

Ritka autoantitestek klinikai jelentősége szisztémás lupusz eritematózus és szisztémás szklerózis prognosztikájában

Doktori (Ph.D.) értekezés tézisei



Dr. T. Kovács Katalin

PTE KK Reumatológiai és Immunológiai Klinika, Pécs

A polysystemás autoimmun kórképek immunológiai és klinikai vonatkozásai

Programvezető: Prof. Dr. Varjú Cecília

Témavezető:

Dr. Kumánovics Gábor, med. habil.

PTE KK Reumatológiai és Immunológiai Klinika, Pécs

2025

1. BEVEZETÉS

Szisztémás autoimmun kórképekben, mint például szisztémás lupusz eritematózusban (SLE) és szisztémás szklerózisban (SSc) mind az életkilátásokat, mind az életminőséget jelentősen érintő tünetek fellépésével kell számolnunk. Az időben megkezdett terápiához és a későbbi károsodások elkerüléséhez fontos az egyes szervi manifesztációk korai felismerése. A sokrétű szervi érintettség miatt a teljes átvizsgálás gyakran tartalmaz invazív, időigényes, megterhelő és költséges elemeket vagy beavatkozásokat. Az autoantitest eredmények alapján történő non-invazív kockázatbecslés segíti a vizsgálatok szükségességének, illetve azok gyakoriságának meghatározását.

Az immunszerológiai eredmények az aktivitás megítélésében és a kockázatbecslésben is nagy segítségünkre lehetnek, és jól alkalmazhatóak a differenciál diagnosztikában is. Figyelembe véve, hogy az autoimmunitás gyakran spektrumként értelmezhető, előfordulnak atípusos esetek, overlap szindrómák, azaz több szisztémás autoimmun betegség egyidejűleg is fennállhat. Ezek feltérképezésében is jelentős fontosságúak az autoantitestek, elengedhetetlen azonban a teljes klinikai kép értékelése. Az autoantitestek és klinikai eltérések asszociációjának elemzése, és ezáltal született következtetések klinikai hasznosíthatósága jelentős. Egyre több adat gyűlik össze a ritkábban előforduló antitestekről, melyek tovább finomíthatják a betegség prognózisáról alkotott képet, prediktív információkat adhatnak a kezelés várható eredményességéről.

2. CÉLKITŰZÉSEK

Ritkán előforduló autoantitestek prognosztikai szerepének vizsgálata SLE és szisztémás szklerózis miatt gondozott betegeink körében.

- I. Az SLE miatt gondozott betegeink immunszerológiai eredményeiben megjelenő szkleroderma specifikus anti-topo I és ACA pozitivitás előfordulásának meghatározása, valamint ezen betegcsoport klinikai jellemzőinek elemzése (pl. szervi manifesztációkbeli eltérések, betegség kezdetének változása).
- II. Az SLE-s beteganyagban a reumatoid arthritisre (RA) jellemző anti-CCP antitest prevalenciájának meghatározása, ízületi érintettséggel való összefüggéseinek elemzése. Célunk továbbá az anti-CCP antitestek diagnosztikus szerepének értékelése olyan nem-szelektált lupuszos betegcsoportban, ahol mind tisztán SLE-s, mind átfedő kórképeket mutató betegek szerepelnek.
- III. SLE és az NMO társulásának elemzése, a két kórkép közös prevalenciájának meghatározása szempontjából. Vizsgálni kívántuk továbbá az autoantitestek prediktív szerepét - az általában fluktuáló - klinikai aktivitás előrejelzésében. Feltételeztük, hogy a B-sejt diszfunkció potenciálisan patogén autoantitestek képződéséhez vezethet SLE-NMO esetekben, és a poliklonális aktiváció összefüggésben lehet az SLE során fellépő NMO relapszussal. Ennek érdekében további célkitűzésünk volt az alábbiak vizsgálata:
 - Az AQP4-antitestek korrelációja az SLE specifikus antitestekkel.
 - A T-sejt funkciókat tükröző citokinek és kemokinek szérumban mért mennyiségeinek vizsgálata.
 - Az NMO aktivitásának longitudinális kapcsolata az autoantitestekkel.
 - Rejtett NMO-s esetek felkutatása SLE-s betegeink körében.
- IV. Célunk volt szisztémás szklerózisban ritkán előforduló autoantitestek specificitásának és szervi manifesztációkkal történő asszociációjának vizsgálata.
 - Vizsgálni kívántuk a ritka autoantitestek előfordulási arányát.
 - Célkitűzésünk volt a ritka és a klasszikus autoantitestek együttes előfordulási mintázatának, a ritka autoantitestek esetleges átfedési gyakoriságának elemzése.

- A ritka autoantitestek szerepét kívántuk elemezni az egyes szervi manifesztációkkal való asszociációjuk szempontjából.

3. BETEGANYAG ÉS MÓDSZEREK

3.1. SLE-ben előforduló ritka autoantitestek vizsgálata

3.1.1 Az SLE és anti-topoizomeráz I, anti-centromer asszociációja

PTE Reumatológiai és Immunológiai Klinika beteganyagában 2002 és 2012 között SLE miatt gondozott betegeink összegyűjtött adatait retrospektíve vizsgáltuk ritka autoantitestek előfordulása szempontjából. SLE megállapítása szakorvos döntésén alapult. Szkleroderma specifikus anti-topoizomeráz I (anti-topo-I) és anti-centromer antitest (ACA) pozitivitást kerestünk a rutinszerűen elvégzett ELISA teszttel (Hycor).

3.1.2. Az SLE-ben az anti-CCP antitestek előfordulásának vizsgálata

Vizsgálatunk során 382 beteg SLE miatt gondozott, 2020-ban klinikánkon legalább kétszer megjelent beteg keresztmetszeti képét elemeztük. Anti-CCP antitest jelenlétét vizsgáltuk, illetve átfedő kórképek fennállását kutattuk betegdokumentációban rögzített adatok alapján.

3.1.2 SLE és az AQP4 vizsgálata.

Multicentrikus vizsgálat során olyan 6 egyén összesen 19 szérummintáját vizsgáltuk, akiknél SLE és NMO betegség fennállása is igazolható volt, valamint 11 egészséges kontroll vizsgálata is történt.

3.2. Szisztémás szklerózis – ritka autoantitestek

Prospektív vizsgálatunkba PTE Reumatológiai és Immunológiai Klinikán 160 szisztémás szklerózis miatt gondozott bevonása történt. Epidemiológiai adatok rögzítése mellett klinikai adatok alapján bőr, gasztrointesztinális, tüdő és kardiológiai manifesztációt rögzítettük, valamint kiterjesztett autoantitest (NOR90, Th/T0, fibrillarin/U3RNP, Ku, PmScl) vizsgálat eredményeit elemeztük.

4. EREDMÉNYEK

4.1.1 SLE-s betegeknél anti-topoizomeráz 1 és anti-centromer pozitivitás esetén észlelt klinikai jellemzők

343 betegnél történt anti-topo-I vizsgálat, 10 esetben mutatkozott pozitivitás, 90,9% női beteg. Szervi érintettségek eloszlásában a betegcsoportban szignifikáns eltérést nem észleltünk.

222 betegnél elvégzett ACA vizsgálatból 7 esetben észleltünk pozitív eredményt, ők mind nők voltak. A betegség kezdetekor átlag életkor 50 év volt, ez szignifikáns eltérést mutatott az ACA negatív betegcsoporthoz képest (34,5 év, $p=0,006$). A szervi manifesztációk tekintetében nem mutatkozott szignifikáns különbség.

4.1.2 SLE és az anti-CCP antitest kapcsolatának vizsgálata

Azon betegeknél, akiknél ízületi érintettség volt véleményezhető (331 beteg), 48%-ban mutatkozott RF pozitivitás (159/331), 6.3%-ban CCP pozitivitást észleltünk (21/331), és 4.8%-ban mindkettő pozitív volt (16/331). A vizsgált betegek harmadánál, 138 (36%) betegnél klinikus véleménye alapján valamilyen átfedő kórkép fennállása volt véleményezhető, ezen belül 23 betegnél került megállapításra társuló RA. Az átfedő betegek összessége csak tendenciában mutatott emelkedett arányú anti-CCP pozitivitást a tiszta SLE-s betegekhez képest (overlap: 11/138 beteg (9%) vs. tiszta SLE: 10/244 beteg (4%). Ugyanakkor a sokkal kevésbé RA-specifikus RF az overlap szindrómás betegek körében szignifikánsan gyakrabban fordult elő a tiszta SLE-s betegekben tapasztalthoz képest (7. táblázat). Ha a tiszta SLE-s betegekkel az olyan lupusos betegeket hasonlítjuk össze, akiknél a kezelőorvosuk RA-t is véleményezett, ott az arány már eltérő anti-CCP esetében is – szignifikánsan gyakoribb az SLE-RA overlapes betegek körében ezen antitest, mint a tiszta SLE-s betegeknél (SLE-RA overlap: 9/23 beteg (39,1%) vs. tiszta SLE: 9/244 beteg (3,7%, $p<0,0001$). Az SLE-RA-s betegek körében az anti-CCP pozitivitás szintén szignifikánsan gyakrabban fordult elő azon overlapes betegekhez képest, akinél a lupus nem RA-val társult (SLE-RA: 9/23 (39,1%) vs. SLE-egyéb overlap: 2/115 (2%), $p<0,0001$).

4.1.3 SLE és NMO társulásával észlelt betegek eredményei

A vizsgálatban résztvevő 6 SLE-s beteg első NMO/NMO-spektrum betegség tünete az SLE megállapítását követően alakult ki.

4.1.3.1 Anti-AQP4 és anti-MOG antitestek előfordulásának vizsgálata

19 mintát vizsgáltunk: 4 NMO relapszus alatt, 15 NMO remissziót követően.

AQP4-IgG1 antitestek gyakrabban mutatkoztak, mint IgM antitestek: IgM 47%-ban, míg IgG1 79%-ban.

Ugyanakkor anti-MOG IgG és IgM jelenlétét is vizsgáltuk a szérumokban, mely egyik mintában sem volt pozitív.

Ezután vizsgáltuk az anti-AQP4 szerostátusz és az NMO illetve SLE aktivitását. Habár anti-AQP4 antitest remisszió alatt is detektálható volt, AQP4 szeronegativitás kizárólag NMO remisszió esetén jelentkezett. Azonban egyes esetekben IgG1 és IgM AQP4-antitest is előfordult NMO remisszió alatt. Hat mintát vizsgáltunk, amely aktív SLE fázisában vettünk, ezek közül három esetben NMO relapszussal járt együtt. Anti-AQP4 antitest mind a 6 mintában jelen volt az NMO relapszustól függetlenül.

4.1.3.2 AQP4-IgG1 és IgM korreláció SLE asszociált antitestekkel SLE-NMO betegekben

Szignifikáns korrelációt találtunk AQP4-IgG1 és IgM antitestekkel ($p=0.02$). AQP4-IgG1 és anti-nukleoszóma ($p=0.04$), AQP4- IgM és anti-nukleoszóma ($p=0.001$), AQP4- IgM és ANA között ($p=0.009$).

SLE asszociált antitestek egymással is korrelációt mutattak: ANA és anti-dsDNS ($p=0.01$), ANA és anti-nukleoszóma ($p<0.001$), anti-dsDNS és anti-nukleoszóma ($p=0.001$).

4.1.3.3 Auto-antitestek longitudinális analízise NMO/SLE páciensekben

Három szérum minta volt elérhető az első NMO rohamot megelőző időből, ezek 1, 2 és 5 évvel az első relapszus előtt. Minden minta pozitívnak bizonyult anti-AQP4 IgG1, és egy minta AQP4-IgM antitestet is tartalmazott.

Ugyanakkor vizsgáltuk, hogy a NMO relapszusok hogyan függenek össze az anti-AQP4 szintek változásával. Az AQP4-IgG1 már az első NMO relapszus előtt is megtalálható, azonban a relapszus alatt AQP4-IgG1 antitest szintjében további növekedés mutatkozott. AQP4-IgM nem volt detektálható a két relapszus előtt vételezett mintában, de IgM antitestek megjelentek a relapszus alatt. Mind az IgG1 és IgM antitestek szintje csökkent a remisszió során.

Ezután az SLE asszociált antitesteket analizáltuk ugyan ezen a mintákban azt vizsgálva, vajon ezek titerváltozása köthető-e NMO relapszushoz. ANA, anti-dsDNS és anti-nukleoszóma antitestek minden NMO relapszushoz köthető mintában emelkedettek voltak.

4.1.3.4 Citokin és kemokin koncentráció összefüggései az AQP4-IgG1/IgM titerrel

SLE/NMO páciensek szérumában.

A következőkben azoknak a cytokinek és chemokinek koncentrációit vizsgáltuk a mintákban, amelyek összefüggésben lehetnek az NMO-val, és viszonyítottuk ezeket a koncentrációkat az AQP4-IgG1 és IgM szintekhez. Mind az AQP4-IgG1 és AQP4-IgM korrelált a szérum IFN- γ szintekkel ($R=0.446$, $p=0.02$ és $p=0.01$, egyenként). Az AQP4-IgM antitestek szintje szintén korrelált az IL-17 ($P=0.01$) és CXCL10/IP-10 (C-X-C kemokin ligand 10/ más néven Interferon gamma-indukált protein 10) ($R=0.460$, $p=0.03$) szérumkoncentrációval.

Vizsgáltuk továbbá a korrelációt a CXCL10/IP-10 és IFN- γ koncentrációja között, amely szintén szignifikánsnak bizonyult ($R=0.448$, $p=0.05$). CCL11 (eotaxin) és CCL17 (TARC) nem korrelált az AQP4 antitest szinttel a szérumban.

4.1.3.5 Citokinek és kemokinek longitudinális analízise NMO/SLE páciensek szérumában

Vizsgáltuk a IFN- γ , IL-17, CXCL10 és AQP4 antitest koncentrációk longitudinális változását az NMO klinikai aktivitásának viszonylatában SLE-s betegeken. IFN- γ és IL-17 emelkedett az 1. páciens szérumában NMO relapszus során. Megfigyeltük ezen két citokin emelkedését 2 másik relapszus során, majd csökkenését ezt követően (3. páciens és 4. páciens). CXCL10 (IP-10) szint jól követi az NMO klinikai aktivitását az antitest változásában: ennek koncentrációja emelkedett a relapszus során és csökkent remisszióban vett szérumban. A CCL11 (eotaxin) és CCL17 (TARC) koncentrációja nem követte az NMO klinikai aktivitását, ezek koncentrációja viszonylag stabil maradt a perifériás vérben.

4.2. Szisztémás szklerózis ritka autoantitest vizsgálatának eredményei.

A vizsgált betegek fele ($n=81$) ACA és anti-topo-I negatívak bizonyult, közülük 16 esetben mutatkozott anti-RNS Pol III pozitivitás. 65 esetben (40%) a három leggyakoribb SSc specifikus autoantitest negatívnak bizonyult, közülük 11 betegnél PmScl pozitivitás igazolódott. Többi ritka autoantitest 1-2 esetet azonosított, gyakori átfedéssel. ANA és SSc

specifikus autoantitestek is negatívak voltak 29 betegnél (18%), 2 esetben Ro-52, 9 esetben RF, 3 esetben anti-CCP pozitivitás mutatkozott.

Beteganyagunkban a ritka autoantitestek előfordulása alacsonynak bizonyult: 2-12% között mutattak pozitív blot eredményt.

Az anti-PmScl pozitív (n=17, 10,6%) esetek $\frac{3}{4}$ részében diffúz forma volt a jellemző, intersticiális tüdőbetegség, kardiális érintettség vonatkozásában nem találtunk érdemi gyakoriságbeli eltérést. Egyetlen tendenciózus különbség a gasztrointesztinális rendszer vonatkozásában volt: az anti-PmScl antitest pozitív betegek ritkábban mutattak gasztrointesztinális eltérést UCLA-GIT2 score alapján.

Anti-Ku pozitív eseteknél (n=6, 3,7%) a limitált és diffúz forma aránya egyenlő volt, csak nők esetében jelentkezett, 6 eset közül 5 betegnél volt észlelhető intersticiális tüdőbetegség, 4 esetben kardiális érintettség mutatkozott. Ezen betegek között a teleangiektázia előfordulása mutatott szignifikánsan kisebb arányt az anti-Ku negatív betegekhez képest (anti-Ku+: 1/6 beteg vs. 92/149 beteg, p=0,0380).

Anti-U3RNP/fibrillarin pozitivitás mellett gasztrointesztinális panaszok voltak jellemzőek mindkét esetenél (2/2 beteg vs. 41/151 beteg, p=0,0222), intersticiális tüdőbetegség itt is mutatkozott, de immunmoduláns kezelés ezen esetekben nem történt.

Anti Th/To pozitív (N=6, 3,7%%) betegeknél diffúz forma túlsúlyát észleltük (dcSSc: 5/lcSSc:2), gyakoribb volt a kontraktúrák előfordulása, intersticiális tüdőbetegség és kardiális eltérések előfordulása itt is gyakoribbnak mutatkozott, szignifikáns szint elérése nélkül.

Anti-NOR 90 pozitív 4 eset mind diffúz forma (4/4 beteg vs. 69/151 beteg, p=0,0471), férfi/nő arány kiegyenlített volt. Ebben a betegcsoportban szignifikánsan gyakrabban észleltünk gasztrointesztinális eltérést az anti-NOR 90 negatív esetekhez képest (anti-NOR90+: 3/4 beteg vs. 31/150 beteg, p= 0,0339).

5. MEGBESZÉLÉS

5.1. SLE ritka autoantitestek

5.1.1 Anti-topoizomeráz I és anti-centromer antitest előfordulása SLE-ben

SLE miatt gondozott beteganyagunkban anti-topoizomeráz I pozitivitást 2,9%-ban észleltünk, ez az irodalmi adatokkal összevethető (4,1% - (50), 2,7% - (111)). Az anti-centromer pozitív betegcsoportban sem észleltünk eltérő arányt a szervi manifesztációkban, azonban szignifikánsan magasabb volt az átlag életkor a betegség indulásakor (50 év) az ACA negatív betegekéhez képest (34,5év). Ez a különbség más munkacsoport által publikált adatokkal hasonló (ACA+: 47,5 év). Szkleroderma specifikus autoantitestek jelenléte mellett szisztémás szklerózis tüneteit egy eset kivételével nem észleltük. Hasonló nagyságú SLE betegcsoportban (560 SLE-s beteg) történt vizsgálat során 11 ACA pozitív SLE betegnél szkleroderma tüneteit nem észlelték, azaz ezen irodalmi adat is erősíti azt a véleményünket, hogy az SLE-ben észlelhető ACA pozitívítás nagy valószínűséggel nem vet fel - megfelelő klinikai adatok hiánya esetén – társuló SSc fennállását, hanem különálló lupusos alcsoportot képezhet.

5.1.2 Anti-CCP antitest pozitívítás előfordulása SLE-ben

A SLE-hez kapcsolódó artritisz gyakori klinikai megnyilvánulás, ahogy ez az érintettség 331/382 betegnél (86,6%) volt jelen ebben a vizsgálatunkban. Vizsgálatunkban a képalkotó eredményeket nem elemeztük, azonban a szerológiai eredményeken belül az RA-ra specifikusnak tartott anti-CCP pozitivitással nem tudtuk szignifikáns módon a tiszta lupusos betegektől elkülöníteni az overlap szindrómás betegeket. Az anti-CCP pozitív betegek aránya azonban szignifikánsan magasabb volt az SLE-RA overlapes betegek körében azon lupusos betegekhez képest, akik nem RA, hanem egyéb szisztémás autoimmun betegség társulását mutatták, így az anti-CCP antitest bár önmagában nem elég az SLE/SLE-RA elkülönítésére, azonban, ha már overlap lehetősége klinikailag felmerül, akkor ezen betegeknél jelentős érvként szólhat RA társulása mellett.

5.1.3 SLE-ben aquaporin-4 ellenes autoantitest előfordulása

SLE és NMO együttes előfordulásának prevalenciája pontosan nem ismert, 0,1%-ra valószínűsíthető. Saját vizsgálatunk során 443 betegünk áttekintésekor 4 NMO esetet (0,9%) találtunk. 5 esetünkben SLE kezdete megelőzte NMO kialakulását. Mindez tükrözheti a két betegség eltérő aktivitását, és SLE korábbi indulását, ahogy az korábban is más publikációk alapján megfigyelésre került.

Ebben a vizsgálatban az AQP4-IgG1 és AQP4-IgM antitesteket tanulmányoztuk. Az AQP4-IgG1 antitest a NMO-SD első tünete már évekkal korábban jelen voltak, azonban AQP4-IgM antitesteket nem tudtunk detektálni a betegség kialakulása előtt. Az AQP4-IgM antitestet legmagasabb szintjei a betegség aktív szakaszában voltak mérhetőek. Újabb irodalmi adatok szerint is AQP4-IgM megjelenése a relapszushoz köthető.

Különbféle SLE-hez köthető autoantitest jelenlétének vizsgálatát használtuk az esetleges polyclonalis B sejt aktiváció felderítésére az első NMO tünet jelentkezésekor. Pozitív korrelációt találtunk az AQP4-IgG és az AQP4-IgM titerek és az anti-nukleoszóma, valamint az AQP4-IgM és ANA titerei között, ezek az összefüggések a titerek longitudinális változásai kapcsán megfigyelhetőek voltak az NMO klinikai aktivitásával kapcsolatban. Az anti-nukleáris, anti-dsDNS és anti-nukleoszóma antitestek követték az AQP4 IgG1 antitestek mintázatát a betegség aktivitásának változása során. A SLE-re és NMO-ra jellemző antitest titerek és hasonló longitudinális változások asszociációja arra utal, hogy a poliklonális B-sejtek aktivációja felelős lehet az SLE-hez társuló NMO-ban az AQP4-antitestek fokozott termeléséért.

Annak megítélésére, hogy a T sejt aktiváció hogyan járul hozzá a betegség klinikai megjelenéséhez, a szérumok citokin és chemokin szintjeinek változásának longitudinalis vizsgálatát végeztük. Mind az AQP4-IgG és AQP4-IgM szignifikáns pozitív korrelációt mutatott az IFN- γ szérum szintekkel, továbbá az AQP4-IgM antitest titerek az IL-17 koncentrációval is összefüggést mutatott, így vélhetően a T-sejtek aktiválódása is fontos ebben a kórképben. Néhány kemokin longitudinális változásait is megmértük a betegek szérumaiban. A IP-10 (CXCL10) jól tükrözte a NMO klinikai aktivitását és az antitest titerek változását: a koncentrációja a szérumban fellángoláskor növekedett, a remisszió idején csökkent, és összefüggött az AQP4-IgM és az IFN- γ koncentrációjával. Az IP-10 fontos szerepet játszhat a SLE patogenezisében is.

Ezen Th1-hez kapcsolódó kemokin mellett vizsgáltunk két másik Th2-válaszhoz kapcsolódó kemokint: a CCL11 (eotaxin) és a CCL17 (TARC) -ét. Az IP-10-tól eltérően, és hasonlóan az eotaxinhoz, a TARC szintjei nem korreláltak az autoantitestekkel, és hosszú távon stabilak.

5.2. Szisztémás szklerózisban előforduló ritka autoantitestek

Tanulmányunkban SSc miatt gondozott beteg közel fele (70/160) ACA és topo I negatívnak bizonyult, közülük 16 esetben (10%) mutatkozott anti-RNS Pol III pozitívítás. Eredményeink az irodalmi adatokhoz hasonlóak. Vizsgálatunk során a három leggyakoribb SSc specifikus autoantitest 65 esetben bizonyult negatívnak, közülük 10 betegnél PmScl pozitívítás, további 6 betegnél egyéb (anti-Ku, anti-U3RNP, anti-Th/To, anti-NOR90) pozitívítás segítette a diagnózist. 29 esetben (18%) ANA és SSc specifikus autoantitestek negatívak voltak, 2 esetben Ro-52, 9 esetben RF, 3 esetben anti-citrullinált protein antitest (anti-CCP) pozitívítás mutatkozott. Összehasonlítva egy német tanulmány eredményeivel, ott SSc esetek 10,5%-ában (39/372) szkleroderma specifikus antitest nem volt kimutatható, ezen esetek harmadában az ANA is negatív volt.

A vizsgált ritka autoantitestek között nagy átfedést észleltünk, különösen anti-PmScl pozitív eseteknél többszörös pozitívítás is mutatkozott. Ezt amiatt érezzük fontosnak, mert a három fő, hagyományos, SSc-specifikus antitest ritkán mutat egymással átfedést, (amit a jelen munkánk is alátámaszt), azonban a ritka autoantitestekre eredményeink alapján ennek az ellenkezője igaz. Ehhez hasonló eredményt más centrum is leírt már, így ezt az állítást saját eredményeinkkel, magyar betegpopuláción is alá tudtuk támasztani.

Azonban a ritka autoantitestek saját betegeink körében is alacsony arányban voltak kimutathatóak (2-12%), így az egyes klinikai asszociációkkal való megfigyeléseink fenntartással fogadhatóak el. Ezt támogatják a szakirodalmi adatok is. A fenti véleményünk alól egyedül az anti-PmScl antitest lehet kivétel, ez mutatta a legmagasabb arányt, a betegek 12%-ában volt igazolható a jelenléte. Gasztrointesztinális (GI) érintettség szempontjából vizsgálataink alapján védőfaktornak tartható, amely azonban – vélhetően az alacsony össz betegszám miatt – nem érte el a szignifikancia szintjét. Ez szakirodalmi adatokhoz hasonló eredmény, mely szerint nyelőcsőérintettség kevésbé volt gyakori anti-PmScl pozitív betegekben. Az anti-NOR90 pozitív 4 eset mind diffúz forma, férfi/nő arány kiegyenlített

volt. Súlyosabb GI érintettség 3 esetben volt észlelhető, ez azonban ellentétes eredmény néhány magasabb esetszámot felvonultató újabb közlemény eredményeivel.

6. ÖSSZEFOGLALÁS

Az adott betegségre specifikus autoantitestek mellett megfontolandó a ritka, vagy kevésbé specifikus autoantitestek, mint például az anti-centromer, az anti-topo I, az anti-CCP és anti-AQP4 vizsgálata is SLE-ben. A szkleroderma-specifikus autoantitestek jelenléte eredményeink alapján önmagában nem támogatja az SSc társulásának fennállását, vélhetően külön lupuszos alcsoportot képeznek. Az ACA pozitivitást mutató betegek idősebbnek bizonyultak, az enyhébbnek imponáló klinikai tünetek pont emiatt nem feltétlen jelent külön alcsoportot. Eredményeink alapján az anti-CCP pozitivitás sem elegendő az RA lupushoz való társulásának kimondásához, azonban, ha az overlap fennállását más klinikai tényező is támogatja, akkor már ennek a valószínűsége jóval nagyobb: szignifikánsan elkülöníti ezen antitest pozitívitás az SLE-RA overlap szindrómában szenvedő betegeket a többi SLE-overlap szindrómástól. Az SLE és az NMO együttes előfordulása az eredményeink alapján az eddigi, leginkább becslésekre alapuló irodalmi adatokhoz képest közel egy nagyságrenddel magasabbnak (9x) bizonyult, 0,9%-osnak. Így SLE-s betegek neurológiai tüneteinek fellépése esetén az AQP4 elleni antitest vizsgálata is mindenképp szükséges. Az AQP4 antitest szerotípusainak és titerváltozásainak vizsgálata is segíthet az NMO fellépésének tisztázásban.

Szisztémás szklerózisban vizsgálataink alapján elmondhatjuk, hogy a ritka szkleroderma specifikus autoantitestek jelentős átfedést mutatnak egymással – míg a klasszikus SSc antitestek közül egy adott betegben szinte minden esetben csak egy van jelen. Fontos hangsúlyozni, hogy a ritka autoantitestek is mutathatnak összefüggést az egyes belszervi érintettségek rizikójával, ez által klinikai vizsgálatainkat irányíthatják. A ritka SSc antitestek közül eredményeink alapján a PmScl antitest fordul elő leggyakrabban, betegeink 12%-ában mutattuk ki. Ez az antitest védő hatásúnak tűnik a GI érintettség vonatkozásában. Ezek alapján az egyes antitestek szervi érintettségekre vonatkozó „védő”, vagy épp hajlamosító tulajdonságaik jelenleg még nem egyértelműek, ezek alátámasztásához nagyobb elemszámú multicentrikus vizsgálatok

7. ÚJ MEGFIGYELÉSEINK TÉTELES FELSOROLÁSA

1. SLE-ben ritkán kimutatható anti-topoizomeráz I antitest, amely a szisztémás szklerózis specifikus antitestje, ezen betegek között azonban szkleroderma tüneteit nem észleltük. Szervi manifesztációkat tekintve nem mutatkozott statisztikai különbség az anti-topoizomeráz I negatív SLE-hez képest
2. Anti-centromer antitest is előfordulhat SLE-ben. Ebben a betegcsoportban a lupusz tünetei jellemzően későbbi életkorban indulnak, központi idegrendszeri érintettséget ezen betegekben nem találtunk.
3. SLE-NMO együttes fennállása esetén AQP4 IgG antitest kimutatható volt NMO tüneteinek jelentkezése előtt, tehát ezen antitestek szűrése NMO tüneteinek észlelése nélkül is célszerű SLE-s betegek körében.
4. AQP4 antitest titerek longitudinális vizsgálat során pozitív korrelációt mutattak ANA, anti-dsDNS és anti- nukleoszóma antitestek titereivel, valamint IFN γ és IL-17 szintjével, azaz a lupus aktiválódása szerepet játszhat az NMO aktivitásának kialakulásában is.
5. AQP4 IgM megjelenése, illetve titer emelkedése volt észlelhető NMO relapszus során, melynek vizsgálata így segíthet a KIR tünetek NMO/SLE eredetének tisztázásában.
6. Szisztémás szklerózisban ritka autoantitestek pozitivitása erősítheti a diagnózist anti-centromer, anti-topoizomeráz I, és anti-RNS POL III negativitása esetén.
7. Ritka autoantitestek nagy átfedést mutatnak egymással és a főbb szkleroderma specifikus autoantitestekkel egyaránt.
8. SSc vonatkozásában a ritka autoantitestek jelenléte bár orientálhatja a vizsgáló figyelmét egyes szervi eltérések irányába (pl. PmScl pozitivitás mellett kevesebb, U3RNP pozitivitás esetén magasabb a gasztrointesztinális érintettség aránya), azonban a nagy arányú átfedések és az ellentmondásos adatok alapján ezek biztos megítéléséhez még nincs elegendő adatunk.

7.1. Publikációs lista

7.1.1 A tézis alapját képező közlemények

T Kovács K, Nagy G, Halda-Kiss B, Kumánovics G. Az autoantitest-vizsgálatok jelentősége szisztémás lupus erythematosusban [Significance of autoantibody assays in systemic lupus erythematosus]. Orv Hetil. 2022 Oct 23;163(43):1695-1703. Hungarian. doi: 10.1556/650.2022.32599. PMID: 36273352.

Csóka DL, Kovács KT, Kumánovics G. A Clinical Picture of Unselected Patients with Systemic Lupus Erythematosus in a Tertiary Hungarian Center-A Spectrum Ranging from Pure Lupus to Overlap Syndromes. J Clin Med. 2024 May 31;13(11):3251. doi: 10.3390/jcm13113251. PMID: 38892962; PMCID: PMC11172817.

Kovacs KT, Kalluri SR, Boza-Serrano A, Deierborg T, Csepany T, Simo M, Rokusz L, Miseta A, Alcaraz N, Czirjak L, Berki T, Molnar T, Hemmer B, Illes Z. Change in autoantibody and cytokine responses during the evolution of neuromyelitis optica in patients with systemic lupus erythematosus: A preliminary study. Mult Scler. 2016 Aug;22(9):1192-201. doi: 10.1177/1352458515613165. Epub 2015 Oct 29. PMID: 26514978.

Kéring P, Kovács KT, Nagy G, Ágoston-Szabó Á, Filipánits K, Kiss FI, Szabó A, Kumánovics G. Patient-reported gastrointestinal involvement is associated with reduced quality of life and disability in systemic sclerosis. J Scleroderma Relat Disord. 2025 Jun 5;23971983251345284. doi: 10.1177/23971983251345284. Epub ahead of print. PMID: 40488215; PMCID: PMC12141260.

7.1.2 A tézis alapjául szolgáló absztraktok:

2011. MRE poszter: Neuromyelitis optica és szisztémás autoimmun betegségek társulása. Dr. T. Kovács Katalin, Dr. Hóbor Renáta, Dr. Kumánovics Gábor, Prof. Dr. Czirják László, Prof. Dr. Illés Zsolt

2018. MRE előadás: Anti-topoizomeráz és anti-centromer antitestek SLE-ben. Dr. T. Kovács Katalin, Dr. Tuba Éva, Dr. Simon Diána, Prof. Dr. Berki Tímea, Prof. Dr. Czirják László, Dr. Kumánovics Gábor

2023. MRE poszter (díjazott): Ritka szkleroderma specifikus autoantitestek előfordulása szisztémás szklerózisban. T. Kovács Katalin, Filipanits Kristóf, Czirják László, Kumánovics Gábor

Az értekezésben felhasznált elsőszerzős publikációk IF: 5,44

Az értekezésben felhasznált publikációk összes IF (4 közlemény): 9,840

A szerző összes IF (6 közlemény): 25,787

A szerző HI: 4

Az összes független citáció: 88

8. KÖSZÖNETNYILVÁNÍTÁS

Köszönetet szeretnék mondani Prof. Dr. Czirják Lászlónak, aki holisztikus szemléletével, tudományos téren és klinikai életben szerzett széleskörű tapasztalataival segítette munkámat, és fáradhatatlanul ösztönzött a klinikum mellett tudományos aktivitásra.

Hálás köszönet Prof. Dr. Illés Zsoltnak, hogy társa lehettem egy izgalmas, multicentrikus kutatásban, immunológia folyamatok mélységeit fürkészve.

Prof. Dr. Varjú Cecéliának is köszönetet szeretnék mondani, miatta lettem reumatológus.

Dr. Kumánovics Gábornak, témavezetőmnek, aki lényegkiemeléssel, kiegészítésekkel, átfogó szemléletével segítette munkámat, ami nélküle sosem készült volna el.

Prof. Dr. Berki Tímeának, Dr. Simon Diának tudományos munkáik által nyújtott inspirációkért.

Köszönet Dr. Filipánits Kristófnak a táblázatok és ábrák elkészítésében nyújtott segítségéért.

Köszönöm munkatársaimnak, férjemnek és családomnak a sok-sok türelmet és biztatást.