

A Magyar Reumatológusok Egyesülete 2014. évi pécsi vándorgyűlésének beküldött előadás- és poszter-összefoglalói*

Abstracts of the 2014 Annual Meeting of the Hungarian Association of Rheumatologists to be held in Pécs

Epigenetika rheumatoid arthritisben

Baka Zsuzsanna¹, Nagy György², Ortutay Judit¹, Poór Gyula¹

¹Országos Reumatológiai és Fizioterápiás Intézet,

²Budai Irgalmasrendi Kórház, Budapest

A szerzők az irodalmat áttekintve ismertetik a legújabb epigenetikai kutatási eredményeket, melyek hozzásegíthetnek a rheumatoid arthritis (RA) patogenezisének jobb megértéséhez. Az epigenetika eredetileg a génműködés azon örökletes változásait jelentette, melyek nem magyarázhatók a DNS-szekvencia megváltozásával. Az utóbbi években fogalma bővült, jelenleg nincs konszenzus definíciójában. Tágabb értelemben azokat a szabályozó mechanizmusokat jelenti, amelyek a DNS-t, a kromatint és a messenger RNS-eket (mRNS) befolyásolva megváltoztatják a génexpressziós mintázatot akár több sejtgeneráción keresztül anélkül, hogy a DNS-sorrendet módosítanák. Ide tartozik a DNS-metiláció, a különböző hisztonmódosítások (acetiláció, metiláció stb.) és a nem kódoló RNS-ek (mikroRNS-ek/miRNS-ek). A DNS-metiláció főként a génpromoterek CpG nukleotidokban gazdag régióját érinti, a gének csendesítéséhez vezet, míg a hisztonacetiláció a kromatin fellazításával elősegíti a génátírást. A hisztonmetiláció mind aktivációt, mind repressziót előidézhet. A miRNS-ek olyan rövid egyszálú RNS-ek, melyek a mRNS-hez komplementer módon kapcsolódva annak degradációját idézik elő, ezáltal megakadályozzák a transzlációt.

A RA patogenezisében sok a nyitott kérdés, ezért az epigenetikai tényezők feltérképezésének jelentősége lehet. A legújabb teljes epigenom asszociációs vizsgálat az MHC régióban két, eltérően metilált területet írt le RA-es betegekben egészségesekkel összehasonlítva. A RA-es betegek perifériás vér eredetű mononukleáris sejtjeiben számos RA-re jellem-

ző gén hipometilált. A RA-es synoviális fibroblastok DNS-metilációs mintázata eltér az osteoarthritis és normál synoviumétól. A hiszton-deacetilázok a RA-es synoviumban felülexpresszálódnak, amit a TNF-alfa tovább fokoz. A hiszton-deacetiláz inhibitorok terápiás célpontok lehetnek RA-ben. Számos miRNS – köztük a miR155 – patogenetikai szerepe is felmerült, biomarkerként, terápiás célpontként való alkalmazásuk ígéretesnek tűnik.

Komorbiditások prevalenciája rheumatoid arthritisben és ezek monitorozásának értékelése: A COMORA nemzetközi keresztmetszeti vizsgálat eredményei

Bálint Péter¹, Kurucz Réka¹, COMORA munkacsoport²

¹Országos Reumatológiai és Fizioterápiás Intézet, Budapest, ²A világ különböző országai

A rheumatoid arthritises (RA) betegek kockázata fokozott, hogy kísérőbetegségekben betegedjenek meg.

Szerzők célja az volt, hogy a világ különböző országai RA-es betegeinek komorbiditás prevalenciáját és kezelésüket összehasonlítsa.

A vizsgálat nemzetközi és keresztmetszeti típusú volt, a vizsgálóhelyeken válogatás nélküli egymást követően jelentkező RA-es betegekre terjedt ki. A betegek demográfiai adatai mellett, RA-ük jellemzőit (aktivitás, súlyosság, kezelés) a következő kísérőbetegségeket jegyezték fel: szív- és érrendszeri betegségek, infekciók, daganatok, gyomorbélrendszeri és tüdőbetegségek, osteoporosis és pszichiátriai kórkepek.

A szerzők a vizsgálatban részt vevő 17 országból összesen 4586 beteg adatait gyűjtötték össze, s

* Az absztraktokat a szerkesztőség a beküldött formában, érdemi változtatás nélkül közli.

ezek közül 3920 beteg adatait elemezték. A betegek életkora 56 ± 13 év között, betegségük fennállási ideje 10 ± 9 év (átlag+SD), 82%-uk nőbeteg volt. A DAS28 értékük, súlyyedést véve laboratóriumi paraméternek, $3,7 \pm 1,6$ -nak (átlag+sd) bizonyult. HAQ-pontszámuk $1,0 \pm 0,7$ -nek (átlag+sd) bizonyult. A betegek 89%-a szedett korábban methotrexate-ot és 39%-uk részesült korábban vagy a vizsgálat idején biológiai kezelésben. A leggyakoribb kísérőbetegségek, melyek korábban vagy a vizsgálat idején előfordultak: depresszió 15%, asthma bronchiale 6,6%, cardiovascularis történések (infarktus, stroke) 6%, malignus tumorok, a bőr basalsejtes carcinomáját kivéve 4,5%, krónikus obstruktív tüdőbetegség 3,5%. Mind a kísérőbetegségek prevalenciája, mind a megelőzésükre és kezelésükre tett ajánlások megfogadása és compliance tekintetében nemzetközileg nagy különbségeket észleltek. A kísérőbetegségek szisztémás értékelése során vitális jelek kóros voltát is észlelték, így magas vérnyomást 11,2%-ban, laboratóriumi rendellenességek közül emelkedett vércukorértéket 3,3%-ban, hyperlipidaemiát 8,3%-ban.

A RA-es betegek között magas a kísérőbetegségek és azok kockázati tényezőinek prevalenciája. Ebben a multinacionális beteganyagban nemcsak a komorbiditások prevalenciája, de a betegek compliance-e, a kísérőbetegségek megelőzésében és kezelésében is rendkívül változó volt. A vitális jelek és laboratóriumi paraméterek vizsgálata számos eddig fel nem ismert komorbiditást tárt fel.



Humán Th17-sejtek IL-17- és IL-22-citokin-termelésének eltérő szabályozása in vitro differenciációjuk során

Baricza Eszter¹, Molnár-Érsek Barbara¹, Lajkó Eszter¹, Buzás Edit¹, Nagy György^{1,2}

¹Semmelweis Egyetem, ²Budai Irgalmasrendi Kórház, Budapest

A T-helper-17- (Th17) sejtek a CD4+-T-lymphocyták olyan szubpopulációja, amely gyulladásos citokineket (interleukin-17A, -17F, -21, -22, -26) termel. Rheumatoid arthritisben (RA) fokozott IL-17-termelés jellemző a synoviális gyulladás helyszínén. Az aktivált Th17-sejtek által termelt citokinek fokozzák a gyulladást, valamint osteoclastok differenciálódását és aktiválódását indukálják, ami porc- és csontdestrukció kialakulásához vezet. Szerzők célja a Th17 irányú differenciálódás szabályozásának vizsgálata volt.

Egészséges donorok perifériás véréből ficoll gradiens centrifugálással mononukleáris sejteket (PBMC) izoláltak, majd mágneses szeparációval (negatív szelekció) CD4+-T-sejteket nyertek. A sejteket

anti-CD3 (1 $\mu\text{g/ml}$) és anti-CD28 (1 $\mu\text{g/ml}$) antitestekkel aktiválták, és TGF β (2,5 ng/ml), IL-6 (25 ng/ml), IL-1 (10 ng/ml) citokinekkal, valamint anti-IL-4 (10 $\mu\text{g/ml}$) és anti-IFN γ (10 $\mu\text{g/ml}$) blokkoló antitestekkel kezelték 5–10 napig. A sejtek ROR γ t-gén- és fehérjeexpresszióját real-time PCR és western-blot, IL-17 és IL-22 termelését ELISPOT- és ELISA-módszerekkel mérték. A sejtek viabilitását tripán kék festődés és impedancia-változás mérésén alapuló módszer segítségével mérték.

A citokinkezelés hatására a differenciálódás 5. napján a sejtekben nőtt a ROR γ t-expresszió mind gén, mind fehérje szinten a kiindulási, az 5 napos kezletlen és aktivált sejtekhez viszonyítva. A blokkoló antitestek hatására a citokinek által indukált ROR γ t-expresszió-emelkedés fokozódott mind 5, mind 10 nap elteltével. Az anti-CD3- és anti-CD28-antitestekkel történő sejtaktiváció a citokinek és a blokkoló antitestek hiányában is fokozta a sejtek IL-17-termelését, azonban a ROR γ t-expressziót nem befolyásolta. A sejtek IL-22-termelését a sejtaktiváció fokozta, azonban a citokinek és blokkoló antitestek hatására az IL-22-termelés csökkent. Az alkalmazott kezelések a sejtek viabilitását nem befolyásolták, ugyanakkor a sejtek proliferációja a ROR γ t-expresszió növekedésével fordított arányban csökkent.

Szerzők eredményei szerint az anti-IL-4- és anti-IFN γ -blokkoló antitestek elősegítik a TGF β , IL-6 és IL-1 által indukált Th17-differenciálódást. Úgy gondolják, hogy a sejtproliferáció és a ROR γ t-expresszió emelkedése közötti fordított arányosság hátterében az állhat, hogy a blokkoló antitestes kezelés szelektíven a Th17-sejtek proliferációját fokozza, míg a többi sejt proliferációját gátolhatja. Eredményeik hozzájárulhatnak a Th17 irányú differenciálódás szabályozásának jobb megértéséhez.



Rheumatoid arthritisszel gondozott betegeknek felírt gyógyszervények kiváltása

Batka Gábor¹, Kulisch Ágota², Kránicz Ágota², Hontvári Livia², Benkő Ágota², Fekete Dóra², Mándó Zsuzsanna²

¹Zala Megyei Kórház, Zalaegerszeg, ²Hévízgyógyfürdő és Szent András Reumakórház, Hévíz

A rheumatoid arthritis (RA) autoimmun patomechanizmusú krónikus progresszív sokízületi gyulladás, amely ízületi deformitásokkal, következményes mozgáskorlátozottsággal, és társbetegségek kialakulásával járhat együtt. A betegség időben történő felismerése és gyógyszeres terápia indítása befolyásolja a betegség lefolyását. A kezelést gyógyszeres terápiás irányelvek segítik. A gyógyszeres terápia hatékonyságában azonban jelentős

szerepet játszik a betegek terápiahűsége, adherenciája.

Szerzők célul tűzték ki, hogy meghatározzák, milyen arányban váltják ki a RA-ben szenvedő betegek a számukra felírt gyógyszereket, illetve azok elhagyása tükröződik-e a betegség aktivitását jelző DAS28-ban. A szerzők azt is vizsgálták, hogy melyik konvencionális betegségmódosító szer, alkalmazási mód mellett nagyobb a terápiahűség. Ennek felmérése céljából a Zala Megyei Kórház és a Szent András Reumakórház informatikai rendszeréből kiemelt adatok segítségével kigyűjtötték 12 hónap vényfelírásait a RA konvencionális, szintetikus betegségmódosító és a glucocorticoid-terápiákra vonatkozóan, és összehasonlították a betegek által kiváltott vényekkel.



A polymyalgia rheumatica, az arteritis temporalis és az amyloidosis sajátosságai biopsziás anyagukon

Bély Miklós¹, Apáthy Ágnes²

¹Budai Irgalmasrendi Kórház, ²Szent Margit Rendelőintézet Nonprofit Kft., Budapest

A polymyalgia rheumatica (PMR) kezdeti „reumatikus” tünetek után a betegek 10–20%-ában temporális arteritissel (TA) szövődhet, míg TA esetén a betegek 40–50%-ában egyidejűleg PMR is fennáll. Egyre több adat szól amellett, hogy a PMR és a TA vélhetően egyazon megbetegedés, amely csak a klinikai tüneteik spektrumában különbözik. AA Amyloidosis mindkét kórképben előfordulhat.

Szerzők az Országos Reumatológiai és Fizioterápiás Intézet és a Budai Irgalmasrendi Kórház mintegy húszéves polymyalgiás beteganyagait vizsgálták. Céljuk az volt, hogy a betegek temporális arteria biopsziás anyagán meghatározzák a TA sajátosságait, valamint az amyloidlerakódást.

PMR miatt 299 temporális arteria-biopsziát végeztek. A TA gyakoriságát a középnyag arteria temporális mellett a biopsziás anyagban előforduló egyéb, más nagyságrendű ereken (kisarteria, arteriola, középnyag véna) vizsgálták. Az amyloidlerakódás sajátosságait szövettanilag határozták meg. A statisztikai összefüggéseket χ^2 -próbalával igazolták.

A 299 szövetmintában – különböző nagyságrendű ereket érintően – 71 (23,75%) TA fordult elő. A szektoriális vagy szegmentális gyulladás elsősorban a középnyag artériákon fordult elő (52 esetben). Az esetek egy részében a szövetmintákban alkalmanként előforduló kisarteriák (25-ből 18 esetben), arteriolák (44-ből 42 esetben), illetve a kísérő vénák (12-ből 10 esetben) is érintettek voltak. Előfordult, hogy az érgyulladás csak a kisarteriákban, illetve az arteriolákban volt jelen (a középnyag artériák érintettsége nélkül).

A különböző nagyságrendű ereken, illetve a kísérő középnyag vénán mutatkozó gyulladás között a kapcsolat szignifikáns volt (középnyag artéria-kisarteria: $\chi^2=25,48$, $p<0,0001$, középnyag artéria-arteriola: $\chi^2=127,31$, $p<0,0001$, középnyag artéria-középnyag véna: $\chi^2=21,20$, $p<0,0001$, kisarteria-arteriola: $\chi^2=53,69$, $p<0,0001$).

A gyulladás akut, szubakut-szubkrónikus, illetve krónikus stádiumban volt megfigyelhető.

A 299 szövetmintán TA esetén 18 (25,35%), TA nélkül 37 (16,23%) betegen találtak a középnyag artériák falában, a károsodott membran elastica interna mentén amyloidlerakódást. Hisztokémiai módszereik szerint az amyloid dystrophiának bizonyult; AA amyloidosis nem fordult elő.

A PMR és a dystrophiás amyloidlerakódás között nem volt szignifikáns a kapcsolat (a Chi2 értéke: TA esetén $\chi^2=3,0025$, TA nélkül $\chi^2=0,9349$).

A TA szisztémás megbetegedés, amely más lokalizációban, testszerte előfordulhat. Minden nagyságrendű ér érintett lehet. Adataik szerint az artériák gyulladása mellett a vénák gyulladása is előfordulhat. A különböző nagyságrendű ereken és a kísérő vénákon mutatkozó érgyulladás között talált szignifikáns kapcsolat azt támasztja alá, hogy a különböző méretű erek, illetve vénák gyulladása egy közös kórfolyamat része. A TA mellett előforduló temporális phlebitis már önmagában igazolja a TA szisztémás jellegét.

Az erek falában egyidejűleg megfigyelhető különböző stádiumú érgyulladás azt támasztja alá, hogy a TA – más eredetű autoimmun vasculitisekhez hasonlóan – relapszáló (ismétlődő fellángolásokkal járó) krónikus progresszív folyamat.

Krónikus gyulladásos megbetegedések ismert szövődménye az AA amyloidosis. Biopsziás anyagukon amyloid-A-lerakódás nem fordult elő. Az amyloid – hisztokémiai módszereik szerint – dystrophiás eredetűnek bizonyult. (A dystrophiás amyloid degeneratív folyamatok eredménye, ami az előrehaladó korral – más lokalizációban is (pl. ízületi porc, inak stb.) – gyakran megfigyelhető. Az amyloidlerakódás tehát társult megbetegedés (független a PMR-tól), amit az is alátámaszt, hogy az alapbetegség és az amyloiddepozíció között nem volt szignifikáns kapcsolat. A TA esetén talált magasabb Chi2-érték azt mutatja, hogy a gyulladás okozta érkárosodás hozzájárulhat a dystrophiás amyloid lerakódásához, ami a – depozitumok lokalizációja alapján – valószínűleg a membran elastica interna degradációjával kapcsolatban alakul ki.

A TA szegmentálisan, illetve szektoriálisan jelentkezik. Negatív szövettani lelet ezért nem zárja ki a TA fennállását. A „negatív” lelet rizikóját csökkenthetjük, ha a teljes szövetmintát sorozatmetszéssel dolgozzuk fel.

Biológiai terápia során előforduló tüdőfolyamatok centrumunkban

Benkő Ágota, Csőre Gyula, Hontvári Livia, Ifi Judit, Kránicz Ágota

Hévízgyógyfürdő és Szent András Reumakórház, Hévíz

A biológiai terápia alkalmazása esetén fel kell mérni a terápia várható hatékonyságát és a kezeléssel kapcsolatos veszélyeket, a rövid távon előforduló, illetve a hosszú távú kezeléssel kapcsolatos szövődményeket, mellékhatásokat. A legtöbb tapasztalattal TNF-gátlókkal kapcsolatban rendelkezünk.

A szerzők gyulladásos reumatológiai kórképekkel gondozott beteganyagukban vizsgálták meg a biológiai terápia során előforduló tüdőelváltozásokkal észlelt eseteiket.

Súlyos nem tbc bakteriális fertőzések, tuberkulózis, malignitás, interstitiális tüdőbetegségek, sarcoidosis, fibrózis, reumatoid granulomatózis előfordulását figyelték meg.

A biológiai terápiás szerek alkalmazása fokozza bizonyos fertőző kórképek kialakulásának kockázatát. Legfőképpen a tuberkulózis rizikója emelkedhet, de krónikus bakteriális fertőzések aktiválódása is előfordulhat. Egyéb pulmonológiai kórképek viszonylag ritkák, de a kialakuló eltérések számos differenciáldiagnosztikai kérdést vetnek fel, a terápia felfüggesztésének, illetve leállításának szükségességével.

Nehezen zárhatók ki az egyidejűleg alkalmazott betegségmódosító szerek mint oki tényezők, illetve az alapbetegség pulmonális manifestációjának megjelenése. A szisztémás autoimmun kórképek esetében mindig gondolnunk kell hozzá kapcsolódóan esetleges alveolitis, interstitiális fibrosis, reumatoid csomó megjelenésének lehetőségére.

A konvencionális orvosi vizsgálat mellett fontos szerepet kapnak a társszakmák, illetve a legmodernebb vizsgálóeljárások is. A terápia folytatása szempontjából elengedhetetlenül szükségessé válik az elváltozás pontos identifikálása, malignus, illetve infekciózus eredetének kizárása.

A szerzők tapasztalataikat a szakirodalomban megismert adatokkal (EULAR, BIOGEAS-regiszter) összehasonlítva mutatják be.

SPA társulása psoriasis képeben indult Sézary-szindrómával

Berecz Edina¹, Holló Péter², Ujfaluassy Ilona¹

¹Magyar Honvédség Egészségügyi Központ,

²Semmelweis Egyetem, Budapest

Az 1981-ben született férfibeteg gerincpanaszai 2009-ben kezdődtek.

Első alkalommal a Semmelweis Egyetem Bőr-, Nemikórtani és Bőronkológiai Klinikájára 2012-ben került felvételre a törzsön, a karokon, combokon jelentkező erythemás plakkokkal. A klinikai kép és az ízületi panaszok együtt eleinte a psoriasis, illetve az axiális megjelenésű arthropathia psoriatica lehetőségét vetették fel. A későbbiekben számos alkalommal végeztek bőrbiopsiát, illetve flow citometriás vizsgálatot, aminek alapján CD4+ epidermotrop lymphoproliferatív megbetegedést vélelmeztek. 2012-ben a Semmelweis Egyetem I sz. Belgyógyászati Klinikán kemoterápiában részesült, majd 2013-ban 4 extrakorporális fotoforézis ciklust kapott. Ezt követően a beteg interferon alfa-2a és bexarotene-kezelést kapott. 2014 márciusában psoriasiform plakkok, parakeratotikus papulák jelentek meg, melyek szövettana psoriasiform epidermalis hyperplasia volt lymphoid beszűrődéssel, enyhe plasmocytosissal. Gerincpanaszai mindvégig fennálltak, a fokozott háti kyphosis, a nagymértékben beszűkült nyaki, háti és ágyéki gerincmozgások, az 1 cm-es mellkas légzési kitérés, a 34 cm-es fal-tragus távolság egyértelműen szorongatós spondylarthritis fennállását bizonyította.

A glukokortikoid-kezelés megváltoztatja a regulatorikus T-sejtek citokintermelését

Berki Tímea, Pap Ramóna, Ugor Emese, Simon Diána, Boldizsár Ferenc

Pécsi Tudományegyetem Klinikai Központ, Pécs

A regulatorikus T-sejtek (Treg) kulcsfontosságú tényezői az immunválasz szabályozásának és a perifériás tolerancia fenntartásának. Ugyanakkor nincs adat a klinikumban széleskörűen alkalmazott gyulladáscsökkentő és limfocita-apoptózist indukáló glukokortikoid (GC) hormon analógok Treg-sejtekre gyakorolt hatásairól. Szerzők célja a perifériás és centrális nyirokszervekben előforduló természetes és indukált Treg- (nTreg- és iTreg-) sejtek arányának meghatározása volt egér modellen, valamint in vivo GC-kezelés hatásának vizsgálata a Treg-sejtek differenciálódására, túlélésére és citokintermelésére. Kísérleteikben 4–6-hetes Balb/c egereket oltottak i.p. 20 mg/kg dexametasonnal (DX) 1–6 napon keresztül, majd 24 óra múlva az állatok timuszában és lépében vizsgálták a sejtes összetételt. A természetes és indukált Treg-sejtek arányát és abszolút számát kombinált sejtfelszíni (anti-CD4; anti-CD25) és intracelluláris (anti-FoxP3, anti-Helios, anti-GCR) jelölést követően azonosították. Ugyancsak vizsgálták a Treg-sejtek IL-10- és TGF-beta-termelésének

változását DX-kezelést követően PMA/ionomycin stimuláció hatására mind fehérje, mind mRNS szinten.

In vivo GC-kezelés hatására a tímuszban 0,5%-ról 8%-ra nő a Foxp3+-sejtek százalékos aránya az abszolút sejtszám változása nélkül, ami a Treg-sejtek GC-rezisztenciáját jelzi. A lépben enyhe Treg-sejtarány-csökkenés (12%-ról 8%) mellett az abszolút sejtszámok szignifikáns csökkenése, vagyis Treg-sejtpusztulás figyelhető meg. PMA/Ionomycin stimuláció hatására 30-31%-ra növekszik a Foxp3+-sejtek száma a lépben. A kezletlen állatok lépében a Treg-sejtek mindössze 3% volt TGF-beta+ és 2%-uk IL-10+DX-kezelés hatására a Foxp3-sejtek 2%-a TGF-beta+, 0,7%-a IL-10+, míg a Foxp3+-sejtek 13%-a mutat TGF-beta és 6,4%-a IL-10 szekréciót. A DX-kezelt állatok tímuszában a PMA/ionomycin-kezelés után 11-12%-ról 20%-ra emelkedik a Foxp3+-sejtek aránya, és csak 2-3% az IL-10, illetve TGF-bétatermelő sejtek aránya.

A szerzők vizsgálatait alapján a tímuszban előforduló természetes Treg-sejtekre jellemző a GC-rezisztencia és alacsony citokintermelés, míg a perifériás Treg-sejtek nagyobb arányban termelnek citokineket, és GC-kezelésre érzékenyebbek. Ez a természetes és indukált Treg-sejtek eltérő jelátviteli útvonalaira enged következtetni.

OTKA K 105962

EULAR-ajánlásokon innen – EULAR-ajánlásokon túl: avagy mi mindenre képes egy hatékony kezelésben részesülő spondylitis ankylopoetias beteg?

Bodnár Nóra, Szántó Sándor

Debreceni Egyetem Klinikai Központ, Debrecen

Spondylitis ankylopoetica (SPA) esetében az ASAS/EULAR ajánlások alapján a kezelési algoritmus minden egyes pontján ajánlott a rendszeres testmozgás, gyógytorna a fokozatos mozgásbeszűkülés elkerülése, illetve lassítása érdekében.

A szerzők három érdekes és egyben tiszteletre méltó beteget mutatnak be, akik erő felett, de ugyanakkor saját örömeikre végeznek olyan tevékenységeket, amelyekkel mozgásszervi státusuk megőrzését, illetve javulását érik el.

Bemutatják, hogy egy SPA-s beteg mit keresett többek között Rio de Janeiróban, egy másik hogyan tud lehajolni és ujjával megérinteni a talajt úgy, hogy a Schober-teszt gyakorlatilag 10/11 cm, és hogy hogyan jön a képbe egy szimfonikus zenekar...

Ritka myositis-specifikus autoantitest-társulások idiopathiás inflammatorikus myopathiás betegeinknél

Bodoki Levente¹, Betteridge Zoe², Charles Peter³, Griger Zoltán⁴, Nagy-Vincze Melinda⁴, Szöllősi Lászlóné⁴, Dankó Katalin⁴

¹Debreceni Egyetem Klinikai Immunológiai és Allergológiai Doktori Iskola, Debrecen, ²Bath Institute for Rheumatic Diseases, Bath, Egyesült Királyság, ³Kennedy Institute, London, Egyesült Királyság, ⁴Debreceni Egyetem Klinikai Központ, Debrecen

Az idiopathiás inflammatorikus myopathiák (IIM) szisztémás, immunmediált megbetegedések, melyeket a proximális végtagizmok szimmetrikus gyengesége jellemez. A myositis-specifikus autoantitestek (MSA) segítségével hasonló klinikai tüneteket mutató, a terápiára hasonló módon reagáló és hasonló prognózisú csoportokat képezhetünk: ez az immunszerezológiai klasszifikáció. Szerzők 337 IIM-s beteg esetén azonosították a szérumban előforduló antitesteket. 161 beteg (47,77%) esetén autoantitestet nem mutattak ki. Myositis-asszociált antitesteket (MAA) 43 esetben (12,77%) mutattak ki. MSA 133 betegnél (39,46%) volt jelen a szérumban. Jelen tudásunk szerint két MSA egyidejű előfordulása extrém ritka. MSA-pozitív betegek közül 6 betegnek volt két MSA jelen a szérumában; ez összes betegük 1,78%-a; az MSA-pozitív betegek 4,51%-a. Két betegük anti-Jo-1- és anti-SRP-, egy-egy betegük anti-Jo-1- és anti-Mi-2-, anti-Mi-2- és anti-PL-12-, anti-Mi-2- és anti-SRP-, illetve anti-SRP- és anti-PL-12-pozitivitást mutatott. Megfigyeléseik szerint három betegük az egyik MSA-ra domináns klinikai tüneteket mutatta, két esetben az adott antitestre jellemző klasszikus tünetek keveredését látták, egy betegüknél pedig nem voltak reprezentatívak a tünetek egyik MSA-ra sem. Habár ritkaságukat irodalmi adatok is alátámasztják, eseteik bemutatják, hogy gondolnunk kell a ritka MSA-asszociációkra is, különösen nem tipikus klinikai tünetek esetén.

Hőszokk-protein elleni antitestek és endothel-sejt-diszfunkció kevert kötőszöveti betegségben

Bodolay Edit¹, Suszterics Dóra¹, Rynkiewicz Judit¹, Csipő István¹, Prohászka Zoltán²

¹Debreceni Egyetem Klinikai Központ, Debrecen, ³Semmelweis Egyetem, Budapest

Kevert kötőszöveti betegségben (MCTD) az elsődleges target a vasculáris endothel. A hősokk-proteinek (HSP), illetve az ellenük termelődött antitestek gyulladást provokálhatnak. A HSP60 ellen termelődött antitestek károsítják az endothel sejtet, és elősegíthetik az atherosclerosis kialakulását. A szerzők munkájukban 30 MCTD-s betegben vizsgálták, hogy a HSP60 ellen termelődött antitestek jelenlétében melyek azok az endotheliális markerek, amelyek a legkorábban jelzik az érstruktúra károsodását.

A Belgyógyászati Intézet Immunológiai Tanszékén 30 MCTD-s beteg került vizsgálatra. A 30 beteg közül 15-nek volt kardiovaszkuláris (KVSZ) betegsége. Az anti-HSP60-antitesteket ELISA-módszerrel határozták meg. Vizsgálták az anti-U1RNP mellett az endothel sejt elleni antitestet (EAT), anti-cardiolipin antitest izotípusokat (anti-CL), az endothel sejtet károsító citokineket és mediátorokat, mint az endothelin-1 (ET-1), vWFAG, thrombomodulin (TM).

Az MCTD-s betegek szérumában az anti-HSP60 elleni antitest szint magasabb volt, mint a kontroll csoportban (kontroll és összes MCTD: 104,0 (69,0–173,0) OD vs. 173,0 (125,0–265,0) OD, $p < 0,016$). A KVSZ-pozitív betegben az anti-HSP60 szint lényegesen magasabb volt, mint a KVSZ-negatív csoportban (MCTD KVSZ-negatív és KVSZ-pozitív: 137,0 (84,0–157,0) OD, vs. 259,0 (176,0–316,0), $p = 0,0013$ OD, $p = 0,0013$).

A KVSZ-pozitív betegekben az anti-HSP60 ($p < 0,0013$), az ET-1 szérumkoncentráció ($p < 0,05$), a TM-szint ($p < 0,001$) és az intima-media vastagság (IMT) ($p = 0,002$) szignifikánsan magasabb volt, mint a KVSZ-negatív csoportban. Szoros korrelációt találtak az anti-HSP60 és az endothel-sejt elleni antitest- ($r = 0,36$; $p = 0,01$), az anti-HSP60- és az ET-1-szérumszintek között ($r = 0,62$, $p < 0,001$). Multivariáns analízissel az ET-1-szintemelkedés mutatta a legszorosabb kapcsolatot a KVSZ károsodással.

Az anti-HSP60-antitest jelenléte szoros összefüggést mutatott MCTD-ben a KVSZ betegséggel. Az anti-HSP60 mellett az ET-1-szint mérése hasznos biomarkernek bizonyulhat MCTD-ben a vaszkuláris aktivitás/károsodás kimutatására.



Felnőttkorban manifesztálódó immundeficienciák pulmonológiai manifesztációi

Brúgós Boglárka, Pfliegler György

Debreceni Egyetem Klinikai Központ, Debrecen

A primer immundeficienciák (PID) többnyire genetikai ártalom következtében fellépő ritka, veleszületett, általában öröklődő immunhiányos állapotok. Jellemzőik az infekciók elleni csökkent védekező-képesség, illetve allergiás, autoimmun és onkológiai megbetegedésekre való fokozott hajlam.

Felnőttkorban PID-ra kell gondolni, ha évente négynél több antibiotikus kezelést igénylő infekció (otitis, bronchitis, sinusitis, pneumonia) jelentkezik, továbbá elhúzódó antibiotikus kezelést igénylő infekciók esetén, kettő vagy több súlyos fertőzés (osteomyelitis, septicaemia, meningitis), kettő vagy több röntgennel igazolt pneumonia 3 éven belül, szokatlan lokalizációjú vagy ritka patogén okozta fertőzés, illetve a PID családi előfordulása esetén.

A leggyakoribb felnőttkorban manifesztálódó PID a szelektív IgA-hiány, a közönséges variábilis immundeficiencia (CVID), a specifikus antitesthiány-szindróma, az IgG-alosztály-deficiencia, a hyper IgM-szindróma bizonyos formái, és egyes komplement-defektusok.

Az PID-ben gyakoribb az interstitiális tüdőbetegség, granulomatosus tüdőbetegség, a nem specifikus interstitiális pneumonia, a lymphocytás interstitiális pneumonia kialakulása.

A szerzők felhívják a figyelmet a felnőttkorban manifesztálódó primer immundeficienciák felismerésének jelentőségére három, a ritka betegségek szakrendelésén megjelent beteg esetének ismertetése kapcsán. Az 52 éves nőbeteget recidív interstitiális pneumonia, pneumonitis, általános tünetek miatt utalták be szakrendelésükre, korábban részletes tumorirányú vizsgálatok negatívak voltak, infekciót nem igazoltak, Koch-tenyésztés negatív, szövettan tüdőfibrosist igazolt interstitiális lobosodással. Kivizsgálása során gyorsult We, gyenge atípusos anti-neutrophil citoplazmatikus antitest- (ANCA) pozitivitás mellett szelektív IgA-hiányt igazoltak, panaszai és a recidív pneumonitisek kis dózisú immunszuppresszív (szteroid-, azathioprin-) kezelés hatására megszűntek. Az 58 éves férfibeteg recidív pneumóniái, interstitiális tüdőbetegsége hátterében enyhe fagocita-defektus igazolódott. Kis dózisú immunszuppresszív kezelés hatására tünetei regrediáltak. A harmadik beteg 64 éves nő, akinek anamnézisében ductális emlőkarcinoma miatti onkológiai kezelés szerepel, a kezelést követően fél évvel jelentkezett első alkalommal bronchopneumonia, majd többször kezelték láz, recidív tüdőinfiltrátumok, emelkedett gyulladásos paraméterek miatt, antibiotikum hatására az infiltrátumok regrediáltak. Tumor recidívát nem igazoltak. Immunológiai kivizsgálása során anti-nukleáris antitest és atípusos ANCA-pozitivitás igazolódott, csökkent a CD8-sejtek száma. Panaszai hátterében tumoros alapbetegség, valamint a kemo- és radioterápia okozta szekunder immunhiány áll, kis dózisú immunszuppresszív kezelés mellett a láz és tüdőinfiltrátumok megszűntek.

A fenti esetek rámutatnak a primer immundeficienciák jelentőségére, amelyek fennállására felnőttkorban is gondolni kell a szekunder immunhiány mellett, recidív infekciók, láz, tüdőinfiltrátumok megjelenése esetén. Korai antibiotikus kezelés, intravénás immunglobulin-pótlás (IVIG), fizioterápia és szükség

esetén kis dózisú immunszuppresszív kezelés indítása indokolt.

Subcutan immunglobulin-kezelés idiopathiás inflammatorikus myopathiákban

Dankó Katalin, Gríger Zoltán, Nagy-Vincze Melinda
Debreceni Egyetem Klinikai Központ, Debrecen

Az idiopathiás gyulladásos myopathiák krónikus, szisztémás autoimmun betegségek, melyek a végtagizmok szimmetrikus, progresszív gyengeségével járnak. A betegség kezelése nagy gyakorlatot igénylő, összetett feladat. A szerzők súlyos, terápiarefrakter esetekben a corticosteroid és immunszuppresszív szerek hatástalansága esetén az utóbbi évtizedben immunglobulin készítményeket is alkalmaztak. Ezen készítményekkel szerzett tapasztalataik kedvezőek, amit az irodalmi adatok is alátámasztanak.

Az elmúlt években vált Magyarországon elérhetővé az immunglobulin készítmények subcutan formája, ami forradalmi változást jelenthet a terápiában. Jelenleg egyedi méltányosság alapján szerzők polymyositisben szenvedő betegek részesül tartós subcutan immunglobulin kezelésben. A kezelés során szerzett tapasztalataikat mutatják be.

A subcutan immunglobulin nem csak az izomtűneteket csökkentette jelentősen, hanem a beteg életminőségében is jelentős változásokat hozott. Otthonában tudja alkalmazni a kezelést, életvitele jelentősen könnyebb, munkahelyi feladatait teljes mértékben el tudja látni.

A széklet-calprotectin szerepe spondylitis ankylopoeticához társuló gyulladásos bélbetegség előrejelzésében

Dávida László, Szántó Sándor, Kacska Sándor, Haraszi Boglárka, Brúgós Boglárka, Altorjay István, Szekanecz Zoltán, Palatka Károly

Debreceni Egyetem Klinikai Központ, Debrecen

A spondylitis ankylopoetica (SPA) és a gyulladásos bélbetegségek (IBD) egyaránt ismeretlen etiológiájú krónikus gyulladásos betegségek, melyek patogenetikai és etiológiai jellemzői számos tekintetben hasonlóak. IBD-s betegek 20%-ában fordul elő ízületi érintettség, míg az SPA-s betegek 40–60%-ában észlelhetünk gyakran tünetmentes, a gasztrointesztinális traktusra lokalizálódó mikroszkópos vagy makroszkópos gyulladásos jeleket.

Szerzők vizsgálatuk során 15 SPA-s betegben keresték az intestinális gyulladás előfordulását széklet-calprotectin-szint meghatározásával, colonoscopia és szövettani vizsgálat elvégzésével. Meghatározták a széklet-calprotectin szintjének összefüggését a

tünetekkel, a látott endoszkópos eltérésekkel és az aktivitási indexekkel.

A betegek átlagéletkora 39,23 év, a férfi:nő arány 2:1 volt, 93,3%-uk esetén HLA-B27-pozitivitást mutattak ki. A vizsgált betegek 73%-ában a széklet-calprotectin-teszt pozitív volt, illetve a betegek 60%-ában endoszkópos és/vagy mikroszkópos eltérés igazolódott. Azokban az esetekben, ahol a calprotectin pozitív eredményű lett, a betegek 81,8%-ában észleltek makroszkópos és/vagy mikroszkópos gyulladásos jeleket a szövettannal kiegészített colonoscopia során. A betegek panaszai és a calprotectin-érték között nem találtak összefüggést. A vizsgálat ideje alatt 2 beteg a SPA mellett már definitív IBD diagnózissal rendelkezett. A gyulladásos bélbetegség évekkal a krónikus mozgásszervi betegség megállapítása után manifesztálódott.

A SPA és a CD társbetegségnek tekinthető, ezért SPA-ban szenvedő betegeknel szűrő jellegű széklet-calprotectin-vizsgálat indokolt lehet, lehetővé téve korai IBD feltárását. Az észlelt nem típusos endoszkópos eltérések, valamint a mikroszkópos colitis az IBD korai formáinak tekinthetők, így követésük mindenképpen indokolt.

Tájékozott beleegyezés és az orvosi felelősség

Domján Andrea

Debreceni Egyetem Klinikai Központ, Debrecen

A reumatológia területén az orvosi felelősség témakörében jellemzően nem beszélhetünk klasszikus műhibaperekről, ezek inkább a műtétes szakmák sajátjai.

Jellemzően a helytelen, esetleg elégtelen információ, illetve annak hiánya az oka az orvos jog általi felelősségre vonásának. A tájékoztatás elmaradása következtében a betegek általában polgári eljárást indítanak (új Ptk. 2014. március 15-étől), amelyben az ellenük elkövetett jogsértés miatt bekövetkezett kár megtérítését követelik. A kártérítési perek során a felperesnek (beteg) kell bizonyítania a károkozás tényét, a kár bekövetkezése és az alperes (orvos) tevékenysége közötti okozati összefüggést, a kár nagyságát (összegét), és a károkozás jogellenességét. Az alperest terheli a bizonyítási kötelezettség a tekintetben, hogy úgy járt el, ahogyan az adott helyzetben elvárható volt, így a tájékoztatás tényét és minőségét is az alperesnek, azaz az orvosnak kell bizonyítania. A beteg helyzete sokkal kedvezőbb ezekben a perekben, mint a többi „műhibaperben”, ezért is nevezik eljárásjogi csodafegyvernek azt, hogy a beteg, abban az esetben, ha az orvos szakmailag nem felróható mulasztását bizonyítani nem tudja, inkább tájékoztatási pert indít a kedvezőbb bizonyítási helyzet miatt.

A téma igen aktuális, hiszen jelenleg hazánkban közel 400 egészségügyi vonatkozású kártérítési per van, ezek összes perértéke megközelíti az 5,5 milliárd forintot. „Jogosan” merül fel tehát az orvosokban a kérdés, hogy mennyire, milyen mélységben tájékoztassa a beteget anélkül, hogy felróható hibát kövessen el? A magyar és az európai bírói joggyakorlatra tekintve erre is választ kap a hallgatóság.



Fibrodysplasia ossificans progressiva családi halmozódása beteganyagunkban: irodalmi áttekintés

Donáth Judit, Poór Gyula

Országos Reumatológiai és Fizioterápiás Intézet, Budapest

A fibrodysplasia ossificans progressiva (FOP) ritka congenitális betegség, amely akut fájdalmas epizódokkal jelentkezik, érinti a csontokat, a lágyrészeket, az inakat, az izmokat és az ízületeket egyaránt.

Szerzők vizsgálatának célja volt a nemzetközi irodalom áttekintése, valamint egy család két tagján megjelenő FOP kezelése és a család hét tagjának genetikai vizsgálata.

A betegség előfordulási gyakorisága 1–2/2 000 000. A diagnózis felállítása a klinikai kép, a tünetek, a CT- és az MR-vizsgálatok alapján történik. Az irodalmat áttekintve eddig közel ötven közlemény alapján a betegség patogenezise nem teljesen ismert. A legtöbb esetben az ACVR1-gén új mutációit mutatták ki. A betegség kezelése tüneti. Történtek próbálkozások perhexiline maleate készítménnyel, de sajnos eredménytelenül. A legtöbb tapasztalat a szteroid és nem szteroid készítményekkel történt, amelyek megelőzhetik a calcificatiót.

Szerzők betegei esetében a fizioterápia és a nem szteroid gyulladáscsökkentők, valamint műtétek csak kismértékű eredményhez vezettek. A család genetikai vizsgálata folyamatban van.

A FOP igen ritka kórkép, patogenezisének tisztázása és a betegség tényleges kezelésének megoldása a jövő feladata.



RADAI-5: rheumatoid arthritis aktivitásának kérdőív alapú mérése

Ferincz Vera, Haindl Pia Maria, Rintelen Bernhard, Burkhard Leeb

Niederösterreich Kompetenzzentrum für Rheumatologie, Landeskrankenhaus Stockerau, Stockerau, Ausztria

A rheumatoid arthritises (RA) betegek gondozásának alapvető feladata a betegség aktivitásának rendszeres mérése és dokumentálása. E tekintet-

ben több módszer is rendelkezésünkre áll, amelyek használhatóságával kapcsolatban számos kérdés fogalmazódik meg. A szerzők célja gyors, betegközpontú, a mindennapi gyakorlatban könnyen alkalmazható módszer kidolgozása volt. Így született meg a RADAI (Rheumatoid Arthritis Disease Activity Index) módosított változatoként a RADAI-5.

A RADAI-5 önkitöltős kérdőív, amely 5 kérdésből áll. A beteg minden kérdésre 0–10 pontot ad, ezek átlaga adja meg a RADAI-5 értéket. A RADAI-5 segítségével a betegség aktivitására, az érintett ízületek állapotára, a fájdalomra, az általános állapotra és az ízületi merevségre adott válaszok alapján kapunk egy, az alapbetegség aktivitását meghatározó értéket.

A módszer kidolgozása során 169 ambuláns beteg töltötte ki a RADAI és a RADAI-5 kérdőíveket, valamint rögzítették a DAS-28-ESR (Disease Activity Score 28 vérsüllyedés), a DAS28-CRP, az SDAI (Simplified Disease Activity Index) és a CDAI (Clinical Disease Activity Index) indexeket.

A pszichometriai és statisztikai módszerek közül a teszt megbízhatóságának mérésére Cronbach's alfa, a különböző aktivitási mérőmódszerek lineáris kapcsolatának mérésére a Spearman-féle rangkorreláció került alkalmazásra.

A vizsgálat során a RADAI átlaga 2,8, a RADAI-5 átlaga 3,07 volt. A többi mérőmódszerek tekintetében az átlagok: DAS28-ESR: 3,51, DAS28-CRP: 3,19, CDAI: 11,53 és az SDAI: 12,36. A belső konzisztenciát mérő Cronbach's alfa legmagasabb volt a RADAI-5 és legalacsonyabb a DAS28-CRP esetében. A RADAI-5 szignifikáns korrelációt ($p < 0,0001$) mutatott a többi mérési módszerrel.

Szerzők vizsgálata további bizonyítékként szolgál, hogy nem létezik „arany standard” a RA betegség aktivitásának mérésére. Jóllehet egy kérdőív vagy mérési módszer sem képes helyettesíteni a beteg gondos fizikális vizsgálatát, a RADAI-5 lehetővé teszi a betegség aktivitásának mérését kevésbé tapasztalt kollégák (háziorsói gyakorlat) számára is, mivel nem szükséges hozzá az ízületek számára pontos mérése. Továbbá a RADAI-5-tel esetleges infrastruktúra, laborvizsgálati eredmények hiányában is gyors, betegközpontú, költséghatékony módszer áll rendelkezésünkre a RA aktivitásának mérésére, azaz a betegség lefolyásának, valamint a terápia sikerességének követésére.



Csontmarkerek vizsgálata rheumatoid arthritisben és spondylitis ankylopoeticában

Fritsch Kinga Enikő, Géher Pál, Nagy Erzsébet, Hilbert Ágnes, Nagy György

Budai Irgalmasrendi Kórház, Budapest

A Wnt-család fehérjéi kulcsszerepet játszanak számos sejt fejlődési és differenciálódási folyamataiban,

a kanonikus Wnt jelátviteli útvonalon keresztül, a β -catenin stabilizálásával elindíthatják egyes célgének transzkripcióját.

A Dickkopf-1- (DKK-1) protein a Wnt/ β -catenin jelátviteli útvonal direkt inhibitora, az osteoblastogenezis egyik alapfontosságú mediátora, az embrionális fejlődés során a csontformációt szabályozza. A DKK-1-szint emelkedése a csontresorpcióval, csökkenése a csontformációval mutat korrelációt.

Az osteocyták által termelt sclerostin szintén a Wnt jelátviteli útvonal egyik gátlószere, a fehérje jelenlétét a csontformáció gátlásával hozták összefüggésbe.

A Wnt-fehérjékre irányuló intenzív kutatások ellenére nagyon keveset tudunk ezen fehérjék funkciójáról, illetve arról, hogy szérumszintjük hogyan változik biológiai terápia hatására és hogyan korrelál a gyulladásos reumatológiai betegségekre jellemző laboratóriumi és radiológiai paraméterekkel.

Szerzők a DKK-1/sclerostin/OPG szérumszinteket Enzyme-linked- (ELISA-) módszerrel mérték rheumatoid arthritis (RA), illetve spondylitis ankylopoeticában (SPA) szenvedő betegeknél biológiai terápia bevezetése előtt és három hónappal utána.

Klinikailag aktív SPA-s (BASDAI:64,75) és RA-es (DAS28:6,23) betegek szérummintáiban a DKK-szint alacsonyabb volt, mint az egészséges kontrollok mintáiban ($p < 0,01$, $p < 0,01$). Az OPG és a sclerostin szérumszintekben nem találtak szignifikáns különbséget a kontrollok és a betegek között. TNF-blokkoló kezelés mellett a betegségaktivitás jelentős csökkenését nem kísérte a DKK-, az OPG- és a sclerostin-szint érdemi változása sem SPA-ban, sem RA-ben.

Az általuk vizsgált csontmarkerek szérumszintjét érdemben nem befolyásolja a betegségaktivitás és a TNF-blokkoló kezelés. A RA-ben és SPA-ban is megfigyelt alacsony DKK-szint az osteoblastogenezis szabályozásának megváltozására utal.

A munka az MRE kutatási pályázat támogatásával valósult meg.

Diagnosztikai problémák egy súlyos D-vitamin-hiányos betegünk kapcsán

Gaál János, Horváth Irén, Surányi Péter

Kenézy Gyula Kórház-Rendelőintézet, Debrecen

Szerzők betegüket jobb oldali lumboischialgia miatt vizsgálták meg. Ezt megelőzően idegsebészeti, illetve ortopédiai vizsgálat is történt.

Lumbalis MRI, és az első medence rtg-eredményei a beteg fokozódó panaszát nem magyarázták. Ismételt medence-rtg, majd medence-CT lelete a sacrum és a jobb oldali os pubis patológiás fraktúráit, csontdestrukciókat írtak le magas AP, de egyebekben normális laborparaméterek mellett. Multiplex csontérintettség gyanúja miatt teljes csontszcintigráfiát végeztek, amely felvetette osseális metastasis

lehetőségét. Kiterjedt kivizsgálása során mind primer, mind metastatikus tumor kizárható volt.

Ismételt medence-CT fibrosus dysplasiára, a medence-MRI hematológiai kórképre és Paget-kór lehetőségére hívta fel figyelmüket. Csontbiopszia eredménye mindezeket kizárta, a szövettani kép a már korábban is ismert osteoporosisnak felelt meg. Ezt követően került sor a szérum-25OH-D3-szint meghatározására, mely extrém alacsony (19 nmol/l) szintet igazolt. Ennek fényében a sacrumban és az os pubison leírtak hátterében osteoporomalatiát okozó súlyos fokú D-vitamin-hiányt tartottak valószínűnek.

Napi 6000NE D3-vitamin és 3x400 mg kalcium-citrát adását kezdték el, ezután D-vitaminszintje jelentősen javult, AP értéke normalizálódott.

Esetük felhívja a figyelmet arra, hogy a többszörös csonttörések és magas AP klinikai képének hátterében differenciáldiagnosztikai szempontból a súlyos D-vitamin-hiányra is gondolnunk kell.

Szülők egészségértése és a gyermekek betegsége: előzetes eredmények és juvenilis idiopathiás arthritises betegek vizsgálata

Gács Zsófia¹, Garan Diána¹, Csizmady Adrienne², Csanádi Gábor³, Constantin Tamás¹

¹Semmelweis Egyetem, ²Eötvös Loránd Tudományegyetem, ³Magyar Tudományos Akadémia Szociológiai Intézet, Budapest

Az elmúlt évtizedekben egyre szélesebb körű vizsgálatok foglalkoznak az egészségértéssel (health literacy), mint az egyének egészségi állapotát, betegségeinek kialakulását, lefolyását befolyásoló tényezővel. A szülők egészségértése, a gyermekek egészségügyi kérdéseivel kapcsolatos ismeretei, a betegségekhez kapcsolódó döntési helyzetekben meglévő magabiztossága a szorosan vett terápiától független befolyásolója lehet egy krónikus betegségben szenvedő gyermek állapotának, betegség-lefolyásának.

Szerzők kutatásuk első felében létrehoztak egy kérdőívet, amelynek segítségével a szülői egészségértés, illetve magabiztosság vizsgálható. A tesztet első körben egészséges gyermekek szüleivel töltették ki. A kutatás következő lépése juvenilis idiopathiás arthritises (JIA) gyermekek szüleinek vizsgálata volt. Itt az általános tesztet betegségspecifikus kérdésekkel is kiegészítették.

Az egészséges gyermeket nevelő szülők ($n=103$) eredményei azt mutatják, hogy a szülői magabiztosság és az egészséggel kapcsolatos tudás között lineáris kapcsolat van ($r^2=0,18$), ugyanakkor az is egyértelmű, hogy a magabiztosságot más faktorok is befolyásolják. Ezek között a gyermekszám, illetve az iskolai végzettség hatása tűnik meggyőzőnek.

Az egészségértés, illetve az egészséggel kapcsolatos döntésekben mutatkozó magabiztosság hátterének alaposabb vizsgálata segítséget jelent az adekvát orvoshoz fordulás, a nagyobb terápias adherencia és a jobb életminőség elérésében. A betegség-specifikus tudás és a betegség-lefolyás elemzése pontosabb és hatékonyabb betegkövetésre, illetve edukációra ad módot.

Mobil alkalmazások a reumatológiában

Gáti Tamás, Rojkovich Bernadette

Budai Irgalmasrendi Kórház, Budapest

A gyulladásos mozgásszervi betegségben szenvedő páciensek nyomon követése során ajánlasként szerepel az 1-3 havonta történő utánkövetés. Mára a technika fejlődésével egyre több lehetőségünk van a betegek panaszairól és állapotáról információt nyerni, így a célérték alapján történő kezelés elveit alkalmazva lehetséges a betegek állapotának rendszeres felmérése és a kezelésnek a cél elérése érdekében történő módosítása.

Az elmúlt időszakban számos evidencia látott napvilágot arról is, hogy a gyulladásos reumatológiai megbetegedésekben a betegek önvizsgálata és önmonitorozása hasznos segítség lehet a pontos állapotkövetésben és az orvos-beteg kommunikáció, valamint a terápias adherencia javításában. Az önmonitorozás egyik új lehetőségét jelentik az okostelefonokra szabott alkalmazások. Az okostelefonok ötvözik a telefon és az internetképes számítógép funkcióit. Ma e telefonokra több ezer hasznos alkalmazás tölthető le, így elérhetővé váltak mindenki számára a nem nagyigényű szoftveres és hardveres alkalmazások.

A SAPKA (Spondyloarthritis Patient Application) és a RAPA (Rheumatoid Arthritis Patient Application) elnevezésű mobiltelefonos alkalmazásokkal a páciens naponta rögzítheti a betegségével kapcsolatos panaszait és tüneteit, azaz hogy az adott napon milyen volt pl. a fájdalom mértéke, a betegség általános súlyossága, hogyan alakult a munkavégző képessége és a terápias együttműködése. A kezelőorvosánál pedig összesített formában – grafikonok és diagramok segítségével – is megjelentethetők az elmúlt időszakban történt feljegyzések, így azonnal áttekinthető képet kap a betegség és a páciens állapotáról, betegségének aktivitásáról, s amennyiben szükséges, ezáltal hatékonyabban tudja a terápiát módosítani.

Szerzők két hazai fejlesztésű applikáció gyakorlati alkalmazására kívánják felhívni a figyelmet a mindennapi betegellátásban. Segítségükkel az axiális spondyloarthritis és a rheumatoid arthritis tünetinek és a páciens panaszainak átfogóbb értékelése

vált lehetővé, a betegek pedig aktívan részt tudtak venni a saját kezelésükben, állapotuk felmérésében. Ezáltal a páciensek bevonásával megvalósulhatott a szoros nyomonkövetés, amivel a T2T-célérték eléréséhez is segítséget kaptak.

„Terápiarezisztens myositis” esete, avagy mikor érdemes rebiopsziát végezni

Griger Zoltán, Nagy-Vincze Melinda, Bodoki Levente, Hortobágyi Tibor, Dankó Katalin

Debreceni Egyetem Klinikai Központ, Debrecen

Az idiopathiás inflammatorikus myopathia szisztémás, a proximális végtagizmok szimmetrikus gyengeségével jellemezhető autoimmun betegség. A diagnózis felállításához az 1975-ös Bohan és Peter-féle kritériumrendszer mellett egyre gyakrabban alkalmazzuk az ENMC klasszifikációs kritériumokat (2004). A klinikai tünetek mellett a betegségre jellemző a magas CK, myositises triász az EMG-n, valamint az endomysealis gyulladásos infiltrátum az izombiopsziában. Bizonyos esetekben a megújuló kritériumok ellenére is komoly differenciáldiagnosztikai kihívásokkal állunk szemben.

Szerzők 1971-ben született férfibetege anamnézisében sérvműtét, tonsillektomia, L-gerinc discus protrusiók, hypertonia szerepel. 2008-ban kezdődött fokozatosan kialakuló szimmetrikus proximális izomgyengesége, faciális érintettség nélkül. Laborokban 9600-as CK-szint igazolódott, EMG-n spontán fibrillációs potenciálok, csökkent amplitúdójú és tartamú motoros egységpotenciálok, valamint fokozott polyphasia alapján súlyos, myositisen alapuló myogen laesio igazolódott. Az izombiopszia során számos nekrotikus rost mellett masszív, az érfalat is érintő perivaszkuláris mononukleáris infiltráció ábrázolódott. Elektronmikroszkópos vizsgálat, mitochondriális myopathia irányú genetikai vizsgálat is történt, ami negatív eredményt adott. Így a Bohan és Péter-kritériumokat alapul véve definitív polymyositis diagnózisa született.

Myositis-specifikus vagy myositis-asszociált antitest jelenlétét nem igazolták, extramusculáris érintettség nem volt. Immunszuppresszív kezelésként nagy dózisú szteroid mellett bolus cyclophosphamid-infúziókat, majd 3x50 mg azathioprint kapott, de CK-ja csak 2000 körülre csökkent, izomereje jelentősen nem változott. Később az azathioprin helyett metotrexate-kezelést indítottak. Terápiarezisztens myositist feltételezve IVIG-kezelésben is részesült, de izomereje lassan progrediált. Emiatt a diagnózis revíziója céljából izom-MRI-vizsgálatot végeztek, amelyen az atrófiás izomrostok mellett gyulladásos oedema is látható volt, majd az aktív területről céltoltan izombiopsziát végeztek. A rebiopszia során

a szövettanon limb-girdle muscularis dystrophia látszódt, aminek hátterében immunhisztokémiával dysferline deficienciát igazoltak. A steroid- és az immunszuppresszív kezelését abbahagyták.

A polymyositis diagnózisának felállítása nehéz, az utóbbi időben erre egyre ritkábban került sor. Alapvető jelentőségű a szövettani verifikáció, ami csak megfelelő neuropatológiai laboratóriumban lehetséges. Egyes kórképek esetén ennek ellenére is átfedések mutatkozhatnak a szövettanban. A diagnosztikai kritériumok felújítása is időszerű. Olyan esetekben, ahol „terápiarezisztens myositis-sel” állunk szemben, illetve hiányoznak a myositis specifikus, asszociált antitestek, nincs extramuscularis érintettség, a diagnózis revíziója és ismételt felállítása mérlegelendő.



Atípusos femurtörések biszfoszfonátot szedőkben

Groák Péter, Surányi Péter, Gaál János

Kenézy Gyula Kórház-Rendelőintézet, Debrecen

A típusos csípőtáji törésekhez képest ritkább subtrochanterikus törések, utóbbi adatok szerint, a biszfoszfonátot szedőkben gyakrabban fordulnak elő. Szerzők két betegük esetét ismertetik. Mindkét beteg több mint 10 éven keresztül kapott biszfoszfonát készítményeket, majd mindketten kis energia-behatásra (azonos szinten történő elesést követően) combcsont- (diaphysis) törést szenvedtek, egyik beteg 2 év különbséggel mindkét combcsontján. Ezt követően szakrendelésükön a bifoszfonát-kezelést leállították, egyik esetben teriparatid-kezelést indítottak, másik esetben gyógyszeres pausa (drug holiday) mellett döntöttek, természetesen a kalcium- és D-vitamin-substitúció megtartása mellett.

Szerzők áttekintik az atípusos femurtörés és a bifoszfonát-kezelés közötti kapcsolatot.



A TNF- α -gátló-váltással szerzett tapasztalataink spondylitis ankylopoeticában szenvedő betegeink körében

Gulyás Kata, Bodnár Nóra, Nagy Zsófia, Szekanecz Zoltán, Szántó Sándor

Debreceni Egyetem Klinikai Központ, Debrecen

Szerzők célja volt spondylitis ankylopoeticában szenvedő betegek terápiájában első és másodvonalon használt TNF- α -gátlók hatásosságának, az általuk biztosított gyógyhatásnak, valamint a biológiai szerek cseréjének hátterében megbújó okok feltárása.

Az elemzés során centrumukban 2005 november és 2013 között TNF- α -gátló terápiában részesült, spondylitis ankylopoeticában szenvedő betegek adatait elemezték retrospektíven. A demográfiai adatokon túl elemezték a betegségaktivitást BASDAI-index segítségével, a terápiás választ BASDAI50 elérésével, elemezték a biológiai szer váltásának okait, valamint a túlélést mind a teljes betegpopulációban, mind az egyes TNF- α -gátló alcsoportokban. A váltás okai lehetnek: hatástalanság, az adott szer mellékhatásai, a beteg kérése, valamint az extraartikuláris tünet megjelenése.

Összesen 175 beteg kapott TNF- α -gátló kezelést a fenti időszakban, 77-en közülük legalább kétfélét. A kezelés indításakor a későbbiekben váltáson átesett betegek életkora magasabbnak bizonyult azokhoz képest, akiknél váltásra nem volt szükség ($42,5 \pm 12,6$ év vs. $38,8 \pm 11,2$ év). A nem, a betegség fennállásának időtartama, valamint a betegség aktivitása ugyanakkor nem mutatott összefüggést a váltással. A BASDAI-értékekben bekövetkezett csökkenés hasonlóan bizonyult a két csoportban, ám a TNF- α -gátló kezelésre adott válasz rosszabbnak bizonyult a váltásra szoruló betegek esetében mind az elsődleges, mind a másodlagos szer tekintetében. Az első TNF- α -gátló sikertelensége esetén a biológiai terápia további alkalmazása kifejezetten kedvezőtlennek bizonyult, különösen azon betegek esetében, akik legalább egy évig infliximab-kezelést kaptak. A váltás oka leggyakrabban hatástalanság volt. A váltáshoz vezető mellékhatások megjelenése nagyobb arányban fordult elő infliximab esetében. Bár az elsődleges TNF- α -gátló szer hatástalansága esetén egy újabb, második vonalban adott TNF- α -gátló terápia sikere kisebb lehet, a TNF- α -gátló-váltás jó alternatíva lehet az első TNF- α -gátló sikertelensége esetén.



Az RNS polimeráz III és egyéb ritkább antinucleoláris antitest-pozitív szisztémás sclerosisos betegek klinikai jellemzői a Pécsi Tudományegyetem Klinikai Központ Reumatológiai és Immunológiai Klinika beteganyagában

Gulyás Katinka, Nagy Gabriella, Lóránd Veronika, Minier Tünde, Kumánovics Gábor, Simon Diána, Varjú Cecília, Berki Tímea, Cziráj László

Pécsi Tudományegyetem Klinikai Központ, Pécs

A szisztémás sclerosis (scleroderma, SSc) generalizált vasculopathiával, valamint a bőr és egyes belső szervek fibrózisával járó kötőszöveti betegség. Diagnosztikájában a fizikális, valamint a képalkotó vizsgálatok mellett fontos szerepe van az immun-szerológiai vizsgálatoknak is. A betegek többsége

pozitivitást mutat a rutin labor diagnosztikában elérhető antitestekre (anti-DNS-topoizomeráz-I [anti-topo-I], anti-centromer [ACA]), azonban bizonyos betegeknél a jellemző klinikai kép ellenére ezek a döntően ELISA-technikán alapuló vizsgálatok negatív eredményt adnak. A különböző szisztémás sclerosisra specifikus antitestek rendszerint egyes szervi manifesztációk gyakoribb megjelenésével, eltérő prognózissal társulnak. Így például az anti-RNS polimeráz-III-antitest jelenléte esetén a kiterjedt bőrérzékenység, gyakoribb scleroderma renális krízis, illetve a ritkábban jelentkező intersticiális tüdőérzékenységet írják le az irodalomban. Ezért az ACA- és anti-topo-I-negativitás esetén lehetőség szerint további vizsgálatok elvégzése javasolt a különböző antinucleoláris autoantitestek (pl. anti-RNS-polimeráz-III, anti-fibrillarin, anti-Th/To, anti-Ku) feltérképezése céljából.

A PTE Reumatológiai és Immunológiai klinika ACA- és anti-topo-I-negatív betegei között immunoblot technikával (Systemic Sclerosis Nucleoli Profile Euroline – Euroimmun) mérték fel a szerzők a különböző antinucleoláris autoantitestek előfordulási gyakoriságát, illetve a különböző antitest-pozitivitást mutató esetekben a társuló szervi manifesztációkat. A vizsgált beteganyagban leggyakoribbnak az anti-RNS polimeráz-III pozitivitás bizonyult (24 eset), az anti-Ku (15 beteg), anti-fibrillarin (2 beteg), anti-Th/To (5 beteg) antitestek ritkábban fordultak elő.

Az anti-RNS-polimeráz-III antitest-pozitív betegeknél az átlagéletkor a betegség kezdetén 46 ± 13 év volt, az életkor a Raynaud-szindróma megjelenésekor 41 ± 13 év volt, a nő/férfi megoszlás 17:7 volt. A betegség kezdetén mért módosított Rodnan-bőrpontszám 12 ± 5 pont volt. Szervi manifesztációk tekintetében 1 esetben jelentkezett scleroderma renális krízis, HRCT-n basalis fibrosis 16 esetben igazolódott, azonban súlyosabb diffúz fibrózis mindösszesen 5 esetben írtak le.

A gyakoribb specifikus autoantitestek ismerete fontos a szisztémás sclerosis gondozási stratégiája szempontjából. Az irodalmi adatokkal ellentétben a vizsgált beteganyagban a scleroderma renális krízis ritkán fordult elő, ez részben azzal magyarázható, hogy szisztémás sclerosis esetén a klinikai gyakorlatban szteroid adása csak alapos indokkal történik. Emellett nagy hangsúlyt kell fektetni a betegek oktatására is.



Fluorescence optical imaging and ultrasound in evaluating synovitis of the hands and wrists

Győri Noémi, Yogan Kisten, Ronald van Vollenhoven, Erik Af Klint, Hamed Rezaei, Carolina Romanus, Anna Karlsson

Karolinska Institute, Stockholm, Svédország

The timely identification of synovial inflammation is critical for early diagnosis & treatment of rheumatoid arthritis (RA) & other inflammatory arthritides. Fluorescence Optical Imaging (FOI, "Rheumascan"), a novel imaging modality, uses an intravenous fluorescence dye, that enables imaging of the hands & wrists with increased optical intensities in areas of high perfusion &/or capillary leakage.

To determine the sensitivity & specificity of FOI as a diagnostic tool in determining "active" synovitis as compared to the US & clinical findings.

Methods: A total of 748 joints of both hands & wrists, including 3 wrist joints, 5 MCPs, 5 PIPs, & 4 DIPs in 22 patients (15 female, 7 male) with an age average of 44 years old, with inflammatory arthritis (RA: 9; JIA, psoriatic arthritis, SLE, polyarthritis & other diagnoses, 1-2 each) were examined clinically, by US & FOI. Only swollen & tender joints were regarded as clinically inflamed. Positive Colour Doppler US signals with synovial thickening/fluid were considered as "active" synovitis. FOI was scored visually. Comparisons were done using kappa statistics, and the diagnostic utility (sensitivity & specificity) of FOI was tested.

72 out of 748 joints (10%) were considered inflamed by clinical examination, 144 (19%) by US, and 129 (17%) by FOI. Of the clinically inflamed joints, 49 (68%) were identified as "actively" inflamed by ultrasound, and 37 out of 72 (57%) of these joints were inflamed by FOI. Out of 676 joints that were negative by clinical examination, 581 (86%) were negative by ultrasound and 575 (95%) by FOI. The agreement between clinical examination & US was fair (kappa 0.37 ± 0.05) and somewhat stronger than the agreement between clinical examination & FOI (kappa 0.28 ± 0.05). Out of 144 joints that were 'actively' inflamed by US, 100 (69%) showed inflammation by FOI, while out of 604 non-inflamed joints by US, 575 (95%) were non-inflamed by FOI. The agreement between US and FOI was good (kappa 0.67 ± 0.04). Out of 49 joints that were inflamed both by clinical examination & by US, 27 (55%) were inflamed by FOI.

The sensitivity of FOI for inflammation in individual joints of the hands and wrists was 51–76% depending on what "gold standard" was used to define inflammation. The specificity of FOI was 95% (575/604), suggesting that it has lower sensitivity but similar specificity compared to US. These findings, together with good agreement between US & FOI, suggest that the latter may be used in practice as a complementary diagnostic tool in clinical practice, in particular when US is not available, in order to identify synovitis earlier and with greater confidence.

Biológiai terápia és várandósság. Itt tartunk most, de mit hoz a jövő?

Hittner György

Országos Reumatológiai és Fizioterápiás Intézet, Budapest

A gyulladásos, reumatológiai kórképek közül a rheumatoid arthritis, az arthritis psoriatica, a juvenilis idiopathiás arthritis, a gyulladásos spondylopathiák perifériás ízületi tünetei javulnak a terhesség alatt. A spondylarthritis ankylopoetica gerinctünetei nem változnak, ugyanakkor szisztémás lupus erythematosusban, antiphospholipid-szindrómában, szisztémás vasculitisben, kevert kötőszövet betegségben inkább a betegség fellángolása várható.

Orvosi gondolkodásunk alaptétele a „nem ártani elve”, ugyanakkor a beteg anya kezelésének elmulasztásával biztosan ártunk nemcsak az anyának, hanem közvetve a magzatnak is.

Lényeges szempont, hogy a terhesség első hónapjában adva a gyógyszereket érdemi teratogén hatással nem kell számolnunk, ugyanakkor különös körültekintést igényel a gyógyszeres kezelés a 2., 3. hónapban.

A biológiai terápiák számos betegség, köztük a gyulladásos mozgásszervi betegségek kezelési eredményeit forradalmasították. Kétségek merültek fel azonban biztonságosságukat illetően a fogamzás, a terhesség és a szoptatás alatt. A terápiák ez irányú biztonságosságával kapcsolatos adatok nagyrészt kontrollálatlan esettanulmányokból származnak. Több száz arthritises beteg kezeléséből származó eredmények azt sugallják, hogy a fogamzás és az első trimeszter alatti anti-TNF-terápiák nem növelik a terhességi és magzati szövődeményeket. A monoklonális antitestek és kisebb mértékben a rekombináns fúziós proteinek átjutnak a placentán a 2. és 3. trimeszterben és kimutathatók a fetusban, ahogy azt az in utero rituximabnak kitett gyermekekben a születéskor kimutatott lymphopenia igazolja. Az in utero biológiai szereknek kitett gyermekekben az élet első 6 hónapjában kerülendő az élő attenuált kórokozóval végzett vakcináció. Az in utero expozíció hosszabb távú hatásai továbbra is ismeretlenek. Több tanulmány szerint ezek a szerek kis mennyiségben bejutnak az anyatejbe, de az kevésbé ismert, hogy mennyire szívódnak fel a csecsemőben. Kevés számú közlemény szerint nem voltak terhességi szövődemények olyan nőkben, akiknek a partnere a fogamzáskor anti-TNF- vagy rituximab-terápiában részesült. Más biológiai terápiákra – beleértve az anakinra-, abatacept- és tocilizumab-kezelést – az adatok nagyon korlátozottak mind nőkre, mind férfiakra vonatkozóan.

Egyre több evidencia támasztja alá, hogy a fogamzáskor alkalmazott anti-TNF-terápia nem vezet nem

kívánt hatáshoz. A monoklonális antitestek átjutnak a placentán, és a potenciális magzati ártalmakon túl a gyermekre gyakorolt hosszú távú hatásai továbbra is ismeretlenek. A nem TNF-alfa-gátló típusú biologikumok terhességben történő alkalmazására hiányoznak az adatok, és rutinszerű használatuk terhességben nem javasolható.

A jelen álláspont szerint tervezett terhesség előtt, illetve a nem tervezett terhesség felismerésekor a biológiai terápiát meg kell szakítani, de egyre több – még további megerősítésre szoruló – adat szól több készítmény megszakítás nélküli jövőbeni adhatósága mellett.

Ízületi gyulladások szintetikus és biológiai betegségmódosító gyógyszereivel végzett klinikai gyógyszervizsgálataink tapasztalatai 1977–2014 között

Hodinka László, Vereckei Edit

Országos Reumatológiai és Fizioterápiás Intézet, Budapest

Szerzők vizsgálatvezetőként 1977 és 2014 között 28 klinikai gyógyszervizsgálatot folytattak le 324 beválasztott és 286, a vizsgálatot befejező ízületi gyulladásos (rheumatoid arthritises [RA], arthritis psoriaticus [AP], spondylitis ankylopoeticus [SPA]) beteg részvételével. A vizsgáló team tagjai Márkus Ilona dr., Gergely Péter dr., Rojkovich Bernadette dr., Nagy Dorottya dr., Sterba Gréta dr., Jeges Gáborné, Guba Ildikó, Ábel Ildikó, Tófalvi Tímea, Bánkiné Czeller Zsuzsa és Tatárné Édelkraut Helga voltak. A vizsgálatok túlnyomórészt II. b. és III. fázisúak voltak, néhány, a mai terminológiával IV. fázisú, illetve vizsgálói kezdeményezésű (investigator's initiative) vizsgálat mellett. Időtartamuk hat hónaptól öt évig terjedt. A szintetikus betegségmódosító gyógyszerek (DMARD-ok): levamisole (kezdeté 1977), d-penicillamin (1980), metotrexate (1985), cyclosporin A (1995), leflunomid (1999), NFkB-gátló (2001), apratastat TACE-gátló (2002), tacrolimus (2003), egy nem gyulladáscsökkentő szteroid-származék (2004) és JAK-gátlók (2010–2013) voltak. Közülük négy készítmény fejlesztését a szponzor hatáskörébe miatt leállította. Az MK-8457 JAK-gátló (MSD) súlyos infekciók jelentkezése miatt leállításra került (2013). A biológiai gyógyszerek közül törzskönyvezve lettek (a zárójelekben a vizsgálat kezdő éve): infliximab (2000), tocilizumab (2004), certolizumab (2005), golimumab (2006). Új innovatív gyógyszerek vizsgálatai: három különböző anti-CD20 monoklonális antitest (ofatumumab, SBI-087 és TRU 5 2008–2011), IL-6R-gátló sarilumab (2011), anti-BAFF (2011), anti-IL-17 secukinumab (2013), anti-IL-6 clazakizumab (2013). Ezekről megjelentek az első közlemények. Egy anti-CD20 készítmény

(2009) fejlesztését a szponzor leállította. Két JAK-gátló vizsgálata RA és SPA indikációkban, valamint a PI3K- (foszfoinozid 3-kináz-) gátló vizsgálata és egy biohasonló TNF-gátló folyamatban van, az első adatok közlés alatt vannak. A publikált vizsgálatok a teljes beteganyagon hatásosnak bizonyultak, az észlelt nem kívánt hatások megfeleltek a vizsgálói tájékoztatókban közlteknek. Három, klinikailag is súlyos mellékhatást figyeltek meg TNF-gátlók vizsgálata során, még az azóta megjelent szűrési előírások és klinikai irányelvek megjelenése előtt. Egy (fatális) szívelégtelenséget észleltek rheumatoid carditises beteg esetében. Egy latens tuberkulózis és egy latens hepatitis-B aktiválódását figyelték meg, ezek a betegek antituberkulotikus, illetve antivirális kezelés eredményeként meggyógyultak. Egy IL-6R-gátlóval kezelt beteg esetében divertikulum perforációja lépett fel, amely sipolyt alakított ki, amit műtét oldott meg. A klinikai gyógyszervizsgálatok legfontosabb tanulsága, hogy a gyógyszervizsgálatok tanulságai alapján született biztonsági előírásokat át kell emelni a nemzetközi és nemzeti klinikai irányelvekbe is.

Cardiovasculáris rizikófel mérés biológiai terápiában részesülő, rheumatoid arthritisben szenvedő beteganyagunkban

Hontvári Livia, Benkő Ágota, Kulisch Ágota, Ifi Judit, Kráncz Ágota

Hévízgyógyfürdő és Szent András Reumakórház, Hévíz

Közismert tény, hogy rheumatoid arthritisben (RA) felgyorsult atherosclerosissal, fokozott cardiovasculáris morbiditással és mortalitással kell számolni. A betegek idő előtti halálozásának hátterében nagyrészt szív- és érrendszeri események állnak. A mindennapos gondozás során azonban nem ezen morbiditási és mortalitási tényezőkre fókuszálunk.

A szerzők centrumában gondozott, RA miatt biológiai terápiában részesülő betegek körében keresztmetszeti vizsgálatot végeznek, ennek során a hagyományos rizikófaktorok felmérését (dohányzás, hypertonia, dyslipidaemia, diabetes mellitus, obesitas, hyperurikaemia, szív- érrendszeri események), a SCORE-rendszert alkalmazva cardiovasculáris rizikóbecslést, carotis intima-media vastagságmérést és boka-kar-index meghatározást végeznek. Az EULAR-ajánlásnak megfelelően a módosított SCORE-rendszert használják, alkalmazva szükséges esetben a 1,5-es szorzót.

A betegek tájékoztatás és beleegyező nyilatkozat aláírását követően vesznek részt a vizsgálatban. A vizsgálati procedura, adatgyűjtés és az eredmények, adatok statisztikai feldolgozása folyamatban van.

Terápiás nehézségek overlap-szindrómában

Horváth Ágnes, Szűcs Gabriella, Szekanecz Zoltán, Szamosi Szilvia

Debreceni Egyetem Klinikai Központ, Debrecen

A szerzők 35 éves nőbeteg esetét mutatják be, akinek 3 éve jelentkeztek polyarthritises panaszai, melyek később szteroid-dependens lázzal, bőrtünetekkel, anaemiával, thrombocytosissal, emelkedett májenzim értékekkel, magasabb gyulladásos paraméterekkel és magasabb ferritin-szinttel társultak. Mindezek a rheumatoid arthritis (felőttkori Still-kór) diagnózisát támasztották alá. 2012-ben az arthritishez társuló izomgyengeség hátterében EMG és izombiopszia akut polymyositist igazolt. A myositis-specifikus antitestek közül anti-SRP-pozitivitást észleltek, amely általában rossz prognózisú, súlyos belszervi manifesztációkkal járó, kezelésre nehezen reagáló forma.

Többszörös immunszuppresszív kombináció – intravénás szteroid, azathioprin, methotrexate, pulzus cyclophosphamid, illetve a rheumatoid arthritisre tekintettel tocilizumab-terápia – mellett is perzisztáltak izompanaszai, így a beteg jelenleg rituximab, valamint egyedi méltányosság alapján intravénás immunglobulin-terápiában részesül.

Az autoimmun betegségek társulása nem ritka probléma, ami gyakran jelent terápiás kihívást az orvos számára.

Klinikai lefolyás, prognózis, jellemző halálokok primer Sjögren-szindrómában

Horváth Ildikó Fanny, Papp Gábor, Szántó Antónia, Zeher Margit

Debreceni Egyetem Klinikai Központ, Debrecen

Szerzők a Debreceni Egyetem Klinikai Központ Belgyógyászati Intézet Klinikai Immunológia Tanszék 547 random kiválasztott primer Sjögren-szindrómás (pSS) betegének 1975 és 2010 közötti adatait feldolgozó retrospektív vizsgálatának célja meghatározni a kórkép demográfiai, klinikai és laboratóriumi jellemzőit, valamint ezek hatásait a pSS kimenetelére.

Pácienseiket (nő:férfi arány 8:1) 1–35 (átlagosan 11,4±6,2) éven át követték. A vizsgált klinikai és laboratóriumi tényezők jellemző megjelenését, befolyásoló hatásait a pSS diagnózis időpontjára, a túlélési és a mortalitási mutatókra alcsoportokban (nem, glanduláris és extraglanduláris manifesztáció, társult betegségek, immunszerológiai eltérések szerint) értelmezték. A klinikai képben és az immunszerológiai jellemzőkben mutatkozó nemi differenciákat

Chi-négyzet-tesztel és Fisher-féle exact-tesztel értékelték. A vizsgált tényezők hatásait a túlélési mutatók változásaira Kaplan-Meier Log Rank-tesztel elemezték. A mortalitási kockázat fokozódását a szignifikánsan rosszabb túlélési mutatókkal jellemzett alcsoportok Cox-regressziós analízisével határozták meg. Végül a teljes pSS betegpopulációban, nemenkénti bontásban, valamint a glanduláris és az EGM-alcsoportokban standardizált mortalitási mutató (SMR) szerint számított mortalitási adatokat összevetették egymással és a korban, nemben egyeztetett normál populáció halálozási rátájával.

Vezető extraglanduláris manifesztációk a polyarthrit, a Raynaud-jelenség és a vasculitisek, a leggyakoribb asszociált kórképek a thyreoiditisek voltak. A követési idő alatt 51-en hunytak el, a median túlélési idő 33,71 év volt. Eredményeik alapján a cryoglobulinaemia szignifikánsan rontja a túlélési mutatókat, míg a vasculitisek és a lymphoproliferatív betegségek pSS diagnózist megelőző jelenléte szignifikánsan emelik a mortalitási kockázatot. A legerősebb mortalitási prediktor a vasculitis. Az extraglanduláris alcsoport mortalitása két-háromszorosa a glanduláris csoporténak.

Szerzők a magasabb mortalitási kockázattal rendelkező alcsoportok szoros monitorozására, célzott diagnosztikai lehetőségekre kívánják felhívni a figyelmet.



A hévízi komplex fizioterápia hatása szisztémás sclerosisban szenvedő betegek kézérintettségére – rövid és hosszú távú eredmények

Horváth József¹, Kisné Bálint Zsófia², Szép Erika¹, Komjáti Dalma², Deislinger Aletta¹, Páhné Takács Rita¹, Minier Tünde², Török Enikő¹, Dézsi Attiláné¹, Czifják László², Mándó Zsuzsanna¹, Varjú Cecília²

¹Hévízgyógyfürdő és Szent András Reumakórház, Hévíz, ²Pécsi Tudományegyetem Klinikai Központ, Pécs

A szisztémás sclerosis (SSc) a bőr, a belső szervek és a mozgásszervek érintettségével járó autoimmun betegség. Kézízületi kontraktúrák a betegek több mint 90%-ában észlelhetők. A kézfunkció károsodása lényegesen befolyásolja a betegek életminőségét.

Szerzők célja a kézfunkciók javítása háromhetes hévízi komplex fizioterápia segítségével, valamint ennek rövid és hosszú távú hatásának értékelése. Kézízületi károsodás felmérést és kézfunkciós kérdőívek kitöltését végezték a hévízi kezelést megelőzően a Reumatológiai és Immunológiai Klinikán Pécsen, majd Hévízen is a kezelés megkezdésekor és befejezésekor, 3 hét után, majd 6 hónap után ismét Pécsen. Kézanatómiai index (HAI), Delta-ujjbegy-tenyér távolság (delta-FTP), Cochin-teszt

(Duruöz hand index), DASH (The disabilities of the arm, shoulder and hand) és a Scleroderma-Health Assessment Questionnaire- (SHAQ-) vizsgálatok történtek. A betegek folytatták korábbi gyógyszeres terápiájukat.

Hétköznapokon a kezelések: gyógyfürdő, örvényfürdő, iszapkezelés a kezekre, masszázs, kéztorna és ergoterápia voltak. Hétfőn gyógyfürdő 30 perc, séta, pihenés. A kontroll betegek a kezekre nem kaptak kezeléseket, csak gyógyfürdőt.

Vizsgálatukban 29 kezelt SSc-ben (diffúz cutan szisztémás sclerosis 18 fő, limitált cutan szisztémás sclerosis 11 fő) szenvedő beteg (átlagéletkor: 60,09±14,42 év) rövid és hosszú távú eredményeit dolgozták fel. 20 kontroll betegnél csak a rövid távú eredményeik vannak meg.

A hévízi kezelésre vonatkozó eredményeik: a kezelt csoportban 3 hét után az alapértékeléshez képest többnyire szignifikáns javulást mutattak a tesztek: HAI ($p<0,0001$), a delta-FTP ($p<0,01$), a HAQ ($p<0,05$), a fájdalom-VAS ($p<0,01$), a szorítóerő ($p<0,0001$), míg a Cochin-teszt nem mutatott változást.

A kezelt csoportban a 6 hónapos utánkövetés során a HAI, a delta FTP, a szorítóerő és a Cochin-teszt nem mutatott változást, de javulást mutatott a 60%-ban a kézfunkciót értékelő HAQ ($p<0,01$), a DASH ($p<0,05$), a fájdalom-VAS ($p<0,05$), és a Raynaud-tünettel kapcsolatos VAS ($p<0,05$).

Megállapítható, hogy rövid távon a hévízi fizioterápia hatékony volt. Hosszú távon is csökkent a fájdalom, a kézfunkció javult, de a kézizületek mozgástartomány és a szorítóerő jelentősen nem növekedett. A kezeléseket a betegek jól tolerálták, de polymorbiditásuk miatt fokozott figyelmet igényelnek a kórházi személyzet részéről.



A diagnosztika zsákutcai egy spondylitis ankylopoeticás beteg kapcsán

Illi Judit, Benkő Ágota, Csőre Gyula, Hontvári Livia, Kulisch Ágota, Kránicz Ágota

Hévízgyógyfürdő és Szent András Reumakórház, Hévíz

A biológia terápia bevezetése gyökeresen megváltoztatta bizonyos gyulladásos reumatológiai kórképek kezelését, azonban alkalmazása szigorú observációt, fokozott éberséget követel a kezelőorvos részéről. A fizikális vizsgálat és a laborparaméterek szoros kontrollálása mellett elengedhetetlen a diagnosztikus képalkotó vizsgálatok rendszeres végzése is a terápia során.

Szerzők középkorú, spondylitis ankylopoetica (SPA) miatt biológiai terápiában részesülő, többszörös váltáson átesett nőbeteg történetét mutatják be. A TNF-alfa-gátló kezelés mellett a betegnél hirtelen

fokozódó hátfájás jelentkezett, amely hátterében képalkotó vizsgálatait alapján spondylodiscitis gyanúja merült fel, diagnosztikai és terápiás dilemmákat felvetve. A terápia folytatása szempontjából elengedhetetlenül szükségessé vált az elváltozás infekciózus eredetének kizárása, ennek során a beteg inadekvát compliance-e miatt további nehézségekbe ütköztek.

Szerzők a betegség kapcsán kialakult gerinc-elváltozásokat, illetve ezek radiológiai jeleit mutatják be – a korai gyulladásos aktivitási jelektől kezdve az előrehaladott stádiumú degeneratív, ankylotikus elváltozásig bezárólag – különös hangsúlyt fektetve a SPA aktivitási jelei és az infektiiv eredetű discitisis eltérések elkülönítésére.



Szokatlan etiológiájú ischias

Juhász Eszter, Korda Judit, Polgár Anna

Országos Reumatológiai és Fizioterápiás Intézet, Budapest

Szerzők 52 éves nőbetege kórtörténetében non-Hodgkin lymphoma szerepel, ami kemoterápia után PET-CT-vel igazoltan remisszióba került. Fél éve fennálló lumbago és bal oldali L5, S1 radiculitises tünetei miatt, rehabilitáció céljából irányították szerzők ambulanciájára. A lumbalis MR LIII–LIV és LIV–LV közti paramedian discus herniát igazolt, jelentős foramenszűkület nélkül, ez a tüneteket nem magyarázta. Az ismételt fizikális vizsgálat során a bal piriformis–gluteális tájékot tapintva tömött, enyhén nyomásérzékeny terime volt sejthető. Az UH- és hasi-kismedencei MR-vizsgálat kiterjedt lágyrészfolyamatot igazolt, mely infiltrálta a piriformis izmot, és a foramen ischiadicum majuson át a gluteális izmokat is megemelte. Ischias hátterében tehát egy piriformis szindrómát okozó kismedencei tumort találtak, amely az alapbetegség manifestációjának megfelelt. Ismételt kemoterápia után betegük PET-CT-vel igazoltan ismét remisszióba került, a mai napig életben van.



A ciklikus citrullinált fehérje elleni antitest státus hatása a korai rheumatoid arthritisben szenvedő betegek ellátására Magyarországon

Juhász Péter¹, Dankó Katalin², Rojkovich Bernadette³, Nagy Orsolya⁴, Ruzicska Éva⁴, Schnaider Tamás⁴, Poór Gyula¹

¹Országos Reumatológiai és Fizioterápiás Intézet, Budapest, ²Debreceni Egyetem Klinikai Központ, Debrecen, ³Budai Irgalmasrendi Kórház, Budapest, ⁴Abbvie Kft., Budapest

A rheumatoid arthritis (RA) kialakulását nagymértékben előrejelző prediktív faktorok, mint például a ciklikus citrullinált fehérje elleni antitest- (ACPA-) státus szerepének pontosabb megértése segítségünkre lehet a terápiás célérték elérése érdekében történő agresszív terápia bevezetésének.

Szerzők célja volt: felmérni az ACPA-státus betegellátásra, illetve betegségekimenetelre gyakorolt hatását.

Szerzők nemzetközi, multicentrikus, prospektív megfigyeléses vizsgálat keretében felnőtt, korai RA-ban szenvedő betegeket vontak be, 12 hónapon keresztül követték és az alábbi paramétereket értékelték: szociodemográfiai adatok, kórelőzmény és kísérőbetegségek, RA kezelésére alkalmazott gyógyszerek, CRP-, Wgr-, ACPA- és rheumatoid faktor- (RF-) értékek. Negyedévente mérték fel a betegek duzzadt (SJC) és nyomásérzékeny ízületeinek (TJC) számát, a DAS28-értéket és a HAQ-DI-indexet. Minden vizit alkalmával értékelték a beteg szerológiai eredményeinek és a különböző betegségekimeneteli mutatóknak a hatását a terápiás döntéshozatalra, egyszerű leíró statisztikai módszerek segítségével. Az ACPA-státus, valamint az egyéb faktorok klinikai döntéshozatalt befolyásoló hatását három kérdésből álló kérdőív segítségével mérték fel. Az ACPA-státus döntéshozatalra gyakorolt hatását a vizsgálok rangsorolták („nem fontos” – „a lehető legfontosabb”), valamint nyilatkozhattak arról, hogy mely faktorokat tartják fontosabbnak az ACPA-státusnál a terápiás döntések meghozatalakor. Az eredmények értékelésére logisztikus regressziós modellt alkalmaztak.

Magyarországon 606 beteg bevonására került sor és 404 beteg fejezte be a vizsgálatot. A betegek átlagos életkora 56,3 év volt, 80,9%-uk nő, és 70,3%-uk volt ACPA-pozitív (kiindulási átlagos érték: 650,3 mmol/l). A betegek többségének legalább egy kísérő betegsége volt, melyek közül a leggyakoribb a kardiovaszkuláris megbetegedés volt (36,6%). Kiinduláskor a betegek 59%-ánál alkalmaztak hagyományos szintetikus DMARD (csDMARD) monoterápiát, kortikoszteroiddal kombinálva (41,9%); a csDMARD és a kortikoszteroid-alkalmazás gyakorisága az utánkövetés során stabil volt. Originális biológiai (bo) DMARD-okat kiinduláskor a betegek 5,5%-ánál, míg a vizsgálat végén 15,8%-ánál alkalmaztak. A klinikai betegségmutatók a záróvizitig javulást mutattak: a TJC átlagos értéke 15,5-ről 4,3-ra, az SJC átlaga 10,2-ről 2,0-ra, a reggeli ízületi merevség átlagos ideje 75,3 percről 20,3 percre, a PtGA VAS értéke 60,9-ről 29,2-re; az átlagos HAQ-DI-pontszám 1,7-ről 0,8-ra csökkent. A DAS28-index átlagos értéke 6,4 volt kiinduláskor és 3,5 a vizsgálat végén; a klinikai célértéket (DAS28<2,6) a betegek 31,8%-a, míg a funkcionális célértéket (HAQ-DI<0,5) 40,6%-uk érte el. A betegek többségénél (57,4%) a vizsgálok úgy

nyilatkoztak, hogy az ACPA-státus jelentős, illetve a legfontosabb hatású a klinikai döntéshozatalra, és a fontosság megítélése nem változott az utánkövetés során (52,3% a vizsgálat végén). Ugyanakkor az eróziók jelenléte, a több ízületre kiterjedő betegség, a gyulladásos laboratóriumi markerek és a beteg szubjektív panaszai számos esetben fontosabbnak bizonyultak (rendre: az esetek 50,7%, 48,0%, 56,2% és 46,5%-ában az utolsó viziten). Azok a klinikusok, akik az ACPA-státust legalább „fontos”-nak tartották, gyakrabban emelték az alkalmazott csDMARD adagját, és indítottak boDMARD-kezelést. Az ACPA-státuson túl egyéb tényezők is szerepet játszottak a terápiamódosításban: a boDMARD-kezelés elindításához a több ízületre kiterjedő betegség és a rheumatoid csomók jelenléte, míg a csDMARD kombináció alkalmazásához a rheumatoid csomók és az eróziók jelenléte vezetett. Az ACPA-pozitív betegek esetében gyakrabban került sor a vizsgálat során boDMARD-kezelés iniciálásra, mint az ACPA-negatívoknál (20% vs. 6,4%).

Az ACPA-státus fontos szerepet játszik a klinikusok döntéshozatalában, bár a hagyományos gyulladásos markerek továbbra is meghatározóak. Az ACPA-státus értékelése a korai RA-ben szenvedő betegek diagnózisának és prognózisának megállapításában fontos szerepet tölthet be.

Arthritis psoriaticában/psoriasisban szenvedő betegek csontdenzitásának, csontanyagcseréjének és komorbiditásainak vizsgálata

Kincse Gyöngyvér¹, Harjit Bhattoa Pal², Szegedi Andrea², Surányi Péter¹, Gaál János¹

¹Hajdú-Bihar Megyei Önkormányzat Kenézy Gyula Kórház-Rendelőintézet, ²Debreceni Egyetem Klinikai Központ, Debrecen

Kevés adat áll rendelkezésre a psoriasisban, illetve arthritis psoriaticában szenvedő betegek D3-vitamin-ellátottságával, valamint csontdenzitásával kapcsolatban. A D3-vitamin-ellátottság és az alapbetegség klinikai jellemzői közötti kapcsolat egyelőre szintén tisztázatlan. Szerzők elsődleges célja a psoriasisban/arthritis psoriaticában szenvedő betegek között a D-vitamin-státus, a csontdenzitás vizsgálata, valamint ezeknek az alapbetegség jellemzőivel való összefüggéseinek vizsgálata, másodlagos célja pedig a társuló (elsősorban cardiovascularis) komorbiditások gyakoriságának felmérése volt. Szerzők 72 psoriasisban/arthritis psoriaticában szenvedő beteget (nő:férfi arány 40:32, az átlagéletkoruk 58,5±11,6 év, átlagos követési idő 142,7±147,7 hónap) vontak be a vizsgálatba. A vizsgálat időpontjában 18 betegnek csak bőrtünete, 31 betegnek csak ízületi tünete, 23 betegnek mind ízületi, mind bőrtünete volt. Összegyűjtötték

az alapbetegségre jellemző klinikai paramétereket, elvégezték az ágyéki gerinc és a csípőtájék csontdenzitometriás vizsgálatát, ellenőrizték a betegek szérum 25OH D3-vitamin-szintjét, adatokat nyertek a gyakran társuló komorbiditásokra nézve, majd a klinikai, valamint statisztikailag elemezték a laboratóriumi paraméterek közötti összefüggéseket.

Azt találták, hogy a psoriasis/arthritis psoriatica kiemelkedően gyakran társult egyéb komorbiditásokkal, a betegek között igen magas volt az inadekvát D3-ellátottság prevalenciája, de az alacsony BMD nem volt gyakoribb, mint az átlagpopulációban. A szérum 25-OH D3 szintje fordítottan korrelált a bőrbetegség súlyosságával, a BMI-vel, az arthritis psoriatica aktivitása pedig szignifikánsan magasabb volt alacsony D3-vitamin-ellátottság esetén. Az arthritis psoriaticában szenvedők csontdenzitását szignifikánsan magasabbnak mérték, mint a csak bőrtünettel rendelkező betegeket.

Eredményeik mellett szólnak, hogy a D3-vitamin-ellátottság és a fennálló komorbid állapotok szűrése fontos lehet psoriasisban, illetve arthritis psoriaticában szenvedő betegekben, különösen amiatt, hogy felmerül a D3 hypovitaminózis provokáló szerepe a bőr és ízületi tünetek kialakulásában.

Thrombemboliás események kockázata TNF-alfa-gátló terápia mellett

Király Márta, Szanyó Ferenc

Petz Aladár Megyei Oktató Kórház, Győr

A gyulladásos ízületi betegségek kezelésében nagy előrelépést jelentett a biológiai betegségmódosító gyógyszerek bevezetése. Hazánkban 2003 óta alkalmazunk a gyulladás kialakításában és fenntartásában fontos szerepet játszó TNF-alfa citokin elleni ellenanyagokat. Igazolást nyert, hogy a krónikus gyulladás okozta fokozott atherosclerosis miatti cerebro- és cardiovascularis betegségek kialakulásának kockázata biológiai terápia mellett csökken. Ezzel párhuzamosan viszont a TNF-alfa-gátlók mellékhatásai között 4,5%-ban találtak artériás, illetve vénás thrombemboliás eseményeket. Ezek pontos etiológiája egyelőre ismeretlen. Külföldi adatbázisok adatai alapján feltételezhető, hogy az artériás thrombemboliás események hátterében a gyógyszer mellett egyéb rizikófaktorok, autoantitestek, illetve a semlegesítő ellenanyagok jelenlétének is szerepe lehet.

Szerzők 51 éves férfibeteg esetét ismertetik, aki periferiás típusú arthritis psoriatica miatt adalimumab-terápiában részesült. A terápia bevezetését követően 3 hónappal létráról leesve, ízületbe hatoló könyöktáji törést szenvedett. A rekonstrukciós műtét közben akut myocardialis infarctus, ennek szövődményeként pedig kamrafibrilláció lépett fel. A ritmuszavar

megszüntetését követően sürgős coronarographia során az elzáródott koszorúteret átjárhatóvá tették. A beteg az artériás thrombemboliás eseményt túlélte, csonttörését halasztva operálták.

Az eset kapcsán ismételten felmerül a kérdés, hogy artériás thrombosis háttérében állhat-e az anti-TNF-alfa-kezelés; ha igen, lehet-e ezt valamilyen módszerrel kimutatni, illetve, fokozzuk-e az újabb thrombemboliás esemény kockázatát a terápia folytatásával?



Víz alatti ultrahangkezelés hatása rheumatoid arthritisben szenvedő betegek kézfunkciójára és életminőségére

Király Márta, Varga Zsuzsanna, Szanyó Ferenc

Petz Aladár Megyei Oktató Kórház, Győr

A rheumatoid arthritis (RA) az ízületek károsodásához vezető autoimmun gyulladásos betegség. Kezelésének legfőbb célja a fájdalom csökkentése mellett az ízületi destrukciók kialakulásának megakadályozása, valamint a munkaképesség megtartása. A kémiai és biológiai betegségmódosító gyógyszerek (DMARD) bevezetésével uralhatóvá vált a gyulladás, hosszú távon pedig a radiológiai progresszió is csökkenthető. A gyógyszeres kezelés mellett nem gyógyszeres kezelési módokat – mint amilyen a fizioterápia – is alkalmazhatunk. Ez egyrészt lehetővé teszi a gyógyszerdózisok csökkentését, másrészt a fájdalomcsillapításon és gyulladáscsökkentésen kívül a funkció megtartását, az életminőség javítását is segítheti.

Szerzők célul tűzték ki annak vizsgálatát, hogy a víz alatti ultrahangkezelés a korábban már igazolt fájdalomcsillapító és gyulladáscsökkentő hatáson kívül befolyásolja-e a funkciót, illetve az életminőséget.

A randomizált, kettősvak, placebokontrollos vizsgálatba olyan RA-es beteget vontak be, akik mérsékelt betegségaktivitást ($3,2 < \text{DAS28} < 5,1$) mutattak, a vizsgálatot megelőző 2 hónapban gyógyszeres terápiamódosítás nem volt, illetve a vizsgálatot megelőző hónapban nem kaptak fizioterápiát. A bevizsgált 50 betegnél vizsgálták az aktivitásra utaló paramétereket (súlyledés, CRP, nyomásérzékeny és duzzadt ízületek száma, fájdalom-VAS, DAS28), a betegségfennállási időt, a kézfunkciót (ökölképzés, csukló-extensio és -flexio, kézszorítóerő), az életminőséget (Health Assessment Questionnaire – HAQ), valamint a beteg véleményét állapotáról. A beteget randomizálták, két csoportra osztották (kezelt és kontroll csoport). A kezelt csoport 10 alkalommal kapott víz alatti ultrahangkezelést (nem gyógyvízben) mindkét csuklóra és kézre, alkalmanként 7–7 percig, $0,7 \text{ W/cm}^2$ intenzitással. A kontroll csoport placebokezelést kapott (nem kapcsolták be az ultrahangkészüléket) szintén 10 alkalommal

7–7 percig. Az adott paramétereket a vizsgálatba bevonáskor, közvetlenül a kezelést követően, illetve 3 hónap múlva vizsgálták. Az eredményeket statisztikai módszerekkel elemezték.

A vizsgálat során azt találták, hogy a víz alatti ultrahangkezelés kedvezően befolyásolta a gyulladásos paramétereket. Szignifikánsan csökkent a CRP- és a DAS28-érték a harmadik hónapra, csökkenő tendenciát mutatott a nyomásérzékeny és duzzadt ízületi szám. A fájdalomérzet a kezelt csoportban a második és harmadik vizit során is csökkent a kiinduláshoz képest. Az életminőség az ultrahangot kapó csoportban szignifikáns javulást mutatott a harmadik hónapra. A funkció tekintetében is javuló tendencia mutatkozott a kezelt csoportban. A placebocsoportban a gyulladásos paraméterek közül a duzzadt ízületi szám, így a DAS28-érték is a második vizitre kedvező irányban változott, de ez a tendencia a harmadik hónapra már nem maradt meg. A fájdalomérzet, az életminőség és a funkció tekintetében a placebocsoportban változás nem mutatkozott. Mindkét csoport betegei a második és harmadik kontroll során állapotuk javulását véleményezték.

Szerzők vizsgálatának eredményei megerősítik a víz alatti ultrahangkezelés empirikus hatását, mind a gyulladáscsökkentés, mind a fájdalomcsillapítás területén. Az életminőség és az ízületi mozgásfunkció tekintetében is kedvező hatással számolhatunk rövid távon.



Seronegatív és seropozitív rheumatoid arthritis: hasonló terápiás válasz anti-TNF- (adalimumab-) gátlóra

Kiss Csaba, Pálkás Márton, Juhász Péter, Donáth Judit, Poór Gyula

Országos Reumatológiai és Fizioterápiás Intézet, Budapest

Kevés súlyos betegségkimenetelt előrejelző markert azonosítottak rheumatoid arthritises (RA) betegekben. Az erózió betegség, magas HAQ-pontszám és RF-pozitivitás kapcsolható a rossz prognózishoz. Nincs egyértelmű adat a kezdeti autoantitest-státusz és anti-TNF-gátlóra adott terápiás válasz vonatkozásában.

Szerzők értékelték, hogy a terápia kezdetén észlelt autoantitest-státusz milyen hatású az adalimumabra (ADA) adott terápiás válasz vonatkozásában, fél éves követés során.

42 RA-es beteg közül (26 nő, átlagéletkor: $53 \pm 12,6$) 31 seropozitív, akik hagyományos DMARD terápiára nem reagáltak, ADA-kezelést kaptak (2 hetente 40 mg sc.). A beteget fél évig utánkövezték.

A vizsgált fél éves időszak alatt klinikai, biokémiai és autoantitest- (anti-CCP, RF) változókat gyűjtöttek a betegekről. Minden betegnél DAS28-

pontszámot számoltak a fél év végén (jó terápiás válasz: DAS28 \leq 2,4).

Jó terápiás választ értek el a hatodik hónap végére a seropozitív RA-es betegek 60%-ánál (19) és a seronegatív RA-es betegek 40%-ánál (4).

Nem találtak különbséget az autoantitest-szintekben a jó és a rossz válaszolók között a terápia kezdetén.

Az autoantitest-státusz nem befolyásolta az ADA-ra adott terápiás választ. A jó terápiás válaszolók százalékos aránya hasonló a seropozitív és seronegatív RA-es betegekben.



Hepatotoxicitás kis dózisú methotrexate-terápia mellett egy eset kapcsán és irodalmi áttekintés

Korda Judit¹, Juhász Eszter¹, Makara Mihály², Pusztai Margit², Polgár Anna¹

¹Országos Reumatológiai és Fizioterápiás Intézet,

²Egyesített Szent István és Szent László Kórház–Rendelőintézet, Budapest

A kis dózisú methotrexate a gyulladásos reumatológiai betegségek kezelésére jelenleg a legelterjedtebb betegségmódosító szer. A májkárosodás gyakori mellékhatás, folsav-szubsztitúció csökkenti a kockázatát. Májkárosodásra hajlamosít: diabetes mellitus, obesitas, hyperlipidaemia, alkoholizmus, korábbi hepatitis. Enzimemelkedés a betegek 15–50%-ában jelentkezik, de általában enyhe, gyakran átmeneti.

Hisztológiai eltérés 30%-ban igazolható, gyakori a szteatózis hepatitis, 2–20%-ban általában enyhe cirrhosis jelei kimutathatóak. Klinikai tüneteket okozó cirrhosis ritka, hajlamosít rá, ha a beteg naponta szed methotrexate-ot, mint szerzők esetében betegük is tette. A methotrexate visszavonása után hepatoprotektív terápia mellett cirrhosisa javult. A cirrhosis típusosan jó májenzim-értékek mellett tünetmentes betegen alakul ki, emiatt a korábbi, elsősorban bőrgyógyászati ajánlások methotrexate-terápia mellett sorozatos májbiopszia végzését javasolták. Új, nem invazív diagnosztikus eljárások, a fibroscan, prokollagén III aminosav-aminopeptid-vizsgálat, illetve kombinált biomarker vizsgálatok elsősorban fibroscan-vizsgálattal kombinálva alkalmasak lehetnek a májbiopszia kiváltására.



Nem bakteriális multifokális osteomyelitis felnőttkorban – esetbemutató és irodalmi áttekintés

Kumánovics Gábor, Herman Veronika, Czifjark László
Pécsi Tudományegyetem Klinikai Központ, Pécs

A szerzők 75 éves férfibeteg kórtörténetét mutatják be. A beteg anamnézisében hypertóniát leszámítva jelentősebb eltérés nem szerepelt. 2013. szeptemberben előzmény nélkül jobb bokaízületi duzzanat és bőrpír lépett fel fájdalommal, melyek colchicin mellett szűntek. 2014 januárjában hidegrázás, láz, mellkasi és háti fájdalom, majd csuklók, kéz- és lábujjak, bokák, térdek polyarthritise lépett fel jelentős subcutan ödémával, bőrpírral. Szteroid- és antibiotikus kezelést indítottak, melyre a subcutan ödémák és a perifériás arthritis megszűnt, CRP magas maradt tartós és kifejezett axiális panaszok mellett. Felvételekor jelentős gyulladásos laboreltérések mellett enyhe leukocitózist észleltek a szerzők lymphopeniával, normál húgysavszintekkel. Indifferens mikrobát igazoló haemokultúrát leszámítva mikrobiológiai vizsgálatok és echocardiographia negatív eredményt adtak. L-gerinc-MR spondylodiscitis képét mutatta apró multiplex kismedencei tályogokkal. Az érintett csigolyatestből történt mintavétel krónikus gyulladást mutatott malignitás nélkül, mikrobiológiai vizsgálata negatív lett. Sternoclaviculáris ízületi duzzanat punkcióját követően punktatumban kristályt kimutatni nem lehetett, mikrobiológiai vizsgálata ismételtelen negatív lett. A szerzők colchicin-terápiát kezdtek, ami mellett a beteg CRP-értéke normalizálódott, panaszai jelentősen enyhültek.

A nem bakteriális osteitis (NBO) olyan ritka gyulladásos reumatológiai kórkép, ami átfedést mutat az inkább gyermekkorban gyakoribb SAPHO- (synovitis, Acne, Pustulosis, Hyperostosis, Osteitis) és CRMO- (Chronic, Recurrent, Multifocal Osteomyelitis) betegségekkel. Az esetek 50%-ában krónikus lefolyású, harmadában remissziók-exacerbációk jelentkeznek, míg a maradék részben a kórkép monofázisos. Patomechanizmusa összetett: genetikai hátterét mutatja a familiális halmozódáson túl az is, hogy a családtagok között 50%-ban található valamilyen gyulladásos reumatológiai kórképben szenvedő beteg (pl. súlyos akné, pustulosis, psoriasis, IBD stb.). HLA-asszociáció nem figyelhető meg. Klinikai képet tekintve a bőr- és csonttünetek között akár évek, évtizedek is eltelhetnek. A leggyakrabban érintett terület az első mellkasfal, majd ezt követi a háti, majd a lumbális és a cervicális gerinc érintettsége. Perifériás arthritis felnőtteknél 30%-ban figyelhető meg, gyermekkorban ez ritka. Terápia szempontjából a betegek fele nem reagál megfelelően NSAID-kezelésre. Szteroid-kezelésre a betegek túlnyomó része jelentős javulást mutat, azonban gyakori a részleges javulás, illetve a relapszus is. Kémiai DMARD szerek hatékonysága igen változó. A biológiai szerek közül mind a TNF-antagonisták, mind az IL-1-antagonista-kezelés alkalmazható, de a TNF-gátlás is csak az esetek kétharmadában effektív. Fájdalomcsillapításként iv. biszfoszfonát-kezelés is javasolható.

TNF-alfa-gátlóval kezelt röntgenelváltozással nem járó spondylarthropathiás eseteink

Lányi Éva¹, Bartha Attila²

¹Budai Irgalmasrendi Kórház, Budapest, ²Jósa András Oktatókórház Egészségügyi Szolgáltató Nonprofit Kft., Nyíregyháza

Az ASAS-kritériumok használata lehetővé teszi a New York-i kritériumok szerint a spondylosis ankylopoetica (SPA) betegcsoportba nem sorolható betegek klasszifikációját. A SPA-s betegek TNF-alfa-gátlóval történő kezelése, annak hatásossága és jó eredménye mind az irodalomból, mind pedig a többéves tapasztalatból már a gyakorlatban ismert. Az ASAS-kritériumok alapján besorolható ún. röntgenelváltozással nem járó spondylarthropathiás (nrSpA) betegek TNF-alfa-gátlóval történő hatásos kezelését is több vizsgálatban igazolták. A jelen finanszírozási rendszer is lehetővé teszi – egyedi méltányossági kérelem alapján – ezen betegek biológiai terápiával történő kezelését.

Szerzőknek a Jósa András Kórházban és a Budai Irgalmasrendi Kórházban összesen 9 esetük van, akiknél az ASAS-kritérium alkalmazásával igazolták a röntgenel térrel nem járó spondylarthropathia fennállását, és ezeket a betegeket TNF-alfa-gátlóval kezelik. Mindegyik esetben a sacroiliacális MR kiterjedt ödémát igazolt, nem szteroid gyulladás-csökkentők adása nem befolyásolta derék- és ízületi panaszait.

A 9 beteg közül 4 férfi- és 5 nőbeteg. A férfibetegek életkora 23–29 év között van. 1 betegnél pozitív családi anamnézis van, édesanyja SPA-s. Mindegyik férfibeteg HLAB27-pozitív. Gyulladásos derékfájdalmuk – éjszakai, mozgásra enyhülő fájdalom – legalább 3 hónapja fennállt. 1 betegnél ehhez sorozatosan fennálló uveitisek, iridocyclitisek és enthesitis társult, 2 férfinál dactylitis, 2 betegnél a colitises panaszok hátterében Crohn-betegség igazolódott. Mindegyik betegnél emelkedett gyulladásos paramétereket (We: 76–28 mm/h, CRP: 89–20 mg/l) észleltek. BASDAI-értékek fokozott aktivitást mutattak (78,7–56,1 mm).

Az 5 nőbeteg életkora 46–70 év között van. Családi anamnézisük negatív. 1 nőbeteg hordozza a HLAB27-gént. Ennél a betegnél a sorozatos uveitisek, dactylitis és gyulladásos derékfájdalom a vezető tünet. A másik 4 betegnél a gyulladásos derékfájdalomhoz colitises panaszok társulnak. 1 betegnél a colitis hátterében Crohn-betegséget igazoltak. Mindegyik betegnél mérsékelt emelkedett gyulladásos paramétereket (We: 15–23 mm/h, CRP: 7–12 mg/l) észleltek. BASDAI-értékek 85–77,2 mm között voltak.

Mindegyik beteg TNF-alfa-gátló kezelésben részesül. A kezelés hatására mindegyik betegnél a gyulladásos paraméterek (WE, CRP) normalizálódtak, BASDAI-értékek 32–0 mm között vannak.

A TNF-alfa-gátló kezelés során az egyik betegnél, mint nem kívánt esemény, végbéltályog alakult ki, amit megműtöttek. A gyógyulást követően a felüggesztett TNF-alfa-gátló kezelést a beteg vissza kapta.

Összefoglalva kijelenthető, hogy az új klasszifikációs rendszerrel olyan betegcsoportot sikerül meghatározni, akik eddig a korábbi kritériumok szerint nem voltak jól besorolhatók és hatékonyan kezelhetők. A kezelés kiterjesztése hatékony, a betegek számára teljes életminőséget biztosít, a szerzők betegek közül 6 aktívan dolgozik, a kezelés elkezdése óta nem voltak táppénzen. A megfigyelt betegszám még kicsi, így statisztikát készíteni nem lehet. Betegeik között női dominancia van, ami felhívja a figyelmet arra, hogy ezzel a klasszifikációs rendszerrel a már évek óta panaszos, a hagyományos, ritka női SPA-körbe nem bevonható betegek egy részének hatékony kezelésére is lehetőség nyílik.

Limfocita-aktivációs folyamatok gátlása primer Sjögren-szindrómában

Legány Nóra¹, Toldi Gergely², Megyes Nóra¹, Orbán Csaba², Kovács László¹, Balog Attila¹

¹Szegedi Tudományegyetem, Szent-Györgyi Albert Klinikai Központ, Szeged, ²Semmelweis Egyetem, Budapest

A Sjögren-szindróma (SS) az exokrin mirigyek krónikus gyulladásával járó szisztémás autoimmun kórkép. Fő jellegzetessége a nyál- és a könny-mirigyek limfocita-infiltrációval járó destrukciója. A SS patomechanizmusában a kórosan működő T-limfocitáknak központi szerepe lehet. Sejtfelszínre kerülő autoantigének hatására CD4+-sejtek aktiválódnak, majd ezek segítik a CD8+ és a B-limfociták aktivációját. A limfociták aktivációja a citoplazmatikus Ca²⁺-koncentráció [ic. Ca²⁺] változásával jól jellemezhető, amit a sejtmembrán K+-csatornáinak működése nagyban befolyásol. Korábbi vizsgálatok felvetették, hogy a feszültségfüggő káliumcsatorna (Kv1.3) és az [ic. Ca²⁺] változás aktivált káliumcsatorna (IKCa1) gátlása lehetővé teszi egyes limfocita-alcsoportok szelektív gátlását. A limfocita-alcsoportokon eltérő a két K+-csatorna aránya. A csatornák gátlása kisebb mértékű limfocita-aktivációt, így az autoimmun folyamat csökkenését eredményezheti. Szerzők célja a különböző limfocita-alcsoportok [ic.Ca²⁺]-nak vizsgálata volt SS-ban, K+-csatorna-gátlók jelenlétében.

15 SS-s beteg és 8 egészséges kontroll (K) perifériás vérmintáinak vizsgálatára került sor áramlási citometriával. A limfocita-alcsoportok (CD4+, Th1, Th2, CD8+) elkülönítése sejtfelszíni markerek

jelölése alapján történt. Ezután a sejtek Ca^{2+} -kötő fluoreszcens festékekkel való feltöltése, majd a K^{+} -csatornák specifikus gátlószereivel (margatoxin – MGTX, triarylmethan – TRAM) való kezelése következett. A limfocitaaktiváció közvetlenül a mérést megelőzően fitohemagglutininnal történt. Az eredményeket a szerzők által kifejlesztett algoritmus segítségével értékelték.

A CD4^{+} - és ezen belül a Th1 -sejtek esetében a kiváltott Ca^{2+} -válasz kisebb mértékű volt SS-ban, mint a K-ban. A CD8^{+} - és a Th2 -sejtek esetében nem volt különbség. K-ban a CD4^{+} - és a Th2 -sejtekben a Ca^{2+} -beáramlást a MGTX, míg a Th1 -sejtekben a TRAM csökkentette. CD8^{+} -sejtekben a gátlószereknek nem volt ilyen hatása. SS-ban egyik gátlószer, egyik sejtcsoportban sem befolyásolta az $[\text{ic.Ca}^{2+}]$ -t.

Sjögren-szindrómában a limfocita-aktiváció megváltozik a kontrollhoz képest. A megváltozott limfocita-aktiváció a K^{+} -csatornák gátlásával SS-ban nem befolyásolható.

A kézízületi károsodás, kézfunkció és életminőség vizsgálata szisztémás sclerosisban és rheumatoid arthritisben

Lóránd Veronika, Kisné Bálint Zsófia, Komjáti Dalma, Németh Balázs, Borbásné Farkas Kornélia, Jakabné Hamar Anett, Minier Tünde, Kumánovics Gábor, Sarlós Donát Péter, Czirják László, Varjú Cecília
Pécsi Tudományegyetem Klinikai Központ, Pécs

A szisztémás sclerosis (SSc) és a rheumatoid arthritis (RA) a kézfunkció súlyos károsodásával járó krónikus, gyulladásos reumatológiai kórképek. A SSc patológiájában alapvető a generalizált vasculopathia, a belső szervek és a bőr fokozott fibrosisa és secunder atrophiaja. Nem kezelt RA-ben a kéz- és lábízületek irreverzibilis destruálódása a legjellemzőbb tünet.

A kutatás célja az ízületi károsodás, a kézfunkció és az életminőség összefüggéseinek vizsgálata és összehasonlítása sclerodermában és RA-ben.

A szerzők 77 sclerodermás (28 limitált és 49 diffúz cutan SSc; 67 nő és 10 férfi; átlagéletkor: 56 ± 12 év; átlagos betegségtartam: $10,3 \pm 8,9$ év) és 40 RA-es (36 nő és 4 férfi, átlagéletkor: 59 ± 8 év, átlagos betegségfennállás: $15,2 \pm 9,1$ év) beteg fizikális vizsgálatát, ízületi mozgásterjedelm- és kézkárosodási mutatók (kézanatómiai index [HAI], ujjhajlítási képesség [deltaFTP]) mérését végezték. A betegek a következő kézfunkciót és életminőséget felmérő kérdőíveket töltötték ki: Cochin kézfunkciós skála (Duruöz-kézteszt; CHFS), Disabilities of the arm, shoulder and hand kérdőív (Quick-DASH; qDASH), Health Assessment Questionnaire (HAQ), 36-item Short Form Health Survey (SF36).

A szerzők a kézfunkciós vizsgálatok és kérdőívek eredményeinek kapcsolatát Spearman-féle rank korrelációval vizsgálták. A különböző kórképekben kapott értékeket Mann-Whitney-teszt alkalmazásával hasonlították össze.

A kézfunkciót értékelő qDASH-, CHFS- és HAQ-kérdőívek szoros összefüggést mutattak az SF-36 fizikális egészséggel kapcsolatos indexszel mind a RA-es, mind az SSc-s csoport esetén ($p < 0,001$). A mentális életminőséget jelző SF-36-index csak az SSc-os csoport betegeinél mutatott szoros összefüggést ($p < 0,01$) a kézfunkciós tesztek eredményeivel, a RA-es betegek esetében nem.

A SSc-os és a RA-es betegcsoportok eredményei között nem volt szignifikáns különbség a kézkárosodást értékelő HAI-, deltaFTP-, a kézfunkciót mutató CHFS-, illetve a fizikális és mentális egészséget értékelő SF36-index tekintetében. Ugyanakkor, a RA-es betegek qDASH ($41,6 \pm 20,3$) és HAQ ($1,2 \pm 0,7$) értéke szignifikánsan magasabb (rosszabb) volt a SSc-s betegek qDASH ($32,1 \pm 22,0$) és HAQ ($0,9 \pm 0,7$) értékeinél ($p = 0,023$; $p = 0,006$).

SSc-ban és RA-ben hasonló mértékben károsodik a betegek kézfunkciója és életminősége, tehát nemcsak RA-ben, hanem SSc-ban is nagy hangsúlyt kell fektetni a betegek ízületi érintettségének korai kezelésére a betegek életminőségének javítása érdekében.

A pro- és antiinflammatorikus citokinek szerepe a CD3 - ζ -lánc expressziójának szabályozásában

Marton Nikolett¹, Kovács Orsolya Tünde¹, Molnár-Érsek Barbara¹, Buzás Edit¹ és Nagy György^{1,2}

¹Semmelweis Egyetem, ²Budai Irgalmasrendi Kórház, Budapest

A rheumatoid arthritis (RA) főként kisízületeket érintő krónikus gyulladásal járó autoimmun betegség. A T-lymphocyták központi szerepe jól ismert a RA patomechanizmusában. A T-sejtek megváltozott aktivációját írták le gyulladt ízületből származó mintában. A T-sejt-receptor komplex (TCR) részei a ligandfelismerő α - és β -láncok, illetve a CD3 -molekula. A CD3 alegységei a γ - ϵ és δ - ϵ heterodimerek és a ζ - ζ homodimer. A ζ -lánc szintézise 10%-a a többi alegységnek, így ez egy sebességmeghatározó lépés a TCR jelátvitelben. A ζ -lánc fontos szerepet játszik a T-lymphocyta-aktivációban, differenciációban. A $\text{CD3}\zeta$ csökkent expresszióját írták le krónikus gyulladásos kórképekben, de az alacsony kifejeződés pontos háttere nem ismert. Gyulladásos környezetben a T-sejtek különféle citokinek hatásának vannak kitéve. A tumor nekrosis faktor-alfa (TNF- α) a gyulladásos citokinek közé tartozik. A TNF- α csökkenti a ζ -lánc kifejeződését

dózisfüggően, szelektíven, reverzibilisen SLAP- (src like adaptor protein) függő mechanizmussal. A szerzők a szabályozás részletesebb feltárása céljából a pro- és antiinflammatorikus citokinek CD3 ζ expresszióra gyakorolt hatásának vizsgálatát tűzték ki.

Perifériás vérből izolált lymphocytákat és Jurkat-sejteket tartottak RPMI-alapú tápban. A primer sejteket anti-CD3- és anti-CD28-sejtekkel aktiválták, majd 3 óra múlva citokinekkal kezelték. A Jurkat-sejtek nem igényeltek aktivációt a konstitutív receptor-expressziójuk miatt. A sejtek 24 órán keresztül 20 és 80 ng/ml TNF, interleukin-1-, -4-, -6-, -8-, -10-, -13- és -17-kezelést kaptak. Az inkubációs idő leteltével a sejteket mosták, fixálták, permeabilizálták, majd a ζ -láncexpressziót fluoreszcensen jelölt antitesttel vizsgálták áramlási citométerrel. A Jurkat-sejteket lizálták, a ζ -lánc expresszióját Western-Blot-módszerrel mérték.

Az interleukin-6, -8, -10, -13, és -17 csökkentette a CD3 ζ expresszióját ($p < 0,05$) Jurkat-sejtekben és lymphocytákban.

Szerzők eredményei arra utalnak, hogy mind a pro-, mind az anti-inflammatorikus citokinek szabályozhatják a T-lymphocyta-aktivációt.

aszimmetriájának mértékét, a tengelydeviációkat és subluxatiókat is automatikusan bejelöli, ízületenként pontozza – és megadja a betegre összesített pontszámot is. A rendszer webes felületen alkalmazva nem igényel helyi informatikai fejlesztést.

A korai és pontos diagnosztika a bemutatható rendszer alkalmazásával kis orvosi időráfordítással érhető el, a radiológusnak csak jóváhagynia (vagy korrigálnia) kell a CAD-térképet és hozzárendelt számértékeket. A legfontosabb többletképessége az, hogy a betegről készített felvételek összevetésének különösen munkaigényes folyamatát a „temporalis subtractio” technikájával nagymértékben leegyszerűsíti, gyorsítja, könnyíti és pontosítja. Ilyenkor a korábbi és a friss felvételeket egymásból kivonva csak a változásokat jeleníti meg a rendszer. Ezek mértékét számszerűsítve is feldolgozza, és így lehetővé teszi a terápiás hatékonyság objektív, pontos és reprodukálható követését.

A számítógépes programmal segített eróziódiagnosztika gyors, megbízható, rugalmas és reprodukálható összehasonlítási rendszert kínál, amely alkalmas a korai diagnosztikára és a betegség lefolyásának számszerűsíthető követésére. Segítség a betegnek, orvosainak és az egészségbiztosítónak is.

Erózió score computer asszisztált diagnosztika alkalmazásával

Mester Ádám¹, Ortutay Judit¹, Battyány István², Tamás Krisztina², Czifják László², Héjj Gábor¹

¹Országos Reumatológiai és Fizioterápiás Intézet, Budapest, ²Pécsi Tudományegyetem Klinikai Központ, Pécs

A kéz-, csukló- és lábízületi eróziók rheumatoid arthritis során lényeges késéssel jelennek meg a röntgenképen. Kezdetben, a „non-röntgen” stádiumban vannak már betegségtünetek és elváltozások, de ezek röntgenfelvételen még nem ábrázolódnak. A kezdődő kis eróziók már az előrehaladott betegséget jelentik. A korai röntgendiagnosztika sokszor marad el az általános radiológusok túlhajszolt leletezési munkafolyamatában.

A Sharp röntgen score – van der Heijde módosításával – csak a tudományos vizsgálatokhoz alkalmazott, igen időigényes szemi-quantitatív, nemzetközileg standardizált pontrendszer. Hétköznapi rutin alkalmazása nagymértékben javítaná ugyan a diagnosztikai hatékonyságot, pontosságot és megbízhatóságot, de erre nincs idő a rendes betegellátásban. A magyar Bifarma-szoftver olyan DICOM-képekre épülő computer asszisztált diagnosztika- (CAD-) alkalmazást fejleszt, mely a kéz-, a csukló- és láb-eróziókat egészen korai stádiumban is automatizált programjával megtalálja, a résszükeleteket, azok

Rheumatoid arthritis-polymyositis overlap-szindrómás eseteink

Mong Nikolett, Géher Pál, Nagy György
Budai Irgalmasrendi Kórház, Budapest

A polymyositis (PM) szisztémás lupus erythematosushoz, szisztémás sclerosishoz (Ssc), rheumatoid arthritishez (RA) és Sjögren-szindrómához társul leggyakrabban. RA overlap a polymyositises esetek 3–5%-ában jellemző, megfigyelték egyes haplotípusok gyakoribb előfordulását (HLA-B8, HLA-DRB1, HLA-DQB1).

Szerzők osztályán három beteget – két férfit és egy nőt – kezeltek PM-RA overlap-szindróma miatt. Mindhárom betegnél igazolódott a seropozitivitás (emelkedett RF és aCCP), a PM diagnózist a proximális végtagizmok gyengesége, EMG és izombiopszia alapján állítottak fel. Két betegnél mérsékelten magas CK és LDH igazolódott, egynél az izomenzimek normál tartományban voltak. A Jo-1-antitest minden esetben negatív volt. A RA tünetei hasonlóan alakultak a betegeknél, kéz- és láb-eróziókat és merevséget mindhárom betegnél jelentkezett. A betegség kezdete és az overlap-szindróma felállításáig eltelt idő két betegnél fél év volt, a harmadik betegnél 15 év telt el a második diagnózis megszületéséig. A terápiát a súlyosabb panaszokat okozó betegség határozza meg. Mindhárom eset-

ben történt methotrexate-kezelés, egy beteg került remisszióba per os methotrexate és kis dózisú szteroidterápia mellett. Másik betegüknél jó effektusúnak bizonyult a humán immunglobulin-kezelés. A leghosszabb ideje fennálló PM-ben szenvedő betegnél azathioprin-kezelést végeztek, fokozódó panaszok miatt humaglobin-kezelés van kilátásban.

Gyermekekori ízületi fájdalom mögött rejlő ritka kórkép

Mosdósi Bernadett, Nyul Zoltán

Pécsi Tudományegyetem Klinikai Központ, Pécs

A krónikus nonbakteriális osteomyelitis (CNO) ritka, autoinflammatorikus, nem infectiosus eredetű betegség. A kórkép etiológiája és patomechanizmusa nem teljesen tisztázott. A klinikai tünetek leggyakrabban gyermekkorban jelentkeznek, a változatos tünettanú musculoskeletális rendszer érintettsége mellett a bőr, a szem, a gastrointestinális rendszer, illetve a tüdő érintettsége is előfordulhat. A jelen kórkép esetén a mai napig nem létezik standardizált diagnosztikus kritériumrendszer és terápiás protokoll.

2009 novemberében a 9 éves leánygyermeknél bal oldali csípőtáji fájdalom jelentkezett. Fizikális vizsgálati leletéből a jobb humerus proximalis metaphysisének, illetve bal tuber ischii érzékenysége emelendő ki, egyéb aktív arthritis tünete nélkül. Laboratóriumi eredményeiben gyulladásos aktivitást szerzők nem észleltek, immunszerológiai eredményei negatívak. Radiológiai képalkotó vizsgálatok alapján több csontra terjedő gyulladásos elváltozást írtak le. Csontbiopszia malignus folyamatot kizárt, regenerációs jellegű porc- és csontállományt véleményezett. NSAID-kezelésre panaszai átmenetileg megszűntek. 2011 márciusában recidiváló lázas állapot, stomatitis mellett elhúzódó hasmenés jelentkezett. Gasztroenterológiai kivizsgálás során lactose-intolerancia, illetve a panendoscopiás vizsgálat során a duodenum és terminális ileum érintettségét mutatták ki, szövettani vizsgálat alapján focalis aktív colitist véleményeztek. Pentasa granulatum, lactose-mentes diéta mellett hasi panaszai megszűntek. 2012 novemberében ismételt aktív skeletális érintettségére való tekintettel szteroid, DMARD- (methotrexate) kezelés került bevezetésre, illetve három alkalommal pamidronat-kezelésben részesült.

Átmeneti állapotjavulást követően a gyermek panaszai ismételt fokozódtak, segédeszközzel járt. A fizikális vizsgálati leletéből, az MR-vizsgálattal is megerősített sacroileitis, illetve több kisízületre

terjedő arthritis emelendő ki. Tekintettel a DMARD-kezelés ellenére jelentkező ízületi gyulladásra, szerzők injekciós adalimumab-kezelést indítottak aktív pszichoterápia mellett. A kezelések révén megfelelő terápiás választ értek el, a gyermek életminősége jelentősen javult.

A szerzők esete jól példázza, hogy a nem típusos ízületi fájdalom jelentkezése esetén gondolni kell ritkán előforduló gyulladásos kórképre, amely a társuló egyéb klinikai tünetek miatt multidiszciplináris gondozást, kezelést igényel.

Lymphadenomegalia biológiai terápia során

Nagy Ágota

Jósa András Oktatókórház Egészségügyi Szolgáltató Nonprofit Kft., Nyíregyháza

A szerző betegénél 2007-ben diagnosztizáltak súlyos, perifériás és axiális érintettségű arthritis psoriaticát, miután 10 éve ismert súlyos psoriasis vulgaris miatt bőrgyógyászati gondozás alatt állt (betegségmódosító terápiát nem kapott). Hepatopathia miatt kezdetben sulfasalazin betegségmódosító terápiára állították be per os kis dózisú szteroid adása mellett, miután diétás megszorítás mellett a hepatopathia megszűnt, methotrexate-tal kiegészítették gyógyszeres kezelését. Alapbetegsége mind klinikailag, mind radiológiailag progrediált, többszöri felajánlás után a beteg 2010 februárban elfogadta a biológiai terápiát, így kéthetente 40 mg adalimumab-injekciót kapott. A 3 és 6 hónapos kontrollra a beteg ízületi és bőrtünetei is markánsan javultak, de 2010 októberében (8 hónap biológiai terápia után) a jobb inguinális régióban hatalmas terime jelentkezett, ahol ultrahangos vizsgálat során számos megnagyobbodott nyirokcsomót írtak le, amely mediálisan konglomerátumot alkotott. Konzervatív terápia nem hozott megfelelő eredményt, így a nyirokcsomók sebészi eltávolítása megtörtént, szövettani feldolgozás során atípusos folliculáris hyperplasiát írtak le, amely további követést igényel. A beteg lymphadenomegaliája azóta nem jelentkezett, de alapbetegsége leflunomid és cloroquin kombinált betegségmódosító terápia ellenére folyamatosan aktív. Hematológiai vélemény szerint a beteg TNF-alfa-gátló kezelést nem kaphat, de rituximab adása kifejezetten célszerű lenne. Nemzetközi irodalomra hivatkozva a beteg a GYEMSZI-nél megkapta a rituximab indikáción túli engedélyét. Az OEP az egyedi méltányossági kérelmet elutasította „költséghatékonyság nem igazolható” megjegyzéssel. A beteg TNF-alfa-gátló kezelést továbbra sem kaphat, alapbetegsége gyakorlatilag folyamatosan aktív.

Nem-röntgen axiális spondylarthritis epidemiológiai jellemzőinek és szűrési lehetőségeinek vizsgálata Budapesten

Nagy Dorottya¹, Hodinka László¹, Géher Pál²

¹Országos Reumatológiai és Fizioterápiás Intézet,

²Budai Irgalmasrendi Kórház, Budapest

A krónikus gerincfájdalom népegészségügyi probléma. A háttérben axiális spondylarthritis (axSpA) állhat, amely azonban gyakran késve kerül felismerésre, mert a definitív, röntgenfelvételen látható sacroileitis kialakulásához akár több év szükséges. Az axSpA röntgenvizsgálati eltéréseket nem mutató formája, a nem-röntgen axiális SpA (nr-axSpA) ma már az ASAS klasszifikációs kritériumai alapján időben felismerhető. Társadalmi szinten is fontossá vált egy olyan szűrési algoritmus kifejlesztése, aminek alapján az alap- és szakellátásban dolgozó orvosok a krónikus gerincfájdalomban szenvedők köréből az axSpA-ra legvalószínűbb egyéneket képesek legyenek minél előbb beazonosítani, és a betegség lefolyását a rendelkezésre álló korszerű terápiákkal kedvezően módosítani a funkcionális és a munkavégző-képesség megőrzése érdekében. A nemzetközi szakirodalomban közölt beutalási vizsgálatok áttekintését követően a szerzők az alap- és szakellátásban alkalmazható, hazai diagnosztikai lehetőségekkel összhangban álló szűrési és beutalási algoritmust állítottak össze.

Epidemiológiai vizsgálatuk elsődleges célkitűzése az algoritmus értékelése a mindennapi orvosi gyakorlatban, családorvosok, reumatológiai szakrendelők és kórházi szakambulanciák bevonásával. Másodlagos cél az axSpA-val kapcsolatos adatok gyűjtése Magyarországon, valamint az ASAS axSpA kritériumrendszer ismertségének és gyakorlati elterjedésének támogatása a reumatológiai szakrendeléseken és a családorvosok körében.

Beválasztási kritérium a 45 éves kor előtt induló, legalább 3 hónapja tartó krónikus gerincfájdalom. A tervezett betegszám 400 fő, a vizsgálat időtartama 2 év.

Elsődleges végpont az axSpA és a nr-axSpA százalékos arányának megállapítása a családorvosi gyakorlatban ellátott krónikus gerincfájdalomban szenvedő betegek körében, valamint a nr-axSpA betegek százalékos aránya a vizsgálati időszak alatt a reumatológiai szakrendelőkben jelentkező krónikus, 45 éves kor előtt kezdődő, gerincfájdalommal küzdő betegek körében. Másodlagos végpont meghatározni a nr-axSpA-val diagnosztizált betegek körében az ASAS-kritériumok képző, illetve klinikai karjának megfelelő betegek százalékos arányát, a családorvosi és reumatológiai

ellátásban ellátott krónikus derékfájós betegek férfi-nő arányát, átlagos életkorát, az első tünetek megjelenésétől a betegség diagnózisáig eltelt időt, az extraartikuláris manifesztációk százalékos előfordulási gyakoriságát nr-axSpA-ban, a nr-axSpA és SPA egymáshoz viszonyított előfordulási gyakoriságát és a nr-axSpA-ra utaló MR-eltérések százalékos gyakoriságát. Meghatározásra kerül a nr-axSpA-val diagnosztizált betegek átlagos, minimális és maximális BASDAI- és ASDAS-értéke és az átlagos WPAI-SHP-pontszámmal kifejezett munkavégző-képessége.

Jelenleg 3 reumatológus és 3 háziorvos közreműködésével zajlik a vizsgálat, melynek augusztus végi interim eredményeit ismertetik a szerzők.

Psittacosis biológiai terápia szövődményeként

Nagy Katalin, Kovács László, Kis Zsuzsanna

Markhot Ferenc Oktatókórház és Rendelőintézet, Eger

A szerzők 60 éves férfibetege rheumatoid arthritis miatt állt gondozás alatt. Betegségének aktivitása miatt TNF-alfa-gátló kezelést indítottak jó eredménnyel, azonban négyéves adást követően szeker-hatástalanság miatt másik TNF-alfa-gátlót vezettek be. 6 hónap múlva magas lázzal kísért uroinekció lépett fel, ezért hospitalizációra került sor. Hasi ultrahangvizsgálata során a rectum falának megvastagodása alapján végbéltumor lehetőségét vetették fel. Tartós láz miatt készült mellkasfelvételen bal oldali pneumóniát igazolt. Zavart, predelíriumos állapot lépett fel, a beteg pszichiátriára került. Továbbra is magas láz, zavartság, légzési elégtelenség miatt intenzív osztályos kezelése vált szükségessé. Mellkas-CT alapján felvetették tüdőtumor, súlyos pneumonia lehetőségét is. Kombinált, széles spektrumú antibiotikus, majd antimikotikus kezelés ellenére is változó tudatállapot, térbeni-időbeni dezorientáltság mellett mellkasfelvételen a beszűrődés még látható volt. Légzési elégtelensége lassan oldódott, belosztályra került, ahol, figyelembe véve, hogy a beteg kisállat-kereskedésben dolgozott, ornitosis, papagájkor lehetősége merült fel, amit a serológiai vizsgálat később igazolt. Ex juvantibus adott doxycyclin-kezelés hatására láztalanra és mobilissá vált, tudatállapota javult, mellkasfelvétele negatívvá vált. Colonoscopia rectum poliposist igazolt, tumor nem volt kimutatható. Hathetes kórházi kezelést követően gyógyultan emittáltak.

A psittacosis madártenyésztőket, baromfi-feldolgozó üzemekben dolgozókat veszélyeztet, de házi kedvencként tartott madarak is veszélyt jelenthetnek. Az akut fertőzés tünetei magas typhoid-láz, atípusos, súlyos pneumonia, légzési elégtelenség,

majd fejfájás, zavartság, stupor, esetleg kóma is kialakulhat, szövődményeként endocarditis, myocarditis, encephalopathia, különféle neurológiai tünetek léphetnek fel.

Biológiai terápia spondylitis ankylopoeticás, korábban pulmonális tbc-infekción átesett beteg esetében

Nemessúri Szandra, Géher Pál, Mong Nikolett, Nagy György

Budai Irgalmasrendi Kórház, Budapest

A szerzők 53 éves nőbeteg esetét ismertetik, akinél 1989-ben axiális spondylitis ankylopoetica (SPA) igazolódott. 1978-ban és 1983-ban betegüknél pulmonális tuberculosis infekció zajlott le. 2010. októberben, magas betegségaktivitás (BASDAI: 95) miatt etanercept-terápia bevezetése mellett döntöttek. Az anamnézis és pozitív quantiferon-teszt miatt, pulmonológiai javaslatra, a biológiai terápia megkezdése előtt 12 hétig napi 600 mg rifampicin kezelést kapott. Pulmonológiai státusát kezdetben negyedévente, majd félévente mellkas-CT-vizsgálattal kontrollálták. 2010. október óta tartó etanercept-kezelés mellett a betegségaktivitás jelentősen csökkent (BASDAI: 12 – 2014. 05.), mellékhatást nem észleltek, fertőzés nem jelentkezett. Irodalmi adatok alapján lezajlott tbc-fertőzést követően SPA-ban a TNF-alfa-blokkolók közül az etanercept alkalmazása mellett a legkevésbé valószínű a fertőzés fellángolása. Az irodalmi adatok és esetük alapján: lezajlott tbc-fertőzés után, megfelelő monitorozás mellett, az etanercept biztonságosan és hatékonyan alkalmazható SPA-ban.

A CARD9-adapterfehérje a Syk tirozin-kináz és a citokintermelés összekapcsolásával vesz részt az autoimmun gyulladások kialakításában

Németh Tamás¹, Futosi Krisztina¹, Csorba Kinga², Sitaru Cassian², Ruland Jürgen³, Mócsai Attila¹

¹Semmelweis Egyetem, Budapest, ²Universitätsklinikum Freiburg, Freiburg, Németország, ³Technische Universität München, München, Németország

A myeloidspecifikus expressziót mutató CARD9 egy CARMA1-szerű intracelluláris adapterfehérje, melynek szerepét számos Syk-mediált antifungális folyamatban leírták. Ugyanakkor a CARD9 funkciója egér neutrofilekben és nem fertőzőes gyulladásban még nem tisztázott. Szerzők jelen vizsgálataik során a CARD9 szerepét vizsgálták egér neutrofil granulocitákban és autoantitest-mediált autoimmun gyulla-

dásokban transzgénikus technológia segítségével. Kísérleteikhez vad típusú, Syk-hiányos, valamint CARD9 knockout csontvelői egérkimerákat használtak. In vitro méréseik során a csontvelőből izolált neutrofileket vagy a csontvelőből tenyésztett makrofágokat immobilizált immunkomplex-felületen stimulálták. A rövidebb távú sejtválaszok közül a szuperoxid-termelést, a hosszabb távú sejtválaszokhoz vezető molekuláris események közül az I κ B α -foszforilációt/degradációt, az NF- κ B-aktivációt és a citokin mRNS-szinteket detektálták; hosszabb távú válaszként pedig a citokinleadást mérték. Ízületi gyulladást IgG-autoantitesteket tartalmazó (K/BxN) szérummal váltottak ki; a betegség lefolyását klinikai pontszám, a bokavastagság-mérés, valamint funkcionális teszt segítségével követték nyomon. Az autoimmun bőrgyulladás indukciójához kollagén VII-ellenes antitesteket alkalmaztak.

Míg a Syk tirozin-kináz mind a rövidebb, mind a hosszabb távú sejtválaszokhoz elengedhetetlennek bizonyult neutrofil granulocitákban (és makrofágokban), addig a CARD9 csupán az NF κ B-aktivációhoz vezető útvonal, és az ezzel összefüggő citokintermelés során tűnt nélkülözhetetlennek Fc γ -receptor-stimulációt követően. CARD9-hiányos neutrofilekben immunkomplex-aktiváció hatására érintetlen Syk-foszforilációt tapasztaltak. Az Fc γ -receptor-dependens ízületi gyulladás CARD9^{-/-} egerekben részleges, de szignifikáns mértékű csökkenést mutatott a vad típusúakéhoz képest, szemben a munkacsoportjuk által korábban publikált teljes defektussal Syk KO kimerákban. CARD9 hiányában a szinoviális területen csökkent gyulladásos citokinszinteket, valamint neutrofil-infiltrációt tapasztaltak. Mivel a CARD9-hiányos neutrofilek in vivo kompetitív migráció során nem mutattak vándorlási defektust, a csökkent neutrofil-akkumuláció hátterében feltehetően a csökkent proinflammatorikus citokintermelés állhat. Ezen túlmenően az autoantitest-indukált hólyagos bőrgyulladás is parciális CARD9-dependenciát mutatott.

Szerzők eredményei arra utalnak, hogy a CARD9 lényeges szereplő autoantitest-mediált gyulladásokban, feltehetően azért, hogy a Syk tirozin-kináz aktivációját követő molekuláris eseményeket összekapcsolja a citokintermeléssel myeloid sejtekben.

A máj képződiagnosztikájának reumatológiai és rehabilitációs klinikai értékelése

Ortutay Judit, Mester Ádám

Országos Reumatológiai és Fizioterápiás Intézet, Budapest

A gyulladásos ízületi betegségek kezelése során alkalmazott nem szteroid gyulladáscsökkent-

tők, a hagyományos betegségmódosító terápiák (DMARD), valamint a biológiai terápiás szerek mellékhatásainak kockázata miatt a máj megítélése nemcsak laboratóriumi módszerekkel, hanem radiológiai eljárásokkal is történik. A képalkotó diagnosztika klinikai értékeit és korlátait szerzők a klinikai szempontok szerint hasonlították össze.

Az elérhető képalkotó eljárások teljes spektrumának elemzése és értékelése nemzetközi közlemények metaanalízise formájában történt.

A szokványos ultrahangvizsgálat egyrészt nagymértékben szubjektív (vizsgálófüggő), másrészt az eltérő típusú készülékek miatt sem összehasonlíthatók a vizsgálati eredmények. Nem nyerhetők szemi-kvantitatív adatok sem, így a kezelések során a máj állapotának követésére alkalmatlan ez a módszer. Számszerűsíthető adatok más eljárásokkal azonban elérhetők. A májban a fibrotizáló léziók mértékének szemi-kvantitatív grading rendszerére kifejlesztett sono-elastographia (fibroscan, acoustic radiation force impulse imaging: ARFI) biopsziával kontrollált találati biztonsága 90% körüli. Valódi kvantitatív értékek a fibrotikus elfajulást megelőző állapotban a zsírmáj esetében natív CT-vizsgálattal érhetők el. A Hounsfield egységekben megadott röntgensugár elnyelési érték normális máj esetében 55 HE. A zsírmáj denzitása 40 HE alatt már nagyfokú. Az MR-vizsgálat során a zsírmáj T1-jeladása fokozódik. Az érzékenyebb, de hosszabb víz-zsír szeparációs opposed-phase szekvenciával jelcsökkenés mérhető. Diffúzió-súlyozott szekvenciákkal apparent diffusion coefficient (ADC) mérési értékek eloszlási térképe készíthető. Legérzékenyebb MR-eljárás az időigényes MR-spektroszkópia (MRS), és újabban kidolgozták az MR-elastographia eljárást is.

A szokványos diagnosztikus ultrahangvizsgálat nem alkalmas a májkárosodás hiteles megítélésére. Napi klinikai ellátás keretében alacsony sugárterhelésű (a kismedencére nem kiterjesztett, kontrasztanyag-mérések nélküli) natív CT ad az abszolút kvantitatív HE-értékekkel megbízható információt.



A genetikai variabilitás korrelációja a köszvény kialakulásával

Pálkás Márton¹, Rásonyi Rita¹, Kiss Csaba¹, Juhász Péter¹, Donáth Judit¹, Mikó Ibolya¹, Szekeres László¹, Tordai Attila², Andrikovics Hajnalka², Várady György³, Sarkadi Balázs³, Poór Gyula¹

¹Országos Reumatológiai és Fizioterápiás Intézet, Budapest, ²Országos Vérellátó Szolgálat, Molekuláris Diagnosztikai Laboratórium, Budapest ³Magyar Tudományos Akadémia, Természettudományi Kutatóközpont, Budapest

Az utóbbi években több olyan kutatási eredmény látott napvilágot, amely a köszvény genetikai hátte-

rét hangsúlyozta. Ezen nagy genom-wide vizsgálatok eredményei alapján számos génlokusz szerepe merült fel. A hyperurikémia vizsgálatok igazolódni látszik az SLC2A9, ABCG2, SLC17A3 és még számos génmódosulás szerepe (Dehghan, 2008). A gyulladásos roham patomechanizmusát vizsgáló kutatások során felmerült a köszvényes gyulladás autoinflammatorikus magyarázata, amelynek hátterében az NLRP3-inflammaszóma (Verma, 2012; Blomgran, 2012) és a toll-like receptor (TLR2-4) (Qing, 2013) mutációi merültek fel. A szerzők célja a hyperurikémia, illetve a köszvény gyulladásos patomechanizmusának hátterében lévő genetikai és fehérjemódosulások vizsgálata. Tekintettel arra, hogy napjainkban a hyperurikémiára hajlamosító genetikai és fehérjemódosulások detektálására alkalmas, a rutin napi gyakorlatban alkalmazható módszer még nem áll rendelkezésre, a szerzők további célja a hyperurikémiában leírt fehérjemódosulások vörösvértest-membránból való kimutatásán alapuló gyors és egyszerű laboratóriumi módszer (EryTest) vizsgálata.

A kutatás során köszvényes (betegcsoport) és nem köszvényes hyperurikémiás, valamint nem köszvényes normál húgysavszintű betegek (kontroll csoportok) adatait hasonlítja össze. A vörösvértest-membránfehérjék kvantitatív meghatározása céljából az alvadésgátolt vérminta előkészítését követően az antitestjelölés az egyes fehérjéket felismerő, specifikus monoklonális antitestek, valamint a megfelelő IgG-kontroll antitest alkalmazásával történik. Az elsődleges antitestek mosása után az IgG-típusnak megfelelő, jelölt másodlagos antitesteket adva a sejtekhez, a minták további kezelése következik. A sejtek antitestjelölésének kvantitatív meghatározása áramlási citométerrel történik. Az allélspecifikus PCR során az ismert polimorfizmusok esetén polimorfizmus-specifikus és kontroll primerek alkalmazásával elvégzett PCR készül, amelyet agaróz gélelektroforézis követ.

Az absztrakt benyújtásakor vizsgálatuk eredményeinek értékelése még folyamatban van. Feltételezik, hogy a vizsgált gén- és fehérjemódosulások hyperurikémiára, illetve fokozott gyulladásos válaszkészségre hajlamosítanak. Úgy vélik, hogy ezen módosulások a szervezet komplex genetikai és környezeti tényezőinek függvényében fokozottan hajlamosítanak a köszvény kialakulására. Az EryTest alkalmazásával a hyperurikémia hátterében leírt fehérjemódosulások kimutatásán alapuló gyors és egyszerű klinikai alkalmazhatóságú módszer eredményességet várják.

Jelen kutatás populációs szinten komoly kihívást jelentő, régóta ismert betegség patomechanizmusának legújabb aspektusból (autoinflammatorikus körképek) való jobb megértését célozza. Mindemellett új koncepción alapuló, mindeddig egyedülálló diagnosztikai módszert alkalmaz a hyperurikémia kiala-

kulásával összefüggésbe hozott fehérjemódosulások lehetséges kimutatására (EryTest).

Az extrakorporális fotoferezis-terápia alkalmazása szisztémás sclerosisban

Papp Gábor, Kozenkai Livia, Baráth Sándor, Gyimesi Edit, Horváth Ildikó Fanny, Végh Judit, Zeher Margit
Debreceni Egyetem Klinikai Központ, Debrecen

Bár az extrakorporális fotoferezis- (ECP-) terápia hatékonysága egyre szélesebb körben bizonyított szisztémás sclerosisban (SSc), máig nincs konszenzus a terápia alkalmazásának és ismétléseinek ideális időpontját és a kezelési ciklusok gyakoriságát tekintve. A szerzők korábbi vizsgálataik folytatásaként célul tűzték ki, hogy az ECP-kezelt betegek ismételt terápiás sorozata során tanulmányozzák a hosszabb távú kezelések klinikai és immunológiai hatásait, illetve a betegek nyomon követése által kiértékeljék az állapotjavulás tartósságát.

Tanulmányukba a szerzők 9 SSc-ban szenvedő beteget vontak be, akik fejenként 12 terápiás ciklusban (24 ECP-kezelésben) részesültek. Klinikai állapotuk nyomon követése során a bőrérzékenység alakulását módosított Rodnan-féle bőrpontszám- (MRSS-) meghatározással és ultrahangos bőrvastagság-vizsgálattal mérték fel. A laboratóriumi vizsgálatok céljából minden egyes ciklus előtti napon, illetve a legutolsó kezelést követő 6. és 12. hónap után vettek vért. Laboratóriumi kontrollként 16 egészséges személy vérmintája szolgált. Áramlási citometriával történt a perifériás vérmintákban a korai és késői aktivált T, NK, NKT, Th1, Th2, Th17, Tr1 és CD4+CD25bright Treg-populációk meghatározása. Az IL-10- és TGF- β -szintek mérése és az autoantitestek kimutatása ELISA-technikával, míg a komplementszintek mérése nefelometriával történt. Az ECP-terápia első hat ciklusát követően további javulás volt megfigyelhető a kezelések során a betegek MRSS-értékeiben, amit alátámasztanak az ultrahangos vizsgálati eredmények is. A fotoferezis-kezelések hatására a Th17-sejtek aránya és abszolút száma csökkent, míg a Tr1 és CD4+CD25bright Treg-sejtek értékei emelkedtek. A Tr1 esetében azonban a sejtarány és a sejtszám az első hat kezelési ciklust követően nem érte el az egészséges kontrollok értékeit, csak a kezelés további folytatásának hatására. A kezelések során az NK-, NKT-, Th1- és Th2-sejtek nem mutattak szignifikáns változást. Az egyéves nyomon követés végére a betegek bőrérzékenysége és klinikai állapota érdemben nem rosszabbodott, azonban a kezelések által kiváltott laboratóriumi változások csak az első fél évig bizonyultak tartósnak.

Az első 6 ciklus során tapasztalható eredményesség esetén javasolt a kezelés megszakítás nélküli folytatása, amivel a klinikai tünetek további javulása és a Tr1-sejtarányok teljes normalizálódása érhető el. A követés során megfigyelt laboratóriumi eredmények alapján megfontolandó az évenkénti emlékeztető ECP-ciklusok elvégzése.

A kutatás a TÁMOP 4.2.4.A/2-11-1-2012-0001 azonosító számú Nemzeti Kiválóság Program – Hazai hallgatói, illetve kutatói személyi támogatást biztosító rendszer kidolgozása és működtetése konvergencia program című kiemelt projekt keretében zajlott. A projekt az Európai Unió támogatásával, az Európai Szociális Alap társfinanszírozásával valósul meg.

Biológiai terápia a beteg szemszögéből

Penczner Gabriella, Kocsisné Seidler Mária, Bukszár Edina, Korda Judit, Winkler Valéria, Ormos Gábor, Polgár Anna, Juhász Eszter
Országos Reumatológiai és Fizioterápiás Intézet, Budapest

Gyulladásos reumatológiai kórképekben a hagyományos és biológiai terápiával a betegség remisziója érhető el, ennek további, a beteg életvitelére, munkaképességére, életminőségére való következményei evidensek.

A rendszeres, folyamatos gyógyszeresedés – tekintettel arra, hogy akár egy életen is át tarthat – speciális probléma, a beteg együttműködésére tartósan szükség van. A rossz állapotú betegek e tekintetben könnyebben kezelhetők, hiszen a gyógyszertől várják állapotuk javulását. A betegek emberi tulajdonsága, hogy tartós remisszió során rendszertelenül, vagy nem is veszik be a gyógyszert, sőt az orvosi vizitét is hanyagolják. Számos esetben véletlenszerűen derül ki az abbamaradt terápia.

A terápiahűség (adherencia) több módon közelíthető meg.

Fontos a terápia elfogadása (acceptance), egyetértés a kezelő személyzet és a beteg között (concordancia), a gyógyszer javasolt adagban és rendszerességgel történő szedése (compliance), amely a tartós gyógyszeres kezelést (perzisztencia) eredményezi.

Mi a non-adherencia oka?

A betegség ismeretének hiánya vagy túlzott ismerete (internet, betegtársak), a gyógyszer teljes elutasítása (gyógyszer nélkül szeretne gyógyulni), mellékhatásoktól, szteroidterápiától való félelem, a kontrollidőpontok munka, egyéb okok miatt be nem tartása, rossz szociális helyzet (utazási költség), a távoli centrumok nehéz megközelíthetősége.

A gyulladásos reumatológiai betegeknek használt készítményektől a betegtájékoztató elolvasása után nagy a félelem, mivel immunszuppresszív készítményekről is szó van.

Biológiai terápián lévő, jó egészségnek örvendő betegek egy része sérelmezi a gyakori laboratóriumi és félévente kötelező mellkasszűrési vizsgálatokat. Felháborítónak tartják az ellenőrzéseket, hiszen a vizsgálatok legtöbbször nem mutatnak eltérést.

A betegek az aktivitási indexek kitöltését sem tartják indokoltnak, míg mások láthatóan jó ízületi állapotban is folyamatosan panaszkodnak és dezinformálják a kezelő orvost. Előfordul más centrumból – a vizitek be nem tartása miatt – kiesett betegek jó együttműködése, de van folyamatos szemészeti mellékhatásokról (látásrosszabbodás) panaszkodó beteg, akinél váltott terápiákra volt szükség.

A jelenség nem ismeretlen, pszichológiai megközelítésre is szükség van, de az a beteg, aki a laboratóriumi vizsgálatot sem hajlandó elvégeztetni, pszichológushoz sem küldhető.

Egy esetben már az OEP-portálra irányított beteg panaszt tett a terápia szoros ellenőrzése miatt.

Az adherencia javítása: az orvos–beteg kapcsolat javítása, felvilágosítás a betegség természetéről, a kezelés szükségességéről, várható eredményéről, mellékhatásról, esetleges terápiaváltásáról. Sokszor a család bevonása is szükséges lehet, felajánlható nem személyes kapcsolat mellett e-mail, sms alkalmazása is.

A non-adhencia gazdasági következményei is jelentősek, a jelenség nem ritka. A szerzők a saját centrumukban felmerült problémákat kívánják megosztani.



Ritka betegséggel élők és gondozóik életminősége és betegségterhe Európában: a BURQOL-RD projekt eredményei

Péntek Márta¹, Pogány Gábor², Baji Petra¹, Brodszky Valentin¹, Boncz Imre³, Tóth Edit⁴, Czirják László³, Gulácsi László¹, BURQOL-RD munkacsoport⁵

¹Budapesti Corvinus Egyetem, Budapest, ²Ritka és Veszélyes Rendellenességekkel Élők Országos Szövetsége, ³Pécsi Tudományegyetem Klinikai Központ, Pécs, ⁴Pest Megyei Flór Ferenc Kórház, Kistarcsa, ⁵European Union Health Programme

A ritka betegséggel összefüggő terhekről kevés adat áll rendelkezésre Európában. A BURQOL-RD nemzetközi projekt (2010–2013) célja a ritka betegséggel élők és gondozóik életminőségének, betegséggel összefüggő társadalmi és gazdasági terheinek felmérése 10 kiválasztott betegségben, valamint további vizsgálatokhoz egységes, több

országos modell kidolgozása volt. Jelen tanulmányban a kutatás hazai tapasztalatairól számolnak be a szerzők, különös tekintettel a juvenilis idiopathiás arthritis (JIA) és szisztémás sclerosis (SSc) betegségekre.

A munkacsoport internet alapú kérdőíves vizsgálatot végzett nyolc országban, a betegtoborzás betegszervezetek bevonásával történt. A kutatási kérdőív kitért a főbb demográfiai jellemzőkre, a betegséggel összefüggő szociális támogatásokra, és 1–10 Likert-skálán mérte az egészségügyi ellátással való elégedettséget. A kérdőív egészségügyi szolgáltatásokat (gyógyszerek, segédeszközök, orvosi ellátás) értékelő részét az adott betegsége adaptálták. A betegek életminőségét az EQ-5D-5L, illetve az EQ-5D-Y mércével mérték fel, a korlátozottságot a Barthel-indexszel. Vizsgálták a betegek gondozók jellemzőit, életminőségét (EQ-5D-5L-, Zarit-kérdőívek) és a gondozásra fordított időt.

A nemzetközi kérdőíves felmérés magyarországi verziójának kialakításában korlátot jelentett a Barthel-index és Zarit-kérdőív validált magyar verziójának hiánya. Nyolc országban, 10 betegségben összesen 3185 beteg töltötte ki a kérdőívet, ebből Magyarországon 296 beteg (9%). Bár a hazai betegszervezetek a legmagasabb relatív betegtoborzási rátát érték el, juvenilis idiopathiás arthritisben (JIA) és hisztiocitózisban nem sikerült adatot gyűjteni, a betegszám tisztáz fibrózisban (CF) 110 (37%), Duchenne-féle izomdisztrofiában (DMD) 57 (19%), hemofiliában (HF) 58 (20%) volt. Szisztémás sclerosisban (SSc) a 38 hazai beteg (13%) átlagos életkora 45,3 (SD=14,3) év, betegségtartama 7,9 (SD=6,8) év volt (nők: n=32, 84%; dcSSc altípus: N=7, 18%). Az EQ-5D-5L-indexátlag 0,643 (SD=0,142), ez rosszabb, mint a felnőtt HF (0,782) és CF (0,722) betegek értéke, de jobb, mint a DMD betegeké (0,310). Egy SSc-os beteget hivatásos gondozó, hármat családtag segített a mindennapjaiban. A SSc-os betegek egészségügyi ellátással való elégedettsége átlag 6,2 (SD: 2,2) volt, HF-ben, CF-ben és DMD-ben az átlag rendre 7,6, 6,5, illetve 5,2 volt.

Nemzetközi egységes betegségteher-kérdőív kifejlesztése és alkalmazása lehetőséget teremt országok és betegségek közötti összehasonlításra. A betegek és gondozók életminőségét mérő standard kérdőíveket minél több közép-európai országra validálni kell ahhoz, hogy összevethetőek legyenek a hazai eredmények. Ritka betegségekben különösen nagy kihívást jelent a betegek felkutatása és vizsgálatokba történő bevonása, a jól működő, aktív betegszervezetek szerepe ezért kiemelten fontos. Ismereteik szerint elsőként szolgáltatnak EQ-5D-5L adatokat a betegekről és gondozóikról ritka betegségekben.

Anti-SSA-hordozó szisztémás lupus erythematosusos betegnél, szövődménymentes terhességet követően kialakult anyai szívblokk

Polgár Anna¹, Székely Ádám², Duray Gábor², Tóth Angéla¹, Szappanos Ágnes¹, Kiss Emese¹, Poór Gyula¹

¹Országos Reumatológiai és Fizioterápiás Intézet,

²Magyar Honvédség Egészségügyi Központ, Budapest

Az anti-ENA- (anti-SSA/Ro, anti-SSB/La) antitest-hordozó anyák gyermekeiben a veleszületett magzati szívblokk emelkedett prevalenciája ismert tény. Néhány újabb közlemény foglalkozik felnőttkori szívblokk eseteivel is, melyet leginkább időskorúaknál írtak le, postpartum anyai szívblokkokról a szerzők nem találtak hivatkozást.

Szerzők 1979-ben született szisztémás lupus erythematosusban (SLE) szenvedő, 2006 óta tüneteket adó, azóta gondozásuk alatt álló asszony esetét ismertetik (szervi manifesztációk: pleuritis, leuko-, illetve thrombocytopenia, vespertilio, immunszerológia: ANF-, anti-ENA-, anti-SSA-pozitivitás), akinek dexamethason prevencióban, szövődménymentesen viselt terhességét követően 2012. augusztusban érett, egészséges leánygyermek született, a gyermeknél cardiális érintettség nem volt észlelhető. A postpartum-kontrollvizsgálat során az anya betegségét remissióban találták, majd a páciens hónapokra szem elől veszítették. 1 évig szoptatott, ezt követően cachectizálódva, legyengült állapotban jelentkezett kontrollvizsgálatra 2013. júliusban. Átvizsgálása során I. fokú atrioventriculáris blokk, inkomplett bal Tawara-szár-blokk és megnyúlt QT igazolódott, immunszerológiában az ismert ANA, anti-SSA- mellett anti-SSB-pozitivitás jelent meg. A progrediáló vezetési zavar (I. fokú AV-blokk, jobb Tawara-szár-blokk, bal posterior hemiblokk) hátterében felmerült alapbetegsége kardiológiai manifesztációjának lehetősége. Emiatt 0,5 mg/ttg prednisonon ekvivalens dózis kezdő adagú methilprednisolon mellett 2013. novembertől 3 hónapig 1200 mg/hó adagú indukciós cyclophosphamid-monokemoterápiát indítottak, melyet 2x50 mg azathioprin fenntartó kezeléssel folytattak 1,25 mg bisoprolol, majd 2x2,5 mg ivabradine mellett. 2014. januárban pacemaker-beültetést végeztek (DDD üzemmódú, Biotronik Entovis DR-T). Fenti kezelés mellett a beteg állapota javult.

Az esetet anti-ENA-hordozó lupusos anyában észlelt, az eddigiekben nem leírt szívblokk miatt tartják ismertetésre érdemesnek. Felvetik az anti-ENA-antitestek anyai toxicitásának lehetőségét.

Szisztémás autoimmun betegek rehabilitációjának kérdései

Polgár Anna, Juhász Eszter, Penczner Gabriella, Korda Judit, Winkler Valéria, Ormos Gábor, Poór Gyula

Országos Reumatológiai és Fizioterápiás Intézet, Budapest

A szisztémás autoimmun betegek gondozásának részét képezi a relapszusok kezelése, az újabb relapszusok megelőzése, szupportív kezelés mellett az esetleges szervi károsodások miatt végzett rehabilitáció. Szerzők ez utóbbi feladat speciális aspektusait tekintik át.

A rehabilitáció nem képzelhető el önmagában. A betegség hullámozó lefolyásából adódóan folyamatosan észlelni kell a betegség aktivitását, felismerni és kezelni a spontán, esetleg a fizikai terhelés hatására bekövetkező exacerbációkat. Ez az immunológus és rehabilitációs szakorvosok szoros együttműködését feltételezi. Szerencsés, ha a rehabilitációs team immunológus taggal is kiegészül, vagy ha a rehabilitáció aktív ellátásra is felkészült intézetben történik.

A szervi manifesztációk sokfélesége miatt a rehabilitációs cél más és más lehet, ennek megfelelően a helyszíne is változhat. A jelen besorolás szerint a rehabilitációs ellátási protokollok 5-3. alprogramja foglalkozik kifejezetten az immunpatológiai – szisztémás autoimmun betegségek miatt szükséges rehabilitáció kérdésével. Ez az 5. program, az ízületi betegségek miatt szükséges rehabilitáció alatt szerepel. Központi idegrendszeri érintettség esetén neurológiai rehabilitáció, intersticiális tüdőbetegség miatt pulmonológiai rehabilitáció válhat szükségesé, melyek más felkészültségű intézetekben, más csapatok segítségével lehetnek eredményesebbek.

A célzott, szervi károsodásnak megfelelő rehabilitáció mellett nagyon fontos az általános erőnlét, az aerob kapacitás növelése. A fizikai aktivitás önmagában is gyulladáscsökkentő hatású, emellett nagy előnye a krónikus gyulladás következtében emelkedett kardiovaszkuláris rizikó csökkentése.

Szerzők fenti szempontoknak megfelelően saját centrumukban a betegek a szervi károsodásnak megfelelő célzott, elsősorban mozgásszervi rehabilitációja (pl. kézfunkció javítása) mellett az aerob kapacitás, terhelhetőség növelését is végzik, ezzel kapcsolatos tapasztalataikról számolnak be.

Konjugált pneumococcus vakcina hatékonyságának vizsgálata etanercepttel kezelt rheumatoid arthritises betegeken

Rákóczi Éva¹, Perge Bianka², Végh Edit², Csomor Péter², Pusztai Anita², Szamosi Szilvia², Bodnár Nóra², Szántó Sándor², Szűcs Gabriella², Szekanecz Zoltán²

¹Kenézy Gyula Kórház és Rendelőintézet, Debrecen,

²Debreceni Egyetem Klinikai Központ, Debrecen

A területen szerzett pneumoniák incidenciája Európában átlagosan 1,7/1000 fő, ez a szám rheumatoid arthritisen 6/1000 fő, immunszuppresszív kezelés mellett az incidencia tovább nő. A leggyakoribb kórokozók ezekben a fertőzésekben a *Streptococcus pneumoniae*.

2013-ban nagy esetszámot felölelő klinikai vizsgálat bizonyítékai alapján a fehérje-konjugált polysaccharid antigén pneumococcus elleni védőoltás hatékonynak bizonyult a teljes átlagpopulációra nézve, tekintet nélkül az életkorra. Eddigi ismereteink szerint azonban még nem rendelkezünk megfelelő evidenciákkal az oltás immunogenitásáról immunszuppresszív terápiával kezelt, rheumatoid arthritises (RA) betegek esetében.

Szerzők célja a pneumococcus, tisztított konjugált polysaccharid antigén vakcina immunogenitásának vizsgálata etanercepttel kezelt RA-es betegcsoportban.

Prospektív vizsgálatukba 22 RA-es, biológiai terápiában részesülő (heti 50 mg subcután etanercept+metotrexate vagy etanercept monoterápia) beteget vontak be. A kontroll csoportot 24 degeneratív arthrosisban szenvedő beteg képezte. Immunogenitásvizsgálatuk a pneumococcus antitestszint méréséből állt, ami a vakcina beadása előtt, az oltás után 4 és 8 héttel történt. A RA-es betegek átlagéletkora 55,14 év (36–71) volt, a kontroll csoporté 63,92 (50–80). A leggyakoribb, kardiovaszkuláris társbetegség előfordulása szignifikánsan magasabb volt a kontroll csoportban (12 [55%]; 20 [83%]; $p=0,034$). A DAS28 értékek átlaga közvetlenül a védőoltás beadása előtt mérsékelt aktivitásra utalt ($2,78 \pm 0,62$). A vakcina beadása az etanercept-kezelés előtt átlagosan 5 nappal történt.

A pneumococcus antitestszint az oltás előtt a RA-es csoportban $110,10 \pm 68,22$ mg/l volt, a kontroll csoportban $124,02 \pm 99,01$ mg/l. Az oltás után egy hónappal mindkét csoport antitestszintje szignifikánsan magasabb volt (RA: $247,67 \pm 155,61$ mg/l; $p<0,001$, kontroll: $417,72 \pm 198,33$ mg/l; $p<0,001$). A két csoport között szignifikáns különbség volt látható ($p=0,002$). Nyolc héttel az oltás után az antitestszintek visszaestek (RA: $207,57 \pm 127,62$ mg/l; kont-

roll: $356,35 \pm 171,166$ mg/l), de a kiindulási értékekhez képest még így is szignifikánsan magasabbak ($p<0,001$; $p<0,001$) voltak. A két csoport között itt is szignifikáns különbség volt mérhető ($p=0,002$). A RA-es betegcsoportban a 8. heti titerszint változása és az életkor között negatív összefüggés igazolódott ($R=-0,431$; $p=0,045$).

Az oltás után mért kétszeres antitest titeremelkedés megfelelő immunogenitásra utalt, azaz RA-es betegeinknél az etanercept-kezelés mellett alkalmazott pneumococcus, tisztított konjugált polysaccharid antigén oltás hatékonynak bizonyult. A fiatalabb életkorú RA-es betegeknél mért 8. heti magasabb antitest titerek arra hívják fel a figyelmet, hogy ebben a betegcsoportban a korai oltás hatékonyabb immunválaszt fejt ki.

Biológiai terápiás szerek váltásának gyakorisága és a betegségaktivitás összefüggése rheumatoid arthritisen

Rojkovich Bernadette, Gáti Tamás, Mészáros Györgyi, Imre Katalin, Juhász István, Zolnay Péter, Koó Éva

Budai Irgalmasrendi Kórház, Budapest

Rheumatoid arthritisen (RA) a biológiai terápia célja a remisszió ($\text{DAS28} \leq 2,6$) vagy az alacsony betegségaktivitás ($2,6 < \text{DAS28} \leq 3,2$) elérése. Az EULAR/ACR ajánlása a RA szintetikus és biológiai kezelésére (DMARD) 2013-ban ismét megújult. Az ajánlás hangsúlyozza, hogy terápiát kell váltani, ha a 3. hónapra nincs javulás vagy a 6. hónapra a terápia célját nem értük el.

Biológiai terápiás szerek váltásának gyakorisága és a betegségaktivitás, illetve terápia elhagyás összefüggésének elemzése volt a szerzők célkitűzése.

A szerzők a Betegápoló Irgalmasrend Budai Irgalmasrendi Kórházban gondozott 210 biológiai terápiát jelenleg kapó és 66 biológiai terápiát elhagyó RA-es beteg adatait értékelték. A jelenleg biológiai terápián levő betegeknél az EULAR definíciója szerint a teljes remisszió ($\text{DAS28} \leq 2,6$), alacsony betegségaktivitás ($2,6 < \text{DAS28} \leq 3,2$) kritériumait akkor ítélték tartósnak, ha az legalább 6 hónapja fennállt. Meghatározták a teljes remissziót, alacsony betegségaktivitást, tartósan aktív és a biológiai terápiát elhagyó betegek arányát és az egyes csoportokban a biológiai terápia cserék gyakoriságát.

A jelenleg biológiai terápiát kapó RA-es betegek száma 210, a betegek átlagéletkora 57,4 év (21–87), 29 férfi és 181 nő. 114 beteg az első biológiai terápiát kapja, 62 esetben egy, 32 esetben kettő és két esetben három csere történt. A biológiai terápiát elhagyó 66 esetben 48 alkalommal az első terápiát, 10 alkalommal a második, 6 alkalommal

a harmadik biológiai terápiát kapta a beteg. Két betegnél 6 biológiai szerrel történt kezelés, ezt a két kiugró esetet az elemzésből kihagyták. A remissziót elért betegek (27%) átlagos biológiai terápiájának száma 1,58, alacsony betegségaktivitású betegek (14%) esetén 1,80, a tartósan aktív betegek (34%) esetén 1,61, a tartósan felfüggesztett biológiai terápias betegek esetén (24%) pedig 1,43 volt az átlagos biológiai terápiák száma. Az egyes csoportok között a biológiai terápia váltások számában szignifikáns különbség nem volt.

A biológiai terápia hatástalansága esetén az EULAR/ACR 2013-as ajánlása a biológiai terápia váltását javasolja. Az egyénre szabott orvoslás lényege, a különböző hatásmechanizmusú biológiai terápiaszerek közül az adott beteg számára a megfelelő gyógyszer kiválasztása. A jó választás az első alkalommal is teljesülhet, de lehet, hogy csak a cserék által választható ki. Ezért nem találtak összefüggést a biológiai terápiaszerek váltásának gyakorisága és a betegségaktivitás, illetve terápiaelhagyás között.

Húgyúti fertőzések szisztémás lupus erythematosusban és szisztémás sclerosisban ciklofoszfamid-kezelés alatt

Sarlós Donát Péter, Lóránd Veronika, T. Kovács Katalin, Hóbor Renáta, Minier Tünde, Kumánovics Gábor, Varjú Cecília, Czirják László

Pécsi Tudományegyetem Klinikai Központ, Pécs

Ciklofoszfamid lökésterápia következtében csökken a betegek immunkompetenciája, ami fokozza fertőzések kialakulásának kockázatát. Szerzők szisztémás lupus erythematosusban (SLE) és szisztémás sclerosisban (SSc) alkalmazott ciklofoszfamid-kezelés húgyúti fertőzések előfordulására gyakorolt hatását vizsgálták.

Vizsgálatukat azon lupusos és sclerodermás nőbetegek körében végezték, akiknél 2007 és 2012 között új ciklofoszfamid-terápiát indítottak, és legalább 3 boluskezelést kaptak ($n=34$ SLE-ban, $n=28$ SSc-ban). Minden boluskezelés előtt vizeletleoltást végeztek. A vizsgálat kontroll csoportját ugyanazon alapbetegségben szenvedő betegeik alkották, akik ciklofoszfamid-kezelésben nem részesültek és gondozásuk során legalább két alkalommal vizeletleoltás történt náluk ($n=63$ SLE-ban, $n=33$ SSc-ban). A ciklofoszfamiddal kezelt betegeknél az első bolus előtti vizeletleoltás alkalmával SLE-ban 36,8%, SSc-ban 21,4%-ban mutattak ki kórokozót. A kezelés során az egyes betegek összes leoltásának vonatkozásában SLE-ban $39,1\pm 26,6\%$, SSc-ban $25,0\pm 26,4\%$ -ban sikerült kórokozót kimutatni. SLE-ban 7 betegnél (18,4%), SSc-ban 10 betegnél

(35,5%) nem volt pozitív bakteriológia, míg SLE-ban 5 betegnél (13,2%), SSc-ban 4 betegnél (14,3%) a vizeletleoltások több mint felében találtak pathogént. Haemorrhagiás cystitis SLE-ban egy beteg esetében alakult ki, pyelonephritist, urosepsist nem észleltek, SLE-ban 7 beteg a kezelésekkkel összefüggésben polirezisztens baktériumtörzsszel kolonizálódott, SSc-ban 2 ilyen betegük volt. Mindkét csoportban összesen 264, illetve 244 alkalomból SLE-ban 5 alkalommal (1,9%), SSc-ban 1 alkalommal (0,4%) kényszerültek a kezelést húgyúti fertőzés miatt halasztani. A leggyakoribb kórokozók az SLE-ban *E. coli* (32,6%), az *Enterococcus* spp. (22,5%) és a *Str. agalactiae* (9,0%) voltak, míg SSc-ban *E. coli* (35,3%), az *Enterococcus* spp. (23,5%) és a *Str. agalactiae* (20,6%).

A kontroll csoportban a leoltásokban SLE-ban $38,6\pm 34,0\%$ -ban, SSc-ban $37,0\pm 42,3\%$ -ban találtak pathogént, SLE-ban 20 betegnél (32,78%), SSc-ban 16 betegnél (48,5%) nem volt, míg SLE-ban 17 betegnél (27,9%), SSc-ban 11 betegnél (33,3%) a leoltások több mint felében mutattak ki kórokozót.

Ciklofoszfamid-kezelés során betegeiknél antibiotikus kezelés mellett hospitalizációt igénylő urológiai jellegű szövődmény jelentkezésének kockázata minimális volt. A lökésterápiában részesülő betegek körében az uroinfekciók gyakorisága a kontroll csoporthoz képest nem növekedett.

A polymyalgia rheumatica krónikus lefolyásának prognosztikai faktori

Schmidt Zsuzsa¹, Szeidl László², Nagy Eszter¹, Rásonyi Rita¹, Mester Ádám¹, Hittner György¹, Poór Gyula¹

¹Országos Reumatológiai és Fizioterápiás Intézet,

²Óbudai Egyetem, Budapest

A polymyalgia rheumatica (PMR) terápiája a kis dózisú glukokortikoid (GC). L.a. terápia mellett a PMR-s betegek döntő többsége gyógyul, egy részükben azonban krónikus, relapszusokkal járó lefolyás figyelhető meg, GC hosszú távú adása szükséges (GC-dependens PMR). A krónikus lefolyás prognosztikai faktorairól vita folyik, a szakirodalom abban egyetért, hogy nagyobb kezdő dózis alkalmazása vagy a dózis gyors csökkentése fokozza a GC-dependencia veszélyét.

Szerzők standardizált GC-terápia adása mellett a krónikus PMR további lehetséges rizikófaktorait vizsgálták saját beteganyagán. Feltételezték, hogy a női nem, a kezdeti perifériás érintettség és a nagyobb gyulladás rontják a PMR gyógyulásának esélyét, fokozzák a GC-dependencia kialakulását. PMR betegeket a GC-terápia időtartama alapján

gyógyult (a GC-terápia 2 éven belül elhagyható), illetve krónikus (GC-dependens, GC adása 2 éven túl is szükséges) csoportba osztották. A két csoport demográfiai (nemi arány, kezdeti életkor, immun-genetika), klinikai (tünetek fennállásának időtartama, kezdeti proximális és perifériás tünetek, ízületi érintettség, reggeli ízületi merevség), laboratóriumi (kezdeti szisztémás gyulladás: We/CRP-, RF/aCCP-pozitivitás) és – lehetőség szerint – vállízületi ultrahang- (UH-) leleteit hasonlították össze, esetleges szignifikáns különbségeket kerestek.

A PMR diagnózisát a Healey-féle kritériumok alapján állították fel. A GC-terápiát standard protokoll szerint adták (kezdő dózis: 15,20 mg/die prednison, 10 mg/die dózsig 2 hetente –2,5 mg/die, majd havonta –1 mg/die). A vizsgálatba a legalább 2 éve nyomon követett PMR betegeket vonták be.

Szignifikancia meghatározására statisztikai próbákat (F-próba, kétmintás t-próba, Mann-Whitney-teszt) alkalmaztak.

A vizsgálatban 108 beteg vett részt, 78 beteg gyógyult, 30 krónikus lefolyást mutatott.

A gyógyult, illetve krónikus csoportban nő 63 (80,8%) vs. 26 (86,7%), HLA DR 1/4/10+ 38 (53,5%) vs. 14 (53,8%), RF+ 1 (1,3%) vs. 1 (3,3%); aCCP+ 1 (1,3%) vs. 3 (11,1%) beteg volt; vállérintettség 73 (93,6%) vs. 28 (93,3%), csípőérintettség 45 (57,7%) vs. 19 (63,3%), perifériás synovitis 26 (33,3%) vs. 13 (43,3%), Carpal tunnel-szindróma 10 (12,8%) vs. 5 (16,7%), kétoldali váll-UH-gyulladás 29 (96,7%) vs. 10 (76,9%) esetben volt észlelhető; a kezdeti átlagéletkor (év) 67,87±9,53 vs. 67,54±7,85, a tünetek időtartama (hó) 4,1±4,23 vs. 5,42±8,17, a reggeli ízületi merevség (min) 133,33±40,48 vs. 136,80±43,75; a kezdeti átlag We érték (mm/h) 73,41±26,53 vs. 74,04±23,61, CRP (mg/l) 58,21±35,49 vs. 56,20±34,91 volt.

Szerzők a két csoport értékeit a fenti statisztikai módszerekkel összehasonlítva, szignifikáns különbséget nem tudtak kimutatni.

Saját beteganyagukon vizsgálva úgy tűnik, hogy standardizált GC+terápia mellett a PMR lefolyását a vizsgált demográfiai, klinikai és laboratóriumi paraméterek nem befolyásolják. Bár a női nem és a perifériás érintettség gyakorisága nagyobb volt a krónikus csoportban, de a rendelkezésre álló eset-számok mellett a szignifikancia értékét nem érte el. Eredményeik további megerősítésre szorulnak.

Paraneoplastic polymyositis in adenocarcinoma of the large bowel

Katarína Spišáková, Želmíra Macejová, Božena Nováková

University of J. P. Šafarik and University Hospital of L. Pasteur, Kassa, Szlovák Köztársaság

Hereunder is presented a case report of a 77 year old man, who was admitted to hospital due to the symptoms of myopathy accompanied by CK, CK-MB and troponin elevation. Initially, myopathy is assumed to originate from statin treatment. However, there has not been recorded muscular enzymes' decrease after either rehydration treatment or dropping out of atorvastatin. The abdominal ultrasound examination has shown tumorous changes in the area of caecum. There has been performed a colonoscopy examination which included taking a bioptic sample and adenocarcinoma has been confirmed. Thus, myopathy is considered to be paraneoplastic. Additionally, the signs of myopathy disappeared completely and there was muscular enzymes' decrease after haemicolectomy.

Egy immunhiányos beteg története a szisztémás lupus erythematosustól a széklettranszplantációig

Sütő Gábor, T. Kovács Katalin, Tuba Éva, Péterfi Zoltán, Czirják László

Pécsi Tudományegyetem Klinikai Központ, Pécs

A felnőttkori variábilis immundeficiencia az alacsony szérum immunglobulin szinttel járó infekciók mellett gyakran jelenik meg szisztémás vagy szervspecifikus autoimmun betegség, illetve egyéb gyulladásos kórkép formájában.

Szerzők 1951-ben született nőbetegénél bőrtünetek, lymphadenopathia, az immunszerológiában ANA-, anti-SSA-, anti-dsDNS-pozitivitás, xerophthalmia, gyulladásos laboreltérések, proteinuria, haematuria, pleuritis, pericarditis háttérében szisztémás lupus erythematosust vélelmeztek. Methylprednisolon és azathioprin adását kezdték meg. A szteroidcsökkentéssel párhuzamosan gyulladásos laboreltérések és vasculitises bőrelváltozások jelentkeztek, ezért havonta alkalmazott cyclophosphamid-kezelésre tértek át. Ezt követően scleritis, majd a bal alsó végtagon kiterjedt, necrotizált bőrfekélyek alakultak ki, ezért végtágamputációt végeztek. Jobb szem-chemosis miatt lokális antibiotikus kezelést kapott, ismételt cyclophosphamid-kezelés után mycophenolat mofetilre tértek át. 2013. januárban a jobb láb-szár gyulladása és nekrotizáló bőrfolyamata mellett pneumonia alakult ki, majd akut veseelégtelenség miatt hemodialízisre szorult. Kombinált antibiotikus kezelés mellett a beteg állapota javult, a dialízisigény megszűnt, de hasmenés alakult ki C. difficile toxin ürítésével. A betegnek hathetes kombinált parenterális és enterális antibiotikus kezelés (metronidazol, vancomycin) után is állandó hasmenése volt C. difficile toxin pozitivitással. Ekkor kórtörténetét revideálták. Ismételt immunglobulin-meghatározást

kértek, amelyben alacsony 3,6 g/l-es IgG-érték volt mérhető a kiinduláskor mért 20,6 g/l helyett. Az autoimmun és gyulladásos jelenségek, az infekciók és az alacsony immunglobulinszint alapján variábilis immundeficienciát („CVID”) véleményeztek. Intravénás immunglobulin-pótlást kezdtek, ennek hatására a beteg általános állapota javulni kezdett, a székletek száma is csökkent, a lábszárfekély gyógyulása felgyorsult. Azonban C. difficile-mentességet nem sikerült elérni, ezért széklettranszplantációra került sor. A beteg széklete ezt követően rendezetté vált, a C. difficile toxin nem volt már kimutatható, a laboratóriumi paraméterei javultak, a lábszár hámosodása felgyorsult.

Esetük jól reprezentálja, hogy az immunhiányos állapotok sokszor felnőttkorban jelentkeznek, az infekciók változatosak, nehezen kezelhetők, valamint egyéb gyulladásos és autoimmun jelenségekkel társulnak.

„Gyógyszermentes” remisszió rheumatoid arthritisben? Esetbemutató

Szabó Zoltán, Pető Zsófia, Szekanecz Zoltán

Debreceni Egyetem Klinikai Központ, Debrecen

A beteg és az orvos közös elhatározásán alapuló terápiás döntések fontosak lennének a rheumatoid arthritis (RA) kezelése során. Megfelelő információ alapuló, egyetértésben hozott döntés esetén nagyobb a terápiás adherencia, jobbak a betegségkimeneteli mutatók, és jobb a beteg megelégedettsége. Szerzők egy eset kapcsán az orvos-beteg kommunikáció zavaraira hívják fel a figyelmet. Számos kérdés felmerül e párbeszéd során, mint pl. mit jelent a remisszió a reumatológusnak? Mit jelent a remisszió a betegnek? Akarja-e egyáltalán a beteg, hogy bevonják bármilyen döntésbe? A 2001 óta RA-ben szenvedő betegük esetében pl. teljesen lehetetlen volt a közös döntés. Mint utóbb kiderült, fájdalmak híján kb. 8 éve nem is szedett gyógyszert, nem járt ellenőrzésre. Eközben a betegsége haladt tovább, és a radiológiai progresszió egyértelmű volt. Valószínűleg nem volt tisztában azzal, hogy a tüneti szerek mellett másféle gyógyszerek is léteznek, melyeket érdemes lett volna szednie. Milyen faktorok vezethettek ide? Hogyan lehetne a beteggel való kommunikációt javítani, hogy elkerüljük a hasonló eseteket? Az egészségügy jelenlegi helyzete rontja a kommunikáció minőségét. A betegedukációs lehetőségek jobb kihasználása is szükséges lenne a helyzet javításához. Sajnos a napi betegforgalmon alapuló, betegszám alapú finanszírozás minden betegség esetében csökkenti a normális kommunikáció lehetőségét az orvos és beteg között. Mindez potenciális veszélyeket jelent a betegek és emiatt az orvosokra nézve is.

Pulmonális artériás hypertonia sclerodermás betegeink körében

Szamosi Szilvia, Halász Alexandra, Horváth Ágnes, Szekanecz Zoltán, Szűcs Gabriella

Debreceni Egyetem Klinikai Központ, Debrecen

A pulmonális artériás hypertonia (PAH) fokozott pulmonális vasculáris rezisztenciával jellemezhető, kezelés nélkül progresszív, súlyos kórállapot, amely jobb szívfél-elégtelenséghez, halálhoz vezet. A PAH a pulmonális hypertonia altípusa, leggyakrabban szisztémás sclerosiszhoz (SSc), de más szisztémás autoimmun betegségekhez is társulhat. A PAH tünetei kezdetben nem specifikusak, így a diagnózist sok esetben már csak későbbi funkcionális stádiumban állapítják meg. A korai diagnózis érdekében non-invazív szűrővizsgálati módszerek (echocardiographia, 6 perces sétateszt, EKG, mellkasröntgen, spirometria, laborvizsgálat) állnak rendelkezésre, azonban ezek pozitivitása esetén kötelező jelleggel tovább kell lépni az invazív jobb szívfél-katéterezés (RHC) irányába. A PAH-s betegek prognózisa az utóbbi években javult a patomechanizmus és terápiás célpontok részletesebb megismerése, újabb gyógyszerek kifejlesztése révén, azonban továbbra is a mortalitás egyik fő meghatározója.

A szerzők a Debreceni Egyetem Belgyógyászati Intézet Reumatológiai Tanszékén gondozott SSc-os betegekben vizsgálták a PAH előfordulását és e betegcsoport klinikai és szerológiai jellemzőit. A vizsgálatba a járóbeteg-szakrendelésen gondozott sclerodermás betegeket vonták be (összesen 185 fő: 160 nő, 25 férfi). A MedSol betegnyilvántartó rendszerből gyűjtötték ki az SSc-os szervi manifesztációk előfordulását, a PAH-os betegek echocardiographiás és jobb szívfél-katéterezés során nyert hemodinamikai adatait, az immunszerológiai és egyéb laborparamétereket, valamint a PAH-specifikus terápiára vonatkozó adatokat. A kapott eredményeket SPSS for Windows szoftver segítségével elemezték.

Összesen 13 beteg (7%) esetében jelentkezett funkcionális III. stádiumú, RHC-vel igazolt PAH, míg 62 betegnél (33,5%) találtak echocardiographiával emelkedett jobb kamrai nyomást. A PAH-s betegek 66,6%-a a limitált kután alcsoportba tartozik. A PAH-s betegek körében a digitális fekélyek és a tüdőérintettség előfordulása egyenként 50% és 58,3% volt. A PAH-specifikus terápiát illetően 8 beteg kapott foszfodiészteráz-gátlót, 8 beteg endothelin-receptor antagonistát, 1 beteg részesült folyamatos intravénás proztaciklin-kezelésben.

Eredményeik alapján saját beteganyagukban a PAH prevalenciáját alacsonyabbnak találták, mint ahogyan az irodalmi adatok alapján várható (12–29%).

A PAH kialakulása gyakoribb volt a limitált betegcsoportban, a SSc diagnózisát követően átlagosan 7,6 évvel később alakult ki. Ez a viszonylag hosszú időtartam a rendszeres szűrővizsgálatok szükségességére hívja fel a figyelmet. A rendszeres szűrés, gondozás, valamint a terápiás stratégia megtervezése multidiszciplináris feladat, ami a kardiológus, reumatológus és tüdőgyógyász szoros együttműködését igényli, de mindenképpen megfelelően felszerelt centrumok feladata.

Centromer elleni antitest pozitív Sjögren-szindrómás betegeink jellemzése

Szántó Antónia, Nagy Gábor, Zeher Margit

Debreceni Egyetem Klinikai Központ, Debrecen

A centromer elleni antitest- (ACA-) pozitív Sjögren-szindróma a kórkép különleges alcsoportját képviseli: a betegek tünetei átmenetet képviselnek a Sjögren-szindróma és a limitált cutan sclerosis között.

Szerzők klinikájuk mintegy 800 gondozott Sjögren-szindrómás betege közül megkeresték az ACA-pozitívakat (n=19), és demográfiai, klinikai adataikat összehasonlították 20 korban, nemből illesztett ACA-negatív primer Sjögren-szindrómás betegével. A betegcsoportok életkora, diagnóziskori életkora és követési ideje nem különbözött egymástól. Mivel minden ACA-pozitív betegük nő, férfiakat az ACA-negatív Sjögren-szindrómás betegek közé sem választottak.

Ahogy várható volt, az anti-SS-A- és anti-SS-B-antitestek előfordulása szignifikánsan gyakoribb volt az ACA-negatív betegek körében ($p < 0,001$). Komplement-szintek, antifoszfolid-antitestek, hypergammaglobulinaemia tekintetében nem találtak különbséget. A különböző szervi tünetek (reflux, dysphagia, teleangiectasia, sclerodactylia, tüdőfibrosis, Raynaud-jelenség) sem különböztek a két csoportban. A nehézlégzés mint klinikai tünet azonban szignifikánsan gyakoribb volt az ACA-pozitívknál. Érdekes módon, a Hashimoto-thyreoiditis előfordulása az ACA-pozitív csoportban jelentősen meghaladta az ACA-negatívakét ($p = 0,029$).

Eredményeik csak részben felelnek meg a nemzetközi irodalmi adatoknak, amit a kis abszolút-esetszám is magyarázhat. Ugyanakkor érdekes és továbbgondolásra érdemes a Hashimoto-thyreoiditis gyakoribb előfordulása az ACA-pozitív betegek között.

Klinikai megfigyelések antifoszfolid-szindrómával társult és nem társult szisztémás lupus erythematosusos betegekben: tízéves követés

Tarr Tünde, Győri Nikolett, Nagy Nikolett, Zeher Margit

Debreceni Egyetem Klinikai Központ, Debrecen

Az antifoszfolid-szindróma gyakran társul autoimmun kórképekkel, leggyakrabban szisztémás lupus erythematosussal (SLE). Szerzők korábban a Debreceni Egyetem, Belgyógyászati Intézet, Klinikai Immunológiai Tanszéken gondozott 272 SLE-os beteg adatait tekintették át prospektíven, fókuszálva a trombotikus klinikai tünetekre, azok profilaxisára antifoszfolid-szindrómával szövődött (APS, n=84), antifoszfolidantitest-pozitív (APA-poz., n=81) és antifoszfolidantitest-negatív (APA-neg., n=107) SLE-os betegekben.

A szerzők tízéves követés során vizsgálták az ismételt thrombotikus klinikai tüneteket, antifoszfolid-antitestek jelenlétét, SLE-os klinikai aktivitást, társbetegségeket és mortalitást.

A tíz év során a betegek 10,3%-a került ki a gondozásuk alól (28/272). Összesen 22 újabb thrombotikus esemény jelentkezett, kettő az antifoszfolidantitest-negatív, három az antifoszfolidantitest-pozitív csoportban, míg az újabb thrombotikus események 77,3%-a (17/22) a korábban is antifoszfolid-szindrómás betegek körében fordult elő thrombocyt-aggregáció és/vagy antikoaguláns-terápia ellenére. Az öt thrombotikus esemény (APA-neg. és APA-poz. csoport) bekövetkezőkor antifoszfolid-antitestek kimutathatók voltak.

A SLE klinikai aktivitása az antifoszfolidantitest-pozitív betegekben volt a leggyakoribb (APS 15,5%, APA+ 22,2%, APA- 13%). Az antifoszfolid-szindrómás betegek közül 27 beteg (32%), az APA-pozitív csoportban 14 beteg (17,3%), az APA-negatívak közül 10 beteg (9,3%) halt meg a követési periódusban. Az antifoszfolid-szindrómás elhunyt betegek közül 11-nek (40,7%) a halál oka közvetlenül az antifoszfolid-szindróma vagy annak szövődésményei voltak.

Eredményeik szerint az antifoszfolid-szindrómás SLE-os betegeknek számolnunk kell ismételt thrombotikus történések kialakulásával, az APS jelenléte jelentősen rontja a betegek életkilátásait.

A kutatás a TÁMOP-4.2.4.A/2-11/1-2012-0001 Nemzeti Kiválóság Program című kiemelt projekt keretében zajlott. A projekt az Európai Unió támogatásával, az Európai Szociális Alap társfinanszírozásával valósul meg.

A golimumabbal szerzett tapasztalataink 4 év távlatában

Tóth Julianna, Berecz Kornél, Bartha Attila
Jósa András Oktatókórház, Nyíregyháza

A szerzők a nyíregyházi Jósa András Oktatókórház Arthritis Centrumában 2010. február és 2014. március között 31 golimumab-terápiában részesülő beteg adatait dolgozták fel.

A szerzők három betegségcsoportban (rheumatoid arthritis [RA], spondylitis ankylopoetica [SPA], arthritis psoriatica [AP]) vizsgálták a demográfiai adatokat, a betegség fennállásának időtartamát, követték a betegség aktivitását, a gyulladásos paraméterek változását a terápia indításakor, majd 3 havonta. Figyelemmel kísérték az esetleges mellékhatásokat és a betegek adherenciáját. Összesen 18 nő- és 13 férfibeteg adatait vetették össze, az átlagéletkor 50,6 év volt. A betegség fennállásának időtartama RA-ben átlag 18 év 2 hónap, SPA-ban 7 év 9 hónap, AP-ban 11 év 3 hónap volt. A diagnózis felállítása és a biológiai terápia indítása között eltelt idő 6 hónap és 20 év között változott. A betegek 81%-ban az elsőként választott TNF- α -gátló a golimumab volt. Másodvonalban 19%-uk kapta, a terápiaváltás oka 60%-ban ineffektivitás, 40%-ban mellékhatás volt.

A kapott eredmények alapján a golimumabbal kezelt betegek körében szignifikánsan csökkent a betegség aktivitása (DAS28, BASFI, BASDAI), illetve a gyulladásos paraméterek. A kezelés 9-ik hónapjára valamennyi SPA-s beteg elérte az 50%-os relatív BASDAI-csökkenést. Az arthritis psoriaticás betegeknél is nagyon hatékonynak bizonyult a golimumab, ineffektivitást ebben a csoportban a szerzők nem észleltek, sőt, egy esetben tartós remisszió miatt leállításra került a készítmény.

A betegek 83%-a részesül jelenleg is tartósan golimumab-terápiában, a leghosszabb terápiás időtartam 3 év 9 hónap. A kezelés leállítására a betegek 16%-ánál került sor, ezen belül 40%-ban ineffektivitás (az összes betegszámot tekintve ez mindössze 6,4%) volt a kezelés megszakításának az oka.

Subcutan immunglobulin-pótlás variábilis immundeficienciában

Tuba Éva, Czírák László, Sütő Gábor
Pécsi Tudományegyetem Klinikai Központ, Pécs

A felnőttkorban jelentkező variábilis immundeficienciát alacsony immunglobulin-szintekkel járó recidiváló fertőzések jellemzik. Emellett a diagnózis

felállítását segítik egyéb gyulladásos eltérések is: étvágytalanság, hőemelkedés, láz, hematológiai és gastrointestinális megbetegedések, reumatológiai, szisztémás és szervspecifikus autoimmun kórképek. Az élethosszig tartó rendszeres immunglobulin-pótlással megelőzhető a súlyos, akár az életet veszélyeztető fertőzések kialakulása. Az intravénás immunglobulin szubsztitúció hátrányai közé tartozik, hogy rendszeres, 4-5 hetente ismételt kórházi kezelést igényel, az immunglobulin-völgykoncentrációk sokszor alacsonyak, így a kezelések között nem ritka különböző fertőzések fellépése. A subcutan immunglobulin készítmény hetente történő alkalmazása egyszerűbb, kényelmesebb, valamint magasabb immunglobulin-völgykoncentrációt biztosít. Szerzők klinikáján jelenleg 3 beteg részesül folyamatos subcutan immunglobulin-kezelésben. A subcutan immunglobulin-kezelést kapott betegek klinikai adatait tekintették át, valamint az intravénás immunglobulin-pótlásról a subcutan-alkalmazásra való átváltás hatását vizsgálták az immunglobulin-völgykoncentrációkra.

Az első betegnél gyermekkorától kezdve ismert és kezelt az immunhiány, lányát is immunhiány miatt gondozták. Megfelelő szubsztitúció mellett interkurrens fertőzések nem jelentkeztek, de emlőtumor kemoterápiája mellett az immunglobulin-völgykoncentrációk jelentős csökkenést mutattak. A beteg életvitele miatt subcutan immunglobulin-pótlásra tértek át, ennek hatására az IgG-szintje négy hónap alatt 5,36 g/l-ről 7,19 g/l-re emelkedett. A második beteg esetében több, életet veszélyeztető pneumonia után diagnosztizálták a variábilis immundeficienciát. Intravénás szubsztitúció mellett visszatérő hasmenéses panaszok, illetve sinusitisek jelentkeztek. Ezen tünetek a subcutan készítmény bevezetését követően ritkultak, immunglobulin-szintjei emelkedtek: az IgG az intravénás készítmény alkalmazásakor maximálisan elért 5,52 g/l-ről a subcutan készítmény bevezetését követően két hónap alatt 7,33 g/l-re növekedett. A harmadik beteg esetében coeliakia kivizsgálás kapcsán derült fény az immunhiányra. Rendszeres szubsztitúció mellett sinusitisei megszűntek, azonban az infúziót nehezen tolerálta, az immunglobulin-völgykoncentrációk túl alacsonyak voltak. Subcutan kezelés bevezetését követően a beteg közérzete sokat javult, hízott, infekció nem volt. Az immunglobulin-szintek a korábbiakhoz képest emelkedtek: az IgG 4,88 g/l-ről 8,11 g/l-re nőtt két hónap alatt.

Azoknál a betegeknél, akiknél gyakoribbak az interkurrens fertőzések, illetve életmódjuk miatt nehezen megoldható az immunglobulin kórházi körülmények közötti pótlása, megfelelő megoldást jelenthet a subcutan immunglobulin-pótlás bevezetése.

Atípusos Herpes zoster infekció TNF-alfa-gátló terápiában részesülő arthritis psoriaticás nőbetegünk esetén

Váncsa Andrea, Szekanecz Zoltán

Debreceni Egyetem Klinikai Központ, Debrecen

Szerzők 36 éves nőbetegének családi anamnézisében lányának polyarticuláris juvenilis arthritis szerepel, illetve nagymamának arthritis psoriatica. A beteg anamnézisében ismert epilepszia, akut urticaria és Quincke oedema, gerinc-MR vizsgálat tal discopathia, discus hernia, enyhe segmentális instabilitás az LIV-V segmentumban, uveitis szerepelnek. 2010 februárjában polyarthritis háttérében góckutatás indult, tartósan emelkedett AST-értékek, gyakori krónikus tonsillitisek, cervicális lymphadenomegalia miatt tonsillectomia történt. 2010 májusában arthritis psoriatica igazolódott polyarthritis háttérében immunszerológiai vizsgálatok közül RF-, CCP-, B27-negativitás emelhető ki. Kéz-MR-vizsgálattal kifejezett erosiók és keskeny synovitis a csukló régiójában, DAS28: 5,1 (É: 17, D: 8, We: 8). Leflunomide betegségmódosító terápiát indítottak. Majd betegségmódosító terápia mellett is észlelhető magas betegségaktivitás miatt TNF- α -gátló terápiát (golimumab 50 mg sc.) indítottak. 2014 márciusában jelentkezett a hajas fejbőrön fájdalom, mely a fülbe, illetve fejbőrbe áramütésszerűen nyilallott. A szájpadráson jobb oldalon 1-2 mm átmérőjű erózió háttérében atípusos garatfali, illetve a szájpadráson lévő Herpes zooster igazolódott golimumab terápia mellett. 5x800 mg aciclovir-terápia mellett szanalódott. Az eset felhívja a figyelmet a TNF- α -gátló terápia mellett jelentkező lehetséges infektív szövődmények fontosságára.

Genitális érintettség előfordulása ANCA-asszociált szisztémás vasculitisekben. Esetismertetés és irodalmi áttekintés

Varjú Cecília¹, Tuba Éva¹, Sarlós Donát Péter¹, Répási István², Czirják László¹, Bogner Barna¹

¹Pécsi Tudományegyetem Klinikai Központ, Pécs,

²Tolna Megyei Balassa János Kórház, Szekszárd

61 éves nőbetegnél elhúzódó köhögés, fulladás háttérében tüdőembóliát vélelmeztek. Tartósan gyorsult vérsejtsüllyedése, emelkedett CRP-értéke volt, krónikus hydrothoraxa és pericardiális folyadékgyülem alakult ki. Mivel emellett CA125 értéke is emelkedett volt (293–355 U/ml) és a kismencedeai ultrahangvizsgálat a petefészkekben gyorsult véráramlást mutatott, ovarium carcinoma gyanúja miatt totális hysterectomiát végeztek. A betegnek nem

volt hasi panasza, sem rendellenes vérzése. A szövettani vizsgálat daganatot nem igazolt.

A szerzők a műtét után 3 hónappal proteinuria (0,5 g/nap), mikroszkópos hematuria, jelentős gyulladásos laborértékek és p-ANCA-pozitivitás, alapján vasculitis fennállását vélelmeztek. Mivel a vasculitis szövettani alátámasztására a veséből biopsziás mintát technikai okból nem tudtak végezteni, a már eltávolított nőgyógyászati preparátum ismételt áttanulmányozását kérték. A hisztológiai vizsgálat mikroszkópos polyangitis (MPA) fennállását mutatta ki a cervixben és az ováriumokban. A beteg ennek alapján methylprednisolon- és bolus cyclophosphamid-kezelésben részesült, később azathioprin fenntartó terápiát kapott, betegsége remisszióba került.

A szerzők a nemzetközi szakirodalomban (Medline) 6 ANCA-asszociált genitális manifesztációval járó szisztémás vasculitistről szóló esettanulmányt találtak. A 4 granulomatosus polyangiitis (GPA) (Wegener) beteg átlagéletkora 53 (32–80) év volt, míg a szerzők esetével együtt a 3 MPA-ban szenvedő beteg életkora 62 (48–78) év volt.

Főbb klinikai tünetként, a GPA-es betegek esetében, jelentősen emelkedett gyulladásos laborértékeket, mikroszkópos haematuriát, krónikus sinusitist, orrváladékozást és tüdőérintettséget írtak le. A nőgyógyászati tünetek 3 esetben metrorrhagia, 1 esetben vaginális váladékozás és kismencedeai enyhe fájdalom voltak. A vasculitist minden esetben szövettannal a cervixben mutatták ki.

Az MPA-s betegeknek a jelentős gyulladást 2 esetben kísérte láz, 2 esetben polyarthralgia, 1 betegnél perifériás neuropathia. Nőgyógyászati vizsgálatnál 1 betegnek alhasi fájdalma volt, 2 betegnek nem volt nőgyógyászati jellegű fájdalma, egyéb tünete. 3 esetben az ovarium, 1-1 esetben a petevezeték, illetve a cervix szövettana is igazolta a vasculitises érintettséget.

Különböző patológiájú szisztémás vasculitisek ritkán a genitális szervekben is manifesztálódnak, és gyakran malignus tumor fennállásának gyanúját ébresztik. A szövettani vizsgálat sokszor váratlan eredménye és a szisztémás vasculitisre jellemző klinikai tünetek segítik a helyes diagnózist és a terápiát.

Nem tuberkulózis mikobaktériumok okozta tüdőbetegség TNF-gátlás mellett

Vereckei Edit¹, Hodinka László¹, Molnár Éva², Kádár Gabriella Kornélia², Kovács László³, Gázsó Kornélia⁴, Mester Ádám¹

¹Országos Reumatológiai és Fizioterápiás Intézet,

²Országos Korányi TBC és Pulmonológiai Intézet, ³Józsefvárosi Egészségügyi Szolgálat-Rendelőintézet, ⁴Csepeli Egészségügyi Szolgálat, Budapest

A nem tuberkulózis mikobaktériumok intracellulárisan túlélő, granulomaképző, különböző patogénitási kórokozók. Elsősorban immunhiányos betegekben, jellemzően HIV-fertőzöttekben és AIDS-esekben okoznak tüdőbetegséget. Ezek megjelenési formái: leggyakrabban tuberkulózisszerű granuloma a felső lebenyben, néha üregképződéssel, fibrinoduláris forma bronchiectasiával vagy bronchiolitissel, allergiás pneumonitis. Diagnosztikája és típusokba sorolása a klinikai képen, a HRCT morfológián és laboratóriumi bizonyítékokon (tenyésztés, glikopeptidolipid szerológia, PCR) alapul. Az infekció bőrpróbával igazolt ténye amerikai populációban 2000-ben 16% volt. Hollandiában 2000 és 2007 között évente növekvő számú, 400–600 esetet igazoltak. A leggyakoribb kórokozók a *Mycobacterium avium* és *Mycobacterium kansasii*.

Általánosan ismert jelenség, hogy a TNF-gátló biológiai terápia, hatásmódjából fakadóan, gátolja a granulomák elhatároló funkcióját, és kiszabadítja az intracellulárisan túlélő kórokozókat, típusosan a *M. tuberculosis*-t, de a *Listeria* és *Salmonella* speciesteket és egyes gombákat is. Ez leginkább a sejtfelszínen is aktív monoklonális ellenanyag-készítmények sajátja, de a csak szolubilis TNF-et kötő fúziós protein ilyen hatása is érvényesül. Az FDA MedWatch 1999 és 2007 között világszerte 239 TNF-gátlóval kezelt beteg NTB tüdőbetegségét jelentette, amelyek közül 145 esetet igazoltak laboratóriumi módszerekkel is. Arányaiban is leggyakrabban rheumatoid arthritises betegek infliximab-kezelése alatt lépett fel NTB tüdőbetegség, de izolált eseteket leírtak más indikációkban adott más TNF-gátlók mellett is.

A szerzők biológiai terápiás beteganyagukban két esetet észleltek. Az 53 éves, spondylitis ankylopoeticában szenvedő, 2010 óta golimumabbal kezelt férfibeteg bronchopneumoniája és pleuritis kapcsán PCR-vizsgálat *M. Xenopii*-fertőzést igazolt. Kombinált gátlószeres kezelése teljes klinikai gyógyulást és részleges morfológiai remissziót igazolt. Másik esetük 76 éves nőbeteg, aki seropozitív rheumatoid arthritis miatt 2011. január óta etanercept-kezelésben részesült jó terápiás effektussal. 2012. 02–10. hóig (9 hónapig) (Quantiferon-teszt-pozitivitás) latens TBC miatt gátlószeres kezelést (INH) kapott a szakmai protokoll előírása szerint, majd az etanercept-kezelés újraindításra került. Nem számottevő légúti panaszok háttérében *M. avium* intracellulárisan került kimutatásra a köpetmintákból (2013. 09. és 2014. 01. hóban). A radiológiai kép novumot nem igazolt.

Az intracelluláris kórokozók okozta fertőzések, így a NTB mikobaktériumok okozta tüdőbetegség lehetsége nem csupán a TNF-gátló biológiai terápia mellett áll fenn, hanem a hasonló hatásmechanizmus miatt várhatóan az anti-IL-17- és -IL-23- és a JAK-gátló-kezelés alatt is.

Beszéljünk a szexről! Arthritis és szexuális funkciózavar

Winkler Valéria, Korda Judit, Penczner Gabriella, Polgár Anna

Országos Reumatológiai és Fizioterápiás Intézet, Budapest

A szexuális funkció az életminőség egyik meghatározó eleme. Ennek ellenére a szexualitást érintő kérdések az arthritises betegek életminőségét felmérő kérdőíveiben gyakran (pl. SF-36, HAQ) és rutinszerűen az orvosi viziteken hiányoznak.

Szerzők célja gyulladásos ízületi betegségben jelentkező szexuális problémák feltárása, illetve felmérése az irodalom és a saját betegek tapasztalatai alapján.

Arthritisben a szexuális funkcióromláshoz vezető tényezők közül a fájdalom, a fáradékonyság, az ízületi mozgásbeszűkülés és merevség, a vaginitis sicca, a depresszió, illetve a szorongás, az önértékelés zavara, a negatív testkép és a gyógyszeres kezelés emelhető ki. A szexuális problémák között gyakori a nemi aktivitás és a libidó csökkenése, az aktus során a fájdalmas pozíció kerülése. A panaszok előfordulási gyakoriságát az irodalom 30–76%-ra teszi. Biológiai terápiával kezelt, 20–60 év közötti arthritises betegeink 36%-a számolt be szexuális nehézségekről.

Az arthritis kezelésének célja az életminőség javítása, ennek fényében a gyakran előforduló szexuális diszfunkció feltárása a jelenleginél nagyobb figyelmet érdemel.

Psoriatic arthritis – sine syndrome. Case report

Michaela Záriková¹, Želmira Macejova¹, Jozef Rovenský²

¹University of J. P. Šafarik and University Hospital of L. Pasteur, Kassa, ²Košice NURCH Piešťany, Szlovák Köztársaság

Psoriatic arthritis without skin lesions called psoriatic arthritis sine syndrome occurs in approximately 20% of all psoriatic arthritis cases. Clinically is usually characterized by the presence of typical psoriatic arthritis changes like asymmetrical dactylitis and arthritis of DIP joints but absence of the skin involvement. Clinical manifestation correlates with presence of genetic marker HLA Cw6 and frequent occurrence of positive family history in 1st and 2nd degree relatives. This case report describes the course of psoriatic arthritis without psoriasis.

A follikuláris T-helper-sejtek szerepe a Sjögren-szindróma patogenezisében

Zeher Margit, Szabó Krisztina, Papp Gábor, Gyimesi Edit, Baráth Sándor, Szántó Antónia, Dezső Balázs
Debreceni Egyetem Klinikai Központ, Debrecen

Az autoimmun betegségekben (AIB) a szabályozott immuntolerancia károsodása autoreaktív immunválaszhoz és a célszervek károsodásához vezet. A károsodott B-sejt-funkció, az autoantitestek termelődése speciális szerepet tölthet be az AIB kialakulásában. A follikuláris T-helper (Tfh) sejtek a CD4⁺-T-sejtek olyan speciális alcsoportja, amely a naiv- és memória-B-sejtek antigénspecifikus aktivációját mediálja a másodlagos limfoid szervekben, így valószínűleg az AIB patogenezisének is kiemelt láncszemét képezik. A szerzők arra keresték a választ, hogy kimutatható-e a Tfh-sejtek olyan eltérése Sjögren-szindrómás betegek perifériás immunsejtjein, illetve a kisnyálmirigy-biopsziás minták autoimmun gyulladásában, ami alátámasztja a patogenezisben betöltött szerepüket.

A vizsgálatba 50 Sjögren-szindrómás beteget és 16 kontroll személyt vontak be. Áramlási citometriával meghatározták a CD4⁺CXCR5⁺ICOS⁺PD-1⁺Tfh, a korai (CD3⁺CD69⁺) és a késői aktivációt mutató (CD3⁺HLADR⁺) T, a naiv- és memória-T-sejteket. Vizsgálták a naiv (CD19⁺IgD⁺CD27⁻), az IgM memória (CD19⁺IgD⁺CD27⁺) és az IgG-memória (CD19⁺IgD⁻CD27⁺) B-sejteket, a Th1-, a Th2-, a Th17-szubpopulációt, a Tr1- (CD4⁺IL10⁺), valamint a T-regulatorikus sejteket. A szérumban citokinek (IL-12, IL-21, IL-27) és az anti-SSA-, -SSB-

autoantitesteket ELISA módszerrel mutatták ki. A kisnyálmirigy-biopsziás minták hisztológiai vizsgálatokor meghatározták a fókus score-t. A gyulladásos infiltrátumot immunhisztokémiai és kettős immunfluoreszcens technikával vizsgálták.

A Tfh-sejtek szignifikánsan magasabb százalékban fordultak elő a Sjögren-szindrómás betegekben, ha extraglanduláris (EGM) tüneteik voltak. Pozitív korrelációt találtak a Tfh-sejtek, a korai és késői aktivált T-sejtek, valamint a Tr1-sejtek között. A Tfh-sejtek szignifikánsan negatívan korreláltak az IgM és IgG memória-B-sejtekkel. A szérumban IgG, anti-SSA/-SSB-antitestek szignifikánsan pozitívan korreláltak a Tfh-sejtek százalékos arányával. Az IL-12- és IL-21-pozitív betegcsoportban a Tfh-sejtek szignifikánsan magasabb százalékban fordultak elő. Valamint szoros kapcsolatot találtak a magas IL-21-szint és a Tfh-sejtek aránya között az EGM-csoportban. A Tfh-sejtek leggyakrabban a magas fókus score-t mutató mintákban fordultak elő. A biopsziás minták különböző szervezetségi stádiumot mutattak, a IV. szinten hasonlóak voltak a valódi centrum germinatívumhoz (GC). Azok a sejtfelszíni markerek, amelyek részt vesznek a Tfh- és B-sejt-interakcióban, szintén gyakrabban voltak kimutathatók a súlyosabb fokú gyulladásban, ahol kizárólagosan a Bcl-6-pozitivitást is ki tudták mutatni. A kettős immunfluoreszcens festődés az aktív GC-válaszra volt jellemző.

Az emelkedett perifériás Tfh-szint kapcsolatba hozható a betegség súlyosságával, ami összefüggést mutat az autoantitest-termeléssel. A kisnyálmirigyben zajló autoimmun-gyulladás súlyosabb, ha intenzívebb a Tfh-sejtek jelenléte, melyek szerepe feltételezhető az autoreaktív B-sejtek lokális képződésében.