

A szeronegatív spondylarthritisek és a szisztémás kötőszöveti betegségek gasztrointesztinális vonatkozásai

OTKA nyilvántartási szám: T046437

Dr. Sütő Gábor

Pécsi Tudományegyetem Általános Orvosi Kar

Immunológiai és Reumatológiai Klinika

A Pécsi Tudományegyetem Általános Orvosi Kar Immunológiai és Reumatológiai Klinikáján mint regionális immunológiai-reumatológiai centrumban mintegy 3000 szisztémás immunbeteg (szisztémás sclerosis, Sjögren szindróma, szisztémás lupus erythematosus, Dermato- és polymyositis, nem differenciált collagenosis, kevert kötőszöveti betegség) és gyulladásos ízületi elváltozásban szenvedő beteg (rheumatoid arthritis, szeronegatív spondylarthritisek) gondozása történik. Az ellátott betegek száma folyamatosan bővül. E mellett klinika nemzetközi szisztémás sclerosis referencia központként működik. A rutin klinikai ellátás mellett foglalkozunk ezen betegségek epidemiológiai, poathológiai jellegzetességeivel, részt veszünk új terápiás lehetőségek hazai és nemzetközi bevezetésében, kipróbálásban.

A közelmúltban elvégzett 10.000 főt magában foglaló reprezentatív mintán történt felmérés betekintést nyújtott a szisztémás kötőszöveti betegségek epidemiológiai jellegzetességeibe. Ennek alapján lehetőség nyílt olyan homogén betegcsoportok kialakítására, amelyek további vizsgálata tudományos igénnyel lehetséges. Érdeklődésünk középpontjában kiemelt helyet kap a kötőszöveti betegségek és a gyulladásos ízületi betegségek genetikai tulajdonságainak, kialakulásuk hátterében álló kóréletteni folyamatok, a klinikai jellegzetességek és a terápiás lehetőségek bővítése, ezek hatásának hosszú távú követése,

értékelése. A munkacsoport 3 kiemelt területen igyekszik a fenti céloknak megfelelő kutatásokat végezni: 1. kísérletes modellben a gastrointestinalum különböző funkcióinak regulációjában részt vevő citokinek és neuropeptidek szerepének vizsgálata, 2. a szeronegatív spondylarthritisek kialakulásában szerepet játszó genetikai jellegzetességek, a gastrointestinális mucosa integritásának vizsgálata, 3. a kötőszöveti betegségek (primer Sjögren szindróma, szisztémás sclerosis) gyomor-bélrendszeri manifesztációinak vizsgálata.

A 2004-2008 kutatási évek vizsgálatai:

1. A gasztrointesztinális traktus regulációjában szerepet játszó citokinek és neuropeptidek szerepe:

A gyomor-bélrendszer működésére elsősorban az autonóm idegrendszeren keresztül az immunrendszer is jelentős hatást gyakorol. Az interleukin-1 β -ről korábbi vizsgálatainkban kimutattuk, hogy igen hatékonyan, központi idegrendszeri corticotropin releasing factor és prosztaglandin felszabadulás útján gátolja a gyomor motilitását (Gastroenterology 106:1568-1775; 1994 és Digestion 57: 135-140). Az interferon- α igen hatékony antivirális és tumorelles citokin, jelentős immunmoduláns aktivitással. A klinikai gyakorlatban kiterjedten kerül alkalmazásra a myeloproliferatív betegségek és a C hepatitis vírus okozta chronicus májgyulladás kezelésében. Jól ismert, hogy tumoros betegek, akik interferon gamma kezelésben részesülnek sokszor igen súlyos mellékhatásokkal kell, hogy szembenézzenek: verejtékezés, láz, étvágytalanság gastrointestinalis distress. Célunk volt, az interferon- α gyomorszekrécióna gyakorolt hatásának, valamint az ebben résztvevő neurotranszmitterek, mediátorok vizsgálata.

Eredmények:

Az interferon- α hatása a gyomorszekréción:

A fiziológiás sóoldattal kezelt kontroll csoportokban a gyomorsav-szekréción 481 ± 69 $\mu\text{mol}/2\text{h}/\text{állat}$ és 436 ± 65 $\mu\text{mol}/2\text{h}/\text{állat}$ volt. IFN- α (1000, 10000 és 100000IU/ állat s.c.) a gyomorsav-szekréción dóziszfüggően csökkentette (374 ± 48 , 238 ± 41 , 202 ± 54 $\mu\text{mol}/2\text{h}/\text{állat}$). A gyomorszekrétum volumene az IFN- α injekció adása után hasonlóképpen csökkent: 3.89 ± 0.37 , 2.98 ± 0.32 és 2.35 ± 0.20 ml/2h/állat.

Intracysternalis INF- α (10, 100 and 1000 IU/állat) a gyomorsav-szekréción dóziszfüggően csökkentette: 481 ± 72 , 236 ± 76 , 163 ± 34 $\mu\text{mol}/2\text{h}/\text{állat}$. A gyomorszekrétum mennyisége is a dózistól függően csökkent: 3.9 ± 0.3 , 2.5 ± 0.4 , 2.0 ± 0.3 ml/2h/állat.

Indomethacin előkezelés (5 mg/kg, i.p.) nem befolyásolta sem a vivőanyag sem az IFN- α kezelt állatokban a gyomor szekrécións tevékenységét.

A központi idegrendszeri CRF 2-es típusú receptorok szerepe az IFN- α -okozta gyomorszekréción gátlásban:

Intracysternalisan adott 100 IU IFN- α mind a gyomorszekréción (2.3 ± 0.4 ml/2 h/állat), mind gyomorsav-szekréción (227 ± 35 $\mu\text{mol}/2\text{h}/\text{állat}$) csökkentette a kontroll csoporthoz képest (4.6 ± 0.5 ml/2h/állat és 578 ± 67 $\mu\text{mol}/2\text{h}/\text{állat}$). Az i.c. IFN- α gyomornedv és gyomorsav-szekréciónjának gátlása teljes mértékben felfüggeszthető volt 20 μg μ -helicalis CRF₉₋₄₁ (4.8 ± 0.8 ml/2h/állat és 568 ± 127 $\mu\text{mol}/2\text{h}/\text{állat}$) vagy 10 μg antisauvagine-30 (3.8 ± 0.4 ml/2h/állat és 474 ± 50 $\mu\text{mol}/2\text{h}/\text{állat}$) i.c. adásával. A CRF₉₋₄₁ a CRF receptorokat blokkolja, míg az antisauvagine-30 szelektíven a 2-es típusú CRF receptor inhibitora. Önmagában sem az α -helicalis CRF₉₋₄₁ vagy az antisauvagine-30 nem befolyásolta sem a gyomornedv (4.6 ± 0.5 ml/2h v.s. 4.0 ± 0.6 ml/2h/állat) sem a gyomorsav-szekréción (549 ± 65 $\mu\text{mol}/2\text{h}/\text{állat}$ v.s. 460 ± 80 $\mu\text{mol}/2\text{h}/\text{állat}$) a kontroll állatokban.

A nitrogén monoxid szerepe az IFN- α -okozta gyomorszekréció gátlásban:

Az IFN α - ED₅₀ adagja gátolja a gyomorsav szekréciót ($276 \pm 75 \mu\text{mol}/2\text{h}/\text{állat}$ v.s. $451 \pm 43 \mu\text{mol}/2\text{h}/\text{állat}$). Az IFN- α gátló hatását a a nitrogén monoxid szintézisét gátló L-NAME (3 mg/kg i.v.) gátolta ($552 \pm 79 \mu\text{mol}/2\text{h}/\text{állat}$). Ez a gátló hatás felfüggeszthető volt L-arginin (500 mg i.v. és 500 mg/kg s.c.) előkezeléssel ($286 \pm 49 \mu\text{mol}/2\text{h}/\text{állat}$), míg az ugyanekkora adagú D-arginin nem gyakorolt hatást a gyomorszekrécióra. Önmagában sem az L-arginin sem a D-arginin nem befolyásolta a gyomornedv vagy –savszekréciót.

Aminoguanidine (100 mg/kg, s.c.), amely az indukálható nitrogén monoxid szintáz inhibitora, nem volt képes felfüggeszteni az IFN- α indukálta gyomorsav ($194 \pm 42 \mu\text{mol}/2\text{h}/\text{állat}$ v.s. $171 \pm 24 \mu\text{mol}/2\text{h}/\text{állat}$) szekréciót. Az aminoguanidine (100 mg/kg, s.c.) önmagában nem befolyásolta a gyomor szekréciós tevékenységét.

Következtetés: Az interferon-alfa gyomorszekréciót gátló és citoprotektív hatása központi idegrendszeri CRF-en és a 2-es típusú CRF receptorokon keresztül valósul meg. A gátlás kialakulásban szerepet játszik a nitrogén monoxid is, míg a prosztaglandin szintézis gátlása nem gyakorolt befolyást az IFN- α hatására. Ezek az adatok új összefüggésekre mutatnak rá az immunrendszer regulációjában szerepet játszó citokinek és a központi idegrendszeri neurotranszmitterek interakciójára.

2. A szeronegatív spondylarthritisek kialakulásában szerepet játszó genetikai jellegzetességek, a gastrointestinalis mucosa integritásának vizsgálata:

2001-ben a klinika ellátási területének szűkebb régiójában (Baranya, Tolna, Somogy megye) egy tízezer lakost felölelő reprezentatív kérdőíves felmérést készült, amely betekintést nyújt a szisztémás kötőszöveti betegségek epidemiológiai jellegzetességeibe. Ennek alapján lehetőség nyílt olyan homogén betegcsoportok kialakítására. A 2003-as évben a

felmérésben nyert adatok alapján az érintett betegek további vizsgálata és az ebből nyert eredmények rögzítése történt meg. 2004-ben a vizsgálat során felismert betegek és a klinika gondozásába már bekerült illetve folyamatosan bekerülő betegek adatait egységes szempontok szerint dolgoztuk fel. Ezek alapján a betegeket besoroltuk a fő diagnózisok alapján (Rheumatoid arthritis, Arthritis psoriatica, gyulladásoos bélbetegség asszociált arthritis, Spondylitis ankylopoetica, Reaktív arthritisek, nem differenciált spondylarthropathiák), illetve ezeken belül alcsoportokat képeztünk (HLA-B27 pozitivitás, gyulladásoos aktivitás, basistherápia igény). A 2005-ös évben a felmérésben résztvett és a klinika már gondozott betegeinek az adatait tekintettük át és rendszereztük. Megtörtént a betegregiszterek felállítása az idetartozó szérum és DNS bankkal. Öt nagy betegcsoport adatai állnak rendelkezésre: 1. Spondylarthropathiák, 2. gyulladásoos bélbetegség, 3. Sjögren szindróma, 4., Rheumatoid arthritis 5., Raynaud szindróma és szisztémás sclerosis.

A CARD15/NOD2 molekula polimorfizmusának vizsgálata Crohn betegségben és arthropathia psoriaticaban:

2004-2005 között vizsgáltuk a Crohn betegségben és arthropathia psoriaticaban szenvedő betegeknél az enterális baktérium flórával szembeni tolerancia kialakításában szerepet játszó CARD15/NOD2 intracelluláris receptor fehérjék polimorfizmusát. A CARD15/NOD2 molekula az intracelluláris patogén asszociált molekuláris mintázat felismerő receptorok közé tartozik. Ezek a receptorok szerepet játszanak a gyulladásoos folyamatokban egyrészt a citokinek és egyéb immunmodulátor fehérjék transzkripció szintjén történő szabályozásában, másrészt az immunsejtek apoptosisanak regulációjában. A kaukázusi populációban bizonyos mutációk jelenléte fokozott rizikót jelent a Crohn betegség kialakulására. Mivel a Crohn betegség és az arthropathia psoriatica egyaránt a HLA-B27 asszociált spondylarthropathiák csoportjába tartozik, vizsgáltuk mindkét betegcsoportban a leggyakoribb CARD15/NOD2

mutációk (Arg702Trp, Gly908Arg Leu, 1007fsinsC) jelenlétét.

Eredmény:

Azt találtuk, hogy a Crohn betegek 33.78 %-ában van jelen a NOD2/CARD15 mutáció a control populációban észlelt 16.23 %-hoz képest. Arthropathia psoriaticában a mutációk gyakorisága nem volt nagyobb a kontroll csoporthoz képest.

Következtetés:

A NOD2 gén Leu1007fsinsC alléljának hordozása asszociál a Crohn betegséggel, de nem mutat összefüggést az arthritis psoriatica kialakulásával. Habár a két betegség mutat immunbiológiai hasonlóságokat, etiológiájuk eltérő.

Publikáció:

Nagy Zs., Karádi O., Rumi Gy., Rumi Gy. Jr., Pár A., Mózsik Gy., Czirják L., Sütő G.: Crohn's disease is associated with polymorphism of CARD15/NOD2 gene in a Hungarian population. Ann. N. Y. Acad. Sci. 1051:45-51; 2005.

3. A kötőszöveti betegségek gasztrointesztinális érintettségének vizsgálata:

A szisztémás sclerosis gasztrointesztinális manifesztációi:

A klinikai gondozott betegek között mintegy 200 szisztémás sclerosisban szenvedő beteg van. Széles, minden gasztrointesztinális tünetet átfogó vizsgálat ilyen betegeknél még nem készült. Első lépésként a rendelkezésre álló dokumentációkat tekintettük át, és ennek alapján mértük fel, hogy a gyomor-bélrendszer érintettsége milyen mértékű ezeknél a betegeknél. A különböző tünetek előzetes, retrospektív felmérése alapján úgy tűnt, hogy a gastrointesztinális érintettség, a betegek kórtörténetében alulreprezentált, sok panasz, tünet nem kerül felismerésre, mivel csak a meglévő adatok értékelése lehetséges csak. Ezt elkerülendő, egy kérdőívet terveztünk, hogy a rutin klinikai munkában sokszor nehezen diagnosztizálható, és ezért alulreprezentált manifesztációkat (pl. széklet incontinentia) is diagnosztizáljuk.

Eredmények:

165 betegnél sikerült értékelhető adatokhoz jutni. A gyomor-bélrendszer érintettségére vonatkozó panaszok és tünetek előfordulása az alábbi gyakoriságot mutatta.

	%	Sicca tünetek	Nyelészavar	Gyomorégés	Puffadás	Székrekedés	Hasmenés	Széklet incontinentia
Retrospektív vizsgálat	lcSSc	66	42	39	33	22	19	5
	dcSSc	58	42	59	42	28	16	5
Prospektív vizsgálat		56	54	61	53	53	31	13

Következtetések:

A vizsgálatok azt mutatják, hogy a gastrointestinális tractus érintettségére vonatkozó specifikus kérdőív segítségével, bizonyos tünetek (székrekedés, fecalis incontinentia, hasmenés) jóval gyakrabban kerülnek felismerésre, mint retrospektív analízisek során. Ez felhívja a figyelmet annak szükségességére, hogy szisztémás sclerosiban a belszervi érintettséget célzottan vizsgáljuk. A kérdőív alapján kialakított alcsoportokban megkezdjük a funkcionális vizsgálatok (anorectalis manometria, defecographia, colontranzit, H2 kilégzési teszt) elvégzését, de a beteganyag érzékenysége és a vizsgálatok nehézsége miatt ezekből értékelhető eredmények még nincsenek.

Gastrointestinalis érintettség Sjögren szindrómában:

A Sjögren szindróma lassan progrediáló, gyulladós autoimmun betegség, mely elsősorban az exokrin mirigyeket érinti, a mirigydegeneráció következményeként sicca tünetegyüttes (száraz szem és száraz száj érzés) alakul ki. Primer Sjögren szindrómával állunk szemben, ha a betegség más szisztémás autoimmun betegséggel nem társul. Szekunder Sjögren

szindrómáról akkor beszélünk, ha a betegség egy másik autoimmun betegséggel együtt van jelen, és a primer Sjögren szindróma kritériumait a betegség nem elégíti ki. Overlap szindróma két autoimmun betegség egyidejű társulása, ekkor a betegség főként rheumatoid arthritis-szel, polymyositis-szel illetve a szisztémás lupus erythematosussal társul. Számos esetben nem csak glandularis, hanem extraglandularis manifesztációk is megjelennek: polyarthritissel, bőrelváltozások (leggyakrabban cutan vasculitis) veseérintettség járhat együtt a tipikus glanduláris megjelenéssel. A gasztrointesztinális megjelenési formák változatosak: xerostomia, dysphagia, dyspepsia, émelygés, atrophias gastritis, nyombélfekély, primer biliaris cirrhosis, csökkent pancreas emésztőnedv termelés látható a betegeknél.

Eredmények:

79 primer Sjögren- szindrómában szenvedő beteg adatai kerültek feldolgozásra. A primer esetek száma 64 (81%) volt, és 100%-ban nők alkották ezt a csoportot. Az átlagéletkor a diagnózis megszületésének idején 48 év volt. A májfunkciós tesztek közül hepatocelluláris károsodást jelző GOT/GPT-meghatározás 59 betegnél történt, 9 esetben (14%) tapasztaltunk emelkedett transzamináz értékeket. A cholestatikus enzimek meghatározásakor emelkedett GGT értéket 51 betegből 3-nál (6%), emelkedett ALP-szintet 43-ból mindössze 1-nél (2%) találtunk.

Vizsgáltuk a különböző autoantitesteket, összehasonlítva az emelkedett és a normál májenzim értékekkel rendelkező csoportokat. A 9 emelkedett transzamináz értékekkel rendelkező betegből 5-nél (8%) fordult elő autoimmun májérintettségre jellemző antimitokondriális (AMA) vagy símaizom ellenes (SMA) antitest pozitivitása. 1 esetben (2%) az AMA, 4 esetben (6%) az SMA bizonyult pozitívnek. A két antitest egyszerre, egy betegben nem fordult elő.

Megfigyeltük, hogy a szisztémás lupus erythematosusban gyakori dsDNA ellenes antitestek szignifikánsan magasabb arányban (44% vs 25%) fordultak elő az emelkedett GOT/GPT-vel

rendelkező csoportban, ezeknél a betegeknél a betegség korábban jelent meg, és extraglanduláris manifesztációként a polyarthrit is gyakoribb volt.

Következtetések:

Primer Sjögren szindrómában a méjérintettségre jellemző enzimeltérések a beteget ötödénél észlelhető. Immunszerológiai vizsgálattal autoimmun hepatitisre és primer biliaris cirrhosisra jellemző eltéréseket találtunk. Ezeknél a betegeknél a betegség fiatalabb életkorban jelentkezett és gyakoribb extraglanduláris szövődményként polyarthrit is volt jelen.

Közlemények:

Irodalomjegyzék 2004-2008:

1. **Sütő G.**, Varjú C., Czirják L.: A szisztémás autoimmun betegségek klinikai jellemzői és követésük gyakorlati vonatkozásai. Háziiorvosi Továbbképző Szemle 9:7-12, 2004.
2. Sütő G., Lövei Cs., Czirják L.: A szeronegatív spondylarthritisek klinikai megjelenési formái. Medicus Anonymus 2004 Február különszám: 15-17, 2004.
3. Lövei Cs., Sütő G.: Nehézségek az arthritis psoriatica diagnózisa és kezelése során. Medicus Anonymus 2004 Február különszám: 17-19, 2004.
4. Nagy Zs., Karádi O., Rumi Gy., Rumi Gy. Jr., Pár A., Mózsik Gy., Czirják L., Sütő G.: Crohn's disease is associated with polymorphism of CARD15/NOD2 gene in a Hungarian population. Ann. N. Y. Acad. Sci. 1051:45-51; 2005.
5. Kiss CG, Lövei C, Sütő G, Varjú C, Nagy Z, Füzesi Zs, Illés T and Czirják L. Prevalence of Rheumatoid Arthritis in a South-Transdanubian Region of Hungary Based on a Representative Survey of 10,000 Inhabitants. J. Rheumatol 32:1688-1690, 2005.
6. Czirják L, Kiss CG, Lövei C, Sütő G, Varjú C, Füzesi Zs, Illés T and Nagy Z. Survey of Raynaud's phenomenon and systemic sclerosis based on a representative study on 10000 South-Transdanubian Hungarian Inhabitants. Clin. Exp. Rheumatol. 23:801-8, 2005.

7. **Sütő G.**, Kiss Cs., Nagy Z., Lövei Cs., Varjú C., Czirják L.: A Sjögren-szindróma, a rheumatoid arthritis, a Raynaud szindróma és a szisztémás sclerosis prevalenciája 10.000 főt érintő felmérésben. *Allergológia és Klinikai Immunológia*. 8: 82, 2005.
8. **Sütő G.**, Kiss Cs., Lövei Cs., Nagy Zs., Nagy Z., Varjú C., Czirják L.: A CARD15/NOD2 gén három mutációjának vizsgálata arthritis psoriaticaban. *Magyar Reumatológia* 46:147, 2005.
9. **Sütő, G.**, Sztanu, K., Kozma, V., Czirják, L.: Prospective evaluation of gastrointestinal symptoms in systemic sclerosis (SSc). *Z. Gastroenterol* 44:A119, 2006.
10. **Sütő G.**, Czirják L.: A MALT szerepe az autoimmun és allergiás megbetegedésekben. *Allergológia és Klinikai Immunológia*. nyomtatásban.

Folyamatban lévő közlemények:

11. Czimmer J., Király Á., Czirják L., **Sütő G.**: Interferon-alpha decreases gastric secretion through central nervous system CRF.
12. Czimmer J., Czirják L., Király Á., **Sütő G.**: Nitrogen monoxide mediates the inhibition of gastric secretion by central interferon-alpha in rats.
13. Sütő G., Kiss Cs., Kumánovics G., Lövei Cs., Nagy Z., Czirják L.: Prevalence of Sjögren's syndrome in a 10.000 population in Hungary
14. Sütő G., Kiss Cs., Kumánovics G., Lövei Cs., Nagy Z., Czirják L.: Clinical characteristics of primary Sjögren's syndrome.
15. Sütő G., Kiss Cs., Kumánovics G., Lövei Cs., Nagy Z., Czirják L.: Liver involvement in patients suffering from primary Sjögren's syndrome.
16. Sütő G., Kiss Cs., Kumánovics G., Lövei Cs., Nagy Z., Czirják L.: Gastrointestinal manifestations of systemic sclerosis.

Pécs, 2008. február 28.

dr. Sütő Gábor