

**A RAYNAUD SYNDROMA ÉS A SYSTEMÁS SCLEROSIS KLINIKAI –
EPIDEMIOLOGIAI JELLEMZŐI**

Dr. Nagy Zoltán

Pécsi Tudományegyetem Általános Orvostudományi Kar
Immunológiai és Reumatológiai Klinika

PhD Tézisek

Doktori Iskola vezetője: Dr. Szolcsányi János

Programvezető: Dr. Czirják László

Doktori Iskola: Elméleti Orvostudományok

B-372 A polysystemás autoimmun kórképek immunológiai
és klinikai vonatkozásai

Pécs, 2004.

BEVEZETÉS

A systemás autoimmun kórképek elég gyakran Raynaud jelenséggel kezdődnek, és a többi szervi érintettség a kórlefolrás során később jelentkezik. A Raynaud syndroma és a systemás sclerosis prevalencia adatainak becslése képezte témám egy részét. Emellett a systemás sclerosis klinikai-epidemiológiai jellemzőinek keresésével foglalkoztam, a betegek követése során gyűjtött adatok felhasználásával a túlélést befolyásoló tényezőket kerestük.

1. Raynaud syndroma

A Raynaud jelenség lényege epizódikus, szimmetrikus acralis vasospasmus, melynek során elfehéredés, cyanosis és hyperaemia jelentkezik. Rendszerint hideg vagy érzelmi stressz hatására váltható ki. A primaer Raynaud syndroma meghatározása mellett lényeges a különböző kórképek fennállásának tisztázása, melyek Raynaud syndromát okozhatnak.

A definitív systemás autoimmun kórképek tüneteként gyakran észlelhetünk secundaer Raynaud jelenséget. Ezen betegek elkülönítése az ismert alapbetegség esetén sok esetben nem okoz gondot. Amikor systemás autoimmun kórképekre jellemző eltérést is megtalálhatunk a betegnél a Raynaud jelenség mellett, bár definitív systemás autoimmun kórkép nem áll fenn, szintén secundaer Raynaud syndromának tekintjük.

A systemás autoimmun kórképek egy része elég gyakran Raynaud jelenséggel kezdődik, és a kórképre jellemző többi szervi érintettség a kórlefolrás során később jelentkezik. A kapillármikroszkópos vizsgálat mellett immunserológiai vizsgálatok közül antinuclearis antitest vizsgálat segít systemás autoimmun kórkép fennállásának diagnózisában.

2. Kapillármikroszkópia

A kapillármikroszkóp egy olyan fénymikroszkóp, amely segítségével az odavetülő halogen vagy higanygőz fényforrás mellett a bőr kapillárisrendszere láthatóvá válik. Az ujjakon a körömágy széli részén találunk olyan kapillárisurkokat, melyek a bőrfelszínnel párhuzamosan haladnak.

A vizsgálattal a primær Raynaud syndromás betegekben rendszerint nem észlelünk kapilláris morfológiai eltéréseket, a scleroderma család kórképeiben (SSc, MCTD, myositis) gyakran észlelhetünk megváltozott kapilláris rajzolatot. Systemás sclerosisban kapillármikroszkóppal jelentősen megnagyobbodott óriáskapillárisok, illetve kapillárisok hiányát mutató avascularis területek láthatók.

3. A Raynaud syndroma és a systemás sclerosis epidemiológiai jellemzői

Egyes szűkebb populáció körében végzett felmérésekben a Raynaud jelenség prevalenciáját 0,11-1,38/10 000-nek találták. Átlagos populációban, véletlenszerűen kiválasztott egyének körében végzett adatgyűjtésen alapuló tanulmányokban 300-2010/10 000 volt a Raynaud jelenség prevalenciája.

Systemás sclerosisban a kórházi nyilvántartásokon alapuló feldolgozásokban a prevalencia 0,04-2,8/10 000-nek bizonyult. Populációs alapú véletlenszerű mintavételezés alapján jelentősen magasabb értéket találtak: 3,5-11,2/10 000 felnőtt lakos prevalenciát.

Túlélési adatok elemzése során systemás sclerosisban egyváltozós elemzésekben a diffúz bőrfolyamat jelenléte, a belső szervi érintettségek, mint a szív, vese, tüdő és a gastrointestinalis tractus, a rosszabb prognózis tényezőinek

bizonyultak. A kiterjedtebb bőrfolyamat súlyosabb belső szervi érintettséggel jár együtt, szintén rossz prognózist jelent.

Sokváltozós Cox féle elemzés segítségével, az idősebb életkor, a vese érintettség, a súlyos tüdő érintettség, a jobb szívfél elégtelenség klinikai jelei, a diffúz bőrfolyamat, a bőrfolyamat kiterjedtsége voltak a kedvezőtlen prognosztikai faktorok. Ezen kívül a proximális izomgyengeség, az anaemia és a csökkent serum fehérje szint szintén független prognosztikai tényezőnek bizonyultak.

Systemás sclerosisban a betegség aktivitásának definiálása nehéz, összetett probléma. A betegség aktivitását jelző lehetséges laboratóriumi paraméterek közül a gyulladásos és akut fázis markereket (Westergreen, CRP, haptoglobin, IL-6), a gyulladásos aktivitás markereit (sIL-2, sCD30, neopterin szint, stb.), a collagen metabolizmus paramétereit (aminoterminalis III típusú procollagen peptid) és az endothel sejt aktivációs markereket (ACE, vWViliag) vizsgálták.

CÉLKITÚZÉSEK

1. Raynaud jelenség illetve a systemás sclerosis epidemiológiai jellemzői

Meg kívántuk állapítani a magyar dél-dunántúli populációban egy reprezentatív epidemiológiai felmérés során a Raynaud jelenség és a systemás sclerosis előfordulási gyakoriságát. Nagy számú beteg felmérése során az általunk meghatározott kérdésekkel kiemelhetők-e a Raynaud syndromás betegek, valamint a scleroderma csoportba tartozó systemás autoimmun beteg „jelölt” egyének.

2. Túlélést befolyásoló tényezők systemás sclerosisban

Vizsgálni kívántuk egy adott protokoll szerint gondozott systemás sclerosisos betegek követése során egyváltozós statisztikai módszerrel a túlélést befolyásoló

klinikai tényezőket. Milyen belsőszervi tünetek jellemeznék rossz prognózist egyváltozós módszerrel, illetve sokváltozós statisztikai módszerek segítségével.

3. Gyulladásos, illetve fokozott fibrosist jelző markerek határa a túlélésre

Célunk volt gyulladásos, illetve fokozott fibrosist jelző markereknek mint a systemás sclerosis prognosztikai tényezőinek a keresése. Ennek vizsgálata céljából a gyulladást, akut fázis reakciót jelző értékeknek, az immunrendszer aktivációját mutató laboratóriumi eltérésnek, a fokozott fibrózist jelző collagen metabolizmus paraméterének, az endothel sejt aktivációs markerének a túlélésre gyakorolt hatását elemeztük.

4. Speciális alcsoportok kialakítása Raynaud syndromában és systemás sclerosisban

Milyen speciális alcsoportok alakíthatók ki Raynaud syndromában és systemás sclerosisban, amelyeknek sajátos klinikai jellemzői vannak?

Észlelhetők-e systemás autoimmun kórképek a Raynaud jelenség miatt vizsgált betegeinken? Nagy számú kapillármikroszkópos vizsgálat elvégzésével található-e primaer Raynaud jelenség és kötőszöveti betegségek (NDC, SSc, PM/DM, SLE, RA) diagnosztikájában felhasználható jellegzetes kapillármikroszkópos eltérések? Kialakíthatók-e klinikai szempontból különböző követést igénylő alcsoportok Raynaud syndromás betegeken illetve systemás sclerosisos betegeken belül?

MÓDSZEREK

1. Dél-dunántúli reprezentatív epidemiológiai vizsgálatunk alapján a Raynaud syndroma és a systemás sclerosis prevalenciájának meghatározása

A Raynaud syndroma prevalenciájának meghatározása egy 10000 lakost érintő nagy dél-dunántúli epidemiológiai felmérés keretében történt. A vizsgálat demográfiai és szociológiai szempontból egyaránt reprezentatív mintán történő, populáció alapú felmérés volt.

A Raynaud syndromára vonatkozó hideg hatásra jelentkező kézujj elszíneződést, vagy a kézujj fájdalmat, vagy kézujj zsibbadást jelző egyének körében klinikai utánvizsgálat történt. Ennek alapján a Raynaud syndroma, illetve a systemás sclerosis fennállását meghatároztuk, majd statisztikai becslés történt a prevalencia adatok meghatározására.

2. A klinikai vizsgálatokban részt vevő betegek

A systemás sclerosisos betegek kivizsgálása és gondozása munkacsoportunk által azonos kritériumok szerint történt a DOTE III. sz. Belgyógyászati Klinikán 1995-ig. Az Amerikai Reuma Társaság (ACR) kritériumainak minden betegünk megfelelt, de voltak ACR kritériumokat nem teljesítő sclerodermás (CREST syndromás) betegeink is. Az egyes belsőszerei tünetek kimutatását rögzített protokoll alapján végeztük.

1995-től az előzőekkel azonos szakmai elvek szerint történt munkacsoportunk által új betegek kivizsgálása és gondozásba vétele a POTE II. Belgyógyászati Klinika Immunológiai Osztályán, majd a PTE ÁOK OEC Immunológiai és Reumatológiai Klinikáján.

3. Kapillármikroszkópia

A kapillármikroszkópos vizsgálati módszert klinikánkon reprodukálható módon beállítottuk. A kapillármikroszkópos vizsgálatok során a kapilláris hurkok tágassága és eloszlása szerint H. Maricq által kialakított szemikvantitativ klasszifikációt alkalmaztuk az észlelt kapilláris morfológiai eltérések összefoglaló értékelésére.

4. Statisztikai módszerek

Az egyváltozós túlélési feldolgozásokat a Kaplan-Meier féle túlélési görbe készítésével és logrank statisztikai próbával végeztük.

A Cox féle többváltozós regresszióval a változók hatásának vizsgálata egyszerre történik, figyelembe veszi a változók egymásra gyakorolt hatását. Az elemzés egyik változata lehetővé teszi egy vizsgált paraméter értékének a megváltozását a követés során attól függően, hogy pl. egy szervi érintettség, tünet megjelenik-e. A Cox regressziós elemzésnek a lépésenkénti válogatás (stepwise) formája a leginkább prediktív változók csoportját válogatja ki.

EREDMÉNYEK

1. Adatainak alapján a Raynaud syndroma prevalenciája 578,9/10 000 lakos, a klinikai szempontból súlyos Raynaud syndroma prevelenciája 87,7/10 000 lakos. Systemás sclerosist tekintve 9,1/10 000 lakos prevalencia értéket kaptunk. A két, súlyos Raynaud syndroma fennállására utaló kérdés (hűtőszekrény fagyasztó részébe nyúlva a kezujjakon jelentkező színváltozás és a kezujjakon korábban megjelenő sebek) segítségével kialakított súlyos Raynaud syndroma alcsoport jobban kiemelte a systemás autoimmun beteg jelölteket a Raynaud syndromás betegek között.

2. A DOTE III. sz. Belgyógyászati Klinika Immunológiai Szakrendelése által gondozott, 1982-től 1992-ig követett 118 systemás sclerosisos beteg halálozási adatait dolgoztuk fel egyváltozós túlélési vizsgálatban. A bőrtünetek, mint a teleangiectasia, a kezujjak bőrének kezdeti oedemás fázisa, a subcutan calcinosis a túlélést nem befolyásolták. Rossz prognózist jelentett a cardialis, pulmonalis, és renalis érintettség, a diffúz bőrfolyamat jelenléte, a nyelvcső manifestatio, a gyorsult We érték, anaemia, kezujj contracturák jelenléte. Az anamnézisben szereplő szerves oldószer expositio és az anti-centromer antitest jelenléte kedvező prognosztikai tényező volt.

3. A DOTE III. sz. Belgyógyászati Klinikán 1984 és 1993 között gondozott 171 systemás sclerosisos beteg halálozási adatait dolgoztuk fel Kaplan-Meier görbék elemzése, valamint sokváltozós Cox-féle regressziós elemzés segítségével. A kumulatív 5 éves túlélés 82,9%, a 10 éves 70,4% volt. A diffúz cutan systemás sclerosisos betegek esetében 49,5% (33%), a limitált cutan systemás sclerosisos betegek esetében 93,6% (82,5%) volt az 5 és 10 éves túlélés. Kaplan-Meier görbék elemzésével kedvezőtlen prognosztikus tényezőnek bizonyult a kéz deformitás jelenléte, anaemia, gyorsult We érték, diffúz cutan systemás sclerosis, valamint a belszervi érintettségek közül a cardialis, pericardialis, pulmonalis és vese érintettség, idős korban történő betegség kezdet.

Sokváltozós Cox féle regressziós elemzés segítségével a diffúz scleroderma, pericarditis, scleroderma renalis crisis, pangásos szívelégtelenség és anaemia kedvezőtlen prognosztikus tényezőnek bizonyultak. Az egyes klinikai paraméterek kórlefolyás során történő megjelenését is figyelembe véve a regressziós elemzésben, kedvezőtlen prognosztikus tényezőnek mutatkozott a későbbi életkor a betegség kezdetekor, a scleroderma renalis crisis, a bőr pigmentációs eltérések, a

pangásos szívelégtelenség, az anaemia, és a légzési elégtelenség megjelenése. A stepwise válogatással végezve a regresszió számítást, a követés kezdetekor észlelt pangásos szívelégtelenség, scleroderma renalis crisiis, diffúz scleroderma, gyorsult We érték, pericarditis, nyelőcső strictura volt kedvezőtlen prognosztikai tényező. A leginkább prediktív változók csoportját kiválasztva időfüggő változók felhasználásával a lépésenkénti beválogatás módszerével a pangásos szívelégtelenség, a légzési elégtelenség, a vese érintettség megjelenése, a diffúz scleroderma, az anaemia és a súlyos tüdőfolyamat megjelenése jelentett rossz prognosztikai tényezőt.

4. A gyulladást, akut fázis reakciót jelző értékek közül a We, CRP érték, az immunrendszer aktivációját mutató laboratóriumi eltérések közül a serum solubilis Interleukin-2 receptor és a solubilis CD30 szintnek, a fokozott fibrózist jelző emelkedett collagen C aminoterminalis peptid szintnek, az endothel sejt aktivációs markere az angiotensin convertáz enzim szintnek a túlélésre gyakorolt hatását vizsgáltuk a POTE II. Belklinika Immunológiai Osztályán gondozott 80 systemás sclerosisos beteg követéses adatainak felhasználásával. Az általunk vizsgált laboratóriumi aktivitási paraméterek közül az emelkedett CRP érték és az emelkedett collagen C aminoterminalis peptid szint rossz prognózist jelentett. Sokváltozós Cox elemzés segítségével független prognosztikai faktorokat próbáltunk azonosítani, az emelkedett collagen C aminoterminalis peptid érték és a diffúz cutan systemás sclerosis bizonyult független prognosztikai tényezőnek.

5. A DOTE III. sz. Belgyógyászati Klinikán gondozott 114 systemás sclerosisos beteg követése alapján a 60 éves kor feletti betegség kezdet (9 beteg) esetében 7 betegnél szervi elégtelenséghez (cardialis, pulmonaris, renalis) vezető gyorsan progrediáló systemás sclerosist észleltünk. Ezzel szemben a 60 év alatti betegség kezdet (105 beteg) esetében kevesebb volt a diffúz cutan systemás sclerosis,

gyakoribb volt a teleangiectasia, secundaer Sjögren syndroma, myositis és az anamnesztikus vegyszer expozíció.

6. A DOTE III. sz. Belgyógyászati Klinikán gondozott 118 systemás sclerosis beteg túlélési adatainak feldolgozása során az anamnesisben szereplő szerves oldószer expositio kedvező prognózist jelentett. Mindegyik túlélési elemzésünkben a diffúz cutan systemás sclerosisos betegek rosszabb túlélését észleltük a limitált cutan systemás sclerosisos betegekéhez képest.

7. 447 betegünk vizsgálata alapján a systemás sclerosisra jellemző kapillármikroszkópos eltéréseket megtaláltuk primaer Raynaud syndromás beteginkben, valamint az irodalmi adatokhoz hasonló arányban a kötőszöveti megbetegedésben szenvedő betegeinkben is.

MEGBESZÉLÉS

Munkánk fő célja a Raynaud syndroma és a systemás sclerosis klinikai epidemiológiai adatainak leírása volt, különösen a systemás sclerosisos betegek túlélését befolyásoló prognosztikai tényezők meghatározása volt.

Munkánk során meghatároztuk a dél-dunántúli populációban a Raynaud syndroma és a systemás sclerosis becsült prevalenciáját. A Raynaud syndroma prevalenciája 578,9/10 000 lakos, a klinikailag "súlyos" Raynaud syndroma prevalenciája 87,7/10 000 lakos volt. A systemás sclerosis prevalenciája vizsgálatunkban 9,1/10 000 lakosnak bizonyult, mely hasonló volt a világ más részein végzett hasonló típusú prevalencia becslés eredményeihez.

A systemás sclerosisos betegek túlélését meghatározó klinikai és laboratóriumi tényezőket nagyszámú beteg rendszeresen regisztrált klinikai adatainak a feldolgozásával határoztuk meg. A belszervi érintettségen (cardialis

renalis, pulmonalis érintettség) kívül rossz prognosztikai tényezőnek számított a diffúz cutan systemás sclerosis jelenléte, a pericarditis, anaemia rossz prognosztikai tényezőnek számítottak. A laboratóriumi lehetséges aktivitási markereket tekintve a független prognosztikai tényező a fokozott collagen metabolizmust jelző aminoterminalis III. típusú procollagen peptid emelkedett szintje volt. A kórlefolyás során megjelenő tüneteket is beépítve az elemzésbe, a súlyos szervi manifestációk megjelenésén kívül a pigmentációs abnormitások megjelenése vagy az anaemia szintén értékes klinikai jel a rossz prognózisú betegek kiválasztásában. A klinikai gyakorlatban jelentős, hogy e tünetek a kórlefolyás során már korán megjelenhetnek, könnyen felismerhetők.

Megállapítottuk, hogy az idősebb korban kezdődő systemás sclerosis más kórlefolyású alcsoportot képvisel, valamint az anaemnézisben szereplő szerves oldószer expositio rosszabb prognózist jelent.

Hazánkban elsőként végeztünk nagyszámú kapillármikroszkópos vizsgálatot Raynaud szindrómás és systemás autoimmun betegeken. A systemás sclerosisban jellemző scleroderma kapilláris mintázat jelenlétét az irdalmi adatokkal azonos arányban találtuk saját sclerodermás betegeinken. Ezen kívül az irodalmi adatokhoz hasonló arányban találtuk dermato/polymyositises betegeinken. Ugyanakkor SLE-s betegeken is észleltük ezt az eltérést, feltehetően a scleroderma csoport irányában átfedő kórképet képviselő betegeknél.

Raynaud szindrómás betegeink vizsgálata során a mintegy 10%-ban észlelt scleroderma kapilláris mintázat azokat a betegeinket reprezentálja, akiknél a követés során a scleroderma csoport kórképeinek kialakulása lehetséges, ezek a leginkább systemás autoimmun beteg "jelöltek", ahol részletesebb klinikai átvizsgálás szükséges.

ÚJ EREDMÉNYEK

1. Elsőként végeztük el populációs alapú felmérésben a Raynaud, SSc hazai prevalenciájának becslését.

2. Elsőként elemeztük a systemás sclerosis hazai prognózisát. Elsőként használtunk a feldolgozásban időfüggő változókkal sokváltozós elemzési módszert, a Cox modell segítségével, valamint ennek stepwise válogatásos változatával. Az irodalomban nincs publikálásunk óta sem a betegek rendszeres gondos ellenőrzését igénylő időfüggő változókat felhasználó elemzés. A belszervi érintettségeken (cardialis renalis, pulmonalis érintettség, pericarditis) kívül kimutattuk, hogy a gyorsult We érték, valamint az aminoterminalis III típusú procollagen peptid emelkedett szintje rossz prognosztikai tényező.

3. Systemás sclerosisban az anaemia, illetve a pigmentációs abnormitások megjelenése rossz prognózist jelent.

4. A C reaktív protein és a aminoterminalis III típusú procollagen peptid a systemás sclerosis aktivitási markereinek tekinthetők.

5. Az idős korban kezdődő systemás sclerosis rosszabb prognózist, a szerves oldószer expositio jelenléte kedvezőbb prognózist jelent.

6. Az irodalomban sem jellemző nagy számú Raynaud syndromás és systemás autoimmun betegen végeztünk kapillármikroszkópos vizsgálatot. A scleroderma kapilláris mintázat jelenlétének keresése jelentős a Raynaud syndromás és scleroderma csoport kórképeinek illetve az ezzel átfedő kórképek klinikai diagnosztikájában.

KÖSZÖNETNYILVÁNÍTÁS

Köszönetet szeretnék mondani Dr. Czirják László professzor úrnak, aki témavezetőként önálló téma és kutatás lehetőségét adta számomra. Munkámat a kezdetektől mindvégig segítően irányította, támogatta.

Köszönet illeti mindazon kollégáimat, munkatársaimat, akik munkájukkal, tanácsaikkal nagymértékben hozzájárultak eredményeim megszületéséhez, ezen értekezés létrejöttéhez.

Köszönettel tartozom korábbi és jelenlegi közvetlen munkatársaimnak, akik klinikai munkám során munkájukkal és javaslataikkal kutatásaimat támogatták, azt lehetővé tették: Dr. Sütő Gábornak, Dr. Varjú Cecéliának, Dr. Kiss Csaba Györgynek, Dr. Lövei Csillának, Dr. Tóvári Eszternek, Dr. Kumánovics Gábornak és Dr. Komócsi Andrásnak. Segítségükkel jött létre munkám klinikai vonatkozású része.

Ugyancsak jelentős segítséget kaptam a Soros Alapítvány támogatásával Emmanuel Lesaffre professzor úrtól (Katolikus Egyetem Epidemiológiai Tanszék, Leuven, Belgium), akinek vezetésével a biometriai módszerek elméleti alapjainak és számítógépes programozási alkalmazásának ismeretét elmélyíthettem.

Külön köszönettel tartozom intézetünk laboratóriumi dolgozóinak, Zentai Jánosnének és Farkas Ibolyának, hogy munkámban segítettek.

PUBLIKÁCIÓK:

A tézisek alapját képező publikációk

1. Czirják L, **Nagy Z.**, Szegedi Gy. Systemic sclerosis in the elderly. Clin Rheumatol 1992; 11: 483-485. Impact factor: 0,51
2. Czirják L., Szolnoki E., **Nagy Z.**, Szegedi G. Changes in pulmonary function in systemic sclerosis [letter] Postgrad Med J. 1992; 68: 388.
3. Czirják L, Zeher M, **Nagy Z.**, Szegedi Gy. Sjögren's syndrome, primary biliary cirrhosis and overlap with scleroderma symptoms. J Int Med 1993; 233: 427-428. Impact factor: 1,453
4. Czirják L, **Nagy Z.** and Szegedi Gy. Survival analysis of 118 patients with systemic sclerosis. J Int Med 1993; 234: 335-37. Impact factor: 1,453
5. Czirják L, **Nagy Z.**, Szegedi Gy. 146 systemás sclerosisos beteg belsőszervi tüneteinek elemzése. Magyar Reumatológia 1994; 35: 81-85.
6. Czirják L, Csiki Z, **Nagy Z.**, and Tóth E. Exposure to chemicals and systemic sclerosis (comment). Ann Rheum Dis 1995; 54: 529.
7. **Nagy Z.**, Czirják L. Predictors of Survival in 171 Patients with Systemic Sclerosis (Scleroderma). Clin Rheumatol 1997; 16: 454-460. Impact factor: 0,638
8. **Nagy Z.**, Czirják L. Túlélési adatok vizsgálata Szisztémás sclerosiban. Magyar Reumatológia 2001:42. 5-8.
9. Harangi F, Györke Zs, **Nagy Z.** Diagnosztikus és therapiás kérdések juvenilis amyopathiás dermatomyositisben. Gyermekgyógyászat 2001:4. 356-360.
10. **Nagy Z.**, Czirják L.: Nailfold digital capillaroscopy in 447 patients connective tissue diseases and Raynaud's phenomenon. J Eur Acad Dermatol Venereol 2004; 18: 62-68. Impact factor: 1,368

11. **Nagy Z.**, Cziráj L.: Increased amino terminal propeptid of type III procollagen levels are unfavorable predictors of survival in systemic sclerosis. Clin Exp Rheum. (In press). Impact factor: 1,919
12. Cziráj L., **Nagy Z.**: A Raynaud-szindróma jelentősége a kötőszöveti megbetegedések korai diagnosztikájában. Magyar Immunológia 2003; 2(1), 321-25.
13. **Nagy Z.**: A Raynaud szindróma jelentősége a családorvosi gyakorlatban. Háziorvosi Továbbképző Szemle 2004; 9: 12-16.
14. **Nagy Z.**: A kötőszöveti betegségek alaptünetei. Medicus Anonymus különszáma 2004/2; 11-14.
15. Cziráj L., Kiss Cs., Lővei Cs., Sütő G., Varju C., Füzési Zs., Illés T., **Nagy Z.**: Survey of Raynaud's phenomenon and systemic sclerosis. A representative study on 10 000 South-Transdanubian Hungarian inhabitants. Clin Exp Rheum (submitted)

Egyéb publikációk

1. Seres T, **Nagy Z.**, Cziráj L. Investigation of basophil cell proteinase release in progressive systemic sclerosis. Allergy 1993; 48: 164-167. Impact factor: 1,096
2. Koó É., **Nagy Z.**, Seszták M., Merétey K., Böhm U., Forgács S., Szilágyi M., Farkas V., Cziráj L. Cluster analysissel nyert arthritis psoriatica alcsoportok. Magyar Reumatológia 1993; 34: 325-33.
3. Cziráj L, **Nagy Z.**, Csiki Z. Primary biliary cirrhosis and other gastrointestinal symptoms in 76 patients with systemic sclerosis. Il Friuli Medico. Alp Adria Journal of Medicine. (special issue). 1996. 1:38-42.
4. Koó É, **Nagy Z.**, Seszták M, Ujfalussy I, Merétey K, Böhm U, Forgács S, Szilágyi M, Cziráj L, Farkas V. Subsets in psoriatic arthritis formed by cluster analysis. Clin Rheumatol 2001 ; 20: 36-43. Impact factor: 0,838

5. Szűcs G., Szekanecz Z., Zilahi E., Kapitány A., Szántó S, Kiss Cs., **Nagy Z.**, Czirják L. Scleroderma-rheumatoid arthritis overlap syndrome: Associations of genetic and clinical characteristics. Meeting Abstract. Tissue Antigens 64(4), 403, 2004

Kumulatív impact factor: 9,275

Kongresszusi előadások, poszterek

Idegen nyelvű kongresszus

1. **Nagy Z.**, Czirják L., Seres T., Szegedi Gy.: Basophil function and clinical symptoms in progressive systemic sclerosis. (poszter)

XIIth European Congress of Rheumatology, Budapest, Hungary, June 30- July 6, 1991.

2. **Nagy Z.**, Czirják L.: Analysis of disease outcome of two different periods in 171 patients with systemic sclerosis.

International Congress on Scleroderma, Milano, October, 1997. Abstract book pp 7.

3. **Nagy Z.**, Czirják L.: Predictors of survival in 171 patients with systemic sclerosis (scleroderma). (poszter).

Annual European Congress of Rheumatology, Wien, November, 1997.

4. Czirják L., **Nagy Z.**: Increased C reactive protein and amino terminal propeptid of type III procollagene levels are unfavourable predictors of survival in systemic sclerosis (scleroderma). (poszter)

Annual European Congress of Rheumatology, Berlin, June, 2004.

5. Kiss Cs., Lövei Cs., Sütő G., Varjú C., **Nagy Z.**, Füzesi Zs, Illés T., Czirják L.:

Prevalence of Rheumatoid Arthritis in a South-Transdanubian Hungarian Region by a Representative Survey of 10 000 Inhabitants (poszter)

Annual European Congress of Rheumatology, Berlin, June, 2004.

Magyar nyelvű kongresszus

1. **Nagy Z.**, Czirják L., Szegedi Gy. 118 systemás sclerosisos beteg túlélési adatainak elemzése. Magyar Allergológiai és Klinikai Immunológiai Társaság XX. Vándorgyűlése, Miskolc, 1992. május 28-30.
2. Szolnoki E., **Nagy Z.**, Czirják L. Légzésfunkciós minták vizsgálata systemás sclerosisban. Magyar Allergológiai és Klinikai Immunológiai Társaság XX. Vándorgyűlése, Miskolc, 1992. május 28-30.
3. Végh J., Zeher M., **Nagy Z.**, Kiss A., Szegedi Gy. 39 primer Sjögren syndromás beteg túlélési adatai. A Magyar Belgyógyász Társaság Északkelet-Magyarországi Szakcsoportja Tudományos ülése, Nyíregyháza, 1994 október 28-29.
4. Czirják L., Sajgó A., **Nagy Z.**, Csiki Z. Kapillármikroszkópos vizsgálatok primer Raynaud-szindrómában és szisztémás szklerózisban. Magyar Allergológiai és Klinikai Immunológiai Társaság XXIII. Vándorgyűlése, Budapest, 1995. október 12-14.
5. **Nagy Z.**, Fekete Zs., Czirják L. A terápia és a halálokok változása szisztémás szklerózisban. Magyar Allergológiai és Klinikai Immunológiai Társaság XXIII. Vándorgyűlése, Budapest, 1995. október 12-14.
6. Czirják L., **Nagy Z.** 171 systemás sclerosisos beteg túlélési adatainak értékelése. Magyar Reumatológusok Egyesületének Vándorgyűlése. Héviz, 1995. november 9-11.
7. **Nagy Z.**, Czirják L. A halálokok elemzése 31 systemás sclerosisos beteg esetében. Magyar Reumatológusok Egyesületének Vándorgyűlése. Héviz, 1995. November 9-11.

8. **Nagy Z.**, Csiki Z., Tóvári E., Czirják L. Capillarmikroszkópos vizsgálatok primer Raynaud syndromában és systemás sclerosisban. A Magyar Belgyógyász Társaság Dunántúli Szekciójának XLIII. Vándorgyűlése, Győr, 1996. június 13-15.
9. Komócsi A., Tóvári E., **Nagy Z.**, Czirják L.: Systemás vasculitisek a POTE II. sz. Belklinika immunológiai osztályán. A Magyar Belgyógyász Társaság dunántúli szekciójának XLIV. Vándorgyűlése, Siófok, 1997. június 12-14.
10. Komócsi A., Tóvári E., **Nagy Z.**, Magyarlaci T., Tóth T., Czirják L.: Veseérintettség polysystemás autoimmun kórképekben. Magyar Nephrológiai Társaság Nagygyűlése Pécs, 1997. november 13-15.
11. Czirják L., Tóvári E., Kumánovics G., Komócsi A., **Nagy Z.**: Klinikai - laboratóriumi jellemzők vizsgálata nem differenciált kollagenózisban. Magyar Reumatológusok Egyesületének Vándorgyűlése Bükfürdő-Szombathely. 1997.dec.4-7.
12. **Nagy Z.**, Kumánovics G., Komócsi A., Tóvári E., Czirják L.: A capillarmicroscopia jelentősége a systemás autoimmun kórképek és a Raynaud syndroma diagnosztikájában. MAKIT XXVI. Kongresszusa Harkány 1998. május 13-15.
13. **Nagy Z.**, Tóvári E., Komócsi A., Kumánovics G., Czirják L.: Systemás vasculitisek jellemzői néhány esetünk kapcsán. A Magyar Belgyógyász Társaság Dunántúli Szekciójának XLVI. Vándorgyűlése, Zalaegerszeg, 1999. június 17-19.
14. **Nagy Z.**, Tóvári E., , Komócsi A., Kumánovics G., Czirják L.: Klinikai immunológiai vizsgálatok nem differenciált kollagenózisban. Magyar Reumatológusok Egyesületének Vándorgyűlése, Debrecen. 1999. október 13-17.
15. Komócsi A., **Nagy Z.**, Tóvári E., Kumánovics G. A Wegener granulomatosisról 9 eset kapcsán. Magyar Reumatológusok Egyesületének Vándorgyűlése, Kecskemét, 2000. szeptember.

16. **Nagy Z.**, Czirják L. Körömágy kapillármikroszkópos vizsgálat 447 kötőszöveti beteg esetében. Magyar Reumatológusok Egyesületének Vándorgyűlése, Pécs, 2001. október.
17. **Nagy Z.**, Czirják L.: Raynaud syndroma előfordulása klinikánk beteganyagában. A Magyar Belgyógyász Társaság Dunántúli Szekciójának 50. Vándorgyűlése, Pécs, 2003. június 26-28.
18. **Nagy Z.**, Kiss Cs., Lövei Cs., Sütő G., Varjú C., Tistyán L., Füzési Zs., Czirják L.: Raynaud syndroma, systemás sclerosis és rheumatoid arthritis prevalenciája dél-dunántúli epidemiológiai felmérés alapján. MAKIT XXXII. Kongresszusa, Keszthely 2004. május 19-22.
19. **Nagy Z.**, Kiss Cs., Lövei Cs., Sütő G., Varjú C., Tistyán L., Füzési Zs., Czirják L.: Raynaud syndroma és systemás sclerosis prevalenciája dél-dunántúli epidemiológiai felmérés alapján. Magyar Reumatológusok Egyesületének Vándorgyűlése, Budapest, 2004. október.
20. Kiss Cs., **Nagy Z.**, Lövei Cs., Sütő G., Varjú C., Czirják L.: A rheumatoid arthritis prevalenciája a dél-dunántúli régióban – egy reprezentatív felmérés eredményei Magyar Reumatológusok Egyesületének Vándorgyűlése, Budapest, 2004. október.
21. Sütő G., Kiss Cs., **Nagy Z.**, Lövei Cs., Varjú C., Czirják L.: A Sjögren szindróma előfordulása a dél-dunántúli régióban: egy reprezentatív felmérés eredménye Magyar Reumatológusok Egyesületének Vándorgyűlése, Budapest, 2004. október.