 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. Ennek eredményei a 13. táblázatban láthatóak.

<i>Beteg</i>	<i>HLA-DRB1</i>	<i>SSc forma</i>
1.	3/11	dcSSc
2.	4/11	lcSSc
3.	11/13	dcSSc
4.	4/11	lcSSc
5.	3/8	lcSSc
6.	3/11	lcSSc
7.	4/13	lcSSc
8.	3/15	lcSSc
9.	3/14	lcSSc
10.	1/3	dcSSc
11.	1/16	lcSSc
12.	1/11	dcSSc
13.	1/4	lcSSc
14.	1/13	lcSSc
15.	8/12	lcSSc
16.	3/13	lcSSc
17.	7/15	lcSSc
18.	1/11	dcSSc
19.	1/11	lcSSc
20.	1/14	lcSSc
21.	3/4	lcSSc
22.	7/16	lcSSc

12. táblázat: A SSc-RA overlap syndromás betegeink HLA-DRB1 genotípusai

<i>HLA-DRB1 genotípus</i>	<i>SSc-RA (n=22)</i>	<i>SSc (n=38)</i>	<i>RA (n=100)</i>	<i>Kontroll (n=50)</i>
DRB1*1	7 (32%)	4 (10,5%)	46 (46%)	8 (16%)
DRB1*3	8 (36%)	18 (47%)	5 (5%)	9 (18%)
DRB1*4	6 (27%)	6 (16%)	31 (31%)	7 (14%)
DRB1*7	2 (9%)	7 (18%)	4 (4%)	13 (26%)
DRB1*8	2 (9%)	2 (5,3%)	1 (1%)	3 (6%)
DRB1*11	8 (36%)	16 (42%)	7 (7%)	10 (20%)
DRB1*12	1 (4,5%)	2 (5,3%)	0 (0%)	8 (16%)
DRB1*13	4 (18%)	3 (7,9%)	3 (3%)	9 (18%)
DRB1*14	1 (4,5%)	1 (2,6%)	1 (1%)	1 (2%)
DRB1*15	2 (9%)	4 (10,5%)	2 (2%)	6 (12%)
DRB1*16	2 (9%)	6 (16%)	1 (1%)	9 (18%)

13. táblázat: A HLA-DR genotípusok előfordulása az SSc-RA overlap, SSc és RA betegcsoportokban

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 ($p < 0,05$) (13. táblázat).

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 (14. táblázat).

<i>HLA-DRB1 genotípus</i>	<i>SSc-RA vs RA</i>	<i>SSc-RA vs SSc</i>	<i>SSc-RA vs kontroll</i>	<i>SSc vs RA</i>	<i>SSc vs kontroll</i>	<i>RA vs kontroll</i>
DRB1*1	NS	p<0,05	P<0,05	p<0,05	NS	p<0,05
DRB1*3	p<0,05	NS	P<0,05	p<0,05	p<0,05	NS
DRB1*4	NS	p<0,05	P<0,05	p<0,05	NS	p<0,05
DRB1*11	p<0,05	NS	P<0,05	p<0,05	p<0,05	NS

NS= nem szignifikáns

14. táblázat: A kiemelt HLA-DR genotípusok összehasonlítása az egyes betegcsoportok esetében

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 pozitivitás a diffúz bőrtünetekkel és az anti-Sc170 antitest pozitivitással mutatott szoros összefüggést. Egyéb belső szervi manifesztációk tekintetében nem tudunk kimutatni szignifikáns korrelációt a HLA haplotípussal.

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) (15. táblázat). Egy betegnél (8. beteg) 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 (5. 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 (15. táblázat).

Sorsz.		Születés	SSc kezdet és típus	Kor a kezdetkor	Tumor	Tumor kezdet	Kor a tumor dg idején	SSc fennállás a tumor dg idején	CPH*	Halál	Megjegyzés
1.	BJ	1951	1981 (dcSSc)	30	Leiomyosarcoma (comb)	1993	42	12 év		-	Vegyszer-expozíció
2.	ÉZ	1939	2005 (dcSSc)	66	NHL*	2006	67	1.5 év		-	Cyclophosphamid
3.	DL	1934	1990 (lcSSc)	56	Nyelőcsőcc.	2002	68	12 év		2003 szept.	
4.	HI	1955	2000 (lcSSc)	45	Tüdőcc.	2005	50	5 év		2008 jún.	Erős dohányos Csontmet.
5.	KD	1927	1982 (lcSSc)	55	Emlőcc.	1998	71	16 év		2007 júl.	Emlőcc gyógyult, halálok szívbetegség
6.	SG	1933	1992 (lcSSc)	59	Tüdőcc.	2001	68	9 év		2001 máj.	
7.	SA	1949	2000 (dcSSc)	51	Cervixcc.	2000	53	<1 év		2002 okt.	+polymyositis Paraneoplasia? Csontmet.
8.	TJ	1936	2005 (dcSSc)	69	Emlőcc.	2002	66	-3 év		-	
9.	„	„	„		NHL* (B-CLL)	2005	69	9 hónap		-	
10.	VI	1951	2002 (dcSSc)	51	NHL* (B-CLL)	2004	53	2 év		-	
11.	VL	19317	1991 (lcSSc)	54	Bőr planocelluláris cc.	2007	70	16 év		-	+RA* Methotrexat

*CPH: cyclophosphamid, NHL: non-Hodgkin lymphoma, B-CLL: B sejtes krónikus lymphoid leukaemia

15. táblázat Malignus daganatok előfordulása 218 sclerodermás betegben

Bár a daganatok száma meglehetősen alacsony a statisztikai elemzéshez, a Health for All adatbázis alapján, mely a magyarországi, a lakosságra vonatkoztatott incidencia adatokat tartalmazza, meghatározzuk a SSc-s betegekben észlelt SIR értékeket azokban a tumortípusokban, amelyek a mi betegek körében is jelentkeztek (16. táblázat). Az összes malignitást tekintve a SIR 1,07 (CI: 0,82-1,38) volt. SSc-s betegek és az átlagpopuláció összehasonlításakor a tüdőrák, bőrrák, emlőrák, lymphoma, cervixrák és nyelőcsőrák SIR értéke sorrendben 8,6, 26,6, 5,8, 43,4, 37,0 és 52,4 volt.

Daganattípus	Populációs incidencia / 100000 lakos*	SSc incidencia/218 beteg	SSc incidencia/ 100000	SIR
Tüdőrák	106,2	2	917,4	8,6
Bőrrák	17,2	1	458,7	26,6
Emlőrák	78,8	1	458,7	5,8
Lymphoma	31,7	3	1376,1	43,4
Cervixrák	12,4	1	458,7	37,0
Nyelőcsőrák	8,7	1	458,7	52,5

16. táblázat Az egyes daganatfélések standard incidencia ráta (SIR) értéke

A daganatos betegek terápiáját vizsgálva, a betegek közül mindössze egy (2. beteg) részesült az onkogenitást esetleg fokozó cyclophosphamid kezelésben (15. táblázat). A 11. 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 betegek klinikai és laboratóriumi adatait a 17. és 18. táblázat tartalmazza.

Manifestációk	1. beteg	2. beteg	3. beteg	4. beteg
Bőrtünetek	diffúz	diffúz	diffúz	diffúz
Cardiomyopathia	+	+	-	+
Pulmonalis fibrosis/fibrotisalo alveolitis	-/-	+/-	-/-	+/-
PAH	+	-	-	-
Vese	+	-	-	+
ANA	nucleolaris +	nucleolaris +	granularis+	granularis+
Anti-Sc170	+ (158 U/ml)	-	-	-
ACA	-	-	-	-

17. táblázat: A lymphomás SSc-os betegek klinikai és szerológiai jellemzői

	1. beteg	2. beteg	3. beteg	4. beteg
Fehérvérsejt (/µl)	39,000 → 18,860	5,500	23,000 → 9,000	7.04
Hgb (g/l)	93-98	113	122	141
CD marker (perifériás lymphocyták):	28% T-sejt 67% pathológiás B-sejt	68% T-sejt 14% B-sejt	27% T-sejt 69% B-sejt	nt.
CD3⁺	28%	68%	27%	
CD5⁺	96%	66%	88%	
CD19⁺	67%	14%	69%	
CD20⁺	64%	13%	N/A	
CD38⁺	68%	79%	N/A	
CD56⁺	1.6%	15%	3.2%	
HLA-DR⁺/CD3⁺	67%	20%	N/A	
Zap70⁺	35%	0%	28%	
CD10⁺/CD19⁺	N/A	0%	0%	
CD11c⁺/CD19⁺	N/A	17%	30%	
CD22⁺/CD19⁺	N/A	16%	63%	
CD23⁺/CD19⁺	N/A	11%	93%	
CD103⁺/CD19⁺	N/A	8%	0%	
FMC7⁺/CD19⁺	N/A	11%	0.7%	
CD38⁺/CD19⁺	48%	N/A	36%	

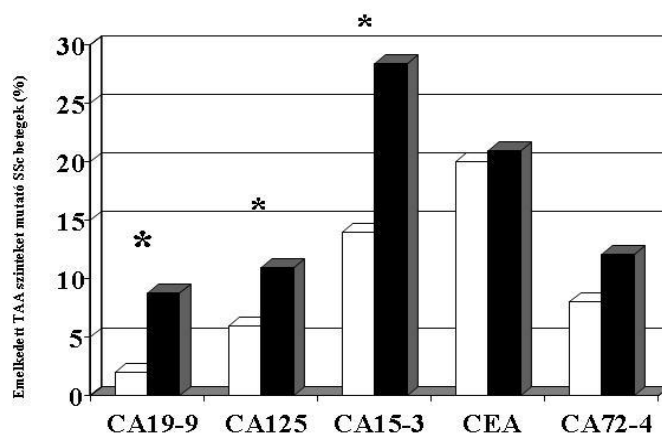
18. táblázat: A 4 lymphomás SSc-s beteg laboratóriumi jellemzői

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.

4.3.3. Szolubilis tumorantigének szisztémás sclerosisban (TAA vizsgálat)

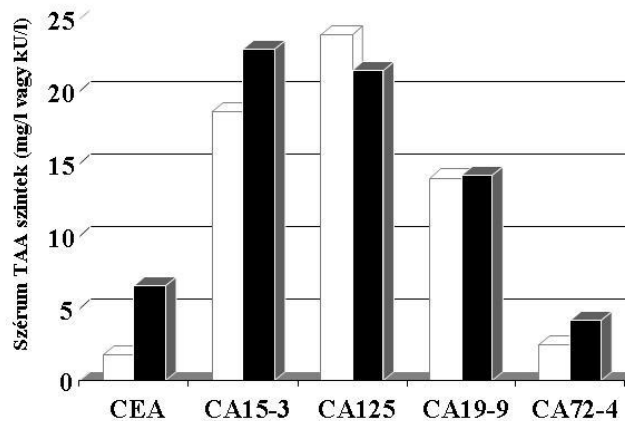
SSc-os betegeinkben meghatároztuk a szolubilis TAA koncentrációkat és kerestük az összefüggést a sclerodermára jellemző szervi manifesztációkkal (tüdő, vese, ízület, Raynaud), autoantitestekkel (ANA, anti-Scl-70, ACA) és a betegségaktivitást tükröző laboratóriumi markerekkel (CRP).

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 (16. ábra).



16. ábra: Emelkedett (a normál tartomány felső határát meghaladó) szérumszintű TAA koncentrációkkal rendelkező sclerodermás betegek és kontrollok százalékos aránya (sötét: SSc, világos: kontroll; *: $p < 0,05$)

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 betegekben, mint a kontrollokban ($p < 0,05$). Nem volt szignifikáns különbség a szérumszintek között a 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 (17. ábra).



17. ábra: Átlagos szérumszintek SSc-os betegekben és kontrollokban (sötét: SSc, világos: kontroll; *: $p < 0,05$)

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 ábrázolt eredmények). Nem találtunk korrelációt a többi TAA szérumszintje között (nem ábrázolt eredmények).

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 szérumszintek szintén korreláltak a polyarthritissel (Spearman: $R = 0,329$, $p = 0,003$; Mann-Whitney: $p = 0,003$), az ANA

dc_487_12

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: $p<0,001$) (19. táblázat). Nem találtunk összefüggést a CA125 vagy CA72-4 marker és a többi említett manifesztáció vagy paraméter között (nem ábrázolt eredmények).

1. paraméter	2. paraméter	Korreláció (r)	P érték
CEA	CA19-9	0.305	0.003
CEA	CA15-3	0.259	0.020
Veseérintettség	CEA	0.290	0.005
Veseérintettség	CA15-3	0.260	0.020
Veseérintettség	CA19-9	0.257	0.013
Polyarthrititis	CA15-3	0.329	0.003
ANA pozitivitás	CA15-3	0.288	0.010
CRP	CA15-3	0.407	<0.001

19. táblázat Releváns korrelációk a TAA szintek és más paraméterek közt SSc-ben (n=92)

5. MEGBESZÉLÉS

5.1. Vascularis vizsgálatok szisztémás sclerosisban

5.1.1. ENDATHERO

Az akcelerált arteriosclerosis és CV betegség ismert mortalitási tényező bizonyos szisztémás autoimmun illetve immuno-inflammatorikus kórképekben (pl. SLE, RA, SSc) (10, 30, 55, 56). 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 (20-24). A vizsgálataink során a sclerodermás betegekben a kontroll csoporthoz képest szignifikánsan csökkent FMD volt észlelhető (4.8% vs 8.9%), ugyanakkor a csökkent FMD mellett a betegekben még megtartott volt NMD készség. Az irodalomban közölt hasonló vizsgálatokban Lekakis és mtsai (80) csökkent FMD és NMD értéket találtak 12 SSc-os vagy primer Raynaud-syndromás beteg vizsgálatakor, ahol az eredményeket a két betegségben együttesen mutatták be. Andersen és mtsai (81) szintén csökkent FMD és NMD értékeket mértek 24 betegben, ugyanakkor ebben a betegpopulációban MCTD-ben szenvedők is voltak a SSc mellett. Saját vizsgálatainkban csak tisztán SSc-s betegek szerepeltek, így csak erre a betegségre vonatkoznak az eredményeink. További elemzésünk során sem az FMD sem az NMD értékek nem korreláltak a betegség fennállási idővel, ami alapján a korai FMD csökkenés a korai endothel diszfunkciót jelzi és mint ilyen, az SSc betegségspecifikus tulajdonságának tekinthető. Az, hogy az NMD érték inverz korrelációt mutatott a korral 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.

A SSc-ban ismert microvascularis eltérések mellett egyre több adat áll rendelkezésünkre a betegségben kialakuló korai macrovascularis betegségekre vonatkozóan is 50-60% előfordulási gyakorisággal, ezen belül magasabb coronariabetegség vagy alsó végtagi obliteratív érbetegségek aránnyal (10, 82, 83). Sclerodermában a macrovascularis eltérések

hátterében a nagyobb artériákban zajló transmuralis gyulladás és fibrosis, következményes stenosis és érocclusio áll. A folyamatot természetesen befolyásolják a hagyományos Framingham rizikótényezők is. Ebben a tekintetben saját vizsgálatainkban nem volt eltérés a vizsgált betegcsoport és a kontroll csoport között. Az atherosclerosis egyik indikátora a ccIMT és korábbi irodalmi adatok alapján az artéria carotis 64%-ban érintett SSc-ban (10, 82, 83). Munkánkban mért ccIMT értékben nem volt szignifikáns különbség összehasonlítva a betegeket és a kontroll csoportot. Ugyanakkor a vártak megfelelően pozitív korrelációt találtunk a ccIMT érték és a kor között mind a sclerodermás mind a kontroll csoportban, hiszen a korral 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 szövődeményekkel, aminek szűrése alapvető a prognózis és korai diagnosztika szempontjából.

5.1.2. STIFFNESS

Az artériás merevség (stiffness) értéke a cardiovascularis betegségek független rizikófaktorának tekinthető, aminek hátterében az érfal elaszticitásának csökkenése áll. Ennek kialakulásában vascularis és extravascularis tényezők egyaránt részt vesznek. A strukturális változás során az érfal collagen és elastin rostjai között az egyensúly felbomlik az utóbbi rovására. Az érfal rigiditását befolyásolja a transmuralis vascularis simaizom sejt és mononuclearis sejtes infiltratio, emelkedett cytokin, sejtadhéziós molekula, TGF- β termelés. Extravascularis tényezőként szerepet játszik az angiotensin II-aldosteron rendszer, a krónikus veseelégtelenség, dyslipidaemia, hyperglycaemia is (24, 27, 84, 85).

Korábban magunk és más szerzők is emelkedett artériás stiffness értékeket igazoltak SLE-ban és RA-ben (27, 85, 86). Roman és mtsai (85) ezekben a betegségekben független korrelációt észleltek az artériás stiffness paraméterek valamint a betegség fennállási ideje, a serum össz-cholesterin és CRP között. Saját munkánkban szignifikánsabb magasabb stiffness értékeket (Aix és PWV) találtunk sclerodermás betegeinkben 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 vizsgálmódszer 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. Eredményeink hasonlóak néhány korábban leírt, kevés irodalmi adathoz, ahol a szerzők kis betegcsoportban hasonlóan emelkedett stiffness paramétereket észleltek sclerodermában illetve RA-ben (85-87).

5.1.3. STATIN

Miután ismert a sclerodermában kialakuló endothel dysfunctio és magasabb macrovascularis betegség kockázat, a gyakorlati betegellátásában a célunk ennek a folyamatnak a megelőzése vagy lassítása. Az elérhető terápiás palettából jól ismert, hogy a statinok, amellet hogy csökkentik a lipidszinteket, javítják az endothel functiot és artériás stiffness paramétereket illetve csökkentik a gyulladásos markerek szintjét is (31, 34, 88). Van Doornum és mtsai (89) eredményeiben az atorvastatin 14%-kal javította az artériás stiffness értékeket RA-ben. A legkifejezettebb javulás a magasabb betegségaktivitással bíró betegekben volt észlelhető. Az eddigi irodalmi adatok alapján SSc-ban vizsgálták már az atorvastatin, simvastatin és pravastatin vascularis hatását. Egy vizsgálatban atorvastatin terápia mellett javult a digitalis fekélyek állapota, az életminőség, csökkent a Raynaud-s tünetek száma, javult az endothel aktivitás solubilis markereinek a szintje és az FMD érték (34), míg más vizsgálatban nem volt érdemi hatás (90). Ez utóbbiban csak rövid ideig tartott a betegek kezelése. A simvastatin és pravastatin kezelés mellett ugyancsak csökkent az endothel aktivációs markerek szintje (31, 91). Összességében a statin kezelésre vonatkozó adatok ellentmondóak SSc-ben, az eddigi vizsgálatok kis betegszámmal, általában rövid ideig tartó kezeléssel történtek. Rosuvastatin kezeléssel kapcsolatban SSc-ban nem állnak rendelkezésre adatok. Magas dózisú, 2 éves rosuvastatin kezelés a coronariasclerosis regresszióját eredményezte coronaria betegekben (92, 93).

Saját munkánkban 28 beteg vizsgáltunk, akik 6 hónapon keresztül részesültek napi 20mg rosuvastatin kezelésben. A kezelés során szignifikáns javulást észleltünk az FMD értékben, ami az endothel dysfunctio javulását jelentette. A kiindulási ccIMT érték a betegcsoportban az európai, nagy betegszámot felölelő kohort vizsgálatok által megadott értékek 25-75 percentilis tartományába esett. Ezzel az eredménnyel azon adatok aránya emelkedett, ahol hasonlóan nem találtak különbséget sclerodermában a kontrollhoz képest ahhoz viszonyítva, ahol magasbb ccIMT értéket észleltek (83). A rosuvastatin kezelés során nem változott szignifikánsan a ccIMT a SSc-os betegekben. Ha figyelembe vesszük a

METEOR vizsgálat eredményeit (93), ahol 2 éves napi 40 mg rosuvastatin kezelés mellett szignifikáns csökkenést mutatott a betegek ccIMT értéke, akkor a saját eredményeinkkel összevetve feltételezhető, hogy a sclerodermás betegekben is a tartósabb, magasabb dózisu rosuvastatin kezelésnek lenne hatékonysága. Hasonlóan nem volt változás PWV érték tekintetében a rosuvastatin hatására, ami ugyancsak a rövidebb időtartamú, kisebb dózisu terápiával magyarázható.

A laboratóriumi vizsgálatainkból kiemelhető, hogy a kezelés hatására szignifikánsan csökkent az össz-cholesterin, triglycerid, non-HDL-C és LDL-C érték, a rosuvastatin kezelés eddigi tapasztalatainak megfelelően (92-94). A HDL-C szint nem változott szignifikánsan, de figyelemre méltó, hogy a normálérték alatti értékek aránya 39%-ról 21%-ra csökkent, ami az egyes betegek CV rizikóját tekintve gyakorlati jelentőségű.

A másik jelentős eredmény, hogy a gyulladási 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 METEOR vizsgálat (93) eredményei igazolták a normál tartományon belüli CRP csökkenés és a CV és cerebrovascularis mortalitás csökkenése közötti összefüggést, ami előnyös eredmény lehet SSc-ban is.

A harmadik kiemelendő laboratóriumi változás SSc-ban a rosuvastatin kezelés mellett az igazolt, szignifikáns complement szint csökkenés. Az eddigi ismerteink 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 áll rendelkezésünkre eddig.

Összegzésképpen elmondhatjuk, hogy az általunk alkalmazott vizsgálatok közül SSc-ben a magasabb PWV jellegzetes markere az emelkedett artériás stiffnessnek és vascularis dysfunctionnak, ahol a PWV korrelál a betegség fennállási idejével, a korrall és az Aix értékével. A módszer nem terhelő a beteg számára, reprodukálható és együttesen vizsgálva stiffness paramétereket az FMD, NMD értékekkel jó követési lehetőséget ad a vascularis szövődmények megítélésére és egyben alkalmas terápiás próbálkozások (statinok, vasculoprotektív szerek) hatásának le mérésére is. Az általunk kipróbált rosuvastatin kezelés a gyakorlatban is előnyös lehet SSc-ben a fennálló endothel dysfunction javítására, a háttérben zajló gyulladási folyamatok befolyásolására és megfelelő ideig és dózissal alkalmazva a macrovascularis szövődmények csökkentésére is. Ez utóbbihoz további, kiterjesztett vizsgálatok szükségesek, amik egy része saját munkánk során folyamatban van.

5.1.4. MACROVASC

Ismert, hogy a hagyományos rizikófaktorok mellett az emelkedett plazma Hcy koncentráció a macrovascularis betegségek önálló rizikófaktorának tekinthető, valamint a kísér thrombosis kialakulásának rizikója is magasabb ezekben az esetekben. A Hcy elősegíti a thrombocyt-aktivációt, hypercoagulabilitást okoz, a ROI okozta endothel dysfunctio kialakulásában szerepet játszik, elősegíti a simaizomsejtek proliferációját. A kéntartalmú aminosavat tartalmazó Hcy a metionin metabolizmusa során keletkezik, a visszaalakulás pedig remethylatio révén történik az 5-methyl-tetrahydrofolat segítségével, mely methyl-donorként szolgál ehhez (82, 83, 95, 96). Az MTHFR enzim központi szerepet tölt be a fenti folyamatban, ezáltal befolyásolja a Hcy szintet egyéb, nutricionális tényezőkkel együtt. Az MTHFR gén ritka pontmutációja az enzim súlyos működési zavarát, egy termolabil variáns keletkezését idézi elő. A gént alkotó DNS 677. bázishelyén egy gyakori polimorfizmus fordul elő, ilyenkor a citozin helyén timin van (C677T). Az MTHFR gén polimorfizmus lehetséges patológiai következményei az idegcsőzáródási rendellenességek, bizonyos rosszindulatú daganatokra való fokozott hajlam, valamint a szívinfaktus, agyi érkatasztrófa, perifériás érbetegségek gyakoribb előfordulása (96, 97).

A macrovascularis betegségeket befolyásoló rizikófaktorok közül a Hcy szint és az ezt meghatározó MTHFR genotípussal kapcsolatban scleroderma-ban 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 korrrelált a betegeinkben, 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. Végül mindenképpen figyelemre méltó, hogy a scleroderma belső szervi manifesztációja közül csak a PAH előfordulási gyakorisága volt magasabb abban a betegcsoportban, ahol a Hcy szint meghaladta a 15 $\mu\text{mol/l}$ -t. Ez alapján a betegekben indokolt a Hcy szint meghatározása a követés során.

5.2. Szervi manifesztációk szisztémás sclerosisban

5.2.1. GASTRO

SSc-ban a GI tractus érintettsége a harmadik leggyakoribb belső szervi manifesztáció, aminek háttérében myogen és neuralis mechanizmusok megváltozása miatti simaizom funkció zavar áll, majd ennek következtében microcirculatio zavar és bélfal fokozott fibrosisa is kialakul (35, 38, 39, 41). 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 beteganyagon végzett vizsgálatokat amerikai, francia munkacsoportok, és kanadai kutatók végeztek, akik hozzánk hasonló eredményekről számolnak be. Az áttekintő tanulmányok 70-90% között adják meg a GI manifesztáció előfordulását sclerodermában (35, 39, 41), ez saját eredményeink alapján 71,9%-os volt. Vizsgálatunk során a lokalizációt tekintve a nyelőcső volt a leggyakrabban érintett szerv. A legtöbb esetben a bárium kontrasztanyagot röntgen vizsgálattal könnyen diagnosztizálható nyelőcső dysmotilitast tapasztaltunk, ez szignifikánsan gyakoribb volt a limitált sclerodermások körében. Ez valószínűleg a lcSSc csoport hosszabb betegségfennállási idejével magyarázható. Más szerzők által publikált közleményekben a nyelőcső dysmotilitas prevalenciája igen széles értékek között mozog (20-90%) attól függően, hogy milyen a betegek autoantitest-profilja, milyen mértékű a bőrérzettség, illetve milyen hosszú a betegség kezdete óta eltelt időszak a vizsgált csoportokban (35, 40, 41).

Cohen és mtsai (98) felhívják a figyelmet arra, hogy a betegség korai szakaszában már megfigyelhető egy neurális lézió, melynek eredményeképp először a nyelőcső motoros beidegzése károsodik, majd csak a későbbi betegségstádiumban jelenik meg a nyelőcső falának fibrosisa, és következményes simaizomsejt atrophia. A neuropathiás és fibroticus stádium kialakulásának idejűségéről azonban eltérőek az egyes szakemberek véleményei. A kétféle zavart neurofiziológiai vizsgálatokkal lehet egymástól elkülöníteni. Az első csoportba tartozó betegeknél a manometriás vizsgálatokkal normál kontraktilis amplitúdókat regisztrálhatunk, de megváltozik a motoros válasz mintázata. Ez arra utal, hogy nem maga a simaizomsejt érintett, hanem a beidegzése károsodik. A betegek másik csoportjánál azonban kis-, vagy hiányzó kontraktilis aktivitású simaizomsejtek vannak, jelezvén a fibroticus stádiumot (98, 99). SSc-os betegeknél kimutatták a myentericus ganglionok gyulladással járó sejtes infiltrációját is, ez állhat részben a neuropathia háttérében (100). Ezen kívül

autoantitestek (AECA, M3 muszkarin receptor ellenes antitest) szerepét is feltételezik a neuropathia kialakulásában (38, 101).

A funkcionális nyelőcső eltérések további strukturális eltérések kialakulására hajlamosítanak. Gyakori a GERD kialakulása, melyet saját beteganyagunkban 23,5%-ban észleltünk, a lcSSc és dcSSc formákban csaknem egyforma gyakorisággal. A GERD mellett egyéb súlyosabb eltérések, pepticus, erosiv oesophagitis, ritkán Barrett-oesophagus alakulhat ki. A protonpumpa gátló (PPI) terápia bevezetése előtti időszakban a sclerodermás betegek egyharmadánál jelentkeztek súlyos szövődmények, oesophagus fekély és oesophagus stricturák (35, 102). Azonban a mai terápiás lehetőségek mellett ezek már ritkák, saját beteganyagunkban mindössze két esetben fordult elő ulcus a nyelőcsőben. Ezen szövődmények megelőzésére az EULAR ajánlás egyértelműen javasolja a PPI használatát a napi gyakorlatban (103).

Betegeink 2%-ban, 5 esetben fordult elő szignifikáns nyelőcső stenosis, ezek közül 2 betegnél kellett invazív úton endoscopos nyelőcső tágítást végezni. A többi esetben a diétás tanácsok mellett a betegek kielégítően tudtak táplálkozni, nagyobb testsúlyvesztés nem következett be.

A betegeink panaszainak súlyossága és a nyelőcső eltérései (nyelőcső dysmotilitás, szűkület) között pozitív korreláció volt. Ez arra enged következtetni, hogy a rutinszerűen elvégzett szűrővizsgálatok mellett nagy hangsúlyt kell fektetni a betegek kikérdezésére is. Saját vizsgálatunkban a betegek panaszaira vonatkozó anamnesztikus adatokat részben az ambulánslapok alapján, részben a fekvőintézeti osztályos állapotfelmérés során szóbeli kikérdezés alapján rögzítettük. További tájékozási lehetőség olyan kérdőív összeállítása lehet, mely a betegek gyomor-bél rendszeri panaszait tárja fel. Ilyen kérdőívet (SSc-GIT 1.0) állítottak össze Khanna és mtsai (104) egy nagy amerikai reumatológiai centrumban. E kérdőívben a betegeknek az egyes szervi érintettségre jellemző panaszok meglétén kívül, azok súlyosságát is jellemezniük kellett. Ezen kívül a betegek további kérdőíveket is kitöltöttek (pl. SF-36), melyek az emocionális jóllétre és társadalmi életükre vonatkozó kérdéseket is tartalmaznak. Összességében jó korrelációt találtak a kérdőív elemzésével összegzett pontszámok és a GI betegség súlyossága között, tehát megbízhatónak ítélik meg az SSc-GIT 1.0 kérdőív használatát. A jövőben mi is tervezzük ennek bevezetését a betegek gondozása során.

A gyomor érintettségét betegeinknél 31,7%-ban észleltük, ennek előfordulását az irodalom szintén elég tág határok között adja meg (10-75%). A háttérben álló pathológias folyamatok megfelelnek a nyelőcsőre vonatkozó eltéréseknek (vascularis károsodás –

neurogén zavar – myogen diszfunkció – fibrosis) (35, 38, 39). A bradygastria, gastroparesis esetenként malnutritióhoz, súlyos elektrolitzavarokhoz vezethet. Marie és mtsai (105) electrogastrographiás (EGG) vizsgálatot javasolnak, mint a legszenzitívebb, non-invazív módszer ezen eltérések korai diagnosztizálására. Az EGG vizsgálatok eredményei nem különböztek a dcSSc-s és a lcSSc-s betegcsoportokban. Egy skandináv munkacsoport azonban szcintigráfiás módszerrel a diffúz cutan sclerodermások körében gyakoribbnak találta a gyomorürülés zavarát (106).

A gyomor funkcionális eltérései mellett ritka malformatióként a vascularis ectasia is kialakulhat a gyomorban („görögdinnye“ gyomor). Ennek leggyakoribb tünete a chronicus vérvesztés következtében kialakuló vashiányos anaemia jelenléte, ritka a halálos kimenetű vérzés (42).

Saját beteganyagunkban a *H. pylori* infekció prevalenciája mindössze 16%-os volt, mely jóval alacsonyabb, mint a populációs átlag. Ez talán nem annyira meglepő, ha számításba vesszük, hogy a legtöbb SSc-os betegünk tartósan H2-blokkoló, vagy PPI terápiában részesül.

A vékonybél eltérései szintén gyakoriak SSc-ben, azonban a valódi prevalencia nem ismert. A Steen és Medsger (107) által közölt, nagy beteganyagon végzett tanulmányban az intestinális érintettség 8%-os volt a sclerodermás betegek körében. Autopsiás vékonybélminták feldolgozása során a szövettani vizsgálat 50%-ban mutatta a vékonybél érintettségét. A diagnosztika sokszor nehéz, a tünetek nem specifikusak, a diagnosztikus módszerek nem eléggé szenzitívek. Caserta és mtsai (108) a SSc-os betegek 30%-ban észleltek megváltozott vékonybél permeabilitást. Korrelációt találtak az intestinalis permeabilitás, betegség fennállási idő, a GI érintettség súlyossága és az anti-Sc170 antitest pozitivitás között. Saját gondozott betegeink gyakorta panaszkodtak hasi fájdalomról, puffadásról, és a periódikusan jelentkező hasmenéses panaszok is a vékonybél érintettségére utaltak. A lcSSc-os betegek 43,3%-a számolt be nyákos, olykor zsíros székürítésről, míg ez az arány még magasabb volt a dcSSc csoportban (66,6%). Valójában súlyos malnutritióval összesen 3 esetben találkoztunk, akiknél totál parenteralis táplálást kellett bevezetni. Két betegünk a súlyos cachexia, további szövődmények jelentkezését követően meghalt. Lloyd és mtsai (109) szerény, 33%-os ötéves túlélési rátáról számoltak be ezen súlyos eseteknél. A gastroparesis, motilitászavarok intestinalis stasishoz, bakteriális túlnövekedéséhez vezetnek. Ezekben az esetekben azonban a savcsökkentő terápiával a csínján kell bánni, mert az anaciditás elősegíti a bakteriális kolonizációt.

A colon, anorectum érintettség a SSc-os betegek 40-60%-ánál van jelen (35, 36, 39). A meglassult colon tranzitidő miatt székrekedés alakul ki, ez betegeinknél is gyakori panasz volt, a ISSc-osok 35,7%-a számolt be ilyen tünetről. A legtöbbször látható morfológiai eltérések a diverticulumok, sacculumok. Jelen tanulmányunkban a colon és anorectum mindössze 11%-ban volt érintett, ez a szám a nemzetközi értékek alatt marad. Ennek okaként feltételezhető, hogy az általunk végzett irrigoscopos vizsgálatot csak igen idokoltan végeztük és a szenzitívebb radionukleotid colon transit vizsgálatra nem volt lehetőség. Mindössze 3 betegünk panaszkodott széklet incontinenciáról, ennek háttérében mindhárom betegnél igazolták az anusgyűrű elégtelen működését manometriás vizsgálattal és a hiányzó rectoanális inhibitoros reflexet. Az alacsony prevalencia háttérében vélhetően az áll, hogy a betegek szégyellik elmondani ezeket a panaszokat, vagy nem az alapbetegséghez asszociálják az eltérést. Mindenesetre a súlyosabb esetek prognózisa rossz, kezelésük nagyon nehéz, és a konvencionális terápiára nem reagálnak.

Crohn-betegség társulása 3 lcSSc-s esetben igazolódott, ez koincidencia lehet, az irodalomban néhány ilyen esetet közölnek (39, 110).

A pancreast és az epeutakat vizsgálva 10%-ban találtunk eltéréseket betegeinknél, melyek döntően az epeutak és a hasnyálmirigy fibrosisának következményeként alakultak ki. PBC és SSc társulása (Reynold-szindróma) igen ritka (44, 45), betegcsoportunkban 1,6%-kal fordult elő. A PBC-SSc-os betegeink midegyike limitált sclerodermás volt, és midegyik esetben volt AMA pozitívítás.

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.

5.2.2. JSSC

A munka során eddig említett szervi manifesztációk előfordulási gyakorisága a felnőtt sclerodermás populációra vonatkozott és az eddigi irodalmi adatok, gyakorlati megfigyelések alapján eltér a gyermekkori formában észleltektől. A SSc ritkán jelentkezik gyermekkorban, a betegség incidenciája a 40-es életévekben a legmagasabb (47-50).

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 (47-50). Az irodalomban csak néhány esetismertetés, kisebb kohorsz vizsgálatok ismertek jSSc-os betegekről. Néhány szerző esete alapján az anti-topoizomeráz I (anti-Sc170) antitest szintek jó korrelációt mutattak a bőrpontszám súlyosságával, a renalis vascularis ellenállás növekedésével és a vitálkapacitás csökkenő mértékével. Sato és mtsai (111) követéses vizsgálatuk során azt találták, hogy a magasabb anti-topoizomeráz I antitest szint a betegség aktivitásával korrelált. Ebben a vizsgálatban néhány beteg 18 év alatti, jSSc-os volt. Foeldvari és mtsai (112) 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 szerzők megvizsgálták a szervi eltérések gyakoriságát a 135 jSSc-os beteg között. Abban a csoportban (8/135), ahol fatális kimenetelű volt a betegség, sokkal gyakrabban figyeltek meg pulmonalis, központi idegrendszeri, CV és renalis érintettséget, mint a nem letális kimenetelű eseteknél. Ezek az eredmények hasonlóak a felnőtt populációs adatokhoz (112). Goldenberg és mtsai (113) 11 jSSc-os beteg klinikai jellemzőiről számolnak be. Beteganyagukban egy haláleset sem volt, és szignifikáns belső szervi eltérést sem találtak, így igen jó prognózissal számoltak.

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 incidenciáéval vannak összhangban. Egyetlen betegünkönél sem jelentkezett súlyos pulmonalis, cardialis, vagy egyéb belső szervi manifesztáció, betegeink jelenleg is teljes, aktív életet élnek. Ezek az adatok arra utalnak, hogy jSSc-ban nem prominens tényező a belső szervi manifesztációk jelentkezése, és az

autoantitestek jelenléte. A jobb prognózisra vonatkozó adataink hasonlóak a korábbiakban említett munkacsoportoknál észleltekhöz (48, 49, 112, 113).

Megfigyeléseink alapján megállapítható, hogy a jSSc-os betegek prognózisa, túlélési rátája jobb, mint a felnőttkorban jelentkező sclerodermás betegeké. Ugyanakkor az is elképzelhető, hogy voltak olyan súlyosabb lefolyású esetek gyermekkorban, melyek már korábban halállal végződtek, így nem kerültek be a vizsgált betegek körébe.

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.

5.3. Társbetegségek szisztémás sclerosisban

5.3.1. SSCRA

Szisztémás autoimmun kórképek, így SSc indulásakor gyakran az első tünet a polyarthralgia, de SSc-ban valódi polyarthritisz ritkábban fordul elő, elsősorban a diffúz formában korai tünetként (4, 52, 114). Az esetek kis hányadában valódi overlap szindróma is előfordul RA társulásával, de az irodalomban közölt adatok is csak kis esetszámra (3-9 beteg) vonatkoznak (51-54, 115). 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 (51, 54); ehhez nagyon hasonló, 4,6%-os prevalenciát észleltünk mi is. Azért is fontos a SSc csoportban a RA incidenciájának ismerete, mert irodalmi adatok alapján a SSc-os betegekben magasabb ez az érték a normál populációhoz képest. A RA korai diagnózisa nem egyszerű, mert sclerodermában is gyakran előfordul arthralgia, arthritises tünetcsoport. Szimmetrikus polyarthritisz, ízületi kontraktúrák mindkét betegségben előfordulnak, ugyanakkor a klinikai, patológiai és radiológiai jellemzők eltérhetnek egymástól. Míg RA-ben a kontraktúrák létrejöttében a gyulladást követő hegesedés dominál, sclerodermában elsősorban a bőrérzékenység, valamint az inak fibroticus beszűrődése okozza. A radiológiailag észlelt ízületi destrukció RA-ben általában súlyosabb, mint SSc-ban (52, 114).

A SSc-RA overlap syndromás betegek klinikai tüneteit illetően a 22 betegünk közül 19 esetben már régebb óta fennálló belső szervi tünetekkel is kísért SSc fennállását követően

jelentkezett a RA második betegségként, általában 1-16 évvel a SSc kezdete után. Csak 3 betegnél előzte meg a SSc kialakulását a RA megjelenése. Jinnin és mtsai (115) hasonló sorrendről számoltak be a két betegség megjelenését illetően. Vizsgálatuk során 173 SSc-os beteg között 9 SSc-RA overlap syndromás esetet találtak, és mind a 9 esetben a SSc fennállása során jelentkezett a RA. Ezzel ellentétben Zimmermann és mtsai (53) 3 olyan SSc-RA overlap esetet is ismertetnek, akiknél már régebb óta fennálló erosiv polyarthritissel alakult ki lcSSc.

A SSc-RA overlap syndromás betegeinknél mindkét betegségre jellegzetes belszervi tünetek együttes kialakulását figyeltük meg. Betegeink 82%-ában erosiv polyarthritissel, 77%-ában pulmonális fibrosissal, 55%-ban nyelőcső érintettség, és 50%-ában cardialis érintettség volt jelen, renális eltérés ritkábban, a betegek 23%-ban volt megfigyelhető. Betegeink 23%-a volt diffúz, 77%-a limitált sclerodermás. A Horiki és mtsai (54) által publikált kis esetszámú tanulmányban mind az 5 SSc-RA beteg dcSSc-os volt, akiknél súlyos szeropozitív polyarthritissel, pulmonális fibrosissal és anti-topoizomeráz I szeropozitivitás is jelen volt.

Az immunszerológiai vizsgálataink során az összes betegünkönél (100%) ANA pozitivitást detektáltunk, betegeink 23%-a volt anti-Scl70 pozitív, és csak 9%-a ACA pozitív. A Jinnin és mtsai (115) által vizsgált 9 SSc-RA overlap syndromás beteg közül ötnél (55%) anti-Scl70 pozitív volt jelen, ugyanakkor az összes beteg ACA negatív volt. Zimmermann és mtsai (53) 3 lcSSc-os betegének mindegyike ACA pozitív volt. Ezek alapján elmondható, hogy a mi betegeink egy egyedülálló klinikai és szerológiai mintázatot hordoznak, mely eltér az irodalomban eddig közölt esetektől. A különbözőségek oka lehet az eltérő számú beteg az egyes kohorszokban, vagy esetleg a földrajzi heterogenitás.

A SSc-hoz társult antitestek mellett betegeink 73%-ában észleltünk RF IgM pozitivitást, és ennél is magasabb arányban, 82%-ban anti-CCP pozitivitást. Adataink alapján látható, hogy a SSc-RA overlap syndromás betegek egy kevert szerológiai mintázatot hordoznak, mely magában foglalja mind a sclerodermára, mind a RA-re karakterisztikus jegyeket.

Vizsgálataink kiterjedtek a SSc-RA overlap syndromás betegek genetikai elemzésére is, összehasonlítva azokat a SSc-os és RA-es betegekkal, valamint egészséges kontrollokkal. A HLA-DR3 és HLA-DR11 előfordulását szignifikánsan gyakoribbnak találtuk SSc-RA overlap syndromában, mint a RA-es betegcsoportban, illetve az egészséges kontroll csoportban. Ezen kívül érdekes lelet az is, hogy HLA-DR1 és HLA-DR4 „shared epitóp” frekvenciája nemcsak a RA-es, hanem a SSc-RA overlap csoportban is szignifikánsan magasabb volt, mint primer SSc vagy kontrollok esetében. A SSc-RA betegek HLA-DR3 és

HLA-DR11 alléljeinek frekvenciája a SSc-oss csoporttal, míg a HLA-DR1 és HLA-DR4 allélek előfordulása a RA-es csoporttal mutatott nagy hasonlóságot (5, 8, 116, 117).

A korábbi tanulmányok eredményei alapján a SSc a HLA-DR3 és HLA-DR11 genotípussal asszociált, a HLA-DR1 és HLA-DR4 pedig RA-ban fordul elő gyakrabban (5, 8, 117). A „shared epitóp” jelenléte és szerepe az RA pathogenezisében már régóta bizonyított tény (116, 118). Horiki és mtsai (54) öt SSc-RA overlap syndromás betegnél a HLA-DR4 és a diffúz bőrtünetek, pulmonális fibrosis, súlyos szeropozitív polyarthrititis, és az anti-topoizomeráz I antitest pozitivitás között találtak asszociációt. A SSc-ban gyakoribb HLA-DR3 jelenléte és az anti-topoizomeráz I antitest pozitivitás egyaránt szoros kapcsolatot mutat a tüdőfibrosis jelenlétével. A HLA-DR3 és/vagy az anti-topoizomeráz I antitest jelenléte SSc-os betegekben 16,7-szeres rizikót jelent a pulmonális fibrosis kialakulására. Venneken és mtsai (119) a HLA-DR3 előfordulását találták gyakoribbnak lcSSc-ban és a HLA-DR5-ét dcSSc-ban. Jelen vizsgálatunkban a HLA-DR3 allél a SSc-RA overlap syndromás betegeink egyharmadánál volt jelen, és ezek döntően lcSSc-os betegek voltak. Azonban a HLA-DR5 allélről nem tudunk nyilatkozni, mert nem vizsgáltuk ennek előfordulását. Loubiere és mtsai (120) a kaukázusi sclerodermás nők körében a HLA-DR11 gyakoribb előfordulását állapították meg. Egy másik vizsgálatban a pulmonális fibrosis jelenléte és a HLA-DR11 között találtak pozitív korrelációt (8). Saját SSc-RA overlap syndromás betegeinknél mind a SSc-asszociált HLA-DR3 és HLA-DR11, mind pedig az RA-asszociált HLA-DR1 és HLA-DR4 allélek jelenléte gyakoribb volt.

Összefoglalva, a debreceni és pécsi tanszékeken gondozott SSc-os betegek 4,6%-ában alakult ki SSc-RA overlap syndroma. A legtöbb esetben a SSc volt a primaer eltérés, a RA társulása később jelentkezett. A betegek döntő többsége lcSSc csoportba tartozó sclerodermás volt. Szerológiai jellemzők az ANA, RF IgM, anti-CCP pozitivitás volt, a betegek negyed részénél pedig anti-Sc170 jelenléte mutatható ki. A genetikai státusz tekintve az overlap szindrómás betegek hordozzák mind a sclerodermára jellemző, mind pedig a RA-re jellemző HLA-DR alléleket. Ezek az adatok azt a feltételezésünket erősítették meg, hogy 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.

5.3.2. TUMOR

A túlélési adatok javulása miatt sclerodermában is egyre inkább előtérbe kerülnek az általános komorbiditási adatok. Szisztémás autoimmun kórképekben, a fent részletesen tárgyalt korai atherosclerosis és CV betegség mellett, a szekunder tumorok emelkedett arányával számolhatunk (57, 58, 61, 62).

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 gyulladós-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 (57, 62, 66). Nagy epidemiológiai vizsgálatok közül Derk és mtsai (121) 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). Roumm és Medsger (122) 262 amerikai SSc-os beteg között 14 malignitást talált (5%). Hill és mtsai (123) Ausztráliában 441 SSc beteg közül 90 malignus esetet találtak (20,4%!). Az összes daganatféleség esetében a SIR 1,99 volt, ezen belül a tüdőrák SIR-ja volt a legmagasabb (5,9). A SIR magasabb volt dcSSc (2,73) mint lcSSc esetén (1,85). Chatterjee és mtsai (124) 538 SSc beteg elemzése során 45 malignitást találtak (8,4%) és a tüdőrák (10 eset) volt a leggyakoribb. A daganat SIR 1,23 volt. Saját hazai adatok feldolgozása is megtörtént már korábban, amely során 366 Pécsen és Debrecenben gondozott SSc-os beteg túlélési adatait dolgoztuk fel. Összesen 16 korai (a scleroderma kezdete utáni 4 éven belüli) malignitást regisztráltunk (4,4%) (62, 64)

A tanszékünkön gondozott 218 sclerodermás betegből 10 betegben összesen 11 malignus tumort (a betegek 4,6%-a) találtunk. Ez megegyezik a 366 hazai beteg túlélés-elemzése kapcsán találttal (4,4%) (64) valamint Roumm és Medsger (122) által közölttel (5%), de az általunk tapasztalt prevalencia alacsonyabb, mint amit például Chatterjee és mtsai

(124) (8,4%), Derk és mtsai (121) (12%) vagy Hill és mtsai (123) (20,4%) találtak. Közelmúltbeli metaanalízisek alapján a malignitások incidenciája SSc-ben 3,6-10,7% közé tehető (57, 62). A geográfiai különbségek valószínűleg a gondozási szisztémák eltéréseivel magyarázhatók. Az egyes daganattípusokat tekintve, irodalmi adatokkal egyetértésben, a NHL volt a leggyakoribb (4 esetben) (59), valamennyi B-sejtes forma, ami alátámasztja azt, hogy SSc-ben a pathogenezis fontos része a krónikus B-sejt aktivációi. Valamennyi esetünk dcSSc-ben jelentkezett, a prevalencia 1,38%, az incidencia 38,2 eset/100000 beteg/év volt. Magyarországon a non-Hodgkin lymphoma incidenciája 15-20 eset/100000/év (HFA adatbázis). Ezek alapján magasabb lymphoma rizikóval számolhatunk SSc-ben, ugyanakkor ennek ellentmondó adatok is vannak az irodalomban, ahol nem találtak magasabb gyakoriságot (62).

Vizsgálatunkban a lymphomákat gyakoriságban az emlő- és tüdőrák követte (2-2 eset), de betegeink között nyelőcsőrák, cervixrák, bőrrák és sarcoma is előfordult. Míg SSc-ben a betegek többsége általában a lcSSc formához tartozik, addig a daganatos sclerodermás betegek közül 5 (50%) a dcSSc alcsoportba tartozott. Hill és mtsai (123) szintén magasabb SIR-t találtak dcSSc esetében (lásd előbb). A daganat átlagosan 61 éves korban, 6,6 évvel a SSc fellépte után jelentkezett. Lu és mtsai (125) kohorszában az emlőrák szintén kb. 61 éves korban lépett fel, de átlagosan 22 évvel a SSc kezdete után. (A mi két emlőrákos betegünk közül az egyikben 16 évvel a SSc fellépte után, a másikban viszont évekkel a scleroderma kezdete előtt igazolódott emlődaganat.) Az átlagos túlélés betegeinkben 4,9 év. Bár a daganatos betegek alacsony száma a kohorszt nem teszi alkalmassá részletes statisztikai elemzésre, a malignitások összességét tekintve az SSc-s betegek valamivel veszélyeztetettebbek (SIR: 1,07) a HFA adatbázis átlagpopulációs adataihoz képest. Hasonlóképpen, Chatterjee és mtsai (124) 1,2, míg Derk és mtsai (121) 1,5 körüli SIR-t észleltek. Ezen belül mindegyik daganatfőleség gyakoribb a sclerodermás betegekben, a betegeink adatai alapján számolt SIR értékek 5-52 között változnak. Legmagasabb a nyelőcsőrák és lymphoma SIR-je volt, ami, a gyakorisági sorrend tekintetében, megfelel az irodalmi adatoknak (57, 62, 121, 124). A rizikófaktorok közül a tartós vegyszerexpozíció szerepe felvethető az 1. beteg, a CPH illetve MTX szerepe a 2. illetve 11. beteg és a dohányzás tüdőrákot okozó szerepe a 4. beteg esetében (126) (4. táblázat).

Ha külön az emlőrákot tekintjük, Lu és mtsai (125) 389 követett sclerodermás nőbeteg közül 21 esetben (5,4%) találták ezt a tumorfőleséget. A tüdőrákkal kapcsolatban Pontifex és mtsai (126) azt találták, hogy a dohányzás függ össze leginkább a rák incidenciájával, míg a

pulmonalis fibrosis, az anti-Scl-70 pozitivitás nem mutatott összefüggést ezzel. Saját eseteink közül egy betegben valószínűsíthető a dohányzás és a tüdőrák összefüggése (4. táblázat).

5.3.3. TAA

A TAA-k szerepe nemcsak a daganatprogresszió, hanem a gyulladásos-autoimmun kórképek kapcsán is felmerült. Egyes tanulmányok emelkedett szérumszintű CA19-9, CA125 és CA15-3 koncentrációkat találtak SSc-ban (58, 66, 72-74). Ami a szervi manifesztációkkal való összefüggéseket illeti, egyetlen közlemény tárgyalja, hogy a szérumszintű CA15-3 összefüggésben állhat a sclerodermás tüdőérintettséggel (73). SSc-ban a TAA-k lehetséges pathogenetikai vagy diagnosztikus/prognosztikus szerepe jelenleg nem ismert.

Saját vizsgálatunkban 92 gondozott SSc-os betegben és 50 egészséges kontrollban határoztuk meg a szérumszintű CEA, CA19-9, CA125, CA15-3 és CA72-4 koncentrációkat. Mindegyik említett TAA mérhető volt a sclerodermás betegek szérumában. A normál tartomány felső határát meghaladó TAA koncentráció tekintetében szignifikánsan több SSc-os beteg volt a CA19-9, CA125 és CA15-3 esetében "TAA pozitív", mint kontroll egyén. Az abszolút, átlagos szérumszintű TAA szinteket figyelembe véve a szérumszintű CEA és CA15-3 szintek emelkedettek voltak a sclerodermás betegcsoportban a kontrollokhoz képest. Mint említettük, a szolubilis CA125, CA19-9 és CA15-3 fokozott termelődését mások is igazolták SSc-ban (72-74).

Összefüggéseket kerestünk a sclerodermás betegpopuláción belül a különböző TAA-k mennyisége illetve a TAA-k és az egyes szervi manifesztációk és immunszerológiai eltérések között. A szérumszintű CEA szignifikáns korrelációt mutatott a CA19-9 és CA15-3 szintekkel. A TAA-k közül 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. Mint említettük, korábban egyedül a CA15-3 és a tüdőérintettség közti korreláció került leírásra (73), amit magunk nem tudtunk megerősíteni, viszont ezek alapján a CA15-3 számos szervi manifesztációval összefüggést mutathat. A CRP, ami a SSc aktivitási markere, szintén a CA15-3-mal mutatott összefüggést.

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 szérum 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 tumor kockázattal 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.

8. KÖSZÖNETNYILVÁNÍTÁS

Mindenekelőtt hálás vagyok orvos szüleimnek, hogy ameddig lehetőségük volt, feltételek nélkül támogattak az életem során, hagyták, hogy önállóan döntsek a fontos pillanatokban és emellett saját példájukkal is lelkiismeretes munkára tanítottak. Ennek eredménye ez a munka is, aminek örülnének, ha itt lehetnének. Köszönöm családomnak, férjemnek Dr. Takács Istvánnak és két lányomnak, Annának és Eszternek, 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 Ph.D 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

dc_487_12

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.

9. IRODALOMJEGYZÉK

1. Preliminary criteria for the classification of systemic sclerosis (scleroderma). Subcommittee for scleroderma criteria of the American Rheumatism Association Diagnostic and Therapeutic Criteria Committee. *Arthritis Rheum* 1980;23(5):581-90.
2. Szűcs G, Szekanecz Z. Autoimmun betegségek. SpringMed Kiadó, Budapest. 2009.
3. Szűcs G. Szisztémás autoimmun-reumatológiai kórképek. In: *Reumatológia* (Szekanecz Z szerk), SpringMed Kiadó, Budapest. 2011:149-192.
4. Czirják L. Szisztémás sclerosis. In: *Klinikai immunológia* (Czirják L, szerk.), Medicina, Budapest. 2006:162-176.
5. Tan FK, Arnett FC. Genetic factors in the etiology of systemic sclerosis and Raynaud phenomenon. *Curr Opin Rheumatol* 2000;12(6):511-9.
6. Morel PA, Chang HJ, Wilson JW, Conte C, Falkner D, Twardy DJ, et al. HLA and ethnic associations among systemic sclerosis patients with anticentromere antibodies. *Hum Immunol* 1995;42(1):35-42.
7. Zhou X, Tan FK, Stivers DN, Arnett FC. Microsatellites and intragenic polymorphisms of transforming growth factor beta and platelet-derived growth factor and their receptor genes in Native Americans with systemic sclerosis (scleroderma): a preliminary analysis showing no genetic association. *Arthritis Rheum* 2000;43(5):1068-73.
8. Morel PA, Chang HJ, Wilson JW, Conte C, Saidman SL, Bray JD, et al. Severe systemic sclerosis with anti-topoisomerase I antibodies is associated with an HLA-DRw11 allele. *Hum Immunol* 1994;40(2):101-10.
9. Kahaleh B. Vascular disease in scleroderma: mechanisms of vascular injury. *Rheum Dis Clin North Am* 2008;34(1):57-71; vi.
10. Shoenfeld Y, Gerli R, Doria A, Matsuura E, Cerinic MM, Ronda N, et al. Accelerated atherosclerosis in autoimmune rheumatic diseases. *Circulation* 2005;112(21):3337-47.
11. Hettema ME, Zhang D, de Leeuw K, Stienstra Y, Smit AJ, Kallenberg CG, et al. Early atherosclerosis in systemic sclerosis and its relation to disease or traditional risk factors. *Arthritis Res Ther* 2008;10(2):R49.
12. Kahaleh MB. Raynaud's phenomenon and the vascular disease in scleroderma. *Curr Opin Rheumatol* 1995;7(6):529-34.
13. Cerinic MM, Valentini G, Sorano GG, D'Angelo S, Cuomo G, Fenu L, et al. Blood coagulation, fibrinolysis, and markers of endothelial dysfunction in systemic sclerosis. *Semin Arthritis Rheum* 2003;32(5):285-95.
14. Distler O, Distler JH, Scheid A, Acker T, Hirth A, Rethage J, et al. Uncontrolled expression of vascular endothelial growth factor and its receptors leads to insufficient skin angiogenesis in patients with systemic sclerosis. *Circ Res* 2004;95(1):109-16.
15. Koch AE, Distler O. Vasculopathy and disordered angiogenesis in selected rheumatic diseases: rheumatoid arthritis and systemic sclerosis. *Arthritis Res Ther* 2007;9 Suppl 2:S3.
16. Kuwana M, Okazaki Y, Yasuoka H, Kawakami Y, Ikeda Y. Defective vasculogenesis in systemic sclerosis. *Lancet* 2004;364(9434):603-10.
17. Akhmetshina A, Beer J, Zwerina K, Englbrecht M, Palumbo K, Dees C, et al. Decreased lymphatic vessel counts in patients with systemic sclerosis: association with fingertip ulcers. *Arthritis Rheum* 2010;62(5):1513-22.
18. Avouac J, Fransen J, Walker UA, Ricciari V, Smith V, Muller C, et al. Preliminary criteria for the very early diagnosis of systemic sclerosis: results of a Delphi Consensus Study from EULAR Scleroderma Trials and Research Group. *Ann Rheum Dis* 2011;70(3):476-81.

19. Kowal-Bielecka O, Landewe R, Avouac J, Chwiesko S, Miniati I, Czirjak L, et al. EULAR recommendations for the treatment of systemic sclerosis: a report from the EULAR Scleroderma Trials and Research group (EUSTAR). *Ann Rheum Dis* 2009;68(5):620-8.
20. Celermajer DS, Sorensen KE, Gooch VM, Spiegelhalter DJ, Miller OI, Sullivan ID, et al. Non-invasive detection of endothelial dysfunction in children and adults at risk of atherosclerosis. *Lancet* 1992;340(8828):1111-5.
21. Corretti MC, Anderson TJ, Benjamin EJ, Celermajer D, Charbonneau F, Creager MA, et al. Guidelines for the ultrasound assessment of endothelial-dependent flow-mediated vasodilation of the brachial artery: a report of the International Brachial Artery Reactivity Task Force. *J Am Coll Cardiol* 2002;39(2):257-65.
22. Kerekes G, Szekanecz Z, Der H, Sandor Z, Lakos G, Muszbek L, et al. Endothelial dysfunction and atherosclerosis in rheumatoid arthritis: a multiparametric analysis using imaging techniques and laboratory markers of inflammation and autoimmunity. *J Rheumatol* 2008;35(3):398-406.
23. Szucs G, Timar O, Szekanecz Z, Der H, Kerekes G, Szamosi S, et al. Endothelial dysfunction precedes atherosclerosis in systemic sclerosis--relevance for prevention of vascular complications. *Rheumatology (Oxford)* 2007;46(5):759-62.
24. Kerekes G, Soltesz P, Nurmohamed MT, Gonzalez-Gay MA, Turiel M, Vegh E, et al. Validated methods for assessment of subclinical atherosclerosis in rheumatology. *Nat Rev Rheumatol* 2012;8(4):224-34.
25. Dér H, Kerekes Gy., Veres K., Szomják E., Soltész P. Arteria brachialis flow-mediált vasodilatáció, carotis intima-media vastagság és augmentációs index (Aix) összehasonlító vizsgálata. *Érbetegségek* 2006;3:79-86.
26. Baulmann J, Schillings U, Rickert S, Uen S, Dusing R, Illyes M, et al. A new oscillometric method for assessment of arterial stiffness: comparison with tonometric and piezo-electronic methods. *J Hypertens* 2008;26(3):523-8.
27. Soltesz P, Der H, Kerekes G, Szodoray P, Szucs G, Danko K, et al. 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. *Clin Rheumatol* 2009;28(6):655-62.
28. Timar O, Soltesz P, Szamosi S, Der H, Szanto S, Szekanecz Z, et al. Increased arterial stiffness as the marker of vascular involvement in systemic sclerosis. *J Rheumatol* 2008;35(7):1329-33.
29. Kanters SD, Algra A, van Leeuwen MS, Banga JD. Reproducibility of in vivo carotid intima-media thickness measurements: a review. *Stroke* 1997;28(3):665-71.
30. Soltesz P, Kerekes G, Der H, Szucs G, Szanto S, Kiss E, et al. Comparative assessment of vascular function in autoimmune rheumatic diseases: considerations of prevention and treatment. *Autoimmun Rev* 2011;10(7):416-25.
31. Furukawa S, Yasuda S, Amengual O, Horita T, Atsumi T, Koike T. Protective effect of pravastatin on vascular endothelium in patients with systemic sclerosis: a pilot study. *Ann Rheum Dis* 2006;65(8):1118-20.
32. Szekanecz Z, Kerekes G, Soltesz P. Vascular effects of biologic agents in RA and spondyloarthropathies. *Nat Rev Rheumatol* 2009;5(12):677-84.
33. Abou-Raya A, Abou-Raya S, Helmii M. Statins as immunomodulators in systemic sclerosis. *Ann N Y Acad Sci* 2007;1110:670-80.
34. Abou-Raya A, Abou-Raya S, Helmii M. Statins: potentially useful in therapy of systemic sclerosis-related Raynaud's phenomenon and digital ulcers. *J Rheumatol* 2008;35(9):1801-8.
35. Forbes A, Marie I. Gastrointestinal complications: the most frequent internal complications of systemic sclerosis. *Rheumatology (Oxford)* 2009;48 Suppl 3:iii36-9.

36. Szamosi S, Szekanecz Z, Szucs G. Gastrointestinal manifestations in Hungarian scleroderma patients. *Rheumatol Int* 2006;26(12):1120-4.
37. Weston S, Thumshirn M, Wiste J, Camilleri M. Clinical and upper gastrointestinal motility features in systemic sclerosis and related disorders. *Am J Gastroenterol* 1998;93(7):1085-9.
38. Matucci-Cerinic M, Czirjak L. Immune-endothelial-nerve interaction: an explanation for the failure of the gastrointestinal system in systemic sclerosis? *Ann Rheum Dis* 2009;68(5):609-10.
39. Domsic R, Fasanella K, Bielefeldt K. Gastrointestinal manifestations of systemic sclerosis. *Dig Dis Sci* 2008;53(5):1163-74.
40. Airo P, Della Casa D, Danieli E, Missale G, Cattaneo R, Cestari R. Oesophageal manometry in early and definite systemic sclerosis. *Clin Rheumatol* 2005;24(4):370-6.
41. Bassotti G, Battaglia E, Debernardi V, Germani U, Quiriconi F, Dughera L, et al. Esophageal dysfunction in scleroderma: relationship with disease subsets. *Arthritis Rheum* 1997;40(12):2252-9.
42. Fabian G, Tovari E, Baranyay F, Czirjak L. Watermelon-stomach as a cause of chronic iron deficiency anemia in a patient with systemic sclerosis. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 1999;12(2):161-4.
43. Heyt GJ, Oh MK, Alemzadeh N, Rivera S, Jimenez SA, Rattan S, et al. Impaired rectoanal inhibitory response in scleroderma (systemic sclerosis): an association with fecal incontinence. *Dig Dis Sci* 2004;49(6):1040-5.
44. Mytilinaiou MG, Bogdanos DP. Primary biliary cirrhosis-specific autoantibodies in patients with systemic sclerosis. *Dig Liver Dis* 2009;41(12):916; author reply 916-7.
45. Norman GL, Bialek A, Encabo S, Butkiewicz B, Wiechowska-Kozłowska A, Brzosko M, et al. Is prevalence of PBC underestimated in patients with systemic sclerosis? *Dig Liver Dis* 2009;41(10):762-4.
46. Szamosi S, Marodi L, Czirjak L, Ellenés Z, Szucs G. Juvenile systemic sclerosis: a follow-up study of eight patients. *Ann N Y Acad Sci* 2005;1051:229-34.
47. Foeldvari I, Nihtyanova SI, Wierk A, Denton CP. Characteristics of patients with juvenile onset systemic sclerosis in an adult single-center cohort. *J Rheumatol* 2010;37(11):2422-6.
48. Foeldvari I, Tyndall A, Zulian F, Muller-Ladner U, Czirjak L, Denton C, et al. Juvenile and young adult-onset systemic sclerosis share the same organ involvement in adulthood: data from the EUSTAR database. *Rheumatology (Oxford)* 2012 Jun 22 (Epub).
49. Zulian F, Woo P, Athreya BH, Laxer RM, Medsger TA, Jr., Lehman TJ, et al. The Pediatric Rheumatology European Society/American College of Rheumatology/European League against Rheumatism provisional classification criteria for juvenile systemic sclerosis. *Arthritis Rheum* 2007;57(2):203-12.
50. Foeldvari I. Systemic sclerosis in childhood. *Rheumatology (Oxford)* 2006;45 Suppl 3:iii28-9.
51. Baron M, Srolovitz H, Lander P, Kapusta M. The coexistence of rheumatoid arthritis and scleroderma: a case report and review of the literature. *J Rheumatol* 1982;9(6):947-50.
52. Armstrong RD, Gibson T. Scleroderma and erosive polyarthritis: a disease entity? *Ann Rheum Dis* 1982;41(2):141-6.
53. Zimmermann C, Steiner G, Skriner K, Hassfeld W, Petera P, Smolen JS. The concurrence of rheumatoid arthritis and limited systemic sclerosis: clinical and serologic characteristics of an overlap syndrome. *Arthritis Rheum* 1998;41(11):1938-45.
54. Horiki T, Moriuchi J, Takaya M, Uchiyama M, Hoshina Y, Inada K, et al. The coexistence of systemic sclerosis and rheumatoid arthritis in five patients. Clinical and immunogenetic features suggest a distinct entity. *Arthritis Rheum* 1996;39(1):152-6.

55. Soltész P, Prohászka, Z., Füst, G., Dér, H., Kerekes, G., Szodoray, P., Zeher, M., Szekanecz, Z. A vasculopathiák autoimmun jellegzetességei. *Orv Hetil* 2007;148 (13 Suppl 1):53-57.
56. Szekanecz Z, Soltész, P., Kerekes, Gy., Szűcs, G., Szántó, S., Tímár, O., Dér, H., Bodolay, E., Kiss, E., Zeher, M., Bodnár, N., Szamosi, Sz., Szabó, Z., Vánca, A., Szegedi, Gy. Akcelerált atherosclerosis és vasculopathiák autoimmun-reumatológiai betegségekben. *Immunol Szemle* 2010;II/2:4-14.
57. Szekanecz É, Szekanecz, Z., Kiss, E., Keszthelyi, P., Szűcs, G. Szekunder malignus tumorok szisztémás sclerosisban. *Magyar Reumatol* 2009;50:4-9.
58. Szekanecz E, Andras C, Sandor Z, Antal-Szalmas P, Szanto J, Tamasi L, et al. Malignancies and soluble tumor antigens in rheumatic diseases. *Autoimmun Rev* 2006;6(1):42-7.
59. Szekanecz E, Szamosi S, Gergely L, Keszthelyi P, Szekanecz Z, Szucs G. Incidence of lymphoma in systemic sclerosis: a retrospective analysis of 218 Hungarian patients with systemic sclerosis. *Clin Rheumatol* 2008;27(9):1163-6.
60. Szekanecz Z, Szekanecz E, Bako G, Shoenfeld Y. Malignancies in autoimmune rheumatic diseases - a mini-review. *Gerontology* 2011;57(1):3-10.
61. Abu-Shakra M, Guillemain F, Lee P. Cancer in systemic sclerosis. *Arthritis Rheum* 1993;36(4):460-4.
62. Szekanecz E, Szamosi S, Horvath A, Nemeth A, Juhasz B, Szanto J, et al. Malignancies associated with systemic sclerosis. *Autoimmun Rev* 2012:Mar 5 (Epub).
63. Wooten M. Systemic sclerosis and malignancy: a review of the literature. *South Med J* 2008;101(1):59-62.
64. Czirjak L, Kumanovics G, Varju C, Nagy Z, Pakozdi A, Szekanecz Z, et al. Survival and causes of death in 366 Hungarian patients with systemic sclerosis. *Ann Rheum Dis* 2008;67(1):59-63.
65. Szekanecz Z, Haines GK, Harlow LA, Shah MR, Fong TW, Fu R, et al. Increased synovial expression of the adhesion molecules CD66a, CD66b, and CD31 in rheumatoid and osteoarthritis. *Clin Immunol Immunopathol* 1995;76(2):180-6.
66. Szekanecz E, Szucs G, Szekanecz Z, Tarr T, Antal-Szalmas P, Szamosi S, et al. Tumor-associated antigens in systemic sclerosis and systemic lupus erythematosus: associations with organ manifestations, immunolaboratory markers and disease activity indices. *J Autoimmun* 2008;31(4):372-6.
67. Cantagrel A, Moulinier L, Beljio K, Duffaut M, Laroche M, Bon E, et al. [Increase of CA 19.9 in dysimmune inflammatory rheumatism. Apropos of 6 cases]. *Rev Rhum Ed Fr* 1994;61(9):599-606.
68. Ducker TP, Skubitz KM. Subcellular localization of CD66, CD67, and NCA in human neutrophils. *J Leukoc Biol* 1992;52(1):11-6.
69. Lance MP. CEA as a cell adhesion molecule. *Gastroenterology* 1990;99(1):277-8.
70. Rump A, Morikawa Y, Tanaka M, Minami S, Umesaki N, Takeuchi M, et al. Binding of ovarian cancer antigen CA125/MUC16 to mesothelin mediates cell adhesion. *J Biol Chem* 2004;279(10):9190-8.
71. Szekanecz E, Sandor Z, Antal-Szalmas P, Soos L, Lakos G, Besenyi T, et al. Increased production of the soluble tumor-associated antigens CA19-9, CA125, and CA15-3 in rheumatoid arthritis: potential adhesion molecules in synovial inflammation? *Ann N Y Acad Sci* 2007;1108:359-71.
72. Kimura K, Ezoe K, Yokozeki H, Katayama I, Nishioka K. Elevated serum CA125 in progressive systemic sclerosis with pleural effusion. *J Dermatol* 1995;22(1):28-31.

73. Valerio Marzano A, Morabito A, Berti E, Caputo R. Elevated circulating CA 15.3 levels in a subset of systemic sclerosis with severe lung involvement. *Arch Dermatol* 1998;134(5):645.
74. Takeda N, Ihn H, Teramoto S. Markedly increased levels of IL-6 and CA125 in pleural fluid of an elderly person with overlap syndrome of systemic sclerosis and systemic lupus erythematosus. *Age Ageing* 2001;30(2):171.
75. Arnett FC, Edworthy SM, Bloch DA, McShane DJ, Fries JF, Cooper NS, et al. The American Rheumatism Association 1987 revised criteria for the classification of rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum* 1988;31(3):315-24.
76. Aletaha D, Neogi T, Silman AJ, Funovits J, Felson DT, Bingham CO, 3rd, et al. 2010 rheumatoid arthritis classification criteria: an American College of Rheumatology/European League Against Rheumatism collaborative initiative. *Ann Rheum Dis* 2010;69(9):1580-8.
77. Kanters SD, Algra A, Banga JD. Carotid intima-media thickness in hyperlipidemic type I and type II diabetic patients. *Diabetes Care* 1997;20(3):276-80.
78. Determinants of pulse wave velocity in healthy people and in the presence of cardiovascular risk factors: 'establishing normal and reference values'. *Eur Heart J* 2010;31(19):2338-50.
79. Conroy RM, Pyorala K, Fitzgerald AP, Sans S, Menotti A, De Backer G, et al. Estimation of ten-year risk of fatal cardiovascular disease in Europe: the SCORE project. *Eur Heart J* 2003;24(11):987-1003.
80. Lekakis J, Mavrikakis M, Papamichael C, Papazoglou S, Economou O, Scotiniotis I, et al. Short-term estrogen administration improves abnormal endothelial function in women with systemic sclerosis and Raynaud's phenomenon. *Am Heart J* 1998;136(5):905-12.
81. Andersen GN, Mincheva-Nilsson L, Kazzam E, Nyberg G, Klintland N, Petersson AS, et al. Assessment of vascular function in systemic sclerosis: indications of the development of nitrate tolerance as a result of enhanced endothelial nitric oxide production. *Arthritis Rheum* 2002;46(5):1324-32.
82. Ho M, Veale D, Eastmond C, Nuki G, Belch J. Macrovascular disease and systemic sclerosis. *Ann Rheum Dis* 2000;59(1):39-43.
83. Nussinovitch U, Shoenfeld Y. Atherosclerosis and macrovascular involvement in systemic sclerosis: Myth or reality. *Autoimmun Rev* 2010.
84. Zieman SJ, Melenovsky V, Kass DA. Mechanisms, pathophysiology, and therapy of arterial stiffness. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2005;25(5):932-43.
85. Roman MJ, Devereux RB, Schwartz JE, Lockshin MD, Paget SA, Davis A, et al. Arterial stiffness in chronic inflammatory diseases. *Hypertension* 2005;46(1):194-9.
86. Yildiz M, Soy M, Kurum T, Ozbay G. Increased pulse wave velocity and shortened pulse wave propagation time in young patients with rheumatoid arthritis. *Can J Cardiol* 2004;20(11):1097-100.
87. Constans J, Germain C, Gosse P, Taillard J, Tiev K, Delevaux I, et al. Arterial stiffness predicts severe progression in systemic sclerosis: the ERAMS study. *J Hypertens* 2007;25(9):1900-6.
88. Gurevich VS, Shovman O, Slutzky L, Meroni PL, Shoenfeld Y. Statins and autoimmune diseases. *Autoimmun Rev* 2005;4(3):123-9.
89. Van Doornum S, McColl G, Wicks IP. Atorvastatin reduces arterial stiffness in patients with rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis* 2004;63(12):1571-5.
90. Sadik HY, Moore TL, Vail A, Murray A, Anderson M, Blann A, et al. Lack of effect of 8 weeks atorvastatin on microvascular endothelial function in patients with systemic sclerosis. *Rheumatology (Oxford)* 2010;49(5):990-6.

91. Del Papa N, Cortiana M, Vitali C, Silvestris I, Maglione W, Comina DP, et al. Simvastatin reduces endothelial activation and damage but is partially ineffective in inducing endothelial repair in systemic sclerosis. *J Rheumatol* 2008;35(7):1323-8.
92. Ballantyne CM, Raichlen JS, Nicholls SJ, Erbel R, Tardif JC, Brener SJ, et al. Effect of rosuvastatin therapy on coronary artery stenoses assessed by quantitative coronary angiography: a study to evaluate the effect of rosuvastatin on intravascular ultrasound-derived coronary atheroma burden. *Circulation* 2008;117(19):2458-66.
93. Crouse JR, 3rd, Raichlen JS, Riley WA, Evans GW, Palmer MK, O'Leary DH, et al. Effect of rosuvastatin on progression of carotid intima-media thickness in low-risk individuals with subclinical atherosclerosis: the METEOR Trial. *JAMA* 2007;297(12):1344-53.
94. Jones PH, Davidson MH, Stein EA, Bays HE, McKenney JM, Miller E, et al. Comparison of the efficacy and safety of rosuvastatin versus atorvastatin, simvastatin, and pravastatin across doses (STELLAR* Trial). *Am J Cardiol* 2003;92(2):152-60.
95. Gibson GE, Li H, Pittelkow MR. Homocysteinemia and livedoid vasculitis. *J Am Acad Dermatol* 1999;40(2 Pt 1):279-81.
96. Szamosi S, Csiki Z, Szomjak E, Szolnoki E, Szoke G, Szekanecz Z, et al. Plasma homocysteine levels, the prevalence of methylenetetrahydrofolate reductase gene C677T polymorphism and macrovascular disorders in systemic sclerosis: risk factors for accelerated macrovascular damage? *Clin Rev Allergy Immunol* 2009;36(2-3):145-9.
97. Ilhan N, Kucuksu M, Kaman D, Ozbay Y. The 677 C/T MTHFR polymorphism is associated with essential hypertension, coronary artery disease, and higher homocysteine levels. *Arch Med Res* 2008;39(1):125-30.
98. Cohen S, Fisher R, Lipshutz W, Turner R, Myers A, Schumacher R. The pathogenesis of esophageal dysfunction in scleroderma and Raynaud's disease. *J Clin Invest* 1972;51(10):2663-8.
99. Greydanus MP, Camilleri M. Abnormal postcibal antral and small bowel motility due to neuropathy or myopathy in systemic sclerosis. *Gastroenterology* 1989;96(1):110-5.
100. DeSchryver-Kecskemeti K, Clouse RE. Perineural and intraneural inflammatory infiltrates in the intestines of patients with systemic connective-tissue disease. *Arch Pathol Lab Med* 1989;113(4):394-8.
101. Arnett FC. Is scleroderma an autoantibody mediated disease? *Curr Opin Rheumatol* 2006;18(6):579-81.
102. Ebert EC. Esophageal disease in scleroderma. *J Clin Gastroenterol* 2006;40(9):769-75.
103. Avouac J, Kowal-Bielecka O, Landewe R, Chwiesko S, Miniati I, Czirjak L, et al. European League Against Rheumatism (EULAR) Scleroderma Trial and Research group (EUSTAR) recommendations for the treatment of systemic sclerosis: methods of elaboration and results of systematic literature research. *Ann Rheum Dis* 2009;68(5):629-34.
104. Khanna D, Hays RD, Park GS, Braun-Moscovici Y, Mayes MD, McNearney TA, et al. Development of a preliminary scleroderma gastrointestinal tract 1.0 quality of life instrument. *Arthritis Rheum* 2007;57(7):1280-6.
105. Marie I, Levesque H, Ducrotte P, Denis P, Hellot MF, Benichou J, et al. Gastric involvement in systemic sclerosis: a prospective study. *Am J Gastroenterol* 2001;96(1):77-83.
106. Franck-Larsson K, Hedenstrom H, Dahl R, Ronnblom A. Delayed gastric emptying in patients with diffuse versus limited systemic sclerosis, unrelated to gastrointestinal symptoms and myoelectric gastric activity. *Scand J Rheumatol* 2003;32(6):348-55.
107. Steen VD, Medsger TA, Jr. Severe organ involvement in systemic sclerosis with diffuse scleroderma. *Arthritis Rheum* 2000;43(11):2437-44.
108. Caserta L, de Magistris L, Secondulfo M, Caravelli G, Riegler G, Cuomo G, et al. Assessment of intestinal permeability and orocecal transit time in patients with systemic

- sclerosis: analysis of relationships with epidemiologic and clinical parameters. *Rheumatol Int* 2003;23(5):226-30.
109. Lloyd DA, Vega R, Bassett P, Forbes A, Gabe SM. Survival and dependence on home parenteral nutrition: experience over a 25-year period in a UK referral centre. *Aliment Pharmacol Ther* 2006;24(8):1231-40.
110. Trezza M, Krogh K, Egekvist H, Bjerring P, Laurberg S. Bowel problems in patients with systemic sclerosis. *Scand J Gastroenterol* 1999;34(4):409-13.
111. Sato S, Hamaguchi Y, Hasegawa M, Takehara K. Clinical significance of anti-topoisomerase I antibody levels determined by ELISA in systemic sclerosis. *Rheumatology (Oxford)* 2001;40(10):1135-40.
112. Foeldvari I, Zhavania M, Birdi N, Cuttica RJ, de Oliveira SH, Dent PB, et al. Favourable outcome in 135 children with juvenile systemic sclerosis: results of a multi-national survey. *Rheumatology (Oxford)* 2000;39(5):556-9.
113. Goldenberg J, Pinto-Pessoa A, Odete-Hilario M, Atra E, Naspitz C. [Infantile scleroderma. Apropos of 11 cases]. *Rev Rhum Ed Fr* 1993;60(2):131-6.
114. Rodnan GP. The nature of joint involvement in progressive systemic sclerosis (diffuse scleroderma). *Ann Intern Med* 1962;56:422-39.
115. Jinnin M, Ihn H, Yamane K, Asano Y, Yazawa N, Tamaki K. Clinical features of patients with systemic sclerosis accompanied by rheumatoid arthritis. *Clin Exp Rheumatol* 2003;21(1):91-4.
116. Kapitany A, Zilahi E, Szanto S, Szucs G, Szabo Z, Vegvari A, et al. Association of rheumatoid arthritis with HLA-DR1 and HLA-DR4 in Hungary. *Ann N Y Acad Sci* 2005;1051:263-70.
117. Romano E, Manetti M, Guiducci S, Ceccarelli C, Allanore Y, Matucci-Cerinic M. The genetics of systemic sclerosis: an update. *Clin Exp Rheumatol* 2011;29(2 Suppl 65):S75-86.
118. Gregersen PK, Silver J, Winchester RJ. The shared epitope hypothesis. An approach to understanding the molecular genetics of susceptibility to rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum* 1987;30(11):1205-13.
119. Venneker GT, van den Hoogen FH, van Meegen M, de Kok-Nazaruk M, Hulsmans RF, Boerbooms AM, et al. Molecular heterogeneity of second and fourth components of complement and their genes in systemic sclerosis and association of HLA alleles A1, B8 and DR3 with limited and DR5 with diffuse systemic sclerosis. *Exp Clin Immunogenet* 1998;15(2):90-9.
120. Loubiere LS, Lambert NC, Madeleine MM, Porter AJ, Mullarkey ME, Pang JM, et al. HLA allelic variants encoding DR11 in diffuse and limited systemic sclerosis in Caucasian women. *Rheumatology (Oxford)* 2005;44(3):318-22.
121. Derk CT, Rasheed M, Artlett CM, Jimenez SA. A cohort study of cancer incidence in systemic sclerosis. *J Rheumatol* 2006;33(6):1113-6.
122. Roumm AD, Medsger TA, Jr. Cancer and systemic sclerosis. An epidemiologic study. *Arthritis Rheum* 1985;28(12):1336-40.
123. Hill CL, Nguyen AM, Roder D, Roberts-Thomson P. Risk of cancer in patients with scleroderma: a population based cohort study. *Ann Rheum Dis* 2003;62(8):728-31.
124. Chatterjee S, Dombi GW, Severson RK, Mayes MD. Risk of malignancy in scleroderma: a population-based cohort study. *Arthritis Rheum* 2005;52(8):2415-24.
125. Lu TY, Hill CL, Pontifex EK, Roberts-Thomson PJ. Breast cancer and systemic sclerosis: a clinical description of 21 patients in a population-based cohort study. *Rheumatol Int* 2008;28(9):895-9.
126. Pontifex EK, Hill CL, Roberts-Thomson P. Risk factors for lung cancer in patients with scleroderma: a nested case-control study. *Ann Rheum Dis* 2007;66(4):551-3.

11. PUBLIKÁCIÓ

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

Egyetemi doktori (PhD fokozat) megszerzése utáni in extenso 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. Szekanecz É, Szamosi Sz, Horváth Á, Németh Á, Juhász B, Szanto J, **Szűcs G**, Szekanecz Z. Malignancies associated with systemic sclerosis
AUTOIMMUNITY REVIEWS [Epub ahead of print]: p. epub. (2012)
IF: 6.624
3. 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
4. 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. Szamosi Sz, **Szűcs G**. A szisztémás sclerosis célzott terápiája
IMMUNOLÓGIAI SZEMLE 3:(Különsz.) pp. 56-60. (2011)
9. Soltesz 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

10. 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] (2011)
IF: 3.677
11. 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: 1.018
12. 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
13. 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)
14. Arnson Y, Amital H, Agmon-Levin N, Alon D, Sanchez-Castanon M, Lopez-Hoyos M, Matucci-Cerinic M, **Szűcs 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
15. 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)
16. 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

17. Szodoray P, Szabo Z, Kapitany A, Gyetvai A, Lakos G, Szanto S, **Szűcs 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
18. 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 betegségben
IMMUNOLÓGIAI SZEMLE 2:(2) pp. 4-14. (2010)
19. Szekanecz Z, Szanto S, Szabo Z, Vancsa A, Szamosi S, Bodnar N, **Szűcs G**. Biologics - beyond the joints
AUTOIMMUNITY REVIEWS 9:(12) pp. 820-824. (2010)
IF: 6.556
20. 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)
21. 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)
22. 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
23. Akhmetshina Alfiya, Beer Jürgen, Zwerina Karin, Englbrecht Matthias, Palumbo Katrin, Dees Clara, Reich Nicole, Zwerina Jochen, **Szűcs Gabriella**, Gusinde Johannes, Nevskaya Tatiana, Distler Oliver, Kerjaschki Donscho, Schett Georg, Distler Jörg H. 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
24. **Szűcs Gabriella**. Leflunomid és biológiai terápia együtthatása rheumatoid arthritisben
LEGE ARTIS MEDICINAE 19:(6-7) pp. 383-388. (2009)
25. **Szűcs Gabriella**. A szisztémás sclerosis modern terápiája
LEGE ARTIS MEDICINAE 19:(8-9) pp. 473-479. (2009)
26. **Szűcs Gabriella**. A szisztémás sclerosis kezelésének irányelvei
IMMUNOLÓGIAI SZEMLE 1:(1-2) pp. 35-44. (2009)

27. **Szűcs G.** Humira kezelés juvenilis idiopathiás arthritiben
MAGYAR CSALÁDORVOSOK LAPJA 6: p. 56. (2009)
28. Szekanecz Z, Aleksza M, Antal-Szalmás P, Soltész P, Veres K, Szántó S, Szabó Z, Végyvári 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
29. Szekanecz Éva, Szekanecz Zoltán, Kiss Emese, Keszthelyi Péter, Szántó János, **Szűcs Gabriella.** Szekunder malignus tumorok szisztémás sclerosisban
MAGYAR REUMATOLÓGIA 50:(1) pp. 4-9. (2009)
30. Szamosi Szilvia, **Szűcs Gabriella.** Nagy dózisú intravénás immunglobulin terápia szisztémás autoimmun betegségekben = High-dose intravenous immunoglobulin therapy in autoimmune diseases
IMMUNOLÓGIAI SZEMLE 1:(3-4) pp. 5-9. (2009)
31. 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
32. 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
33. 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
34. **Szűcs G.** Szemészeti és bőrgyógyászati manifesztációk szisztémás autoimmun kórképekben
HÁZIORVOS TOVÁBBKÉPZŐ SZEMLE 5: pp. 309-313. (2008)
35. **Szűcs G.** Anaemia autoimmun betegségekben
WEBDOKI TOVÁBBKÉPZŐ FÜZETEK 2: pp. 14-17. (2008)

36. 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
37. 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)
38. 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
39. 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
40. 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
41. Akhmetshina Alfiya, Dees Clara, Pileckyte Margarita, **Szűcs Gabriella**, Spriewald Bernd M, Zwerina Jochen, Distler Oliver, Schett Georg, Distler Jörg H. 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
42. Tarr Tünde, Kiss Emese, Tóth László, **Szűcs Gabriella**, Illés Árpád. Cutan vasculitis, mint bevezető paraneoplázia Hodgkin-kórban
TRANSZFÚZIÓ 40:(1) pp. 15-40. (2007)
43. **Szűcs Gabriella**. Korai arthritisek
ORVOSI HETILAP 148:(22) pp. 1011-1015. (2007)
44. **Szűcs G**, Szekanecz Z, Zilahi E, Kapitány A, Baráth S, Szamosi S, Végvári A, Szabó Z, Szántó S, Czirják L, György Kiss C. 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

45. **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
46. 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, Soltesz P. Accelerated Atherosclerosis in Rheumatoid Arthritis.
ANNALS OF THE NEW YORK ACADEMY OF SCIENCES 1108: pp. 349-358.
(2007)
IF: 1.731
47. Szamosi Szilvia, Gergely Lajos, Szekanecz Zoltán, **Szűcs Gabriella**. Lymphoma előfordulása szisztémás sclerosisban : 218 szisztémás sclerosisos beteg retrospektív elemzése
MAGYAR REUMATOLÓGIA 48: pp. 138-139. (2007)
48. 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
49. Simkovics E, Besenyei T, Szabó Z, Szentpétery Á, Szodoray P, **Szűcs G**, Szántó S, Szekanecz Z. Első hazai tapasztalat a rheumatoid arthritis rituximabkezelésével
MAGYAR IMMUNOLÓGIA 6:(3) pp. 42-47. (2007)
50. Orbach H, Zandman-Goddard G, Amital H, Barak V, Szekanecz Z, **Szűcs G**, Danko K, Nagy E, Csepány 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
51. 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
52. Balogh Izabella, Szántó Sándor, **Szűcs Gabriella**, Szekanecz Zoltán. Rheumatoid arthritis és Basedow ophthalmopathia etanercept kezelése
MAGYAR REUMATOLÓGIA 48: p. 174. (2007)
53. 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)

54. Szekanecz Zoltán, **Szűcs Gabriella**, Szántó Sándor, Bakó Gyula. A mozgásszervi kórképek időskori vonatkozásai
MAGYAR BELORVOSI ARCHIVUM 59:(4) pp. 257-259. (2006)
55. Szekanecz Z, **Szűcs G**, Szanto S, Koch AE. Chemokines in rheumatic diseases.
CURRENT DRUG TARGETS 7:(1) pp. 91-102. (2006)
IF: 4.274
56. Szamosi S, Szekanecz Z, **Szűcs G**. Gastrointestinal manifestations in Hungarian scleroderma patients.
RHEUMATOLOGY INTERNATIONAL 26:(12) pp. 1120-1124. (2006)
IF: 1.070
57. 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
58. 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)
59. Szamosi Sz, Maródi L, Czirják L, Ellenes 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
60. 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
61. 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
62. 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

63. Szegedi A, Suranyi P, **Szucs 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
64. **Szűcs G**, Szamosi S, Aleksza M, Veres K, Soltész P. Plazmaferezis-kezelés szisztémás sclerosisban
ORVOSI HETILAP 144:(45) pp. 2213-2217. (2003)
65. Szamosi S, **Szűcs G**, Zeher M, Szegedi G. A macrophagaktivációs szindróma = [Reactive Macrophage Activation Syndrome]
ORVOSI HETILAP 144:(37) pp. 1803-1808. (2003)
66. 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)
67. 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
68. Török L, Dankó K, Cserni G, **Szűcs G**. Polymyositis/scleroderma autoantitest pozitív scleroderma dermatomyositissel (scleromyositis): Polymyositis/scleroderma autoantibody-positive scleroderma with dermatomyositis (scleromyositis)
ORVOSI HETILAP 143:(46) pp. 2553-2556. (2002)
69. 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
70. 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
71. 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)
72. 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

73. **Szűcs Gabriella**, Csiki Zoltán, Szegedi Gyula. Pentoxifyllin hatása a microcirculációra szisztémás sclerosisban szenvedő betegeknél
MAGYAR BELORVOSI ARCHIVUM 51:(4) pp. 277-282. (1998)

Egyetemi doktori (PhD fokozat) megszerzése előtti in extenso közlemények:

74. **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)
75. 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)
76. 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)
77. 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)
78. **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
79. **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
80. **Szűcs Gabriella**, Szegedi Gyula. Antineutrophil cytoplasmaticus autoantitestek patogenetikai és diagnosztikus szerepe különböző betegségekben
LEGE ARTIS MEDICINAE 3: pp. 616-621. (1993)
81. 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

82. 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
83. 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

Nemzetközi kooperációban megjelent közlemények:

1. Walker UA, Tyndall A, Czirják L, Denton C, Farge-Bancel D, Kowal-Bielecka O, Müller-Ladner U, Bocelli-Tyndall C, Matucci-Cerinic M. (EUSTAR co-authors:...**Szűcs G**, Szekanecz Z...): Clinical risk assessment of organ manifestations in systemic sclerosis: a report from the EULAR Scleroderma Trials And Research group database. Ann Rheum Dis. 2007 Jun;66(6):754-63. IF:6.411
2. Avouac J, Kowal-Bielecka O, Landewé RB, Chwiesko S, Miniati I, Czirják L, Clements PJ, Denton CP, Farge D, Fligelstone K, Foeldvari I, Furst DE, Müller-Ladner U, Seibold J, Silver RM, Takehara K, Garay Toth B, Tyndall A, Valentini G, van den Hoogen F, Wigley F, Zulian F, Matucci-Cerinic M.(Co-authors:...**Szucs G**, Szekanecz Z...) EULAR Scleroderma Trial and Research group (EUSTAR) recommendations for the treatment of systemic sclerosis: Methods of elaboration and results of systematic literature research. Ann Rheum Dis 2009. 68(5):629-34. IF: 6.411
3. Kowal-Bielecka O, Landewé R, Avouac J, Chwiesko S, Miniati I, Czirjak L, Clements P, Denton C, Farge D, Fligelstone K, Földvari I, Furst DE, Müller-Ladner U, Seibold J, Silver RM, Takehara K, Garay Toth B, Tyndall A, Valentini G, van den Hoogen F, Wigley F, Zulian F, Matucci-Cerinic M. (Co-authors: ...Szucs G, Szekanecz Z...): EULAR recommendations for the treatment of systemic sclerosis: a report from the EULAR Scleroderma Trials and Rhesearch group (EUSTAR). Ann Rheum Dis 2009. 68(5):620-28. IF:6.411
4. Hudson M, Baron M, Lo E, Weinfeld J, Furst DE, Khanna D: An International, Web-Based, Prospective Cohort Study to Determine Whether the Use of ACE Inhibitors prior to the Onset of Scleroderma Renal Crisis Is Associated with Worse Outcomes—Methodology and Preliminary Results. International Journal of Rheumatology Volume 2010, 347-402.
5. Florian M P Meier, Klaus W Frommer, Robert Dinser, Ulrich A Walker, Laszlo Czirjak, Christopher P Denton, Yannick Allanore, Oliver Distler, Gabriela Riemekasten, Gabriele Valentini, Ulf Müller-Ladner, EUSTAR Co-authors. Update on the profile of the EUSTAR cohort: an analysis of the EULAR Scleroderma Trials and Research group database. Ann Rheum Dis 2012;71:1355-1360. IF:6.411

Könyvfejezetek

1. Szűcs G
Reumatológia – Arthritisek és autoimmun kórképek differenciáldiagnosztikája.
In Szekanecz Zoltán (szerk)
Reumatológia: egyetemi jegyzet
Budapest, SpringMed Kiadó 2011. pp56-62
2. Szűcs G
Reumatológia – Szisztémás autoimmun-reumatológiai kórképek.
In Szekanecz Zoltán (szerk)
Reumatológia: egyetemi jegyzet
Budapest, SpringMed Kiadó 2011. pp149-192.
3. Szűcs G
Klinikai alapismeretek fogorvos- és gyógyszerészhallgatóknak. Szisztémás sclerosis, Raynaud szindróma.
In Boda Zoltán, Tornai István (szerk)
Klinikai alapismeretek fogorvos- és gyógyszerészhallgatóknak
Budapest, Medicina Könyvkiadó 2009. pp243-245
4. Szűcs G
Wegener granulomatosis, polyarteritis nodosa.
In Boda Z, Bakó Gy (szerk)
Klinikai alapismeretek fogorvos- és gyógyszerészhallgatóknak
Budapest, Medicina Könyvkiadó 2001. pp380-385
5. Szűcs G
Szisztémás sclerosis, Raynaud-szindróma.
In Boda Z, Bakó Gy (szerk)
Klinikai alapismeretek fogorvos- és gyógyszerészhallgatóknak
Budapest, Medicina Könyvkiadó 2001. pp372-375
6. Szűcs G
Kötőszöveti betegségek
In: Szűcs G
Szekanecz Z (szerk.)
Reumatológiai gyógyszeres terápia
Budapest: Medicina Könyvkiadó, 2009. pp. 255-303.
7. Szűcs G
Immunológiai útmutató: A szisztémás sclerosis kezelésének irányelvei
In: Szűcs G
Immunológiai Útmutató: Klinikai Irányelvek kézikönyve
Budapest: Medition Kiadó, 2008. pp. 121-132.

8. Szűcs G
Vasculitisek
In: Kakuk György (szerk.)
Klinikai nephrologia: a vese belgyógyászati betegségeinek kézikönyve
Budapest: Medicina Könyvkiadó, 2004. pp. 234-259.
(ISBN:963-242-824-2)
9. Szűcs G
Klinikai nephrológia (A vese belgyógyászati betegségeinek kézikönyve): Szisztémás sclerosis
In: Kakuk György (szerk.)
Klinikai nephrologia: a vese belgyógyászati betegségeinek kézikönyve
Budapest: Medicina Könyvkiadó, 2004. pp. 259-266.
(ISBN:963-242-824-2)
10. Szűcs G
Diagnosztika a rendelőben és a betegágnál: Szisztémás sclerosis
In: Szarvas Ferenc, Csanády Miklós, Vécsei László (szerk.)
Diagnosztika a rendelőben és a betegágnál
Budapest: Medicina Könyvkiadó, 2004. pp. 467-471.
(ISBN:963-242-898-6)
11. Szűcs G
Henoch-Schönlein nephropathia
In: Kornya L (szerk.)
Betegség enciklopédia I-II
Budapest: Springer Tudományos Kiadó Kft., 2002. pp. 644-645.
(ISBN:963-699-159-6)
12. Szűcs G
Betegség enciklopédia: Sclerodermás vese
In: Kornya L (szerk.)
Betegség enciklopédia I-II
Budapest: Springer Tudományos Kiadó Kft., 2002. pp. 693-694.
(ISBN:963-699-159-6)
13. Szűcs G
Klinikai immunológia: Vasculitisek
In: Szegedi Gy, Zeher M, Bakó Gy (szerk.)
Klinikai Immunológia
Budapest: Springer Orvosi Kiadó, 1998. pp. 212-220.
14. Szűcs G
A vasculitis és az immunológiai elváltozások
In: Füst Gy, Merétey K, Rajnavölgyi É (szerk.)
Klinikai immunológia
Pécs: Tempus ITC, 1993. p. 300.
(Az Országos Haematológiai, Vértranszfúziós és Immunológiai Intézet könyvtára;
16.)3. kötet., Módszerek
(ISBN:963-04-3858-5)

Könyv

Szűcs Gabriella, Szekanecz Zoltán: Autoimmun betegségek: kérdezz-felelek (szerk. Dr Szekanecz Zoltán, Springermed Kiadó, 2010)

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
Hirsch index:	16
Könyvfejezetek száma:	14
Az értekezést megalapozó in extenso közlemények impakt faktora:	33,074
Idézettségi mutatók:	
Független citáció:	543
Összes citáció:	702