

Egyetemi doktori (Ph.D.) értekezés

Tézisfüzet

Az autoimmun betegségek társulásának vizsgálata autoimmun polyglandularis szindrómákban

Dr. Pham-Dobor Gréta

Pécsi Tudományegyetem, I. sz. Belgyógyászati Klinika, Endokrinológiai és Anyagcsere Tanszék



Témavezető: Prof. Dr. Mezősi Emese, egyetemi tanár

Társtémavezető: Prof. Dr. Bajnok László

Pécsi Tudományegyetem, I. sz. Belgyógyászati Klinika, Endokrinológiai és Anyagcsere Tanszék

Klinikai Orvostudományok Doktori Iskola

Doktori iskola vezetője: Dr. Bogár Lajos egyetemi tanár

Anyagcsere és endokrin megbetegedések klinikuma és pathobiokémiája program

Programvezető: Prof. Dr. Mezősi Emese, egyetemi tanár

2024

1. Bevezetés

1.1. APS

Az autoimmun polyglandularis szindróma (APS) egy összetett és heterogén betegség, amelyben endokrin és nem endokrin szervspecifikus és szisztémás autoimmun betegségek társulnak egymással. Az APS diagnózisa akkor állítható fel, ha legalább két szervet vagy szervrendszert érint az autoimmunitás, melyek közül legalább az egyik endokrin szerv (1,2).

Az APS-t hagyományosan négy alcsoportra osztják (3). Az APS I monogénes rendellenesség, amely gyermekkorban alakul ki az autoimmun szabályozó gén (AIRE) mutációi következtében, legalább két betegség egyidejű jelentkezése a következő háromból: Addison-kór (AD), mucocutan candidiasis (CMC) és hypoparathyreosis (hypoPT) (3).

Az APS II leírás szerint olyan komponens betegségekből áll, mint az AD, az autoimmun pajzsmirigybetegség (AITD) és/vagy az I. típusú diabetes mellitus (T1D) (3). Az AD-ben szenvedő betegeknek legalább 50%-os az élettartam során a további autoimmun betegségek kialakulásának kockázata (4). Az AITD-k közé tartozik a Hashimoto thyreoiditis (HT) és a Graves kór (GD) (5).

Az APS III-ban az AITD társulhat bármely más autoimmun betegséggel, kivéve az AD-t (3,6–8).

Azok a betegek, akik nem sorolhatók be a fent említett három kategória egyikébe sem, az APS IV-be tartoznak (3,6–8). Gatta és munkatársai szerint a T1D az APS IV diagnózisának kulcseleme (9). Emellett a szakirodalom néhány más, definíciójukban eltérő besorolást is kínál. Frommer és Kahaly szerint az APS-nek létezik fiatalkori és felnőttkori változata, amely a hagyományos osztályozás II-IV. csoportjait egyesíti. A legtöbb variációt az APS II. és III. csoportjára írták le (1,10).

Az APS III csoport tovább osztható alcsoportokra. Betterle és munkatársai a társuló betegségek alapján 4 altípust különböztettek meg. Az alcsoportok a következők: 3A): AITD és autoimmun endokrin betegségek (T1D, lymphocytás hypophysitis (LH), korai ovarium elégtelenség (POF)); 3B): AITD és a gastrointestinalis traktus, a máj- és epeúti rendszer vagy az exokrin hasnyálmirigy autoimmun betegségei (autoimmun gastritis (AIG), coeliakia (CeD), autoimmun hemolyticus anaemia (AIHA), autoimmun hepatitis (AIH), gyulladásoos bélbetegség (IBD), primér biliaris cholangitis (PBC)); 3C): AITD és a bőr, az idegrendszer és/vagy a vérképzőrendszer autoimmun betegségei (vitiligo (Vit), alopecia (Alo), myasthenia gravis (MG), sclerosis multiplex (MS)), és 3D): AITD és szisztémás autoimmun kórképek (szisztémás lupus erythematosus (SLE), rheumatoid arthritis (RA), Sjögren szindróma (SS), szisztémás sclerosis (SSc)) vagy autoimmun szívbetegségek, antifoszfolipid szindróma vagy vasculitis (11,12). Ezenkívül ez a munkacsoport az APS III-ra többszörös autoimmun szindrómák (MAS- multiplex autoimmune syndromes) III néven hivatkozik (11). E nomenklátúra mögött az a logika áll, hogy az APS III endokrin és nem endokrin autoimmun manifesztációkat is magában foglal, így nem helyénvaló a "polyendokrin autoimmunitás" elnevezés (11). Az autoimmun betegségekre jellemző módon a nők gyakrabban érintettek az APS-ben, mint a férfiak. A szindróma előfordulási csúcspontja az élet harmadik vagy negyedik évtizedében van, bár az egyes betegségek kialakulása eltérő lehet (2,8,13).

Az APS-t az érintett szövetek lymphocytá infiltrációja, endokrin és nem endokrin szervek elleni autoantitestek megjelenése, valamint a humorális és celluláris immunválasz zavarai jellemzik (2,14). Az APS II és III esetében a HLA, CTLA-4 és PTPN-22 gének érintettségét is megfigyelték (15). Mind genetikai, mind környezeti tényezők hozzájárulhatnak az autoantigénnel szemben mutatott immunrendszeri tolerancia elvesztéséhez azáltal, hogy megzavarják az antigénprezentáló sejtek és a T-sejtek közötti kommunikációt (16). A diagnózishoz kötelezően szükséges endokrin autoimmun rendellenességeken túl mind az APS II, mind az APS III számos más, nem endokrin autoimmun

betegséggel társulhat (8). Az endokrin mirigyek autoimmun rendellenességei, mint például az AITD-k, a T1D, az AD, a POF, a hypoPT vagy a LH kombinálódhatnak nem endokrin szervspecifikus autoimmun rendellenességekkel, beleértve a Vit, Alo, IBD, CeD, AIH, AIHA, AIG, PBC, sclerotizáló cholangitis (SC), MS vagy MG. Továbbá társbetegségként szisztémás autoimmun betegségek, például RA, SLE, SS, psoriasis (PsO), SSc és polymyositis (PM) is előfordulhatnak (17).

A szakirodalomban számos közlemény született, amelyek az egyes autoimmunitások háttérében álló HLA és nem-HLA gének polimorfizmusait vizsgálták az érintett populációkban. Ha a később megjelenő autoimmunitásokat akarjuk megjósolni, a predikcióhoz feltétlenül szükség van a genetikai háttér felderítésére is. Jelen mintában ez sajnos nem volt lehetséges, de a jövőben mindenképpen szükség van a megfelelő genetikai tesztek elvégzésére, mint a betegségek kombinálódásának pontosítására.

1.2. APS-ben előforduló leggyakoribb autoimmun betegségek

1.2.1. Hashimoto thyroiditis

A HT, más néven krónikus lymphocytás vagy autoimmun thyreoiditis, a leggyakoribb, szervspecifikus autoimmun betegség, amely a pajzsmirigyet érinti (18). A HT nemcsak a leggyakoribb autoimmun endokrin betegség, hanem a jódiányos területeken a hypothyreosis fő oka is. A HT általános prevalenciája körülbelül 7,5%, a nőknél 17,5%, a férfiaknál 6,0%, földrajzi régiótól függően. Az autoimmun pajzsmirigygyulladás a pajzsmirigyszövet krónikus gyulladásához vezet, és a betegek mintegy 25%-ánál pajzsmirigy-alulműködés következhet be (19).

A tipikus tünetek közé a fáradékonyság, a hideg intolerancia, a súlygyarapodás, az anyagcsere-folyamatok általános csökkenése sorolható. Gyermekeknél a hypothyreosis golyvával, késői pubertással vagy növekedési retardációval jelentkezik. A HT okozta hypothyreosis idősebb korban válik gyakoribbá, a kialakulás csúcspontja 40-60 év között van (19).

Mivel a krónikus pajzsmirigygyulladás etiológiája multifaktoriális, a lehetséges ok-okozati kezelés bonyolult megoldásnak tűnik. Így a kezelés fő, széles körben elfogadott módja az L-thyroxin szubsztitúciós terápia, melyre akkor van szükség, amikor már csökkent a pajzsmirigy működése. A T4-gyel történő standard szubsztitúciós protokoll nem fordítja vissza a folyamatban lévő gyulladásos folyamatot. Történt néhány klinikai vizsgálat, amely a standard terápia mellett a terápia egyéb anyagokkal való kiegészítését értékelte. Az egyik ilyen vizsgált szer a szelén, amely a pajzsmirigyhormonok termelésében részt vevő enzimek - a tioredoxin-reduktáz, a glutation-peroxidáz és a dejodinázok I. és II. típusa - döntő fontosságú kofaktoraként értelmezhető. Immunmoduláló tulajdonságokkal rendelkezve a szelén az AITD lefolyását is befolyásolja, egyes adatok szerint csökkenti a hypothyreosisba történő progressziót. Az irodalom azonban ebben a kérdésben nem egységes. A másik terápiás javaslat a D-vitamin-pótlás, mely az ATPO és ATG antitestek csökkenését okozta HT-ban szenvedő betegeknél. Mi több, a pajzsmirigy-stimuláló hormon (TSH) szint csökkenését és mind a szabad T3 (fT3), mind a szabad T4 (fT4) szintjének emelkedését is megfigyelték (20).

E betegek nagy százalékában egyéb társbetegségek, mint például az AD, POF, GD, Vit, Alo, perniciosus anémia és T1D fordulnak elő. A legtöbb esetben az APS első manifesztációja a T1D-AITD társulás lehet. Emellett más betegségek prevalenciájának szignifikáns növekedése is jellemző a HT betegeknél: AIG, RA, CeD, SS, MS, SLE (41). Az AITD és más autoimmun betegségek társulásának okai mind a közös genetikai fogékonyságban, mind a környezeti tényezőkben rejlenek.

1.2.2. Basedow kór

A GD a pajzsmirigy túlműködés leggyakoribb oka, amely a hyperthyreosis esetek 60-80%-át teszi ki (21). A hyperthyreosis általános prevalenciája 1,2%, előfordulási gyakorisága 20/100 000 és 50/100 000 között van. A leggyakoribb a 20 és 50 év közötti korosztályban. A GD gyakrabban fordul elő nőknél, mint férfiaknál. A GD-t a TSH-receptor-stimuláló immunglobulin (TSI), más néven pajzsmirigy-stimuláló antitest (TSAb) okozza (21). A hyperthyreosis mellett a betegek jelentős részében szignifikáns növekedés észlelhető a pajzsmirigy méretében.

Számos környezeti tényező, köztük a terhesség (főleg a szülés után), a jódfelesleg, a fertőzések, az érzelmi stressz, a dohányzás és az interferon alfa szerepet játszhat a GD kialakulásában, arra fogékony egyéneknél.

A legtöbb GD betegnél a pajzsmirigy túlműködés klasszikus jelei és tünetei jelentkeznek. A betegség megjelenése a betegség kezdetének korától, súlyosságától és a hyperthyreosis időtartamától függ. Az idősebb populációban a tünetek enyhébbek vagy elfedettek lehetnek, és olyan nem specifikus jelekkel és tünetekkel jelentkezhetnek, mint a fáradékonyság, a fogyás és az újonnan jelentkező pitvarfibrilláció. Fiatalabb betegeknél gyakori a hőintolerancia, izzadás, fáradtság, fogyás, szívdobogás érzés, hasmenés és remegés. Egyéb jellemzői közé tartozik az álmatlanság, szorongás, idegesség, hyperkinézia, nehézlégzés, izomgyengeség, viszketés, polyuria, nőknél oligomenorrhoea vagy amenorrhoea és nyaki teltségérzet. A tapintható golyva gyakrabban fordul elő a 60 évnél fiatalabb népességben.

A GD extrathyreoidális manifesztációi közé tartozik az endokrin orbitopathia, melynek jelei a szemhéjvisszahúzódnás, proptosis, periorbitalis ödéma, kemózis, scleralis injekció, expozíciós keratitis. Szemtünetek közé tartozik a szemhéjduzzanat, szemfájdalom, kötőhártya-vörösség, kettős látás. A pajzsmirigy dermopátia a bőr kifejezett megvastagodását okozza, főként a sípcsontok felett (pretibialis myxoedema), ami ritka, az esetek 2-3%-ában fordul elő. A csontok érintettsége magában foglalja a kézközépcsontok duzzanatát, amit pajzsmirigy-acropathiának nevezünk. A GD ritka manifesztációinak, mint a pretibialis myxoedema és a pajzsmirigy-acropathia patogenezise kevésbé ismert, és úgy vélik, hogy a fibroblastok citokinek által közvetített stimulációjának köszönhető.

A GD kezelése a betegség megjelenésétől függ. A kezelés a tünetek gyors ellenőrzéséből és a pajzsmirigyhormon-szekréció csökkentéséből áll. A pajzsmirigyhormonszintézis csökkentésére három lehetőség van. Ezek a lehetőségek a következők: pajzsmirigyellenes gyógyszerek, amelyek blokkolják a pajzsmirigyhormon szintézisét és felszabadulását, pajzsmirigy radioaktív jóddal (RAI) történő kezelése, és teljes vagy near-total thyroidectomy.

A GD kialakulása növeli az RA és az SLE kockázatát és hasonlóan, ha az RA vagy SLE jelentkezik először, nagyobb lesz a valószínűség GD kialakulására. Ennek hátterében a hajlamosító HLA gének jelenlétét azonosították. Az irodalomban az RA és a GD együttes előfordulása a leggyakoribb kombináció (22).

1.2.3. Diabetes mellitus

A T1D egy autoimmun betegség, amely a hasnyálmirigy β -szigetsejtjeinek elpusztulásához vezet, így anyagcsere-zavart hoz létre, ami élethosszig tartó inzulinkezelést igényel (23). A T1D elsősorban genetikai hajlammal rendelkező egyéneknél fordul elő, akiknél a betegség kialakulását és progresszióját környezeti vagy immunológiai események váltják ki.

A T1D kialakulhat gyorsan, és klinikailag csendes módon, hónapok és évek alatt. Az előző formát elsősorban gyermekkorban, az utóbbit felnőtt korban látjuk. Progresszióját az autoimmunitás kialakulása után megjelenő autoimmun markerek dinamikája határozza meg.

A vírusfertőzésekről régóta feltételezik, hogy képesek megtörni a saját-antigénekkal szembeni immunológiai toleranciát. Ez alapján helytálló az elképzelés, hogy egy vírusos kórokozó elősegítheti az immuntolerancia elvesztését és a T1D kialakulását. A T1D-ben szenvedő egyének gyakran rendelkeznek a diszregulált mikrobiom jellemzőivel, ami valószínűleg a bél áteresztőképességének változásához vagy vírusfertőzéshez kapcsolódik (23).

A betegségre jellegzetes tünetek a jó étvágy melletti fogyás, fokozott szomjúság érzés és bőséges vizelet, melyek mellett fáradtság, bőrpanaszok, visszatérő fertőzések- főleg húgyúti panaszok- jelentkeznek.

A diagnózis első eleme az éhgyomri vércukorszint mérés. Kérdéses esetben orális glükóz tolerancia teszt (OGTT) vizsgálatot lehet végezni, bár jellemzően a T1D betegek esetében erre nincs szükség, az éhgyomri vércukorszint is kellően magas a diagnózis felállításához. Az inzulin hiánya miatt a betegek többnyire sürgősséggel kerülnek felvételre ketoacidózissal.

A kezelés élethosszig tartó inzulin analógokkal történik, melyeket a beteg saját magának adagol penek, pumpák segítségével. A terápia kulcs lépése a rendszeres önellenőrzés.

A T1D gyakran társul más autoimmun betegségekkel, például AITD-vel (15%-30%), CeD-del (4%-9%), AIG-vel (0,3%-5%), AD-val (0,5%). Ritkábban a T1D együtt jár RA-val, AIH-val, Vit-val, Alo-val és PsO-val. A pajzsmirigy autoimmun betegségei idősebb életkorban gyakrabban fordulnak elő és pozitív korrelációt találtak a cukorbetegség fennállásának időtartamával is. A CeD elleni autoantitestek jelenlétét korábban összefüggésbe hozták a cukorbetegség diagnózisakor betöltött fiatalabb életkorral, a diabetes rövidebb időtartamával és a női nemmel (24).

1.2.4. Addison kór

A mellékvesekéreg-elégtelenség (AI) az az állapot, amikor a mellékvesék csökkent működése miatt a glükó- és mineralokortikoidok nem termelődnek megfelelően (25). A mellékveseelégtelenségnek 3 fő típusa van: elsődleges (mellékvese), másodlagos (hypophysialis) és harmadlagos (hypotalamus).

A primer AI (PAI), más néven Addison-kór, ritka betegség, előfordulási gyakorisága Európában körülbelül 100 per millió. A PAI-t a mellékvesék károsodása vagy hibás működése okozza, ami a kortizol, az aldoszteron és a DHEA elégtelen termelését eredményezi.

A primer mellékvesekéreg-elégtelenség leggyakoribb oka az autoimmunitás; ezt a típust gyakran autoimmun Addison-kórnak vagy egyszerűen autoimmun PAI-nak nevezik. Az autoimmun PAI megjelenhet izolált manifesztációként, de az esetek >60%-ában más autoimmun rendellenességekkel egyidejűleg, APS-ben is megfigyelhető. Az autoimmun PAI fokozott kockázatot jelent szinte bármely más autoimmun betegséggel összefüggésben, ami vagy közös genetikai rizikófaktorokhoz, vagy a több autoimmun betegség esetében általánosan alkalmazott, nagy dózisosz glükocortikoidokkal történő kezeléshez kapcsolódik.

A PAI klinikai manifesztációi a hiányos hormonoktól függően csoportosíthatók. A glükocortikoidhiányhoz kapcsolódó tünetek az izom- és ízületi fájdalom, gyengeség, vérszegénység, étvágytalanság, fogyás és alacsony vérnyomás. A vércukor koncentráció fenntartása sérül, ami hypoglycaemiát, kimerültséget és fáradtságot okoz. A hypercalcaemiát feltehetően a PAI-ban gyakran észlelt emelkedett TSH okozta fokozott csontreszorpció okozza, mivel a glükocortikoidok nem fejtik

ki az agyalapi mirigy TSH-szekrúcióját gátló hatásukat (26). Az alacsony aldosteronszinthez kapcsolódó tünetek közé tartozik a hyponatraemia, a hyperkalaemia, a sóvágy és a hasi fájdalom. A szérumelektrolit-zavarok szédüléshez, hányingerhez, hányáshoz és alacsony vérnyomáshoz vezetnek. Az olyan tünetek, mint az alacsony energia, a csökkent szexuális érzékenység, nőknél a libidó hiánya, férfiaknál a merevedési zavarok a mellékvesekéreg androgének hiányával hozhatók összefüggésbe. A PAI egyéb tünetei közé tartozik a száraz bőr és a szájnyalkahártya, valamint a fokozott súrlódással járó területek, mint például a tenyéráncok, a hónalj régiója és a háti lábfej foltos hyperpigmentációja.

A mellékvesekéreg-elégtelenség gyanúja a klinikai tüneteken keresztül az első lépés a diagnózis felállításához. A betegek klinikai megjelenése gyakran nem specifikus, ami késleltetett diagnózishoz vezethet. A rutin laboratóriumi vizsgálatok során a hyponatraemia, a hyperkalaemia és a hypoglykaemia növeli a PAI klinikai gyanúját. PAI gyanúja esetén a következő lépés a mellékvesekéreg funkciójának felmérése a diagnosztikus teszttel: a szérumcortizol és a plazma ACTH együttes mérése. A mellékvese-elégtelenség legérzékenyebb laboratóriumi markere a plazma ACTH, amelynek értéke ilyenkor jelentősen emelkedett és alacsony szérum cortizollal társul. A mineralocorticoid termelés hiányát az alacsony aldosteron mellett észlelt emelkedett plazma-renin aktivitás támasztja alá.

A mellékvesekéreg-elégtelenség kezelésének elve a hiányzó hormonok pótlása. Glükocorticoidként általánosan elfogadott a rövid hatású, a szervezetben cortizollá alakuló hydrocortison adása, a mineralocorticoid pótlást pedig a fludrocortizon biztosítja. A hajnali ATCH emelkedés kivédésére számos betegben hosszú hatású, bázis glükocorticoidra is szükség van, például kisdózisú dexamethasonra. A kezelés fő céljai a mellékvese-krízishez társuló halálozás megelőzése, betegek életminőségének javítása, az optimális glükokortikoid-kezelés elérése, a glükokortikoid-túlpótlás okozta társbetegségek, például a metabolikus szindróma elkerülése.

Autoimmun pajzsmirigybetegség, mind a HT, mind a GD, a primer mellékvesekéreg-elégtelenségben szenvedő betegek 50%-ánál fordul elő; a T1D az ilyen betegek 10-15%-ánál jelentkezik. A primer mellékvesekéreg-elégtelenségben szenvedő betegek mintegy 5%-ánál van jelen a CeD, 10 %-nál fordul elő az AIG. A primer mellékvesekéreg-elégtelenségben szenvedő nőknél fennáll a POF kockázata, amely már tinédzserkorban (de általában a húszas vagy harmincas éveikben) jelentkezhet; összességében ez a rendellenesség a primer mellékvesekéreg-elégtelenségben szenvedő betegek mintegy 10%-t jellemzi (27).

1.2.5. Coeliakia

A CeD egy autoimmun betegség, amely genetikailag hajlamos egyéneknél fordul elő, akiknél immunreakció alakul ki a gluténnal szemben. A betegség elsősorban a vékonybelet érinti; a klinikai tünetek azonban széles körűek, bélrendszeri és bélrendszeren kívüli tünetekkel egyaránt (28). A CeD kialakulásáért felelős fő környezeti tényező a glutén. A legtöbb országban a coeliakia prevalenciája az általános népességben 0,5% és 2% között mozog, átlagosan 1% körül van. A coeliakia diagnózisához felnőtteknél a coeliakiás szerológiai vizsgálat és a duodenalis biopsziás mintavétel kombinációja szükséges.

A tünetekre a sokszínűség jellemző. Tartós, megmagyarázhatatlan hasi vagy gyomor-bélrendszeri panaszok, hasmenés vagy székrekedés, lassuló növekedés, tartós fáradtság, váratlan, nagymértékű fogyás, megmagyarázhatatlan vas-, B12- vitamin, folsav- hiány, és ennek következtében anaemia a leggyakoribb tünetek. CeD irányába vizsgálatokat kell végezni a már diagnosztizált T1D, AITD betegekénél, illetve CeD betegek elsőfokú rokonainál.

A coeliakia kezelésének fő pillére továbbra is a gluténmentes diéta betartása. A tünetek javulása és megszűnése általában napokon vagy heteken belül bekövetkezik, és gyakran megelőzi a szerológiai markerek és a duodenalis villus atrófia normalizálódását.

A CeD gyakran társul más autoimmun betegségekkel, különösen a T1D (4-5%) és a HT betegek esetében látjuk, de előfordul AIH, SS, SLE és SSc betegek között is. A coeliakiás betegeknél a gyulladással fokozott kockázata figyelhető meg; hasonlóképpen a IBD-ben szenvedő betegeknél is nagyobb a coeliakia kockázata (29,30).

1.2.6. Autoimmun gastritis

Az AIG egy progresszív természetű krónikus gyulladással betegség, amely az oxyntikus (savtermelő gyomorszakasz) nyálkahártyát érinti, és progresszív nyálkahártya-atrófiához vezet. A parietális sejtek pusztulása a gyomor pH-értékének emelkedéséhez és az intrinsic faktor elvesztéséhez vezet, ami viszont a vas és a B12-vitamin felszívódási zavarához vezet, ami vashiányos vérszegénységet, illetve perniciosus vérszegénységet okoz. Az AIG gyakori klinikai megjelenési formája valóban a vashiányos vérszegénység, amely az AIG-ben szenvedő betegek akár 25-50%-ánál is előfordulhat, míg a perniciosus vérszegénység a betegek akár 15-25%-ánál is előfordulhat. Az AIG-ben szenvedő betegek panaszkodhatnak finom vagy nem specifikus felső gastrointestinalis tünetekre, különösen dispepsiára, de a legtöbb beteg általában tünetmentes (31).

Az AIG előfordulási gyakorisága 3-5-ször nagyobb AITD-ben vagy T1D-ben szenvedő betegeknél, míg a GD és az AIG közötti társulásról ritkán számoltak be. Egy olaszországi megfigyeléses vizsgálat szerint az AIG-ben szenvedő betegek 53%-ának volt bármilyen típusú autoimmun pajzsmirigybetegsége. Ezenkívül az egyéb autoimmun betegségek előfordulási gyakorisága magasabb volt az AIG-ben és egyidejű pajzsmirigygyulladásban szenvedő betegeknél, mint a csak AIG-ben szenvedő betegeknél. Az AIG és más autoimmun betegségek, köztük a hypoPT, az RA, az MG, CeD, az IBD, az AIHA, az SLE és az AIH közötti kapcsolatra vonatkozó adatok gyérek és töredékesek (31).

1.2.7. Rheumatoid arthritis

A reumatoid arthritis (RA) súlyos, krónikus autoimmun betegség, amely a világ lakosságának 1%-át érinti. Az RA genetikai társulásában a HLA-DRB1 a főszereplő.

Elsősorban az ízületeket érinti, de olyan szindrómának kell tekinteni, amely magában foglalja az ízületen kívüli megnyilvánulásokat, például a reumás csomókat, a tüdő érintettségét vagy a vasculitist, valamint a szisztémás társbetegségeket (32,33). A betegséget módosító antirheumatikus gyógyszerek (DMARD) az inflamációt célozzák, és definíciójuk szerint csökkenteniük kell a strukturális károsodás progresszióját. A nem szteroid gyulladáscsökkentők (NSAID-ok), bár csökkentik a fájdalmat és a merevséget, valamint javítják a fizikai funkciót, nem avatkoznak be az ízületi károsodásba, így nem betegségmódosító hatásúak. A glükocortikoidok gyors tüneti és betegségmódosító hatást váltanak ki, de súlyos hosszú távú mellékhatásokkal járnak.

A rendelkezésre álló DMARD szerek a következő csoportokra oszthatók: (1) hagyományos szintetikus DMARD-ok (metotrexát, hydroxychloroquin, és sulfasalazin), (2) célzott szintetikus DMARD-ok (pán-JAK- és JAK1/2-gátlók), és (3) biológiai DMARD-ok (tumor nekrosis faktor (TNF)- α gátlók, TNF-receptor (R) gátlók, IL-6 gátlók, IL-6R gátlók, B-sejt-depletáló antitestek és a ko-stimuláló molekulák gátlói). A diagnózis felállítása után a methotrexat az elsővonalbeli terápia, a mellékhatások csökkentése, elkerülése végett folsav szedésével együtt (33).

Az RA, a T1D és a GD olyan autoimmun betegségek, amelyekkel gyakran találkozunk, és így a jelenleg ismertnél gyakrabban fordulhatnak elő együtt.

Egy svéd vizsgálatban az AITD jelentős prevalenciáját figyelték meg az RA diagnózisakor, és az AITD előfordulásának növekedését az RA diagnózisát megelőző 5 éves időszakban az általános populációhoz képest. Közös genetikai hajlamra utal egy vizsgálat, amely RA-ban és HT-ban szenvedő betegeknél a HLA-A24, DR3 és DR4 antigének magas prevalenciáját találta. Pajzsmirigy ellenes antitesteket az RA-betegek 11%-ánál találtak, nagy szórással, 2% és 32% között. Emellett az AITD-vel rendelkező, azonos nemű testvérek körében az RA nagyobb gyakoriságáról számoltak be az AITD nélküli testvérekkel szemben (34).

1.2.8. SLE

A szisztémás lupus erythematosus (SLE vagy lupusz) olyan állapot, amelyben az immunrendszer az egészséges sejteket és szöveteket támadja meg az egész testben (35). Az immunrendszer aktiválódását SLE-ben a túlzott B-sejt- és T-sejtválaszok és az immunrendszer toleranciájának elvesztése jellemzi a saját antigénekkal szemben. Gyakoriak az olyan konstitúciós tünetek, mint a fogyás, a fáradékonyság és az alacsony fokú láz, amelyeket arthralgiák vagy arthritis kísérhetnek. A lupusban jelentkező artritiszre jellemző a hosszan tartó reggeli merevség és az ízületek enyhe vagy közepes mértékű duzzanata. Nem erózió, lehet szimmetrikus vagy aszimmetrikus, és érinthet nagy vagy kis ízületeket. A bőr manifesztációi gyakoriak, és a betegek akár 75%-80%-ánál is előfordulhatnak. A lupusos betegeknél gyakori a cytopaenia. A veseérintettség szintén gyakori célszervi manifesztáció; a szervi elégtelenség magas kockázata miatt rossz a prognózisa. A lupusban előfordulhat a légzőrendszer elsődleges vagy másodlagos érintettsége. A tünetek és a kezelésre adott válasz az érintett anatómiai helytől függően változik. A neuropszichiátriai SLE-manifesztációkat vasculopathia, autoantitestek és gyulladásos mediátorok okozhatják, és lehetnek fejfájás, aszeptikus meningitis, vasculitis, mozgászavar, görcsrohamok, kognitív zavarok, pszichózis, demyelinizáló betegség, myelopathia, autonóm zavar és perifériás neuropathia. A szemészeti manifesztációk közé tartozik a keratoconjunctivitis sicca, a keratitis, az episcleritis, a scleritis, az uveitis, a retina vasculitis, a retina artériájának vagy vénájának elzáródása, a retinopathia és számos más, kevésbé gyakori manifesztáció. Az emésztőrendszeri tünetek közé tartozhat az étvágytalanság, hányinger, hányás, hasi fájdalom és hasmenés (35).

A klinikusok a lupusz kezelésére gyógyszerek széles skáláját alkalmazzák, beleértve a glükokortikoidokat, maláriaellenes szereket, nem szteroid gyulladáscsökkentőket (NSAID), immunszuppresszív szereket, B-sejteket célzó biológiai szereket és az I. típusú interferon receptor gátló biológiai terápiát (anifrolumab).

Az SLE gyakran más autoimmun betegséggel karöltve fordul elő: SS, SSc, MG, myostitis, RA, SM, T1D, IBD, AIH, AITD mind az SLE komorbiditása lehet. Ez a polyautoimmunitás gyakori az SLE-s betegek körében, akár a betegek 41%-át is érintheti. Sajnos nagyon kevés irodalmi adat áll rendelkezésünkre a legtöbb betegség-kapcsolódásra nézve (36).

1.2.9. Sjögren szindróma

A Sjögren-szindróma (SS) szisztémás autoimmun betegség, amely az exokrin mirigyek, elsősorban a nyál- és könnymirigyek, de az orr, a felső légutak, a garat és nők esetében a hüvely gyulladását is okozza (37). E gyulladás fő következménye a sicca-tünetek kialakulása, mint például a nyálkahártya felszíneinek szárazsága, elsősorban a szájban és a szemekben.

A sicca tüneteinek meghatározására szolgáló diagnosztikai vizsgálatok a mirigyek működési zavarát próbálják mérni és az érintett fő mirigyek érintettségének mértékét számszerűsíteni. A fő szemészeti vizsgálatok közé tartoznak a Schirmer-tesztek és a szaruhártya felszínének vizsgálata olyan festékekkel (fluoreszcein és lizamin-zöld), amelyek degenerált vagy elhalt sejteket festenek

(szaruhártya-festés). Az ultrahangvizsgálatot és az MRI-t elsősorban az SS leggyakoribb szövődményeinek, például a fertőzéseknek és a lymphomának az értékelésére használják. Az autoantitestek az autoimmun betegségek legfontosabb szerológiai markerei. Az ANA-k a leggyakrabban kimutatott autoantitestek az SS-ben szenvedő betegeknél (a betegek >80%-ánál található meg), és mint ilyenek, az egyik legjobb módját jelentik az SS azonosításának.

Az SS-hez társuló polyautoimmunitás jellemzően a betegség RA-val (3-55%), SLE-vel (5-22%), SSc-vel (14-60%), myositissel (10-23%), HT-val (5%) és GD-vel (3%) történő kombinációját jelenti (38).

1.2.10. Vitiligo

A vitiligo (Vit) egy szerzett, pigmentációs rendellenesség, amelyet a melanocyták elvesztése jellemez, ami fehér foltokat vagy leucodermát eredményez. A jellegzetes elváltozás egy teljesen amelanotikus, nem pikkelyes, meszes-fehér makula, jól kivehető peremekkel. A Vit a leggyakoribb depigmentáló bőrbetegség, világszerte a lakosság 0,1-4%-át érinti. A férfiak és a nők egyformán érintettek, bár a nők és a lányok gyakrabban fordulnak tanácsért, valószínűleg a férfiakhoz és fiúkhöz képest nagyobb negatív társadalmi hatás miatt (39,40).

A Vit egy multifaktoriális rendellenesség, amelyet a funkcionális melanocyták elvesztése jellemez. A mechanizmus komplex, genetikai, autoimmun válaszok, oxidatív stressz, gyulladásos mediátorok termelődése és a melanocyták leválási mechanizmusai játszanak szerepet benne.

A Vit diagnózisa általában egyszerű, klinikailag a szerzett, amelanotikus, nem pikkelyes, meszes-fehér makulák megtalálása alapján állítható fel, amelyek jellegzetes eloszlásban, határozott peremekkel rendelkeznek: periorális, ajkak és a disztális végtagok csúcsai, pénisz, szegmentális és sűrűlódásos területek. A kezelési lehetőségek közé tartozik a fényterápia, a helyi és szisztémás immunszuppresszánsok és a sebészeti technikák, melyek jelenleg még kísérleti stádiumban vannak, együttesen segíthetnek a betegség megállításában, a depigmentált elváltozások stabilizálásában és a repigmentáció serkentésében.

Autoimmun hátterét tekintve a Vit is gyakran fordul elő más megbetegedésekkel. Leggyakrabban T1D, AITD, Alo, RA, SLE, SS PsO és AIG mellett látjuk. Sajnos a komorbiditásokra vonatkozó irodalmi adat csekély (41).

Az 1. táblázatban a leggyakoribb manifesztációkra jellemző antitest eltérések láthatók, melyek a szűrés és a követés sarkalatos pontját képezik.

1. táblázat A 10 legjellemzőbb kórkép és az azokra jellemző autoantitestek

Leggyakoribb kórképek	Jellemző antitest
Hashimoto thyreoiditis	pajzsmirigy-peroxidáz (ATPO) és tiroglobulin (ATG) antitest
Graves betegség	TSH-receptor antitest (TRAb)
Diabetes mellitus	szigetsejt elleni antitest (ICA), glutaminsav dekarboxiláz (GAD), islet antigén elleni antitest (IA2), cink-transzporter 8 elleni antitest (ZnT8A) és inzulin elleni antitest (IAA)
Addison kór	anti-21-hidroxiláz és anti-17-a-hidroxiláz antitest
Coeliakia	szöveti transzglutamináz, a deaminált gliadin és az endomysium elleni antitest
Autoimmun gastritis	parietális sejt és az intrinsic faktor ellenes antitest
Rheumatoid arthritis	rheumatoid faktor (RF) és az anticitrullinált peptid (ACPA) autoantitest
SLE	Antinuklearis antitest (ANA), kettős szálú DNS-t (dsDNS) vagy a ribonukleoprotein-komplexeket (Ro, La, Smith és RNP) támadó autoantitestek
Sjögren szindróma	SSA antigén (más néven antiRo antitestek) és az SSB (más néven antiLa antitestek)
Vitiligo	Nincs rutinszerűen használható antitest

2. Célkitűzés

- 1) Az irodalomban fellelhető, APS beteg adatokat feldolgozó közlemények összegzése és értékelése
- 2) APS csoportok összehasonlítása életkor és nem szerint az irodalmi adatok alapján
- 3) APS II-ben és APS III-ban megjelenő autoimmunitások kombinálódásának felderítése az irodalmi adatok alapján
- 4) HT és GD közötti különbségek felmérése a társuló autoimmun betegségek tekintetében az APS II és APS III betegeknél az irodalmi adatok alapján
- 5) AD-vel kapcsolódó és nem kapcsolódó kórképek megállapítása az APS II csoportban az irodalmi adatok alapján
- 6) A tercier központban megjelenő, több endokrin autoimmun kórképpel diagnosztizált betegek APS csoportokba rendezése
- 7) Ezen betegek adatainak elemzése betegség kezdeti életkor, nem és társuló autoimmunitások tükrében
- 8) A betegség kombinációk hálózatos felderítése, fókuszálva a leggyakoribb és potenciálisan halálos kórképekre
- 9) Az APS definíciók újra értelmezése
- 10) A leggyakoribb és egymással összefüggő manifesztációk alapján pénzügyileg kivitelezhető szűrési protokoll kezdeményezése

3. Vizsgálatok

3.1. Autoimmun betegségek előfordulása APS II-ben és APS III-ban az irodalmi adatok alapján – meta-analízis

3.1.A. Módszerek

Medline és Embase elektronikus katalógusokat használva, nyelvi szűrők alkalmazása nélkül az alábbi kulcsszavakra kerestünk rá: “autoimmune polyglandular syndrome”, “autoimmune polyendocrinopathies”, “autoimmune polyglandular syndrome type II” and “autoimmune polyglandular syndrome type III”. A kiválasztott cikkek kezeléséhez az EndNote szoftvert használtuk. Az adatbázisokban talált cikkek közül azokat használtuk, melyek (1) kettő vagy több autoimmun megbetegedésben szenvedő betegek adatait dolgozták fel és (2) legalább 10 esetet ismertettek egyszerre. Review és esettanulmány típusú közleményeket nem tudunk használni. Ezután az alábbi adatokból Excel táblázatot készítettünk: a közlemény megjelenésének éve, a közlemény típusa, a cikkben feltüntetett és APS-sel diagnosztizált betegek száma, átlagos életkora, neme, a főbb kórképek (AD, AITD, T1D, POF, Vit, Alo, CeD, AIH, AIG, IBD, PsO, SS, RA, MG, SM, hypoPT, LH) és ezek kombinációja. Az adatok szintéziséhez a Cochrane Collaboration munkacsoportja által ajánlott módszereket alkalmaztuk. A dichotóm kimenetek esetében az eseményarányt (százalékos megoszlásban) számítottunk ki. Minden elemzéshez véletlen hibák modelljét alkalmaztuk a DerSimonian-Laird becsléssel. A statisztikai heterogenitást az I^2 és a χ^2 tesztek segítségével elemeztük a valószínűségi értékek megszerzése érdekében; $p < 0,1$ értéket szignifikáns heterogenitást jelzőként határoztuk meg. A statisztikai elemzéseket a Stata 15 (Stata Corporation, College Station, TX, USA) programmal végeztük.

3.1.B. Eredmények

Az elektronikus adatbázisokban összesen 479, a keresésnek megfelelő cikket találtunk. A duplikációk szűrése után 454 közlemény maradt, melyek közül az esettanulmányokat kiválogatva 18, minden kritériumnak megfelelő tanulmányt találtunk. Ebben a 18 cikkben összesen 1312 beteg adata volt feltüntetve.

Összesen 9 közlemény említett meg életkori sajátosságokat, ezek alapján az APS-ben szenvedő betegek átlagéletkora a betegség kezdetén 34,7 év volt (95% CI: 22.75 - 46.64 év). A nemi eloszlást 12 cikk vizsgálta, melyek alapján a nők körében szignifikánsan magasabb számban fordult elő APS (75% [95% CI: 68% - 81%] vs. 25% [95% CI = 19% - 32%], $p < 0.001$). Összesen 842 esetben tettek különbséget APS II ($n=177$) és APS III ($n= 665$) között (21,1% vs 78,9%).

A leggyakrabban előforduló autoimmun betegség az AITD, a T1D és az AD volt (970, 697 és 174 eset).

APS II esetén AD AITD-vel 114, T1D-vel 32, mindkettővel pedig 18 esetben kombinálódott. Ezen kívül egy endokrin (POF) és 5 nem endokrin szervspecifikus betegség (AIHA, Alo, CeD, MS, Vit) fordult elő ebben a csoportban. APS III-ban 2 endokrin (POF és T1D), 6 nem endokrin szervspecifikus (Vit, AIH, AIHA, MG, CeD, Alo) és 4 szisztémás autoimmun megbetegedést (RA, SLE, SS, PsO) írtak le.

Kíváncsiak voltunk az egy betegben előforduló maximális kombinációk számára is. Ezek alapján a betegeket 3 csoportba osztottuk: kettő, három vagy háromnál több manifesztációval rendelkezők. A kettős kombinációk előfordulása APS II-ben szignifikánsan magasabb volt, mint APS III-ban (476 (75.7%) vs 152 (24.3%), $p < 0.001$). A hármas kombinációk esetén nem volt szignifikáns eltérés a két

csoport között (33 (44.6%) vs 41 (55.4%), $p=0.739$), ellenben háromnál több autoimmunitás együttes megjelenését csak az APS II csoportban láttuk.

Az AD-betegek között 174 kombinációt diagnosztizáltak. Az APS II-es betegek 83,9%-ánál az AD kettős kombinációban fordult elő. E betegek közül csak az AITD és a T1D fordult elő kettős kombinációban, 114, illetve 32 esetben. Háromszoros kombinációt 18 esetben (10,34%) diagnosztizáltak, amelyek közül csak 13 betegnél (7,5%) fordult elő az APS II klasszikus triásza (AD, AITD és T1D). Ezeken a betegségeken túl AD mellett Alo, POF, CeD, AIHA, MS és Vit alakult ki. Korábbi vizsgálataink alapján azt találtuk, hogy vannak megbetegedések, amik nem fordulnak elő AD-vel kombinálódva. Meta- analízisünk kimutatta, hogy AD nem kombinálódott az alábbi betegségekkel: IBD, AIH, hypoPT, LH, MG, PsO, RA, SLE és SS.

3.1.C. Következtetések

Az APS ritka, összetett kórképek csoportja, ahol több autoimmun betegség egyidejűleg fordul elő. Tudomásunk szerint ez az első meta-analízis az APS területén. Az APS II általában AD-val, AITD-vel és T1D-vel jár. Az APS III-ben jellemzően az AITD nem endokrin autoimmun betegségekkel kombinálódik.

Eredményeink szerint az APS II-es betegek 83,9%-nál kettős kombinációban fordult elő AD, míg a hármas kombinációk aránya 10,34% volt. AD, AITD és T1D kombinációját az APS II betegek 7,5%-nál találtuk.

A diagnózist gyakran késlelteti, hogy az egyes betegségek évtizedekkel egymás után jelennek meg. Az APS-esetek többsége két autoimmun betegséget foglal magában, ami bonyolítja az osztályozást és a kezelést. A nők körében gyakoribb a betegség előfordulása, és az APS III gyakoribb volt, mint az APS II.

Hiányoznak az átfogó tanulmányok és betegregiszterek, amelyek segíthetnének a komorbiditások nyomon követésében és a diagnosztikai protokollok javításában. A több autoimmun betegséggel rendelkező pácienseket gyakran különböző szakorvosok kezelik, ami széttagolt ellátást eredményez. A szervspecifikus autoantitestek szűrése költséges, de elengedhetetlen a korai felismeréshez és kezeléshez.

Összességében elmondható, hogy meta-analízisünk alapján a nem kritérium betegségek asszociációja, és így a nem szokványos APS csoportok kialakulása egyáltalán nem ritka folyamat. AITD, AD és T1D a leggyakrabban kombinálódó betegség, így az ezekre és kombinációikra fókuszáló gyors és precíz szűrési protokoll elengedhetetlen.

3.2. Hashimoto thyreoiditishez és a Graves kórhoz társuló egyéb autoimmun betegségek vizsgálata az irodalmi adatok alapján - szisztematikus vizsgálat és meta-analízis

3.2.A. Módszerek

A módszerek megegyeznek a 3.1.-ben leírtakkal.

3.2.B. Eredmények

A bevont tanulmányok jellemzői megegyeznek a korábbi meta-analízisben használt tanulmányokkal.

A betegek jellemzői

Az APS II és APS III közötti különbségtétel 842 esetben történt, amelyek közül 177 esetben APS II és 665 esetben APS III (21,1% vs. 78,9%) volt.

A HT, GD és AITD előfordulása APS-ben

Az összes APS-beteg (1312 eset) közül 739 esetben (87,8%) pajzsmirigy autoimmun rendellenességeket jeleztek. A második és harmadik leggyakoribb autoimmun betegség a T1D és az AD volt (523, illetve 137 eset). HT-t és GD-t 279, illetve 151 esetben volt elkülönítve. A diagnózis 309 esetben AITD volt, további jellemzés nélkül. A HT, GD és AITD prevalenciája nem különbözött szignifikánsan az összes APS-beteg között (HT: 35%, 95% CI: 16% - 57% vs. GD: 10%, 95% CI: 1% - 22% vs. AITD: 10%, 95% CI: 0% - 31%, $p=0,064$).

Az APS II betegeknél nem találtunk szignifikáns különbségeket a HT, GD és AITD prevalenciájában (HT: 10%, 95% CI: 0% - 35% vs. GD: 2%, 95% CI: 0% - 22% vs. AITD: 39%, 95% CI: 5% - 79%, $p=0,183$).

Az APS III-as betegek körében a HT, GD és AITD prevalenciája szintén nem különbözött szignifikánsan (HT: 45%, 95% CI: 14% - 78% vs. GD: 9%, 95% CI: 0% - 27% vs. AITD: 30%, 95% CI: 1% - 72%, $p=0,121$).

Az autoimmun betegségek együttes előfordulásának különbségei a HT és a GD között

A HT-betegeknél három autoimmun endocrinopathiáról (T1D, AD és POF), öt nem endokrin szervspecifikus betegségről (AIH, AIHA, Vit, MS és CeD), valamint két szisztémás autoimmun betegségről (RA és PsO) számoltak be.

A GD betegeknél három autoimmun endocrinopathiát (T1D, AD és POF), öt nem endokrin szervspecifikus (AIH, Vit, CeD, MG és Alo), valamint három szisztémás autoimmun betegséget (SLE, RA és SS) diagnosztizáltak.

Az AITD-s betegeknél szintén három autoimmun endocrinopathiát (T1D, AD és POF), négy nem endokrin szervspecifikus autoimmun betegséget (AIH, AIHA, Vit és CeD) publikáltak, és nem találtak szisztémás autoimmun betegséget.

A társult autoimmun betegségek értékelését tovább nehezíti a HT és a GD megfelelő osztályozásának hiánya. Az elemzésnek ebben a részében sok esetet az AITD csoportba soroltak. Az egyes autoimmun betegségek gyakoriságát a 2. táblázat mutatja be. Csak a T1D és az AD fordult elő nagyobb arányban az autoimmun pajzsmirigy betegséggel diagnosztizált APS-betegek között, 70,7, illetve 18,5%-ban. Az AIH, AIHA, Vit, POF, CeD és az RA prevalenciája 1-4% között volt, az összes többi ritka, <1%.

Egy, kettő és kettőnél több egyéb autoimmun rendellenesség bármilyen autoimmun pajzsmirigy-rendellenességgel kombinálódott az esetek 91,8%-ban, 8%-ban és 0,1%-ban.

HT, GD és AITD kettős kombinációban 167, 92 és 419 esetben (24,5%, 13,5% és 61,8%) jelentkezett. A HT, GD és AITD kettős kombinációk előfordulási gyakorisága nem különbözött (HT: 35%, 95% CI: 11% - 63% vs. GD: 10%, 95% CI: 0% - 26% vs. AITD: 29%, 95% CI: 3% - 63%, $p=0,186$).

A hármas kombinációk ritkábban fordultak elő GD-ben, és nem különböztek a HT és az AITD között (GD: 3%, 95% CI: 0% - 18% vs. AITD: 77%, 95% CI: 21% - 100%, vs. HT: 14%, 95% CI: 0% - 66% $p=0,028$).

Több mint két másik autoimmun betegséget soha nem közöltek GD-vel és AITD-vel, ez a klinikai helyzet csak HT-ban fordult elő, de az esetek alacsony száma nem tette lehetővé a vonatkozó statisztikai elemzést.

A HT-betegeknél a leggyakoribb társult rendellenességek a T1D, az AIH és az AIHA voltak, 121, 23, illetve 19 esetben. A GD leggyakrabban T1D-vel, AD-vel és Vit-vel együtt jelentkezett (64, 7 és 6 esetben). A nem osztályozott AITD-k csoportjában a T1D, AD és Vit volt a leggyakoribb kombináció (282, 104 és 16 esetben).

Az autoimmun betegségek nem endokrin kettős kombinációinak mintázata némileg különbözött a GD és a HT között; a szisztémás autoimmun betegségek - SLE, SS, RA - kettős kombinációban csak a GD esetében fordultak elő. A HT betegeknél a szisztémás autoimmun betegségek (RA és PsO) csak a hármas és még többszörös kombinációk részét képezték.

A nem endokrin szervspecifikus autoimmun betegségek, a MG és Alo csak a GD-ben fordult elő kettős kombinációban, a AIG az AITD-ben, a Vit a HT-ban. Érdekes, hogy bármilyen autoimmun betegség hármas kombinációja csak az APS II-es betegeknél fordult elő GD-ben. Az AITD-s betegeknél csak akkor észleltek hármas kombinációt, ha a T1D volt az egyik társult betegség.

3.2.C. Következtetések

Ebben a szisztematikus áttekintésben és meta-analízisben a HT és a GD társult állapotainak tipikus mintázatát próbáltuk megállapítani, hogy segítsük a betegek és az orvosok jobb tájékozódását, valamint egy szűrési algoritmus elindítását.

Az autoimmun betegségek legjobban jellemzett kombinációi az APS-es betegek (3). Sajnos az e területen megjelent publikációk főként esetjelentések, mindössze 18 közlemény volt alkalmas a további elemzésre, és a publikált APS-betegek száma alacsony volt. Az APS II és III betegeknél az AITD-k a leggyakoribb autoimmun betegségek (87,8%). Végül csak 739 olyan AITD-s beteget gyűjtöttek össze, akiknél más autoimmunitások ismert társasszociációi is ismertek. Ezenkívül a betegeknek csak 58%-át sorolták be eredetileg HT-nak vagy GD-nek, és még ez a besorolás is összekeveredett a kombinációk megvitatása során, így a betegeknek csak 39%-a állt rendelkezésre az autoimmun kombinációk elemzéséhez. Ez jelentősen korlátozza a lehetséges következtetéseket, és felhívja a figyelmet a jobb dokumentáció sürgős szükségességére.

Nem találtunk különbséget a HT, a GD és az AITD-k gyakoriságában az APS-betegek között, sem az APS II-ben, sem az APS III-ban. Társult endokrin, nem endokrin szervspecifikus és szisztémás autoimmun betegségek mind HT, mind GD esetén előfordultak. Gyakori társbetegség csak a T1D és az AD volt, az egyéb autoimmun betegségek prevalenciája <4% volt. Ezt a költséghatékony szűrési algoritmusok kidolgozása szempontjából figyelembe kell venni.

A kettős kombinációk előfordulása hasonló volt HT-ban, GD-ben és AITD-ben, de a hármas kombinációk ritkábbak voltak GD-ben. Három vagy több autoimmun rendellenesség csak a HT esetében fordult elő kombinációban. Szisztémás autoimmun betegségeket a GD-vel kettős kombinációban, a HT-val hármas vagy még több kombinációban diagnosztizáltak. Számos szisztémás autoimmun betegség társulhat az AITD-hez. A szervspecifikus, nem endokrin autoimmunitások (mint például az AIG, CeD, AIH, MS, MG) szintén gyakori társbetegségei az AITD-nek. Ez azt jelenti, hogy az AITD-k megfelelő szűrési protokolljai hasznosak lehetnek a szisztémás autoimmunitásokban és a szervspecifikus autoimmun betegségekben szenvedő betegeknél (42).

Egy korábbi áttekintés szerint a HT szignifikánsan gyakoribb olyan egyéneknél, akik más autoimmunitásban szenvednek, mint például AD, T1D, RA vagy SLE. A mi meta-analízisünkben T1D, AIH, AIG, POF, AD, Vit, CeD, MS, RA, és PsO szerepelt HT betegeknél.

Egy nemrégiben végzett vizsgálat kimutatta, hogy a GD betegeknél a következő autoimmun betegségeket figyelték meg szignifikánsan nagyobb gyakorisággal: T1D, CeD, AIG, Vit, RA, SS, SLE, sarcoidosis, hepatitis C-vírussal összefüggő kevert krioglobulinémia, polymyalgia rheumatica és MS (43,44). Áttekintésünkben T1D, POF, AD, AIH, Vit, CeD, MG, Alo, SLE, RA és SS diagnosztizálására került sor GD betegeknél. Érdekes módon a GD betegeknél hármas kombináció csak akkor fordult elő, ha az AD volt az egyik társult rendellenesség.

A HT és a GD egyaránt a HLA DQ/DR régiókban található polimorfizmusokra vezethető vissza. Az immunszabályozó gének, mint a HLA régió, a CD40, a CTLA4, a PTPN22 és az FCRL3 részt vesznek a GD kialakulásában (44). Az immunszabályozó gének polimorfizmusainak azonosítása hasznos lehet a HT, GD és más kombinált autoimmunitások kockázatának becslésében APS-eseknél.

Összefoglalva, szisztematikus áttekintés és meta-analízis segítségével nem tudtuk megállapítani a HT-hez és a GD-hez társult autoimmun betegségek elkülönült mintázatát APS-betegeknél, részben az AITD-k megfelelő osztályozásának hiánya miatt a szakirodalomban. Az adatbázisok és regiszterek jobb dokumentációja segíthet ennek a kérdésnek a megoldásában. Számos szervspecifikus endokrin és nem endokrin és szisztémás autoimmun rendellenesség fordulhat elő autoimmun pajzsmirigybetegségben szenvedő betegeknél, azonban csak a T1D és az AD fordult elő nagy gyakorisággal APS-betegeknél.

3.3. Autoimmun polyglandularis szindrómákban megjelenő betegségek hálózati feltérképezése és analízise

3.3.A. Módszerek

Vizsgálatunk a Pécsi Tudományegyetem Klinikai Központ I. Sz. Belgyógyászati Klinika Endokrinológiai és Anyagcsere Osztályán történt. Az adatok a MedSol adatbázisából származnak a következő Betegségek és kapcsolódó Egészségügyi Problémák Nemzetközi Statisztikai Osztályozási (ICD/BNO) kódjaival 2007 márciusa óta: E3100- APS, E2711- Addison-kór, E2710- mellékvese-elégtelenség, E1080, E1090- diabetes mellitus, E0630- autoimmun pajzsmirigygyulladás, E0500- pajzsmirigy-túlműködés. A járóbetegek orvosi adatait és kórlapjait megvizsgáltuk, amelyek alapján az igazoltan legalább két autoimmun betegséggel rendelkező páciensek kerültek kiválasztásra. A betegek adatait egy Excel táblázatba rendeztük (Microsoft Excel 2021, v. 2405), amelyben a következőket tüntettük fel: életkor az APS első megnyilvánulásának diagnózisakor, nem, APS besorolás, az APS első és második manifesztációja, valamint e kettő diagnózisa közötti eltelt idő. Ahol előfordult, az APS harmadik és negyedik megnyilvánulásai is fel lettek jegyezve. Ezenkívül a 2. táblázat tartalmazza a kohorszban megjelenő összes autoimmun betegséget.

2. táblázat A betegpopulációnkban található 28 autoimmun kórkép

Endokrin autoimmunitások	Nem szervspecifikus endokrin, autoimmun betegségek	Szisztémás autoimmun kórképek
Hashimoto thyreoiditis (n= 256)	Coeliakia (n=72)	Rheumatoid arthritis (n=45)
Graves kór (n=102)	Autoimmun gastritis (n=40)	Sjögren szindróma (n=26)
Diabetes mellitus (n=79)	Vitiligo (n=40)	SLE (n=21)
Addison kór (n=43)	Colitis ulcerosa (n=17)	Psoriasis (n=19)
Korai petefészek kimerülés (n=14)	Crohn betegség (n=14)	Polymyositis (n=6)
Hypoparathyreosis (n=3)	Alopecia (n=11)	Szisztémás sclerosis (n=4)
Lymphocytas hypophysistis (n=2)	Autoimmun hepatitis (n=9)	Primer antifosfolipid szindróma (n=2)
	Myasthenia gravis (n=8)	
	Primer biliaris cholangitis (n=8)	
	Sclerosis multiplex (n=6)	
	Autoimmun hemolyticus anaemia (n=3)	
	Sclerotizáló cholangitis (n=2)	
	Immun thrombocytopenia (n=1)	
	Krónikus mucocutan candidiasis (n=1)	

A tanulmányban elvégzett összes elemzés és annak kódja elérhető GitHubon a következő linken keresztül: https://github.com/peterkaltenecker/APS_-_A_comprehensive_analysis.

3.3.B. Eredmények

A Pécsi Tudományegyetem Klinikai Központ I. Belgyógyászati Osztály Endokrinológiai és Anyagcsere Osztályán nyilvántartott, összesen 7559 esetet tartalmazó adatbázisból 380 betegből álló mintát elemeztek, amely tartalmazta a 2007 és 2018 között a rendszerben megjelent összes beteget,

pajzsmirigy túlműködés, autoimmun thyreoiditis, primer mellékvese elégtelenség, AD, autoimmun polyglandularis szindróma, T1D, POF, LH, hypoPT diagnózissal. A betegeket 2023. december 31-ig követtük nyomon. 3180 betegnél (49,06%) diagnosztizáltak autoimmun endokrin rendellenességet. A betegek 12%-nál egynél több autoimmun megnyilvánulás volt, amelyek közül legalább egy az endokrin szervrendszert érinti, így az APS kategóriákba sorolták őket.

Korábbi adataink kimutatták, hogy az AD-ban szenvedő betegben lehet leggyakrabban APS-t diagnosztizálni (a 73 AD beteg 58,9%-nak jelent meg második manifesztációja is). Őket a T1D, HT és GD betegek követték, 26,4%, 13,7% és 5,3%- kal.

Az APS-val diagnosztizált személyek 67,4%-nál a Hashimoto thyreoiditis volt az egyik megnyilvánulás, míg a két AITD együttesen a betegek 94%-nál fordult elő

Az APS diagnosztikai kritériumai szerint a vizsgált populációban a legtöbb autoimmun betegség az endokrin rendszerhez kapcsolódott, míg a gastrointestinalis rendszer volt a második leggyakrabban érintett. A szisztémás autoimmun kórképek, mint például az RA, az SS és az SLE a harmadik leggyakoribb komponens betegségecsoport volt a populációnkban. A bőrt érintő állapotok szintén jelentős számban voltak jelen.

Fontos megemlíteni, hogy a vizsgálat jellegzetességeinek megfelelően egy olyan pillanatfelvételen dolgoztunk, amelyben még nem minden lehetséges manifesztációt láttunk minden esetben, de legalább az első két manifesztáció jelenlétét azonosítani tudtuk, ami az APS diagnosztizálásához szükséges feltétel. Következésképpen a mi populációnkban két manifesztáció az uralkodó forgatókönyv, míg az esetek 17,4%-ban három, 3,7%-ban pedig négy manifesztáció is előfordult.

A tíz leggyakoribb betegség a HT, GD, T1D, CeD, RA, AD, AIG, Vit, SS és SLE volt. A leggyakoribb állapot mind az elsődleges, mind a másodlagos manifesztációk tekintetében a HT volt. Hasonló tendencia volt megfigyelhető a GD előfordulásában a manifesztációk között, bár csökkentett előfordulási aránnyal. A T1D lényegesen nagyobb valószínűséggel manifesztálódott az APS kezdeti tüneteként, mint szuperponált vagy kiegészítő állapotként. Az AIG figyelemre méltóan a leggyakoribb volt harmadik manifesztációként, megelőzve a többi gyakran megfigyelt betegséget, beleértve a HT-t, a GD-t és a T1D-t. Az AIG és az SS kisebb valószínűséggel volt az APS kezdeti tünete.

Az APS megjelenésekor mindkét nemnél két csúcsot észleltek 20 és 40 éves kor körül, a férfiak és a nők között 7-8 év következetes korkülönbséggel

A vizsgált populáció életkorát tekintve az APS megjelenésekor minden korcsoport képviseltette magát, a legfiatalabb, 1 éves betegektől a betegség megjelenésekor 83 éves maximális életkorig. Az APS kezdetének átlagos életkora 31,8 év volt a teljes vizsgált populációban, a medián pedig 32 év. A nőknél magasabb volt a prevalencia, az összes beteg 84,2%-át tették ki, szemben a férfiak által képviselt 15,8%-kal. A nők átlagéletkora 32,9 év volt, 33 éves mediánértékkel, míg a férfiak átlagéletkora 26 év volt, 25 éves mediánértékkel. Az adatok azt mutatják, hogy a betegség a férfiaknál átlagosan 7-8 évvel korábban jelentkezik, mint a nőknél. Mindkét nemnél két csúcsot lehetett megfigyelni 20 és 40 éves kor körül, ami a betegség megjelenésének megnövekedett számát mutatja, és igazodik a férfiak és nők közötti, fent említett korkülönbséghez.

Amint korábban említettük, vizsgálatunkban a két megnyilvánulás volt a leggyakoribb, amelyeket általában együtt azonosítanak, amikor a betegek a klinikai tünetek halmazódása miatt orvoshoz fordulnak, ezért 67 esetben az első és a második megnyilvánulás között eltelt időt 0 évként

regisztrálták. Ezenkívül a forгатókönyvek széles skálájával találkozhatunk, amelyekben az első két megnyilvánulás közötti idő 1 és 53 év között változhat. Ha 10 éves periódusokra bontjuk ezt a hosszú időtartamot, látható, hogy az első 10 évben a betegek 65,5%-ánál megjelenik a második manifesztáció, a második 10 évben 17,6%-ban alakulnak ki a második kórképek, míg ez a szám a 21-30 éves időszakban 8,4%-ot ad. A betegek 4,4%-ánál 31 évvel az első manifesztáció után jelent meg a második komorbiditás.

Az APS-t alkotó betegségek közül az 1-es típusú diabetes mellitus és a coeliakia jelentkezik legkorábban, amikor az első tünetként jelentkezik

Jelentős eltérések figyelhetők meg az autoimmun betegségek első megjelenésének életkorában. A leggyakoribb első manifesztációk közül a két legkorábban kialakuló betegség a T1D és a CeD volt, olyan életkori megoszlásban, ahol az esetek nagy része 20 éves kor alatt jelentkezett. A T1D jelentősen korábban jelent meg, mint a többi gyakori első manifesztáció, például a HT, a GD, az AD, az RA és az SLE. A CeD a második, a Vit a harmadik helyen állt az ilyen jellegű összehasonlításban. A HT, GD, AD, RA és SLE között nem volt látható statisztikailag szignifikáns különbség. Az adatokat nemek szerint lebontva világossá vált, hogy az AD kezdeti tünetként való megjelenése jellemzően a férfiaknál korábbi életkorban következett be.

Életkor a tíz leggyakoribb rendellenesség kezdetekor az APS első megnyilvánulásaként, nemek szerint. Az APS-ben előforduló betegségtársulások hálózatelemzése

Összesen 113 betegségkombinációt lehetett kimutatni, amelyek közül 46 többször is előfordult, ezeket kiemeli a 14.A. ábra. 17,6%-ot tesznek ki azok a kombinációk, amelyek egyidejűek voltak. Számos kombináció nagyon ritka volt, de amelyek legalább 5 vagy annál több alkalommal fordultak elő, a populáció több mint felét (63,9%) tették ki. Tovább szűkítve a legalább 10 vagy annál többször előforduló kombinációkra, a választék még mindig 51,3%-ot képvisel. Ezek a leggyakoribb kombinációk csak a fent felsorolt 10 leggyakoribb betegség kettős megnyilvánulásából álltak. Az adatgyűjtés jellegéből adódóan a 3 vagy több betegségből álló kombinációk kevésbé képviseltetik magukat.

Fontos, de nem meglepő felismerés, amelyet a hálózati leképezésből nyertünk, hogy a HT semmiképpen sem kapcsolódott a GD-hez. Biológiai ellentétes természetük miatt a két betegség egyidejű előfordulása egyik betegnél sem volt kimutatható. A leggyakoribb asszociációk a HT-hoz kapcsolódtak, amelyekben a T1D, CeD, RA, Vit, AD, SLE, AIG vagy SS szerepeltek csökkenő sorrendben. Az egyidejű jelenlét második leggyakoribb csoportja az RA-val, CeD-vel vagy T1D-vel társuló GD-t érintette. A csoportokat képző algoritmus hatékonyan megkülönböztette a HT-t és a GD-t a hálózatban, és úgy rendezte a kapcsolódó rendellenességeket, hogy azok a saját közösségükön belül sűrűbben kapcsolódnak egymáshoz, mint más közösségek csomópontjaival. Mégsem különültek el teljesen a HT és a GD kapcsolódó betegségei. A HT és a GD számos társbetegségben osztozik, szám szerint 15-ben. Csak egy olyan betegség volt, amely a GD-hez kapcsolódott, de a HT-hoz nem (ITP), 6 olyan, amely a HT-hoz kapcsolódott, de a GD-hez nem (Alo, POF, AIH, PAPS, AIHA), és 3 olyan, amely egyikükkel sem állt szoros kapcsolatban (PsO, hypoPT, CMC).

Az 1-es típusú diabetes mellitus és a Hashimoto thyreoiditis a leggyakoribb komponens betegségek a fiatalok kohorszban

Míg az APS első megjelenésének életkora az esetek 3,7%-ában nem volt egyértelmű, az egyének többségénél az első tünet 18 éves kor után jelentkezett, és mindössze 20,5%-uknál fordult elő 18 éves kora előtt. Feltételeztük, hogy a gyermekkori APS-komponens betegségek kombinációi eltérhetnek a

felőttkoritól. Főggetlenül a komponens betegségek megjelenési sorrendjétől, azoknál, akiknél az APS első gyermekkori manifesztációja jelentkezett, a leggyakoribb kombináció a HT-val járó T1D volt, ami az esetek 19,2%-át jelentette. Figyelemre méltó, hogy a T1D és a HT egyaránt megjelent a többször előforduló kombinációk legalább 50%-ában. A felnőtt kohorszt vizsgálva a leggyakoribb forgatókönyv a HT és az RA egyidejű jelenléte volt. Ugyanakkor számos olyan eset is előfordult, amikor a HT T1D-vel, CeD-vel vagy AD-vel társult.

Az első manifesztáció valószínűleg befolyásolja a későbbi rendellenességek kialakulását az APS-ben

Érdekes mintázat válik nyilvánvalóvá, ha megvizsgáljuk az öt leggyakrabban megfigyelt első manifesztációt követően érintett szervrendszereket. A pajzsmirigyet érintő betegségek (HT és GD) egyedi összetételt mutattak a későbbi szervrendszerek érintettségét tekintve a másik három vizsgált első manifesztációhoz (T1D, AD, CeD) képest. A HT-val vagy GD-vel diagnosztizált betegeknél a gastrointestinalis (32,8%, illetve 40,8%), valamint a szisztémás (31,9%, illetve 32,7%) betegségek magas prevalenciájúak voltak az utóbbi fázisokban. Ezzel szemben a T1D, AD és CeD után túlnyomórészt az endokrin rendszer (68,3%, 65,8%, illetve 74,3%) volt érintett a későbbi manifesztációkban, kisebb, de még mindig releváns gasztrointesztinális (24,4%, 18,4%, illetve 14,3%) és szisztémás (6,1%, 7,9%, illetve 8,6%) érintettséggel. A megfigyelt eltérés ebben a mintázatban erős és statisztikailag szignifikáns különbséget mutatott.

A betegség lefolyását követve, ahogyan az egyes betegek az APS-en keresztülhaladtak, jelentős útvonalakat lehetett megfigyelni. Érdekes módon a fent leírt mintázat ebben az esetben is megfigyelhető: a HT-hez vagy GD-hez társuló későbbi betegségek összetétele különbözött a T1D-hez, AD-hez vagy CeD-hez kapcsolódókétól. A HT-t mint első manifesztációt a legkülönbözőbb betegségek követhették, amelyek megközelítőleg hasonló arányban fordultak elő, a CeD volt a leggyakoribb (16,8%). SS, RA és AIG 10%-ot meghaladó gyakorisággal volt megfigyelhető ezeknél a betegeknél. A HT-hoz hasonlóan a CeD a legnagyobb arányban másodlagos manifesztációként volt jelen (21,4%) a GD-s betegeknél, míg az RA a második (16,7%), az AD a harmadik (9,5%) és a CeD a negyedik (9,5%) leggyakrabban szerzett betegség volt. Azoknál a betegeknél, akiknél a T1D volt a kezdeti tünet, az esetek 52,1%-ában alakult ki HT, ami feltűnően magasabb volt, mint bármely más, másodlagos manifesztációként megjelenő állapot, például a GD (18,5%) vagy a CeD (16,9%). Az AD-betegek jelentős részénél szintén HT alakult ki (64,3%), így ez volt a leggyakoribb másodlagos manifesztáció, amelyet a GD követett 14,3%-kal. Ha a CeD az elsődleges tünet, hasonló arányok figyelhetők meg, a HT a leggyakoribb (55,6%), a GD pedig a második leggyakoribb (25,9%) másodlagos manifesztáció. Azokban az esetekben, ahol a T1D vagy a CeD volt az elsődleges tünet, nem lehetett megfigyelni az idegrendszert érintő betegségeket. Két olyan esetet, ahol az első manifesztációt nem lehetett meghatározni, kihagytunk ebből az elemzésből. Az alábbi táblázatban összefoglalom, az egyes betegségeket általában mely második manifesztáció követi saját adataink alapján. Ez alapján látható, hogy nincs szükség egy, minden betegségre kiterjedő szűrési algoritmusra. Elég lehet a valószínűsített betegségekre fókuszáló szűrési protokoll és a betegek részletes tájékoztatása a további betegségek tüneteiről, felismeréséről.

3. táblázat Leggyakrabban megjelenő első manifesztációk, és az azokat követő második kórképek gyakorisága saját beteganyagunkban

Első betegség	További manifesztációk				Összesen	
HT	CeD 17%	SS 12%	RA 11%	AIG 11%	T1D 7%	58%
GD	CeD 21%	RA 17%	AD 10%	CD 10%	SLE 7%	65%
T1D	HT 52%	GD 18%	CeD 17%			87%
AD	HT 64%	GD 14%				78%
CeD	HT 56%	GD 26%				82%

A HT és a GD valószínűleg az APS két sarokköve a komponens betegségek közül

A betegségeket és betegségkombinációkat egy dimenziócsökkentett térben ábrázoltuk, hogy megkönnyítsük a helyi és globális kapcsolatrendszer megértését. A hálózatelemzés eredményéhez hasonlóan a HT és a GD egyértelműen elkülönül. Érdekes módon a HT és a T1D kombinációját alkotó betegek csoportja még jobban elkülönülve ábrázolódik a HT-t tartalmazó egyéb kombinációktól, ami további spekulációkra készítet a mögöttes tényezőkkel kapcsolatban. A betegségtársulások számának feltérképezése alapján a láthatóan összetartozó, a háttértől jobban elkülönülő klaszterek főként két betegség által alkotott kombinációkból állnak. Amikor ezt összevetettük az adatainkban leggyakrabban előforduló asszociációkkal, rájöttünk, hogy az általunk leggyakoribbnak azonosított 11 kombináció alkotja ezeket a klasztereket. Továbbá az is látható, hogy ezek az esetcsoportok nem esnek teljesen egybe az APS-kategóriákkal. Bár a csoportosítási rendszer némileg hasonló a két módszer között, az APS jelenlegi klinikai osztályozása nem ismeri el a meghatározott állapot és a HT vagy GD közötti összefüggést. A fentiek megfigyelhetők pl. az APS III/a kategóriában, ahol a besorolást a T1D jelenléte határozza meg. Hasonlóképpen, az APS III/b többsége CeD-ben szenvedő betegekből áll, függetlenül a HT vagy GD társulásától. Amint azonban elemzésünkben kiderül, az APS III/a, és III/b alcsoportokba tartozó betegek egyértelműen hajlamosak két irányba osztozni a HT-val és a GD-vel való kapcsolatuk alapján.

3.3.C. Következtetések

Az APS egy összetett, ritka, vagy ritka betegségnek tartott betegség. Prevalenciája a szakirodalom szerint 1:100 000 és 1:20 000 között mozog. Adataink azonban arra utalnak, hogy sokkal gyakoribb, az adatbázisunkban szereplő 3180 endokrin autoimmun betegségben szenvedő beteg 12%-nál fordult elő. Tanulmányunk az egyik legnagyobb betegszámot vizsgáló munka az APS-szel kapcsolatban. A betegség megfigyelt előfordulási gyakorisága a korábban publikált nemzetközi adatokat figyelembe véve váratlanul magas volt, ami felveti az előforduló betegség valódi prevalenciájának kérdését. Klinikánk azonban tercier központ, ami a bonyolultabb endokrin esetek bevonásával szelektív torzítást okozhat. Emellett a vizsgálatot egyetlen központban végeztük. Az eredmények kizárólag a betegek jelenlegi állapotát jelzik, anélkül, hogy további követési információkhoz hozzáférhetnénk. Sajnálatos módon a betegségek sajátosságai miatt számos esetben kihívást jelentett az egyes

betegségek kezdeti manifesztációjának megállapítása. Következésképpen bizonyos adatokat nem lehetett elemezni az első és a második megnyilvánulással kapcsolatban.

Ebben a tanulmányban azonban olyan elemzési stratégiát vezettünk be, amely teljes mértékben az egyes betegségek társulásaira összpontosított, és amely eltért a hagyományos betegosztályozási módszertől, és amelyet eddig még nem alkalmaztak az APS kialakulásának értékelésére. 28 különböző autoimmun betegséget találtunk 113 kombinációval, de a betegek több mint fele a 10 leggyakoribb társuláshoz tartozott. A betegek több mint kétharmadának volt HT-ja, ezzel ez a betegség a leggyakoribb rendellenességnek számított.

Hálózati elemzésünk és dimenzió redukciós vizualizációnk az UMAP algoritmus segítségével nem erősítette meg az APS általánosan alkalmazott osztályozását az APS II, III és IV tekintetében (az APS I elemzése az alacsony esetszám miatt nem volt lehetséges). A szindróma jelenlegi csoportosítása részben átfedésben van az UMAP-on megjelenített összefüggő klaszterekkel. Ez várható, mivel mind az APS-kategóriák, mind a klaszterek meghatározása a betegségek és azok együttes előfordulása alapján történik. Elemzésünk megerősítette, hogy a HT és a GD a halmozódó autoimmun betegségek hálózatának sarokelemei, és a HT és a T1D mint részben elkülönült alcsoport különleges társulását mutatta ki. Az APS-kategóriák pontosabb meghatározásához azonban további vizsgálatokra van szükség. A jelenlegi csoportosításban a hangsúly inkább egy adott betegség előfordulására helyeződik, mintsem annak a két sarokelem (HT vagy GD) valamelyikével való összefüggésére. A genetikai háttér feltárása lehet a leghasznosabb információ.

Ami az első manifesztációkat illeti, érdekes megállapítás volt, hogy a T1D sokkal nagyobb valószínűséggel jelentkezett kezdeti betegségként, mint későbbi manifesztációként. Ezt a jelenséget eddig csak az APS IV alcsoportban vizsgálták külön. A mi vizsgálatunkban azonban a teljes populációt érinti.

Az APS megjelenésekor mért életkor a mi vizsgálatunkban összhangban volt a korábbi irodalmi adatokkal. Továbbá figyelemre méltó eredményt kaptunk a tünetek első megjelenésének életkorát illetően, különösen a nemmel összefüggésben. Ez a megfigyelés új információkkal egészíti ki a meglévő kutatási anyagot. Míg korábban úgy tudták, hogy a nőket jobban érinti az autoimmunitás, egyetlen korábbi tanulmány sem mutatta ki, hogy a férfiaknál korábban kezdődik az APS, különösen az AD esetében, ha az első manifesztációként jelenik meg. Az első két manifesztáció diagnózisa között eltelt idő nagymértékben változott. Az első tünet megjelenésétől számított 50 év elteltével is kialakulhatnak új autoimmun betegségek, ami kiemeli e betegek nyomon követésének fontosságát, de kihívást jelent egy prediktív algoritmus felállítása.

Az AITD-s betegeket HT vagy GD kategóriába sorolták, így a két pajzsmirigybetegség nem fordult elő egyidejűleg ugyanannál a betegnél. A hálózatelemzés során elsődleges célunk az volt, hogy felmérjük a komponens rendellenességek kapcsolatát. Azt találtuk, hogy a HT és a GD társult betegségei között a hasonlóságok lényegesen szembetűnőbbek voltak, mint a különbségek. A társult állapotok között szinte teljes átfedést találtunk, ami kérdéseket vet fel e betegségek pontos patofiziológiai eredetével kapcsolatban. Ugyanakkor, figyelembe véve az egyes társulásokat, az dimenzió redukciós térképezés is hatékonyan megkülönböztette a HT és GD betegeket.

A CeD a T1D mellett egy másik gyakori betegség volt, amelyet a fiatalok csoportjában megfigyeltek. A CeD prevalenciája világszerte emelkedik. Az utóbbi időben számos tanulmány született a gluténmentes diéta (GFD) védő hatásáról bizonyos autoimmun betegségekben

Az RA-t a mikrobiom által befolyásolt betegségnek is tartják, ami arra utal, hogy a táplálkozás és a fertőző betegségek is hatással lehetnek a kialakulására. Érdekes módon a felnőtt kohorszban a leggyakoribb kettős kombináció a HT+RA volt, amelyet a HT+T1D és a HT+CeD követett.

Vizsgálatunk jelentős felfedezése, hogy a másodlagos manifesztációk mintázata jelentősen különbözött a T1D, AD vagy CeD mintázatától azokban az esetekben, ahol a pajzsmirigy autoimmunitás volt a kezdeti tünet, és hogy a pajzsmirigy autoimmunitás gyakran társul gastrointestinalis és szisztémás manifesztációkkal. Az is látható, hogy a többi leggyakoribb betegség közül sok HT-val vagy GD-vel együtt fordul elő. A betegség lefolyásának nyomon követése a leggyakoribb első manifesztációkat követően feltárta a valószínűsíthető későbbi tüneteket. A HT-t mint első manifesztációt a CeD, SS, RA és AIG követte, amelyek mindegyike több mint 10%-os gyakorisággal fordult elő. A leggyakoribb másodlagos manifesztációk közül a GD-t a CeD, RA, AD és CD követte. Figyelemre méltó, hogy a T1D-s betegek több mint 50%-nál HT alakult ki, míg a GD és a CeD szintén gyakori másodlagos tünetek voltak, az esetek egyenként több mint 15%-ban. Mind a CeD, mind az AD betegekénél nagy számban fordult elő HT (a CeD betegek több mint 60%-nál, az AD betegek több mint 50%-nál), a GD pedig a második leggyakoribb útvonal volt. Mindezeknek a felderítése nem egyenlő a betegek folyamatos, sokszor felesleges szűrésével. Ezek között a betegségek között több olyan körképet is találunk, ahol nem az antitestes szűrés az első számú választás. GD esetén például fel kell hívni a betegek figyelmét az alarmírózó tünetekre, T1D esetén a rendszeres otthoni, éhgyomri vércukorszint mérés javasolható. Megfontolandó lenne egy, legalább a 10 leggyakoribb manifesztációt bemutató, rövid betegtájékoztató létrehozása. Ezeket az autoimmun betegséggel küzdő páciensek megkaphatnák kezelőorvosuktól, házi orvosuktól, és ezzel a szűrés első lépését önmaguk is el tudnák végezni. Természetesen a legtöbb betegség esetében szükség van specifikus laborvizsgálatokra, antitestek mérésére. A kérdés az, hogy létezik-e ok-okozati biológiai háttér az együttes előfordulás mögött, vagy csupán a gyakoriságuk alapján kombinálnak. A vizsgálat nagyobb esetszámra történő kiterjesztése átfogóbb képet adhat a betegségtársulások hálózatáról, és megkönnyítheti a kiindulási betegségnek megfelelő célzott követés kialakítását.

A szakirodalomban számos közlemény született, amelyek az egyes autoimmunitások háttérében álló HLA és nem-HLA gének polimorfizmusait vizsgálták az érintett populációkban. Ezek csak azt tudták meghatározni, hogy mi a közös hajlamosító tényező az egyes autoimmunitásokban, de azt, hogy mire hajlamosít (melyik konkrét betegségre), sajnos nem. Ha a később megjelenő autoimmunitásokat akarjuk megjósolni, a predikcióhoz feltétlenül szükség van a genetikai háttér felderítésére is. Jelen mintában ez sajnos nem volt lehetséges, de a jövőben mindenképpen szükség van a megfelelő genetikai tesztek elvégzésére, mint a betegségek kombinálódásának pontosítására.

Általánosságban elmondható, hogy az APS sokkal gyakoribb, mint ahogyan azt a szakirodalom mutatja. A további autoimmun társbetegségekre összpontosító szűrési és követési rendszerek bevezetése kulcsfontosságú az autoimmun betegségben szenvedő betegek esetében. A betegség gyakoriságának pontos felméréséhez elengedhetetlenek a naprakész nyilvántartások.

4. A munka klinikai jelentősége

Munkánk kezdetekor (2016-ban) összesen 64 beteget találtunk a klinikán. Most közel 400 beteg adata található meg adatbázisunkban. Ez nem azt jelenti, hogy az elmúlt 8 évben ugrásszerűen megnőtt az APS betegek száma. Ez a hatalmas különbség azt igazolja, hogy egy gyakori, de elfedett, ritkán diagnosztizált kórképről van szó. Mind az irodalomban történt keresés, mind a saját kutatásunk bebizonyította, hogy ezek a betegek sokan vannak, de nehéz őket megtalálni. Ennek egyik oka, hogy minden autoimmunitásuk külön betegségként van kezelve- nem ritkán különböző szakorvosok által-. A másik ok a terminológiai káoszban keresendő. Nehéz úgy diagnózist adni a betegnek, hogy nincs egységes megegyezés arról, hogy adott manifesztációkkal melyik csoportba sorolható egy beteg.

Meta-analízisünk rávilágított az irodalmi űrré és a csoportosítási nehézségekre. Emellett bizonyítékot adott a két autoimmun pajzsmirigybetegség kulcsszerepére a betegségben.

Saját beteganyagunkban igyekeztünk a hiányokat pótolni. Olyan, a megjelenő betegségek közötti hálózati feltérképezést készítettünk, ami a betegségek egymás utáni megjelenését előjelezheti, sorrendiséget állíthat fel közöttük, és a leggyakoribb manifesztációkat kiemeli. Úgy gondolom, célunk egy részét elértük. Megállapítottuk a 10 leggyakoribb, potenciálisan halálos, egymáshoz kapcsolódó autoimmunitást, megbizonyosodtunk a pajzsmirigybetegségek kulcsszerepéről. Emellett rávilágított a betegségek egymáshoz kapcsolt hálózatára is. Ezek mind eszközt adnak a szakorvosok- legyen szó endokrinológus, immunológus, gastroenterológus, bármilyen szakorvos, akinél autoimmun betegek előfordulnak- kezébe a betegek követéséhez, a megfelelő szűrővizsgálatok megfelelő időközönkénti végzéséhez és a megfelelő diagnosztikus lépcső kialakításához.

Munkánk itt nem ért véget. Egy még tisztább kép, egy még hatékonyabb algoritmus jöhetne létre a betegek immunológiai és genetikai vizsgálata után. Illetve, mivel most csak egy klinika egy pillanatnyi állapotát látjuk, a betegek követése és megfelelő regiszterek kialakítása még tisztábbá tenné az autoimmun polyglanduláris szindrómák körül megjelenő ködöt.

5. Új megállapítások

- 1) Az APS sokkal gyakoribb, mint az a korábbi adatokból várható volt
- 2) A betegek APS csoportokba sorolása a csoportok definícióinak hiányosságai miatt nehéz
- 3) HT és a GD a halmozódó autoimmun betegségek hálózatának sarokelemei
- 4) HT és a T1D, mint részben elkülönült alcsoport különleges társulást mutat
- 5) APS III-ban megjelenő betegség csoportok túlságosan eltérőek ahhoz, hogy egységes kategóriát (APS III) alkossanak
- 6) T1D sokkal nagyobb valószínűséggel jelentkezik kezdeti betegségként, mint későbbi manifesztációként
- 7) Férfiaknál korábban kezdődik az APS, különösen az AD esetében, ha az első manifesztációként jelenik meg
- 8) A HT és GD társult állapotok között szinte teljes átfedést találtunk, ami kérdéseket vet fel e betegségek pontos patofiziológiai eredetével kapcsolatban
- 9) A másodlagos manifesztációk mintázata jelentősen különbözött a T1D, AD vagy CeD mintázatától azokban az esetekben, ahol a pajzsmirigy autoimmunitás volt a kezdeti tünet
- 10) A pajzsmirigy autoimmunitás gyakran társul gastrointestinalis és szisztémás manifesztációkkal
- 11) A HT-t mint első manifesztációt a CeD, SS, RA és AIG követi az esetek >10%-ban
- 12) A leggyakoribb másodlagos manifesztációk közül a GD-t a CeD, RA, AD és CD követte
- 13) T1D-s betegek >50%-nál HT, az esetek >15%-ban pedig GD és CeD alakult ki második manifesztációként
- 14) CeD esetén >60%, AD után >50% volt a HT kialakulása második betegségként

6. Referenciák

1. Frommer L, Kahaly GJ. Autoimmune Polyendocrinopathy. *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism*. 2019;104(10):4769–82.
2. Uccella S, Dottermusch M, Erickson L, Warmbier J, Montone K, Saeger W. Inflammatory and Infectious Disorders in Endocrine Pathology. Vol. 34, *Endocrine Pathology*. Springer; 2023. p. 406–36.
3. Betterle C, Lazzarotto F, Presotto F. Autoimmune polyglandular syndrome Type 2: The tip of an iceberg? Vol. 137, *Clinical and Experimental Immunology*. 2004. p. 225–33.
4. Sapana T, Li W, Tian F, Yan W, Dou B, Hua S, et al. A case report of anti-GAD65 antibody-positive autoimmune encephalitis in children associated with autoimmune polyendocrine syndrome type-II and literature review. *Front Immunol*. 2023;14.
5. Wémeau JL, Proust-Lemoine E, Ryndak A, Vanhove L. Thyroid autoimmunity and polyglandular endocrine syndromes. *Hormones*. 2013;12(1):39–45.
6. Renzullo ' A, Accardo ' G, Esposito' D, De Bellis' A, Pasquali' D. HASHIMOTO'S THYROIDITIS AND ENTERO-CHROMAFFIN-LIKE CELL HYPERPLASIA: EARLY DETECTION AND SOMATOSTATIN ANALOGUE TREATMENT A. FAGGIANO\ A COLA0 4 and. Vol. II, *EUROPEAN JOURNAL OF INFLAMMATION*. 2013.
7. Bain A, Stewart M, Mwamure P, Nirmalaraj K. Addison's disease in a patient with hypothyroidism: autoimmune polyglandular syndrome type 2. 2015; Available from: <http://group.bmj.com/group/rights-licensing/permissions>.
8. Cutolo M. Autoimmune polyendocrine syndromes. Vol. 13, *Autoimmunity Reviews*. 2014. p. 85–9.
9. Gatta E, Anelli V, Cimino E, Di Lodovico E, Piovani E, Zammarchi I, et al. Autoimmune polyglandular syndrome type 4: experience from a single reference center. *Front Endocrinol (Lausanne)*. 2023;14.
10. Kahaly GJ, Frommer L. Polyglandular autoimmune syndromes. Vol. 41, *Journal of Endocrinological Investigation*. Springer International Publishing; 2018. p. 91–8.
11. Betterle C, Furmaniak J, Sabbadin C, Scaroni C, Presotto F. Type 3 autoimmune polyglandular syndrome (APS-3) or type 3 multiple autoimmune syndrome (MAS-3): an expanding galaxy. Vol. 46, *Journal of Endocrinological Investigation*. Springer Science and Business Media Deutschland GmbH; 2023. p. 643–65.
12. Amerio P, Tracanna M, De Remigis P, Betterle C, Vianale L, Marra ME, et al. Vitiligo associated with other autoimmune diseases: Polyglandular autoimmune syndrome types 3B + C and 4. *Clin Exp Dermatol*. 2006 Sep;31(5):746–9.
13. Kahaly GJ, Frommer L. Autoimmune polyglandular diseases. Vol. 33, *Best Practice and Research: Clinical Endocrinology and Metabolism*. Bailliere Tindall Ltd; 2019.
14. Anaya JM. The diagnosis and clinical significance of polyautoimmunity. Vol. 13, *Autoimmunity Reviews*. Elsevier; 2014. p. 423–6.
15. Houcken J, Degenhart C, Bender K, König J, Frommer L, Kahaly GJ. PTPN22 AND CTLA-4 POLYMORPHISMS ARE ASSOCIATED WITH POLYGLANDULAR AUTOIMMUNITY Febr 0. 2018;

16. Yukina MY, Larina AA, Vasilyev EV, Troshina EA, Dimitrova DA. Search for Genetic Predictors of Adult Autoimmune Polyendocrine Syndrome in Monozygotic Twins. *Clin Med Insights Endocrinol Diabetes*. 2021;14.
17. Betterle C, Zanchetta R. Update on autoimmune polyendocrine syndromes (APS). *Acta Biomedica de l'Ateneo Parmense*. 2003;74(1):9–33.
18. Ragusa F, Fallahi P, Elia G, Gonnella D, Paparo SR, Giusti C, et al. Hashimotos' thyroiditis: Epidemiology, pathogenesis, clinic and therapy. Vol. 33, *Best Practice and Research: Clinical Endocrinology and Metabolism*. Bailliere Tindall Ltd; 2019.
19. Tywanek E, Michalak A, Świrska J, Zwolak A. Autoimmunity, New Potential Biomarkers and the Thyroid Gland—The Perspective of Hashimoto's Thyroiditis and Its Treatment. Vol. 25, *International Journal of Molecular Sciences*. Multidisciplinary Digital Publishing Institute (MDPI); 2024.
20. Tang J, Shan S, Li F, Yun P. Effects of vitamin D supplementation on autoantibodies and thyroid function in patients with Hashimoto's thyroiditis: A systematic review and meta-analysis. *Medicine (United States)*. 2023 Dec 29;102(52):E36759.
21. Sasazuki T, Inoko H, Morishima S, Morishima Y. Gene Map of the HLA Region, Graves' Disease and Hashimoto Thyroiditis, and Hematopoietic Stem Cell Transplantation. In: *Advances in Immunology*. Academic Press Inc.; 2016. p. 175–249.
22. Jenkins RC, Weetman AP. Disease associations with autoimmune thyroid disease. *Thyroid*. 2002;12(11):977–88.
23. Herold KC, DeLong T, Perdigoto AL, Biru N, Brusko TM, Walker LSK. The immunology of type 1 diabetes. *Nature Reviews Immunology* | [Internet]. 2024 [cited 2024 Jun 6];24:435–51. Available from: <https://doi.org/10.1038/s41577-023-00985-4>
24. Kakleas K, Kossyva L, Korona A, Kafassi N, Karanasios S, Karavanaki K. Predictors of associated and multiple autoimmunity in children and adolescents with type 1 diabetes mellitus. *Ann Pediatr Endocrinol Metab*. 2022 Sep 1;27(3):192–200.
25. Wolff ASB, Kucuka I, Oftedal BE. Autoimmune primary adrenal insufficiency -current diagnostic approaches and future perspectives. Vol. 14, *Frontiers in Endocrinology*. Frontiers Media SA; 2023.
26. Wolff AB, Breivik L, Hufthammer KO, Grytaas MA, EirikBratland, Husebye ES, et al. The natural history of 21-hydroxylase autoantibodies in autoimmune Addison's disease. *Eur J Endocrinol*. 2021 Apr 1;184(4):607–15.
27. Husebye ES, Pearce SH, Krone NP, Kämpe O. Adrenal insufficiency. Vol. 397, *The Lancet*. Elsevier B.V.; 2021. p. 613–29.
28. Lebowitz B, Sanders DS, Green PHR. Coeliac disease. Vol. 391, *The Lancet*. Lancet Publishing Group; 2018. p. 70–81.
29. Catassi C, Verdu EF, Bai JC, Lionetti E. Coeliac disease. Vol. 399, *The Lancet*. Elsevier B.V.; 2022. p. 2413–26.
30. Lindfors K, Ciacci C, Kurppa K, Lundin KEA, Makharia GK, Mearin ML, et al. Coeliac disease. Vol. 5, *Nature Reviews Disease Primers*. Nature Publishing Group; 2019.
31. Lenti MV, Ruge M, Lahner E, Miceli E, Toh BH, Genta RM, et al. Autoimmune gastritis. Vol. 6, *Nature Reviews Disease Primers*. Nature Research; 2020.

32. Bergot AS, Giri R, Thomas R. The microbiome and rheumatoid arthritis. Vol. 33, Best Practice and Research: Clinical Rheumatology. Bailliere Tindall Ltd; 2019.
33. Smolen JS, Aletaha D, McInnes IB. Rheumatoid arthritis. Vol. 388, The Lancet. Lancet Publishing Group; 2016. p. 2023–38.
34. Fallahi P, Elia G, Ragusa F, Ruffilli I, Camastra S, Giusti C, et al. The aggregation between AITD with rheumatologic, or dermatologic, autoimmune diseases.
35. Kiriakidou M, Ching CL. In the clinic® systemic lupus erythematosus. Vol. 172, Annals of Internal Medicine. American College of Physicians; 2020. p. ITC82–96.
36. Chen JH, Lee CTC. Explore comorbidities associated with systemic lupus erythematosus: A total population-based case-control study. QJM: An International Journal of Medicine . 2022 Jan 1;115(1):17–23.
37. Brito-Zerón P, Baldini C, Bootsma H, Bowman SJ, Jonsson R, Mariette X, et al. Sjögren syndrome. Nat Rev Dis Primers. 2016 Jul 7;2.
38. Jury EC, William Lendrem D, Flores-Borja F, Fairweather D, Seim LA, Copyright fmed, et al. Sex differences in comorbidities associated with Sjögren’s disease.
39. Handa S, Dogra S. Epidemiology of childhood vitiligo: A study of 625 patients from North India. Pediatr Dermatol. 2003;20(3):207–10.
40. Bergqvist C, Ezzedine K. Vitiligo: A Review. Vol. 236, Dermatology. S. Karger AG; 2020. p. 571–92.
41. Lee JH, Ju HJ, Seo JM, Almurayshid A, Kim GM, Ezzedine K, et al. Comorbidities in Patients with Vitiligo: A Systematic Review and Meta-Analysis. Journal of Investigative Dermatology. 2023 May 1;143(5):777-789.e6.
42. Lazúrová I, Benhatchi K. Lazúrová 12 Thyroid disease and other AuImm disorders. :55–9.
43. Ferrari SM, Fallahi P, Ruffilli I, Elia G, Ragusa F, Benvenga S, et al. The association of other autoimmune diseases in patients with Graves’ disease (with or without ophthalmopathy): Review of the literature and report of a large series. Autoimmun Rev. 2019;18(3):287–92.
44. De Leo S, Lee SY, Braverman LE. Hyperthyroidism. The Lancet. 2016;388(10047):906–18.

7. Köszönetnyilvánítás

Ezúton szeretném megköszönni témavezetőmnek, Prof. Dr. Mezősi Emesének a hosszú, kitartó és türelmes segítségét. Köszönöm a Pécsi Tudományegyetem I. számú Belgyógyászati Klinika Endokrinológiai Tanszék minden dolgozójának, hogy bőségesen elláttak minket betegekkel. Hálás vagyok Temesfői Viktóriának és Kaltenecker Péternek a statisztikai csodáért, amit a betegadatokkal véghez vittek. Köszönöm Dr. Pétervári Erikának és Dr. Balaskó Mártának, hogy igazodtak a túlfeszített menetrendemhez, ezzel segítve ennek a dolgozatnak az időben elkészülését. Végül pedig végtelen hálával tartozom férjem, szüleimnek és a két kislányomnak, hogy türelemmel, töretlen lelkesedéssel és szeretettel végig kísérték ezen a pár éven, és a véghajrában (is) lehetővé tették a megfeszített munkát!

Támogatások

PTE ÁOK

GINOP 2.3.2.-15-2016-0048

EFOP-3.6.2-16-2017-00006

HNRL-2.3.1-21-2022-00012

Tudományos mérőszámok

Tudományos cikkek: 6 db

Angol nyelvű publikációk: 6 db

Idézettség (MTMT2 alapján, frissítve 2024. november 26-án):

Független: 28

Kumulatív: 28

Impakt faktor (MTMT2 alapján, frissítve 2024. november 26-án):

Első szerzős: 9,256

Kumulatív: 28,112

Publikációs lista

Az értekezés alapjául szolgáló első szerzős közlemények

Pham-Dobor G, Hanák L, Hegyi P, Márta K, Párniczky A, Gergics M, et al. Prevalence of other autoimmune diseases in polyglandular autoimmune syndromes type II and III. – Journal of Endocrinological Investigation, IF: 4,256, Q2,

Pham-Dobor G, Kaltenecker P, Temesfoi V, Bajnok L, Nemes O, Bodis B, et al. Systematic analysis and network mapping of disease associations in autoimmune polyglandular syndrome. – Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism, IF: 5,0, Q1, D1

Egyéb publikációk

Tóth Barbara, Németh Dávid, Soós Alexandra, Hegyi Péter, **Pham-Dobor Gréta**, Varga Orsolya, Varga Viktória, Kiss Tivadar, Sarlós Patrícia, Erőss Bálint, Csupor Dezső: The Effects of a Fixed Combination of Berberis aristata and Silybum marianum on Dyslipidaemia - A Meta-analysis and Systematic Review- PLANTA MEDICA: NATURAL PRODUCTS AND MEDICINAL PLANT RESEARCH, IF: 3,356, Q2

Gergics Marin, **Pham-Dobor Gréta**, Nemes Orsolya, Bódis Beáta, Mezősi Emese, Bajnok László Zoltán Az Apelin és a Kopeptin szerepe humorális szabályozási zavarokban- Magyar Belorvosi Archívum

Gergics Marin, **Pham-Dobor Gréta**, Kurdi Csilla, Montskó Gergely, Mihályi Krisztina, Bánfai Gábor, Kanizsai Péter, Kőszegi Tamás, Mezősi Emese, Bajnok László Apelin-13 as a Potential Biomarker in Critical Illness- Journal of Clinical Medicine, IF: 3,0, Q1

Serény-Litvai Tímea, Bajnok Anna, Temesfői Viktória, Nörenberg Jasper, **Pham-Dobor Gréta**, Kaposi Ambrus, Várnagy, Kovács Kálmán, Péntek Sándor, Kőszegi Tamás, Mezősi Emese, Berki Tímea B cells from anti-thyroid antibody positive, infertile women show hyper-reactivity to BCR stimulation, Frontiers in Immunology, IF: 7,3, Q1

Gergics Marin, Pham-Dobor Gréta, Horváth-Szalai Zoltán, Kőszegi Tamás, Mezősi Emese, Bajnok László Secondary hormonal alterations in short-term severe hypothyroidism; in the focus: Apelin and copeptin, Frontiers in Endocrinology, IF: 5,2, Q1

Konferenciaszereplések, amelyek a dolgozat alapjául szolgáló munkákat mutatták be

2018. 04.05.-06. Tudományos Diákköri Konferencia, Pécs, előadás: Klinikai megfigyelések autoimmun polyglanduláris szindrómákban

2018.05.31. Magyar Endokrin és Anyagszere Társaság Kongresszusa, Hajdúszoboszló, poszter prezentáció: Klinikai megfigyelések autoimmun polyglanduláris szindrómákban

2018.10.27. MEDPECS Konferencia, Pécs, szóbeli előadás: Klinikai megfigyelések autoimmun polyglanduláris szindrómákban

2018.11.15.-17. Magyar Belgyógyász Társaság Nagygyűlése, Budapest, szóbeli előadás: Klinikai megfigyelések autoimmun polyglanduláris szindrómákban

2019.02.14.-15. Szentágothai János Interdiszciplináris Konferencia, Pécs, szóbeli előadás: Klinikai megfigyelések autoimmun polyglanduláris szindrómákban, szóbeli előadás

2019.03.28.-30. Magyar Belgyógyász Társaság Dunántúli Szekció LX. Vándorgyűlése, Szekszárd, szóbeli előadás

2019.05.18.-21., 21st European Congress of Endocrinology, Lyon, Franciaország, két poszter prezentáció: Clinical experiences in autoimmune polyglandular syndrome

Systematic review and meta-analysis of occurrence of other autoimmune diseases in autoimmune polyglandular syndrome type II and type III

2019. 05.25. Interdiszciplináris Doktorandusz Konferencia, Pécs, poszter prezentáció: Clinical experiences in autoimmune polyglandular syndrome

2019.09.07.-10., 42nd Annual Meeting of the European Thyroid Association, Budapest, poszter prezentáció: The association of autoimmune disorders to Graves' disease and Hashimoto's thyroiditis in autoimmune polyglandular syndrome

2024.11.22. MedPécs 2024, Pécs, angol nyelvű előadás: Systematic analysis and network mapping of disease associations in autoimmune polyglandular syndrome