

X. ÉVFOLYAM 2. SZÁM 2018. JÚLIUS

IMMUNOLÓGIAI SZEMLE

NEGYEDÉVENTE MEGJELENŐ
ORVOSTUDOMÁNYI FOLYÓIRAT

IMMUNOLOGY QUARTERLY

ALAPÍTVÁ 2009-BEN

MEDICINA KÖNYVKIADÓ

WWW.MEDICINA-KIADO.HU

Metabolikus szindróma és osteoporosis

Óriássejtes arteritis

Arthritis psoriatica kérdőívek

SLE és inzulinrezisztencia

Tocilizumabkezelés veseamyloidosisban

Kultúrkör

Beszámoló

Kongresszusi naptár

Immunológiai szótár

ISSN 2061-0203

A teljes remisszió lehetősége akár MTX nélkül is^{1,2}



MIKOR KEZDJÜK
EL A RoACTEMRA
KEZELÉST?

MOST

Több mint 8 év bizonyított hatékonyság és
tapasztalat a rheumatoid arthritisben^{3,4,5}

1. RoACTEMRA SmPC, www.ema.europa.eu

2. Gabay C, et al. Lancet 2013; 381: 1541-1550.

3. EMA. Doc Ref EMEA/CHMP/580914/2008, 2008. Available at http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Summary_of_opinion_-_Initial_authorisation/human/000955/WC500059466.pdf Last accessed October 2017.

4. Jones G et al. J Rheumatol 2017; 44(2): 142-146.

5. Dougados M et al. Ann Rheum Dis 2013; 72(1): 43-50.

Dokumentum zárásának időpontja: 2018.02.28.

Bővebb információért olvassa el a gyógyszer alkalmazási előírását: www.ogyei.gov.hu/gyogyszeradatbazis. Az aktuális árak tekintetében kérjük, ellenőrizze a www.neak.gov.hu honlapon a „Publikus gyógyszertörzs - lakossági tájékoztató” alatt található információkat.

 **RoACTEMRA[®]**
tocilizumab

IMMUNOLÓGIAI SZEMLE

NEGyedÉVENTE MEGJelenő
ORVOSTUDOMÁNYI FOLYÓIRAT

IMMUNOLOGY QUARTERLY

ALAPÍTVÁ 2009-BEN • KIADJA A MEDICINA KÖNYVKIADÓ ZRT. • WWW.MEDICINAKIADO.HU

Főszerkesztő

SZEKANECZ ZOLTÁN

Főszerkesztő-helyettesek

BALOGH PÉTER • CZIRJÁK LÁSZLÓ • PROHÁSZKA ZOLTÁN • SZÉLL MÁRTA • ZEHER MARGIT

Kiadói szerkesztő

CORNIDES ÁGNES

Szerkesztőbizottság

**BÁCSI ATTILA • BÁLINT GÉZA • BERKI TímeA • BODOLAY EDIT • BUZÁS EDIT • CONSTANTIN TAMÁS • CSABA BéLA • CSIKI ZOLTÁN • DOBOZY ATTILA
ERDEI ANNA • FALUS ANDRÁS • GÉHER PÁL • GERGELY PÉTER • GÖMÖR BéLA • HELYES ZSUZSANNA • HODINKA LÁSZLÓ • HUDECZ FERENC
HUNYADI JÁNOS • JÁNOSSY TAMÁS • KACSKOVICS IMRE • KEMÉNY LAJOS • KISS EMESE • KOTLÁN BEATRIX • KOVÁCS ATTILA • KOVÁCS LÁSZLÓ
MÓCSAI ATTILA • NAGY GYÖRGY • NAGY LÁSZLÓ • NÉKÁM KRISTÓF • NÉMETH PÉTER • PÉNTÉK MÁRTA • POÓR GYULA • RAJNAVÖLGYI ÉVA
REMEYIK ÉVA • SÁRMAy GABRIELLA • SIPKA SÁNDOR • SURÁNYI PÉTER • SZAMOSI SZILVIA • SZÁNTÓ SÁNDOR • SZEGEDI ANDREA • SZEKERES JÚLIA
SZÜCS GABRIELLA • TAMÁSI LÁSZLÓ • UHER FERENC**

International editors / Nemzetközi szerkesztőbizottság

YEHUDA SHOENFELD (Tel-Hashomer, president)

**ANN AGER (Cardiff) • GERGELY PÉTER JR (Basel) • GLANT TIBOR (Chicago) • ALISA E. KOCH (Ann Arbor) • LAKOS GABRIELLA (Chicago)
MIKECZ KATALIN (Chicago) • THOMAS PAP (Münster) • PERL ANDRÁS (Syracuse) • SZODORAY PÉTER (Oslo)
PAUL-PETER TAK (Amsterdam) • JOHN VARGA (Chicago)**

A Magyar Immunológiai Társaság hivatalos lapja
Szerkesztőség/kiadó: Medicina Könyvkiadó Zrt.
1072 Budapest, Rákóczi út 16.
Postacím: 1245 Budapest 5, Pf. 1012
Telefon: (1) 331 0781, (1) 312 2650;
fax: (1) 312 2450;
e-mail: medkiad@euroweb.hu

ISSN 2061-0203

Egyéni előfizetési díj egy évre bruttó 2800 Ft.
Előfizetéssel kapcsolatos információt kereskedelmi osztályunk
munkatársai adnak: **DURÁN ÁGNES, LENGYELNÉ BARTA ANETTA**
e-mail: kerosztaly@medicinazrt.hu

A kiadásért felel: **FARKASVÖLGYI FRIGYESNÉ** vezérigazgató
Borítótér, tipográfia: **BEDE TAMÁSNÉ**
A fedél **BÉLY MIKLÓS** képének felhasználásával készült.
Nyomdai előkészítés: **GAR-WIND Bt.**

Minden jog fenntartva. A folyóiratban megjelent valamennyi eredeti írásos és képi anyag közlési joga a szerkesztőséget illeti. A megjelent anyagnak – vagy egy részének – bármely formában való másolásához, felhasználásához, ismételt megjelentetéséhez a szerkesztőség írásbeli hozzájárulása szükséges.

Nyomdai munkálatok: **Pauker Nyomdaipari Kft., Budapest**
Felelős vezető: **VÉRTEs GÁBOR** ügyvezető igazgató

Tartalom

KÖSZÖNTŐ / INTRODUCTION 3

Szekanecz Zoltán

ÖSSZEFOGLALÓ REFERÁTUMOK / REVIEW ARTICLES

A metabolikus szindróma és az osteoporosis összefüggései / The relationship between metabolic syndrome and osteoporosis 4

Miksi Ágnes, Fazekas Katalin, Flórián Ágnes, Lukács Katalin, Kardos Zsófia, Tamási László, Szekanecz Zoltán

Óriássejtes arteritis – gyakoribb, mint gondolnánk / Giant cell arteritis – more common than it is thought 11

Szűcs Gabriella

Az arthritis psoriatica szűrésére kifejlesztett kérdőívek gyakorlati alkalmazhatósága / Applicability of psoriatic arthritis screening tools in clinical practice 17

Halasi Andrea, Gaál János

ESETISMERTETÉSEK / CASE REPORTS

Lupus nephritis és B típusú inzulinrezisztencia / Lupus nephritis and type B insulin resistance 22

Fritsch Kinga, Kiss Zsófia, Nagy Erzsébet, Schandl László, Géher Pál, Ambrus Csaba, Nagy György

AA típusú veseamyloidosis mint a rheumatoid arthritis szövődménye: sikeres kezelés tocilizumabbal / AA type renal amyloidosis, a complication of rheumatoid arthritis: successful treatment with tocilizumab 26

Cserenyecz Anita, Kovács Attila, Takács Mária, Kemény Éva, Szekanecz Zoltán

KULTÚRKÖR / CULTURAL CORNER

Andrea Pozzo, a perspektíva mestere / Andrea Pozzo, the master of perspective 30

Krutsay Miklós

Magyar gyógyfürdő emlékek az Osztrák-Magyar Monarchia korából (felvidéki gyógyfürdők) 2. / Hungarian spa memories from the age of Austro-Hungary (spas of Northern part of historical big Hungary) 2. 33

Jakó János

BESZÁMOLÓ / REPORT

DROP – Debrecen – Opera – Bellini / DROP – Debrecen – Opera – Bellini 39

Gömör Béla

KONGRESSZUSI NAPTÁR / CONGRESS CALENDAR 40

IMMUNOLÓGIAI SZÓTÁR / IMMUNOLOGICAL DICTIONARY 9, 16, 25, 29, 38

Tisztelt Kolléganők és Kollégák!



Az idén hamar beköszöntött a nyár. Azt hiszem szokatlan, hogy május végén, június elején 30 fok körüli hőmérsékletek legyenek. Az oroszországi VB-t megint magyarok nélkül rendezik, legalább a mi fiainknak nem kell izzadni ebben a nagy melegben. Az ember kapkodja a fejét, annyi az érdekesség, a kis csapatok verik a „nagyokat”, a sztárok kókadoznak a fáradtságtól,

és új sztárok vannak születőben. A strand és a tévéképernyő közti ingázást igyekszünk megszakítani egy újabb színes, változatos lapszámmal.

Az összefoglaló közlemények sorában Miksi Ágnes és munkatársai (Miskolc, Debrecen) a metabolikus szindróma és a csontvesztés kapcsolatait tekintik át. Szűcs Gabriella professzor (Debrecen) az óriássejtes arteritisszel kapcsolatos aktualitásokról szól, beleértve a jelenlegi új terápiás lehetőségeket. Halasi Andrea és Gaál János (Debrecen) az arthritis psoriatica kérdőívekről készített kritikai értékű összegzést.

Az esetismertetések között Fritsch Kinga és munkatársai (Budapest) a lupus nephritis és a szintén fontos anyagcserekórállapot, az inzulinrezisztencia érdekes kapcsolódását mutatják be. Cserenyecz Anita és munkatársai (Szolnok, Debrecen) pedig arra nézve hoznak példát, hogy a gyulladásos kórképekhez, így a rheumatoid arthritishez másodlagosan AA amyloidosis társulhat. Ezt a súlyos, nagy mortalitású állapotot az arthritis kezelésére alkalmazott IL-6-receptor-gátlóval sikeresen uralni lehet.

A Kultúrkör rovatban Krutsay Miklós (Ajka) Andrea Pozzóról írt összefoglalót, Jakó János (Nyíregyháza) pedig a monarchia korabeli felvidéki gyógyfürdőkről közöl újabb színes áttekintést. Gömör Béla professzor (Budapest) a debreceni DROP kongresszuson járva ellátogatott a Csokonai Színházba, ahol Bellini Norma c. operáját tekintette meg. Nagy öröm számunkra, hogy élményeit az olvasókkal is megosztja.

Magam és munkatársaim nevében minden kedves olvasónknak kellemes nyári pihenést kívánok.

Dr. Szekanecz Zoltán
főszerkesztő



EULAR Postgraduate Course
2018. Október 1-3.
Budapest, Hotel Helia
www.eular.org



MRE kongresszus
2018. Október 4-7.
Budapest, Hotel Helia
www.mre.hu

A metabolikus szindróma és az osteoporosis összefüggései

MIKSI ÁGNES¹, FAZEKAS KATALIN¹, FLÓRIÁN ÁGNES¹, LUKÁCS KATALIN¹, KARDOS ZSÓFIA¹, TAMÁSI LÁSZLÓ¹, SEKANECZ ZOLTÁN²

¹Borsod-Abaúj-Zemplén Megyei Központi Kórház és Egyetemi Oktatókórház, Szent Ferenc Kórházrész, Reumatológiai Osztály, Miskolc

²Debreceni Egyetem Általános Orvostudományi Kar, Belgyógyászati Intézet, Reumatológiai Tanszék, Debrecen

A metabolikus szindróma és az osteoporosis világszerte jelentős egészségügyi probléma, ami a jóléti társadalmakban fokozódó előfordulási gyakoriságot mutat. Számos vizsgálat igazolt pozitív összefüggést a metabolikus szindróma egyes összetevői és az osteoporosis kialakulásának valószínűsége között. A metabolikus szindrómára jellemző alacsony intenzitású gyulladás következtében tartósan jelen lévő gyulladásos mediátorok, hormonok, adipokinek által indított szignálok a csontanyagcserét a csontbontás irányába tolják. Bár számos kérdés vár még megválaszolásra a témában, elmondható, hogy a metabolikus szindróma a D-vitamin-hiányhoz hasonlóan az osteoporosis és a következményes csonttörések fontos rizikó-faktora, az alacsony szérumb-D-vitamin-szint pedig fokozza az elhízás és a diabetes kialakulásának valószínűségét, fokozza a cardiovascularis megbetegedések rizikóját.

Kulcsszavak: metabolikus szindróma, osteoporosis, obesitas, dyslipidaemia, hyperglykaemia, D₃-vitamin

THE RELATIONSHIP BETWEEN METABOLIC SYNDROME AND OSTEOPOROSIS

Metabolic syndrome and osteoporosis are important healthcare problems worldwide, which shows increasing prevalence among welfare societies. Several studies have proven a positive correlation between the components of metabolic syndrome and the prevalence of osteoporosis. Several signal pathways induced by inflammatory mediators, hormones, and adipocytes, permanently present as a result of low grade inflammation associated with metabolic syndrome, turning bone metabolism to bone degradation. Although many questions remain to be answered on the subject, it can be said that metabolic syndrome, such as vitamin D deficiency, is an important risk factor for osteoporosis and consequent bone fractures, and low serum vitamin D increases the prevalence of obesity and diabetes, increases the risk of cardiovascular disease.

Keywords: metabolic syndrome, osteoporosis, obesity, dyslipidemia, hyperglycemia, vitamin D3

Bevezetés

Mind a metabolikus szindróma, mind az osteoporosis növekvő prevalenciája világszerte nagy jelentőségű. Korábbi vizsgálatok megerősítették a két kórkép közötti összefüggést, és azt is, hogy a metabolikus szindróma egyes összetevői külön-külön is negatív hatást gyakorolnak a csonttömegre és fokozzák a törési kockázatot [1, 2].

A metabolikus szindróma a XXI. század egyik legjelentő-

sebb közegészségügyi problémája. Jellemzői az abdominalis zsír fokozott felszaporodása, hyperglykaemia, hipertensio és dyslipidaemia, aminek következtében fokozott a cardiovascularis (CV) megbetegedések, valamint a diabetes mellitus kialakulásának valószínűsége [3].

A metabolikus szindróma igazolásához a National Cholesterol Education Program – Adult Treatment Panel III. (NCEP ATP III) 2001-es ajánlása szerint 3 vagy több kritériumnak kell érvényesülnie az alább felsoroltak közül:

Rövidítések: TNF- α : tumornecrosis faktor alfa; IL-6: interleukin-6; MCP-1: monocyta kemoattraktáns protein-1; MCSF: macrophag kolóniastimuláló faktor; GH: növekedési hormon; PTH: parathormon; 5HT: 5-hidroxitriptamin = szerotonin; AT-II: angiotenzin II; FSTL-1: follistatin like 1 protein; DKK-1: Dickkopf-related protein 1; RANKL: receptor activator of nuclear factor kappa-B ligand; NF- κ B: nukleáris faktor-kappa B; OPG: osteoprotegenin; CSF-1: kolóniastimuláló faktor-1

- éhomi plazmaglükóz-koncentráció $\geq 5,6$ mmol/l,
- vérnyomás $\geq 130/\geq 85$ Hgmm,
- szérumb-TG-szint $\geq 1,7$ mmol/l,
- HDL-koleszterin-szint férfiaknál $< 1,03$ mmol/l, nőknél $< 1,29$ mmol/l,
- centrális típusú elhízás: derékkörfogat férfiaknál > 102 cm, nőknél > 88 cm (4).

Metabolikus szindrómában az immunrendszer szintén érintett. A gyulladásos citokinek fokozott termelődése révén állandó alacsony intenzitású gyulladást („low-grade inflammation”) tart fenn [5].

Az osteoporosis a jelentős morbiditási és mortalitási arány és a magas egészségügyi költségigény miatt szintén kiemelt jelentőségű betegség. Világszerte több mint 200 millió embert érint. 2000-ben a Föld teljes lakosságát tekintve 9 millió volt az osteoporosis-sal kapcsolatos csonttörések száma, ebből 1,6 millió csípőtáji, 1,4 millió vertebalis és 1,7 millió csuklótáji törés volt [6, 7].

Mindkét kórkép kialakulásában genetikai, életmódbeli, táplálkozási és hormonális tényezők játszanak meghatározó szerepet [8]. Az utóbbi években számos vizsgálat igazolt pozitív összefüggést a metabolikus szindróma egyes összetevői és az osteoporosis kialakulása között [9, 10, 11].

Elhízás és csontvesztés

Az elhízás (obesitas) a szervezet raktározott zsírszövetének kóros felszaporodásával járó kórkép. Jellemzője a testtömeg-index (body mass index, BMI), amely a testtömeg és a mé-

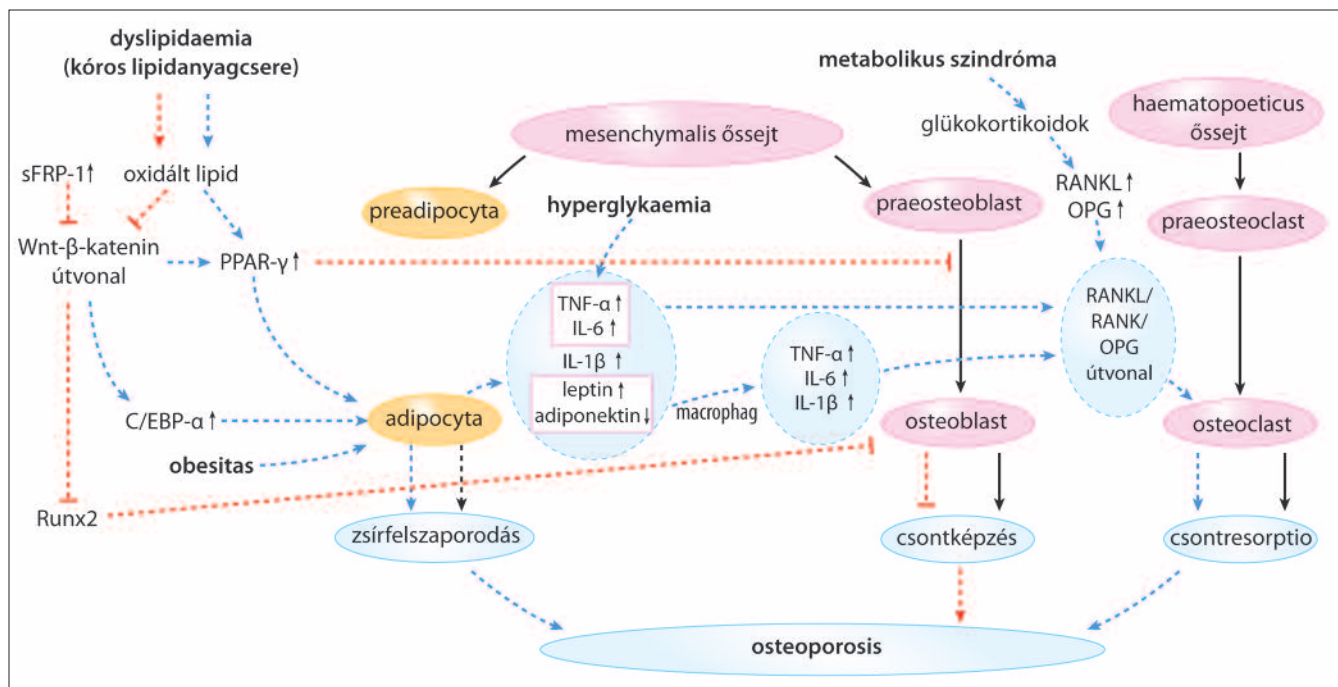
terben mért magasság négyzetének hányadosa (kg/m^2). $30 \text{ kg}/\text{m}^2$ vagy e feletti BMI esetén elhízásról, $25\text{--}29,9 \text{ kg}/\text{m}^2$ közötti BMI esetében túlsúlyról beszélünk [12]. Korábbi feltételezések szerint az elhízás védőhatású az osteoporosis kialakulásával szemben [13, 14]. Ez azzal magyarázható, hogy a magasabb testtömeg fokozott mechanikai terhelést jelent a csontoknak, emiatt a csonttömeg nő a fokozott terheléshez alkalmazkodva [15]. Ezzel szemben a zsírszövet kóros felszaporodása, elsősorban a visceralis zsír felhalmozódása fokozottan hajlamosít az osteoporosis kialakulására [16, 17].

A két kórkép közötti patofiziológiai kapcsolatot támasztja alá, hogy az adipocyták és az osteoblastok közös progenitor sejtéből, a csontvelői mesenchymalis stromasejtekből származnak [18, 19].

A fehér zsírszövet hormonálisan igen aktív. Az általa termelt gyulladásos citokinek és egyéb mediátorok ($\text{TNF-}\alpha$, IL-6, MCP-1, MCSF, leptin, adiponektin, GH, PTH, 5HT, AT-II) a csontanyagcserében szerepet játszó különböző szignalizációs útvonalakat befolyásolják (1. ábra). Negatív szabályozói az osteoblastoknak, osteocytáknak és pozitív mediátorai az osteoclastoknak [20].

Az elhízásban nagy mennyiségben termelt BMP- (bone mineraloprotein) inhibitorok (noggin, sclerostin, gremlin, matrix gla protein) a BMP-k gátlása révén gátolják az osteoblastogenezist [21]. A BMP-4 családba tartozó FSTL-1 fokozott expressziója révén gátlódik az aktív szignálút [22]. A Wnt jelátviteli út gátlása a sclerostin és DKK-1 fokozott expressziója révén az osteoblastdifferenciálódás gátlásához vezet [23, 24].

Az elhízásban tapasztalt fokozott glükokortikoid-expresz-



1. ábra

A csontvesztés folyamata fokozott gyulladásos aktivitás következtében ([1] nyomán)

szió csökkenti az osteoblastproliferációt, eltolja a csontvelői stromasejtekből való differenciálódást az adipocyták irányába. A glükokortikoid-receptor komplexek csökkentik a szérum-oszteokalcin-szintet és fokozzák az osteoblastapoptosist [25].

A központi idegrendszerben termelt szerotoninnak fontos szerepe van a csontremodeling szabályozásában, az étvágy és az energiabevitel csökkentésében. Az osteoblastok felszínén levő szerotoninreceptorokhoz kötve csökken a szimpatikus tónus és a β -adrenerg receptor aktivitás, ami pozitív hatású az osteoblastogenesisre a RANKL-expresszió csökkentése révén. Ezzel szemben a duodenalis szerotonin csökkenti az osteoblastproliferációt. Elhízásban csökken a központi idegrendszeri, míg nő a duodenalis szerotoninkoncentráció. Az elhízásban emelkedett proinflammatorikus citokin koncentráció fokozza az osteoclastdifferenciálódást és a csontresorptiót az NF κ B-aktiváció révén [26, 27].

Elhízásban a csökkent osteoprotegerin- (OPG-) termelés következtében fokozódik a RANKL-szignalizáció, ami segíti az osteoclastdifferenciálódást és gátolja az apoptosist (1. ábra) [28].

Az emelkedett leptin- és csökkent adiponektintermelés következtében a zsírszövet fokozott macrophaginfiltrációja figyelhető meg, ami további citokinek termelődését indukálja, így alacsony intenzitású krónikus gyulladás alakul ki [29, 30].

Dyslipidaemia és osteoporosis

A lipidmetabolizmus rendellenességei következtében megnő az oxidált lipidek koncentrációja, aminek hatására fokozódik az adipocytá- és csökken az osteoblastdifferenciáció a PPAR γ (peroxisoma proliferator aktivált receptor γ) megnövekedett expressziója révén [31]. A PPAR γ egy nukleáris hormonreceptor család tagja, adipocyták felszínén expresszálódik, és segíti azok differenciálódását és proliferációját. Elhúzódó aktivációja lipidmediált gyulladásos szignálokat indít be (1. ábra). Az adipocytáaktiváció mellett az osteoblastokra gyakorolt direkt gátló hatása is ismert. In vitro vizsgálatokban azt találták, hogy a csontok artériáiban subendothelialis felhalmozódó lipidoxidációs termékek gátolják az osteoblastdifferenciációt, a különböző gyulladásos citokinek (CSF-I, TNF- α), NF κ B az osteoclastaktivációt fokozzák. Ezek a mediátorok az atheroscleroticus plakkokban is jelen vannak. Ez alapján a sztatinok kiegészítő terápiaként hasznosak lehetnek az osteoporosis kezelésében is [32, 33].

Hyperglykaemia és csontvesztés

Csökkent inzulinszekréció és következményes hyperglykaemia hatására fokozódik a gyulladásos mediátorok (TNF- α , IL-6, M-CSF) termelődése, fokozódik a RANKL-expresszió, aminek következtében fokozódik az osteoclasthatás, emellett csökken az osteoblastaktiváció és az ezt jelző Runt-related transzkripció faktor (Runx-2), az osteocalcin- és osteopontinkoncentráció [34]. Az ún. glikált végtermékek (advanced

glycation end-products, AGE) fokozott felhalmozódása következtében romlik a csont minősége és ellenálló képessége. A glikált végtermékek receptorukhoz kötve szerepet játszanak az atherosclerosis és a diabeteses microangiopathia kialakulásában is. Osteoporosisban koncentrációjuk emelkedett [35]. Emellett az IGF-1-receptor elégtelen működése következtében kialakult inzulinrezisztencia csökkent osteoblastproliferációhoz vezet [36]. A hyperglykaemia következtében kialakuló glycosuria szintén csontvesztéshez vezet, ugyanis a renalis glycosuria következtében mind a glükóz, mind a kalcium tubularis reabsorptiója károsodik, ami hypercalciuriához vezet, ezáltal csökken a szérumkalciumszint és fokozódik a csontvesztés (2. ábra) [37].

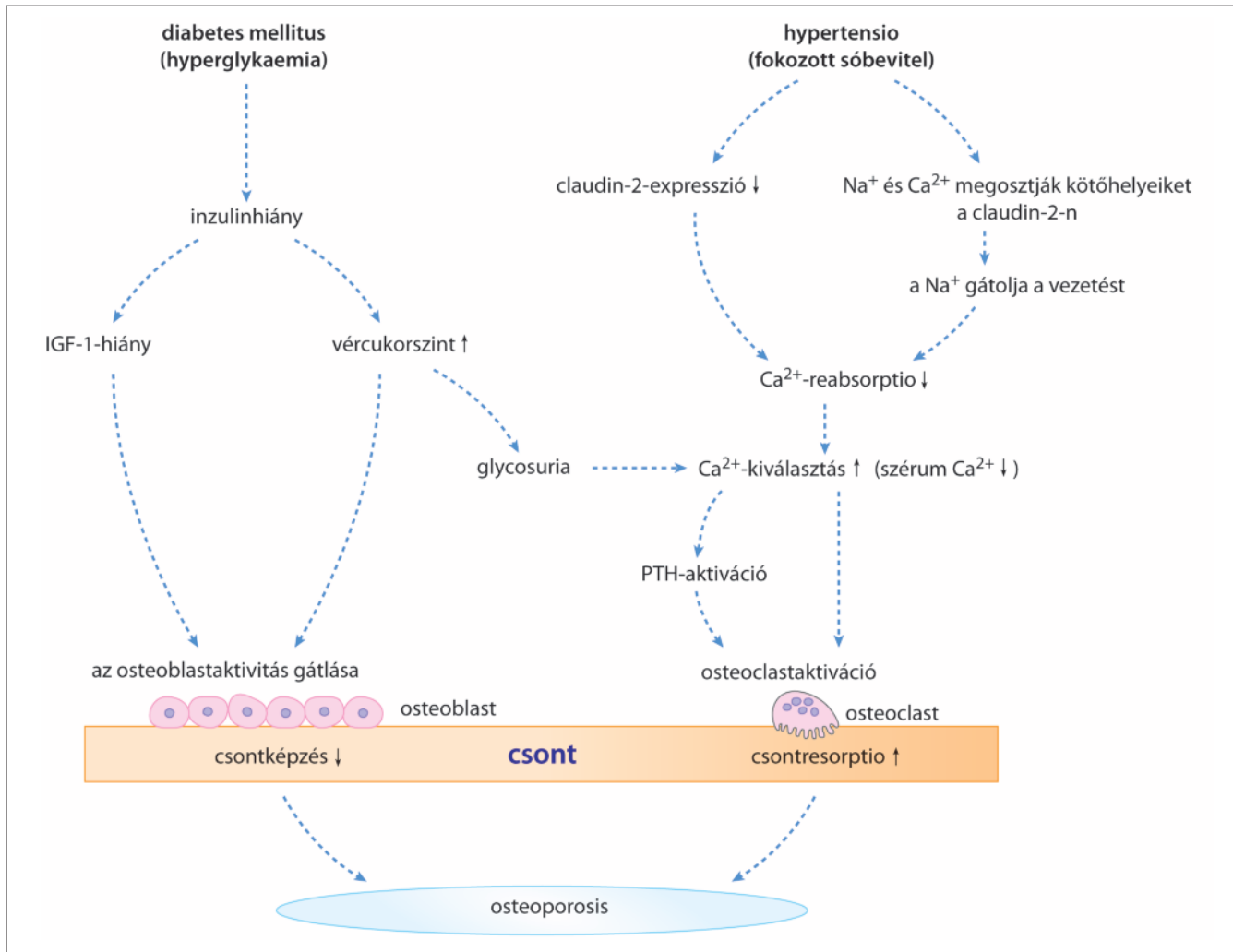
Hypertensio hatása a csontvesztésre

A hypertensio gyakran fokozott NaCl-bevitel következtében alakul ki. A fokozott sóbevitel hypercalciuriához vezethet a proximalis tubulusokon keresztül történő fokozott kalciumkiválasztáson keresztül. A kalcium transepithelialis permeabilitását a tight junctionokban elhelyezkedő claudin fehérje szabályozza. A nátrium és a kalcium a claudin-2 molekula ugyanazon kötőhelyére kötődik, így magas nátriumkoncentráció esetén a kalcium kötődése gátolt. Az így kialakult csökkent szérumkalciumszint fokozott PTH-aktivációt indít el, aminek következtében a csontturnover fokozódik (2. ábra) [38, 39].

A szérum-D-vitamin-szint összefüggései a csonttömeggel, obesitással és diabétesszel

A D-vitamin napfény hatására az emberi szervezetben kialakuló vagy táplálékkal bekerülő előanyagból számos lépésben aktiválódó szteránvázas hormon, melynek szerteágazó hatása szinte minden szervben érvényesül. Jelentős az immunrendszerre gyakorolt hatása, mely során fokozza a fehérvérsejtek védekezőképességét és a vérsejtérést, emellett csökkenti az autoimmun folyamatok kialakulásának valószínűségét. Szívizomra gyakorolt hatása révén fokozza a szívizomzat kontraktilitását és csökkenti a balkamra-hyperplasiát. Fokozza az idegszövet-regenerációt, a bőr integritását, fokozza az inzulintermelést és az inzulinérékenységet, daganatellenes hatása is bizonyított főleg emlő-, colon- és prostata tumorok esetében [40].

A csontmetabolizmusban játszott fő szerepe szerint emeli a szérum kalcium- és foszforszintjét, ami elengedhetetlen a mineralizációhoz. Emellett a keringő kalcium fontos szerepet játszik a neurogen transzmisszió, a neuromuscularis kapcsolatok és hormonszekréció – legfőképp a parathormon – termelődésének szabályozásában, fokozza az izomtónust, csökkentve ezzel az elesések kockázatát. A kalcium- és foszforháztartásra kifejtett hatása 3 úton érvényesül:

**2. ábra**

A csontritkulás kialakulásának mechanizmusa a kalciummetabolizmus rendellenességei következtében ([1] nyomán)

1. Fokozza a kalcium és foszfor felszívódását a bélben (főleg a duodenumban és a jejunumban) a kalciumcsatornák megnyitását és a PTH-független kalciumkötő fehérje termelődésének fokozásán keresztül.
2. Serkenti a kalcium és foszfor csontból történő mobilizációját PTH-függő módon, melynek hatására fokozódik a RANKL-expresszió az osteoblastokban, ami fokozott osteoclastogenezist és következményes csontresorptiót indít el. Fokozza emellett az osteocalcin- és osteopontintermelést, valamint direkt stimuláló hatást gyakorol az osteoclastogenezisre.
3. A harmadik út vonal szintén PTH-függő, és a vesékben történő kalciumretenciót fokozza fokozott tubularis reabsorptio és csökkent filtráció révén [41].

Több vizsgálat, köztük a NHANES III. (National Health and Nutrition Examination Survey) tanulmány is alátámasztotta, hogy a szérum D-vitamin-szintje szignifikánsan fordítottan arányos a BMI-vel, a hypertonia, kóros vérzsírértékek és a II. típusú diabetes mellitus kialakulásának valószínűségével, fo-

kozott cardiovascularis rizikóval jár [42]. A VDR-receptorok érzékenyek 1,25(OH)₂-D₃-ra és nagy mennyiségben expressezálódnak a zsír-, pancreas- és izomsejtekben [43]. Az adipocyták és pancreas β-sejtek 1α-hidroxiláz enzim termelése révén képesek a D-vitamint aktiválni [44].

Bizonyított, hogy az 1,25(OH)₂-D-vitamin VDR-receptorhoz kötve gátolja az adipogenezist különböző adipogenicus transzkripciós faktorok, mint PPAR_γ, C/EBPβ (CCAAT/enhancer-binding protein β) expressziójának csökkentése és transzkripciós aktivitásuk gátlása révén [45, 46].

A pancreas β-sejtekben a D-vitamin az inzulintermelést szabályozza a VDR-receptorokon, emellett a pancreas szigetsejteken morfológiai változásokat is véghezvisz, csökkenti az apoptosist [47]. A vázizomzatban csökkenti az inzulinrezisztenciát és fokozza a glükózfelvételt [48].

Az 1,25(OH)₂-D-vitamin direkt módon aktiválja a humán inzulinreceptor gént, a PPARδ-t, emellett stimulálja az inzulinreceptor-expressziót és fokozza az inzulinmediált glükóztanszportot [49].

Mivel a D-vitamin zsírban raktározódik, így az obesitas-

ban felhalmozódó zsírszövet nagy valószínűséggel szerepet játszik a D-vitamin-hiány kialakulásában, ilyenkor ugyanis a D-vitamin nagy része kumulálódik a felszaporodott zsírszövetben és nem tér vissza a keringésbe. Egyes vélemények szerint az alacsony szérumszintű D-vitamin szint nem okozója, hanem következménye az elhízásnak [50].

Összefoglaló megjegyzések

A metabolikus szindróma jelentős mortalitása és számos korábban is ismert szövődménye mellett igazoltan szerepet játszik az osteoporosis kialakulásában, fokozva ezzel a vertebalis és csípőtáji törések kockázatát. A csökkent szérumszintű D-vitamin-koncentráció mellett, hogy az osteoporosis fontos rizikófaktor, összefüggést mutat a metabolikus szindróma egyes elemeivel, az elhízás és a diabetes kialakulásával.

Bár számos kérdés vár még megválaszolásra, új ismereteink alapján az osteoporosis megelőzésében fontos szerepet kap a metabolikus szindróma hatékonyabb kezelése és prevenciója.

IRODALOM

- [1] Wong SK, Chin KY, Suhaimi FH, et al.: The relationship between metabolic syndrome and osteoporosis: a review. *Nutrients* 2016; 8(6): 347.
- [2] Sugimoto T, Sato M, Dehle FC, et al: Lifestyle-related metabolic disorders, osteoporosis, and fracture risk in Asia: A systematic review. *Value Health Reg Issues* 2016; 9: 49-56.
- [3] Cornier MA, Dabelea D, Hernandez TL, et al: The metabolic syndrome. *Endocr Rev* 2008; 29: 777-822.
- [4] Third Report of the Expert Panel on Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults (Adult Treatment Panel III) Executive Summary. In: Bethesda, Md. National Institutes of Health, National Heart Lung and Blood Institute. *JAMA* 2001; 285(19): 2486-97.
- [5] Kaur J: A comprehensive review on metabolic syndrome. *Cardiol Res Pract* 2014; Article ID 943162, 21 pages
- [6] Johnell O, Kanis JA: An estimate of the worldwide prevalence and disability associated with osteoporotic fractures. *Osteoporosis International* 2006; 17: 1726-33.
- [7] Watts NB, Manson JE: Osteoporosis and fracture risk evaluation and management shared decision making in clinical practice. *JAMA* 2017; 317: 253-254.
- [8] Park YW, Zhu S, Palaniappan L, et al: The metabolic syndrome prevalence and associated risk factor findings in the US population from the Third National Health and Nutrition Examination Survey, 1988-1994. *Arch Intern Med* 2003; 163(4): 427-436.
- [9] Muka T, Trajanoska K, Kieft-de Jong JC, et al: The association between metabolic syndrome, bone mineral density, hip bone geometry and fracture risk: The Rotterdam Study. *PLoS ONE* 2015; 10: e0129116.
- [10] da Silva VN, Fiorelli LNM, da Silva CC, et al: Do metabolic syndrome and its components have an impact on bone mineral density in adolescents? *Nutrition & Metabolism* 2017; 14: 1.
- [11] Lampropoulos CE, Papaioannoul, D'Cruz DP: Osteoporosis – a risk factor for cardiovascular disease? *Nat Rev Rheumatol* 2012; 8: 587-598.
- [12] Simonyi G, Pados Gy, Bedros JR: Az elhízás kezelésének szakmai és szervezeti irányelvei. A Magyar Obezitológiai és Mozgásterápiás Társaság állásfoglalása és ajánlása, 2012.
- [13] Reid IR, Plank LD, Evans MC: Fat mass is an important determinant of whole body bone density in premenopausal women but not in men. *J Clin Endocrinol Metab.* 1992; 75: 779-782.
- [14] Reid IR: Relationships among body mass, its components, and bone. *Bone* 2002; 31: 547-555.
- [15] Kim BJ, Ahn SH, Bae SJ, et al: Association between metabolic syndrome and bone loss at various skeletal sites in postmenopausal women: a 3-year retrospective longitudinal study. *Osteoporos Int* 2013; 24: 2243-2252.
- [16] Zhao LJ, Liu YJ, Liu PY, et al: Relationship of obesity with osteoporosis. *J Clin Endocrinol Metab* 2007; 92: 1640-1646.
- [17] Hsu YH, Venners SA, Terwedow HA, Relation of body composition, fat mass, and serum lipids to osteoporotic fractures and bone mineral density in Chinese men and women. *Am J Clin Nutr* 2006; 83: 146-154.
- [18] Akune T, Ohba S, Kamekura S, et al: PPAR gamma insufficiency enhances osteogenesis through osteoblast formation from bone marrow progenitors. *J Clin Invest* 2004; 113: 846-855.
- [19] Gregoire FM, Smas CM, Sul HS: Understanding adipocyte differentiation. *Physiol Rev* 1998; 78: 783-809.
- [20] Zhao LJ, Jiang H, Papasian CJ, et al: Correlation of obesity and osteoporosis: effect of fat mass on the determination of osteoporosis. *J Bone Miner Res* 2008; 23: 17-29.
- [21] Wang RN, Green J, Wang Z, et al: Bone Morphogenetic Protein (BMP) signaling in development and human diseases. *Genes & Diseases* 2014; 1: 87-105.
- [22] Lotinun S, Pearsall RS, Horne OWC, Baron R: Activin receptor signaling: a potential therapeutic target for osteoporosis. *Curr Mol Pharmacol* 2012; 5: 195-204.
- [23] Gustafson B, Smith U: The Wnt inhibitor dickkopf 1 and bone morphogenic protein 4 rescue adipogenesis in hypertrophic obesity in humans. *Diabetes* 2012; 61: 1217-1224.
- [24] Sheng Z, Tong D, Ou Y, et al: Serum sclerostin levels were positively correlated with fat mass and bone mineral density in central south Chinese postmenopausal women. *Clin Endocrinol (Oxf)* 2012; 76: 797-801.
- [25] Li J, Zhang N, Huang X, et al. Dexamethasone shifts bone marrow stromal cells from osteoblasts to adipocytes by C/EBP alpha promoter methylation. *Cell Death Dis* 2013; 4: e832.
- [26] Oury F, Yadav V, Wang Y, et al. CREB mediates brain serotonin regulation of bone mass through its expression in ventromedial hypothalamic neurons. *Genes Dev* 2010; 24: 2330-2342.
- [27] Crane JD, Palanivel R, MottilloEP, et al. Inhibiting peripheral serotonin synthesis reduces obesity and metabolic dysfunction by promoting brown adipose tissue thermogenesis. *Nat Med* 2015; 21: 166-172.
- [28] Roy B: Biomolecular basis of the role of diabetes mellitus in osteoporosis and bone fractures. *World J. Diabetes* 2013; 4: 101-113.
- [29] Makki K, Froguel P, Wolowczuk I: Adipose tissue in obesity re-

- leated inflammation and insulin resistance: cells, cytokines and chemokines. *ISRN Inflamm* 2013; 139239.
- [30] Roy B, Curtis ME, Fears LS, et al: Molecular mechanisms of obesity-induced osteoporosis and muscle atrophy. *Front Physiol* 2016; 7: 439.
- [31] Varga T, Czimmerer Z, Nagy L: PPARs are a unique set of fatty acid regulated transcription factors controlling both lipid metabolism and inflammation. *Biochim Biophys Acta* 2011; 1812: 1007–1022.
- [32] Cvijanovic O, Bicanic N, Orlic ZC, et al: Effect of statin therapy duration on bone turnover markers in dyslipidemic patients. *Periodicum Biologorum* 2015; 117: 73–79.
- [33] Yezerska I, Hernández JL, Olmos Martínez JM, González Macías J: Dyslipidemia and bone metabolism. A common bond of the osteoporosis and the atherosclerosis? *Rev Osteoporos Metab Miner* 2011; 1: 41–50.
- [34] Kayal RA, Tsatsas D, Bauer MA, et al: Diminished bone formation during diabetic fracture healing is related to the premature resorption of cartilage associated with increased osteoclast activity. *J. Bone Miner. Res* 2007; 22: 560–568.
- [35] Wongdee K, Charoenphandhu N: Osteoporosis in diabetes mellitus: Possible cellular and molecular mechanisms. *World J Diabetes* 2011; 2: 41–48.
- [36] Yamagishi S, Nakamura K, Inoue H: Possible participation of advanced glycation end products in the pathogenesis of osteoporosis in diabetic patients. *Med. Hypotheses* 2005; 65: 1013–1015.
- [37] Mohan S, Baylink DJ: Impaired skeletal growth in mice with haploinsufficiency of IGF-I: Genetic evidence that differences in IGF-I expression could contribute to peak bone mineral density differences. *J Endocrinol* 2005; 185: 415–420.
- [38] Yatabe MS, Yatabe J, Takano K, et al: Effects of a high-sodium diet on renal tubule Ca²⁺ transporter and claudin expression in Wistar-Kyoto rats. *BMC Nephrol* 2012; 13: 160.
- [39] Alan S, Cheng MH, Coalson RD: Calcium inhibits paracellular sodium conductance through claudin-2 by competitive binding. *J Biol Chem* 2010; 285: 37060–37069.
- [40] Rosen CJ, Adams JS, Bikle DD, et al: The nonskeletal effects of vitamin D: An endocrine society scientific statement. *Endocr Rev* 2012; 33: 456–492.
- [41] Cândido FG, Bressan J: Vitamin D: Link between osteoporosis, obesity and diabetes? *Int J Mol Sci* 2014; 15: 6569–6591.
- [42] Daraghme AH, Bertoia ML, Al-Qadi MO, et al: Evidence for the vitamin D hypothesis: The NHANES III extended mortality follow-up Atherosclerosis. 2016; 255: 96–101.
- [43] Wang Y, Zhu J, DeLuca HF: Where is the vitamin D receptor? *Arch. Biochem Biophys* 2012; 523: 123–133.
- [44] Bland R, Markovic D, Hills CE, et al: Expression of 25-hydroxy-vitamin D3-1 α -hydroxylase in pancreatic islets. *J Steroid Biochem Mol Biol* 2004; 89: 121–125.
- [45] Haussler MR, Whitfield GK, Kaneko I, et al: Molecular mechanisms of vitamin D action. *Calcif. Tissue Int* 2013; 92: 77–98.
- [46] Ding C, Gao D, Wilding J, et al: Vitamin D signalling in adipose tissue *British Journal of Nutrition* 2012; 108: 1915–1923.
- [47] Wolden-Kirk H, Overbergh L, Christesen HT, et al: Vitamin D and diabetes: Its importance for beta cell and immune function. *Mol Cell Endocrinol* 2011; 347: 106–120.
- [48] Borissova AM, Tankova T, Kirilov G, et al: The effect of vitamin D3 on insulin secretion and peripheral insulin sensitivity in type 2 diabetic patients. *Int J Clin Pract.* 2003; 57: 258–261.
- [49] Dunlop TW, Väisänen S, Frank C, et al: The human peroxisome proliferator-activated receptor δ gene is a primary target of 1 α , 25-dihydroxyvitamin D3 and its nuclear receptor. *J Mol Biol* 2005; 349: 248–260.
- [50] Vimalaswaran KS, Berry DJ, Lu C, et al: Causal relationship between obesity and vitamin D status: Bi-directional mendelian randomization analysis of multiple cohorts. *PLoS Med* 2013; 10: 1–13.

(Dr. Miksi Ágnes, Borsod Abaúj Zemplén Megyei Központi Kórház és Egyetemi Oktatókórház, Szent Ferenc Kórházrész, Reumatológiai Osztály, 3529 Miskolc, Csabai kapu 42., e-mail: agnesmiksi@yahoo.com)

Immunológiai szótár

fátyolozott (veiled) sejt Nagy, fátýolszerű nyúlványokkal ellátott sejt; az afferens nyirokban található, különösen antigénnel való aktiválást követően. A fátýolozott sejteknek járulékos sejt funkciójuk van. Közbülső állapotot képviselnek a perifériás dendritikus sejtek (pl. Langerhans-sejtek) és a lymphoid szövetekben található dendritikus sejtek között (pl. interdigitáló sejtek).

Fc-fragmentum Az immunglobulin-molekula papainos hidrolízisével nyert kristályosítható fragmentum. A humán IgG

Fc-fragmentumának molekulatömege 50 kD; a két nehéz lánc diszulfidhidakkal összekapcsolt C-terminális részéből áll. Antitest-aktivitása nincs, rendelkezik azonban komplement- és Fc-receptor-kötő képességgel, áthatol a placentán. Az Fc-fragmentum néhány Gm-allotípus-markert, valamint IgG-specifikus és IgG-immunglobulinalosztály-specifikus epitópot is hordoz. Egyéb immunglobulinok Fc-fragmentumai molekulatömeg, elsödlekes szer-kezet és antigén-összetétel szempontjából különböznek az IgG Fc-fragmentumától.

A MEDICINA KÖNYVKIADÓ *legújabb sikere*

a SZÉP MAGYAR KÖNYV 2017
versenyen

A SZÉP MAGYAR KÖNYV 2017
VERSENYEN A

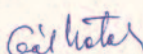
MEDICINA KIADÓ

KLINIKAI BELGYÓGYÁSZAT

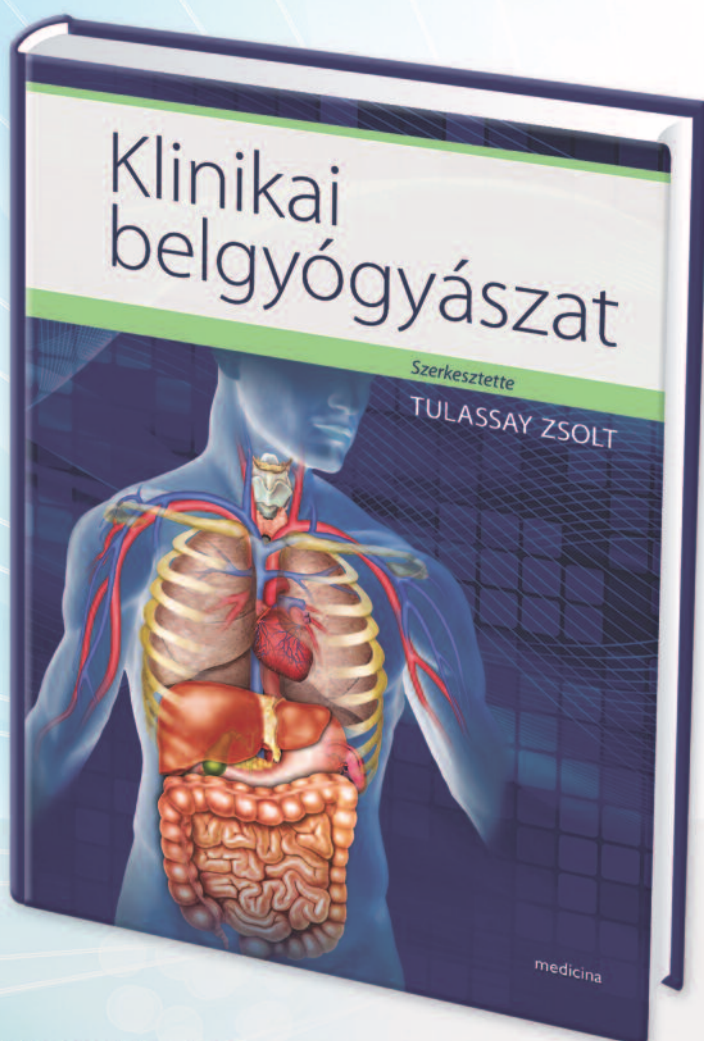
CIMŰ KÖNYVÉVEL
A TUDOMÁNYOS MŰVEK,
SZAKKÖNYVEK,
FELSŐOKTATÁSI KIADVÁNYOK
KATEGÓRIÁJÁBAN
OKLEVELET NYERT.

BUDAPEST, 2018. JÚNIUS 7.


RAGÁLYI ELEMÉR
A FŐZSÚRI ELNÖKE


GÁL KATALIN
A MAGYAR KÖNYVKIADÓK
ÉS KÖNYVTERJESZTŐK
EGYESÜLÉSE ELNÖKE

Tipográfus, burkoló- és kötéstervező: Bede Tamásné
Illusztrátor: Dr. Bodor Zoltán
Műszaki szerkesztő: Tihanyi József



A Medicina Könyvkiadó idén ismét átvehette

a 330 benevezett könyv közül a zsűri által díjazott, a tudományos
művek, szakkönyvek, felsőoktatási kiadványok kategóriájában egyedülként

nyert oklevelét Tulassay Zsolt szerkesztésében megjelent **Klinikai belgyógyászat** című művének tipográfiai
megformálásáért és kivitelezéséért.

A kötet felelős szerkesztője **Bíró Erika**, tervezője **Bede Tamásné**, műszaki szerkesztője **Tihanyi József**,
illusztrátora **dr. Bodor Zoltán**.

Terjedelme 840 oldal, formátuma 202x285 mm.

A Kiadó köszönetet mond minden közreműködőnek, aki munkájával hozzájárult e könyv sikeréhez!



Óriássejtes arteritis – gyakoribb, mint gondolnánk

SZÜCS GABRIELLA

Debreceni Egyetem Belgyógyászati Intézet, Reumatológiai Tanszék

Az óriássejtes arteritis (giant cell arteritis, GCA) az egyik leggyakoribb vasculitisforma, amire elsősorban a nagy erek granulomatosus gyulladása jellemző. A tünetek jelentős része az aorta, annak intra- és extracranialis ágainak érintettségének következtében alakul ki. Vezető tünetei az újkeletű fejfájás, temporális érzékenység, rágási claudicatio, látászavar az arteria carotis ágainak gyulladása miatt. A GCA extracranialis tünetei lehetnek végtag-claudicatio, digitális ischaemia, aorta-aneurysma, különböző nagyér-stenosisok. A betegek egy részére jellemzőek a szisztémás tünetek, mint fáradékonyság, gyengeség, láz, fogyás, anorexia. A napi gyakorlatban fő célunk a korai diagnózis és korai kezelés, amivel megelőzhetők az irreverzibilis ischaemiás károsodások (pl. látásvesztés). A diagnózis felállításában arany standardnak tekinthető az arteria temporalis biopszia, de tekintettel a folyamat szegmentális jellegére, gyakori az álnegatív eredmény. Emiatt azoknál a betegeknél, akiknél megalapozott a GCA gyanúja, korai képalkotó diagnosztika javasolt (színes Doppler-ultrahang, MR-angiográfia, CT-angiográfia, PET stb.). Az utóbbi évek kutatásai a patogenezis jobb megismerésével új terápiás lehetőséget biztosítottak a betegségben, elsősorban az interleukin-6- (IL-6-) gátlás révén. Az IL-6 citokin kulcsszerepet játszik GCA-ban a Th17/Treg egyensúly eltolódásában és szintje párhuzamosan alakul a GCA klinikai aktivitásával. A kortikoszteroidkezelés továbbra is elsővonalbeli kezelés a betegségben, ami mellett használjuk a hagyományos immunszuppresszív gyógyszereket is (methotrexat, azathioprin stb.) elsősorban szteroidspórolás céljából, ugyanakkor nincs megfelelő evidencia ezekkel kapcsolatban. A GCA kezelésében minőségi továbblépést jelentett, hogy 2017-ben az anti-IL-6-receptor antitest tocilizumabot törzskönyvezték a betegségben. Összességében a GCA optimális kezeléséhez a különböző társszakmák (reumatológusok, szemészek, belgyógyászok, angiológusok, háziorvosok stb.) közötti szoros együttműködés szükséges ahhoz, hogy a korai diagnózis után a mielőbbi elkezdett kezeléssel megelőzhessük az irreverzibilis szervi károsodásokat.

Kulcsszavak: óriássejtes arteritis, diagnosztikus képalkotó vizsgálatok, interleukin-6, tocilizumab

GIANT CELL ARTERITIS – MORE COMMON THAN IT IS THOUGHT

Giant cell arteritis (GCA) is the most common systemic vasculitis characterized by granulomatous inflammation of large size vessels. Majority of the symptoms result from involvement of the aorta and its intra- and extracranial branches. Involvement of carotid arteries can lead to cranial GCA symptoms including headaches, temporal tenderness, jaw claudication, and vision loss. Extra-cranial signs include claudication, digital ischemia, aortic aneurysm or different large vessel stenosis. The patients can show systemic manifestations with constitutional symptoms such as fatigue, fever, weight loss or anorexia. The main goals are early diagnosis and early treatment to prevent irreversible ischaemic damage (f.e. vision loss). Temporal artery biopsy continues to be the gold standard but due to the segmental nature of GCA, the results could be false negative. So in patients with suspected GCA, an early imaging test (color Doppler ultrasound, MR-angio, CT-angio, PET etc.) is recommended to complement the clinical criteria for diagnosing GCA. Recent data about the pathogenesis has led to new therapeutic targets, particularly inhibition of interleukin 6. IL 6 plays a key role in the regulation of TH17/Tregs imbalance in GCA and appears to correlate with clinical disease activity. Glucocorticoids remain the first-line treatment for GCA and other immunosuppressive traditional drugs (methotrexate, azathioprine etc.) are also used especially for steroid sparing but we lack clinical trials. Finally new era started in 2017, when tocilizumab was approved for GCA treatment. Optimal GCA treatment needs multidisciplinary work involving rheumatologists, ophthalmologists, physicians, angiologist and general practitioners for early diagnosis before irreversible organ damage.

Keywords: giant cell arteritis, diagnostic imaging tests, interleukin-6, tocilizumab

Az óriássejtes arteritis (giant cell arteritis, GCA) a leggyakrabban előforduló nagyér-vasculitis, ami 50 éves kor fölött, nagyobb arányban nőkben jelentkezik (nő : férfi = 3 : 1). Becsült incidenciája 10–32/100 000 az 50 év fölötti populációban. Az életkorral növekszik a betegség kialakulásának kockázata, így figyelembe véve az öregedő társadalmakat, várhatóan több beteggel kell számolnunk a jövőben. Előfordulásának gyakorisága etnikai tényezőktől is függ, leggyakoribb a skandináv országokban, míg igen ritka az afrikai, arab, ázsiai népcsoportokban, ami a genetikai háttér befolyására utal. Szorosabb asszociációt a HLA-DRB1*04, azon belül a HLA-DRB1*0401, HLA-DRB1*0404 vagy HLA-DRB1*0408 haplotípussal igazoltak [1]. A genetikai okok mellett az epigenetikai változásokat (pl. DNS-hipometiláció) előidéző környezeti tényezők is szerepet játszanak [2].

Patofiziológia

A betegségben a gyulladásos alapfolyamat a nagy erek falában zajló óriássejtes granulomatosus gyulladás, ami végső soron az erek stenosisához vezet ischaemiás következményekkel. A gyulladás antigénvezérelt folyamat, ami az adventitiában a dendritikus sejtek (DC) aktivációjával indul, amely sejtek által termelt gyulladásos citokinek (IL-6, IL-12, IL-18, IL-23, IL-1 β) a CD4+ T-sejtek aktivációjához vezetnek. A folyamatban a T-sejt-szubpopulációk közül elsődleges az interferon- γ (IFN γ -) termelő Th1- és az IL-17-termelő Th17-sejtek szerepe, amik mellett csökken a Treg-sejtek aránya. Ez a Th17/Treg egyensúly eltolódás az IL-6 befolyásoló hatásával mutat összefüggést, aminek felismerése egyben terápiás lehetőséghez is vezetett. Az IL-6-gátlás ennek az egyensúlynak a helyreállítását célozza a Treg arányának növelésével és a Th17 csökkentésével, szemben a bázisterápiaként alkalmazott kortikoszteroiddal (CS), ami főleg a Th17 gyulladásos válasz gátlását eredményezi a Treg populáció növelése nélkül. A patogenezisben ugyancsak kiemelt szerepe van az aktivált T-sejteken megjelenő PD-1- (programmed death-1) vezérelt immunaktivációnak a PD ligand-1 (PD-L1) kötésén keresztül. GCA-ban igazolt a vascularis DC-k alacsonyabb PD-L1-expressziója, ami az aktivált T-sejtek tartós IL-17-, IL-21- és IFN γ -termelését eredményezi [3]. Az erek falában az aktivált Th1/Th17 gyulladásos sejtek a vasa vasorumon keresztül infiltrálják az adventitiát, párhuzamosan a vasa vasorum endothel aktivációval. A termelt gyulladásos citokinek és kemokinek a vascularis simaizomsejtek (VSMC), monocyták-macrophagok aktiválódását eredményezik VSMC-proliferációval, óriássejtképződéssel, amely sejtek mátrix metalloproteinázok és növekedési faktorok révén a lamina elastica károsodását és intima/media hyperplasiát okoznak [4].

Klinikai tünetek

A GCA elsősorban 50 év fölött fordul elő, és szoros összefüggést mutat a polymyalgia rheumaticával (PMR). A GCA-s be-

tegek kb. 30–40%-ának vannak PMR-es tünetei is, és fordítva, a medenceövi fájdalommal, gyorsult vérséjsüllyedéssel, esetenként szimmetrikus arthritisszel jellemezhető PMR, ami ugyancsak 50 év fölött kezdődik, kb. 22–55%-ban társul GCA-val [5]. A vasculitis a nagy erek közül főleg az aortát és annak cranialis ágait érinti (pl. arteritis temporalis), de sokszor látjuk az extracranialis nagy erek gyulladását is. Összességében az aorta, arteria carotis, vertebralis, subclavia, axillaris, iliaca, femoralis ellátási területein jelentkeznek tünetek, amelyek általában fokozatosan alakulnak ki, de hirtelen megjelenés is lehetséges. A GCA fő cranialis tünete az újkeletű fejfájás, ami elsősorban a temporalis területre lokalizálódik, ritkábban occipitalis vagy diffúz formájú. A temporalis érzékenységgel együtt gyakori a mandibularis claudicatio, fejbőrfájdalom, látászavar. A súlyos ischaemiás tünetek a betegek kb. 50%-át érintik, legsúlyosabb tünetként irreverzibilis vakság, ritkábban fejbőr-, nyelvnecrosis alakulhat ki. A látásvesztést megelőző látászavar lehet amaurosis fugax, scotoma, diplopia. A cranialis ischaemiás komplikációk a betegség kezdetére tehetőek, de hosszabb betegséggfennállást követően is előfordulnak, és nem mindig a kései diagnózis vagy terápia következményei. Erre hajlamosító tényezők az idősebb kor, az alacsonyabb vörösvérsejsüllyedés-érték, a temporalis biopsziában észlelt óriássejtek vagy laminaris necrosis jelenléte [6]. A látásvesztés elsődlegesen anterior ischaemiás opticus neuropathia következménye a ciliaris és ophthalmicus artériák occlusiója miatt. Ritkábban áll a háttérben arteria centralis retinae occlusio vagy posterior ischaemiás opticus neuropathia. A látásvesztés általában hirtelen alakul ki, lehet részleges vagy teljes, uni- vagy bilateralis, és ha kialakult, akkor irreverzibilis. A nem érintett szemben a látásvesztés ugyancsak kialakul egy héten belül az esetek 35–50%-ában, emiatt van szükség sürgős CS-terápiára. Ismerve azt a tényt, hogy a látásvesztés előtt a betegek egy részének van megelőző PMR tünete vagy látászavara, a betegek optimális kikérdezése, a GCA korai felismerése javíthatja a korai kezelés elkezdésének arányát, amivel csökkenthető az irreverzibilis szövődmények száma. Egyéb cranialis ischaemiás tünetként előfordulhat a betegekben stroke, ami inkább férfiakra jellemző, vagy vertebrobasilaris keringészavar. A cranialis ischaemiás tünetek ritkábbak azon betegek körében, ahol kifejezett általános tünetek jelentkeznek lázzal, nagyon magas gyulladásos értékekkel, fogyással, aminek részben magyarázata, hogy ezeket a betegeket hamarabb kezdjük el kezelni az alarmírozó tünetek miatt. Az anaemia protektív tényezőnek tekinthető a súlyos ischaemiás komplikációkkal szemben, feltételezhetően a következményes fokozott angiogenesis, neovascularisatio miatt, ami ugyancsak jellemző a magas akut fázis reakciót mutató betegekre is [7].

A GCA extracranialis tünetei a betegek 3–70%-ában alakulnak ki, aortaaneurysma, -stenosis, -dissectio, -ruptura, alsó és felső végtag claudicatio, digitális ischaemia, gyengült perifériás pulzus formájában. Az aortaaneurysma előfordulása 10–18%, és a thoracalis szakaszon gyakoribb. Aortadissectio

vagy -ruptura ritka, az esetek 1–6%-át érinti. A végtag-
ischaemia elsősorban a felső végtagokon jelentkezik (9–14%)
[8].

A betegséget kísérhetik a korábban már említett általános
tünetek, fáradékonyság, fogyás (20%), láz (10–60%), anore-
xia. Ezek a szisztémás tünetek is jelzik a szisztémás gyulla-
dás, az ebben részt vevő citokinek szerepét (pl. IL-6, IL-17),
ami terápiás lehetőséget is teremtett [9].

A GCA klasszifikációs kritériumait sorolja fel az 1. táblázat
a 2012-s Chapel Hill Konszenzus Konferencia alapján [10].

1. táblázat. **A Chapel Hill Konszenzus Konferencia óriássejtes
vasculitisre vonatkozó klasszifikációs kritériumai
(2012) (Jenette)**

- Arteritis, gyakran granulomatosus
- Általában az aortát és/vagy fő ágait érinti
- Predilekciós helyei: a. carotis ágai és aa. vertebrales
- Gyakran érinti az arteria temporalist
- Általában 50 év felett manifesztálódik
- Gyakran társul polymyalgia rheumatica

Diagnózis

A korai diagnózis és korai kezelés az irreverzibilis manifesztá-
ciók megelőzésének alapja. Az irodalmi adatok alapján a tü-
netek megjelenése és a diagnózis felállítása között eltelt idő
átlagosan 9 hét, de az extracranialis manifesztációk esetén
ennél több, akár 18 hét is lehet [11]. Az 50 év fölötti, első-
sorban nőbeteg újkeletű fejfájása, temporalis érzékenysége,
fájdalma esetén már a háziorvosban és PMR tüneteivel tár-
sulva a reumatológusban fel kell, hogy merüljön a GCA lehe-
tősége, amit rutin laboratóriumi vizsgálatok is alátámasztan-
ak – gyorsult vörösvérsejtsüllyedés (We >50 mm/h), emel-
kedett C-reaktív protein (CRP-) szint. A betegek kisebb há-
nyadában ugyanakkor lehet alig emelkedett, nagyon ritkán
akár normális We- és CRP-érték (4–15%) [12], és ezekre a
betegekre inkább a PMR tünete jellemzőek és kevésbé az
általános tünetek és az anaemia. A betegek egy része a sze-
mészeten kerül első vizsgálatra a látászavar miatt, ekkor a
szemész általi részletes kikérdezés vezethet a korrekt diag-
nózishoz. Talán még ritkább a stroke tüneteivel neurológus-
nál vagy egyéb extracranialis tünettől más szakmáknál (pl.
angiológus) kezdő betegek aránya, de a rutin laborban mért
magas gyulladásos értékek fel kell hívják a figyelmet a továb-
bi vizsgálatok szükségességére ezeken a területeken is [13].

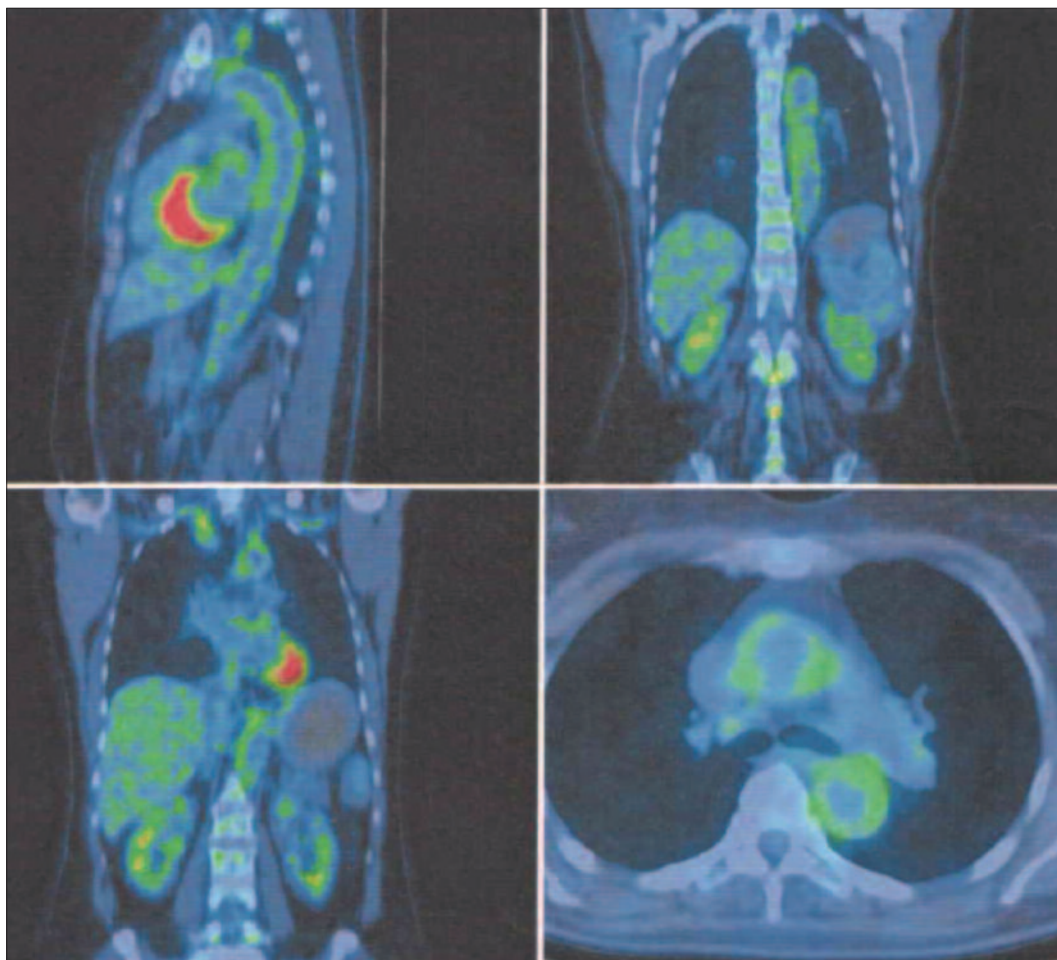
A diagnózis felállításában az arteria temporalis biopszia
arany standardnak tekinthető, de a gyulladásos folyamat szeg-
mentális jellege miatt korlátozott a találati aránya. Szenziti-
vitása 85–90%, a negatív biopsziás eredmény nem zárja ki a
GCA diagnózist. A mintavétel legalább 1–2 cm-es érszakaszt
kell érintsen (egyes ajánlások szerint akár 2–5 cm), ahhoz,

hogy csökkentsük az álnegatív eredmény valószínűségét. Az
álnegatív biopszia aránya kb. 7–30%. A pozitív biopszia leg-
erősebb prediktorai a diplopia, állkapocs-claudicatio, fejfájás,
emelkedett We és thrombocytosis [14]. A szövettani vizsgá-
lat az érfal transmuralis CD4+ T-sejt-, macrophag- és óriás-
sejtes infiltrációját igazolja granulomaképződéssel. Általában
látható a lamina elastica interna fragmentálódása, intima-
hyperplasia, ritkábban csak az adventitia gyulladásos infilt-
rációja. A necrosis, kalcifikáció, óriássejtek jelenléte általában
súlyosabb ischaemiás manifesztációval párhuzamosan észlel-
hető. Sokkal kevésbé szenzitív a biopszia extracranialis GCA
esetén, ahol a szenzitivitás csak kb. 58% [15].

A GCA diagnózisának felállításában egyre inkább elsődle-
ges szerepe van a különböző képalkotó eljárásoknak. Az
EULAR (European League Against Rheumatism) 2018. január-
ban megjelent ajánlása a nagyér-vasculitisek képalkotó vizs-
gálataira vonatkozik bizonyítékokon alapuló adatok felhasz-
nálásával [16]. Az ajánlás 12 pontot tartalmaz, az első pont
GCA gyanúja esetén a klinikai tünetek által kirajzolt kép ki-
egészítésére ajánlja a magas szakértelemmel értékelt, gyor-
san elérhető képalkotó vizsgálatot, ami ugyanakkor nem kés-
leltetheti a terápia megkezdését. Az ajánlott képalkotók ke-
vésbé invazívak, nagyobb terület áttekintésére adnak lehe-
tőséget, ezért javasolják első vonalban. Természetesen az ar-
teria temporalis biopszia szükséges, ha ezek a képalkotó vizs-
gálatok nem elérhetőek, illetve nem szükséges képalkotó
vizsgálat, ha már áll rendelkezésre pozitív biopsziás ered-
mény. Legjobb, ha a képalkotó vizsgálat a terápia előtt, de
lehetőség szerint a terápia megkezdése után 1 héten belül
történik.

Az artéria temporalis vagy axillaris ultrahang- (UH-) vizs-
gálata ajánlott cranialis tünetek esetén első vizsgálatként,
ami igazolhatja az érfal intima-media megvastagodását,
Doppler-vizsgálattal kiegészítve a stenosis vagy occlusiót.
Jellegzetes kép Doppler-UH-n az ún. halojel, aminek szen-
zitivitása és specificitása több mint 80% [12], más tanulmány
szerint szenzitivitása alacsonyabb, 73% [17]. Álpozitív halojel
előfordulhat egyéb vasculitis, infekció vagy arteriosclerosis
következményeként is. Az UH elsősorban a felső végtagi ar-
tériák vizsgálatára ajánlott, de kevésbé szenzitív a hasi vagy
alsó végtagi erek esetén. Ha az UH nem elérhető vagy nem
megfelelően értékelhető, akkor a cranialis artériák nagy fel-
bontású MRI-vizsgálata szükséges az érfalgyulladás megíté-
lésére, ami egyúttal alkalmas az egyéb erek megítélésére is.
Ugyanakkor cranialis érintettség esetén nem ajánlott CT- vagy
PET-vizsgálat, mert erre nincs elegendő evidencia.

Extracranialis GCA gyanúja esetén UH, PET (¹⁸F-fluorodeoxi-
glükóz – FDG-PET), MRI, CT (angiográfiával kombinálva – MRA,
CTA) is végezhető a vasculitis igazolására, de ezek közül az
UH nem megfelelő az aortitis vizsgálatára. Leginkább előnyös
az FDG-PET-vizsgálat, mivel ez a vasculitis mellett támpontot
ad egyéb betegségekre – például infekciók vagy malignus kór-
képek – vonatkozóan is. Az FDG-PET által jelzett emelkedett

**1. ábra**

PET-CT: aortitis (58 éves nőbeteg – Debreceni Egyetem Reumatológiai Tanszék)

aktivitás GCA-ban korrelál az akut fázis fehérjék és az IL-6 szintjével is. A vizsgálat szenzitivitása GCA-ra 80–85%, specificitása 79–83%. Hátránya, hogy súlyos arteriosclerosisban és a korral járó érelváltozásokban is adhat gyulladásra jellemző képet, és aktivitást mutathat egyébként klinikailag remisszióban lévő GCA-beteg esetében is [18] (1. ábra).

Az MRA előnye, hogy nincs sugárterhelés, jól mutatja a strukturális érelváltozásokat (stenosis/aneurysma) és az aktív gyulladást (falmegevastagodás, oedema). Ez utóbbiakat jól ábrázolja a CT is, de kisebb terület vizsgálható vele nagyobb sugárterhelés mellett. GCA megerősítésére már nem javasolt a hagyományos angiográfia, mivel az előző vizsgálatok érzékenyebbek. Az alkalmazható képalkotók nem ajánlottak a betegség klinikai vagy biokémiai remissziójának rutin vizsgálatára, de flare gyanúja esetén ismételtethők a fellángolás igazolására vagy kizárására. Az MRA, CTA és/vagy UH alkalmas a strukturális károsodás hosszú távú követésére, a stenosis, occlusio, dilatatio, aneurysma kimutatására. A követéses vizsgálatok frekvenciáját a beteg állapota egyénileg határozza meg. Végül nem lehet eléggé hangsúlyozni, hogy mindezen vizsgálatokat jól képzett, jártas szakember, radiológus kell végezze az optimális eredmény érdekében.

Terápia

A GCA kezelésében továbbra is a CS az első vonalbeli terápia. Amellett, hogy remisszióindukcióra alkalmas kezelés, még-sincs optimálisan meghatározott sémánk, és hiányoznak a kontrollált klinikai vizsgálatok is. A legfontosabb, hogy az irreverzibilis ischaemiás károsodás, elsődlegesen a látásvesztés veszélye miatt mielőbb el kell kezdeni az immunszuppresszív kezelést. Ha nincs látászavar vagy rágási nehézség, akkor a standard terápia napi 40–60 mg prednisolon indítása (vagy ekvivalens mennyiségű methylprednisolon) 4 hétig vagy a klinikai tünetek függvényében, majd lassú dóziscsökkentés (10 mg minden 2. héten napi 20 mg-ig, majd heti 2,5 mg csökkentés 2-4 hetente napi 10 mg-ig, utána havonta 1 mg-mal csökkentés). Javulás általában már 1-2 hét után jelentkezik, de vannak betegek, akiknek tartósan magas CS-dózis szükséges az aktív tünetek miatt. Látásvesztés (amaurosis fugax) esetén pulzus CS jön szóba 3 napig iv. 500–1000 mg methylprednisolon formájában, amit napi 1 mg/tskg dózissal szükséges folytatni, majd csökkenteni a dózist. Egy kis betegszámú kontrollált vizsgálatban a pulzus intravénás CS-kezelés hatékonynak bizonyult, gyorsabb CS-dózis-csökkentést

és tartósabb remissziót eredményezett a kezelés elhagyása után [19]. A napi klinikai tapasztalatok alapján még megfelelő ideig és dózisban alkalmazott CS-kezelés mellett is gyakori a relapsus (kb. 60%), a betegek egy részének évekig szükséges a CS adása, ami mellékhatásokhoz vezet. Amennyiben CS-refrakter esettel állunk szemben vagy a CS dózisa nem csökkenthető optimálisan, akkor alternatív kezelési módot kell választanunk. A gyakorlatban gyakran alkalmazunk methotrexat- (MTX-) kiegészítést, annak ellenére, hogy az MTX hatékonyságára vonatkozó eredmények nem egyértelműek 3 randomizált, placebokontrollált vizsgálat eredményei alapján. Ugyanakkor az egyéni betegkezeléseket elemző metaanalízis igazolta az MTX közepes CS-spóroló hatását. Az egyéb hagyományos immunszuppresszív kezelésre vonatkozóan – azathioprin, leflunomid, cyclophosphamid – többnyire esettanulmányok vannak, a hatékonyságra vonatkozó nem egyértelmű eredményekkel. Nem növelte a relapsusmentes betegek arányát és a hatékonyságot a tumornecrosis faktor- α (TNF α -) gátló kezelés sem [20].

A biológiai terápiák közül a legjobb eredmények az IL-6-gátlás révén születtek, aminek következtében az IL-6-receptor-gátló tocilizumabot törzskönyvezték GCA indikációban [21]. Az IL-6 a szisztémás gyulladásban részt vevő pleiotrop citokin, amit T- és B-lymphocyták, macrophagok, endothelsejtek, fibroblastok termelnek. Az IL-6 stimulálja az akut fázis fehérjék termelődését, elősegíti az akutból krónikus gyulladásba való átmenetet és a specifikus immunválasz kialakulását. Az IL-6 részt vesz a T-sejt-aktivációban, a B-sejt-differenciálódásban, a plazmasejtek túlélésének biztosításában, a Th17+ lymphocyták differenciálódásában, a Treg-sejtek differenciációjának gátlásában. Segíti az endothelsejtek, stromasejtek, monocyták/macrophagok proinflammatorikus citokin termelését. Ezek alapján az IL-6 központi szerepet játszik a szisztémás gyulladásban és összekötő szerepe van az veleszületett és adaptív immunválasz között, így ha termelődése fokozott, akkor az következményesen a gyulladás tartós fennállásához vezet.

A nagyér-vasculitisek patogenezisében az IL-6 ugyancsak kulcsfontosságú citokin, fokozott expressziója igazolt a gyulladásos érfalban, valamint szérumszintje korrelál a betegség aktivitásával és csökken CS-kezelést követően [22]. Ezen adatok alapján érthető, hogy a kontrollált vizsgálatok igazolták az IL-6-gátlás hatékonyságát GCA-ban, ahol a tocilizumabkezelést követően szignifikánsan javult a tartós remisszió aránya, magasabb volt a megfelelő mértékű CS-csökkentés aránya [23]. A kezelés sémája megfelel a rheumatoid arthritisben alkalmazott kezelési protokollnak.

Összefoglaló megjegyzések

Az óriássejtes vasculitisek csoportjába tartozó GCA nem tekinthető ritka kórképnek, gyakoribb, mint gondolnánk, és gondos betegkövetéssel, az új, elsősorban képalkotó vizsgálati

lehetőségekkel egyértelműen növekszik a felismert betegek száma. A korai diagnózis továbbra is kihívás a napi gyakorlatban. Az eredmények javításához szükséges a betegséggel foglalkozó reumatológusok folyamatos képzése, valamint az említett társszakmákkal való tartós, szoros együttműködés. Ehhez alapot ad, hogy a GCA patogenezisének részletesebb megismerésével a betegek kezelésében a hagyományos immunszuppresszív kezelés mellé az IL-6 citokin gátlásával új terápiás lehetőséget kaptunk, ami a betegség kimenetelét, a tartós remissziók arányát, a szövődmények számának csökkenését eredményezi.

A közleményt a Roche Magyarország Kft. támogatta.

IRODALOM

- [1] Samson M, Corbera-Bellata M, et al: Recent advances in our understanding of giant cell arteritis pathogenesis. *Autoimmun Rev* 2017; 16: 833–44.
- [2] Coit P, De Lott LB, Nan B et al: DNA methylation analysis of the temporal artery microenvironment in giant cell arteritis. *Ann Rheum Dis* 2016; 75: 1196–202.
- [3] Zhang H, Watanabe R, Berry GJ et al: Immunoinhibitory checkpoint deficiency in medium and large vessel vasculitis. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2017; 114: E970–9.
- [4] Piggott K, Biousse V, Newman NJ, et al: Vascular damage in giant cell arteritis. *Autoimmunity* 2009; 42: 596–604.
- [5] Weyand C, Goronzy J: Medium and large vessel vasculitis. *N Engl J Med* 2003; 349: 160–9.
- [6] Muratore F, Boiardi L, Cavazza A et al: Correlation between histopathological findings and clinical manifestations in biopsy-proven giant cell arteritis. *J Autoimmun* 2016; 69: 94–101.
- [7] Cid MC, Font C, Oristrell J, et al: Association between strong inflammatory response and low risk of developing visual loss and other cranial ischemic complications in giant cell (temporal) arteritis. *Arthritis Rheum* 1998; 41: 26–32.
- [8] Robson JC, Kiran A, Maskell J, et al: The relative risk of aortic aneurysm in patients with giant cell arteritis compared with the general population of the UK. *Ann Rheum Dis* 2015; 74: 129–35.
- [9] Lensen KD, Voskuyl AE, Comans EF, et al: Extracranial giant cell arteritis: a narrative review. *Neth J Med* 2016; 74: 182–92.
- [10] Jennette JC, Falk RJ, Bacon PA, et al: 2012 revised international Chapel Hill Consensus Conference nomenclature of vasculitides. *Arthritis Rheum* 2013; 65(1): 1–11.
- [11] Prior J, Ranjbar H, Belcher J, et al: Diagnostic delay for giant cell arteritis – a systematic review and metaanalysis. *BMC Med* 2017; 15: 120.
- [12] Laria A, Zoli A, Bocci M, et al: Systematic review of the literature and a case report informing biopsy-proven giant cell arteritis(GCA) with normal C-reactive protein. *Clin Rheumatol* 2012; 31: 1389–93.
- [13] Guevara M, Kolipara CS: Recent advances in giant cell arteritis. *Curr Rheumatol Reports* 2018; 20: 25.
- [14] Grossman C, Barshack I, Koren-Morag N, et al: Baseline clinical predictors of an ultimate giant cell arteritis diagnosis in pa-

tients referred for a temporal artery biopsy. *Clin Rheumatol* 2016; 35: 1817–22.

- [15] Lensen KD, Voskuyl AE, Comans EF, et al: Extracranial giant cell arteritis: a narrative review. *Neth J Med* 2016; 74(5): 182–92.
- [16] Dejaco C, Ramiro S, Duftner C, et al: EULAR recommendations for the use of imaging in large vessel vasculitis in clinical practice. *Ann Rheum Dis* 2018; 77: 636–643.
- [17] Ball EL, Walsh SR, Tang TY, et al: Role of ultrasonography in the diagnosis of temporal arteritis. *Br J Surg* 2010; 97: 1765–71.
- [18] Grayson PC, Alehashemi S, Bagheri AA, et al: 18 F-Fluorodeoxyglucose-Positron Emission Tomography as an imaging biomarker in a prospective, longitudinal cohort of patients with large vessel vasculitis. *Arthritis Rheumatol* 2018; 70: 439–449.
- [19] Mazlumzadeh M, Hunder GG, Easley KA, et al: Treatment of giant cell arteritis using induction therapy with high dose glucocorticoids: a double-blind, placebo controlled, randomized prospective clinical trial. *Arthritis Rheum* 2006; 54: 3310–8.

- [20] Mukhtyar C, Guillevin L, Cid MC, et al: EULAR recommendations for the management of large vessel vasculitis. *Ann Rheum Dis* 2009; 68: 318–323.
- [21] Villiger PM, Adler S, Kuchen S, et al: Tocilizumab for induction and maintenance of remission in giant cell arteritis: a phase 2, randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet* 2016; 387: 1921–7.
- [22] Visvanathan S, Rahman MU, Hoffman GS, et al: Tissue and serum markers of inflammation during the follow-up of patients with giant-cell arteritis – a prospective longitudinal study. *Rheumatology (Oxford)* 2011; 50: 2061–70.
- [23] Tuckwell K, Collinson N, Dimonaco S, et al: Newly diagnosed vs. relapsing giant cell arteritis: Baseline data from the GiACTA trial. *Semin Arthritis Rheum* 2017; 46: 657–664.

(Dr. Szűcs Gabriella, Debreceni Egyetem Belgyógyászati Intézet, Reumatológiai Tanszék, 4032 Debrecen, Nagyterdei krt. 98., e-mail: szucs.gabriella@med.unideb.hu)

Immunológiai szótár

Fc'-fragmentum Az immunglobulin-molekula papainos hidrolízise során az Fc-fagmentum mellett kis mennyiségben keletkező fragmens. A C γ 3 homológ régió nem kovalensen kötött dimerje a 13 terminális aminosav nélkül, vagyis a két C γ 3 domén alkotja. A dimer molekulatömege 24 kD (humán IgG). Kis mennyiségben előfordul a normál vizeletben.

Fc-receptor Különböző sejtek plazmamembránján található receptor, amely az immunglobulin Fc-fagmentumát köti. Számos ilyen receptor ismeretes.

Fc α -receptor (IgA Fc-receptor, Fc α R, CD89) Az Ig-szupercsaládba tartozó, I. típusú transzmembrán fehérje. Főleg a myeloid sejtvonal sejtjein található (neutrofil granulocyták és mononukleáris phagocyták). A fagocitózis és a mikroba elleni anyagcsere robbanásszerű aktiválódását okozhatja ezekben a sejtekben.

Fc ϵ -receptorok (IgE Fc-receptor, Fc ϵ R) (a) Fc ϵ RI. Molekuláris komplex, amely egy α -, egy β - és két γ -láncból áll. Az α -lánc az Ig-szupercsaládba tartozó, I. típusú transzmembrán fehérje. Ez a lánc az IgE Fc-fagmentumához kötődik nagy affinitással. A β -lánc III. típusú transzmembrán fehérje, amelynek négy doménje halad át a membránon. Az α -láncok azonosak az Fc γ RIII-láncokkal. Fc ϵ RI hízósejteken, bazofil granulocytákon, Langerhans-sejteken és stimulált eozinofil granulocytákon található. Az IgE-hez való kötődésnek mindaddig nincs biológiai hatása, amíg az IgE (és így a receptor) keresztkötése az antigénhez való kötődéssel létre nem jön. Ez a hízósejteken celluláris degranulációt, vaszkuláris permeabilitási faktorok, citokinek felszabadulását és leukotriének szintézisét okozza. Stimulált eozinofil granulocytákban citoplazmatikus granulumok felszabadulását okozza. (b) Fc ϵ RII. Kis affinitású IgE-receptor.

Fc γ -receptorok (IgG Fc-receptorok, Fc γ R) Három, különféle Fc γ -receptort ismerünk. Valamennyi aktívan részt vesz az IgG-vel fedett részecskék opsonizált fagocitózisában, a citotoxicitásban és a phagocyták metabolizmusának heves aktiválásában. Emberben mindhárom receptor kötési affinitása nagyobb az IgG1- és az IgG3-alosztályhoz, mint az IgG2- és az IgG4-alosztályhoz. Egérben az Fc γ RI és -II az IgG2a-t köti a legerősebben, míg az Fc γ RIII az IgG3-at, 2a-t és 2b-t köti. Az egér IgG1 gyengén kötődik. Mindezek az Fc γ -receptorok oldható formában is felszabadulnak a sejtekből. (a) Fc γ RI (CD64). Fc-receptor, amely csak monocytákon és macrophagokon van jelen konstitutív módon, citokinekkal – pl. IFN- γ – való aktiválást követően azonban expresszáldhat neutrofil és eozinofil granulocytákon. Az Ig-szupercsaládba tartozó, I. típusú transzmembrán fehérje. Nagy affinitással köt monomer IgG-t. (b) Fc γ RII (CD32). A legtöbb leukocytán, pl. monocytákon, macrophagokon, neutrofil, eozinofil, bazofil granulocytákon, B-lymphocytákon és Langerhans-sejteken konstitutív módon van jelen. Az immunglobulin-szupercsaládba tartozó, I. típusú transzmembrán fehérje. Számos variánsa van (eddig Fc γ RIIA, -B és -C ismert). Polimer vagy aggregálódott IgG-t köt. (c) Fc γ RIII (CD16). Konstitutív módon GPI-horgony-kötött formában neutrofil granulocytákon (CD16b), I. típusú transzmembrán fehérjeként pedig NK-sejteken, monocytákon, macrophagokon és néhány T-sejten (CD16a) található. Az immunglobulin-szupercsalád tagja, nem kovalensen kapcsolódik egy γ -láncához (hasonló az Fc ϵ RI γ -láncához) és a ζ -láncához, amely szintén kapcsolatban van a TCR-rel. IFN- γ -val való stimulálást követően eozinofil granulocytákon is megjelenik. Polimerizált IgG (immunkomplexek) kis affinitású receptora.

Az arthritis psoriatica szűrésére kifejlesztett kérdőívek gyakorlati alkalmazhatósága

HALASI ANDREA¹, GAÁL JÁNOS²

¹Debreceni Egyetem Általános Orvostudományi Kar

²Debreceni Egyetem Kenézy Gyula Egyetemi Kórház

Az arthritis psoriatica (PsA) krónikus immunmediált gyulladásos kórkép, mely prevalenciája a psoriasistól szenvedő betegek közt 8–70%. Kiemelt jelentőségű a korai diagnózis, mivel az ízületi destrukció már egy éven belül megjelenhet, továbbá a PsA-hoz társuló betegségek szignifikánsan növelik a mortalitást. Az elmúlt években több kérdőívet is megalkottak azzal a céllal, hogy a psoriasisos betegek közül biztonsággal kiszűrhetőek legyenek a PsA-s betegek. Bár a kérdőívek meg lehetőségen jó eredményt értek el első alkalmazásukkor, real-life körülmények közt alacsony szenzitivitásuk megkérdőjelezi használhatóságukat. Így a mai napig megoldatlan a betegek megfelelő szűrése a gyakorlatban.

Kulcsszavak: arthritis psoriatica, reumatológia, psoriasis, kérdőív, bőrgyógyászat

APPLICABILITY OF PSORIATIC ARTHRITIS SCREENING TOOLS IN CLINICAL PRACTICE

Psoriatic arthritis (PsA) is a chronic immune-mediated inflammatory disease with a prevalence of 8-70% in patients with psoriasis. Early diagnosis is of great importance since joint destruction may appear within one year, and diseases associated with PsA significantly increase mortality. In recent years, several questionnaires have been created with the aim of screening PSA patients in psoriasis patients. Although the questionnaires had fairly good results at their first application, their low sensitivity in real-life conditions questions their suitability. Thus, today the proper screening of patients is still unresolved in practice.

Keywords: psoriatic arthritis, rheumatology, psoriasis, screening tools, dermatology

A psoriasis és az arthritis psoriatica kapcsolata

A psoriasis (PsO) igen gyakori, alapvetően bőrgyógyászati kórkép, mely a bőrbetegek 8%-ában fordul elő, a teljes népességben pedig átlagosan 2%-osra becslik prevalenciáját [1]. Maga a betegség az immunmediált kórképek körébe tartozik, hasonlóan az endogén uveitishez, a rheumatoid arthritishez és a gyulladásos bélbetegségekhez. A PsO-t egyre gyakrabban inkább klinikai szindrómának tekintjük, melynek fontos jellegzetessége az egyéb más betegségekkel (komorbiditásokkal) való társulása. Önmagában a PsO csaknem háromszorosára növeli a metabolikus szindróma, közel duplájára a diabetes, az ischaemiás szívbetegség és a depresszió kialakulásának esélyét [2]. A komorbiditások közül kiemelkedő szerepe van az elhízásnak, mely fokozza a PsO incidenciáját és súlyosságát, valamint csökkenti a terápia hatékonyságát [3, 4].

A PsO-val legszorosabban azonban mégis az ízületi gyulladás, az arthritis psoriatica (PsA) függ össze. Jól jelzi a szoros kapcsolatot, hogy a PsO-s betegek 8–70%-ának van arthritise, és a PsA-s betegek 60–80%-ának van psoriasis [5].

Ennek fényében a PsA-t tulajdonképpen a PsO mozgásszervi megnyilvánulásának is tekinthetjük. Reumatológiai szempontból nézve az arthritis psoriatica (PsA) a spondyloarthritisek körébe tartozó, krónikus immunmediált gyulladásos kórkép, melynek klinikai megnyilvánulásai igen szerteágazóak lehetnek. A PsA érintheti a perifériás és axiális ízületeket, az inak, a szalagok és az ízületi tokok tapadási helyeit (az enthesiseket) és az axiális csontvázat egyaránt.

A PsA diagnózisa évtizedeken át az 1973-ban leírt Moll- és Wright-kritériumokon alapult, melyet praktikussága miatt még ma is gyakran használnak. Eszerint akkor mondható ki a PsA diagnózisa, ha a betegnek psoriasis van, reumafaktor (RF-) negatív és az alábbi öt klinikai tünetegyüttes egyikével jellemezhető: 1. oligoarthritis (<5 nyomásérzékeny és duzzadt ízület) aszimmetrikus megjelenéssel, 2. polyarticularis arthritis, 3. distalis interphalangealis (DIP) ízületi érintettség, 4. spondylitis és 5. mutiláló arthritis [6].

Meg kell azonban jegyezni, hogy a betegek többsége ritkán sorolható be egyetlen klasszikus megjelenési formába, sokkal gyakoribb ezek keveredése, illetve az, hogy a betegség klinikai képe az idő előrehaladtával megváltozhat. A

klasszikus leírás szerint a betegek 70%-ánál volt látható kezdetben oligoarticularis forma, ez tartós fennállás során megváltozik a polyarticularis forma javára. A PsA diagnózisának felállítása alapvetően a reumatológus feladata, ezt számos klasszifikációs kritériumrendszer segíti. A leginkább elfogadott napjainkban a CASPAR (Classification of Psoriatic Arthritis study group) által felállított kritériumrendszer (1. táblázat) [7].

1. táblázat. **A CASPAR kritériumrendszer**

Egyértelmű gyulladásos érintettség jelei az ízületben, a gerincen vagy az íntapadási helyeken + 3 vagy több az alábbiakból
1. Psoriasis jelenléte (a vagy b vagy c) a) jelenleg is észlelhető psoriasis b) anamnesztikusan psoriasis c) psoriasis a családban (első- vagy másodfokú rokonban)
2. Típusos körömváltozások
3. RF-negativitás
4. Dactylitis (a vagy b) a) dactylitis jelenleg b) anamnesztikusan (szakember által megállapítva)
5. Juxtaarticularis csontújdonképződés rtg-jelei a kéz- és lábfeleleteken

A betegség korai felismerése a PsA esetében is fontos, hiszen az ízületi destrukciók ebben a kórképben is hosszabb-rövidebb idő alatt kialakulnak (jellemzően egy éven belül). Az erozív károsodás szintén nem elhanyagolható, vannak adatok 57%-os erozivitási arányról is [8]. Emellett a betegséggel együtt járó komorbiditások (hypertonia, ISZB, obesitas, depresszió, alkoholizmus, diabetes, nem alkoholos zsírmáj) csökkentik a várható élettartamot. A PsO súlyossága a komorbiditások súlyosságát is növeli [9]. A súlyos PsO 50%-os extra mortalitással és 3–5 életév elvesztésével jár az átlagpopulációval összehasonlítva [10].

Az eddig felgyűlt tapasztalatok szerint a PsA a bőrgyógyászati ambuláns gyakorlatban tényleges előfordulási gyakoriságához viszonyítva jelentősen aluldiagnosztizált betegség [11]. Az Egyesült Királyságban mérvadó NICE (National Institute for Health and Care Excellence) ajánlás a PsO-s betegek évenkénti szűrését javasolja már az alapellátás szintjén is [12]. A PsA kialakulására alapvetően hajlamosítanak bizonyos tényezők: leginkább a hajas fejbőr, a körmök és a hajlatok érintettsége, a Köbner-jel pozitivitása, valamint a 18 éves korban már kialakult elhízás [13, 14]. Szórványos adatok léteznek arra nézve is, hogy a kifejezettebb bőrtünetek (BSA >3%) növelik a PsA kockázatát és súlyosságát egyaránt [15, 16], bár nagy beteganyagban végzett multicentrikus vizsgálatok ennek ellentmondani látszanak [17].

A diagnosztikát jelentősen nehezíti a betegség klinikai megjelenésének diverzitása, a nem szakember számára ne-

hezen értelmezhető (pl. enthesitises) panaszok, illetve az a tény, hogy a betegek 15%-ában az ízületi tünetek évekkel megelőzik a bőrtüneteket. A psoriasisos betegben észlelt polyarthrit – főleg ha a beteg reumafaktor- (RF-), illetve ACPA- (citrullinált fehérjék elleni antitestek) negatív – alapvetően a PsA diagnózisát erősíti meg, de tudnunk kell, hogy szeropozitivitás kb. 10%-ban PsA-ban is előfordulhat [18]. A betegség felismerése szempontjából kulcsfontosságú a bőrgyógyászok szerepe, hiszen a PsO-s betegek túlnyomó többségét bőrgyógyászatban gondozzák. Egyre többen fogalmaznak úgy, hogy a bőrgyógyászok őrszem- (sentinel) pozícióban vannak a PsA felismerése szempontjából.

Ez jogosan sarkallta arra a bőrgyógyászokat, hogy erőfeszítéseket tegyenek az általuk gondozott PsO-s betegek szűrésére, és ilyen módon a PsA-s betegek kiemelésére. Bár optimális lenne, de a gyakorlatban megvalósíthatatlan minden PsO-s beteg reumatológiai vizsgálata, ezért logikus az a hozzáállás, hogy csak azok kerüljenek reumatológiai szakorvoshoz, akiknél valószínűsíthető a PsA fennállása.

A PsA szűrésére kifejlesztett kérdőívekről

A PsA populációsztű, de legalábbis a PsO-s betegek körében történő szűrésének ötlete időről időre felvetődik. Számos, beteg által kitöltendő kérdőívet fejlesztettek ki az elmúlt évtizedekben. A legismertebbek ezek közül az EARP (Early Psoriatic Arthritis Screening questionnaire) [19], a GEPARD (German Psoriasis Arthritis Diagnostic questionnaire) [20], a PASQ (Psoriatic Arthritis Screening Questionnaire) [21], a PAQ (Psoriasis and Arthritis Questionnaire) [22], a PASE (Psoriatic Arthritis Screening and Evaluation) [23], a PEST (Psoriasis Epidemiology Screening Tool) [24], a ToPAS (Toronto Psoriatic Arthritis Screening) [27], a SiPAS (Simple Psoriatic Arthritis Screening) [26] és a CONTEST (Comparison of three screening tools to detect psoriatic arthritis in patients with psoriasis) [27] kérdőívek különféle változatai, melyek többségét 2007–2016 között validálták és jelentős kezdeti lelkesedést váltottak ki az epidemiológusok és bőrgyógyászok körében.

A PsA-kérdőívek teljesítőképessége

A legkorábban, 1997-ben megalkotott, kezdetben 10, majd a későbbiekben 8 kérdést tartalmazó PAQ kérdőív Peloso és mtsai nevéhez fűződik, melyet nagyobb betegszám mellett Alenius és mtsai teszteltek 2002-ben. A kérdőív 60%-os szenzitivitással és 62,2%-os specificitással azonosította a PsA-s betegeket [22].

Husni és mtsai 2007-ben alkották meg a 15 kérdésből álló PASE kérdőívet, melyet kisszámú psoriasisos betegen teszteltek. Arany standardként a Moll- és Wright-kritériumok szolgáltak, szenzitivitása 82%-nak, specificitása pedig 73%-nak bizonyult [23].

Gladmann és mtsai 2009-ben fejlesztették ki a 12 kérdésből álló ToPAS kérdőívet elsősorban családorvosok számára és populációsztű szűrésre. A ToPAS-t vegyes anyagon tesztelve kezdeti szenzitivitása 86,8%, specificitása 93,1% volt (legalább 8 pozitív válasz) [25].

A legegyszerűbben használható PEST kérdőívet 2009-ben alapvetően családorvosok számára és populációsztű használatra szánták, összesen 5 kérdést tartalmaz. A kérdéseken túl megtalálható benne egy emberi alakot ábrázoló rajz, melyen a betegek pontosan bejelölhetik fájdalmas ízületeiket. A beteg eszerint PsA-ban szenved, ha legalább 3 kérdésre pozitív választ ad. A validálást ez esetben is csak kisszámú beteggel végezték. A szenzitivitást 92%-ra, specificitását pedig 78%-ra értékelték [24].

A Härle által 2010-ben kifejlesztett GEPARD kérdőív 14 kérdése közül legalább 4 pozitívítása esetén tekintették a beteget PsA-ban szenvedőnek [20]. Egy friss, 1512 beteget felölelő vizsgálat során a PsO-s betegek közül a GEPARD kérdőívet értékelhetően kitöltő 1002 beteg 51,6%-a volt pozitívnak tekinthető, 33,8%-uknál igazolódott a CASPAR kritériumok szerint PsA. Véglegesen a képző eljárásokkal és laborral kiegészített reumatológiai szakvizsgálat már csak 21,1%-ban talált aktív PsA-t. Ez alapján a PsA prevalenciája a teljes vizsgálatba bevont populációban 17,6% volt, amiből 10,4% volt aktívnak minősíthető [28].

2012-ben validálták a 10 egyszerű kérdést tartalmazó, szintén gyorsan kitölthető EARP kérdőívet. Ez abból a szempontból különleges, hogy alapvetően a korai (egy évnél rövidebb fennállási idejű) PsA kiszűrésének céljából hozták létre. Szenzitivitása 85,2%, specificitása 91,6% volt első alkalmazása során [19].

Szintén különlegesnek tekinthető a 2014-ben kidolgozott CONTEST kérdőív, leginkább megszületésének körülményeit tekintve. A három legismertebb kérdőív (PEST, ToPAS és PASE) összehasonlítását célzó CONTEST vizsgálat során alkották meg oly módon, hogy a három kérdőív szakértők szerint leginkább releváns kérdései közül ragadtak ki nyolcat. Ezen kérdőív első validálása során a szenzitivitás 86%-nak, a specificitás 35%-nak adódott [27].

A legfiatalabb SiPAS kérdőív olasz anyanyelvű betegek számára készült, mindössze 109 beteg bevonásával validálták. Megalkotói szerint, amennyiben a benne szereplő 5 kérdésre a beteg 3 esetben igenlő választ ad, az 79%-os szenzitivitással és 87%-os specificitással azonosítja a PsA-ban szenvedő betegeket [26].

A kérdőívek több sajátosságukban is eltérnek egymástól. Míg a PASE a jelen állapotot méri fel és külön kitér a betegek funkcióképességére; addig a ToPAS a múltban előforduló tüneteket is figyelembe veszi, viszont nem méri fel a funkcionális állapotot. Míg a ToPAS-t és a PEST-et alapvetően családorvosok számára és epidemiológiai méretű szűrésekre tervezték, a PAQ-t eredetileg kifejezetten reumatológusok, a PASE-t és EARP-t pedig bőrgyógyászok számára fejlesztették.

A ToPAS az egyetlen, mely képeket is tartalmaz a psoriasisos bőr- és körömtünetekről a könnyebb azonosítás érdekében. A PASE pedig a többi kérdőívtől eltérően alkalmas monitorozásra is, illetve a súlyos és enyhe PsA megkülönböztetésére [29].

Dilemmák a kérdőívek használatával kapcsolatban

A kérdőívek jórésze sajnos nem felelt meg az elvárásoknak, ennek megfelelően a mindennapi bőrgyógyászati gyakorlatban sem terjedtek el kellően. Ennek számos oka van: a kérdőívek többségét angolul írták, validálásuk más nyelvekre nehézkes volt, többségük komplex kérdéssor, amelynek kitöltése időigényes, valamint többségüket speciális centrumokban és kis beteganyagon validálták. Nagy, populációsztű vizsgálaton egyik kérdőív sem esett át [30].

A leggyakrabban használt kérdőíveknek (PEST, ToPAS, PASE) a „real life” szituációban való teljesíthetőségéről sokat elmond Haaron és munkatársainak vizsgálata, ahol válogatatlán, klinikai bőrgyógyászátról származó PsO-s és ismert PsA-s betegekkel töltették ki a kérdőíveket. A kérdőívek specificitása mindkét csoportban 90% feletti volt, de jelentős különbséget tapasztaltak a szenzitivitásban. A PsO csoportban a PEST 27,5%-os, a PASE 24%-os, a ToPAS 41%-os, a PsA csoportban a PEST 86%-os, a PASE 62%-os és a ToPAS 83%-os érzékenységgű volt. Ez azt jelenti, hogy a biztosan PsA-s betegek között is szuboptimális volt az érzékenységgük, a válogatatlán PsO-s betegekben pedig elfogadhatatlanul nagy volt az álnegativitás aránya, vagyis a kérdőívek nem voltak képesek megbízhatóan azonosítani a PsA-s betegeket [31].

Ettől lényegesen eltérő eredményt hozott az alapvetően a családorvosok számára kifejlesztett PEST kérdőív kórházi osztályokra validálásának céljából elindított CONTEST Study. A vizsgálat több angliai bőrgyógyászati klinika betegein hasonlította össze a PEST, ToPAS és PASE kérdőíveket. Érdekes módon a szenzitivitásokat viszonylag elfogadhatónak találták, a specificitásokat viszont kiábrándítóan alacsonynak. Ez azt jelenti, hogy a betegek egy részénél az álpozitivitás aránya igen magas, más szóval az egyéb okból kifolyólag (fibromyalgia, degeneratív kórképek) kialakult ízületi panaszokat is tévesen PsA-val azonosították a kérdőívek (2. táblázat) [32].

A PsO kezelésével foglalkozó bőrgyógyászok és epidemiológusok nagy reményeket fűztek a CONTEST kérdőív különféle változataihoz (CONTESTw, CONTESTjt, CONTESTtree), de az alapvizsgálat adatai alapján érdemi előrelépést nem hoztak a PEST kérdőívhez képest [33]. A bőrgyógyászati alapellátásban nagyobb beteganyagon Karreman és mtsai a CONTEST kérdőívek különféle verzióit hasonlította össze a PEST kérdőívvel, és arra a következtetésre jutottak, hogy az alapellátásban mindkét kérdőív hasonlóan alacsony határfokkal emeli ki a PsA-s betegeket (3. táblázat) [34].

2. táblázat. A kezdeti validáláskor és a CONTEST study során talált szenzitivitások és specificitások

Kérdőív	Kérdések száma	Ponthatár	Szenzitivitás	Specificitás	Szenzitivitás (CONTEST)	Specificitás (CONTEST)
PEST	5	3	92%	78%	76,60%	37,20%
ToPAS	12	8	86,80%	93,10%	76,60%	29,70%
PASE	15	47	82%	73%	74,50%	38,50%

3. táblázat. A CONTEST és PEST kérdőívek szenzitivitása és specificitása a klinikai (CONTEST) és a területi (Karreman) bőrgyógyászati gyakorlatban

Kérdőív	Szenzitivitás		Specificitás	
	CONTEST	Karreman	CONTEST	Karreman
CONTEST	86%	53%	35%	75%
CONTESTw	86%	30%	48%	87%
CONTESTjt	86%	51%	37%	78%
PEST	92%	68%	78%	71%

Összefoglaló megjegyzések

Úgy tűnik, hogy a PsA szűrésére alkalmazott számos kérdőív ellenére az optimális megoldás még nem született meg. A NICE ajánlások szerint legközelebb talán a PEST kérdőív áll a kívánatoshoz [12]. Nagy esetszámú, azonos vagy hasonló metodika szerint homogén betegcsoportokon végzett összehasonlító vizsgálatok egyelőre nem állnak rendelkezésre az egyes kérdőívekkel kapcsolatban. Eddigi adataink szerint a PsA-ban szenvedő betegek kiszűrésére alkalmazott kérdőívek másképpen működnek a PsO klinikákon, a bőrgyógyászati és a családorvosi praxisokban, azaz a beteganyag összetétele más és más irányban befolyásolja a szenzitivitást és a specificitást is. Ennek megfelelően azt sem lehet pontosan eldönteni, hogy egy adott praxisban vagy klinikán melyik kérdőív lehet megfelelő a PsA-s betegek kiemelésére. Egyáltalán az sem egyértelmű, hogy reumatológus szakorvoshoz kerüljön-e minden PsO-s beteg, ami optimális lenne, de a gyakorlatban nehezen megvalósítható. Elterjedőben van az a nézet is, hogy a bőrgyógyászokat néhány egyszerű célzott kérdésre és egy minimalizált fizikális vizsgálatra megtanítva a kérdőíveknél jelentősebb hatékonysággal szűrhetők ki (és juttathatók reumatológushoz) azok a betegek, akik PsA-ban szenvednek [35].

Összességében elmondható, hogy a bőrgyógyászok számára a PsO-ban szenvedő betegek közül a PsA-ban szenvedők kiemelése jelenleg is nehézséget jelent és ebben a szűrésre hivatott kérdőívek alkalmazása nem jelentett igazi segítséget eddig. Nyilvánvaló, hogy a számos kérdőív közül bármelyik használata jobb, mint egyáltalán nem tenni erőfeszítéseket a PsA felismerésére, de talán a legfontosabb, hogy

a bőrgyógyász a bőrtünetek kezelésekor gondoljon az ízületi érintettség lehetőségére is.

IRODALOM

- [1] Gyulai R, Kemény L: A pikkelysömör immunológiája: az alap-kutatástól a betegágyig. Orv Hetil 2006; 147(46): 2213-2220.
- [2] Augustin M, Reich K, Glaeske G, et al: Co-morbidity and age-related prevalence of psoriasis: Analysis of health insurance data in Germany. Acta Derm Venereol 2010; 90(2): 147-151. doi:10.2340/00015555-0770.
- [3] Snekvik I, Smith CH, Nilsen TIL, et al: Obesity, Waist Circumference, Weight Change, and Risk of Incident Psoriasis: Prospective Data from the HUNT Study. J Invest Dermatol 2017; 137(12): 2484-2490. doi:10.1016/j.jid.2017.07.822.
- [4] Naldi L, Addis A, Chimenti S, et al: Impact of Body Mass Index and Obesity on Clinical Response to Systemic Treatment for Psoriasis. Dermatology 2008; 217(4): 365-373. doi:10.1159/000156599.
- [5] Ritchlin C: Psoriatic disease – from skin to bone. Nat Clin Pract Rheumatol 2007; 3(12): 698-706. doi:10.1038/ncprheum0670.
- [6] Moll JM, Wright V: Psoriatic arthritis. Semin Arthritis Rheum 1973; 3(1): 55-78.
- [7] Helliwell PS, Taylor WJ: Classification and diagnostic criteria for psoriatic arthritis. Ann Rheum Dis 2005; 64 (Suppl 2): ii3-8. doi:10.1136/ard.2004.032318.
- [8] Torre Alonso JC, Rodriguez Perez A, Arribas Castrillo JM, et al: Psoriatic arthritis (PA): a clinical, immunological and radiological study of 180 patients. Br J Rheumatol 1991; 30(4): 245-250.
- [9] Yeung H, Takeshita J, Mehta NN, et al: Psoriasis severity and the prevalence of major medical comorbidity: a population-based study. JAMA dermatology. 2013; 149(10): 1173-1179. doi:10.1001/jamadermatol.2013.5015.

- [10] Gelfand JM, Neimann AL, Shin DB, et al: Risk of myocardial infarction in patients with psoriasis. *JAMA* 2006; 296(14): 1735-1741. doi:10.1001/jama.296.14.1735.
- [11] Reich K, Krüger K, Mössner R, Augustin M: Epidemiology and clinical pattern of psoriatic arthritis in Germany: a prospective interdisciplinary epidemiological study of 1511 patients with plaque-type psoriasis. *Br J Dermatol* 2009; 160(5): 1040-1047. doi:10.1111/j.1365-2133.2008.09023.x.
- [12] (UK) NCGC. Psoriasis. Royal College of Physicians (UK); 2012. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25340247>. Accessed March 8, 2018.
- [13] Wilson FC, Icen M, Crowson CS, et al: Incidence and clinical predictors of psoriatic arthritis in patients with psoriasis: a population-based study. *Arthritis Rheum* 2009; 61(2): 233-239. doi:10.1002/art.24172.
- [14] Soltani-Arabshahi R, Wong B, Feng B-J, et al: Obesity in early adulthood as a risk factor for psoriatic arthritis. *Arch Dermatol* 2010; 146(7): 721-726. doi:10.1001/archdermatol.2010.141.
- [15] Rouzaud M, Sevrain M, Villani AP, et al: Is there a psoriasis skin phenotype associated with psoriatic arthritis? Systematic literature review. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2014; 28 Suppl 5: 17-26. doi:10.1111/jdv.12562.
- [16] Mease PJ, Karki C, Palmer JB, et al: Clinical and Patient-reported Outcomes in Patients with Psoriatic Arthritis (PsA) by Body Surface Area Affected by Psoriasis: Results from the Corrona PsA/Spondyloarthritis Registry. *J Rheumatol* 2017; 44(8): 1151-1158. doi:10.3899/jrheum.160963.
- [17] Gottlieb AB, Mease PJ, Mark Jackson J, et al: Clinical characteristics of psoriatic arthritis and psoriasis in dermatologists' offices. *J Dermatolog Treat* 2006; 17(5): 279-287. doi:10.1080/09546630600823369.
- [18] Gladman DD, Shuckett R, Russell ML, et al: Psoriatic arthritis (PSA) – an analysis of 220 patients. *Q J Med* 1987; 62(238): 127-141.
- [19] Tinazzi I, Adami S, Zanolin EM, et al: The early psoriatic arthritis screening questionnaire: a simple and fast method for the identification of arthritis in patients with psoriasis. *Rheumatology* 2012; 51(11): 2058-2063. doi:10.1093/rheumatology/kes187.
- [20] Härle P, Hartung W, Lehmann P, et al: [Detection of psoriasis arthritis with the GEPARD patient questionnaire in a dermatologic outpatient setting]. *Z Rheumatol*. 2010; 69(2): 157-160, 162-163. doi:10.1007/s00393-009-0462-2.
- [21] Khraishi M, Mong J, Mugford G, Landells I: The electronic Psoriasis and Arthritis Screening Questionnaire (ePASQ): a sensitive and specific tool to diagnose psoriatic arthritis patients. *J Cutan Med Surg* 2011; 15(3): 143-149. doi:10.2310/7750.2011.10018.
- [22] Alenius G-M, Stenberg B, Stenlund H, et al: Inflammatory joint manifestations are prevalent in psoriasis: prevalence study of joint and axial involvement in psoriatic patients, and evaluation of a psoriatic and arthritic questionnaire. *J Rheumatol* 2002; 29(12): 2577-2582.
- [23] Husni ME, Meyer KH, Cohen DS, et al: The PASE questionnaire: pilot-testing a psoriatic arthritis screening and evaluation tool. *J Am Acad Dermatol* 2007; 57(4): 581-587. doi:10.1016/j.jaad.2007.04.001.
- [24] Ibrahim GH, Buch MH, Lawson C, et al: Evaluation of an existing screening tool for psoriatic arthritis in people with psoriasis and the development of a new instrument: the Psoriasis Epidemiology Screening Tool (PEST) questionnaire. *Clin Exp Rheumatol* 2009; 27(3): 469-474.
- [25] Gladman DD, Schentag CT, Tom BDM, et al: Development and initial validation of a screening questionnaire for psoriatic arthritis: the Toronto Psoriatic Arthritis Screen (ToPAS). *Ann Rheum Dis* 2009; 68(4): 497-501. doi:10.1136/ard.2008.089441.
- [26] Salaffi F, Di Carlo M, Bugatti L, et al: Development and pilot-testing of a new tool to screen psoriasis patients for the presence of psoriatic arthritis: the Simple Psoriatic Arthritis Screening (SiPAS) questionnaire. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2017; 31(3): e167-e169. doi:10.1111/jdv.13902.
- [27] Coates LC, Walsh J, Haroon M, et al: Development and testing of new candidate psoriatic arthritis screening questionnaires combining optimal questions from existing tools. *Arthritis Care Res (Hoboken)*. 2014; 66(9): 1410-1416. doi:10.1002/acr.22284.
- [28] Härle P, Letschert K, Wittig B, Mrowietz U: Sensitivity of the GEPARD Patient Questionnaire to Identify Psoriatic Arthritis in Patients with Psoriasis in Daily Practice: The GEPARD-Life Study. *Dermatology* 2016; 232(5): 597-605. doi:10.1159/000448029.
- [29] Qureshi AA, Dominguez P, Duffin KC, et al: Psoriatic arthritis screening tools. *J Rheumatol* 2008; 35(7): 1423-1425.
- [30] Villani AP, Rouzaud M, Sevrain M, et al: Symptoms dermatologists should look for in daily practice to improve detection of psoriatic arthritis in psoriasis patients: an expert group consensus. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2014; 28 (Suppl 5): 27-32. doi:10.1111/jdv.12563.
- [31] Haroon M, Kirby B, FitzGerald O: High prevalence of psoriatic arthritis in patients with severe psoriasis with suboptimal performance of screening questionnaires. *Ann Rheum Dis* 2013; 72(5): 736-740. doi:10.1136/annrheumdis-2012-201706.
- [32] Coates LC, Aslam T, Al Balushi F, et al: Comparison of three screening tools to detect psoriatic arthritis in patients with psoriasis (CONTEST study). *Br J Dermatol* 2013; 168(4): 802-807. doi:10.1111/bjd.12190.
- [33] Coates LC, Savage L, Waxman R, et al: Comparison of screening questionnaires to identify psoriatic arthritis in a primary-care population: a cross-sectional study. *Br J Dermatol* 2016; 175(3): 542-548. doi:10.1111/bjd.14604.
- [34] Karreman MC, Weel AE, van der Ven M, et al: THU0445 Validation of The Contest Questionnaires To Screen for Psoriatic Arthritis in Primary Care Psoriasis Patients. *Ann Rheum Dis* 2016; 75(Suppl 2): 352.2-352. doi:10.1136/annrheumdis-2016-eular.2360.
- [35] Boehncke W-H, Anliker MD, Conrad C, et al: The Dermatologists' Role in Managing Psoriatic Arthritis: Results of a Swiss Delphi Exercise Intended to Improve Collaboration with Rheumatologists. *Dermatology* 2015; 230(1): 75-81. doi:10.1159/000367688.

(Dr. Gaál János, Debreceni Egyetem Kenézy Gyula Egyetemi Kórház, 4031 Debrecen, Bartók Béla u. 2-26. e-mail: gaalja@freemail.hu)

Lupus nephritis és B típusú inzulinrezisztencia

FRITSCH KINGA¹, KISS ZSÓFIA¹, NAGY ERZSÉBET¹, SCHANDL LÁSZLÓ¹, GÉHER PÁL¹, AMBRUS CSABA², NAGY GYÖRGY¹

¹Betegápoló Irgalmasrend Budai Irgalmasrendi Kórház, Budapest

²Szent Imre Egyetemi Oktatókórház, Budapest

A szisztémás lupus erythematosus (SLE) heterogén, krónikus, szisztémás autoimmun betegség, mely klinikailag sokszínű és szinte minden szervet megbetegíthet. Az inzulinreceptor elleni antitestek által okozott B típusú inzulinrezisztencia a diabetes mellitus egy olyan ritka formája, melynek kezelésére nincsenek egyértelmű irányelvek. Jelen közleményünkben lupus nephritis és inzulinrezisztencia együttes előfordulását mutatjuk be.

Kulcsszavak: szisztémás lupus erythematosus, inzulinrezisztencia, lupus nephritis, plazmaferézis, cyclophosphamid

LUPUS NEPHRITIS AND TYPE B INSULIN RESISTANCE

Systemic lupus erythematosus (SLE) is a heterogeneous, chronic multi-system autoimmune disorder with broad clinical picture. Type B insulin resistance is a rare condition caused by autoantibodies against the insulin receptor, without standardized treatment protocol. Here we report the medical record of a patient with lupus nephritis and type B insulin resistance.

Keywords: systemic lupus erythematosus, insulin resistance, lupus nephritis, plasmapheresis, cyclophosphamide

Bevezetés

A szisztémás lupus erythematosus (SLE) heterogén, krónikus, szisztémás autoimmun betegség. Klinikailag sokszínű, szinte minden szervet megbetegíthet, számos esetben progresszív betegséghez, maradandó szervkárosodáshoz vezet. Az anti-dsDNA antitest titere és a C3, C4 komplementfaktorok szintje többnyire korrelációt mutat a betegség klinikai aktivitásával. A B típusú inzulinrezisztenciát inzulinreceptor-ellenes antitestek (jellemzően poliklonális eredetű IgG) jelenléte okozza, melyek blokkoló, illetve stimuláló hatása inzulinrezisztenciához vagy éhomi hypoglikémiához vezethet [1-3]. Diagnózisa a jellegzetes klinikai kép (jelentős fogyás, hyperandrogenismus, hirsutismus, acanthosis nigricans) mellett az inzulinreceptor elleni antitestek igazolása alapján történhet. Mortalitási rátája igen magas (több mint 50% tíz éven belül), ennek megfelelően felismerése és mielőbbi adekvát kezelése alapvetően fontos a túlélés szempontjából. A National Institutes of Health (NIH) egyik munkacsoportja korábban két (2002-ben 24, 2010-ben pedig egy esetet) összefoglaló tanulmányt publikált, melyekben több különböző terápiás megközelítésről is beszámoltak: inzulinszenzitizáló szereket (metformint, thiazolidint), immunszuppresszív gyógyszereket

(kortikoszteroidokat, cyclophosphamidot, ciclosporin A-t, azathioprint), monoklonális CD20-ellenes antitestet (rituximabot), plazmaferézist vagy a fentiek kombinációját alkalmazták [3, 5].

Esetismertetés

Az 51 éves nő anamnézisében tonsillektomia, valamint 16 éve időszakosan visszatérő lázas állapotok miatti többszörös belgyógyászati és infektológiai kivizsgálások szerepelnek. Kétoldali, elhúzódó lefolyású pleuropneumonia és polyarthritist miatt 2015. júniusban ismételt góckutatást végeztek. Ekkor homogén antinukleáris antitest (ANA) pozitivitást (1 : 200), magas anti-dsDNA-szintet (142 IU/ml), csökkent C3 és C4 komplementszinteket találtak, továbbá béta₂-glikoprotein I elleni (anti-béta₂-GPI) antitestek jelenlétét igazolták. A klinikai kép és a szerológiai vizsgálatok alapján SLE-t vélelmeztek, kis dózissal szteroidot kezdtek (napi 8 mg methylprednisolon 1 hónapon át, majd napi 4 mg). Két hónappal később a beteget hyperglykaemia miatt (vc: 23,51 mmol/l) belgyógyászati osztályon sürgősséggel hospitalizálták. Naponta négyszer, összesen 84 E dózisban kapott inzulint (Insuman Rapid: 28-12-16 E, Basal: 28 E), a szteroidot elhagyták.

Újabb két hónap múlva szisztémás tüneteinek (fogyás, láz, maculopapulosus exanthemák, polyarthritis) fokozódása miatt ismét methylprednisolont kapott 0,5 mg/tskg dózisban. Ekkor készült immunszerológiai leletéből kiemelendő magas anti-dsDNS-szintje (> 1000 IU/ml). Napi inzulinigénye ekkor már 240 E volt. CT-vizsgálattal mellkasi folyadékgyülemet, splenomegaliát, lépinfarktust, továbbá axillaris és inguinalis lymphadenomegaliát igazoltak. Alapbetegségének magas aktivitása miatt parenteralis szteroidkezelésben (3 x 250 mg iv. methylprednisolon) részesült, majd a szteroidkezelést per os napi 48 mg dózissal folytatták. A beteg napi inzulinigénye folyamatosan nőtt (inzulinperfúzor, majd inzulinpumpa: Apidra basalis 4 ml/h, Apidra Solostar: 24-14-20-14-22 E; a későbbiekben Apidra Solostar 40-20-40-20-40-12 E, Tuseo Solostar 160 E), ennek alapján felmerült inzulinrezisztencia lehetősége, ugyanakkor inzulin elleni antitest jelenlétét nem tudták igazolni (inzulinreceptor elleni antitest vizsgálat ekkor nem történt, mivel a vizsgálat hazánkban rutinszerűen nem volt elérhető). Proteinuria (1,5 g/nap) és aktív vizeletüledék alapján lupus nephritis gyanúja merült fel, ezért vesebiopszia történt. A szövettan WHO III + V típusú, fokális proliferatív és membranous lupus nephritist igazolt, enyhe fokú tubulointerstitialis károsodással (1. ábra). Az immunhisztokémiai vizs-

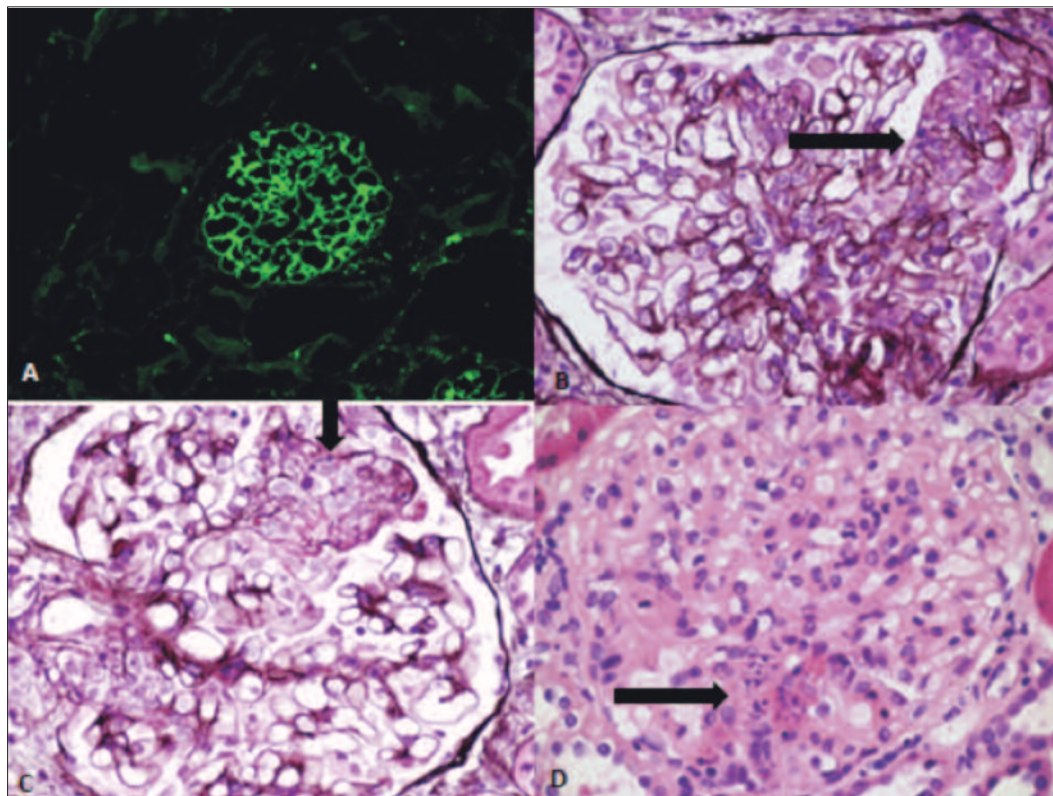
gálat lupus nephritisnek megfelelően minden vizsgált savóval (IgA, IgG, IgM, C3, C1q – ún. „full-house” jelenség) subendothelialis és subepithelialis granuláris pozitívítást igazolt, microthrombusok nem voltak kimutathatók.

Osztályunkon magas inzulinigény, jelentős fogyás, hirsutismus, acanthosis nigricans alapján (2. ábra) B típusú inzulin-



2. ábra

Acanthosis nigricans, hirsutismus



1. ábra

(A) Immunhisztokémia: a vizsgált glomerulusokban granularis IgM, IgG, IgA, C3, C1q (ez utóbbi látható a képen), kappa és lambda, az ereken C3- és C1q-pozitivitás (ún. „full-house” jelenség) látható. (B–D) A fénymikroszkópos felvételeken (H&E és PAS-festés) fokális, szegmentális, necrotizáló endokapillaris és proliferatív laesiók láthatók a glomerulusokban (nyílak)

1. táblázat. A terápia, az inzulinigény és az anti-dsDNS-szint alakulása a kórlefolyás során

	inzulinigény	terápia	anti-dsDNS
2015.09.	0	8 mg methylprednisolon	
2015.12.	84E	0	
2016.03.	240E	0,5 mg/tskg methylprednisolon	>1000 IU/ml
2016.04.	332E	3 x 250 mg iv., majd p. o. 48 mg methylprednisolon	
2016.06.	180E	48 mg methylprednisolon, 250 mg chloroquin, 5x plazmaferézis	138,46 IU/ml
2016.07.	120E	48 mg methylprednisolon, 250 mg chloroquin, CYC	
2016.08.	72E	32 mg methylprednisolon, 250 mg chloroquin, CYC	51,56 IU/ml
2016.10.	58E	16 mg methylprednisolon, 250 mg chloroquin, CYC	
2016.11.	16E	8 mg methylprednisolon, 250 mg chloroquin, CYC	
2016.12.	8E	4 mg methylprednisolon, 250 mg chloroquin, CYC	
2017.01.	0	4 mg methylprednisolon, CYC	19,54 IU/ml
2017.04.	0	4 mg methylprednisolon másnaponta, azathioprin 50 mg	
2017.05.	0	azathioprin 75 mg	
2017.09.	0	azathioprin 100 mg	23,9 IU/ml
2017.11.	0	azathioprin 100 mg	22,4 IU/ml

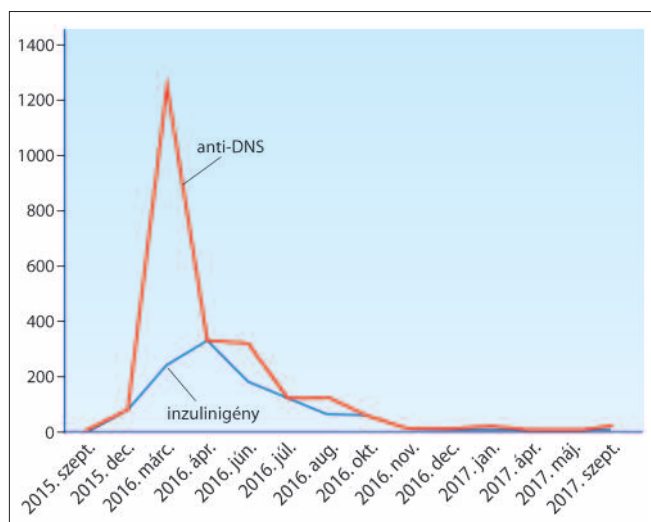
CYC: cyclophosphamid

rezisztencia diagnózisát véleményyeztük, lupus nephritis és antifoszfolipid szindróma mellett. Az indukciós terápia során a beteg 5 alkalommal plazmaferézisben részesült, majd 6 alkalommal 1000 mg cyclophosphamid (CYC) infúziót kapott (összdózis: 6000 mg) (1. táblázat). Az utolsó plazmaferézist követően immunszerológiai kontroll vizsgálatot végeztünk. Az anti-dsDNS antitesttiter mérése mellett lehetőségünk adódott inzulinreceptor-ellenes antitest mérésére is. Az antitestszintek jelentősen csökkentek (anti-dsDNS 138,46 IU/ml), ugyanakkor inzulinreceptor-ellenes antitest ekkor nem volt kimutatható. Ezek után a methylprednisolon dózisát fokoza-

tosan csökkentettük, majd elhagytuk. A fenti terápia mellett inzulinigénye fokozatosan csökkent (3. ábra). A napi 100 mg azathioprin fenntartó terápia mellett alapbetegsége remisszióba került (anti-dsDNS 19,54 IU/ml), proteinúriája megszűnt, szénhidrátanyagcseréje antidiabetikum és inzulin nélkül egyensúlyban van.

Megbeszélés

A B típusú inzulinrezisztencia kezelését illetően kevés irodalmi adat áll rendelkezésünkre. A publikált esetek szerint a hyperglykaemia csak mérsékelten befolyásolható exogén inzulinbevitellel. Nagy dózisú szteroid mellett korábban plazmaferézis-, cyclophosphamid-, intravénás immunglobulin (IVIG-), illetve rituximabkezelést alkalmaztak sikeresen [5-8]. Esetünkben az inzulinigény növekedésével párhuzamosan az autoimmun betegség aktivitása is jelentősen fokozódott, így nagy dózisú szteroidterápia mellett döntöttünk. A jelentős fokú betegségaktivitás, az inzulinrezisztencia és a proliferatív lupus nephritis miatt, az antitestek gyors eltávolítása érdekében plazmaferézis történt, mely az alapbetegség aktivitásának és az inzulinigénynek a csökkenését, valamint a szénhidrátháztartás javulását eredményezte. Az utolsó plazmaferézist követően immunszerológiai kontroll vizsgálatot végeztünk. Az anti-dsDNS-titer mérése mellett lehetőségünk adódott inzulinreceptor elleni antitest mérésére is. Az antitestszintek jelentősen csökkentek (anti-dsDNS 138,46 IU/ml, inzulinreceptor elleni antitest ekkor nem volt kimutatható). Kezelését cyclophosphammiddal folytattuk. Az utolsó infúziót követően az inzulin elhagyható volt, alapbetegsége remisszió-



3. ábra

Az inzulinigény és az anti-DNS-szint változása a betegség lefolyás során

ba került (anti-dsDNA 19,54 IU/ml). Jelenleg fenntartó kezelésként 100 mg azathioprint szed.

Következtetés

Mind az SLE, mind a B típusú inzulinrezisztencia hátterében komplex autoimmun folyamat áll. Annak ellenére, hogy esetünkben a plazmaferézist követően inzulinellenes antitest már nem volt kimutatható, az autoimmun kórképhez társuló, típusos klinikai tünetek a B típusú inzulinrezisztencia diagnózisát valószínűsítik [9]. Az agresszív immunosuppresszív terápia mellett mindkét betegség remisszióba került.

IRODALOM

- [1] Flier JS, Kahn CR, Roth J, Bar RS: Antibodies that impair insulin receptor binding in an unusual diabetic syndrome with severe insulin resistance. *Science* 1975; 190(4209): 63-65.
- [2] Rosenstein ED, Advani S, Reitz RE, Kramer N: The prevalence of insulin receptor antibodies in patients with systemic lupus erythematosus and related conditions. *J Clin Rheumatol* 2001; 7(6): 371-373.
- [3] Masahiro Takei, Hiroaki Ishii, Yuko Kawai, et al: Efficacy of oral glucocorticoid and cyclosporine in a case of rituximab-refractory type B insulin resistance syndrome *J Diabetes Investig* 2015; 6(6): 734-738.
- [4] Arioglu E, Andewelt A, Diabo C, et al: Clinical course of the syndrome of autoantibodies to the insulin receptor (type B insulin resistance): a 28-year perspective. *Medicine (Baltimore)* 2002; 81(2): 87-100.
- [5] Malek R, Chong AY, Lupsa BC, et al: Treatment of type B insulin resistance: a novel approach to reduce insulin receptor autoantibodies. *J Clin Endocrinol Metab* 2010; 95(8): 3641-3647. doi: 10.1210/jc.2010-0167
- [6] Willard DL, Stevenson M, Steenkamp D: Type B insulin resistance syndrome. *Current Opinion in Endocrinology & Diabetes and Obesity*. 2016; 23(4): 318-323.
- [7] Zampeli E, Klinman DM, Gershwin ME, Moutsopoulos HM: A comprehensive evaluation for the treatment of lupus nephritis. *J Autoimmun* 2017; 78: 1-10.
- [8] Hongbo Yang, Jiuliang Zhao, Yuepeng Li, et al: Successful treatment of type B insulin resistance with mixed connective tissue disease by pulse glucocorticoids and cyclophosphamide *Diabetes Investig* 2017; 8(4): 626-628.
- [9] Viswanathan L, Sirisena I: Immunosuppressive Therapy in Treatment of Refractory Hypoglycemia in Type B Insulin Resistance: A Case Report. *J Endocr Soc* 2017; 1(12): 1435-1439.
- [10] Bao S, Root C, Jagasia S: Type B insulin resistance syndrome associated with systemic lupus erythematosus. *Endocr Pract* 2007; 13(1): 51-5.
- [11] Iseri, K, Iyoda M, Shikida T, et al: Rituximab for the treatment of type B insulin resistance syndrome: a case report and review of the literature *Diabet Med* 2017; 34(12): 1788-1791.
- [12] Han Na Kim, Betiel Fesseha, Laura Anzaldi, et al: Antibody-Mediated Extreme Insulin Resistance: A Report of Three Cases *Am J Med* 2018; 131(1): 102-106. doi: 10.1016
- [13] Zelada H, Gamarra D, Arbañil H, Manrique H: Type B Insulin Resistance in Peru. *Am J Med Sci*. 2017; 353(3): 258-262.

(dr. Fritsch Kinga, 1028 Budapest, Árpád fejedelem út 7., e-mail: kflinta@hotmail.com)

Immunológiai szótár

Fd-fragmentum Az immunglobulin-molekula nehéz láncának a papainos hasítási helytől az N-terminális felé eső része. Magában foglalja a variábilis régiót és a konstans régió egy részét.

fehérvérsejtek Sejtmaggal rendelkező sejtek a vérben (vagyis granulocyták, lymphocyták és monocyták), elnevezésük onnan származik, hogy szedimentáció során a vörösvérsejtek felett fehér réteggént jelennek meg.

felező hígítási sor Szerológiai vizsgálatok során alkalmazott módszer hígítási sorozatok készítésére. Titráláskor a reagens egy adott térfogatához a kémcsőben azonos mennyiségű fiziológiás sóoldatot adnak. A kémcső tartalmát alaposan összekeverik, belőle egységnyi térfogatot eltávolítanak és egy második kémcsőben levő, egységnyi fiziológiás sóoldattal keverik. A folyamat a hígítási sor végéig folytatható, s a rea-

gens hígítása minden csőben kétszerese az előzőének, vagyis: 1 : 2; 1 : 4; 1 : 8; 1 : 16 stb.

felismerés Kölcsönhatás, amelynek eredményeként a sejtek (vagy molekulák, pl. antitestek) különbséget tesznek a környezetükben levő anyagok között. A felismerés lehet specifikus receptorok – amelyek szelektíven kötnek bizonyos molekulákat – tulajdonsága vagy lehet viszonylag nem specifikus. A sejtfelszíni receptorokon történő felismerést általában valamely sejtfunkció aktiválása követi, pl. B-lymphocytákban az antigénnek a sejtfelszínhez való kötődése antitestek szintézisét eredményezi.

felnőtt T-sejtes leukaemia/lymphoma A leukaemiának egy fajtája, amely különösen Japánban és a Karib-szigeteken gyakori. A HTLV-1-gyel (humán T-sejt-leukaemia-vírus-1) való fertőzés okozza.

AA típusú veseamyloidosis mint a rheumatoid arthritis szövődménye: sikeres kezelés tocilizumabbal

CSERENYECZ ANITA¹, KOVÁCS ATTILA¹, TAKÁCS MÁRIA¹, KEMÉNY ÉVA², SZÉKANECZ ZOLTÁN³

¹MÁV Kórház és Rendelőintézet, Reumatológiai Osztály

²Szegedi Tudományegyetem Általános Orvostudományi Kar, Patológiai Intézet

³Debreceni Egyetem Általános Orvostudományi Kar, Reumatológiai Tanszék

Kulcsszavak: rheumatoid arthritis, AA amyloidosis, veseamyloidosis, tocilizumab

AA TYPE RENAL AMYLOIDOSIS, A COMPLICATION OF RHEUMATOID ARTHRITIS: SUCCESSFUL TREATMENT WITH TOCILIZUMAB

Keywords: rheumatoid arthritis, AA amyloidosis, renal amyloidosis, tocilizumab

Bevezetés

A rheumatoid arthritis (RA) polyarticularis, szimmetrikus, immuno-inflammatorikus betegség. Általában a kéz kis ízületeit érintő, lassan progrediáló kórkép formájában jelentkezik, de előfordul rapidan progrediáló forma, illetve kezdődhet oligoarticularis formában is. RA-hoz gyakran társulnak extraarticularis szövődmények, tartósan magas betegségaktivitás esetén akcelerált atherosclerosis észlelhető, ez a CRP-szinttel korrelál, így megfelelő bázisterápiás kezelés esetén ennek kockázata csökken. Az inaktivitás, a gyulladásos citokinek felszaporodása, a kortikoszteroidkezelés miatt osteoporosis léphet fel. Az ízületek extensorfelszínén, esetleg a belső szervekben rheumatoid csomók alakulhatnak ki, szövettani szerkezetük alapján centrális fibrinoid necrosis, lymphocytás-plazmasejtes beszűrődéssel [1].

Krónikus gyulladásos folyamatok szövődményeként szisztémás amyloidosis alakulhat ki. A hepatocytákban a proinflammatorikus citokinek (kiemelkedően az IL-6) által mediált folyamatokban AA amyloid fehérje képződhet, amely extracellulárisan depozitumokat képez.

Leggyakrabban a vese érintett, aktív rheumatoid arthritisben szenvedő betegeknél végzett vesebiopszia során 7–29%-ban találtak amyloiddepozitumokat szövettani vizsgálat során. A hajlamosító tényezők közé a régóta fennálló betegség, magas betegségaktivitás és a nem megfelelően hatékony kezelés tartoznak. Alacsonyabb az előfordulás a korán, agresszívan elkezdett terápia esetén. A veseérintettség, amely többnyire irreverzibilis, az enyhe proteinuriától a súlyos nephrosis szindrómáig terjedhet [2, 3]. Magyar szerzők retrospektív vizsgálatukban 161 RA-s beteg adatait dolgozták fel. Arra a következtetésre jutottak, hogy nincs szignifikáns különbség férfiak és nők között a túlélési időben, a rheumatoid arthritis kezdetében és a betegség lefolyásában, illetve hogy kiala-

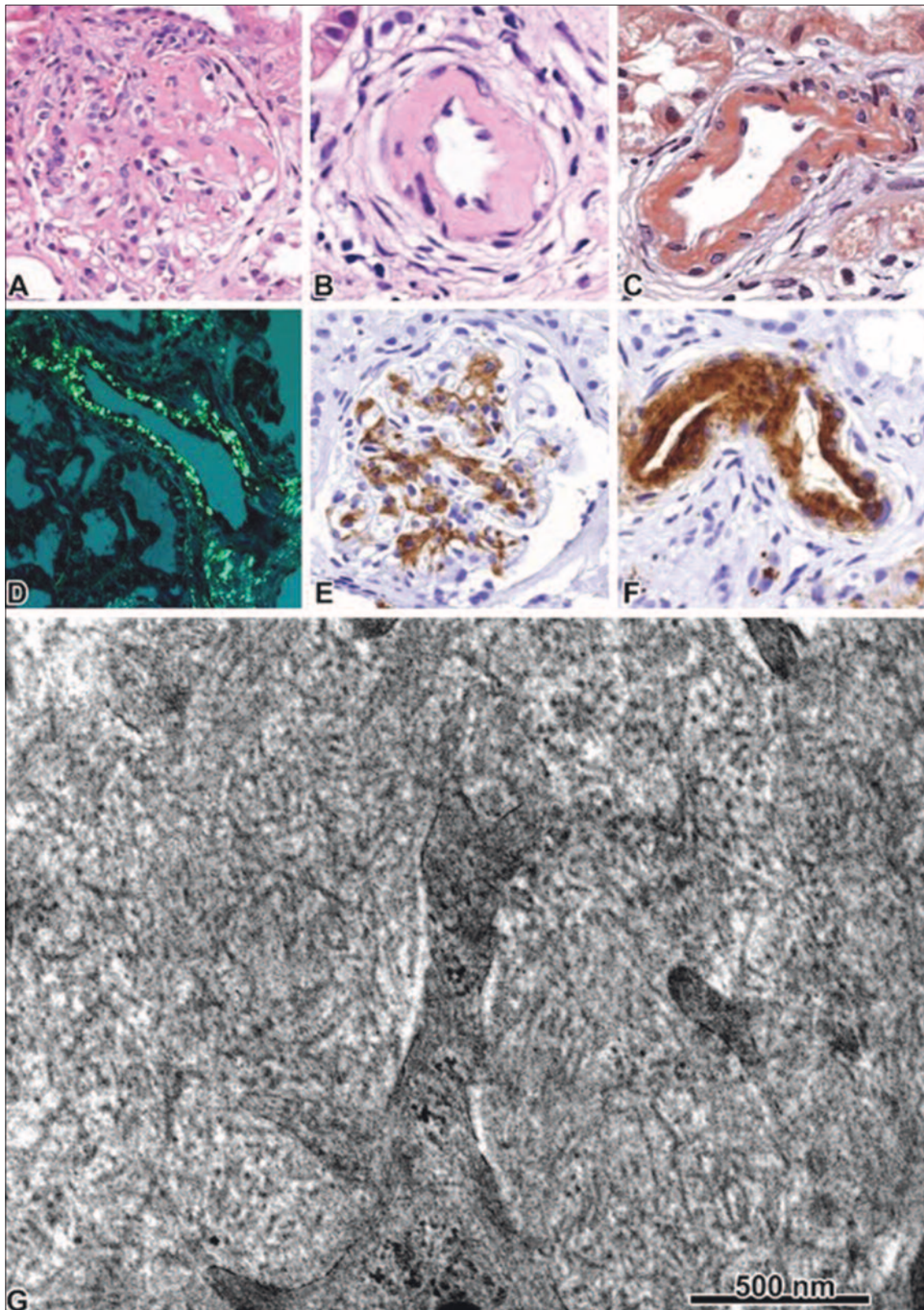
kult-e amyloidosis vagy sem. Enyhe fokú amyloidosis esetén a betegség korábban kezdődött és hosszabb lefolyású volt, de nem mutatott szignifikáns különbséget a súlyos formához képest. Súlyos amyloidosis esetén a betegek szignifikánsan alacsonyabb életkort éltek meg az enyhe formához képest [4].

Egy kínai munkacsoport arra a következtetésre jutott vizsgálataik során, hogy az RA-s betegek keringő szérumban amyloid A (SAA) szintje szignifikánsan magasabb osteoarthritisben, illetve szisztémás lupus erythematosusban szenvedő betegek, más autoimmun kórképek betegek és egészséges kontrollcsoport SAA-szintjénél. A SAA-szint összefüggést mutatott az RA aktivitásával (DAS28), a vörösvérsejt-süllyedés értékével és a CRP-szinttel [5].

Esetismertetés

A továbbiakban szakrendelésünkön RA miatt gondozott betegünk esetét ismertetjük. A beteg korábbi anamnézisében érdemi belgyógyászati megbetegedés, műtét nem szerepel. 1990-ben progresszív szimmetrikus kéz kis ízületi gyulladása miatt jelentkezett területi szakrendelésen.

Laboratóriumi vizsgálatok során kifejezetten emelkedett We, CRP-szint mellett rheumatoid faktor pozitivitást találtak, így szeropozitív RA-t állapítottak meg. 1990 és 1998 között intramuscularisan adott aranyóval kezelték, majd hatástalanság miatt leállították. 1998-ban per os methotrexatkezelés indult, ezt 20 mg/hét dózissal emelték, azonban az állandóan jelentkező gyomorpanaszok felerősödése miatt ezt is elhagyták a gondozó területi szakrendelésen. 1998 szeptemberétől sulfasalazinkezelés indult, majd a napi immár 2 x 1000 mg adagot 2000-ben napi 1 tbl. chloroquinnal egészítették ki. 2002. májustól a korábbi szerek mellé kisebb dózisban (heti 7,5 mg), gyomorvédelem kíséretében ismételtén methotrexat adásával próbálkoztak, azonban kifejezett



1. ábra

Veseamyloidosis, AA típusú. (A) Homogén eosinophil anyag, amyloid lerakódása a glomerulusban, ez dominálón a mesangiumot érinti (H-E). (B) Amyloidlerakódás az erek falában is megfigyelhető (H-E). (C) Az amyloid kongó-vörös festéssel pozitív. (D) Polarizációs fény alatt almazöld kettős fénytörést mutat. (E és F) Az amyloid immunhisztológiai vizsgálattal AA típusú. Ultrastrukturálisan szabálytalanul lefutó fibrillumok alkotják, melyek átmérője 7–10 nm (prof. dr. Kemény Éva SZTE ÁOK Patológiai Intézet)

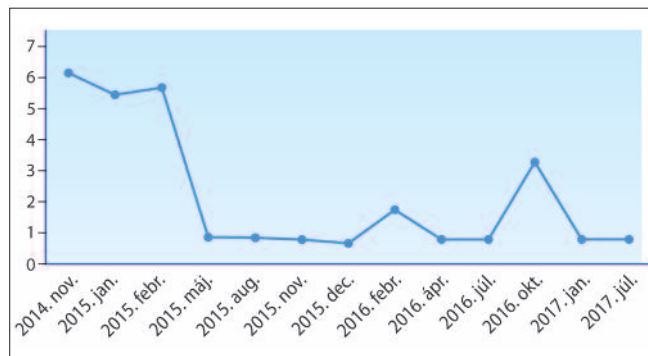
gyomorpanaszok, hasmenés miatt ezt a beteg továbbra sem tolerálta. A felajánlott parenteralis methotrexatkezelésbe a beteg – a potenciális mellékhatásoktól tartva – nem egyezett bele. 2002 novemberétől napi 20 mg leflunomid és 2 x 1000 mg sulfasalazin terápiát kapott, amely kombinációval ízületi gyulladása tartósan egyensúlyban volt.

2010. májusban a kombinációs DMARD-kezelés mellett jelentkezett magas ízületi gyulladási aktivitás miatt (We: 80 mm/h, CRP: 46,8 mg/l, DAS28: 7,16) vizsgáltuk első alkalommal kórházunk szakrendelésén. A kéz és láb összehasonlító röntgenfelvételein erosiók mutatkoztak. A kardiológiai, pulmonológiai és immunszerológiai vizsgálatok nem találták a biológiai terápiára vonatkozó kontraindikációt, ezért 2010. 06. 21-én heti 1 x 50 mg etanercept sc. inj. kezelést indítottunk. A beteg panaszai a biológia terápia mellett jelentősen csökkentek, 3 hónapos kontroll vizsgálatkor DAS28: 4,62 volt. 2011. 08. 22-én láttuk utoljára szakrendelésünkön. 2011 novemberében azonban jobb alsó végtagján masszív erysipelas jelentkezett, ezért az etanerceptterápiát megszakították. Az orbánc gyógyulását követően kizárólag a korábbi kombinációs DMARD-kezelést kapta.

2012-ben a betegnél intermittáló mikroszkópos haematuria, krónikus renalis insufficiencia jelentkezett, emiatt nefrológia vette gondozásba. 2014. júliusban a szegedi I. sz. Belgyógyászati Klinikán haematuria és vesefunkció-romlás (GFR ekkor: 37 ml/min) miatt vesebiopszia történt. A szövettani vizsgálat AA típusú amyloidosist igazolt (1. ábra). Amyloidlerakódás a glomerulusok mesangiumában, arteriolák és artériák falában, továbbá egy kis gócban minimálisan az interstitiumban mutatkozott. Ismeretes, hogy az IL-6-gátlás célzottan csökkenti az akut fázis folyamatokat, így az amyloidtermelést is [6]. Az eddigi kombinációs DMARD-terápia mellett fennálló közepesen aktív ízületi gyulladásra és a kialakult amyloidosissra való tekintettel IL-6-gátló (tocilizumab) biológiai terápia indítása merült fel területileg illetékes arthritis centrumban. 2015 februárjában kapta meg a beteg az első tocilizumab infúziót. Ekkor DAS28-értéke 5,68 volt, We: 34 mm/h, CRP: 24,1 g/l, fájdalomértéke vizuális analóg skálán (VAS): 57 mm, GFR: 44 ml/perc volt. A 3 hónapos kontroll vizsgálaton a beteg jelentős ízületi javulásról számolt be, amelyet a gyulladásos paraméterek markáns csökkenése kísért. DAS28 ekkor 0,84, We: 1 mm/h, CRP: 1,6 mg/l, VAS: 20 mm, GFR: 50 ml/percnek mutatkozott. A beteg mostanáig folyamatosan havi egy alkalommal tocilizumab infúzió adásában részesült, emellett ízületi állapota jelentősen javult, gyulladásos laborértékei normalizálódtak, vesefunkciós értékei javultak, ismételt proteinuria, haematuria nem jelentkezett (2. és 3. ábra).

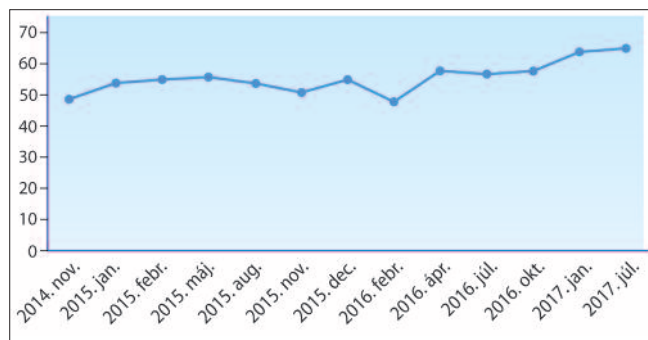
Megbeszélés

Magas gyulladásos aktivitással járó RA, társuló proteinuria, mikroszkópos haematuria, progrediáló renalis insufficiencia,



2. ábra

A DAS28 szerinti betegségaktivitás változása



3. ábra

A GFR változása

perifériás oedema esetén gondolnunk kell AA amyloidosis veseszövődményének kialakulására. A biztos diagnózishoz feltétlenül vesebiopszia szükséges. A vesében hematoxilín-eozin festéssel homogén eosinophil festődést mutató amyloidlerakódások láthatók, amelyek kongóvörös festés esetén a festéket megkötik, ami polarizált fényben almazöld színű kettős törést eredményez [2].

AA amyloidosis esetén a kezelés alapja a primer gyulladásos betegség adekvát kezelése, a keringő akut fázis fehérjék szintjének csökkentése. Irodalmi adatok alapján az anti-TNF- α - és anti-IL-1-kezelés során csökkent ugyan az akut fázis fehérjék (CRP, SAA) szintje, azonban teljes normalizálás nem következett be [2].

Gottenberg és mtsai [7] által végzett retrospektív vizsgálat során 15 anti-TNF- α -kezelésben részesülő, amyloidosisban szenvedő betegből 3 esetben láttak gyorsan csökkenő szérumkarbamidszintet és javuló GFR-értéket, 5 betegnél stabilizálódott a betegség, míg 7 esetben az amyloidosis progresszióját figyelték meg. Ezzel szemben a tocilizumab az IL-6 gátlása révén célzottan csökkenti a szérum akut fázis fehérjék szintjét, így a CRP- és a keringő SAA-szintet. 2014-ben japán nefrológusok esetismertetésében egy vese- és gastro-intestinalis amyloidosissal társult rheumatoid arthritises beteget mutatnak be. Esetükben a bevezetett tocilizumabkezelést követően a beteg gastrointestinalis depozitumai szignifikánsan csökkentek, azonban a veseérintettség nem regrediált. Ennek hátterében azt feltételezik, hogy a renalis depo-

zítumok kiürülése függ a veseérintettség súlyosságától, valamint a vesén belül a depozitumok elhelyezkedésétől. Véleményük szerint a veseszövődmény regressziója hosszú távú tocilizumabkezelést igényel, mivel a szöveti turnover lassabb a vesében, mint a gyomornyálkahártyán [8].

IRODALOM

- [1] Szekanecz Z, Surányi P, Tamási L: Rheumatoid arthritis. Sanofi-Aventis kiadás 2006.
- [2] Perfetto F, Moggi-Pignone A, Livi R, et al: Systemic amyloidosis: a challenge for the rheumatologist. *Nat Rev Rheumatol* 2010; 6(7): 417-429.
- [3] Szekanecz Z, Szűcs G: Az emésztőrendszer szisztémás amyloidosisa. *Magy Belorv Arch* 2017; 70: 117-126.
- [4] Bely M, Apathy A: Amyloid A deposition in rheumatoid arthritis: a retrospective clinicopathologic study of 161 autopsy patients. *Amyloid* 2012; 19(4): 212-213.
- [5] Shen C, Sun XG, Liu N, et al: Increased serum amyloid A and its

association with autoantibodies, acute phase reactants and disease activity in patients with rheumatoid arthritis. *Mol Med Rep* 2015; 11(2): 1528-1534.

- [6] Sato H, Sakai T, Sugaya T, et al: Tocilizumab dramatically ameliorated life-threatening diarrhea due to secondary amyloidosis associated with rheumatoid arthritis. *Clin Rheumatol* 2009; 28(9): 1113-1116.
- [7] Gottenberg JE, Merle-Vincent F, Bentaberry F, et al: Anti-tumor necrosis factor alpha therapy in fifteen patients with AA amyloidosis secondary to inflammatory arthritides: a followup report of tolerability and efficacy. *Arthritis Rheum* 2003; 48(7): 2019-2024.
- [8] Matsui M, Okayama S, Tsushima H, et al: Therapeutic Benefits of Tocilizumab Vary in Different Organs of a Patient with AA Amyloidosis. *Case reports in nephrology* 2014; 2014: 823093.

(Dr. Szekanecz Zoltán, Debreceni Egyetem ÁOK, Reumatológiai Tanszék, 4032 Debrecen, Nagyerdei krt. 98. Tel./fax: 52/255-091, e-mail: szekanecz.zoltan@med.unideb.hu)

Immunológiai szótár

fertőző mononucleosis (glandular fever) Az Epstein-Barr-vírus (EBV) által okozott, a B-lymphocytákat célzó fertőző betegség. Láz, torokfájás és nyirokcsomó-megnagyobbodás jellemzi. Jellemzőek a nagy, aktivált T-sejtek (aktivált lymphocyta) a vérben, amelyek a megfertőzött B-sejtekre reaktívak. EBV-antigének elleni antitestek kimutathatók – különösen a tok antigén ellen a korai fázisban és az EBNA (Epstein-Barr-vírus nukleáris antigén) ellen a későbbi fázisban. Xenogén vörösvérsejtek (különösen ló és birka) elleni antitestek szintén jelen vannak és a Paul-Bunnell-féle hemagglutinációs teszttel mutathatók ki.

festékkizárási teszt In vitro teszt sejtek életképességének ellenőrzésére. Az élő sejtek kizárják a membránon át nem hatoló festékeket, mint pl. tripánkék vagy eozin, míg az élettelenek ezeket felvéve festődnek. Kvantitatívan is alkalmazható fluoreszcens festékekkel, amelyeket aztán áramláscitometriával lehet detektálni. Megjegyzés: a festékkizárási teszt nem feltétlenül detektálja az apoptotikus sejteket, amelyeknek membránja az apoptózis kezdeti szakaszában intakt marad.

FITC Fluoreszcein-izotiocianát. Reaktív fluoreszceinszármazék, amely lúgos közegben fehérjékhez kapcsolódik. Fluoreszcinnel jelölt antitestek stb. készítésére használják, immunfluoreszcens módszerekhez.

FK506® Makrolid antibiotikum, a *Streptomyces tsukubaensis* nevű gomba – amelyet a Mt. Fujiyama lejtőiről írtak le először – terméke. Immunszuppresszív hatása hasonló a ciklosporin-A-éhoz, a kalcineurin-foszfatáz gátlásával gátolja a T-sejt-aktiválást és a citokin gének expresszióját a G1-fázis

kezdetén. Az FKBP-hez kötődik, hatását a hatóanyag-fehérje komplexen keresztül fejt ki.

FKBP (FK506®-binding protein) FK506®-kötő fehérje. Számos, egymással rokon intracelluláris FKBP létezik. FK506®-tal való kapcsolódásukat követően a hatóanyag-fehérje komplex kalcineurinhez kötődik és gátolja annak működését a T-sejtekben, s ennek révén immunszuppressziót okoz. Az FKBP-et és a ciklofileket összefoglalva immunofileknek nevezik.

flagellin Fehérje, amely a motilis baktériumok flagellumának fő alkotórésze. Gyakran használják kísérleti antigénként. Monomer formája thymusdependens, míg a polimer flagellin thymusindependens antigén.

flow-citometria Egyedi sejtek méretének és refrakciós indexének folyadéksugárban való mérésére szolgáló módszer. A sejtek lézersugár előtt haladnak el, és a visszavert fényt a folyadéksugár derékszögben álló fényerősítő csövek rendszere gyűjti össze, innen származik a „side scatter” és a „90° scatter” elnevezés. A sejt által visszavert fény arányos a sejt méretével, és a lézersugár irányában mérhető, innen származik a „forward scatter” elnevezés. A sejteket fluoreszcens fehérjével inkubálják – általában valamely sejt felszíni antigén elleni antitesttel –, amelyet nagy energiájú lézerténnyel gerjesztenek és a Stokes-shift szerint kibocsátott fényt gyűjtik. Egyszerre három különböző hullámhosszon végezhető a mérés, ami a sejtek elkülönítését így öt paraméter alapján teszi lehetővé. Az egyes sejtekről gyűjtött fényt analóg elektromos jelekké alakítják át, amelyet komputer dolgoz fel és grafikusán ábrázol „dot plot” vagy hisztogram formájában a képernyőn.

Andrea Pozzo, a perspektíva mestere

DR. KRUTSAY MIKLÓS



1. ábra

Andrea Pozzo önarcképe

Andrea Pozzo S. J. építész, festő és művészeti író 1642-ben, az észak-itáliai Trentóban született (1. ábra). A jezsuiták helybeli iskoláját végezte. Apja, művészi tehetségét felismerve, 17 éves korában festő tanulóknak adta. Trentóban, Comóban, és Milánóban gyakorolta a festészetet. 1661–1662 között a sarutlan karmelita rend noviciusa volt, de 1665-ben Milánóban átlépett a jezsuita rendbe, laikus testvérként. Megtervezte Mondoviban a Xavéri Szt. Ferenc templom belső díszítését és hajójának mennyezetére álkupolát festett (1676–1678). A főoltárt díszletszerűen, falemezekből és vászonból alkotta, de az élethű festés miatt távolról úgy tűnik, mintha az háromdimenziós építmény lenne, márványoszlopokkal és szobrokkal díszítve (2. ábra). Egy rejtett csörlő segítségével a Szt. Ferencet ábrázoló oltárkép felemelhető, utánozva a szent csodás levitációját. (Ez a szerkezet egyedülálló Európában.)

1681-ben rendfőnöke Rómába hívta. Az ottani – az Il Gesù melletti – rendházban Szt. Ignác egykori szobáihoz vezető folyosót illuzionisztikus freskókkal díszítette (1681–1686, 3. ábra). Fő műve a S. Ignazio álkupolája, amelyet 17 m átmérő-



2. ábra

A Xavéri Szt. Ferenc templom főoltára Mondoviban



3. ábra

Folyosó Szt. Ignác szobái előtt



4. ábra
A S. Ignazio álkupolája



5. ábra
Mennyezetfreskó a S. Ignazióban



6. ábra
Kánai menegyző

jű, kifestett vászonra festett (4. ábra) és a hajó mennyezet-freskója, amely a szent megdicsőülését ábrázolja, a kép négy sarkában a négy földrészt allegorikus alakjaival (1691–1694, 5. ábra). A Ss. Trinità dei Monti minimita kolostorának refektóriumát (ebédlő) a kánai menegyző színhelyévé varázsolta a falakat és a mennyezetet borító illuzionisztikus freskókkal (1694, 6. ábra). 1695 és 1699 között az Il Gesù-ban, többek közreműködésével elkészítette Szt. Ignác oltárát, amely ígényt tarthat „a világ legdíszesebb oltára” címre (7. ábra). Az általa festett oltárkép, amelyen Jézus harci zászlót nyújt át Szt. Ignácnak, csörlővel leereszthető, ekkor előtűnik a szent ezüstszobra. A művész 1701-ben megtervezte az újjáépülő ljubljanai érseki székesegyházat.

I. Lipót osztrák császár meghívására 1703-ban Bécsbe költözött, és az ottani „alsó” jezsuita templom (Universitätskirche) átépítésével és belső dekorálásával folytatta működését (1705). Itt is álkupolát festett a hajó mennyezetére. A Liechtenstein hercegek kerti palotájának dísztermében megfestette a „Herkules felvétele az istenek közé” című mennyezet-freskót (1704–1707). Közben megtervezte Dubrovnik (Ragusa) Xavéri Szt. Ferenc templomát. Kétkötetes művészetelméleti könyvet is írt a perspektíváról (1693, 1700), amelyet több nyelvre lefordítottak. A művész 1707-ben, Bécsben halt meg, dysenteriában. A régi professzusházhoz tartozó „felső” jezsuita templom (Kirche am Hof) kriptájában temették el. Sírhelye ma már nem azonosítható.



7. ábra
Szt. Ignác oltára az Il Gesùban

Magyar gyógyfürdő emlékek az Osztrák–Magyar Monarchia korából (felvidéki gyógyfürdők) 2.

JAKÓ JÁNOS

Bártfafürdő és Pöstyénfürdő néhány szép, korabeli gyógyfürdő emlékét lapunk ez évi első számában ismertettem. Jelenlegi írásomban és tervezett folytatásaiban a Felvidék egyéb, kevésbé ismert, szerényebb gyógyfürdőinek gyűjteményemben található emléktárgyait mutatom be. A gyógyfürdők alfabetikus sorrendben követik egymást. Az emléktárgyak bemutatása előtt röviden ismertetem az egyes gyógyfürdőket. A néhány soros leírást gyógyfürdőnként egy-egy jellegzetes öreg képes levelezőlap képével igyekszem szemléletesebbé tenni. Az emléktárgyak képe technikai okok miatt továbbra sem méretarányos.

Csíz-fürdő: A hajdani Gömör vármegye (ma Szlovákia) rimaszécsi járásában, a Rimába torkolló Barca patak mentén, a tengerszint felett 174 méter magasságban található kis fürdő, jódos-brómos-konyhasós vizeivel. „Csíznek három forrása van, melyek közül a Themis- és Neptunforrások kizárólag fürdőkhoz, míg a később felfedezett Hygiea forrás vizét ivókúrákhoz használják ... A fürdő fel van szerelve a modern terápia minden kellékével. Alkalmaznak meleg fürdőket, hidegvíz-kúrákat, ... szénsavas fürdőket, villany és röntgenkezeléseket ... a jódkelést igénylő megbetegedéseknél a csízi víz fürdő- és ivókúra alakjában adagolva kitűnő hatású specifikum. Főleg javallott a görvélykórnaál és annak összes kóralkajainál ... a syphilisnél, annak kései alakjainál ...” – olvas-

ható az egyik korabeli ismertetőben, míg a másikban a javallatok között bélbetegségek, a nyirokmirigyek betegségei, a női ivarszervek izzadmányos folyamatai, férfiak ivarszervi betegségei, izom- és ízületi bántalmak, valamint „idegbajok” és „hüdések” is szerepelnek. A vendégeket panziókban, magánházakban és gyógyszanatóriumokban szállásolták el, külön részlegek voltak a gyermekbetegek részére. A „svájci stílusban épült vendégfogadó 8 lakószobával, étkező-, társalgó helyiségekkel” rendelkezett, a „vendégek szórakoztatására szolgál a térszene, tombola-játékok, billiard, tekepálya ...” A fürdőorvosi feladatokat az 1890-es évek végén dr. Pazár Andor látta el. A fürdő egyik szerényebb, de jellegzetes épülethozportját megörökítő, 1901-ben feladott „Üdvözlét Csíz-fürdőből!” feliratú képes levelezőlap látható az 1. ábrán. „Egészen csinos kis fürdő és meglehetősen sok vendég van.” – összegzi véleményét a képeslap írója.

A 2. ábrán egy színes zománcképes, 11 cm magas lapos ivópoharat mutatok be, amit egy fás, bokros környezetben, kisebb épületek között álló egyemeletes, körerkélyes épület, az „igazgatói lak” képe díszít. Az épület alatt, fehér alapon, fekete betűs „CSÍZ-FÜRDŐ” felirat olvasható.

Feketehegy-fürdő: Az egykori Szepes vármegye (ma Szlovákia) iglói járásában lévő, Merényhez tartozó kis fürdő 632 méternyi magasságban létesült. Egy 1900-as évek ele-



1. ábra
„Üdvözlét Csíz-fürdőből!”



2. ábra
Színes zománcképes lapos ivópohár („CSIZ-FÜRDŐ”)

jén megjelent ismertető szerint „Jelenleg nyolcz épület áll itten, mindenikben egy férfi- és egy nőosztályból álló fürdőhelyiség van, ahol az azon épületben lakók a hidegvízgyógymódot használják. A lakóházak közül öt egymással folyosók által szorosan összefügg. A lakóépületekben mindössze 175 szoba áll a vendégek rendelkezésére.” Feketehegy egyike a legrégebbi hidegvíz-gyógyintézeteknek, vízellátását bővizű hegyi forrásainak 8–14 °C hőmérsékletű vize biztosította. A gyógyfürdőben „az összes physikalisk-diaetikus gyógyeszközök alkalmaztatnak”, a gyógyjavallatok között „légzési szervek, az emésztő szervek bajai, idült női bajok, idegbetegségek, konstitutionális bajok és vérkeringési zavarok” egyaránt szerepelnek. A fürdőidény május 15-től október 1-ig tartott, egy 1911-es ismertetőből tudjuk, hogy a „kezelőorvos 19 év óta Dr. Bartsch Gusztáv” volt. A 3. ábrán bemutatott „FEKETEHEGY FÜRDŐ” feliratú 100 éves képes levelezőlap a gyógyfürdő központját örökíti meg, háttérben a kápolnával.

Egy mellényzsebben is könnyen elférő, aranyozott pere-mű, 8 cm magas lapos ivópohár képe látható a 4. ábrán. A



4. ábra
Színes zománc virágmintás lapos kis ivópohár („Feketehegyi-Emlék”)

színes zománc virágminta közepén átlós irányban futó „Feketehegyi-Emlék” felirat aranyozott betűkkel jelenik meg.

Felsőzúgó-fürdő: Ugyancsak az egykori Szepes vármegyében, az ólublói járásban, fenyvesektől körülvéve, 617 méter magasságban létesült kis gyógyfürdő, 100 vendégszobával. Erős szénsavas és kénes vasas forrásai folytán már a XVI. században híres volt, fénykorát a XVI. és XVII. században élte, amikor Lengyelországhoz tartozott. Egy már említett, 1911-es ismertetőben az alábbiak olvashatók: „gyógyvizeit úgy ivógyógymódra, mint fürdők alakjában külsőleg alkalmazva a legkülönbözőbb bajok ellen ajánlhatjuk. Javalhatók csúsz és köszvény eseteiben, az emésztő szervek ... hurutjainál, lobo-sodások és női bajok után visszamaradt izzadmányoknál, izületlobok után visszamaradt merevedéseknél, ... görvélykór-nál és bőrbetegségeknél.” A fürdőidény május 1-től szeptember 1-ig tartott.

A fürdőház földszintes épületét és az előtte lévő kis parkot, valamint szökőkutat egy 1909-ben Ungvárra küldött „Felsőzúgófürdő. Fürdőház.” feliratú képes levelezőlapra láthat-



3. ábra
„FEKETEHEGY FÜRDŐ”



5. ábra
„Felsőzúgófürdő. Fürdőház.”

juk (5. ábra). „Napjaink kellemesen telnek az isteni fenyvesek alatt.” – adja hírül feladója.



6. ábra
Porcelán bögre
a Mária-nyaraló képével

A 6. ábrán bemutatott, közepén kissé karcsúsított, 9,3 cm magas porcelán bögre a rajta látható „FELSŐZÚGÓFÜRDŐ/MÁRIANYARALÓ.” felirat szerint a gyógyfürdő egyik jellegzetes, svájci fürdő építészeti stílusú (favázás, téglából épült) nyaralójának emlékét őrzi.

Iglófürdő: Szintén az egykori Szepes vármegyében, Iglóhoz közel található kis fürdőhely 580 méter magasságban, fenyvesekkel borított magas hegyekkel körülvéve. Százhatvan kényelmes szoba várta a gyógyulni vágyókat. Az egész fürdőtelep „villamos” világítással, vízvezetékkel és csatornahálózattal volt felszerelve. „A sűrű fenyves erdőkben szép sétautak visznek a forrásokhoz, mint a Lenke, Vilma, Király, Bianka, Ilonka s ásványvízforrásokhoz ...” Gyógyeszközei közül hidegvíz-gyógyintézete, fenyő-, sós-, láp-, szénsavas-, fény- és légfürdői emelhetők ki. „Iglófürdő gyógyfürdő elsőrendű javaslattal bír az idegesség (neurasthenia) minden



7. ábra
„Iglófürdő – Millenium”

alakjánál. Továbbá a légutak mindennemű hurutos bántalmainál, vérszegénységnél, Basedow-kórnál. Fürdőházaiban a víz meleggőzzel van temperálva, ezért hőmérséklete állandó hőfokon tartható.” A fürdőidény május 25-től szeptember 30-ig tartott. A fürdő orvosa a múlt század elején dr. Groó Béla volt. A 7. ábrán bemutatott „Iglófüred – Millenium” feliratú, csaknem 100 éves képes levelezőlapon a Millenium szálló jellegzetes, kétemeletes, tornyos épülete figyelhető meg, a szálloda előtti kis parkban egy elegáns öltözetű úr áll.



8. ábra
Sötétvörös üveg pohár
(„Iglófüred”)

A 8. ábrán egy aranyozással gazdagon díszített, 10 cm magas sötétvörös üveg pohár látható „Iglófüred” felirattal. Az aranyszínű, nagyméretű betűk tapintással is jól érzékelhetően emelkednek elő a pohár külső felszínéről.

Korytnicza-fürdő: A hajdani Liptó vármegye (ma Szlovákia) rózsahegyi járásában, fenyves erdők közepette, 847 méter magasságban feküdt. Legnevezetesebb forrásai a Béla-, Zsófia-, Ferencz József- és az Ilka-források voltak, földes-savas savanyú vizük vas-bikarbonátot és keserűsót is tartalmazott. A park közepén lévő Béla-forrás és a Zsófia-forrás föl-

ivócsarnokot építettek, a Béla-forrás körül fedett sétálóhelyet alakítottak ki. Távolabb volt a Ferenc József-forrás. E három forrás vizét használták leginkább az „ivógyógymódhoz”, gyomor- és bélhurut, máj- és lépdaganatok, epekövesség, sárgaság, aranyeres bántalmak esetén alkalmazva jó eredménnyel. Korytnicát elsősorban a „gyomor- és bélbajosok” fürdőhelyeként tartották számon, de az ismertető azt is hangsúlyozták, hogy a „Korytnicán való tartózkodás jó eredményt szül leginkább oly embereknek, a kiknek hivatása hozza magával, hogy sokat ülnek, keveset mozognak és e mellett szellemi munkával sokat foglalkoznak”. A Béla-forrás közelében épült fürdőházban 28 fürdőszoba volt 36 káddal, nagy tükörfürdővel, ugyanitt „úgy a férfiak, valamint a nők részére két teljesen modern felszereléssel ellátott hidegvíz-gyógyintézet áll rendelkezésre ... Úgyszintén az új fürdőházban nyert elhelyezést ... a meleg fürdőintézet, ahol szénsavas-, fenyő-, szikes- és ásványvízfürdők kaphatók.” Szállodáiban, fogadóiban és nyaralóiban közel 400 szoba állt a fürdővendégek rendelkezésére, élelmezésükről három vendéglő gondoskodott. „A vendégek szórakoztatására szolgál a csinos park, térszene, olvasó-, zongora-, társalgótermek, fedett tekepálya, táncmulatságok, tombolajátékok, csolnakázás, halászat, az erdei sétautak és kirándulások ...” A „fürdőszaisan május 15-től szeptember végéig” tartott, a fürdő orvosa az 1890-es évek végén dr. Ormay József volt. A Zsófia-forrás fölé emelt ivócsarnokot ábrázolja a „Zsófia-forrás. Korytnica.” felirattal ellátott képes levelezőlapon, amit a Hungária szálló egyik vendége 1916-ban küldött Ungvárra (9. ábra). „Itt vagyunk s várjuk a gyógyulást. Szép, vadregényes hely, gyönyörű fenyvesek, balzsamos levegő – de semmi kultúra.” – adja hírül barátjának ... (9. ábra).

Egy ma már ritkán előforduló gyógyfürdő emléket mutat be a 10. ábrán. A rendkívül vékony (alig 1 mm-es) falú, 5 cm magas kis üveg pohár feltehetően pálinkáspohár lehe-



9. ábra
„Zsófia-forrás. Korytnica.”



10. ábra
Aranyozott díszítésű
pálinkáspohár („Korytnicza”)

tett. Pereme és a közepe fölött körbefutó, előemelkedő fehér virágokkal díszített sáv aranyozott, miként az alsó harmadban olvasható, ferdén elhelyezett „Korytnicza” felirat is.

Rámküred: Kicsiny fürdő volt a hajdani Abaúj-Torna vármegye (ma Szlovákia) füzéri járásában, Kassától északkeletre, Herlány község szomszédságában, 392 méter tengerszint feletti magasságban. A fürdő épületeit (a svájci lakot, fogadóit, fürdőházait) az Andrássy-forrás látta el „kitűnő édesvízzel”. Legfontosabb forrása és egyben Rámküred legfőbb látványossága a „Gejzir”. Több évig tartó fúrás után végül 1874-ben a víz 404 méter mélységből, az izlandi gejzirekhez hasonlatosan tört elő. Azoktól eltérően azonban „a ható ágens” nem túlhevített vízgőz, hanem szén-sav volt. „E tünemény, mely eleinte 8–10 órai időközökben ismétlődött, most már csak 20–23 óránként következik be 10–14 percnyi időtartalommal. Ilyenkor a fürdőpark közepe táján nyolcszögletű gránittartályból kiemelkedő ... 25 cm átmérőjű vascsőből a víz 60–80 cm vastag hófehér vízoszlopban tör az ég felé, rendszerint 18–20, sőt 30 méter magasságra is ... A „Gejzir” által szökésenként kilökött kb. 280–350 hl gyógyvíz a medencékbe összegyűjtve s megfelelő hőfokra felmelegítve használható a fürdőházban kádfürdők készítésére ...” A rámküredi „erdei-forrás dús vastartalmú, sós, savanyú ízű, bővízű gyógyforrás, amelynek vizét főleg sápkórosak és vérszegények használják...”, de „heveny és idült gyomorhurutnál, a gyomornak ideges alapon álló bántalmainál” is eredményesen alkalmazták, emellett kénes tartalma folytán „csúzos és köszvényes bántalmaknál” is hatékony volt. „Lakások, ellátás olcsó. A fürdőközönség szórakoztatásáról gondoskodva van.” – olvasható a korabeli ismertetőben. Az 1900-as évek elején dr. Guth Menyhért volt a fürdőorvos. A „Magyar Gejzir. Üdvözlét Rámküredről.” feliratú képes levelezőlapot 1903-ban adták fel, „Európa legszebb és legnagyobb természetes időnkénti szökő kutja.” tudósítással. A fürdőpark közepén látható „Gejzir” magasba törő vízoszlopát a kút körül álló nagyszámú gyermek és felnőtt csodálja (11. ábra).

Egy alig észrevehetően sokszögletű lapos, vastag (3 mm-



11. ábra
„Magyar Gejzir. Üdvözlét Rámküredről.”



12. ábra
Vastag falú lapos ivópohár
(„Rámküred”)

es) falú ivópohár látható a 12. ábrán. A ferdén elhelyezkedő, köszörült betűs „Rámküred” felirat a szerény küllemű, egyszerű ivópohár felső részén található.

Csíz-fürdő (Cíz-Kúpele) és Korytnicza-fürdő (Korytnica kúpele) napjainkban is látogatott fürdőhely, Ránkfűred (Herlany) a ma is működő, bár már csak ritkábban feltörő gejzír miatt kedvelt üdülő- és kirándulóhely. Iglófürednek csupán a neve (Nová Ves Kúpele) található meg a szlovákiai útikönyvben, Feketehegy-fürdőnek és Felsőzúgó-fürdőnek még a neve sem.

Köszönetnyilvánítás: Az emléktárgyak fényképeinek az elkészítését Tátrai Gábornak köszönhetem, a képeslapok fényképeinek elkészítéséért a nyíregyházi Kállay Rudolf Orvostudományi Szakkönyvtár munkatársainak tartozom köszönettel.

A dolgozat összeállítása során használt fontosabb forrásmunkák:

Boleman István: Magyar gyógyfürdők és ásványvizek. A Magyar Szent Korona Országai. Balneológiai Egyesületének kiadványa, Budapest, 1892.

Erdős József: Magyar fürdő-kalauz. Hatodik kiadás. Engländer és Társa Könyvnyomtató Műhelye, Tata, 1911.

Nagy Zoltán: A Felvidék fürdőinek lexikona. KT Könyv- és Lapkiadó, Révkomárom, 2004.

Papp Samu, Hankó Vilmos (szerk.): A Magyar Birodalom ásványvizei és fürdőhelyei. A Magyar Balneológiai Egyesület Kiadványa, Budapest, 1907.

Szombathy Viktor: Szlovákiai utazások (Panoráma „mini” útikönyvek), második, javított kiadás. Panoráma, Budapest, 1971.

Immunológiai szótár

fluoreszcein Intenzív zöld fluoreszcenciával rendelkező sárga festék. Reaktív származékait fehérjék jelölésére használják immunfluoreszcenciás mérések során.

fluoreszceinnel jelölt antitest Antitest, amelyhez kovalensen fluoreszceint kötöttek, rendszerint izotiocianát (lásd FITC) vagy izocianát formájában. Immunfluoreszcenciás mérésekben használják.

fluoreszcenciával aktivált sejtszorter (FACS) Flow (vagy áramlász) citométer, amely arra programozható, hogy egy adott keverékből a sejtek meghatározott mérete, refraktív indexe, valamint fluoreszcens jelölése (általában valamely sejtfelszíni antigénre specifikus, konjugált antitest) alapján, töltésselterítés segítségével egy bizonyos sejtpopulációt szegregáljon. Szintén elterjedten használt módszer sejtpopulációk fenotípusának meghatározására, valamint CD4+, CD8+ T-sejtek, B-sejtek, monocyták, NK-sejtek stb. arányának meghatározására monoklonális antitesttel való jelölést követően, illetve ahol ez lehetséges, kettős jelöléses technika alkalmazásával.

G-CSF (granulocyte colony stimulating factor; granulocytakoloniasztimuláló faktor) Főként a mononukleáris phagocyták által termelt citokin, pl. IFN γ -val, TNF α -val vagy lipopoliszachariddal való stimulálást követően keletkezik. Legfőbb hatását a csontvelőben a neutrofil granulocyták prekurzoraira fejt ki, proliferációt indukálva és differenciálódásra serkentve ezeket a sejteket. Hatása időben a GM-CSF-ét követi, annál azonban specifikusabb. Az IL-6-tal szekvenciahomológia figyelhető meg.

G-CSFR (granulocyte colony stimulating factor receptor; granulocytakoloniasztimuláló faktor receptor) I. típusú transzmembrán fehérje, amely egy immunglobulin doménnel, egy citokinreceptor doménnel és négy fibronektinszerű doménnel rendelkezik. Két típusát azonosították, amelyek citoplazmatikus régiójukban különböznek. Neutrofil granulocytákon és a csontvelőben a neutrofil granulocyták prekurzorain fordul elő.

G-proteinek (GTP-kötő proteinek) Számos sejtműködést szabályoznak az inaktív, GDP-kötött formából az aktív, GTP-kötött formába való konformációváltozással. Két osztályuk van, a trimer és a monomer G-proteinek. A trimer proteinek α -, β - és γ -alegységből állnak és olyan enzimeket kapcsolnak receptorokhoz, amelyek másodlagos messengerek létrehozásában játszanak szerepet. A ligandnak a receptorhoz való kapcsolódásakor a G-protein α -alegysége GTP-t köt meg, s ezáltal képessé válik olyan enzimek aktiválására, mint pl. az adenilát-cikláz, amely ciklikus ATP-t hoz létre, vagy a foszfolipáz-C, amely inozitol-foszfátokat és diacil-glicerolt hozván létre Ca^{2+} -t mobilizál és aktiválja a proteinkináz-C-t. Ezek az események az immunsejtek számos funkcióját szabályozzák. A trimer G-proteineket közvetlenül aktiválják a rodopszinsupercsalád receptorai. A monomer G-proteineknek sok funkciójuk van. Egyik csoportjuk, a Ras-fehérjecsald részét vesz a jelnek a proteinkinázokról való átvitelében, s ezáltal – egyebek között – valószínűleg szabályozza a lymphocytaaktivációt és a sejt motilitását.

DROP – Debrecen – Opera – Bellini

Nagy öröm volt ebben az évben is meghívottnak lenni a DROP-ra. Gondoltam egyet és megvizslattam a Debreceni Csokonai Színház műsorát, hátha érdemes lenne a megérkezés estéjén belátogatni a teátrumba. Huh, micsoda meglepetés, március 21-én szerdán operaelőadás, még hozzá Bellini: Norma volt műsoron. Sikerült a még néhány szabad jegyből elektronikus úton kettőt megszerezni és így biztosítva volt feleségemmel a látogatásunk.

A debreceni színházat 1865-ben építették. Nyilván jó néhány felújítása lehetett már, de most végelgyengülésben szenved a belső terek, bútorzatok állapotát tekintve. De hallani a küszöbön álló nagy felújításról, ami alaposan rá is fér az épületre. Az ismert tétel beigazolódott, egy kulturális élményt elsődlegesen nem a külső körülmények határoznak meg. Az épület lerobbant állaga ellenére meghatározó dalszínházi élményben volt részünk.

Magam már sokszor hallottam Vincenzo Bellini operáiról, a Norma mellett leginkább az Alvajárókról és a Puritánokról, de még soha nem volt módom egyet sem megtekinteni, meghallgatni. Igaz, a Szicíliában 1801-ben született szerző műveit ritkán játsszák Magyarországon. A Norma – annyi más operához hasonlóan – a bemutatón, a milánói Scalában, 1831-ben, finoman kifejezve, nem aratott sikert. De aztán hamarosan beindult a karrierje, és világszerte az egyik legszebb bel canto operának tartják. Sajnos az igen fiatalon, 1835-ben elhunyt Bellininek ebből nem sok öröme származhatott. Egyébként a megrendítő korai halál gyászünnepeének vezetője Párizsban Rossini volt. A Normát Pesten már 1834-ben bemutatták, és később Déryné is alakította a címszerepet.

Hazánkban nevezetes zenei esemény volt, amikor a nagynevű karmester és igazgató, Vaszy Viktor 1965-ben Szegeden felújította a Normát, amely 12 alkalommal került színre.

Mindezen klasszikus értékek mellett, mint amatőr ítéző úgy gondolom, a debreceni előadást a francia vendégrendező és csapata tette igazán emlékezetessé. A zenetudomány szakot végzett francia Nadine Duffaut ötödik rendezése ez a vidéki városban, ami önmagában is nagy különlegesség. Minden magyar ember nagy örömmel könyvelheti el idevágó nyilatkozatát. „Pedig minden egyes alkalommal úgy megyek haza, hogy ez volt az utolsó, mégis mindig visszajövök. Azért, mert olyan emberi minőséggel és munkával találkozom itt, amit egyre ritkábban látok Franciaországban, ahol már szinte hivatalnokként viselkednek a színház dolgozói. Itt még olyan emberek dolgoznak, akiknek van kedve valami jót csinálni, sokszor munkaidőtől és büdzsétől függetlenül.” Ami magát a Norma színre vitelét illeti: korunk divatjának megfelelően jelennek meg a modern elemek, de kellő visszafogottsággal, és a vetítések, a fénytechnika alkalmazása csak segít a cselekmény kibontakozásában. Figyelemre méltó a főszereplők és a kar remekül szinkronizált mozgása.



Van még egy, az előadással kapcsolatos, a medicina területét érintő érdekesség is. Erről a címszerepet bravúrosan éneklő Kolonits Klára művésznővel készített hosszú interjúban lehet olvasni. Az énekesnő 2006-tól négy éven át asztmás jellegű betegséggel bajlódott, ami – el lehet képzelni mekkora – karrierkérdés egy énekesnél. De gyógyulása után – az interjúalany nyilatkozata szerint – „föltűnt, hogy változott a hangom karaktere és a minősége is, még hozzá pozitív irányba”. A bajból, betegségből haszon származott.

Részletes zenei értékelés nélkül, a Norma operában csodálatos a nem is egyszer sorra kerülő duett – két női énekes-sel. A partner Balga Gabriella, szintén a Magyar Állami Operaház énekes.

Minden jó, ha a vége jó, de ez számunkra nem így volt. Feltűnően hűvös volt a közönség. Olvastam már, hogy ezt zenekritikus is fölírta a helyi közönségnek, a Norma bemutatója ugyan kiváltotta a vastapsot. Igaz, hogy a „Csokonaiba” csak 540 néző fér be, de azért amikor egy operaelőadás végeztével az Erkel Színház megtöltött több mint 1600 néző állva tapsol és tombol – az igazán ünnepivé tud tenni egy előadást.

Kérdés, hogy a legközelebbi DROP megelőző estéjén mi kerül színre az addigra már biztosan szépen fölújított debreceni színházban.

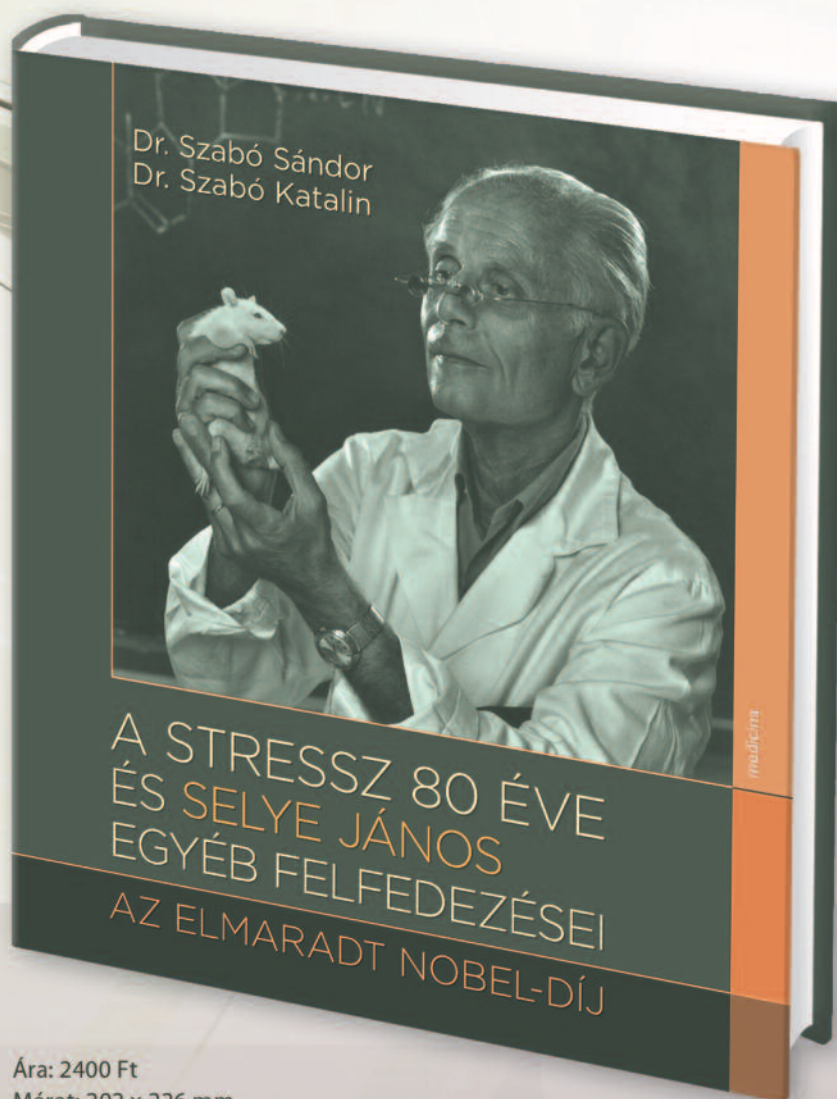
Gömör Béla

Kongresszusi naptár

Dátum	Rendezvény	Helyszín	Szervező	Információ
2018				
szepetember 21.	Rehabilitáció gyulladásos reumatológiai betegségekben	Harkány	Prof. Dr. Sütő Gábor, Dr. Mándó Zsuzsanna	suto.gabor@pte.hu
szepetember 21-22.	MRE Észak-Kelet Magyarországi Szekció továbbképző konferencia: környezeti tényezők	Eger	Dr. Nagy Katalin	nagykatalindr@gmail.com
október 1-3.	EULAR Postgraduate Course	Budapest (Hévia)	EULAR	www.eular.org
október 4-7.	MRE 90. éves jubileumi vándorgyűlése	Budapest (Hévia)	MRE	www.mre.hu www.congress-service.hu
október 12.	Autoimmun betegségek	Hévíz	Dr. Mándó Zsuzsanna	zsuzsanna.mando@spaheviz.hu
október 17-19.	MIT kongresszus	Bükkfürdő	MIT	www.mit.hu
október 21-24.	ACR kongresszus	Chicago	ACR	www.rheumatology.org
október 27.-november 2.	HMAA (Amerikai-Magyar Orvosszövetség) éves kongresszusa	Sarasota, FL (USA)	HMAA	www.hmaa.org
november 6-9.	Szakkvizsga-előkészítő és immunológia alapképző tanfolyam	Szeged	Dr. Kovács László, Prof. Dr. Czirájk László	kovacs.laszlo@med.u-szeged.hu
november 23-25.	Magyar Balneológiai Egyesület nagygyűlése	Hajdúszoboszló	MBE, EQ Congress	www.balneologia.hu, www.eqcongress.hu
december 6-8.	CECR (Central European Congress of Rheumatology)	Zágráb	Prof. Branimir Anic, MRE	titkarsag@mre.hu
2019				
február 7-9.	BIF6 (Budapesti Immunológiai Fórum)	Budapest	Prof. Dr. Géher Pál, Dr. Nagy György	www.congress-service.hu
február 21-23.	Kötelező szinttartó tanfolyam (reumatológia)	Debrecen	Prof. Dr. Szekanez Zoltán	reuma.titkarsag@med.unideb.hu
március 14-16.	5 th CORA (Controversies in rheumatology and autoimmunity)	Firenze	Kenes	cora.kenes.com
2020				
április	Kötelező szinttartó tanfolyam (reumatológia) (cikluszáró)	Budapest	Prof. Dr. Géher Pál	reuma.tanszek@irgalmas.hu
május 18-24.	International Congress on Autoimmunity	Athén	Kenes	autoim.kenes.com

A MEDICINA KÖNYVKIADÓ *ajánlata*

Nyolcvanéves a stressztudomány, ennek történetét, a tudománytörténet emblematikus állomásait akarják a könyvben a szerzők bemutatni, külön kiemelve a magyar származású Selye János úttörő szerepét. A kötet végighalad Selye állatkísérleteken alapuló kutatásaitól és közleményeitől a modern stressztudományokig, ami a sejtből a társadalomtudományokig, például a munkahelyi stresszig terjed. A történelmi visszatekintésekre oly jellemző illusztrációk, fényképek, dokumentumok egészítik ki a reprezentatív kötetet.



Ára: 2400 Ft
Méret: 202 x 226 mm
Terjedelem: 116 oldal

Keresse könyveinket a honlapunkon www.medicina-kiado.hu
valamint **márkaboltjainkban**

1091 **Budapest**, Üllői út 91/A. tel.: 36(1)215 3786, 36(1)215 9618
1088 **Budapest**, Baross u. 21. tel.: 36(1)317 0931
4032 **Debrecen**, Nagyerdei krt. 98. tel.: 36(52)423 855
7624 **Pécs**, Szigeti u. 12. tel.: 36(72)536 001/31720
6720 **Szeged**, Tisza L. krt. 48. tel.: 36(62)420 418



Vasculitis Akadémia



Nagyér-vasculitisek

Interdiszciplináris online képzés

Ne szalassza el a kreditpontszerzés lehetőségét!

A 25 darab tesztkérdés 75%-ának helyes megoldásával 8 kreditpont megszerzésére nyílik lehetősége.

Szeretettel várjuk online továbbképzésünkön és hasznos időtöltést kívánunk!

Prof. dr. Czirják László (PTE) : Nagyér-vasculitisek jelentősége: Bevezetés, klasszifikáció

Prof. dr. Bély Miklós (Budai Irgalmasrendi Kórház): Nagyér-vasculitisek patológiája, a mintavétel

Dr. Kovács Tibor PhD, med. habil (SE): Képző eljárások nagyér-vasculitisben, neurológiai megközelítés

Prof. dr. Szűcs Gabriella (DEÁOK): A nagyér-vasculitisek tünettana, diagnosztikája, differenciáldiagnózis

Prof. dr. Kiss Emese (SE, ORFI): A nagyér-vasculitisek terápiája, esettanulmányok



Roche (Magyarország) Kft.
2040, Budapest, Edison u.1.
Telefon: 36 23 446 800
Fax: 36 23 446 860
www.roche.hu

<http://anca-nagyervascultisek.olo.hu/>