

Klinikai - immunológiai vizsgálatok szisztémás autoimmun kórképekben

Czirják László

Klinikai-epidemiológiai vizsgálatok

A régióban (Baranya, Tolna, Somogy megye) egy tízezer lakost felölelő reprezentatív felmérést készítettünk, a felnőtt lakosság életminőségét, mozgásszervi állapotát és az egyes mozgásszervi betegségek gyakoriságát vizsgáltuk az Orthopedia Klinikával és a Fact Intézettel közösen. A gyulladáscsökkentő izületi megbetegedésekre illetve szisztémás autoimmun betegségekre utaló tünetek fennállására (Raynaud jelenség, arthritis, xerophthalmia, stb.) is részletesen rákérdeztünk. A felmérést tízezer dél-dunántúli régióban élő 14 - 65 év közötti személyen végeztük el. A 2001. évi népszámlálás alapján a régió lakossága 995 ezer fő, ami a teljes magyar lakosság 9,8%-ának felel meg. A rétegminta reprezentatív volt a dél-dunántúli régió lakosságának demográfiai és szociális tulajdonságaira, beleértve kor-, és nemimegoszlást, illetve a lakóhely urbanizáltsági fokát (tanya, falu vagy város).

A kérdőíves felmérés során kapott igen hasznos adatok nagy részét már könyv formájában megjelentettük (1,2,3).

A kérdőíves vizsgálat során azonosított kötőszöveti betegségekre gyanús betegek klinikai vizsgálatát befejeztük, több mint 500 beteget vizsgáltunk meg klinikánkon. Ennek eredményeként

-a **rheumatoid arthritis** hazai prevalenciájáról készült közlemény megjelent (4), populációs alapú vizsgálatként elsőként hazánkban..

Saját vizsgálatunk alapján az RA prevalenciája a dél-dunántúli régióban, Magyarországon, a 14-65 éves kor között 0.37% (95 % fiducia intervallum 0.26 – 0.51), 0.23% (95% fiducia intervallum 0.15 – 0.35) férfiaknál és 0.48 % (95% fiducia intervallum 0.35 – 0.64) nőknél. Figyelembe véve a dél-dunántúli lakosság korosztályos megoszlását és az irodalmi adatokat, az RA becsült prevalenciája a teljes lakosságra nézve sem haladja meg a 0,5 %-t. A kapott eredmények megegyeznek a legújabb Európában készült felmérések eredményeivel.

-a **Raynaud jelenség** és **systemás sclerosis** prevalenciájáról elkészült közlemény megjelent (5). Ez az első ilyen irányú, közép-európai, kiterjedt, populációs alapú prevalencia vizsgálat.

Ezen vizsgálat alapján hazánkban a Raynaud szindróma fenti kérdőíves módszerrel vizsgált tünetei az alábbi előfordulási gyakoriságokkal jellemezhetőek. A kezujjak hideg

hatására történő elszíneződését a válaszadók 16,5%-a észlelte már. A kezujjak hideg hatására történő fájdalmassá válása a válaszadók 20,7%-ának, a kezujjak zsibbadása pedig 22,5%-ának panasza. E három tünet együttes előfordulása a válaszadók majd 10%-át érinti (9,6%), de a két panasz együtt járása is 9,3%-os gyakoriságú.

A kérdőíves felmérést klinikai utánvizsgálat követte. Több száz eset behívásával és klinikai vizsgálatával az igazolódott, hogy a a Raynaud jelenség prevalenciája hazánkban 6% körüli (578.9/10 000), a súlyos, hideghatásra könnyen provokálható esetek aránya pedig az 1%-os értékhez közelít (87.6/10 000).

Az előbbieken már részletezett hazai vizsgálatunkban, klinikailag súlyosnak tekinthető Raynaud szindrómás esetek között 17.2%-ban SSc volt igazolható, vagy a kórképre jellemző anticentromer antitest pozitivitás, illetve a sclerodermára jellemző capillarmikroszkópos eltéréseket voltak igazolhatók. Ezen esetekben tehát vagy manifeszt szisztémás sclerosisról vagy a kórkép valószínű előfázisáról beszélhetünk. Tágabb értelemben tehát a scleroderma családba tartozó esetek („klasszikus” betegek, valamint azok, akiknek Raynaud szindrómája és anticentromer antitest pozitivitása vagy sclerodermára jellemző capillarmicroscopos eltérései vannak) prevalenciája 146.6/100 000-nak bizonyult.

Provokációs tényezők szerepének vizsgálata szisztémás autoimmun kórképekben

A **microchimérismus** vizsgálatára a PCR módszer beállítása megtörtént, elkezdtük a vizsgálatokat annak tisztázása céljából, hogy a microchimérismus kialakulásának van-e jelentősége azon Raynaud szindrómás esetekben, ahol korai sclerodermára gyanús elváltozások (anticentromer antitest pozitivitás, capillarmicroscopos eltérések) észlelhetők. A vizsgálat a mi kezünkben klasszikus sclerodermás esetekben is a kimutathatóság határán van, ezért a korai esetek vizsgálata esetén sem sikerült reprodukálható eredményeket nyernünk.

Az **indukált köpet** vizsgálat standardizálásával kapcsolatosan továbbra is methodikai problémáink vannak. A vizsgálat reprodukálhatósága nem megfelelő, az egészséges kontrollok között sem. Mivel a módszer standardizálása problematikus, más vizsgálatok bevezetésével próbálkoztunk a pulmonális folyamat aktivitásának és súlyosságának kimutatására. Bizonyos szérum markerek (**surfactans D** és **KL-6**) keresztmetszeti vizsgálatunk során jól használható markernek bizonyultak a pulmonalis fibrosis megítélésére szisztémás sclerosishoz és gyulladáshoz társuló pulmonalis fibrosis esetén (26). A beteg követéses vizsgálataink is biztató eredményeket mutatnak, az egyévi követés során kapott eredményeik összefoglalása most folyik.

Követéses klinikai-epidemiológiai vizsgálatok, aktivitási markerek

Systemás sclerosisban egy a gyulladásos markereket vizsgáló munkánkban kimutattuk, hogy az akut fázis reakció jelenléte illetve az emelkedett collagen aminoterminalis peptid szint rossz prognosztikus markernek számít (7).

Most értékeljük egy 131 beteget felölellő követéses vizsgálatunk egyéves értékeit. A vizsgálat célja részben az európai scleroderma aktivitási kritériumok validálása, és ha lehetséges egy új aktivitási kritériumrendszer kidolgozása, újabb immunológiai, vascularis illetve fibrosist jelző markerek használatával. A validálási procedúrát elkezdtük. Az egyéves adatok biztatóak. A kapott adatok faktor analízissel végzett előzetes értékelése alapján az látszik, hogy a bőrfolyamat kiterjedése, és a belsőszervi tünetek progressziójának vizsgálata mellett, harmadik tényezőként, az immunológiai-gyulladásos, a vascularis és a fibrosisra utaló collagen anyagcsere markerek együttes értékelése lehet egy jövőbeni új aktivitási kritériumrendszer alapja. Emellett ugyanebben a vizsgálatban egy a bőrfolyamat kiterjedésé-aktivitását vizsgáló beteg-önkitöltős kérdőívet készítettünk, és validáltunk. Ez a folyamat sikeresnek bizonyult, az anyagból készült absztraktot az EULAR néhány hónap múlva következő kongresszusára benyújtottuk.

További klinikai vizsgálataink is folynak, részben nemzetközi kooperáció keretében (8-22). Nemzetközi együttműködés keretében részt vettünk a scleroderma prognózisát vizsgáló munkákban (12,13). Saját gondozott betegeink esetében részletesen elemeztük az általunk gondozott 366 SSc-s beteg hosszútávú prognosztikus markereit. Kimutattuk, hogy a paraneoplasiás szindróma keretében jelentkező megbetegedés, valamint a vasculáris malformációval járó, un. „görögdinnye gyomor” kialakulása kedvezőtlen túlélési tényezőnek számít (15). A felső végtag funkcióját vizsgáló DASH kérdőívet magyar nyelven validáltuk, és elsőként használtuk fel a szisztémás sclerosisos betegek dizabilitásának vizsgálatára (23). A betegek dizabilitását vizsgáló scleroderma HAQ kérdőív magyar validálása szintén megtörtént (24). A rizikó tényezők és életminőség kérdéseiben rheumatoid arthritiben is több kooperációs munkát befejeztünk (17,22,25).

A gyulladásos myopathiákkal kapcsolatos követéses klinikai vizsgálatunk kimutatta, hogy a malignus betegséggel szövődő myositis jár igen kedvezőtlen prognózissal. A tüdőérintettség a szakirodalomban közölt adatokkal megegyezően szoros összefüggést mutatott az anti-szintetáz antitestek és ezen belül is főleg az anti-Jo-1 antitest jelenlétével a szérumban, de az aktív kezelés miatt ma már nem járt kedvezőtlen túléléssel. Eredményeink publikálása folyamatban van.

Összefoglalva:

A populációs alapú vizsgálatainkat lezártuk, és a szisztémás sclerosis, Raynaud jelenség illetve rheumatoid arthritis prevalencia értékeit publikáltuk.

A mikrochimérizmus vizsgálataink nem zárultak interpretálható eredményekkel. Megjegyzendő, hogy más nemzetközi munkacsoportoknak is problémát okozott a kimutathatósági határon levő vizsgálat reprodukálható elvégzése.

Az indukált köpet vizsgálat nem bizonyult reprodukálhatónak. Más, alternatív módszert (surfactans D, KL-6) használunk a tüdőmanifesztáció vizsgálatára illetve követésére. Alapmunkánkat közlésre elfogadták, követéses vizsgálatunk publikálása folyamatban van.

A hosszútávú követéses vizsgálataink eredményeit szisztémás sclerosisban publikáltuk, kimutattuk, hogy rossz prognózissal jár a papaneopláziás szindróma formájában jelentkező systemás sclerosis. Emellett kidolgoztunk és validáltunk egy a bőrfolyamat aktivitását mérő beteg önkitöltő kérdőívet. Az aktivitás vizsgálatához szükséges kérdőíveket (scleroderma-HAQ, DASH) magyar nyelven validáltuk. Az európai scleroderma aktivitási kritériumok validálása és egy új aktivitási kritériumrendszer kialakítása folyamatban van, már rendelkezésre áll egy igen nagyszámú betegből álló egyéves követéses vizsgálat adatsora (1. sz. melléklet).

Gyulladásos izombetegségekben a prógnózist vizsgáló munkánat szintén lezártuk.

Közlemények

1. Füzesi Zs et al. Fact Intézet Pécs 2004
2. Illés T et al. Fact Intézet Pécs 2004
3. Czirják L et al. Fact Intézet Pécs 2004
4. Kiss CG et al. J Rheumatol 2005; 32: 1688
5. Czirják L et al. Clin Exp Rheumatol 2005; 23:801
6. Czirják L et al. Curr Rheum Rev 2006; 2: 369
7. Nagy Z Czirják L. Clin Exp Rheumatol 2005; 23: 165
8. Szamosi Sz et al Ann Ny Acad Sci 2005; 1051: 229
9. Czömpöly T et al. Mol Immunol 2006; 43:1761
10. Biró E et al. Clin Rheumatol 2006; 25: 240
11. Allanore Y et al. Ann Rheum Dis. 2007; 66: 257
12. Gazi H et al. J Rheumatol. 2007; 34: 501
13. Walker UA et al. Ann Rheum Dis 2007 Feb 1
14. Czirják L et al. Rheum Dis 2008; 67: 59-63.
15. Czirják L et al. Ann Rheum Dis 2007 May 22
16. Jakab L et al. Clin Immunol 2007; 125: 235-236.
17. Faragó B et al. Clin Exp Rheumatol 2007; 25: 523-528.
18. Szücs G et al. Rheumatology 2007, 46: 989-993.

19. Szabó Á et al. Arthritis Rheum 2007; 58: 292-301.
20. Rozman B et al. Ann Rheum Dis 2007; Dec 6.
21. Péntek M et al. J Rheumatol 2007; 34: 1437.
22. Faragó B et al. Ann Rheum Dis 2008; 67: 248-250.
23. Varjú C et al. Clin Exp Rheumatol (accepted).
24. Nagy Z et al. Magyar Reumatol 2007; 48: 208-218.
25. Brodszky V Czirják L, et al. Magyar Reumatol 2007; 48: 42-51.
26. Kumánovics G et al. Clin Exp Rheumatol (accepted).

1. sz. melléklet

Az EULAR ezévi kongresszusára benyújtott abstract:

Establishment and partial validation of a patient skin self assessment questionnaire in systemic sclerosis

Zoltán Nagy¹, Zsófia Bálint, Helka Farkas, Judit Radics, Gábor Kumánovics, Tünde Minier, Cecilia Varjú, László Czirájk

Department of Immunology and Rheumatology, Medical Faculty, University of Pécs, Pécs, Hungary; ¹Department of Computer Science, Faculty of Informatics, University of Debrecen, Debrecen, Hungary

Background: Modified Rodnan's skin score (MRSS) is the 'gold standard' for the evaluation of skin thickening in systemic sclerosis (SSc). Introduction of another parallel method for the investigation of skin thickening would substantially improve the reliability of skin thickness evaluation. A simple and feasible method for the evaluation of late stage skin changes is also lacking.

Objectives: To construct and validate a patient self assessment questionnaire testing whether patients can provide valid information about their skin thickness, and also about their skin tethering and thinness.

Methods: A questionnaire was constructed about skin thickness, tethering, and thinness. 17 body areas identical to those investigated in MRSS scored and summed, plus one concerning overall thickening, tethering and thinning were evaluated on a scale of 0-3 by 131 consecutive SSc patients. 123 underwent a re-investigation 12 months later (3 were lost to follow-up, 5 died). The OMERACT filter was used to estimate the validity. Additional instruments (sHAQ-DI, European Disease Activity Score, modified California tethering score) were used in evaluating construct validity.

Results: The mean disease duration was 8.6 ± 7.5 years for the 90 lcSSc and 7.0 ± 6.3 years for 41 dcSSc patients.

The *skin thickness domain* results follow: *Truth.* The questions were found 100% understandable. MRSS correlated with the sum of reported regional thickness score ($\rho=0.435$, $p<0.001$) and overall thickness score ($\rho=0.332$, $p<0.001$). Principal component analysis sorted MRSS and patient self scores into the same factor. *Discrimination.* Difference was found between lcSSc and dcSSc patients regarding the sum of reported regional thickness scores ($p<0.05$). Comparing the baseline and one year follow-up data, sensitivity to change could not be validated, probably due to the low mean MRSS of the patients. Test-retest reliability was good by intraclass correlation coefficient evaluation (0.500 to 0.607). *Feasibility.* Filling out time was 8-10 minutes, with no missing answers found.

Skin tethering domain was excluded from further evaluation because reported tethering items correlated to both the MRSS, modified California tethering score and patient reported thickness scores.

With regard to the *skin thinness domain*, the principal component analysis showed that the patient reported values were sorted into a factor distinct from both MRSS and reported thickening/tethering scores. One year follow-up investigation showed similar results to the baseline data in all the 3 domains.

Conclusions: We validated the skin thickness domain of the questionnaire except the sensitivity to change domain. Because of the low mean MRSS of patients in this current investigation, we think that it would be worthwhile to repeat the procedure in a cohort of patients with more cases having extensive skin involvement. Furthermore, the skin thinness domain appears to be an independent variable, and therefore merits further investigation.