

X. ÉVFOLYAM 4. SZÁM 2018. DECEMBER

IMMUNOLÓGIAI SZEMLE

NEGYEDÉVENTE MEGJELENŐ
ORVOSTUDOMÁNYI FOLYÓIRAT

IMMUNOLOGY QUARTERLY

ALAPÍTVÁ 2009-BEN

MEDICINA KÖNYVKIADÓ

WWW.MEDICINA-KIADO.HU

Pompe-kór

Egérmodellek rheumatoid arthritisben

Állásfoglalás: fogamzóképes korú
RA-s nők biológiai terápiája

Kongresszusi beszámolók

Kultúrkör

Könyvmoly

Immunológiai szótár

Kongresszusi naptár

ISSN 2061-0203



Vasculitis Akadémia



Nagyér-vasculitisek

Interdiszciplináris online képzés

Ne szalassza el a kreditpontoszerzés 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, Budaörs, Edison u.1.
Telefon: 36 23 446 800
Fax: 36 23 446 860
www.roche.hu

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

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

Borítóterv, tipográfia: **BEDE TAMÁSNÉ**

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**

Felölös vezető: **VÉRTEs GÁBOR** ügyvezető igazgató

Tartalom

KÖSZÖNTŐ / INTRODUCTION 3

Szekanecz Zoltán

ÖSSZEFOGLALÓ REFERÁTUMOK / REVIEW ARTICLES

Egy kezelhető izombetegség: Pompe-kór / Pompe disease: the treatable myopathy 5

Grosz Zoltán

Egérmodellek rheumatoid arthritisben / Mice models of rheumatoid arthritis 11

Királyhidi Panna, Marton Nikolett, Baricza Eszter, Molnár Eszter, Badari Noémi, Lupsa Nikolett, Buzás Edit, Nagy György

AJÁNLÁS / RECOMMENDATION

A Magyar Reproductív Immunológiai Társaság állásfoglalása fogamzóképes korú rheumatoid arthritises nők biológiai terápiájával kapcsolatban / Hungarian Association of Reproductive Immunology recommendation regarding biological therapy of rheumatoid arthritis women of childbearing age 16

Kiss Emese Virág, Fülöp Vilmos, Béres László, Pállinger Éva, Szekeres-Barthó Júlia

BESZÁMOLÓ

EULAR kongresszus, Amsterdam, 2018. június 13–16. / EULAR Congress, Amsterdam, 13–16 June, 2018 19

Bodnár Nóra, Bodoki Levente, Domján Andrea, Gulyás Katalin, Kardos Zsófia, Pethő Zsófia, Szamosi Szilvia, Szántó Sándor, Szűcs Gabriella, Végh Edit, Szekanecz Zoltán

A Magyar Reumatológusok Egyesülete jubileumi vándorgyűlése / 90th Anniversary Congress of the Hungarian Association of Rheumatologists 27

Szekanecz Zoltán

KULTÚRKÖR / CULTURAL CORNER

Meghalt a pápa / The Pope died 29

Krutsay Miklós

Magyar gyógyfürdő emlékek az Osztrák-Magyar Monarchia korából (felvidéki gyógyfürdők) 3. / Hungarian spa memories from the age of Austro-Hungarian Monarchy (highland spas) 3. 32

Jakó János

Az én nagymamám / My grandmother 39

Mónok Gabriella

Tudta-e? / Did you know? 18

Gömör Béla

KÖNYVMOLY / BOOKWORM

hu.moralítások. Lévai Ádám karikatúrái / Cartoons by Adam Levai 40

Gömör Béla

Edith Eva Eger: A döntés / Edith Eva Eger: The choice 42

Szűcs Gabriella

NEKROLÓG / OBITUARY

Zehar Margit (1957–2018) / Margit Zehar (1957–2018) 43

Szekanecz Zoltán

KONGRESSZUSI NAPTÁR / CONGRESS CALENDAR 44

IMMUNOLÓGIAI SZÓTÁR / IMMUNOLOGICAL DICTIONARY 10, 31, 38, 42

Tisztelt Kolléganők és Kollégák!



Ádvent idején már mindenki a közelgő karácsonyt várja. Lassan ez az esztendő is tovakúszik. Ismét jól elfáradtunk a sikerekben és küzdelmekben egyaránt bővelkedő évben. Reményeink szerint az idén különösen sok pihenőnapot tartogató ünnepek alatt talán több idejük lesz szemezgetni, a „cukor, dió, mogyoró” mellett, az immunológia újdonságaiból.

Ami a jelen lapszámot illeti, egyre nagyobb figyelem fordul, főleg a ma már hatékony, új gyógyszereknek köszönhetően, az örökletes anyagcsere-betegségek felé. Ezért egy három közleményből álló sorozatban tervezzük bemutatni a részben mozgásszervi vonatkozású, Pompe-, Gaucher- és Fabry-kórt. Ebben a számban Grosz Zoltán (Budapest) foglalja össze a Pompe-betegséggel kapcsolatos főbb ismereteket. Királyhidi Panna és munkatársai (Budapest) az arthritisek állapotmodelljeit foglalták össze. Ez azért is fontos, mert a gyógyszerfejlesztések során a szereket, mielőtt emberen próbálnák

ki őket, az adott betegség állatmodelljében szükséges tanulmányozni. Manapság a krónikus betegségek kapcsán igen fontossá vált a nemzőképesség és a terhesség kérdése. Az arthritises betegek is szeretnének gyermeket, ezért fontos a Magyar Reproductív Immunológiai Társaság, jelesül Kiss Emese elnök és munkatársai által jegyzett kvázi szakmai ajánlás. Két kongresszusról (az amszterdami EULAR-ról és a Magyar Reumatológusok Egyesülete jubileumi, 90. éves vándorgyűléséről) számolunk be. A Kultúrkört, ahogy megszokhatták, Krutsay Miklós (Ajka) és Jakó János (Nyíregyháza) veretes írásai, Mónok Gabriella (Budapest) versei és Gömör Béla (Budapest) Tudta-e? sziporkái színesítik. És újdonságként elindítjuk a Könyvmoly rovatot, amelyben Szűcs Gabriella (Debrecen) és Gömör Béla (Budapest) ajánlja egy-egy kedves olvasmányát. Végül, megdöbbenten búcsúzunk fiatalon elhunyt kollégánktól, Zeher Margittól.

Magam és a szerkesztőség minden tagja nevében minden kedves olvasónknak és szeretteiknek áldott, meghitt, békés karácsonyt és boldog új esztendőt kívánok!

Dr. Szekanecz Zoltán
főszerkesztő

**Áldott karácsonyi ünnepeket és békés, boldog új esztendőt
kíván az Immunológiai Szemle szerkesztősége**



POMPE



AZ ISMERETLEN EREDETŰ MYOPATHIA ÉS/VAGY AZ EMELKEDETT CK SZINT HÁTTÉRÉBEN POMPE-KÓR IS ÁLLHAT¹

- Korai diagnózis
- Megfelelő időben kezdett terápia
- Eredményes kezelés lehetősége²

RÖVIDÍTETT ALKALMAZÁSI ELŐÍRÁS

A GYÓGYSZER NEVE Myozyme 50 mg por oldatos infúzióhoz való koncentrátumhoz; 50 mg alfa-1-glikozidáz injekciós üvegenként. Farmakoterápiás csoport: Tápcsatorna és anyagcsere egyéb gyógyszerei, enzimek. ATC kód: A16AB07 **TERÁPIÁS JAVALLATOK** A Myozyme alkalmazása – megerősített diagnózist követően – Pompe-kórban (savas α -glükozidázhiányban) szenvedő betegek hosszan tartó enzimpótló kezelésére javallt. A Myozyme felnőttek és gyermekek számára javallott, minden életkorban. **ADAGOLÁS ÉS ALKALMAZÁS** Ajánlott adag 20 mg/ttkg, 2 hetente egyszer beadva. Vese- és májkárosodásban, időseknel és gyermekeknel nincs egyéb adagolási rend. I.v. infúzióként kell alkalmazni. **KLINIKAI JELLEMZŐK • Ellenjavallatok** A készítmény hatóanyagával vagy bármely segédanyagával szembeni életveszélyes túlérzékenység (anafilaxiás reakció), amikor a kezelés újraindítása sikertelen volt. **Figyelmeztetések** Túlérzékenység/anafilaxiás reakciók az infúzióval beadása során vagy általában az azt követő 2 órán belül bármikor kialakulhatnak súlyos és életveszélyes anafilaxiás reakciók, anafilaxiás shock csecsemőkori kialakult, illetve késői megjelenésű betegségben is. Immunmediált reakciók: beszámoltak bőrreakciókról (beleértve a kifejeződő és necrotizáló bőralesiókat is), nephrosz szindrómáról. Az alapbetegség légzőizmokra gyakorolt progresszív hatásai miatt fennáll a súlyos légúti fertőzések kockázata is, amelyet az immunszuppresszív szerekekkel történő kezelés tovább növelhet. **Gyógyszerköcsönhatások** Gyógyszerköcsönhatás vizsgálatokat nem végeztek. **• Termékenység, terhesség és szoptatás** Terhesség alatt csak akkor adható, ha erre egyértelműen szükség van. A szoptatást ajánlatos abbahagyni a kezelés alatt. **• Mellékhatások** Csecsemőkori kialakult forma: tachycardia, kipirulás, tachypnoe, köhögés, hányás, urticaria, kiütés, láz, csökkent oxigénszaturáció, izgatottság, remegés, cyanosis, hypertonia, sápadtság, öklendezés, hányinger, erythema, maculo-papularis kiütés, macularis kiütés, papularis kiütés, pruritus, ingerlékenység, hidegrázás, pulzusszám-emelkedés, vérnyomás-emelkedés, testhőmérséklet-emelkedés. **Késői megjelenésű forma:** túlérzékenység, szédülés, paraesthesia, fejfájás, kipirulás, szorító érzés a torokban, hasmenés, hányás, hányinger, urticaria, papularis kiütés, pruritus, hyperhidrosis, izomgörcs, izomrángás, myalgia, láz, mellkasi diszkomfort, perifériás oedema, helyi duzzanat, fáradtság, forróságérzés, vérnyomás-emelkedés. **Általános tünetek:** duzzanat/induration/extravasation a beadás helyén. **A további mellékhatásokra vonatkozóan kérjük olvassa el az alkalmazási előírást!**

A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY SZÁMA EU/1/06/333/001-003
ALKALMAZÁSI ELŐÍRÁS AZONOSÍTÓJA EMEA/H/C/000636/N/0065

Bővebb információért olvassa el a gyógyszer alkalmazási előírását!

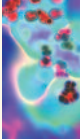
A készítmény kihirdetett árral és támogatással nem rendelkezik.

1. Musumeci O, et al. J Neurol Neurosurg Psychiatry 2016;87:5–11. doi:10.1136/jnnp-2014-310164
2. Myozyme Alkalmazási előírás. EMEA/H/C/000636/N/0065

SANOFI-AVENTIS Zrt. 1045 Budapest, Tó utca 1-5. – Tel.: (+36 1) 505 0050 - Fax: (+36 1) 505 1470
Gyógyszerinformációs szolgálat: (+36 1) 505 0055 – Web: www.sanofi.hu

POMPE-
KÓR

SANOFI GENZYME



Egy kezelhető izombetegség: Pompe-kór

GROSZ ZOLTÁN

Semmelweis Egyetem Genomikai Medicina és Ritka Betegségek Intézete

A Pompe-betegség a lysosomalis tárolási betegségek egy fajtája, mely intracelluláris glikogénakkumulációval jár. Fő prezentációs tünete az izomgyengeség. Két fő típusa a súlyos fokú cardiomyopathiával járó infantilis, illetve főleg vázizomgyengeséggel járó késői kezdetű Pompe-kór. A betegségben 2006 óta elérhető enzimpótló kezelés, ami jelentősen javítja mindkét csoport betegeinek túlélését és életminőségét, egyúttal kiemeli a diagnózisalkotás fontosságát.

Kulcsszavak: Pompe, ERT, lysosomalis betegség, izomdystrophia, glycogenosis

POMPE DISEASE: THE TREATABLE MYOPATHY

Pompe disease is one of the lysosomal storage diseases with intracellular glycogen accumulation. Key feature of the disease is muscle weakness but while hypotonia and cardiomyopathy are the main symptoms in the infantile onset type, limb-girdle and axial muscle weakness and respiratory failure dominating the late onset type Pompe disease. Enzyme replacement therapy (ERT) is available for Pompe patients since 2006. ERT significantly improves survival and quality of life for both groups and highlights the importance of diagnosis.

Keywords: Pompe, ERT, lysosomal storage disease, muscular dystrophy, glycogenosis

A Pompe-kór története

A betegség nevét első leírója, a holland patológus, Johannes Cassianus Pompe után kapta, aki 1932-ben egy 7 hónapos idiopathiás hypertrophiás cardiomyopathiában szenvedő gyermek halálát követően a szív mellett több más szervet is érintő vacuolaris glikogénfelszaporodásra figyelt fel [1]. Ezt számos esetközlés követte, melyekben a betegség infantilis formájára jellemző cardiomyopathia mellett az izomgyengeség, hypotonia, mérsékelt fokú máj- és nyelvmegnagyobbodás tüneteit is ismertették [2, 3]. A betegség pontosabb megértését mintegy 30 évvel később két, a biokémia és sejtbiológia területén elért felfedezés tette lehetővé. Az eredményeiért később Nobel-díjat kapott Cori házaspár 1952-ben felfedezte a glikogén lebontási útvonalát és a glycogenosis folyamatát, feltárta, hogy a glycogenosisban részt vevő enzimek hiánya glikogén felszaporodásához vezet [4]. A felfedezéséért szintén Nobel-díjjal jutalmazott belga biokémikus, Christian de Duve pedig azonosította a lysosomákat, egy új, subcellularis, membránnal határolt, savas pH környezetben makromolekulákat lebontó aktív hidrolázokat tartalmazó közeget [5]. Felismerése megnyitotta az utat a lysosomalis betegségek széles körének kutatása előtt. Hers és munkatársai kimutatták a lysosomákban található α -glükozidáz enzimet, ami a glikogén

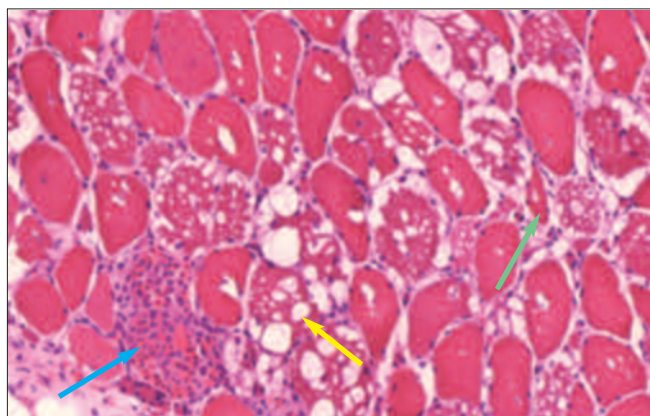
glükózzá bontását végzi, és felismerték, hogy ez az enzim hiányzik a Pompe-kóros betegekben, megteremtve ezzel a direkt kapcsolatot a betegség és az enzimhiány között [6, 7].

Epidemiológia

Egy betegség incidencia- és prevalenciaadatai mindig a diagnosztizált esetek számát tükrözik, így azon betegségekben, amikre nincs populáció szintű szűrés, ezek alulmérnek. A klinikusnak azonban a várható előfordulásról hozzávetőleges tájékoztatást adnak. Ennek ismeretében a Pompe-betegség összincidenciája (infantil és késői kezdetű forma) a kaukázusi rasszban 1/40 000, prevalenciája az Egyesült Államokban 1/28 000 [8]. Magyarországon a népesség számára vetítve mintegy 245 Pompe-beteggel számolhatunk, akiknek jelenleg alig több mint 10%-a diagnosztizált. A diagnózis még típusos klinikai jegyek megléte esetén is késik vagy elmarad. Egy 38 fős, nem klasszifikált végtagóvtípusú izomdystrophiás beteg kohorszon végzett Pompe-szűrés a betegek 8%-ában adott pozitív eredményt, és tisztázta a diagnózist [9]. Az eset felhívja a figyelmet, hogy jellegzetes klinikai kép ismeretében is aluldiagnosztizált a Pompe-betegek száma.

A Pompe-kór patomechanizmusa

A glikogén a sejtek citoplazmájában tárolódik és metabolizálódik, csak egy kis hányad metabolizálódik a lysosomákban, amit az α -glükózidáz enzim katalizál. Pompe-betegségben az enzim hiánya vagy csökkent működése következtében a glikogén felszaporodik a lysosomákban. Az így létrejött vacuolák fénymikroszkóppal is jól láthatók, és adják a betegségre jellegzetes vacuolás myopathia szövettani képét (1. ábra). A betegség előrehaladtával a glikogénnel telt lysosomák mérete mind nagyobb és nagyobb lesz, majd a lysosoma membránja rupturál, és a glikogén a citoplazmába kerül, a sejt funkcionális és strukturális károsodását okozva. Az α -glükózidáz enzim defektusa az enzimet kódoló GAA génben létrejövő mutációra vezethető vissza. A betegség autoszomális reszesszív módon öröklődik, azaz két hibás allél együttes előfordulása szükséges a betegség kialakulásához, egy hibás allél hordozó állapotot eredményez. Gyakori, ún. hot-spot mutációk nem jellemzőek, a génben elszórva több mint 550 mu-



1. ábra

Vacuolás izomkárosodás Pompe-betegségben (hematoxilín-eozin festés, 18x).

Különböző méretű, helyenként az izomrostot destruáló vacuolisatio (sárga nyíl), atrophias izomrostok (zöld nyíl), kötőszövet-felszaporodás (kék nyíl) látható (prof. Molnár M. Judit anyagából és engedélyével)

tációt azonosítottak [10], ami a gén teljes vizsgálatát teszi szükségessé Pompe-betegség gyanúja esetén.

A Pompe-kór klinikuma

A glikogén felhalmozódása már a betegség korai stádiumában elindul, ami klinikai tünetekben is megnyilvánulhat. A tünetek súlyossága és azok megjelenési ideje széles skálán mozog, a korai megjelenésű, gyorsan progrediáló, súlyos hypertrophiás cardiomyopathiával járó infantilis formától az enyhébb megjelenésű, főleg musculoskeletalis érintettséggel járó késői formáig. A fenotípust az enzim teljes hiánya vagy a reziduális aktivitás mértéke határozza meg. A teljes enzimhiánnyal járó infantilis formában a tünetek már az első hónapokban észlelhetők, és kezelés hiányában gyorsan progrediálva egyéves kor táján halálhoz vezetnek. A vezető tünet a hypertrophiás cardiomyopathia. A cardiomegalia mellett a hepatosplenomegalia is gyakori. Generalizált hypotonia („floppy baby”), progresszív vázizomgyengeség, légzési elégtelenség, légúti fertőzések, macroglossia, táplálási nehézség, a testsúlygyarapodás elmaradása színezik a klinikai képet. A táplálási és nyelési nehézség miatt nagy kihívást jelent a megfelelő kalóriabevitel biztosítása, amit gyakran csak gastrostomia útján lehet biztosítani. Légúti infekció esetén nem ritka a mesterséges lélegeztetés szükségessége sem.

A késői kezdetű formában az enzimhiány részleges, így észlelhető reziduális enzimaktivitás. Emiatt a tünetek az infantilis formához képest enyhébbek, a lefolyás elhúzódóbb (1. táblázat). A tünetek megjelenése ugyanúgy eshet gyermekkorra, de manifesztálódhat korai/késői felnőttkorban is. A maradék enzimaktivitás következtében a cardiomyopathia és a társuló tünetek nem olyan súlyos fokúak, mint az infantilis formában. Jellemző, hogy a mozgásban ügyetlenség, sutaság, a nagyobb izomerőt vagy intenzívebb izomműködést igénylő helyzetekben teljesítésképtelenség, korai fáradás, izomgörcsök jelentkeznek. Iskolai tornaórán, sportban a betegek teljesítménye elmarad a kortársakétól. Gyermeeknél nemritkán interpretálják ezért a tüneteket lustaságnak, ügyetlenségnek, kedvetlenségnek, ami jelentős diagnosztikus kés-

1. táblázat. A Pompe-kór fő jellemzői a betegség típusa szerint

	Enzimhiány	Cardialis	Musculoskeletalis	Respiratoricus	Gastrointestinalis
Infantilís	teljes	hypertrophiás cardiomyopathia	hypotonia progresszív izomgyengeség CK mindig emelkedett	progresszív légzőizom érintettség gyakori légúti fertőzések	macroglossia hepatomegalia táplálási nehézség súlyelmaradás
Késői kezdetű	részleges	cardiomyopathia nem jellemző	végtagöv típusú izomgyengeség mérsékelt fokban emelkedett CK	légzési elégtelenség orthopnoe	rágási-, nyelési nehézség

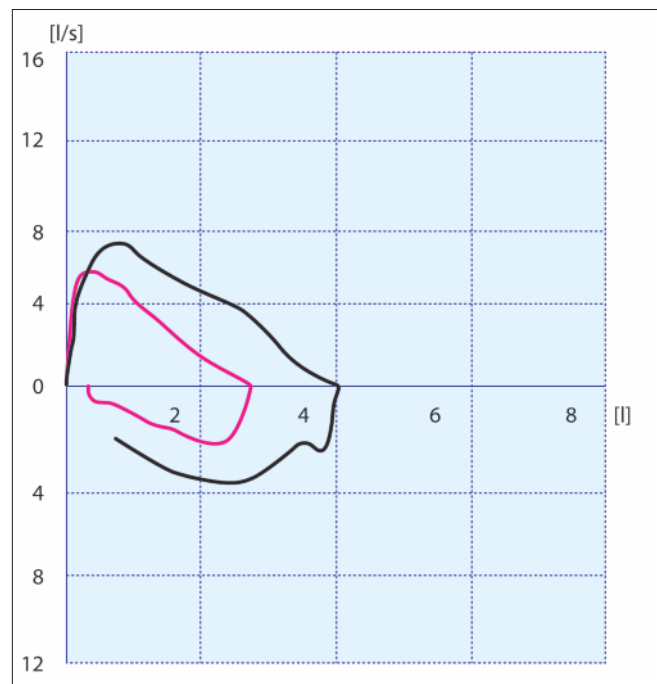
lekedéshez vezethet. Később az izomgyengeség kifejezettebbé válik, a medence- és axiális izmok gyengeségének dominanciája Trendelenburg-járáshoz, lumbalis hyperlordosis-hoz, scoliosishoz vezet. Az izomgyengeség leginkább a medenceövi izmokban és csípőextensorokban, az axiális és paraspinalis izomzatban, kevésbé a vállövi izmokban jelentkezik. A páciensek lépcsőn járása, ülő helyzetből felállása nehezítetté válik, kapaszkodást, támaszkodást igényelnek, járás során csípőjüket sokszor a keresztcsontnál vagy csípőcsontnál megtámasztják. A gerincben kialakuló scoliosis gyakran súlyos fokú. A diaphragma gyengesége éjszakai hypoventilációhoz vezet, ami nappali álmoságban, aluszékonyságban, fáradtságban, koncentrációs zavarban ölt testet. A betegek kb. harmada légzéstámogatásra szorul, kétharmaduk noninvazív, harmaduk invazív lélegeztetésre [11].

A Pompe-betegség diagnózisa

Pozitív családi anamnézis és releváns klinikai kép esetén GAA genetikai vizsgálat és α -glükózidáz enzimaktivitás meghatározása tisztázza a diagnózist. Amennyiben nincs pozitív családi anamnézis, a betegség gyanúja klinikai tünetek alapján vetődik fel. A késői kezdetű formában a végtagöv típusú izomgyengeség, az infantilis formában a súlyos cardiomyopathia a vezető tünet. Infantilis formában az akut és súlyos klinikai kép miatt a diagnosztikus vizsgálatokban kevésbé észlelhető késés, azonban a diagnosztizáláshoz elengedhetetlen a Pompe-betegséget ismerni és számon tartani a differenciáldiagnosztikai lehetőségek között. A jelentős mértékű cardiomyopathia mellkas-röntgenvizsgálat során is jól látható, ami önmagában fel kell, hogy vesse a Pompe-betegség lehetőségét, és kötelezővé teszi az α -glükózidáz enzim meghatározásának elvégzését. Az EKG-n balkamra-hypertrophia jelei mellett enyhén rövidült PQ-szakaszt látunk, a szív ultrahangvizsgálata során generalizált cardiomyopathiás jelek ismerhetők fel. A szívizom-megvastagodás különösen a septum és a bal kamra hátsó fala esetén jelentős. A szérum kreatin-kináz (CK-) szintje infantilis Pompe-kórban mindig emelkedett.

Késői formában nem ritka a jelentős, akár évtizedig tartó diagnosztikus késlekedés a betegség ismeretének hiánya, a tünetek nem megfelelő értékelése miatt. Nem lehet eléggé hangsúlyozni a manapság sokszor és sok helyen háttérbe szoruló anamnéziszelfvétel és fizikális vizsgálat fontosságát! Különösen igaz ez a Pompe-betegségnél, ahol ha a betegség vagy aspecifikusan a végtagövtípusú myopathia gyanúja felvetődik, nem ütközik különösebb diagnosztikus nehézségbe a betegség megerősítése vagy kizárása. Izomgyengeség tüneteinek a CK-meghatározás kötelező eleme a diagnosztikus algoritmusnak. Ez Pompe-betegségben enyhe vagy mérsékelt fokú emelkedést mutat (<1100 U/l), amihez sokszor enyhe LDH- és egyéb májenzim-emelkedés is társul. Ez nem májbetegségre utal, hanem a magas CK-érték következménye. Mellékvágányra viheti a gondolkodást és májbetegség

gyanúját keltheti, ha csak az emelkedett májfunkciós értékeket látjuk, és nem történik CK-meghatározás. A normális CK-érték nem kizárja a betegséget. Izom-MR kapcsán a m. adductor magnus és semimembranosus korai érintettsége: atrophija és zsíros degenerációja jellemző, míg a m. rectus femoris, m. gracilis és m. sartorius jellemzően megkímélt. Az EMG myopathia jeleit mutatja rövidült tartamú és alacsony feszültségű potenciálokkal. Gyakran látunk társuló spontán aktivitást, ami fokozott sarcolemmalis irritabilitásra utal, és myositis téves látszatát keltheti. Izombiopszia során vacuolálás myopathia jelei láthatók. Specifikusak a glikogént kimutató PAS- (perjód-sav-Schiff-) pozitív vacuolák, savi foszfatáz festéssel pedig a lysosomalis eredet bizonyítható. A vacuolák száma és mérete korrelál a betegség súlyosságával [12]. Amennyiben nem megfelelő helyről (nem pareticus, hanem megkímélt izomból) történt biopsziás mintavétel, az izombiopszia mutathat aspecifikus vagy negatív képet. EMG- és MR-vizsgálat segíthet kiválasztani az érintett, de még kötőszövetesen nem átépült izmokat. Tüelektrodával végzett EMG-vizsgálatot követően három hetet célszerű várni, amennyiben a vizsgált izomból kívánunk biopsziát venni. Légzésfunkciós vizsgálat során nem elégséges a standard függőleges pozícióban végzett vizsgálat, azt hanyatt fekvő is el kell végezni. Generalizált izombetegségekben – de másodlagosan izomgyengeséggel járó neurogen betegségekben is – gyakori az orthopnoe és a fekvő pozícióban jelentősen romló légzésfunkciós paraméterek (2. ábra). Felnőttekben a cardiomyopathia előfordulása nem jellemző.



2. ábra

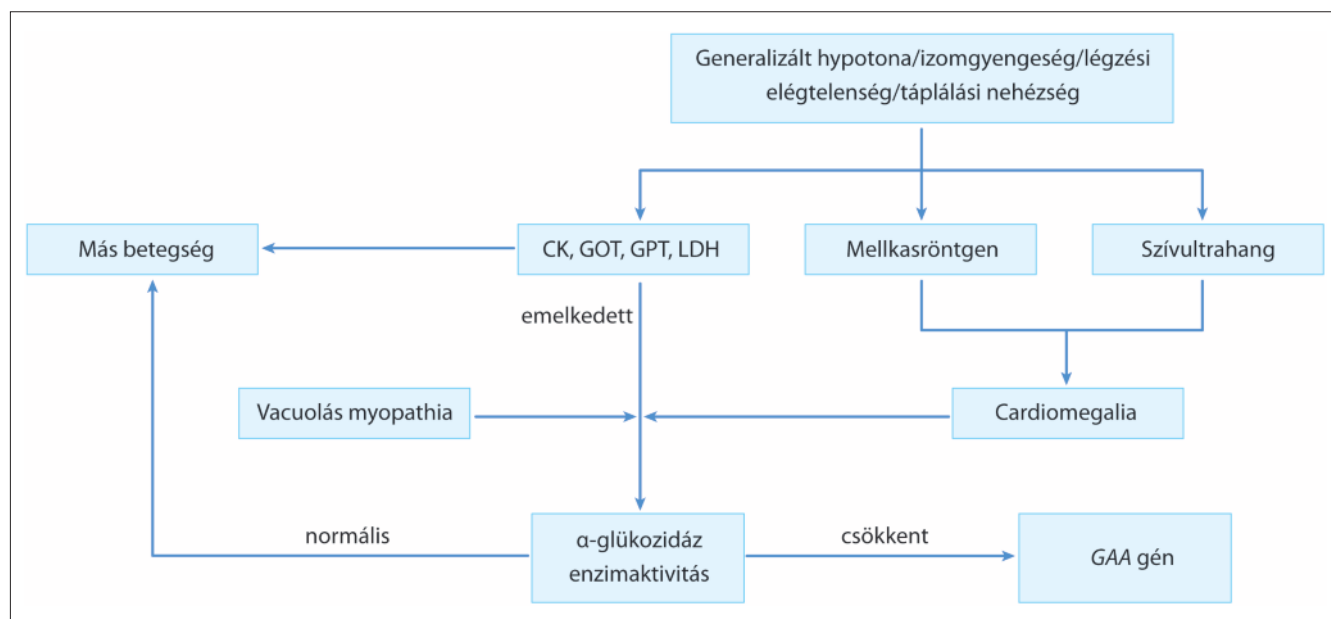
Pompe-kóros betegünk forszírozott vitálkapacitás (FVC) hurokgörbéje
fekete: állva, piros: hanyatt fekvő

Pompe-betegségben a diagnosztika arany standardja az α -glükózidáz enzim meghatározás. Ezt legegyszerűbben szárított vércseppből határozhatjuk meg. A vizsgálat specifikus és szenzitivitása is magas. Tekintve, hogy ilyenkor lymphocytákból történik a meghatározás, fontos annak ellenőrzése is, normális-e a perifériás vérben a fehérvérsejtszám. Leukocytosissal járó infekció időszakában végzett meghatározás esetén álnegatív eredményt kaphatunk [13]. Az enzimaktivitás a betegség súlyosságával fordítottan korrelál, és a legjobban használható prognosztikai marker [14]. Ismételt enzimaktivitás esetén genetikai konfirmációs vizsgálat szükséges. A betegség autoszomális recesszív öröklődésmenetű, azaz nemtől függetlenül öröklődik, és két patogén mutáció egyidejű fennállása szükséges ahhoz, hogy a betegség kialakuljon. Ritkán nem pontmutáció, hanem patogén kis delecíók/duplikációk is előfordulhatnak a GAA génben, így ha csak az egyik allélen találjuk meg a patogén mutációt, a másik allélen feltétlenül keressük a kópiaszám-eltérést.

Differenciáldiagnosztika

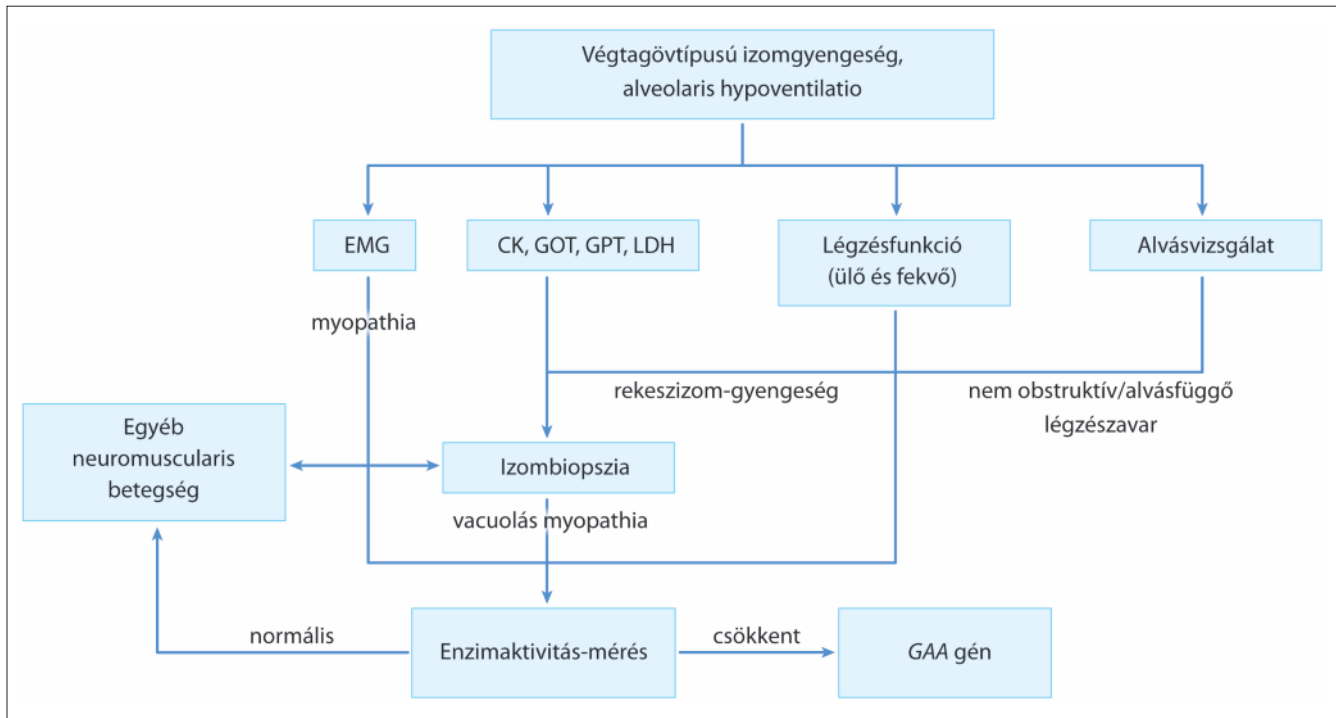
Az infantilis Pompe-betegségre jellemző hypotonia, izomgyengeség, cardiomyopathia triáza ritkán okoz differenciáldiagnosztikai problémát. A hypotonia perifériás idegrendszeri etiológiáját és az izomérzékenységet az emelkedett CK jelzi, és segít elkülöníteni a hypotonia számos központi idegrendszeri okától. Hasonló tünettannal a glycogenosis III. és IV. típusa jelentkezhet, azonban ezeknél is, mint a Pompe-betegség kivételével az összes glikogéntárolási betegségnél, hypoglykaemiás epizódok fordulnak elő. A zsírsav-metabolizmus zavarai esetén a hypoketotikus hypoglykaemia, a vizelet szer-

ves sav és a plazma acil-karnitin-profiljának meghatározása, mitochondrialis betegségek gyanúja esetén pedig a mitochondrialis deplécio (csökkent mitochondriumszám kimutató) meghatározása segít elkülöníteni a kórképeket. Ritkán a cardiomyopathiával járó nemalinomyopathia és az infektív myositis differenciálásában az izombiopszia ad segítséget. Késői kezdetű Pompe-betegség korai manifestációja esetén egyéb végtagövtípusú izomdystrophiák, mint például a gyakoribb Duchenne- és Becker-izomdystrophia vagy az Emery-Dreifuss-izomdystrophia elkülönítése jelenthet nehézséget. Előbbi két esetben a CK-emelkedés több ezres v. tízezres nagyságrendű, a dystrophin hiánya immunhisztokémiai vizsgálattal izombiopsziából megállapítható, míg utóbbinál a társuló könyökizületi contracturák jellemzők. Mindhárom betegség fiúkban fordul elő, tekintve, hogy X-kromoszómához kötötten öröklődnek. Szintén X-hez kötötten öröklődik az izomgyengeség, cardiomyopathia és szellemi elmaradás triászát mutató Danon-betegség. A főleg axiális izomgyengeséget, gerincdeformitást, légzési nehézséget okozó merev gerinccel járó congenitalis muscularis dystrophia (RSM D1, rigid spine with congenital muscular dystrophy) gyermekekben jelenthet differenciáldiagnosztikai problémát a hasonló tünetek, enyhe CK-emelkedés miatt, azonban az α -glükózidáz enzimaktivitás elkülöníti a két kórképet. A 3. ábrán az infantilis Pompe-betegség javasolt diagnosztikus algoritmus látható. A felnőttkorban megjelenő végtagövtípusú izomdystrophia (LGMD) fenotípusa szélesebb körű differenciáldiagnosztikai problémát jelent. A számos LGMD közül a leggyakoribb a kalpain hiányával járó (LGMD2A) és a fukutin hiányával járó (LGMD2I), előbbinél az izombiopsziában a kalpain immunhisztokémiai vizsgálata, utóbbiban a nagyon magas CK-érték



3. ábra

Infantil Pompe-betegség javasolt diagnosztikus algoritmus



4. ábra

Késői típusú Pompe-kór javasolt diagnosztikus algoritmus

és genetikai vizsgálat nyújt elsősorban segítséget. Facioscapulohumeralis izomdystrophia esetén a paresis predilekciós eloszlása, illetve génvizsgálat segít. Spinalis izomatrophia (SMA) III. típusa, ill. myasthenia gravis EMG-vizsgálattal differenciálható: SMA-ban neurogen laesiót látunk, myastheniában repetitív ingerlés során decrementet. A szerzett gyulladásos izombetegségek (polymyositis, zárványtestes myositis), myofibrillaris myopathia elkülönítésében laboratóriumi, EMG- és szövettani vizsgálatokra egyaránt szükség van.

A Pompe-betegség kezelése

Enzimpótló terápiával a hiányzó α -glükózidáz enzim parenterális pótlása 2006 óta elérhető [15]. A készítmény Európában Myozyme, az Egyesült Államokban Lumizyme néven van forgalomban. A Myozyme-et 20 mg/ttkg dózisban, kéthetente infúzióban kell adni. Az enzimpótló kezelés hozzáférhetősége a Pompe-betegség mindkét formájában jelentősen javította a morbiditási és mortalitási mutatókat. A Myozyme Magyarországon egyedi méltányossági kérelem alapján érhető el. A betegek gondozása multidiszciplináris csapatmunkát igényel neurológus, pulmonológus, kardiológus, gyógytornász, ergoterapeuta, logopédus, dietetikus együttműködésével. Az izombetegségben szenvedőknél a megfelelő D-vitamin-pótlásra és osteoporosisprevencióra is mindig figyelmet kell fordítani. Az enzimpótló kezelés szelektív farmakológiai chaperonnal kombinált formája, valamint egy második generációs rekombináns humán α -glükózidáz enzim vizsgálat jelenleg III. fázisú

sú klinikai vizsgálati stádiumban van [16, 17]. A chaperon hozzáadásával az enzim nagyobb arányú lysosomal felvételét célozzák.

Összefoglaló megjegyzések/ Következtetések

A Pompe-betegség ritka, hereditær, autoszomális recesszív öröklődésmenetet követő lysosomalis tárolási betegség. A lysosomákban található α -glükózidáz enzim hiánya vagy alacsony szintje következtében a lysosomalis glikogénlebonlás károsodik, a glikogén felhalmozódik, ami sejtkárosodáshoz vezet. Leginkább a szív- és vázizom érintett, ami cardiomyopathiát és légzőizom-érintettséggel társuló vétagövtípusú izomgyengeséget okoz. Kezelés nélkül az infantilis típus hónapok alatt halálhoz vezet, míg a felnőttkori formában a kerekessékhez és lélegeztetőgéphez kötöttség a betegek nagy részében kialakul súlyos fokú életminőség-romlást és emelkedett mortalitást okozva. A betegség a hiányzó enzim reguláris bejuttatásával kezelhető, melyben – diagnózis hiányában – a magyarországi betegeknek csak mintegy 10%-a részesül. Amennyiben vétagövtípusú izomdystrophia képét mutató pácienssel találkozunk, az egyértelmű terápiás konzekvencia okán az első diagnosztikus lépések között kérjük α -glükózidáz enzim meghatározást és/vagy irányítsuk a beteget neuromuscularis betegségekkel foglalkozó központba.

Köszönetnyilvánítás

A szerző munkáját támogatta a National Brain Research Program KTIA_NAP_2017-1.2.1-NKP-2017-00002 pályázat.

IRODALOM

- [1] Pompe J-C: Over idiopatische hypertropie van het hart. Ned Tijdsch Geneesk 1932; 76: 304-11.
- [2] Bischoff G: Zum klinischen Bild der Glykogenspeicherkrankheit. Zeitschrift f Kinderheilkunde 1932; 52: 722-26.
- [3] Putschar W: Über angeborene Glykogenspeicherkrankheit des Herzens. Beitr Pathol Anat Allg Pathol 1932; 90: 222.
- [4] Cori, GT: Glycogen structure and enzyme deficiencies in glycogen storage disease. Harvey Lect 1952; 48: 145-71.
- [5] Bowers WE: Christian de Duve and the discovery of lysosomes and peroxisomes. Trends Cell Biol.1998; 8(8): 330-3.
- [6] Hers HG: Alpha-Glucosidase deficiency in generalized glycogen storage disease (Pompe's disease). Biochem J 1963; 86: 11-6.
- [7] Lejune N, Thines-Sempoux D, Hers HG: Tissue fractionation studies. Intracellular distribution and properties of alpha-glucosidases in rat liver. Biochem J. 1963; 86: 16-21.
- [8] Dasouki M, Jawdat O, Almadhoun O, et al: Pompe disease: literature review and case series. Neurol Clin. 2014; 32(3): 751-76., ix.
- [9] Preisler N, Lukacs Z, Vinge L, et al: Late-onset Pompe disease is prevalent in unclassified limb-girdle muscular dystrophies. Molecular Genetics and Metabolism 2013; 110(3): 287-89.
- [10] https://www.erasmusmc.nl/klinische_genetica/research/lijnen/pompe_center/moleculaire_aspecten/?lang=en (letöltve: 2018. 10. 25.)
- [11] Hagemans ML, Winkel LP, Hop WC, et al: disease related to age and disease duration. Neurology 2005; 64: 2139-41.
- [12] Thurgerg BL, Lynch Maloney C, Vaccaro C, et al: Characterization of pre- and post-treatment pathology after enzyme replacement therapy for Pompe disease. Lab Invest 2006; 86: 1208-20.
- [13] Whitaker CH, Felice KJ, Natowicz M.: Biopsy-proven alpha-glucosidase deficiency with normal lymphocyte enzyme activity. Muscle Nerve 2004; 29: 440-2.
- [14] Umapathysivam K Hopwood JJ, Meikle PJ: Correlation of acid alpha-glucosidase and glycogen content in skin fibroblasts with age of onset in Pompe disease. Clin Chim Acta 2005; 361: 191-8.
- [15] http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/000636/WC500032125.pdf (letöltve: 2018. 09. 20.)
- [16] <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/record/NCT03729362?term=miglustat&cond=Pompe+Disease+%28Late-onset%29&rank=1> (letöltve 2018. 11. 08.)
- [17] <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/study/NCT02782741?term=comet&cond=Pompe+Disease&rank=1> (letöltve:2018. 11. 08.)

(dr. Grosz Zoltán, Semmelweis Egyetem Genomikai Medicina és Ritka Betegségek Intézete, 1083 Budapest, Tömő u. 25-29., e-mail: grosz.zoltan@med.semmelweis-univ.hu)

Immunológiai szótár

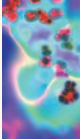
germinális folliculus A *germinális centrum* szinonimája.

gld A Fas-ligand génjének mutációja, megakadályozza a Fas-molekulához való kötődést, ezáltal blokkolja az apoptózist, amely a mutációra homozigóta egerekben a T-sejtek kontrollálatlan proliferációjához vezet. Az ilyen egerekben autoimmun betegség fejlődik ki, amely SLE-re (szisztémás lupus erythematosus) emlékeztet. A gld a „generalized lymphoproliferative disease” kifejezés rövidítése.

globulin Bármilyen szérumprotein, amelynek elektroforetikus anódmobilitása az albuminénál kisebb. Idetartoznak az α -, a β - és a γ -globulinok; az utóbbi frakcióba tartoznak az immunglobulinok. Szintén gyakran használják azoknak a szérumproteineknek a meghatározására, amelyeket nagy sókoncentráció (pl. ammónium vagy nátrium-szulfát) precipitál. Az euglobulinok azok a fehérjék (idetartozik az IgM, de a többi immunglobulin nem), amelyek desztillált vízben vagy alacsony ionkoncentrációjú oldatokban csapódnak ki. Ezek a kifejezések kevésbé pontosak, mint az elektroforetikus meghatározások.

glomerulonephritis Különböző vesebetegségek összefoglaló neve, amelyben a fő laesiók a glomerulusokban találhatók és valószínűleg immunológiai eredetűek. Állatokban végzett kísérletek alátámasztották, hogy a glomerularis kapillárisok különösen fogékonyak a keringő, szolúbilis immunkomplexek lerakódására és az azt követő sérülésre (mint pl. szérumbetegségben). Glomerulonephritis kísérletesen előidézhető a kapilláris alapmembrán elleni antitest injektálásával vagy alapmembránnal való immunizálással.

GlyCAM-1 (glycosylation-dependent cell adhesion molecule-1) Erősen glikozilált transzmembrán-molekula, amely szelektíven, a perifériás nyirokcsomókban levő magas endothelialis venulákban fordul elő. Lymphocytákon levő L-szelektinhez kötődik (lásd szelektinek), a kötődéshez szükséges, hogy a GlyCAM-1 molekula N-acetil-neuraminsavval kombinált állapotban legyen. Valószínűleg a lymphocytáknak a perifériás lymphoid szövetekbe való recirkulációjához (lásd limfocitarecirkuláció) szükséges.



Egérmodellek rheumatoid arthritisben

KIRÁLYHIDI PANNA^{1, 2}, MARTON NIKOLETT^{1, 3}, BARICZA ESZTER¹, MOLNÁR ESZTER SÁRA¹, BADARI NOÉMI¹, LUPSA NIKOLETT¹, BUZÁS EDIT¹, NAGY GYÖRGY^{1, 4}

¹Semmelweis Egyetem Genetikai, Sejt- és Immunbiológiai Intézet

²Semmelweis Egyetem Elméleti Orvostudományi Központ, Élettani Intézet

³Jahn Ferenc Dél-pesti Kórház és Rendelőintézet

⁴Budai Irgalmasrendi Kórház, Reumatológiai osztály

Az összefoglaló a rheumatoid arthritis vizsgálatára szélesebb körben használt egérmodelleket mutatja be, a genetikai manipuláción alapuló, valamint indukált modelleket is számba véve. A spontán arthritismodellek közül az SKG és a TNF Δ^{ARE} egértörzseket, az indukált arthritismodellek közül a kollagén- és a proteoglikánindukált arthritist ismertetjük részletesen, valamint egy kombinált modellt, a K/BxN szérumsztransfer arthritist is tartalmazza összefoglalónk.

Kulcsszavak: rheumatoid arthritis, egérmodell, kollagénindukált arthritis, proteoglikánindukált arthritis, SKG egértörzs, TNF Δ^{ARE} egértörzs, K/BxN szérumsztransfer arthritis

MICE MODELS OF RHEUMATOID ARTHRITIS

In our review widely used mice models in RA are summarized including both genetically modified and induced models. Among the spontaneous arthritis models, the widely used SKG and TNF Δ^{ARE} mice strains are discussed. We provide an overview of the collagen and proteoglycan induced arthritis models as well. In addition, the combined K/BxN serum-transfer arthritis (STA) model is also discussed in our comprehensive review.

Keywords: rheumatoid arthritis, mice model, spontaneous arthritis models, SKG mice strain, TNF Δ^{ARE} mice strain, induced arthritis models, collagen induced arthritis, proteoglycan induced arthritis, K/BxN serum-transfer arthritis

Bevezetés

A rheumatoid arthritis (RA) szisztémás autoimmun kórkép, amelyet krónikus gyulladás és az immunsejtek synovialis beszűrődése jellemez. RA-ban számos új gyógyszer áll rendelkezésünkre, ugyanakkor ma még csak a betegek kevesebb mint felében tudunk tartós remissziót elérni. Ezért szükség van újabb terápiás célpontok azonosítására, amiben meghatározó szerepet játszanak az állatmodellek. Jelen összefoglalóban a legnépszerűbb genetikai manipuláción alapuló, azaz spontán, illetve indukálás alapú modellek kerülnek bemutatásra előnyeiket és korlátaikat is számba véve.

Az RA kialakulásának pontos mechanizmusa még nem teljesen ismert, több genetikai és környezeti faktor is szerepet játszik benne. Számos T-sejt-aktivációval és NF- κ B jelátvitellel kapcsolatos fehérjét kódoló gén RA-ra hajlamosító alléllal leírták. Ezekkel összefüggésben a dohányzás és egyéb bronchialis stressz, valamint a dentális plakokban előforduló Gram-negatív anaerob baktérium, a *Porphyromonas gingivalis* is

szerepet játszhat a betegség indukálásában, hatásukra citrulinált autoantitestek jöhetnek létre. A gastrointestinalis mikrobióta is szerepet játszhat a betegség kialakulásában. Az RA főként a kéz és a láb kis ízületeit érinti, és a synovialis gyulladás, illetve a pannusképződés az ízületek csontosodásának kialakulásához vezethet [1, 2].

A különböző megbetegedések tanulmányozása céljából számos kísérletes állatmodell áll rendelkezésre. Nagy előnye a betegségek állatokon való vizsgálatának, hogy gondos ellenőrzés és szabályozás mellett, áthidalhatjuk a humán kísérletek egyik komoly hátrányát, a korlátozott mintavételi lehetőséget. Jelentős pozitívum még, hogy az egerek egységes genetikai hátteréből és betegségük egy időben történő indukálásából adódóan csökkenteni lehet az egyéni eltérésekből következő hibákat [3]. A szigorúan ellenőrzött laboratóriumi milió lehetővé teszi egyes környezeti hatások vizsgálatát a betegségekre vonatkozóan. A súlyosan immunhiányos egerekben mint modellszervezetekben előidézett arthritis lehetővé teszi egyes, a kórkép létrejöttében és lezajlásában fontos

szerepet játszó humorális és celluláris elemek tanulmányozását. A különböző génkiütött vagy transzgenikus állatmodellekben vizsgálhatóvá váltak a feltételezhetően kulcsszerepet játszó molekulák termeltetésük vagy épp teljes hiányuk révén, míg más modellekben ún. monoklonális, tehát az azonos molekuláriszetre specifikus ellenanyagok segítségével vizsgálhatjuk egyéb molekulák hiányának hatását [4].

Az állatkísérletes arthritismodellek számos előnyük mellett azonban nem feleltethetők meg teljes egészükben a humán megbetegedéseknek, ezért szükséges a különböző sémák alkalmazása kutatásuk során. Bizonyos szempontokból minden arthritismodell jól képezi le a vizsgálandó betegséget, ám egyéb aspektusai jelentősen eltérhetnek a humán kórkép lefolyásától [3–5]. A betegség patomechanizmusának kutatása során számos állatfajt felhasználnak, egeret, patkányt, tengerimalacot, majmot, valamint dokumentált esetek vannak sertéssel, kutyával és macskával kapcsolatos kísérletekkel is a témában [6–10]. Az RA tanulmányozása az elmúlt évtizedekben elsősorban az ún. indukált modelleken történt, mivel ezek terjedtek el széles körben, ám ezek mellett leírásra kerültek a spontán arthritismodellek is. Közös jellemzőjük, hogy különböző mutációk, esetleg géntranszfer hatására változás áll be egy adott jelátviteli útban, vagy éppen valamilyen citokin termelésében [3–5, 11, 12]. A továbbiakban részletesebben is ismertetek néhány szélesebb körben használt egér arthritismodellt, kiemelve előnyeiket és hátrányaikat.

Az aktív immunizálással létrehozható indukált modellek közül bemutatásra kerül a kollagénindukált arthritis (CIA), valamint a proteoglikánindukált arthritis (PGIA). A spontán modellek közül pedig ismertetésre kerül egy pontmutációból eredő T-sejt receptor jelátviteli funkciók zavar következtében kialakuló arthritismodell, az SKG egértörzs, valamint a passzív immunizálás segítségével létrehozott K/BxN szérumtranszfer arthritismodell (K/BxN STA) és a tumornekrozis faktor- α (TNF- α) módosított TNF Δ^{ARE} egértörzs [5, 11].

Spontán arthritismodellek

SKG egérmodell

Az SKG egértörzs esetében a T-sejt receptoron (TCR) keresztüli jelátvitel sérül, a TCR CD3 zeta-láncához asszociált 70 kDa proteinkináz (ZAP-70) egy pontmutációja következtében. A ZAP-70^{W163C} mutáció a T-sejtek thymusban történő pozitív és negatív szelekcióján keresztül fejti ki hatását, általa megnő az autoimmun T-sejtek esélye a pozitív szelekcióra, amely drasztikusan megnöveli az autoimmun arthritis kialakulásának lehetőségét. Az autoimmun T-sejt-repertoár ezekben az egerekben igen magas, így ezzel párhuzamosan az arthrogenicus T-sejtek száma is. A ZAP-70^{W163C} mutáció önmagában nem elég, hogy kiváltsa az arthritist. Miután a kísérleti állatok hagyományos környezetbe kerülnek, a beteg-

ség kialakulása azonnal megkezdődik közel 100%-os incidenciával. Ez jó példája az egérmodellek szükségszerűségének az egyes genetikai és környezeti faktorok felderítésében egyaránt [12, 13].

TNF Δ^{ARE} egérmodell

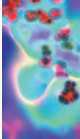
Másféle genetikai módosítással is indukálható arthritisre jó példa a TNF Δ^{ARE} egértörzs. Ez esetben az egyik gyulladásos citokin, a TNF α túlermelődése idézi elő a betegséget. A TNF Δ^{ARE} egértörzset az AU-gazdag elemek (ARE) deléciójával hozták létre. Ez az mRNS-ekben található adenin- és uridinbázisokban gazdag terület felelős a TNF α transzkriptumainak gyors degradációjáért, kivéve, ha azok már stabilizálódtak a sejt aktivációjának hatására. Mivel a TNF α elsősorban poszttranszkripcionális szinten szabályozott, ezért az ARE-hiány megfigyelhető a transzkriptum stabilizációján és a TNF α szintjének perzisztens emelkedésén keresztül [5].

K/BxN STA egérmodell

A K/BxN az RA vizsgálatára széles körben használt transzgenikus egérmodell [14]. A K/BxN STA esetén olyan egeret használnak, melynek transzgenikus TCR-je autoantigénként képes felismerni a glükóz-6-foszfózimeráz (G6PI) fehérjét az MHC-II antigénbemutatás során [15]. Ennek hatására Th2 irányba indul el a folyamat, mely során az aktivált T-sejtek segítik a B-sejtek nagy mennyiségű IgG1 autoantitest termelését a G6PI ellen. Ezek az antitestek arthrogenicusan hatnak a nem transzgenikus, C57/B16 egértörzsben, és a K/BxN egerekből származó antitesttranszfert követően indukálják az arthritis kialakulását [5].

Modellek összehasonlítása

A K/BxN egerekből származó antitesttranszfert követően a recipiens egéren akár 2 nap után jelentkezhetnek az első tünetek, ám általában a 7–14. nap között jelennek meg a klinikai jelek és 21. napig súlyosbodik az állapotuk. Az arthritis-rezisztens mikrobamentes környezetben az SKG egerekben a betegséget ezzel szemben zimozáinjekcióval indukálják. Ezt követően az SKG egerek 2 hónapos korában már szemmel látható hyperaemia figyelhető meg az elülső végtagok interphalangealis ízületein, később pedig szimmetrikus duzzadás alakul ki az elülső és hátulsó végtagok interphalangealis ízületein egyaránt, valamint a nagyobb ízületek is érintetté válhatnak (csukló és boka). Bár a kis ízületek duzzanatai néha remissziót mutatnak, de ez a nagyobb ízületekről nem mondható el. A csukló és boka ankylosisa 8–12 hónapos korra következik be a subchondralis csontdestrukció, osteoporosis és az ízületi diszlokáció következtében, ezzel szemben a K/BxN STA esetén ez már a 21. napra kialakul. A TNF Δ^{ARE} egerek homozigóta egyedeiben a betegség korán beindul,



5–12 hetes korukig súlyosbodik. Mivel a heterozigóta TNF α ^{ARE} egerekben mérsékeltebb lefolyású a betegség, ezért a kísérletes munkák ezeken az állatokon zajlanak, ebben az esetben 1,5–2 hónap a betegség első jeleinek megjelenési ideje, amely hasonló az SKG egerekéhez. Az SKG modellel szemben viszont a TNF α ^{ARE} egereket 4 hónapos korukra már polyarthritissel jellemzi, és bár kiterjedt fibroplasia, porcszöveti sérülések és osteolysis figyelhető meg, ankylosis nem alakul ki ennél az egértörzsnél. Ennek oka a minimális csontképződésből adódik, mely a növekedési retardációkkal együtt a vékonybél csökkent kalciumfelszívásának tulajdonítható. Súlyos állapotuktól függetlenül az SKG egerek nagy része megéri az egyéves kort, megfigyelhetők az állatokban továbbá a CII ellen képződő autoantitestek, valamint az egerek egy részében a citrullinált fehérjék elleni autoantitest (ACPA) termelődés is. Járulékos megbetegedésként a 6 hónapnál idősebb SKG egerek több mint 90%-ánál interstitialis pneumonitis alakul ki, eltérő súlyosságú perivascularis és peribronchialis celluláris infiltrációval [5, 12].

Indukálható arthritismodellek

Az RA legrelevánsabb kísérletes állatmodelljeinek azok bizonyultak a klinikai, immunológiai és a genetikai tényezőket is figyelembe véve, amelyekben az arthritis az arra genetikailag fogékony állatokban a porcmátrix komponenseivel szemben volt indukálható. Az ízületi porc avascularis, ezért ezek a porcalkotók nincsenek kitéve immunológiai felügyeletnek, így sérülés esetén felszabadulva nem kívánt gyulladásos folyamatokat indíthatnak el.

Kollagénindukált arthritis

Az elmúlt években a CIA játszotta az egyik legkiemelkedőbb szerepet azon biológiai terápiás szerek fejlesztésében, melyek a T-sejtek és macrophagok által termelt TNF α -t célozták. A betegség kiváltása során genetikailag fogékony egértörzset szükséges használni (DBA/1, B10.M-DR1, B10.M-DR4, B10.RIII, B10.Q, DBA-TCR Tg, C57BL/6), mely jellemzően a II. típusú fő hisztokompatibilitási génkomplex (MHC) megfelelő variánsának megválasztásán múlik. A betegség incidenciája egértörzsenként eltérő, ez lehet akár 80–100%, de van törzs, amelyiknél csak 50–80%, így érdemes odafigyelni erre a tényezőre, ha kísérletes munkát tervezünk ezzel a modellel. Az állatokat komplett Freund-adjuvánsban emulgeált II. típusú kollagénnel (CII) szükséges oltani. Az egereken az oltást követő 21–28. nap körül jelennek meg a megbetegedés első jelei, és a kísérlet átlatában a 60. napig sikeresen lezajlik [16].

Proteoglikánindukált arthritis

A PGIA T-sejt-függő és autoantitesteket termelő B-sejt által vezetett folyamat. A modellhez BALB/c egértörzset ideális

használni, mely genetikailag hajlamosító alléleket hordoz. Az egerek immunizálása folyamán az első injekcióval komplett Freund-adjuvánsban emulgeált proteoglikán jut az állatba, majd az ezt követő oltásokkor (21. és 42. nap) már inkomplett Freund-adjuváns kerül felhasználásra. Az egerek a 63–70. nap környékén érik így el a 100%-os incidenciát [17].

Modellek összehasonlítása

A CIA és PGIA esetén is a II. típusú MHC antigénprezentáción keresztül alakulnak ki az autoreaktív T-sejtek és az autoantitestek, ezek pedig képesek felismerni a porcban egyébként nagy mennyiségben jelen lévő saját fehérjéket (CII és PG), és keresztreakálni velük [18]. A két molekula relevanciáját indokolja, hogy mind a CII, mind a PG ellen irányuló celluláris és humorális immunválaszt egyaránt leírtak már RA-ban szenvedő betegekben [1, 3, 4]. Mindkét modell esetén az adott porckomponens ellen alakul ki immunválasz, tehát saját szövetek elleni immun-keresztreakcióhoz vezet [19–21]. Az ACPA-termelés mind a két modellnél megjelenik [22]. A CII által indukált arthritis esetén a fehérjét natív állapotában használják az oltóanyag elkészítésekor, ám a PG létrehozatalakor előzetesen végre kell hajtani egy olyan emésztést, amely során a keratán- és kondroitin-szulfát oldalláncok lehasítódnak. Ez a folyamat patológiás körülmények között fokozottan játszódhat le. Nem csupán a fehérje előkészítésében adódnak eltérések a két modell között, hanem a klinikai tünetekben és az antigének elleni immunválaszban is. CIA esetén az oltóanyag egérbe való bejuttatása subcutan történik és összesen 1–2. oltást követően alakul ki a betegség, míg a PGIA létrehozása során intraperitonealisan kerül beadásra az oltóanyag, és a 2–3. oltás után jön létre az arthritis. A CIA átlagosan 75–95%-os, a PGIA pedig közel 100%-os incidenciával alakul ki [3, 4, 16]. A betegség kifejlődésének korai szakaszában mindkét modell esetén a fibroblastok proliferációja és a mononukleáris sejtek infiltrációja figyelhető meg, PGIA esetén később spontán gyulladásos epizódok jönnek létre, melyek előbb az ízületi porc, majd a csontszövet destrúciójához vezet, ezáltal súlyosan károsítva a perifériás ízületeket. CIA során az akut szakaszt gyakorta krónikus váltja fel, nem úgy, mint PGIA esetén [4].

Fontos különbség továbbá a két arthritismodell között, hogy míg a CIA esetén a humorális immunválasz dominál a jóval kevésbé erős T-sejtes reakcióval szemben, addig a PGIA esetén egy kiegyensúlyozottabb immunválasz jön létre [23]. Ebből a különbségből adódik, hogy a PGIA transzferálásához egyaránt szükségesek antigénspecifikus T- és B-sejtek, ezzel szemben a CIA átviteléhez a beteg állatok szérumára van szükség [4].

Megemlítendő továbbá, hogy a PGIA modellhez használt BALB/c egértörzs nemcsak ehhez a modellhez ideális, hanem a K/BxN STA esetén is alkalmas recipiens félnek, valamint érzékeny Streptococcus-sejttel injekciója által kiváltott

arthritisre is. Ez a háttér ideális még az IL-1-receptor-antagonista fehérjedeficiens egerekhez, az SKG egérmódel pedig csak ilyen genetikai háttéren fordul elő [22].

Összefoglaló megjegyzések és konklúzió

Az eddigiekben bemutatott egérmódellek főbb jellemzőit az 1. táblázat foglalja össze, ám csupán néhány példáját mutatja be annak, hogy milyen változatos módon lehet indukálni és vizsgálni az RA lefolyását. Bár egyes modellek átfedhetnek egymással az effektorfázisban, mégis óvatossá kell megválasztani a tervezett kísérlethez a megfelelő állatot és metódikát, mivel egyes kezdeti mechanizmusok és jelátviteli útvonalak nem azonos módon szerveződnek a különböző modellekben.

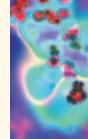
Bár tény, hogy egyik modell sem képes teljes körűen prezentálni a megbetegedést, ám az ízületben zajló folyamatokat tekintve több olyan főbb szempontot sorolhatunk fel, melyekben az RA és annak sikeres egérmódellei egyezést mutatnak. Első szempontként fontos megemlíteni az autoreaktív T-sejtek általi B-sejt-stimulálást, az általuk felszabadított gyulladásos citokineket, valamint ennek következtében a laesiók kialakítását és fenntartását. Az autoreaktív T-sejteknek akár csak az RA-ban, úgy több egérmódelben is fontos szerepe van a betegség létrehozatalában, indukált modellek közül a CIA és a PGIA-ban, a spontán arthritisek közül a K/BxN STA és az SKG egértörzsekben megfigyelhető ez a szerep [23]. Egy másik fontos szempont, hogy az autoantitestek megtalálható-e az érintett ízületekben [24]. A pep-

tidil-arginin-deimináz (PAD) enzim általi ACPA-termelés a legtöbb RA-modellben megjelenik, például a CIA és a PGIA esetében is [22]. Valószínűleg az ebből eredő antitest- és komplementmediált hatások is fontos szerepet töltenek be mind az RA, mind egérmódellei kialakulásában. További pontként a neutrophil granulocyták szerepe említendő meg. A rágcsálók autoimmun arthritis modelljeiben ezek a sejtek bőségesen megtalálhatók, és az általuk termelt citotoxikus anyagok és immunmediátorok által hozzájárulnak a betegség patogeneziséhez. Ezenkívül a neutrophil granulocyták elősegíthetik az autoimmunitást a neutrophil extracelluláris csapdák (NET) formálásával, ez pedig támogathatja az ACPA-képződést. Negyedik szempont az invazív, gyulladt kötőszövet, az ún. pannus kialakulása, mely folyamatosan terjeszkedik, és elősegíti az ízületi porc- és csontszövet destrukcióját. Végül az utolsó itt felsorolt aspektus, amely alapján egy arthritismódel sikerességét megítélhetjük, a macrophagok aktivációja és citokintermelése. A macrophagok központi szerepet játszanak az RA patogenezisében, olyan fontos gyulladásos citokineket termelnek, mint például az interleukin-1 β (IL-1 β) és a TNF- α . Fontos szerepet játszanak továbbá citokintermelésükön keresztül a synovialis fibroblastokra kifejtett hatásukkal, mely osteoclasttá differenciálódásukat segíti elő, ezáltal támogatva az osteolysis kialakulását.

Az állatmodellek tehát az *in vitro* kutatások és a humán vizsgálatok közti áthidaló kísérleti rendszerekként szolgálnak, a betegek nagy számára való tekintettel pedig fontos, hogy egyre jobb modellekkel rendelkezünk, amelyek még pontosabban képezik le a humán megbetegedést. Az RA sziszté-

1. táblázat. A bemutatott egérmódellek főbb jellemzői

Modell típusa	Főbb jellemzők	Előny	Hátrány
SKG [12]	Spontán arthritis, AP-70W163C mutáció	A mikrobamentes környezet akadályozza az arthritis kialakulását, így ezen keresztül időzíthető a kísérlet	Időigényes modell, a csukló és boka ankylosisa csupán a 8–12. hónapra alakul ki
TNF α^{ARE} [5]	Spontán arthritis, TNF α -túlermelődés	Egerek 4 hónapos korára már kialakul a polyarthritis	Ankylosis nem alakul ki ezen a modellen, a kísérletes munka megkezdéséig TNF α -blokkolók szükségesek, a homozigóta egyedek enélkül 5–12 hetes korban elpusztulnak
K/BxN STA [5, 14, 15]	Kombinált modell	Gyors lezajlású, 7–14. nap közt megjelennek a tünetek és a 21. napig súlyosbodók állapotuk	Donor állat is szükséges a recipiens állatok mellett a kísérlet létrehozatalához
PGIA [19–22, 25]	Indukált arthritis, porcmátrix-komponenssel indukálható (PG)	Közel 100%-os incidenciát, CIA-nál kiegyensúlyozottabb immunválaszt ad	Körülményes előkészítés, 2–3 oltás is szükséges a betegség indukálásához
CIA [4, 5, 16]	Indukált arthritis, humorális immunválasz dominál, porcmátrix-komponenssel indukálható (CII)	80–95%-os incidenciát	A betegség közel három hét alatt alakul ki és további két hónap monitorozás szükséges



más jellege miatt, minél pontosabban tudjuk leképezni a betegséget egy-egy új modellel, az segítségünkre lehet a táruló betegségek jobb megértésében is [4, 11].

IRODALOM

- [1] Scott DL, Wolfe F, Huizinga TWJ: Rheumatoid arthritis. *Lancet* 2010; 376(9746): 1094-1108. doi:10.1016/S0140-6736(10)60826-4
- [2] McInnes IB, Schett G: The pathogenesis of rheumatoid arthritis. *N Engl J Med* 2011; 365(23): 2205-2219. doi:10.1056/NEJMra1004965
- [3] Olasz K: Fiziológiás és patológiás autoimmun modellek összehasonlító vizsgálata. PhD-értekezés, 2012.
- [4] Szántó S, Gonda A, Mikecz K, et al: Állatkísérletes arthritismodellek. *Magy Immunol* 2005; 4(1): 14-18.
- [5] Caplazi P, Baca M, Barck K, et al: Mouse models of rheumatoid arthritis. *Vet Pathol* 2015; 52(5): 819-826. doi:10.1177/0300985815588612
- [6] Tanaka M, Yamada H, Nishikawa S, et al: Joint degradation in a monkey model of collagen-induced arthritis: Role of cathepsin K based on biochemical markers and histological evaluation. *Int J Rheumatol* 2016; 2016. doi:10.1155/2016/8938916
- [7] Tuncel J, Haag S, Hoffmann MH, et al: Animal models of rheumatoid arthritis (I): Pristane-induced arthritis in the rat. *PLoS One* 2016; 11(5). doi:10.1371/journal.pone.0155936
- [8] Lee WJ, Kim JY, Wu TP, Park LS: The establishment of a porcine rheumatoid arthritis model: Collagen induced arthritis minipig model. *J Pharmacol Sci* 2016; 132(1): 41-47. doi:10.1016/j.jphs.2016.04.012
- [9] Vierboom MPM, Jonker M, Bontrop RE, 't Hart B: Modelling human arthritic diseases in nonhuman primates. *Arthritis Res Ther* 2005; 7(4):145-154. doi:10.1186/ar1773
- [10] Taranov OS, Yakubitskiy SN, Nepomnyashchikh TS, et al: Adjuvant-induced arthritis in guinea pigs. *Acta Naturae* 2016; 8(4): 110-117.
- [11] Lindqvist AKB, Bockermann R, Johansson ÅCM, et al: Mouse models for rheumatoid arthritis. *Trends Genet* 2002; 18(6): S7-S13. doi:10.1016/S0168-9525(02)02684-7
- [12] Sakaguchi S, Takahashi T, Hata H, et al: SKG mice, a monogenic model of autoimmune arthritis due to altered signal transduction in T-cells. In: Rikard Holmdahl (ed): *Hereditary Basis of Rheumatic Diseases*, Birkhäuser Basel, 2006; 147-159.
- [13] Sakaguchi N, Takahashi T, Hata H, et al: Altered thymic T-cell selection due to a mutation of the ZAP-70 gene causes autoimmune arthritis in mice. *Nature* 2003; 426(6965): 454-460. doi:10.1038/nature02119
- [14] Jakus Z, Simon E, Balázs B, Mócsai A: Genetic deficiency of Syk protects mice from autoantibody-induced arthritis. *Arthritis Rheum* 2010; 62(7): 1899-1910. doi:10.1002/art.27438
- [15] Botz B, Bölcskei K, Kereskai L, et al: Differential regulatory role of Pituitary Adenylate-Cyclase Activating Polypeptide in the serum-transfer-induced arthritis model. *Arthritis Rheumatol* 2014; 66(10): 2739-2750.
- [16] Brand DD, Latham KA, Rosloniec EF: Collagen-induced arthritis. *Nat Protoc* 2007; 2(5): 1269-1275. doi:10.1038/nprot.2007.173
- [17] Glant TT, Mikecz K: Proteoglycan aggrecan-induced arthritis: A murine autoimmune model of rheumatoid arthritis. *Methods Mol Med* 2004; 102: 313-38.
- [18] Besenyei T, Kadar A, Tryniszewska B, et al: Non-MHC risk alleles in rheumatoid arthritis and in the syntenic chromosome regions of corresponding animal models. *Clin Dev Immunol* 2012; 2012. doi:10.1155/2012/284751
- [19] Glant TT, Buzás EI, Finnegan A, et al: Critical roles of glycosaminoglycan side chains of cartilage proteoglycan (aggrecan) in antigen recognition and presentation. *J Immunol* 1998; 160(8): 3812-3819.
- [20] Buzás EI, Végvári A, Murad YM, et al: T-cell recognition of differentially tolerated epitopes of cartilage proteoglycan aggrecan in arthritis. *Cell Immunol* 2005; 235(2): 98-108. doi:10.1016/j.cellimm.2004.08.006
- [21] Buzás EI, Brennan FR, Mikecz K, et al: A proteoglycan (aggrecan)-specific T cell hybridoma induces arthritis in BALB/c mice. *J Immunol* 1995; 155(5): 2679 LP-2687.
- [22] Glant TT, Radacs M, Nagyri G, et al: Proteoglycan-induced arthritis and recombinant human proteoglycan aggrecan G1 domain-induced arthritis in BALB/c mice resembling two subtypes of rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum* 2011; 63(5): 1312-1321. doi:10.1002/art.30261
- [23] Kobezda T, Ghassemi-Nejad S, Mikecz K, et al: Of mice and men: How animal models advance our understanding of T-cell function in RA. *Nat Rev Rheumatol* 2014; 10(3): 160-170. doi:10.1038/nrrheum.2013.205
- [24] Szekanecz Z, Soós L, Szabó Z, et al: Anti-citrullinated protein antibodies in rheumatoid arthritis: as good as it gets? *Clin Rev Allergy Immunol* 2008; 34(1): 26-31. doi:10.1007/s12016-007-8022-5
- [25] Mikecz K, Glant TT, Buzás E, Poole AR: Proteoglycan-induced polyarthritis and spondylitis adoptively transferred to naive (non-immunized) BALB/c mice. *Arthritis Rheum* 1990; 33(6): 866-876. doi:10.1002/art.1780330614

(Királyhidi Panna, Semmelweis Egyetem Genetikai, Sejt- és Immunbiológiai Intézet, 1089 Budapest, Nagyvárad tér 4., e-mail: kiralyhidi.panna@gmail.com)

LÁTOGASSON EL HONLAPUNKRA, ÉS TEKINTSE MEG SZAKKÖNYVKÍNÁLATUNKAT!

WWW.MEDICINA-KIADO.HU

A Magyar Reproductív Immunológiai Társaság állásfoglalása fogamzóképes korú rheumatoid arthritises nők biológiai terápiájával kapcsolatban

KISS EMESE VIRÁG¹, FÜLÖP VILMOS², BÉRES LÁSZLÓ³, PÁLLINGER ÉVA⁴, SZEKERES-BARTHÓ JÚLIA⁵

¹Országos Reumatológiai és Fizioterápiás Intézet, Budapest

²Magyar Honvédség Egészségügyi Központ, Budapest

³Maternity Szülészeti és Nőgyógyászati Magánklinika, Budapest

⁴Semmelweis Egyetem, Budapest

⁵Pécsi Tudományegyetem, Pécs

A Magyar Reproductív Immunológiai Társaság (MRIT) célkitűzései közé tartozik minden szakmai, szakmapolitikai kérdés, amely a reproductív egészséggel, annak megőrzésével és helyreállításával foglalkozik. A célkitűzésekkel harmonizálva jelen állásfoglalás a rheumatoid arthritises, fogamzóképes korban lévő és potenciálisan még gyermekvállalást tervező nők kezelésére, biológiai terápiájára, szűkebb értelemben a tumornekrozis faktor- (TNF-) alfa gátló biológiai terápiákra vonatkozó ajánlást fogalmazza meg.

A rheumatoid arthritis (RA) a népesség 0,5–1,0%-át érinti. A nők aránya meghaladja a férfiakét, és a betegség jelentkezésekor a páciensek egy része még fogamzóképes korban van. A biológiai terápiák (BT) – közöttük elsőként a TNF-alfa-gátlók – új perspektívát nyitottak meg az RA kezelésében. Reális elvárassá vált a célértékre törekvő kezelés, ami a remisszió, de legalább az alacsony betegségaktivitás elérését célozza meg. A TNF-alfa-gátlók hosszú távon biztosítják a betegeknek a tartós klinikai javulást. A biológiai terápiák alkalmazása nemcsak a betegek életkilátását, de életminőségüket is szignifikáns mértékben növelték. Sikertől visszaadni a munkaképességet sok beteg számára, és elérhetővé vált az, hogy normális életvitelt folytassanak, aminek szerves része a gyermek iránti vágy és a gyermekvállalási szándék növekedése. Ilyen módon számolni kell a várandósság és a betegség, valamint a gyógyszeres kezelés egybeesésével. A családtervezés szakmai szempontból központi kérdéssé vált. Szoros betegkövetés mellett RA-ban javul a sikeres terhességek kiviselésének aránya. Ennek ellenére még mindig gyakoriak a szövődmények mind anyai (alapbetegség fellobbanása stb.), mind magzati (koraszülés, vetélés, magzati halálozás, intrauterin növekedési retardáció, kis súlyú magzat stb.) oldalról. A legjobb terhességi kimenetek akkor várhatók, ha a terhesség tartós remisszióban lévő nőknél és tervezetten következik be. Ha mégis szükség van gyógyszeres kezelésre, amikor a betegség aktív és klinikailag indokolt a TNF-alfa-gátló kezelés, akkor a perinatalis időszakban olyan készítményt

kell alkalmazni, amely az anya, a terhesség kimenetele és a magzat szempontjából egyaránt biztonságos.

Igazolt az a tény, hogy bár az RA terhesség során veszít aktivitásából, az esetek csaknem felében mégis csak terápia mellett marad remisszióban. Mivel a magzat biztonsága az anyáéval azonos fontosságú, nehéz döntést hozni, hiszen az aktív anyai alapbetegség legalább annyi kedvezőtlen hatással van a terhesség kimenetelére, mint a betegségkontroll céljából adott gyógyszerek esetleges magzatkárosító hatása. A gyermekáldást még tervezők – tartva a gyógyszereik reproductív egészségre (pl. fertilitás, terhesség kimenetele) és a magzatra gyakorolt potenciális kedvezőtlen hatásaitól – sok esetben abbahagyják, vagy nem fogadják el a kezelést. Ráadásul tény, hogy ilyen betegek közel felében a terhesség nem tervezett módon, jó eséllyel gyógyszeres kezelés mellett következik be. A perinatalis időszak másik kulcsfontosságú periódusa a gyermekágyas időszak és az anyatejes táplálás. RA-s betegek betegségének közel annyi százaléka aktívulódik ebben a szakaszban, mint ahány százalékuk gyógyszerrel vagy a nélkül javul a terhesség alatt.

A konvencionális kémiai betegségaktivitást módosító gyógyszerek tekintetében több tapasztalattal rendelkezünk, és elfogadott, hogy mely gyógyszert, milyen biztonsággal adhatjuk várandósság és szoptatás idején, vagy melyeket kell szigorúan tiltani. Kevesebb a tapasztalat a biológiai szerekkel. Nehezíti az egyértelmű állásfoglalást, hogy a mai elvárások szerinti gyógyszervizsgálatokból éppen biztonsági okok miatt a terhes és szoptató anyákat kizárják, így nem rendelkezünk evidenciákon alapuló tényekkel. Emiatt a gyógyszerhatások is mértéktartóan foglalnak állást. A jelenlegiek szerint a B-sejt-depletáló kezelés mindenképpen ellenjavallt magzati csontvelő-depresszió és következményes immundeficiencia miatt. Nincs elegendő adat a kostimulációgátló és egyéb úton ható készítményekkel. Legtöbb megfigyelés a TNF-gátlókra vonatkozóan áll rendelkezésre. Az amerikai gyógyszerhatóság (Food and Drug Administration – FDA) a B jelű biztonsági

csoportba sorolta a TNF-gátlókat. B jelzés esetén állatvizsgálatokban nem igazolódott magzati kockázat, de nincs humán terhességben kontrollált tanulmány, vagy az állatvizsgálatokban mutatkozó nem kívánt események humán terhesség 1. trimeszterében nem voltak kontrollált tanulmányokban megérősíthetők.

A TNF-alfa-gátlók szerkezetüket illetően TNF-alfa elleni monoklonális antitestek (MAB) vagy fúziós proteinek. Ma már tisztázott, hogy az 1. trimeszterben neonatalis Fc-receptoron keresztüli aktív transzporttal még nem kell számolni, a TNF-gátló készítmények koncentrációja minimális. Ezért a – nem tervezett – terhesség megszakítása nem indokolt, azonban a várandósság igazolásától elhagyásuk javasolt. Tervezett terhesség esetén pedig a felezési idő figyelembevételével a biológikum elhagyása javasolt. Az IgG antitestek aktív, egyirányú transzplacentaris transzportjáért felelős neonatalis Fc-receptor (FcRn) expressziója a 2. trimeszterben nő. Ennek következtében a 20. terhességi héttől a szülésig logaritmikusan nő a magzati IgG (így a gyógyszerként anyának beadott biológikum) koncentrációja. A transzfer 80%-a a 3. trimeszterben zajlik. Mind a 4 IgG alosztály képes átjutni a placentán, de leginkább az IgG1 (infliximab, adalimumab, golimumab). A 3. trimeszterben a magzati IgG-szint az anyai IgG aktív transzportja révén növekszik. Az etanercept (ETN) IgG1Fc/humán TNF-alfa-receptor fúziós protein. Átjutása a placentán kísérletes megfigyelés és humán megfigyelés szerint is nagyságrenddel kisebb, mint a monoklonális antitesteké, de ez a molekula is átjut, mivel rendelkezik Fc-régióval.

Rendelkezésre áll azonban a certolizumab-pegol (CZP), amely olyan humanizált anti-TNF, melynek Fc-régiója hiányzik, azt immunológiailag inert polietilén-glikollal helyettesítették. Ez alapján nem meglepők azok a kísérletes eredmények, melyek szerint a CZP nem kötődött mérhető módon az FcRn-hez. Ez magyarázatul szolgál arra a gyulladásos bélbetegségekben nyert klinikai megfigyelésre is, miszerint az IFX és az ADA koncentrációja szüléskor a magzatban és a köldökzsinórvérben magasabb, mint az anyában, míg a CZP esetén a köldökzsinórvér CZP-koncentrációja csupán az anyai 3,9%-a.

A placentán és az anyatejen keresztül átjutó CZP-mennyiség meghatározására nemrég kerültek publikálásra a humán klinikai vizsgálatok. Egy klinikai vizsgálatban 16 nőt kezeltek certolizumab-pegollal (2 hetenként 200 mg, vagy 4 hetenként 400 mg) a terhesség alatt. A 14 csecsemőtől a születéskor vett vérmintában a certolizumab-pegol plazmakoncentrációja 13 esetben a kimutatási határérték alatt volt (LLOQ <0,032 µg/ml). Egyetlen esetben volt 0,042 µg/ml, ekkor a születéskor a csecsemő/anyai plazmakoncentráció aránya 0,09% volt. Míg megfigyelések szerint az IFX és az ADA a magzatban 6 hónapig mutatható ki és igazolták, hogy az IgG tovább perzisztál az újszülöttnél, mint az anyában, CZP tekintetében a 4. és a 8. post partum héten minden csecsemőben mért koncentráció a kimutatási határ alatt volt. Ennek ellenére a Cimziának az anya terhessége során történő utolsó

alkalmazását követően ajánlott legalább 5 hónapot várni az élő vagy élő, attenuált vakcinák (pl. BCG-vakcina) alkalmazásával, kivéve, ha a védőoltás jótékony hatása egyértelműen meghaladja az élő vagy élő, attenuált vakcinák alkalmazásának csecsemőre vonatkozó elméleti kockázatát.

Az anyatejes táplálás a magzat immunrendszerének kifejlődése és fertőzések elleni védelme szempontjából is sarkalatos kérdés. Egyedül Cimziával kapcsolatos tanulmánnyal rendelkezünk, mely szerint 17 Cimziával kezelt szoptató nő bevonásával végzett klinikai vizsgálatban a plazma CZP-tartalma nem, vagy minimális mértékben jutott át az anyatejbe. A 24 órás periódus alatt a csecsemőbe jutó mennyiséget az anyai CZP-dózis 0,04–0,30%-ának becsülték. Továbbá, mivel a CZP szájon át történő alkalmazást követően a gastrointestinalis traktusban lebomló fehérje, szoptatott csecsemőben abszolút biohasznosulása várhatóan rendkívül alacsony. Következésképpen, a Cimzia szoptatás alatt alkalmazható.

A várandósság és a szoptatás alatt az ismert gyógyszeres kezelésben részesülők terhességi kimeneteleinek eredményeit gyűjtik, különböző adatbázisokban, regiszterekben tárolják, feldolgozzák és időszakosan publikálják. Az adatok magukban foglalják mind az anyai, mind az apai expozíciót, az adott gyógyszer dózisát, időbeliségét, az esetleges társbetegségeket, a terhességi kimeneteket és az újszülöttekkel kapcsolatos eseményeket.

Több mint 500, Cimzia-kezelésben részesülő terhes nő prospektív vizsgálatából származó adatok alapján, amelyben több mint 400 nő kapta a Cimziát az első trimeszter alatt, a terhesség kimenetelének ismeretében nem számoltak be Cimziának tulajdonítható malformatiós hatásról. Ugyanakkor, a rendelkezésre álló klinikai tapasztalat túlságosan korlátozott mennyiségű ahhoz, hogy megfelelő bizonyossággal azt a következtetést lehessen levonni, hogy a terhesség során a Cimzia alkalmazásához nem kapcsolódik megnövekedett kockázat.

Ezek az adatok – melyek a Cimzia alkalmazási előíratában (SMPC) is megjelentek – új perspektívát jelenthetnek a családalapításban gondolkodó, gyermeket vállalni kívánó RA-s nők kezelésében. A beteg állapotának, igényeinek, elképzeléseinek figyelembevételével megalapozott döntéssel lehet segíteni a betegek terhességvállalását.

A MRIT állásfoglalása – az előző tényekre alapozva – az, hogy minden esetben figyelembe kell venni a gyógyszerkészítmények alkalmazási előíratában foglaltakat, és amennyiben van, a nemzetközi és a hazai gyógyszerhatóság rendelkezéseit, valamint a szakmai ajánlásokat. Az eddigi megfigyelések szerint, amennyiben klinikailag indokolt, a TNF-alfa-gátlók biztonságosan adhatók a fogamzás előtt és a terhesség első harmadában. A pegilált, Fc-régiót nem tartalmazó certolizumab (Cimzia) pedig a várandósság teljes tartama alatt és a post partum időszakban, valamint a szoptatás alatt is. Ezért fogamzóképes korú, még gyermeket vállaló RA-s nőbetegek kezelése során indokolt esetben, előny-

ben kell részesíteni a certolizumab-pegolt. Amennyiben az anya kezelése elkerülhetetlen volt, az első fél évben belül az újszülött csak a haszon-kockázati arány szigorú mérlegelése mellett vakcinálható.

Fontos a rendelkezésre álló adatok feldolgozása, a gyógyszerhatóságok állásfoglalása, a betegek edukációja és a családtervezés. Folyamatosan indokolt az újabb megfigyelések birtokában jelenlegi nézeteink rendszeresen felülvizsgálata.

IRODALOM

Ostensen M: Anti-inflammatory and immunosuppressive drugs and reproduction. *Arthritis Research & Therapy* 2006; 8: 209.

Provostetal M: Fertility and infertility in rheumatoid arthritis. *Curr Opin Rheumatol* 2014; 26: 308–314.

Jain V, Gordon C: Managing pregnancy in inflammatory rheumatological diseases. *Arthritis Research & Therapy* 2011; 13: 206.

Marker-Hermann E, Fischer-Betz R: Rheumatic diseases and pregnancy. *Current Opin Obstetrics and Gynecology* 2010; 22: 458–465.

Förger F, Villiger PM: Treatment of rheumatoid arthritis during pregnancy: present and future. *Expert Rev Clin Immunol* 2016; 12 (9): 937–944.

Ostensen M: The use of biologics in pregnant patients with rheumatic disease. *Expert Rev Clin Pharmacol* 2017; 10(6): 661–669.

Suzuki T, Ishii-Watabe A, Tada M, et al: Importance of neonatal FcR in regulating the serum half-life of therapeutic proteins containing the Fc domain of human IgG1: a comparative study of the affinity of monoclonal antibodies and Fc-fusion proteins to human neonatal FcR. *J Immunol* 2010; 184(4): 1968–1976.

Tudta-e?

Mindenki hallott már az Újházi-tyúklevesről, illetve valószínűleg a többség már kóstolta is. És még ennek is van medicinális vonatkozása! Ugyanis Újházi Ede, a tyúkleves nevében örökre élő jeles színművész édesapja, Ujházy Károly Debrecen szabad királyi város orvosa volt, aki 81 éves korában, 1897-ben halálozott el a cívisvárosban. Maga a színész 1841–1915 között élt, a Nemzeti Színház örökös tagja. Nevét feledhetetlen színházi alakításai is őrzik, de még híresebb lett a gasztronómia története révén. A városligeti Gundel helyén 1910-ig működő Wampetics vendéglőben alakult ki a dolog. A híres színész, mint a vendéglő törzsvendége, itt harcolta ki, hogy az ő elképzelése szerint apró tyúkhúsdarabkákkal, tésztával, különféle zöldségekkel együtt párolják a levest. Később tovább finomította a receptet, mígnem az ország minden éttermében elkészítették a kanonizált Újházi-tyúklevest.

*

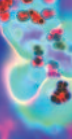
Érdekes, hogy ugyan az ORFI, mint köztudott, 1951-ben alakult meg, Farkas Károly igazgató 1959-ben, egy ma már ritkaságnak számító füzetet jelentetett meg „Arbeiten aus dem Staatlichen Institut für Rheuma- und Bäderwesen in Budapest. 1948–1958” címmel. A 103 oldalas kiadványt a Medicina jegyzi. A rövid magyar nyelvű előszóban Farkas Károly írja is, hogy az ORFI tízéves tudományos munkásságát óhajtották közkinccsá tenni – német nyelvű összefoglalók formájában. Vélhető, hogy a makrointézmény nemzetközi hírért próbálták megalapozni, az akkori orientáció szerint még a német nyelvterület felé. 191 tétel szerepel, s e helyen nem kívánok további statisztikai adatokat közölni, de elmondható,

hogy mindenki szerepel a dolgozataival, könyvrészleteivel, aki addig az ORFI-ban publikációs aktivitást fejtett ki. S persze messze nem csak mozgásszervi témákban, hiszen akkor még erőteljesen kidomborodott az intézet általános kórházi jellege, vezető értékei a belgyógyászat (EKG – Ungváry László), patológia, szemészet, sebészet, ortopédia és más területeken. Ugyanakkor értelemszerűen számos kiváló balneológiai, fizioterápiás téma is megtalálható. Egyébként a legtöbb munka Schulhof Ödön tollából került ki. ÉS! Tüzetesen átnézve minden címet és absztraktot, az immunológia szó egy esetben szerepelt csak. Mégpedig Richter András közleményében, mely a komplement- és hemolizinszintet tanulmányozta egészségesek és polyarthritisek fürdőkezelése nyomán.

*

A hazai reumatológusok közül az alábbiak által egyértelműen csúcstartónak számít Csernus Zoltán. Szegeden él, 1992 óta reumatológus és fizioterápiás szakorvos, a Napfényfürdő Aquapolis Szeged Gyógyászatának vezetője, de Kisteleken is működik. Serdülőkorától vízilabdázott, később több mint félszáz NB I-es mérkőzésen szerepelt. 1997 óta részt vesz a World Medical Games úszóversenyein. Eddig összesen 11 aranyérmet nyert, melyek közül a hely varázsának is tulajdonítja, hogy 7-et St. Tropezben. Ez évben Máltán voltak a játékok és minden úszásnemen, azaz összesen hét versenyszámban indult el, és ugyan most aranyérmet nem tudott szerezni, de mindegyik számban dobogós helyezést ért el.

Gömör Béla



EULAR kongresszus, Amszterdam, 2018. június 13–16.

Az Európai Reumaliga (EULAR) évi kongresszusát az idén Amszterdamban, a RAI kongresszusi központban tartotta. Ismét 14 ezer körüli résztvevő jött el, és több mint 4000 absztraktot nyújtottak be a szakma vezető európai kongresszusára. Idézzük fel a számunkra legtanulságosabb történeteket.

Rheumatoid arthritis

Az egyik szponzorált szimpóziumon az időskori rheumatoid arthritis (RA) kezelési nehézségeiről tartottak előadást, mivel e betegpopuláció létszáma egyre nő. Kevés evidencián alapuló terápiás ajánlás ismert az idősök számára, és a kísérő betegségek miatt ez igen nehézkes. Szteroid alkalmazása gyakori, amerikai felmérés szerint 1,5 millió felnőtt közül minden ötödik ember használja valamilyen okból, az RA-s betegek kb. 60%-a kap szteroidot és az idős populációban gyakoribb az alkalmazása.

Bár ezt a kongresszust is az RA dominálta, most inkább a többi kórkép újdonságait mutatjuk be.

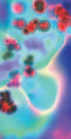
Spondylarthritisek

Számos előadás foglalkozott a képalkotók hasznosságával és útvessztőivel. Baraliakos az SpA-ban szenvedő betegek MRI-vizsgálata során detektált zsíros elváltozásokról beszélt, amelyek a csigolyákban lévő csontvelőben történő zsírlerakódás következményei. MRI-vel tehát zsíros elváltozások látszanak mind a degeneratív gerincbetegségekben, mind SpA-ban. SPECT-vizsgálattal ezeken a területeken fokozott osteoclast-aktivitás mutatható ki. Gerincműtét előtt álló 21 SpA-s és 18 degeneratív gerincbetegségben szenvedő betegnél T1-, T2- és STIR-felvételeket készítettek, és a műtét során szövetmintát vettek a képalkotón látható zsíros elváltozásokból (elégé drasztikus módon). Hematoxin-eozin festés után meghatározták, hogy a minta zsíros, gyulladásos, fibroticus vagy normál csontvelőt tartalmaz. Az SpA-s betegek mintáiban 90%-ban találtak zsírsejteket, míg a degeneratív gerincbetegségben szenvedő betegeknél 28%-ban. A fibrosis tekintetében nem volt szignifikáns különbség a betegcsoportok között. Az SpA-ra jellemző zsíros elváltozások biopsziás mintáiban nem találtak osteoclastokat, a gyulladásos biopsziás mintákra pedig jellemző a magas osteoclastaktivitás. SpA-ban a zsíros elváltozások helyén adipocyták láthatók, míg degeneratív betegségből származó mintákban szabad zsírsavak. Osteoclastaktivitás csak a gyulladásos fázisban mutatható ki, a zsíros elváltozások a betegség későbbi stádiumára jellemzők, már osteoclastaktivitás nélkül. SpA-ban a biológiai terápia indítása után 12 héttel az osteoclastaktivitás jelentősen csökken.

Szintén Baraliakos beszélt a fiatal betegeken végzett SHIP vizsgálatról, melybe 45 évnél fiatalabbakat vontak be. Kiemelte, hogy az MRI-felvételek alapján az SpA gyakran túldiagnosztizált. Bemutatta a sacroiliacalis (SI) ízületek és a csigolyák legfontosabb diagnosztikai jellemzőit. Csak akkor tekinthető pozitívnak az MRI-vizsgálat, ha az SI ízületek esetén több mint egy, a csigolyáknál több mint 3 típusos laesio van. A csontvelőoedema mellett a csigolyák szalagtapadási helyein megjelenő zsíros laesiók is jellemzőek SpA-ra. A SHIP tanulmány keretében 45 év alatti, tünetmentes populációt vizsgáltak teljes gerinc és SI MRI-felvételekkel. Két független vizsgáló értékelése alapján a mindkettő által leírt laesiókat fogadták el. Az MRI-vizsgálatokat 802 résztvevő, 394 férfi és 408 nő esetén végezték el. Összesen 18%-ban találták a SI ízületet pozitívnak, míg a teljes gerincet tekintve több mint egy csontvelőoedemát 88%-ban, >3-at 65%-ban, >5-öt 44%-ban véleményeztek. Több mint egy zsíros elváltozást észleltek 86,5%-ban, >3-at 50%-ban, >5-öt 39%-ban. Ez a magas prevalencia jelzi, hogy az MRI-lelet alapján nem diagnosztizálható az SpA. A mechanikai stressz az SpA-ban zajló gyulladásához hasonló elváltozásokat hoz létre.

De Winter kiemelte, hogy ASAS-pozitív MRI-lelete lehet egészséges egyéneknek, futóknak vagy post partum derékfájós nőknek is. Összesen 47 tünetmentes, egészséges egyénnél, 7 post partum derékfájós nőnél, 47 SpA-s (pozitív kontroll), 47 krónikus derékfájós (negatív kontroll) egyénnél és 24 rendszeres futónál végeztek SI MRI-vizsgálatot. A felvételeket 3 független vizsgáló értékelte a Kanadai Spondyloarthritis Research Consortium (SPARCC) index alapján. A 47 egészséges önkéntes közül 11-nél (23,4%) volt pozitív az MRI, a 47 axiális SpA-s beteg közül 43-nál (91,5%), a 47 krónikus derékfájós esetében pedig 3-nál (6,4%). A 24 futó közül 3-nak (12,5%), a 7 post partum derékfájós nő közül 4-nek (57,1%) lett pozitív az MRI-lelete. A SPARCC cutoff >2-t használva a 47 egészséges egyénből 12 (25,5%), a 47 SpA-s betegből 46 (97,9%), a krónikus derékfájósok közül 5 (10,6%), a 24 futó közül 4 (16,7%) és a 7 post partum derékfájós nő közül 4 (57,1%) rendelkezett pozitív MRI-lelettel. Mély csontvelőoedemát azonban nem találtak az egészségeseknél, a krónikus derékfájósoknál és a futóknál sem, de 89,4%-ban jelen volt SpA-ban és 14,3%-ban a post partum nőknél.

Seven előadása az SpA-s, post partum és degeneratív derékfájós, nehéz fizikai munkás és hosszútávfutók, valamint egészséges kontrollok SI MRI-elváltozásai közötti elkülönítés nehézségeiről szólt. Részletesen bemutatta a SPARCC score módszerét, majd ismertette prospektív, keresztmetszeti vizsgálatának eredményeit, melyben 204 (41 SpA, 25 discusherniás, 46 post partum derékfájós, 14 post partum derékfájdalom nélküli, 26 nehéz fizikai munkás, 23 hosszútávfutó és 29 egészséges) egyén vett részt. A post partum és az SpA-hoz



Bodoki Levente, Bodnár Nóra és Végh Edit a kongresszusi központ előtt

társuló derékfájdalom nagyon hasonló, mind klinikailag, mind a SPARCC score alapján. A nem SpA-s egyéneknél, főként a post partum nőknél is van gyulladás, sőt erosio is az MRI-felvételeken, még a fájdalom nélküli post partum csoportnál is. A csontvelőoedema és a zsíros elváltozások gyakoribbak SpA-ban, de post partum is jellemzőek, ankylosis azonban csak SpA-ban van. A differenciáció tehát az SpA és a post partum derékfájdalom között a legnehezebb. Az előadás konklúziója szerint a SPARCC score egyáltalán nem alkalmas a differenciálásra.

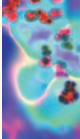
Sepriano ismertette, hogy a DESIR kohorsz 5 éves adatai alapján az SI ízületben látható gyulladás mértéke jelzi a gerinc strukturális károsodásának ütemét. Az SpA diagnózisát a min. 3 zsíros elváltozás vagy erosio jelenléte esetén mondták ki. Korai SpA-s betegeknél kiinduláskor, a 2. és az 5. évben készítették SI és gerincrontgen-, valamint MRI-felvételeket, melyeket 3 független vizsgáló értékelt. Progresszióknak ítélték, ha a beteg nonradiológiaiából radiológiai SpA-s lett, vagy legalább egy fokozat rosszabbodás esetén. Az MRI-n látható gyulladás a CRP-szintnél jobban jelzi a progressziót, azonban a zsíros elváltozások jelzik előre leginkább a radiológiai progressziót. Sepriano másik előadásában a korai diagnózis felállításának fontosságáról és nehézségeiről, a referáló stratégiákról beszélt. Az EpiReumaPt program keretében egy 3 lépcsős nemzeti SpA-szűrési protokollt mutatott be. Több mint tízezer véletlenszerűen kiválasztott résztvevőnél első körben személyes kérdőívet töltöttek ki, melynek során az SpA-ra jellemző kérdésekre is válaszolni kellett. Összesen 3877 egyén került a második fázisba, reumatológiai vizsgálatra. SpA-t 92 egyén-

nél diagnosztizáltak. Az EpiReumaPt végül nem érte el az ASAS referálói stratégia szenzitivitását, de megközelítette azt, így mindenképp használható, különösen, ha nem áll rendelkezésre képalkotó vizsgálat.

Landewé egy nagyon érdekes problémáról tartott előadást. A hsCRP minimumértékét gyakran <2 mg/l értéknek határozzák meg, melyet így 2-nek veszünk az ASDAS meghatározásakor. Az ABILITY-3 vizsgálat keretében 673 nr-axSpA-s beteg adalimumabterápiát kapott 28 héten keresztül. A remissziót (ASDAS $<1,3$) elérő betegeket randomizálták: vagy folytatták az adalimumabkezelést, vagy placebót kaptak a továbbiakban. A fellángolást az ASDAS $>2,1$ vagy a romlás $>0,9$ alapján mondták ki. Az ASDAS kiszámítását elvégezték a hsCRP pontos meghatározásával, illetve ha <2 mg/l, akkor 2-vel kalkulálva is. Szignifikáns különbség nem volt sem az adalimumab, sem a placebo kar esetében.

SLE

Tincani az SLE-s betegek terhességével kapcsolatos információit foglalta össze. A 2017-es EULAR ajánlás szerint a reumatológus szemszögéből egészséges terhesség létrejöttének esélyét a következő tényezők ronthatják: SLE-s aktivitás a fogantatást megelőző 6–12 hónapban; veseérintettség; szerológiai aktivitás (komplement, anti-DNS); antifoszfolipid antitestek; anti-SSA-SSB jelenléte; korábbi szövődményes terhesség; korábbi thromboticus esemény; végstádiumú szervkárosodás és ehhez kapcsolódó társbetegség. A terhesség során bekövetkező patogenetikai változások központjában az endothel-



diszfunkció és a megváltozott angiogenesis áll, melyek következményeként a placentakeringés zavart szenved. Így újdonságként az angiogeneticus biomarkerek, az uterusartériák Doppler-vizsgálata, a komplementaktiváció, a placenta szövettana és a NET-osis vizsgálata, monitorozása segíthet a placentaldiszfunkció felismerésében. SLE-s és APS-es terheségek esetében a praeeclampsia prognosztikus markere a pro-angiogen placentaris növekedési faktor (PIGF) csökkenő szintje és az antiangiogen szolúbilis fms-szerű tirozinkináz-1 (sFit-1) vagy endoglin emelkedett értéke (hányados). A komplementszintek mérése során egészséges terheségekben mind a második, mind pedig a harmadik trimeszterben szignifikánsan magasabb C3- és C4-szinteket mérhetünk. Önmagában nemcsak az alacsonyabb komplementszintek, de a C3-szint kisebb mértékű emelkedése szintén negatív prediktív értékű a vetélésre vonatkozóan. A PROMISSE vizsgálatban a C3-értékek kisebb mértékű emelkedése a második trimeszterre egyértelműen jelezte a terhességi adverz események (APO) gyakoribb előfordulását a 23. hét után akkor is, ha a C3- és C4-szintek a normális tartományban maradtak. A komplementaktiváció markerei, a Bb- és a szolúbilis C5b-9-szintek emelkedett értéket mutattak a 12–15. terhességi héten az SLE-s/APS-es patológiás terheségek esetében, összehasonlítva az APO nélküli SLE-s/APS-es vagy egészséges terhesek értékeivel. A placenta szövettani vizsgálata során mind a praeeclampsias, mind az SLE + praeeclampsia csoportban több neutrophil granulocytá és neutrophil extracelluláris csapda (NET) volt az intervillósus űrben, mint az egészséges kontroll terheseknél, és a NET/totál neutrophil granulocytá arány is magasabb az előző csoportokban. Ez bizonyítékul szolgál arra vonatkozóan, hogy a NET-nek fontos szerepe van az endotheldiszfunkció kialakulásában, valamint a thromboticus folyamatok és a gyulladásos milió létrejöttében az SLE-s placentában. Az SLE-s terhesség során a remisszió fenntartása érdekében és aktivitás esetén folytatandó gyógyszerek közül a hydroxychloroquin (HCQ) külön kiemelték. A HCQ a betegség fellángolásán kívül az anyai anti-Ro/SS-A antitest jelenlétekor csökkenti a foetalis szívblokk előfordulását, a lupus nephritises anyák esetében 85%-kal csökkent a kis súlyú magzatok születési aránya, míg APS-es terheseknél is csökkenti a vetélések és a foetalis sérülések számát. A rituximab (RTX), belimumab (BLM) használatok a congenitalis malformációk aránya nem volt emelkedett SLE-s terhesekben. Egyedi esetekben korai terhességben az RTX használata megengedett, de a későbbi szakaszban a B-sejt-depléción és egyéb cytopeniák előfordulása miatt kockázatot jelent, míg a BLM-mel nincs elég tapasztalat ilyen téren, így más alternatíva ajánlott. Az SLE-s anyák gyermekeinél az idegrendszeri fejlődési rendellenességek – az autizmus spektrumba tartozó betegségek, a figyelemhiányos-hiperaktivitási szindróma (ADHD), valamint a tanulási nehézségek (pl. diszlexia) – arányát összességében magasabbnak találták.

Az SLE terápiás újdonságait Dörner tekintette át. Az új EULAR/ACR SLE-klasszifikációs pontrendszerben 10 domén

szerepel, alapkritérium az ANA $\geq 1 : 80$ pozitivitás. Az egyes doméneket különböző pontszámmal súlyozták, és összességében legalább 10 pont esetében mondhatjuk ki az SLE diagnózist. A lupus nephritis (LN) indukciós kezelésében a 3 napig adott iv. pulzus cyclophosphamid (CYC), majd 4-6 hónapos fokozatos dóziscsökkentés mellett vagy mycophenolat mofetil (MMF) adandó első vonalban 3 x 1 g dózisban, vagy 3 g dózisu intravénás CYC. A 6 hónap leteltével fenntartó MMF (2 g/nap) vagy azathioprin (AZA; 2 mg/kg/nap) folytatandó 3 évig, melyek ekvivalensnek bizonyultak a vizsgálatok során. Amennyiben a remissziót nem sikerül elérni 3–12 hónap alatt, MMF és CYC között váltás, vagy RTX/kalcineurininhibitor ajánlott. Tekintettel arra, hogy a jelenleg alkalmazott ISN/RPS klasszifikáció nem veszi figyelembe többek között az LN molekuláris mintázatát és az immunszuppresszív kezelés hatását, így időszzerű volt és 2018-ban megtörtént az LN-klasszifikáció revíziója is a Nemzetközi Nefrológiai és Vesebetegségek Társaság által. A következő módosításokat javasolták: a Class IV-es LN nem külön el segmentális és globális alcsoportokra, és új csoportként a crescent GN, a podocyta-sérülés, tubulointerstitialis laesiók fibrosissal vagy a nélkül és a renalis vascularis laesiók (TMA) kerültek bele. Az új csoportok figyelembevételével a patológiai altípusok szerint ajánlott a kezelést is megválasztani. Az új kalcineurininhibitor, a voclosporin az AURA fázis II/B vizsgálatban ígéretesnek bizonyul az LN kezelésében, 48 hét után is szignifikánsan magasabb volt a komplett remissziót elérők aránya a kontroll csoporthoz képest, és jelentős szteroidspóroló hatása volt. Extrarenalis SLE-ben a betegségaktivitástól függően (enyhe, közepes vagy súlyos) indukcióra kis/nagy dózisu szteroid, fenntartóként HCQ, MTX/AZA/CyA/leflunomid vagy további lépéscsökkentő MMF, majd BLM ajánlható. Új terápiás célpontok lehetnek az IL-12/IL-23 útvonalat befolyásoló ustekinumab; II. fázisu vizsgálatok zajlanak IL-21-gátló (BOS161721), IFN- α -gátló (RSLV-132), IL-2-agonista (ILT-101), a kostimulációt befolyásoló S1P1-receptor-antagonista (cenerimod), anti-CD28 (theralizumab), anti-CD40L (dapirolizumab pegol) és a B-sejt-gátló anti-CD19 (XmAb-5871), Fc γ RIIB-modulátor (SHP652) szerekekkel, emellett kinázinhibitorokkal (Btk, Tyk2) és kannabinoid- (CB2-) receptor-agonistával.

Ha már az új terápiás lehetőségeknél tartunk, Wallace számolt be az RA-ban már törzskönyvezett JAK-gátló baricitinib hatékonyságáról SLE-ben. A bemutatott II. fázisu randomizált, kettős vak, placebokontrollos vizsgálatban a bevont 314 beteg 24 hétig kapott kezelést. Napi 4 mg baricitinib mellett szignifikáns javulás igazolódott a placebohoz képest a SLEDAI-2K arthritis vagy rash vonatkozásában (67% vs. 53%) és az SRI-4 válasz tekintetében (64% vs. 48%). Ugyancsak szignifikánsan javult a SELENA-SLEDAI Flare Index, és a Lupus Low Disease Activity State. A biztonságosság megfelelő volt, a vizsgálat során nem jelentkezett haláleset, malignitás, major cardiovascularis esemény (MACE), tbc vagy súlyos herpes zoster fertőzés.



A kikötő

Szisztémás sclerosis

Allanore a scleroderma terápiás újdonságait foglalta össze. Az Európai Scleroderma Observációs Vizsgálatban (ESOS) 326 korai dcSSc-s (bőrtünet kezdete ≤ 3 év) beteget követtek 24 hónapon keresztül, 4 karon kezelték a betegeket [MMF, MTX, CYC, semmilyen immunszuppresszív (ISU) terápia]. A bőrtünetek tekintetében az egyes csoportok között nem volt különbség, mind a 4 csoportban javult az mRSS értéke. Ugyanakkor az ISU terápiát nem kapó betegek túlélése volt a legrosszabb (84%), míg a többi kar esetében nem volt szignifikáns különbség. Így összességében szükség van a korai immunszuppresszióra, azonban még mindig nincs elég hatékony terápia a kezünkben. Aktivitást mutató, romló bőrtünetekkel rendelkező dcSSc-s betegnél a faSScinate vizsgálat 48 hetes nyílt karú kiterjesztése során a korábban placebo karban lévő betegek is subcutan tocilizumabot kaptak. Az mRSS értéke ugyanannyira javult azoknál a betegeknél is, akik korábban az első 48 héten csak placebót kaptak. Az FVC-értékek javulása szintén megegyezett a két karban, a 48–96. hetek között hasonló kimenetel volt dokumentálható. Kétéves kettős vak, randomizált, kontrollált vizsgálatban 142 SSc-s beteget vizsgáltak interstitialis tüdőérintettséggel (ILD). Az egyik csoport 2 éven át MMF-t, a másik egy éven át orális CYC-t kapott, az elsődleges végpont az FVC %-os változása volt. Mindkét karon szignifikáns javulás volt észlelhető a légzésfunkciót tekintve, és bár a MMF adása kevesebb toxicitással járt és a betegek jobban tolerálták, a két kar között más különbség nem volt, mint ahogyan a módosított Rodnan-bőrpontszám (mRSS) tekintetében sem.

Van Laar a HOT szekcióban kiemelte, kevés olyan gyulladásos reumatológiai betegség van, mint a szisztémás sclerosis (SSc), ahol az alapkutatás, állatkísérletek eredményei alapján ígéretesnek látszó kezelési lehetőségek többsége elbukik a humán kipróbálás során. Már önmagában a klinikai vizsgálat megtervezése is nehéz a heterogén betegcsoport, a variábilis klinikai manifesztációk, nehezen definiálható végpontok miatt. Korai dcSSc-ben továbbra is „leragadtunk” a jó öreg MTX-, CYC-, MMF-kezeléseknél annak ellenére, hogy ezek klinikai hatékonysága jó esetben is csak közepes. Több megfigyelés alátámasztotta már az RTX hatékonyságát a diffúz bőrtünetek vagy tüdőérintettség kezelésében, de a tényleges igazoláshoz tervezett vizsgálatokra van szükség. A tocilizumab egy II. fázisú vizsgálatban nem várt hatékonyságot mutatott a légzésfunkcióra, ami majd átvehető a gyakorlatban az SSc-ILD kezelésére, amennyiben a III. fázisú vizsgálat sikeresen zárul. Az egyetlen igazolt betegségmódosító kezelés SSc-ben az autológ haemopoieticus őssejt transzplantáció, aminek utánkövetéses hosszú távú eredményeit a jelen kongresszuson is bemutatták (ASTIS – európai és SCOT – észak-amerikai). Végül várjuk a folyamatban lévő antifibroticus szerek (riociguat, JAK-gátlók, nintedanib stb.) klinikai vizsgálatainak eredményét.

Az utóbbi néhány évben intenzíven vizsgált kannabinoidreceptorok szerepének megismerésével úgy tűnik, SSc-ben is új lehetőség nyílik. Spiera számolt be a dcSSc-ben végzett II. fázisú, nyílt, kiterjesztett vizsgálat eredményeiről, ahol a betegek lenabasum- (szelektív 2-es típusú kannabinoidreceptor agonista – JBT101) kezelésben részesültek. Ezek a betegek előzőleg sikeresen befejezték a megelőző kettős vak, kont-

rollált vizsgálatot. A lenabasum az innate immunválsz módosításán keresztül csökkenti a gyulladást és fibrosist állatmodellben. A nyílt vizsgálatba 36 beteget vontak be, a kezelés orális, napi kétszeri lenabasummal történt. Elemezték az 52 hetes kimeneteli eredményeket (25 beteg fejezte be a vizsgálatot), ami alapján a kezelés biztonságos, jól tolerálható volt. A Combined Response Index in Diffuse Systemic Sclerosis (CRISS) 56%-kal javult a kiinduláshoz képest, és a betegek fele ebből elérte a 95%-os javulást. A leggyakoribb mellékhatások a felső légúti infekció (22%), a húgyúti fertőzés (14%) és hasmenés (11%) voltak. Tovább lépésként folyamatban van a kezeléssel egy III. fázisú vizsgálat, amely eredményei 2020-ban várhatók.

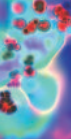
Gyulladásos izombetegségek

Mindenki számára igen hasznosak egy-egy terület újdonságait összefoglaló HOT és WIN szekciók. A myositis témakörben Chinoy tartott WIN szekciót. E ritka autoimmun betegség legfontosabb kihívása kutatók és gyógyítók számára egyaránt a betegségcsoport rendkívüli heterogenitása: társulhat interstitialis tüdőbetegséggel, malignitással, arthritisszel, myocarditisszel. Emellett a részjelenségek időbeli megjelenése is rendkívül változó, ezért ma már a „myositis spectrum disease” kifejezést célszerű használnunk az idiopathiás inflammatorikus myopathia (IIM) elnevezés helyett. Emellett továbbra is ismeretlen a betegség etiopatogeneze, kevés kontrollált, randomizált klinikai tanulmány áll rendelkezésre, sok időt emészt fel a betegségaktivitás-követés, valamint nehéz

a kórlefolyás során fellépő komplikációk minimalizálása. Az előadó szerint az eredményes kezelés alapja három pontban foglalható össze. Első a korrekt diagnózis és klinikopatológiai besorolás (pl. polymyositis, dermatomyositis, zárványtestes myositis stb.). Második az izomtünetek helyes értékelése: a gyengeség hátterében valódi, immunmediált gyulladásos aktivitás vagy már vissza nem fordítható károsodásként értékelhető zsíros involúció vagy atrophia áll-e. Ennek eldöntésében tapasztalt vizsgáló esetén az izom-MRI lehet segítségünkre. Erélyes immunuszuppresszív kezelésnek csak aktív gyulladás esetén van értelme. Harmadik a kezeléssel elért eredmények pontos követése nemcsak a studyban, hanem a klinikai gyakorlatban is; ebben segítenek az ACR/EULAR 2016-os, kezelésre adott klinikai választ mérő, és 2017-es, klasszifikációs kritériumai. Hosszú távon a myositises beteget gondozó orvosnak ma már kötelező az aktivitás követésében a Disease Activity Core Set Measures alkotóelemeit használni: orvos VAS, beteg VAS, izomerő – MMT, HAQ, izomenzimek, extramuscularis aktivitás (<https://www.niehs.nih.gov/research/resources/imacs/diseaseactivity/index.cfm>). Külön diákat szentelt az előadó a teljes palettaként csak kevés központban elérhető myositisspecifikus és myositisszociált antitestekre. Ismernünk kell a legfontosabb, időnként egymással átfedő klinikuszerológiai alcsoportokat: interstitialis tüdőbetegséggel társult (antisztetáz, anti-MDA5, anti-Pm-Scl), bőrtünetekkel társult (anti-Mi-2, anti-SAE, anti-MDA5, anti-NXP2, anti-TIF1γ), necrotizáló myopathiával társult (anti-SRP, anti-HMGCR), zárványtestek megjelenésével társult (anti-5NT1A) és más immunbetegséggel társult (anti-Pm-Scl,



Amszterdami csatorna

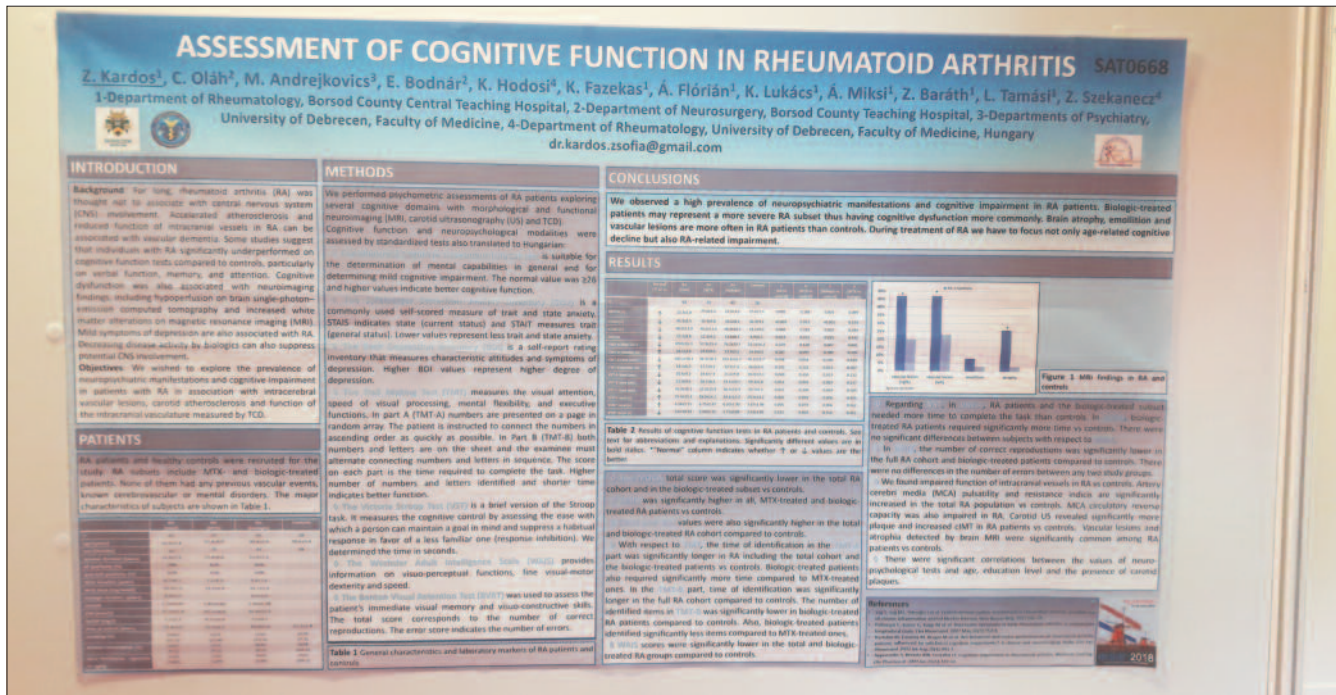


anti-Ku, anti-SnRNP, anti-Ro, anti-La) antitesteket. A kezelési lehetőségek közül a következő adatokat emelte ki az előadó. Egy észak-amerikai, 320 myositises beteg adatait tartalmazó regisztert áttekintve elmondható, hogy az évtizedek során ugyan sikerült szignifikánsan csökkenteni a szteroid fenntartó dózisát, de nem sikerült teljesen elhagyni a szert a betegeknél; tehát a szteroidokat – az 1950-es évek óta – még mindig széles körben használják myositisben. A szerző és munkatársai 2017-ben megalkottak egy terápiás útmutatót, amely bemutatja a myositisben általuk javasolt kezelési lépéseket. Ebben a következő gyógyszerek szerepelnek: indukciós első vonalbeli szerként MTX, AZA, CYC, IVIG; indukciós második vonalbeli szerként rituximab (RTX), MMF, kalcineurininhibitorok (CyA); indukciós harmadik vonalbeli szerként egyéb biológikumok (abatacept, tocilizumab, TNF- α gátlók), illetve kísérleti szerek. Fenntartó szerként alkalmazható első vonalban MTX vagy AZA; második vonalban MMF, kalcineurininhibitorok, RTX vagy IVIG. Fontos kiemelni a rossz prognosztikai tényezőket, melyek agresszív kezelést igényelnek: súlyos, akut kezdet; későn indított gyógyszeres kezelés; szteroidra adott rossz kezdeti terápiás válasz; dysphagia; alveolitis/tüdőfibrosis; myocarditis; necrotizáló myopathia. Minden olyan esetben, amikor a myositis intersitialis tüdőbetegséggel társul, javasolt vagy CYC vagy RTX alkalmazása. A továbbiakban néhány jövőbeli terápiás lehetőséget ismertetett az előadó. Sporadikus zárványtestes myositisben az activinreceptor-IIb-inhibitor bimagrumab nem váltotta be a hozzá fűzött reményeket, a follistatin azonban, mely myogen transzkripció faktorok szintjének emelése révén az izomregenerá-

ciót segíti, szignifikánsan emelte a 6 perces járási távolságot. Az mTOR-inhibitor rapamycin potenciálisan képes a T-effektor sejtek gátlására, a regulatorikus T-sejtek funkciójának megőrzésére és a fehérjedegradáció indukálására, egy IIb fázisú, monocentrikus, placebokontrollált vizsgálat alapján ígéretes terápia lehet sIBM-ben. A kannabinoidreceptor 2-es típusának inhibitora, az anabasum, II. fázisú vizsgálatban képes volt a dermatomyositises betegek bőrtüneteit (CDASI-aktivitás) jelentősen csökkenteni. Egy svéd munkacsoport randomizált, IIb fázisú vizsgálatban az abatacept hatékonyságát igazolta PM/DM betegek közel felében, izombiopsziával bizonyítva a Foxp3+ Treg-sejtek számának szignifikáns emelkedését a betegekben. További kiegészítő gyógyszeres, illetve nem farmakológiai tevékenység a pulmonológiai konzílium a légzésfunkció segítése céljából tüdőérintettségben szenvedő betegekben, logopédiai és az aspirációt megelőző lépések pharyngealis és oesophagealis érintettség esetén, az osteoporosis megelőzése vagy kezelése, megfelelő immunizálás az immunosuppresszív terápia előtt, pszichológiai és szociális támogatás. A gyógyszeres kezelés mellett igen fontos a nem gyógyszeres kezelés myositisben. Leginkább a svéd munkacsoport bizonyította a gyógytorna és a fizikai aktivitás biztonságosságát és terápiás előnyeit. A gyógytorna egyszerű és biztonságos módszer az izompanaszok csökkentésére, számos tanulmány alapján kijelenthető, hogy nincs betegségaktivitást fokozó hatása. Általános szabály, hogy a gyógyszeres kezelés indítását követően 4 héten belül meg kell kezdeni a napi rendszerességű, gyógytornász által irányított gyakorlatokat. Egy 2017-ben végzett vizsgálatban 12 hetes gyógy-



A Rijksmuseum



Egy magyar poszter

torna és testmozgás microRNS-szintekre és izomerőre kifejtett hatását vizsgálták. Kiemelhető az NF- κ B regulátor IKBKB szintjének csökkenése, mely a miR-196b szintjének emelkedésével járt. Összesen 39 miRNS szintje változott a vizsgálat után, az izomerő pedig szignifikánsan növekedett a gyakorlatokat nem végző kontrollokhoz képest. Mindent egybevetve, az izombetegségek témakörében elismert kutatók szerint rendkívül érdekes és előremutató korszak következik a myositis területén. Az előadás végén kérdések is elhangoztak, melynek során további érdekes problémák merültek fel a témában. Chinoy szerint minden gyógyszervizsgálat előtt és után is izombiopsziát kell végezni, mert így érthetjük meg a gyógyszer valódi hatását az izomszövetekre. Bár ismert a microvascularis membrán attak komplexek jelenléte dermatomyositisben, jelenleg nincsenek olyan vizsgálatok folyamatban, amelyek a komplementgátlást céloznák meg, mint lehetséges terápiás célpontot. Az előadó véleménye szerint Pneumocystis-pneumonia-profilaxis kell minden RTX-szel és MTX-szel kezelt myositis betegnél. Arra a kérdésre pedig, hogy egy nem rossz prognózisú, „átlagos” myositis betegnél milyen bázisterápiát szükséges indítani, az előadó szerint jelenleg pusztán „pénzfeladással” lehet válaszolni, mert evidence based adatok hiányában csak szakértői ajánlások léteznek, melyek szerint az MTX, az AZA és az MMF is egyformán alkalmasak a remisszió elérésére.

Szisztémás vasculitisek

A HOT/WIN szekcióban Schulze-Koops a vasculitis diagnosztikájáról, monitorozásáról beszélt. Azt hangsúlyozta, hogy az

ELISA-val végzett ANCA-teszt segíthet a korai ANCA-asszociált vasculitis (AAV) felismerésben a szövettani vizsgálat elvégzése előtt, de a kezeléssel nem szabad késlekedni. A helyes monitorozásban teljes klinikai elemzés javasolt a laboratóriumi vizsgálatok mellett, ahol az ANCA-nak is fontos szerepe van. A PR-3 ANCA pozitív betegeknél fordul elő nagyobb gyakorisággal daganatos betegség. A betegség kezdetéhez képest 5 éven belül cardiovascularis esemény következik be, ilyen irányú monitorozás szükséges. Az óriássejtes vasculitis esetén a képalkotóknak van fontos szerepe a korai felismerésben, akár helyettesítheti a szövettani vizsgálatot is, de a terápiával itt sem szabad késlekedni. A képalkotók közül az ultrahangnak, MRI-nek, PET-CT-nek lehet jelentősége, de monitorozásra nem alkalmasak. A gyulladásos paraméterek nem biztosak a flare észlelésében, kb. 30%-os gyakorisággal észleltek klinikai aktivitást normális gyulladásos paraméterek mellett (We, CRP), és kb. ugyanilyen gyakorisággal nincs aktivitás emelkedett értékek mellett.

Stone terápiás előadásában kifejtette, hogy az óriássejtes vasculitis betegeknél a szteroidcsökkentés nem megoldható. A betegek több mint 80%-ában ismét aktivitás jelentkezik, hiába van még szteroidterápián. A tocilizumab alkalmazása lehetővé teszi a szteroid elhagyását egy év után.

Osteoporosis

Roux a kezelés egyes aspektusait tárgyalta. A korábbi törés növeli a következő törés kockázatát, kb. 2-3 évvel az első után várható a következő törés. A célérték irányú kezelés (T2T) osteoporosis esetén is indokolt, a T-score $-2,0$ felett le-

gyen. Új terápiás célpontként az eddigiek mellé a sclerostin-gátló jön szóba (romosozumab).

Társbetegségek, szövődmények

Mint Lortholary előadásából kiderült, gyulladásos ízületi betegségekben az immunosuppresszív és szteroidkezelések növelik a fertőzés kockázatát. A gombafertőzések közül a cryptococcusnak van fontos szerepe Európában. Szteroid növeli a fertőzések gyakoriságát, ezek közül is zoster társulása gyakori. A TNF-gátlók használata nem kontraindikált hepatitisvírus-fertőzés esetén. A prevenció jelentőségét hangsúlyozni kell, főként tbc, histoplasmosis esetén; védőoltás van influenza, pneumococcus ellen. Az RTX csökkenti az influenza elleni vakcináció eredményességét, így az oltást az RTX-kezelés megkezdése előtt érdemes alkalmazni, és ugyanez igaz a pneumococcus elleni védőoltásra is.

Az utóbbi időben slágertéma az onkológiai kezelés mellett jelentkező autoimmunitás kérdése, amit Calabrese foglalt össze. Mind az állatkísérletekből (pl. CTLA4-, PD-1-deficiens egerek), mind a primer immundeficienciák (PID) és autoimmun kórképek vizsgálataiból tudjuk, hogy az autoimmunitás immunopatogenezisében fontos szerepe van az ellenőrző pontoknak (ún. checkpointoknak). Az elmúlt években két olyan új PID-et írtak le (CHAI, LATAIE), melyek a CTLA4 checkpoint-deficienciához köthetők, és ezek nagyon hasonló klinikai tünetekkel járnak, mint onkológiai alkalmazásuk során tapasztalt autoimmun mellékhatások. Az idén jelent meg egy érdekes közlemény, miszerint RA-s synoviumban a PD-1 útvonal deficiens. Korai szeropozitív RA-s betegek szérumban a szolúbilis PD-1-szint emelkedett, a synoviumban csökkent a PD-1L szintje. Ennek esetlegesen terápiás konzekvenciája lehet a PD-1-agonisták alkalmazása kapcsán. A checkpointgátlás immunológiai mellékhatásainak számtalan formáját leírták (pl. neurológiai/szemészeti, endokrin, renalis, bőrgyógyászati, pulmonológiai, gasztroenterológiai és reumatológiai mellékhatások). Az utóbbiak arányáról nincsenek pontos adataink, mert ritkán okoznak életveszélyes komplikációt, de kb. 4-5%-ra tehető az arthralgia, arthritis, sicca szindróma vagy egyéb autoimmun betegség előfordulása. Számos kérdés merül fel a kezelésükkel kapcsolatban is. Hogyan kezeljük az autoimmun mellékhatásokat, amikor nem folytatható a checkpoint-

gátló? Elsőként fel kell mérni az autoimmun jelenség súlyosságát. Enyhébb formák esetében csak követés javasolt, súlyosabb formák esetében tüneti kezelés, alacsony dózisu szteroidterápia, vagy amennyiben fenyegető szervi károsodások jelentkeznek, iv. szteroid, szintetikus vagy biológiai DMARD terápia indítása mérlegelendő a checkpointgátló elhagyása mellett. És természetesen jó volna, ha lenne olyan biomarker, mely előre jelezné az autoimmun jelenség jelentkezését, és időben tudnánk beavatkozni ezeknél a betegeknél.

Összegzés

Ami a magyar kongresszusi szereplést illeti, 2018-ban összesen 35 absztraktban szerepeltek magyar szerzők. Ebből 16 hazai, 17 nemzetközi kollaborációban készült orvosi, és 2 szakdolgozói kivonat volt. Munkatársaink négy nemzetközi kollaborációban bemutatott előadásban szerepeltek. Összesen 11 hazai és 10 kollaborációs posztert mutattunk be. A publikált absztraktok száma 10 volt.

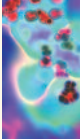
Hollandia, azon belül Amsterdam, az értelmiségi, szorgalmasan dolgozó középréteg lakóhelye, ahol az emberek nemcsak egymásra, de a körülöttük lévő környezetükre is nagyon odafigyelnek. Játékos lazasággal, de precizitással rendezik mindennapjaikat. Egy villamosvonal karbantartása sem okoz valódi fennakadást a közlekedésben. A kerékpárosok Kánaánja, de az élvezetek legális helyének is mondhatnánk. Méltó helye volt az idei EULAR kongresszusnak. Nagyon köszönjük a szponzoroknak, hogy számos magyar kollégának is lehetővé tették e színvonalas kongresszuson való részvételt. Jövőre Madridban folytatjuk!

Bodnár Nóra
Bodoki Levente
Domján Andrea
Gulyás Katalin
Kardos Zsófia
Pethő Zsófia
Szamosi Szilvia
Szántó Sándor
Szűcs Gabriella
Végh Edit
Szekanecz Zoltán

SZERETETTEL VÁRJUK A MEDICINA KÖNYVESBOLTJAIBAN

1091 BUDAPEST, ÜLLŐI ÚT 91/A

1088 BUDAPEST, BAROSS U. 21.



A Magyar Reumatológusok Egyesülete jubileumi vándorgyűlése

Mint az MRE elnöke és a vándorgyűlés főszervezője, nem írhatok hagyományos beszámolót. Nem is lehet elfogulatlanul beszélni és csupán az „XY elmondta, hogy...” formátumban beszámolni az MRE 90. születésnapjára, jubileumi vándorgyűléséről. A budapesti Helia szállodában 2018. október 4–7. között rendezett konferenciára az MRE elnöksége, vezetősége és valószínűleg egész tagsága több mint egy évet készült. Az, hogy a „füstje volt nagyobb, vagy a lángja”, a résztvevők ítélik meg, én erre nem vagyok jogosult. Az biztos, hogy magam, és remélhetőleg a szervezők mindegyike, az előkészületek és a vándorgyűlés minden másodpercét élveztük.

Ebben az évben előétel is megelőzte a lakomát. Szakmapolitikai sikerként könyvelhetjük el, hogy az EULAR posztgraduális kurzusa több év Prága majd Belgrád után október 1–3. között, az MRE vándorgyűlést megelőzően, szintén a Hotel Heliában került megrendezésre. A kurzusra, melyen az európai reumatológia kiemelkedő szakemberei lényegében az egész reumatológiát átölelő előadásokat tartottak, rekordszámú, 130 résztvevő jelentkezett. Külön öröm számunkra, hogy több mint 40 magyar szakember (döntően fiatal reumatológusok és szakorvosjelöltek) is részt vehetett a kurzuson. Ugyancsak megemlítendő, hogy még ezt megelőzően, szeptember 30. – október 1. között az EULAR ugyancsak a Héliában tartotta az online kurzusokra vonatkozó stratégiai megbeszélését, melyen Bálint Péter is részt vett. Így a szálloda lényegében három, egymást követő rendezvénynek adott otthont.

És most a vándorgyűlésről. Mint ígértem, nem fogok tételesen írni a szakmai programról, hanem inkább személyes, korántsem objektív benyomásaimat vetem papírra. Az első másfél napban (október 4–5.) összesen 17 külföldi tiszteletbeli tagunk (köztük az újonnan megválasztott három kolléga, Annamaria Iagnocco, Mikecz Katalin és Johannes Bijlsma) 24 hazai, valamilyen módon a reumatológiához kapcsolódó kutatást végző munkacsoport-vezetővel karöltve, referátumok formájában mutatta be, hol tart az európai és a magyar reumatológiai kutatás. A „Progress in rheumatology research” címet viselő program négy felvonásból állt. Öröm volt látni, hogy a természetesen kiváló, nemzetközi színvonalú kutatásokat bemutató külföldi előadók mellett a magyar kutatócsoportok is magas színvonalú, a nemzetközi szintet mindenképpen elérő tudományos eredményekről számolhattak be. Bár egyenként nem szólunk az elhangzott előadásokról, jól esik majd végignézni az ábécésorrendben bemutatott nagyszerű külföldi (J. Bijlsma, F. Breedveld, G. Burmester, N. Damjanov, M. Dougados, S. Gay, A. Iagnocco, M. Matucci-Cerinic, I. McInnes, K. Mikecz, T. Pap, K. Pavelka, G. Schett, Y. Shoenfeld, J. da Silva, J. Vencovsky, R. van Vollenhoven) és magyar előadók listáján (Balog A., Bálint P., Bender T., Berki T., Bodo-

lay E., Czirják L., Constantin T., Dankó K., Géher P., Helyes Zs., Kiss E., Kovács L., Lakatos P., Mócsai A., Nagy Gy., Péntek M., Poór Gy., Rojkovich B., Sármay G., Szántó S., Szekanecz Z., Szűcs G., Varjú C., Zeher M.).

Remélhetőleg nemcsak számomra volt felemelő és megható az a bő kétórás ünnepi program, amelyben, október 4-én, csütörtökön délután, a külföldi vendégekkel együtt ünnepeltük meg az MRE 90. születésnapját. Ennek keretében a nemzetközi reumatológiai kutatás történeti fejlődésének bemutatása (S. Gay) után Bálint Géza, Gömör Béla és Hodinka László révén röviden áttekinthettük az MRE alapításának körülményeit, az 1991-es budapesti EULAR kongresszust (amely a magyar reumatológia eddigi legnagyobb diplomáciai sikere volt), és az MRE első 80 évének fejlődését. Mindnyájan emlékszünk, hogy 2008-ban, a 80. születésnap emlékére Poór professzor gondozásában két könyv is megjelent. Az azóta, a 90. évfordulóiig eltelt tíz évet a két, ebben az időszakban regnáló elnök, Poór Gyula és Szekanecz Zoltán tekintette át. És ebben az ünnepi blokkban avattuk fel három új tiszteletbeli tagunkat, Annamaria Iagnocco (Torino), az EULAR jelenlegi pénztárosát; Mikecz Katalint (Chicago), számos magyar reumatológus mentorát és Johannes Bijlsmat (Utrecht), az EULAR regnáló elnökét.

Az október 5-én, pénteken déltáját kezdődő, és 7-én vasárnap véget érő „hagyományos” MRE vándorgyűlés szakmai programjának vázát a 60 bejelentett absztraktból kiválasztott 24 előadás és 36 poszter fémjelezte. Közülük 6 előadást és 6 posztert a korábbi években megszokott módon a háromtagú zsűri (Gömör B., Kiss Cs. Gy., Tamási L.) szavazatai alapján egy külön „versenyszekcióba” osztottuk. Végül a legjobb előadások, illetve poszterek 3–3 díját ebben az évben Donáth Judit, Kardos Zsófia és Kővári Eszter (előadások), illetve Bodnár Nóra, Csonka Viktória és Varga Viktória (poszterek) nyerte. A fentiekben említett 17 külföldi tiszteletbeli tagunk mellett a vándorgyűlés programját ékesítette T. Sokka előadása, aki hazai kollégákkal a nemzetközi QUEST-RA projekt koordinátora. Üde színfolt volt az Orbán Ilonka és Constantin Tamás szervezésében megtartott gyermekreumatológiai kerekasztal, valamint az egyelőre „csak” négy vállalat (Abbvie, Novartis, Pfizer, UCB) kutatásait, „pipeline”-ját bemutató új Encore-szimpozium kezdeményezése. (Remélhetőleg az utóbbi szekció sikere a jövőben még több cég érdeklődését kelti majd fel.) A szakmai programot 12 gyógyszer-cég szponzorálta, de kivétel nélkül magas tudományos értékű szimpóziumai színesítették.

Természetesen október 5-én, pénteken mi magyarok, „családi körben” is megünnepeltük a 90. jubileumot. Ezen ünnepélyes szekció keretében adtuk át a Bozsóky-emlékérmet Bender Tamásnak és Héjj Gábornak, akik kedvenc szak-

területeik (balneológia, illetve egészségpolitika/finanszírozás) bemutatásán keresztül igazolták, hogy évtizedeken keresztül öregbítették a hazai reumatológia hírnevét, és ezáltal bőven megszolgálták a nemes kitüntetést. A kiemelkedő szakmai haladást elérő fiatalok közül ebben az évben Gomez Izabella és Németh Tamás kapták a Petrou Petros-díjat. Az MRE életében több évtizedes aktív munkát kifejtő kollégáink, barátaink közül Náfrádi Lilla, Patócs Tibor, Tamási László és Varju Tibor kaptak Díszoklevelet. Az elmúlt év legjobb tudományos közleményéért a de Chatel-díjat Bély Miklós nyerte el. Az ünnepi blokk végén Gömör Béla felidézte, hogy mi történt idehaza és a nagyvilágban 90 évvel ezelőtt, azaz 1928-ban.

Péntek délelőtt sajtótájékoztatót is tartottunk, melyen az elnökség több tagja vázolta fel a média megjelent képviselői számára tevékenységünket, a hazai reumatológia helyzetét.

Már megszokhattuk, hogy az EULAR-hoz hasonlóan az elmúlt években a vándorgyűlés tükrözte a reumatológia három pillérét. Így az orvosi programmal párhuzamosan testvéregyesületünk, az MRSZE igen színvonalas szakdolgozói konferenciát szervezett rekordszámú, 147 résztvevővel. A szervezésért elsősorban Domján Andrea elnöknek és Terbéné Szekeres Klára alelnöknek jár köszönet.

Ortutay Judit, a Magyar Reumabetegek Egyesületének elnöke szervezésében betegnapot tartottunk, szintén tartalmas szakmai programmal. A betegnapon 80 beteg vett részt, akik 6 előadást hallgathattak végig, és a programot két könyvbemutató színesítette.

És most röviden idézzük fel az emlékezetes, az ünneplést szolgáló csemegéket. Mindenképpen kiemelkedő, heroikus munka volt a Bálint Péter, Gömör Béla, Bálint Géza, emellett Szabó Katalin, a Nemzeti Múzeum és Semmelweis Orvostörténeti Múzeum munkatársa, valamint Botos Csaba (iPrint kiadó) segítségével összeállított jubileumi kiállítás. Az összeállításban a hazai reumatológia történetében kiemelt szerepet játszó „alapító atyák”, kiemelkedő személyiségek fotóin, az eseményeket alátámasztó dokumentumok mellett érdekes régi és új reumatológiai orvosi eszközök, műszerek is láthatók voltak. A kiállítás az EULAR kurzus, majd az MRE vándorgyűlés ideje alatt, egy teljes héten át megtekinthető volt. Naponta több alkalommal szerveztek tárlatvezetést a hazai szakemberek és a külföldi vendégek számára.

Az évfordulóra Hunka Aniella és Kisgyörgy-Sármay Mónika aktív közreműködésével bélyeget tartalmazó emléklapot készítettünk, amelyet minden, a vándorgyűlésen részt vevő tagtársunk, és a külföldi vendégek is megkaptak. A szervező Congress-Service mindenki számára biztosított jubileumi kitűzött.

A vándorgyűlés egyik fénypontja a csütörtök esete, a hazai és nemzetközi résztvevők számára rendezett kulturális est volt, melyen az MRE tagjainak gyermekei léptek fel zenés és prózai darabokkal. Az összesen 18 műsorszámból álló program, melyet Gara Bella és Nagy Barbara konferált, nagy sikert aratott, és büszkén néztük cseperedő gyermekeink tehetségét. A vándorgyűlésen emellett 11 gyermek rajzaiból, festményeiből is rendeztünk kiállítást. A gyermekműsort követően az MRE tagjai és vendégeink egy dunai hajózással egybekötött vacsorán vehettek részt a csodásan kivilágított Dunapart ékességei között.

Természetesen közhely, hogy nemcsak betegeink egészségéért kell küzdenünk, de a sajátunkat is óvnunk kell, jó példát mutatva pácienseinknek. Részben ezt a filozófiát követendő, részben a 90. jubileumot ünneplve pénteken reggel a kiváló margitszigeti futópályán MRE90 5 kilométeres futást rendeztünk. Az 5000 m-es távot, a kora reggeli időpont ellenére, harmincnál több résztvevő futotta végig.

Összességében ez az októberi hét szakmailag kitűnően sikerült, és úgy érzem, mindenki szellemileg, lelkileg is feltöltődhetett az ünneplés közepette. Az EULAR kurzus, az ezt követő, külföldi és magyar referátumokon nyugvó másfél napos továbbképzés, majd a vándorgyűlés minden lehetőséget megadott, hogy szakmailag értékes munkák kerülhessenek bemutatásra, és a történeti előadások, Budapest szépsége, gyermekeink tehetsége, a magyar kultúra felvillantása fozkotta az ünnepi áhítatot. Ezúton is szeretnék köszönetet mondani mindazoknak, elsősorban az elnökség és a vezetőség tagjainak, a külföldi vendégeknek és a hazai előadóknak, a Congress Service munkatársainak, a Héliá szálloda minden munkatársának, az önkéntes segítőknek és nem utolsósorban a szponzoráló 27 cégnek, társaságnak a sok-sok segítséget, amellyel elősegítették e felejthetetlen hét sikerét.

Szekanecz Zoltán

Meghalt a pápa

KRUTSAY MIKLÓS

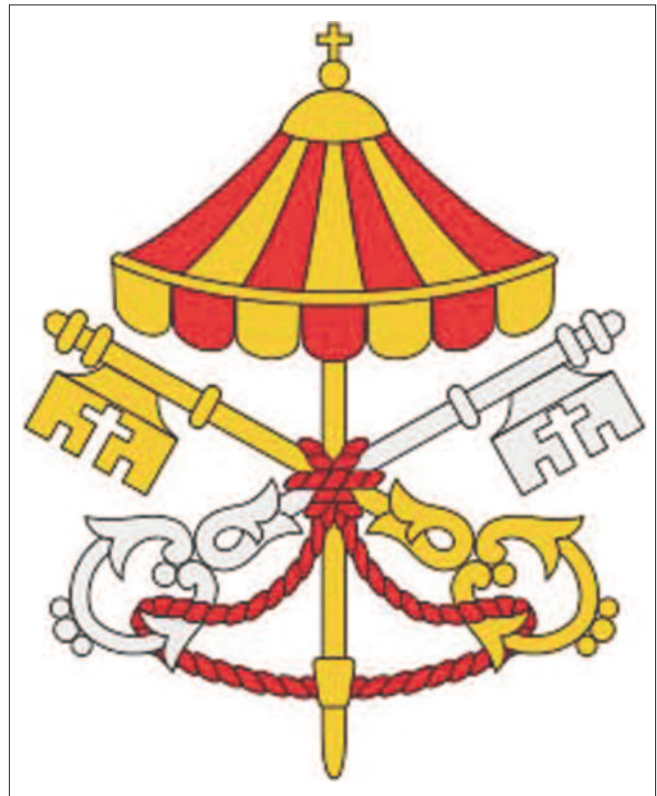
Vere Papa mortuus est! (A Pápa valóban meghalt!) E szavakat mondja a bíboros kamarás, amikor a pápa halottas ágyánál, a vatikáni méltóságok jelenlétében, kis ezüstkalapáccsal háromszor megérinti a meghalt pápa homlokát (1963 óta ezt elhagyták), háromszor keresztnevéen szólítja és nem kap választ. Ekkor megkondítják a Vatikáni Bazilika 9 tonnás nagy harangját (1. ábra), és azt követi az Örök Város többi harangja. Ezután kalapáccsal összetörik a halászgűrűt, nehogy a pápai szék üresedése (sede vacante) alatt visszaéljenek vele. (A pápai leveleket 1842-ig a halászgűrűvel pecsételték le, ma már csak jelkép.) A kamarás lepecsételi a pápai lakosztályt (régente azt a személyzet ilyenkor kifosztotta), miután megállapították, hogy a pápa hagyott-e végrendeletet vagy valamilyen utasítást halála esetére.



1. ábra
A Vatikáni Bazilika harangjai

A pápa halála után a statútumok szerint a kamarás válik a Vatikán legfőbb méltóságává. Beköltözik a Vatikáni Palotába, intézkedik a temetésről és összehívja a pápaválasztó konklávé. Az interregnum idején saját bíborosi címerét ki-

egészíti a fölébe helyezett, keresztbe tett két kulccsal és ezek felett egy díszes, sárga-vörös ernyővel, a conopiummal. (Ez utóbbi a bazilika rangú templomok egyik jelvénye. Régen, körmeneteken a pápa fölé tartották.) A sede vacante alatt a Vatikán címerében is a tiara helyett ez az ernyő szerepel a kulcsok felett (2. ábra). Ilyen veretű emlékérmeket is szoktak ekkor kiadni a gyűjtők számára. A vatikáni vezető tisztségviselők megbízatása – a bíboros kamarást és a főpenitenciárius bíborost kivéve – a pápa halálával megszűnik.



2. ábra
A Vatikán címere a „sede vacante” alatt

A hosszas temetési szertartásra és Róma éghajlatára való tekintettel a pápák holttestét többnyire bebalzsamozták. Ma, a halál megállapítása után a holttestet (formalinnal) konzerválják, ha ezt a pápa még életében meg nem tiltotta. A műveletet már négy nemzedék óta a Signoracci családi vállalkozás végzi.

1590 és 1903 között a balzsamozás során a mellkasból és a hasüregből eltávolított szerveket, zsigereket urnába helyezték és a Trevi-kút melletti S.S. Vincenzo ed Anastasio templom kriptájába szállították. Ez a templom volt ugyanis a plébánia-



3. ábra

A bal oldali feliratos tábla a S.S. Vincenzo ed Anastasióban



4. ábra

A jobb oldali feliratos tábla a S.S. Vincenzo ed Anastasióban

temploma a közeli Quirinale Palotának, amelyben a pápák 1592 és 1870 között laktak. A balszamozás napján, este egy pápai „titkos káplán” hintón, fáklyás kísérettel vitte át az urnát. Ezek számára XIV. Benedek 1756-ban a főoltár alatt kriptát készíttetett. A templom szentélyében, márványablakon olvasható annak a 23 pápának a neve, kiknek urnáit a templom őrzi (3. és 4. ábra). (II. János Pál a templomot használatra átengedte a bolgár ortodox egyháznak, mert látogatása alkalmából szívesen fogadták. Ők oda nem illő ikonosztáziont állítottak fel benne, ezzel barokk belső terének hatását tönkretették.)

XII. Pius udvari orvosának, a hírhedt R. Galeazzi Lisi szemésznek (!) sikerült a pápát meggyőznie, hogy az általa és Oreste Nuzzi nápolyi „professzor” által feltalált konzerválási eljárást (aromatizálást) alkalmazhassa nála. Ez abból állt, hogy a holttestet illatos anyagokkal, olajokkal, gyantákkal átítatott lepedőbe burkolták, és légmentesen záródó műanyag zsákba helyezték. A módszer nem vált be, a Castel Gandolfo-i palotában elhunyt pápa teste a Rómába való szállítás alatt igen gyorsan oszlásnak indult és felpuffadt. Elszíneződött arcát többször kellett kozmetikázni, hogy a gyászoló népnek bemutatható legyen.

Balsamozás, illetve konzerválás után a pápát a hagyományok szerint ún. kórusöltözkébe öltöztetik, és halálos ágyán felravatalozzák (5. ábra). Az öltözet fehér talárból, fehér karíngból, fehér cobolyprémmel szegett vörös bársony camaurából (régies sapka) és mozzettából (vállgallérból), valamint vörös lábbeliből áll. (A pápai gyászsztín a vörös.) Itt róják le



5. ábra

Pápa a halálos ágyon (XII. Pius)

kegyeletüket a Vatikán tisztségviselői. Később átöltöztetik érseki díszbe (alba, vörös miseruha, fehér püspöksüveg, pallium, 6. ábra), és katafalkra helyezik a Vatikáni Palota egyik dísztermében, ahol a diplomáciai testület tagjai és más méltóságok tesznek részvéltogatást és írják be nevüket a látogatók könyvébe. (A hosszú, szoknyaszerű, fehér selyem faldát már elhagyták a pápai díszruházatból.)



6. ábra
Pápa ravatalon a Szentségi Kápolnában (II. János Pál)

A palotából a holttestet díszkísérettel, a Királyi Lépcsőn át 12, vörösruhás hordszékvívő (palafreniere) hordágyon leviszi a bazilikába. Újabb – orosz szokáshoz hasonlóan – a halottas menet, kitérőt téve, a Szt. Péter téren is áthalad az összegyűlt tömeg között. A bazilikában a holttestet a Szentségi Kápolnában (Cappella del Ss. Sacramento, j. o. 3. oldalkápolna) ravatalozzák fel három napra. Régebben a ravatalon úgy helyezték el, hogy cipője talpát a hívek megcsókolhassák. A temetés a halál utáni 4–6. napon történik. A beszentelési szer-

tartás után a holttestet cédrusfa koporsóba helyezik, arcát letakarják fehér selyem szemfedővel. Fémtokban mellé teszik latinul írt életrajzát és zacskókban pápasága emlékérméit. A fakoporsót ólom- vagy cinkkoporsóba, ezt pedig egy másik fakoporsóba zárják. A gyászmisét a bazilikában, vagy újabban a Szt. Péter téren tartják. A halál után kilenc napon át bíborosok mutatnak be szentmisét a bazilikában a pápa lelki üdvéért (ún. novendiales). Legkésőbb a pápa halálát követő 20. napon össze kell gyűlnie a pápaválasztó konklávénak.

Hajdan a bazilika bal oldalhajójának falában, a Kóruskápolna énekeseinek ajtaja felett, a magasban volt egy sírhely. Ebben helyezték el ideiglenesen a pápa koporsóját, amíg a végleges síremlék el nem készült. Ide állványzatról, csigával kellett a koporsót felemelni. Ma X. Pius emlékműve van ezen üreg helyén.

Egyes pápáknak a bazilikában monumentális síremléket építettek (utoljára XV. Benedeknek). A többiek egyszerű kőlap alatt vagy szarkofágokban nyugsznak az altemplomban (Grotte Vaticane). A boldoggá vagy szentté avatott pápák bebalzsamozott és felöltöztetett holttestét a bazilika különböző oltárai alatt kiképzett, üvegfalú fülkékben helyezték el. Számos pápa sírja nem a Vatikáni Bazilikában, hanem más római vagy itáliai templomban van. Több mint tíz pápát temettek el a Lateráni Bazilikában, hetet Franciaországban, egyet Németországban. A legközelebbi temetésre kerülő pápa felírás nélküli márványszarkofágját már elkészítették és elhelyezték a Grottákban.

IRODALOM

1. Margheriti A: La morte del papa. www.cesnur.org/2009/tesi_papi.htm
2. Reardon WJ: The deaths of the popes. McFarland & Co., Inc. Jefferson, 1971.

Immunológiai szótár

Gm-allotípus (Gm-csoport) A humán IgG nehéz láncon (γ -lánc) levő allotípus-epitóp. A reumatoid faktornak különféle donorokból származó IgG-vel adott reakcióinak sokfélesége alapján fedezték fel. 25 féle Gm-allotípus ismeretes: Gm(1), Gm(2) stb. Számos Gm-allotípust írtak le egy-egy bizonyos IgG alosztállyal kapcsolatban néhány allotípus azonban számos alosztállyal is kapcsolatba hozható. A Gm-allotípusok nagy része a nehéz lánc konstans régiójának különböző pontjain levő egyes vagy többszörös aminosav-szubsztitúcióval jellemezhető, amely a három konstans régió domén bármelyikén bekövetkezhet.

GM-CSF (granulocyte macrophage colony stimulating factor; granulocita-makrofág kolóniastimuláló faktor) Lymphocyták, macrophagok és egyéb sejtek által termelt citokin, amely a myeloid sejtvonalra specifikus csontvelő őssejteknek neutrofil leukocytákat, mononukleáris phagocytákat és eozinofil leukocytákat eredményező differenciálódásához szükséges. A prekurzoroknak ezt a végső fejlődési útját egyéb citokinek, pl. G-CSF, M-CSF határozzák meg. Dendritikus prekurzorok növekedéséhez és differenciálódásához is szükséges. Perifériás hatása is van, aktiválja az érett neutrofil és eozinofil leukocytákat és fokozza túlélésüket. Neutrofil aktivátorként hat és fokozza az érett myeloid sejtek fagocitikus (lásd fagocitózis) és ADCC aktivitását.

Magyar gyógyfürdő emlékek az Osztrák–Magyar Monarchia korából (felvidéki gyógyfürdők) 3.

JAKÓ JÁNOS

A Felvidék két leghíresebb gyógyfürdőjének (Bártfafürdő, Pöstyénfürdő) gyűjteményemben található néhány szép, korabeli gyógyfürdő emléket lapunk ez évi első számában ismerttettem. A második számban hat szerényebb felvidéki gyógyfürdő (Csíz-fürdő, Feketehegy-fürdő, Felsőzúgó-fürdő, Iglófürdő, Korytnicza-fürdő és Ránkfürdő) tárgyi emlékeit mutattam be. A cikksorozat mostani, harmadik részében további hat felvidéki gyógyfürdő emléktárgyairól lesz szó. A gyógyfürdők most is alfabetikus sorrendben követik egymást. Az emléktárgyak bemutatása előtt röviden ismertetem az egyes gyógyfürdőket, majd a néhány soros leírást gyógyfürdőnként egy-egy öreg képes levelezőlap képével igyekszem szemléletesebbé tenni. Az idézőjelben szereplő szavak, kifejezések és a korabeli írásmód is a végérvényesen letűnt kor hangu-

latát szeretné visszaadni. A bemutatásra kerülő képes levelezőlapok és emléktárgyak – a korábbiakhoz hasonlóan – saját gyűjteményemből származnak. Az egyes emléktárgyak képei technikai okok miatt jelenleg sem méretarányosak.

Rozsnyó-fürdő. Az egykori Gömör és Kis-Hont vármegyében (ma Szlovákia), a Sajó mellett fekvő Rozsnyó közelében, a csucsonyi szűk völgyben, 400 méter magasságban, gyönyörű fenyves és lombos erdőkkel körülvéve épült ki a „Rozsnyói vasas-fürdő”. A völgyben több vas-szulfátos forrás fakad, ezek némelyikének a vizét fürdésre, a többit ivókúrára használták. „Elgyengülésben”, görvélyességben, női bajokban és idegbántalmakban tapasztalták kedvező hatását. Volt hidegvíz-gyógyintézete is. A vendégek számára kb. 50 lakó- és 20 fürdőszoba állt rendelkezésre. A közeli Markó-villában égvényes-va-



1. ábra
„Rozsnyó. Vasas-fürdő.”



2. ábra
Színes zománcképes kerámia
virágváza („Rozsnyó-Fürdő”)

sas savanyúvíz fakadt. A fürdő közelében voltak a rozsnyói polgárok üdülői és hétvégi házai. A fürdő orvosai az 1900-as évek elején dr. Hajcsi Sándor és dr. Heincz Hugó voltak. Az 1920 körül készült „Rozsnyó. Vasas-fürdő.” feliratú négyrészes képes levelezőlapon Rozsnyó-fürdő néhány jellegzetes fürdő- és lakóépülete, valamint egyik sétaútja látható (1. ábra).

A 2. ábrán egy szokatlan formájú emléktárgyat mutatok be. A három, egyre alacsonyabb részből álló kerámiaváza szorosan egymás mellett álló fatörzseket jelképező tagjai egy hármastagolású, de közös ürterű lapos virágvázat alkotnak. Hosszúsága 13 cm, legnagyobb szélessége 4,5 cm, magassága egy ferde vonal mentén balról jobbra 13 cm-ről 11 cm-re csökken. A fatörzsek mintázatát elöl egy négy virágból és azokat részben elfedő, ferdén elhelyezett téglalapból álló motívum díszíti. A 8,2 × 4,8 cm-es, aranyozott szélű téglalapon látható „Rozsnyó-Fürdő” feliratú színes zománckép az 1. ábrán bemutatott képes levelezőlap bal felső képén megfigyelhető fürdőépületet (feltehetően a hidegvíz-gyógyintézetet) ábrázolja.

Stoósz-fürdő. Stoósz német lakosú kis bányaváros a hajdani Abaúj-Torna vármegye (ma Szlovákia) csereháti járásában. Fürdőtelepe a tengerszint felett 632 méter magasságban, fenyves erdőkkel borított hegyek által védett – csupán dél felé nyitott – völgyben, a Kojsoi-havasok alatt feküdt. Hét lakóházból (bennük 110 szobával) és néhány magánvillából állt. „Jó magyar konyha és olcsó árak mellett az ellátás kitűnő.” Jól berendezett, 1883-ban alapított hidegvíz-gyógyintézet, szénsavas gyógyfürdői, melegített fenyőfürdői, enyhe éghajlata és szép fekvése miatt kedvelt klimatikus gyógyhelynek számított. „A fürdőintézet a hidegvízgyógymód alkalmazására minden kelléssel jól fel van szerelve. Melegített fenyőfürdők szintén kaphatók... A célszerűen alkalmazott hidegvíz-gyógymód által felette kedvező eredmények éretnek el... az idegességnél, különösen túlfeszített munkálkodás után, ideggyengeség, idegfájdalmak, ideges szívdobogás, görcsök, álmatlanság, méhszenv, hűdések és bénulások esetében. Nemkülönbén vérszegénység, sápkór, görvéllykór, vértódulások, kezdődő tüdővész, elkövéredés, étvágytalanság, gyomor- és bélhurut esetében.” Más források az aranyeres bántalmakat, szokványos székrekedést, idült tüdőhurutot és az asztmát is említik. A fürdőidény május 15-től szeptember 30-ig tartott. A fürdőorvos a múlt század elején dr. Czirfusz Dezső, Abaúj-Torna vármegye tiszteletbeli tiszt főorvosa volt. Irodalomtörténeti érdekesség, hogy 1911 nyarán Csáth Géza (azaz dr. Brenner József) is dolgozott itt fürdőorvosként. A 3. ábrán megfigyelhető „Stoószfürdő.” feliratos, 1910-ben feladott képes levelezőlap a fürdőtelep néhány – sűrű fenyvesekkel körülvett – villáját örökítette meg.

Egy érdekes ivópoharat láthatunk a 4. ábrán. A préselt technikával készült, 9,8 cm magas, 2-3 mm falvastagságú lapos pohár külső felszínét enyhén előemelkedő függőleges vonalakkal határolt tíz egyforma, hosszú téglalap formájú sík terület díszíti, amelyek közepén kis kör alakú rajzolat figyel-



3. ábra
„Stoószfürdő.”



4. ábra
Lapos ivópohár
(„STOÓSZI EMLÉK”)

hető meg. A pohár elején egy sima felületen előemelkedő betűkkel írt „STOÓSZI EMLÉK” felirat olvasható.

Szliácsfürdő. Az egykori Zólyom vármegye (ma Szlovákia) zólyomi járásában található Garamhalászi nevű faluhoz tartozó Szliácsfürdő a Garam völgyében, 360 méter tengerszint feletti magasságban, egy gyönyörű hegyoldalon feküdt. A gyógyforrásokat már a XIII. században is ismerték. Hosszú időn át csak a közvetlen környék fürdője volt, később egyike lett hazánk legjobban felszerelt fürdőinek. „A vízvezeték, csatornázás be van vezetve. Villanyvilágítás munkálatai folyamatban vannak.” Forrásai a trachitkő hasadékaiból bugyognak fel, a négy nagy forrás csak hőfokát tekintve különbözik egymástól, és mind a négy be van vezetve a központi nagy fürdőházba, ahol mindegyik külön medencébe folyik bele s tölti fel azt. A 25–33 °C hőmérsékletű, vasas vízből olyan mennyiségben tódult fel a szénsavgáz, hogy a víz forrni látszott, ahogy a szénsav bugyborékol, ezért „zászlócskákkal folytonosan legeznek a vizet s üzik el a víz színén meggyülemlett szénsavgázokat, különben lehetetlen lenne a

fürdés.” A központtól távolabb három langyos savanyúvízes forrás (Dorottya-, Lenkey- és Ádám-forrás), valamint egy hideg, 12 °C-os savanyúvízes forrás (József-forrás) fakad fel, utóbbi fölé pavilont emeltek, vizét ivásra használták. „A hévforrások fürdőháza, azaz a központi nagy fürdőépület előtt vannak a palotaszerű szállók, így a Pest, Buda, Hungária, Pannónia, melyeket híd, illetve fedett folyosók kötnek össze.” Távolabb újabb szállodák és vendéglők épültek, „casino” és nyári színház is létesült. Főidényben nyolc szállodában és számos magánházban 400 szoba állt a vendégek rendelkezésére. Az állandó fürdővendégek száma évente 1200 fő körül mozgott. A fürdőket elsősorban „a női bajok...”, az idegbajok közül különösen a zsábák, hűdések, az ideggyengeség (neurasthenia), a hysteria és a tabes”, valamint csúsz és köszvény esetében, az ivókúrákat vérszegénység, sápadtság, gyomor- és bélbántalmak ellen használták jó eredménnyel. Az idény május közepétől szeptember végéig tartott, a fürdőorvosi teendőket az 1910-es évek elején dr. Rohrer Aladár és a már



6. ábra
Színes zománcképes
nyolcszögletű pohár („Szliács.”)



5. ábra
„Fürdőház. Üdvözlét Szliácsról.”

régóta itt ténykedő dr. Grünwald Mór látta el. Az 5. ábrán bemutatott „Üdvözet Szliácsról.” feliratú, 1904-ben feladott képes levelezőlap az apró betűkkel feltüntetett „Fürdőház.” felirat szerint a központi nagy fürdőház épületét ábrázolja.

A 6. ábrán egy 9,8 cm magas, változó (3–6 mm) falvastagságú, enyhén nyolcszögletű pohár látható. A virágokkal szegélyezett, hullámos vonalakkal határolt négyszög alakú, „Szliács.” feliratú színes zománcképen a fürdőtelep épületeinek távlati képe jelenik meg. Jellegzetes ivópohár figyelhető meg a 7. ábrán. A 13 cm magas, felfelé kissé szélesedő, két ke-
rek füllel rendelkező, nyakba akasztható, ugyancsak „Szliács.” feliratos ivópoharat az előbbihez csaknem hasonló, csupán kissé részletgazdagabb színes zománckép díszíti.



7. ábra
Nyakba akasztható
füles ivópohár („Szliács.”)

Trencsénteplicz. Az egykori Trencsén vármegye (ma Szlovákia) illavai járásában fekvő, főleg szlovák és német lakosú Trencsén városa közelében, a Vág-folyó egyik kis mellékvölgyében, a Tepla-patak mentén, a „700 méter magas Klepács és a vele szemben álló Dedovecz hegyek között”, 252 méter magasságban feküdt Trencsénteplicz-fürdő, amely Herkules-

fürdő után az egyik legmodernebb fürdője volt hazánkknak. Nyolc kénese gyógyforrásának vize 36–42 °C hőmérsékletű, közülük hatnak vize fürdésre szolgált, kettőét pedig ivókúrára használták. A fürdőházak az egyes források fölé vannak építve úgy, hogy azok tulajdonképpen a fürdőmedencékben fakadnak. Fürdőházai közül az 1890-ben épült, mór stílusú Hammam-fürdő és a Sina-fürdő volt a legkedveltebb. Ez utóbbi „téli használatra is be van rendezve.”

A fürdő főtere köré csoportosuló hatalmas Teplicz-nagyszállóban és hét másik szállodában, valamint lakóházakban összesen 2000 szoba állt a vendégek rendelkezésére. „A főtérről csinos villák között vezet az út a gondosan ápoltság, nagy kiterjedésű parkba, melynek elején az ujonnan épült, gyönyörű gyógyterem-épületet találjuk... Az izlésteljesen épült gyógyteremben van a Terasse-kávéház, étterem, olvasó terem számos politikai és szépirodalmi lappal, kölcsönkönyvtár, zene és biliárd szoba. A vendégek szórakoztatására sok mindenféle multság szolgál. Kétszer naponta térszene, kétszer hetenként táncszertély, naponta színházi előadás, a parkban különböző társasjátékok, csolnakázás, uszás a nagy tóban.” A közeli Henrik forrás vize „a fürdőhelyre vezetve azt kitűnő forrásvízzel látja el.” A fürdőtelepen a „világítás elektromos.” Gyógyforrásainak vizét közhvény, csúsz, görvéllykór, bőrbajok, idült gégehurut, különféle idegbántalmak ellen használták nagy sikerrel, emellett az iszapkezelés is jelentékeny „gyógyfaktor” volt. Kitűnő levegője miatt csupán nyaralás céljából is sokan felkeresték. A fürdővendégek száma a XIX. század végén évente a négy-ötezer főt is elérte. A fürdő keletkezését Kolozsvári Jordán Tamás a XIV. századra teszi, írásos emlékek a XV. században említik először, fenn-
dülését Baracska Pál alispánnak köszönheti, aki a fürdőházak építésére a XVI. század közepén már gyűjtéseket szervezett. A nagy park szélén egykoron állt fogadó az ő emlékére kapta a Baracska nevet. Ugyancsak az ő nevét viseli a Baracs-



8. ábra
„BAD-TRENCSENTÉPLICZ-FÜRDŐ.
Gyógyterem. – Kursalon.”)

ka-tó, amelyben radioaktív iszap található. A „nagyságos vezérő fejedelem” (II. Rákóczi Ferenc) is gyógyította magát a fürdőben. A gyógyfürdőt korábbi tulajdonosától 1909-ben a „Magyar Gyógyfürdő R. T.” vette meg és „fokról-fokra” fejlesztette tovább, aminek eredményeként a jelentős építkezések mellett vízvezetékét létesítették, a telepet csatornázták és bevezették a villanyvilágítást. Az idény május 1-től szeptember végéig tartott. Egy 1907-es ismertető szerint dr. Heinrich Adolf (a fürdő igazgatója), dr. Filipkievicz, dr. Galla Rezső, dr. Friedlander, dr. Balassa és dr. Wobr voltak a fürdő orvosai. A fürdőtelep nagy kiterjedésű parkjában elhelyezkedő „izlésteljesen épült gyógyterem” impozáns épületegyüttesét örökíti meg a 8. ábrán bemutatott, „BAD-TRENCSEN-



9. ábra
Ónfedeles üveg söröskorsó
(„Trencsen – Teplicz.”)

TEPLICZ-FÜRDŐ./ Gyógyterem. – Kursalon.” feliratú, több mint száz éves képes levelezőlap.



10. ábra
Színes füles üveg pohár
(„Tr. Teplicz”)

Egy 11,5 cm magas, félliteres, ónfedeles üveg söröskorsó látható a 9. ábrán. A mértékjelzés („0,5 L”) a vastos fül mögött jobbra fent található. A korsó elejét díszítő színes zománckép a fürdőtelep távlati képét ábrázolja, a „Trencsen – Teplicz.” felirat a kép alján, egy keskeny, vízszintes fehér sávban helyezkedik el. A 10. ábra egy kisebb, aranyozott peremű füles ivópohár képét mutatja. Rózsaszín és fehér üveg sajátos keverékéből készült, 9 cm magas, átmérője a talpánál 5,2 cm, felül 5,4 cm, alsó harmada kiöblösödik. A ferdén elhelyezett „Tr. Teplicz” felirat aranyozott betűkkel jelenik meg rajta.

Új-Tátrafüred. Nagyszalók községhez tartozó jelentékeny nyaralóhely és klimatikus gyógyhely az egykori Szepes vármegye (ma Szlovákia) szepesszombati járásában, a Magas-Tátra déli lejtőjén, 1004 méter magasságban, pompás fenyvesek közepette. A telepet 1876-ban dr. Szontágh Miklós alapította. „Az egész telepnek középpontját képezi a régi és az



11. ábra
„Új-Tátrafüred.
Bad Neu-schmeks. Badehaus.”

új sanatorium és ezek között a fürdőház, mellettük a kávéház, vendéglő és téli kert,... elől diszes park terül el... Négy kristálytisza hegyi forrás látja el a fürdőházat vízzel... A fürdőház emeletén két külön osztály van – egyik a férfiak, másik a nők részére – a hidegvízgyógymód használatára berendezve és a fürdőtechnika mindennemű eszközeivel felszerelve. Ezekon kívül van ott még egy inhalatorium sós, törpefenyőgöök belégzésére és négy fürdő törpefenyő fürdőkre... Az új sanatorium, mely egész éven át nyitva van, kizárólag tüdőbetegek befogadására szolgál... összes folyosói és lépcsőháza szeptembertől májusig központi légfűtéssel fűttetnek. Szobái kitűnő ventiláló készülékkel vannak ellátva... A sanatorium a fürdőházzal, éttermekkel, kávéházzal és téli kerttel fedett folyosók által van összekötve.” Gyógytényezői közül elsősorban vízgyógyintézete, szénsavas, törpefenyő- és lápfürdői, a környező erdőkben kialakított fekvőcsarnokok, valamint a „teljesen elkülönített sanatorium tüdőbetegek részére” említendő. Egy 1907-es adat szerint „Új-Tátrafüreden ez időben 38 épület áll, melyek közül 12 magánnyaraló, a többi az intézethez tartozik. A lakó-épületek közül négy nagyobb szállodaszerű, a többi villa-stylben épült ház. Az intézeti házakban 215 szoba áll a vendégek rendelkezésére... A vendégek szórakozásáról bőven van gondoskodva...” A gyógyjavallatok egy 1892-es ismertető szerint: „Újtátrafüred első sorban tüdő- és szívbántalmak és az idegrendszer bajai ellen bir kitűnő hatással, Basedow-kór ellen valóságos specificum hírében áll.” Kezdetben a fürdő orvosa a fürdőtelepet alapító dr. Szontágh Miklós volt, akit később dr. Scharl M. Pál követte. Egy 1901-ben készült „Új-Tátrafüred. Tátra, Hohe Tatra. Bad Neu-Schmeks. Badehaus.” magyar/német feliratú képes levelezőlapon a kétemeletes fürdőház épületegyüttesét láthatjuk (11. ábra).



12. ábra
Porcelán kistányér
(„ÚJ – TÁTRAFÜRED.”)



13. ábra
Kerámia virágváza
(„Új-Tátrafüred.”)

A 12. ábrán bemutatott sajátos alakú, csipkézett szélű porcelán kistányér közepén olvasható „ÚJ – TÁTRAFÜRED.” felirat fölötti színes kép a fürdőtelep impozáns központi épület-együttesét örökíti meg, a háttérben a Magas-Tátra bérceivel. A kép közepén a 11. ábrán is látható kétemeletes fürdőház jellegzetes épülete fedezhető fel. A virágmintával díszített, alul 7,5 cm, felül 8 cm átmérőjű, henger alakú, 23 cm magas szép kerámia virágváza (13. ábra) is gyógyfürdő emlék, amire csupán a két virágcsoporthoz ferden lefutó „Új-Tátrafüred.” felirat utal.

Virág völgy (Tátra-Virág völgy). Poprádhoz tartozó fürdőtelep az egykori Szepes vármegyében (ma Szlovákia), 755



14. ábra
„Virág völgy Poprád mellett.”

méter tengerszint feletti magasságban, nagy fenyves erdők közepette. „Ivó- és fürdővizét... részint egy közeli aknából nyeri, részint a völgy másik oldaláról forrásokból facsövekben vezetik. A telepen öt épületben 100 szoba” állt a vendégek rendelkezésére „és ezek mellett a fürdőház... melegített és fenyőfürdőkre berendezve, vízgyógyintézet és lápfürdők... Ajánlható üdülőknek, vérszegényeknek, (tuberculosis kizárva).” A telep Poprád város tulajdona. Az 1900-as évek elején dr. Tolnai Bertalan volt a fürdő orvosa. A 14. ábrán bemutatott képes levelezőlapon ugyancsak magyar és német felirat olvasható: „Tátra-Szepes-Zips./ Virág völgy Poprád mellett. Blumenthal bei Poprád. – Villa Ráth –”, 1902-ben készült, magas fenyőfák között épült jellegzetes hegyvidéki nyaraló-épületet ábrázol. A 15. ábrán látható 9 cm magas, finoman csipkézett peremű, díszes fülű, dúsán aranyozott talpas porcelánbögre alul 6,7 cm, felül 8,5 cm átmérőjű. Elülső felszínét színes virágmotívum díszíti, felette az aranyozott betűkkel írt „Virág völgy” felirat jelzi, hogy az egykori kis gyógyfürdők emlékét őrzi.



15. ábra
Porcelánbögre
(„Virág völgy”)

Rozsnyó-fürdőt (Roznavské kúpele) ma klimatikus gyógyhelyként tartják nyilván, Stoósz-fürdő (Stos-kúpele) ugyan-csak klimatikus üdülőként működik. Szliácsfürdő (Sliac kúpele) meleg vízű úszómedencéje miatt közkedvelt. Trencsénteplicz (Trencianske Teplice) napjainkban is látogatott fürdőhely, Új-Tátrafüred (Nový Smokovec) klimatikus gyógyhely és nyaralótelep. Virág völgy (Kvetnica) ismert üdülőlátogatóhely.

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

A dolgozat összeállítása során használt fontosabb források:

- Boleman István: Magyar gyógyfürdők és ásványvizek. A Magyar Szent Korona Országai Balneológiai Egyesületének kiadványa, Budapest, 1892.
- Csiffáry Gabriella: Régi magyar fürdővilág. Helikon Kiadó, Budapest, 2004.
- 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, Hankló Vilmos (szerk.): A Magyar Birodalom ásványvizei és fürdőhelyei. A Magyar Balneológiai Egyesület kiadványa, Budapest, 1907.
- Révai Nagy Lexikona. Az ismeretek enciklopédiája. I-XXI. kötet. Révai Testvérek Irodalmi Intézet Részvénytársaság, Budapest, 1911–1935.
- Szombathy Viktor: Szlovákiai utazások (Panoráma „mini” útikönyvek), második, javított kiadás, Panoráma, Budapest, 1975.

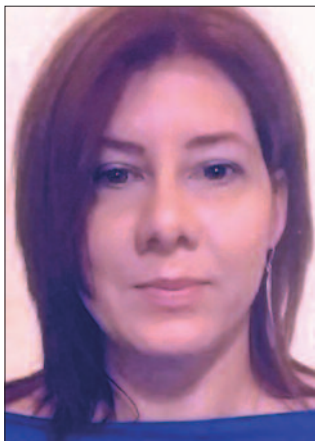
Immunológiai szótár

GM-CSFR (granulocita-macrophag kolóniastimuláló faktor receptor; CD116). A citokinreceptor-szupercsaládba tartozó, I. típusú transzmembrán fehérje (heterodimér), amely monocytákon, macrophagokon, neutrofil leukocytákon, eozinofil leukocytákon és csontvelői myeloid prekurzorokon (lásd myeloid sejtvonal) található. Egyedülálló α -lánc van, β -lánc pedig azonos az IL-3-éval és az IL-5-éval.

gnotobiotikus Olyan környezet leírására szolgáló kifejezés, amelyben valamennyi jelen levő élő organizmus ismert. Ide-

tartozik pl. a csírámentesen tartott egér, vagy az olyan egér, amelyet egyetlen ismert organizmussal fertőznek meg.

Goodpasture-szindróma Haemoptysis (vér felköhögése), amelyhez proliferatív glomerulonephritis járul. A glomerularis alapmembrán megvastagodása, az alapmembrán mentén hosszanti irányú IgG- és kisebb mértékben komplementlerakódás jellemző.



vát életemben azokat a tényezőket, katalizátorokat, melyek alapján döntéseimet meghoztam, és amelyek új, számomra fontos élethelyzeteket generáltak.

Székelyné Mónok Gabriellának hívnak, az egészségügyi adminisztráció területén dolgozom már 17 éve. Szeretem a munkát, főként azt, ha hasznos támogatást, segítséget tudok nyújtani.

A 2013. év különleges volt számomra, az önkifejezés éve, utazás a gondolatok világába. Elgondolkodtattak az elmúlt 10–5 év történései, különösképpen az, hogy mennyit változik az ember és a környezete, az emberek gondolkodása, vágyai és törekvései. Érdekes volt felfedezni pri-

Az anyai szeretet és aggodás megnyilvánulásaként született meg 2013 tavaszán Emberöltő címmel az első versem. Emlékeim fiókjainak nyitogatása során összeálltak a családom számára készített, Öszszecsavart emlékek című kötet költeményei, amelynek címadó alkotása, egy vallomás, szintén a gyermekeimnek ajánlva.

Az egy év gondolatvilágát összefogó kötet része az a vers is, amely alkotói folyamatába gyerekeim is besegítettek és nagyon vidám estét varázsoltak nekem, ahogy a vers állatairól történeteiket kitalálták. Számomra az egyik legkedvesebb vers mégis édesanyámnak szól: Önzetlenül.

Sosem feledem, hogy az életben minden véges, ez indított egykor arra is, hogy gondolataimat költemények segítségével fejezzem ki. A feldúlt lelkiállapotot és a körülöttem lévő világ ingereit néhol cinizmussal, néhol komorabb hangulattal fejeztem ki. A csokorba kötött érzelmek világában elmerülve többnyire nyugalmat, békét, megnyugvást találok, és ezt az egyensúlyi állapotot szeretném átadni a sorok között mindazoknak, akik olvassák őket.

MÓNOK GABRIELLA

Az én nagymamám

Emlékszem rád, nekem mindig szép voltál,
öreg korodban is fess, és elegáns maradtál.
Ráncos kezed, s apró kecses ujjaid, ha álmodom
megérintik gondterhelt homlokom apró ráncait.

Emlékszem rád, nekem mindig szép voltál,
ha sírtam, kedvesen a fülembe suttogtál.
Éreztem, hogy szeretsz mikor reggel fáradtan,
meleg kakaóval kínáltál kedves hangoddal.

Emlékszem rád, nekem akkor is szép voltál,
mikor mérges hangon a butaságomért kiáltottál.
Tudtam ezt, mikor a feladatod magyaráztad nekem,
s akkor is, mikor a múltadat mondtad el nekem.

Emlékszem rád, mert édesanyám néha mesélte,
milyen volt az életed anyaként testvéreivel, s övéle.
Tudom már, hogy nem kímélt a sors Téged sosem,
de mindig óvón vigyáztál az anyukámra Nekem.

Úgy emlékszem rád, ahogy édesanyám mesélte,
szeretettel éltetek a nehéz évek ellenére!
Küzdöttél nap - nap után, a családotért végig,
tudva, hogy egyszer az Isten magához szólít.

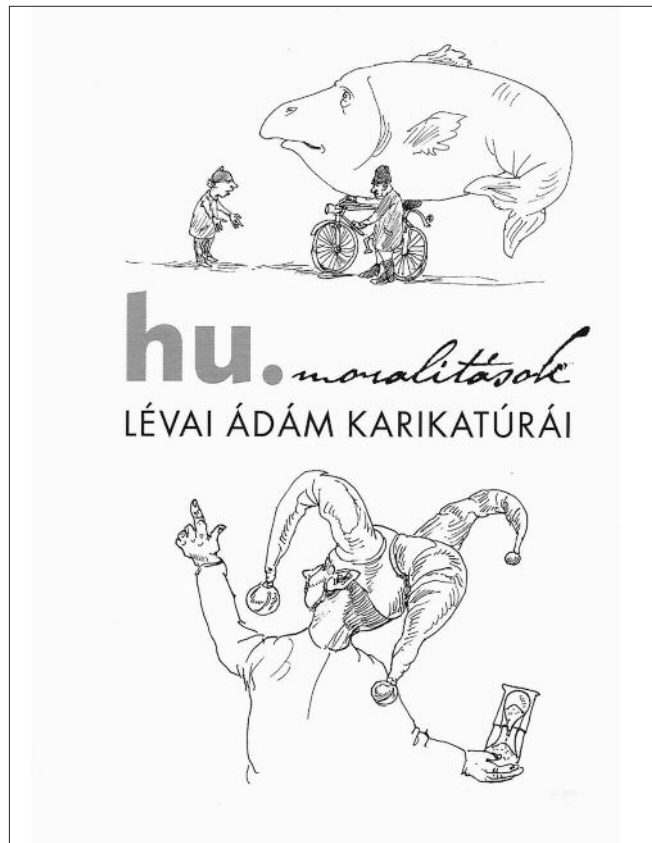
Emlékszem rád, s mindaddig, amíg én élek,
éltemben minden jót megköszönök néked!
Többet kaptam, mint amit elképzelni lehet:
Szerető, csodálatos édesanyát adtál Nekem!

2013. július 02.

hu.moralitások

Lévai Ádám karikatúrái

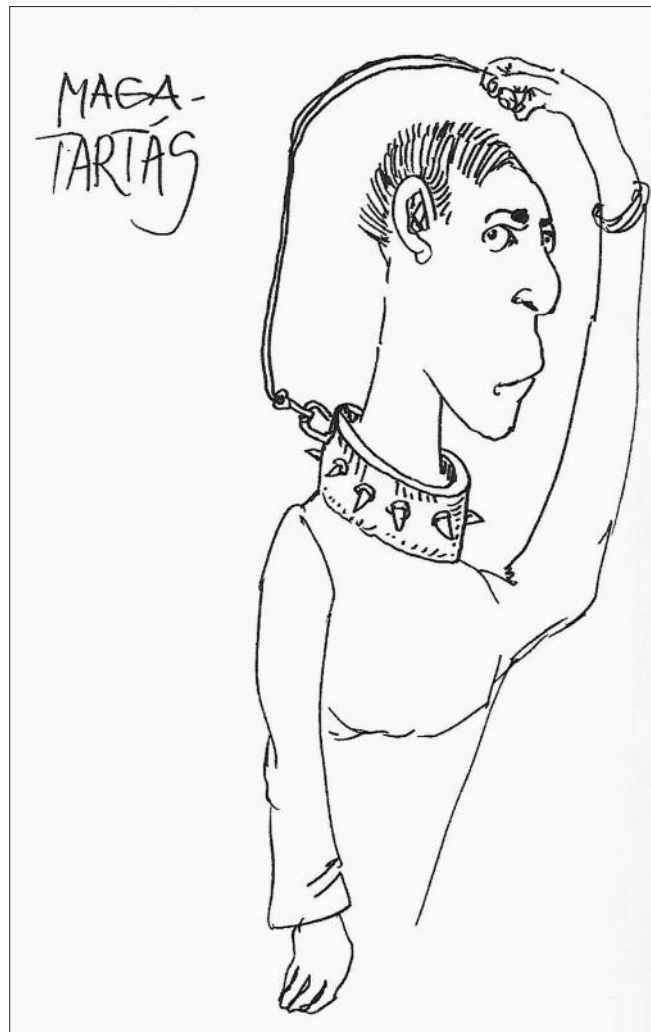
GÖMÖR BÉLA



A főszerkesztőnek az az ötlete, hogy az Immunológiai Szemle-ben rendszeresen könyvismertetések jelenjenek meg – teljesen normálisnak tűnik. Az már egy könnyed lépés, hogy

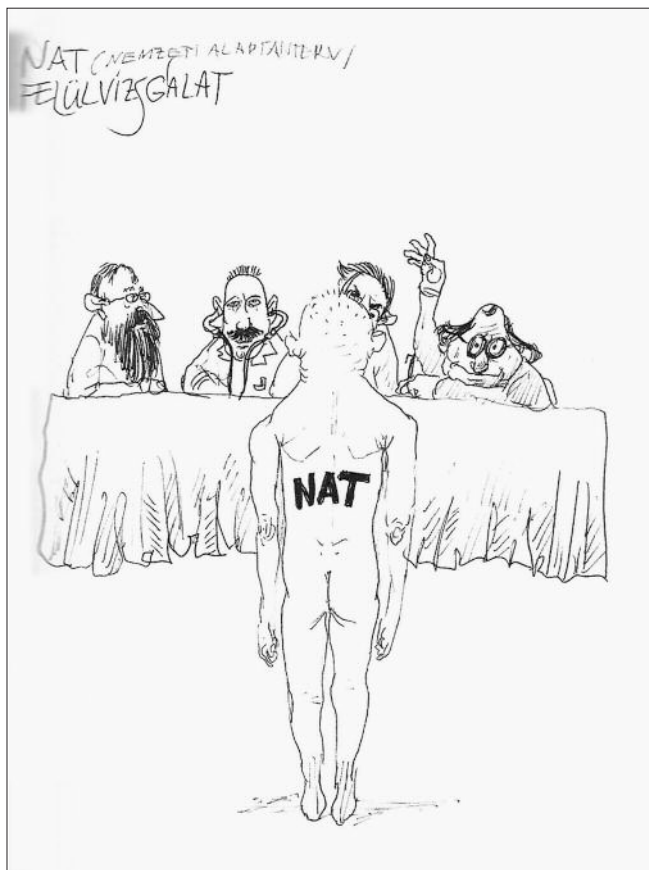


ezek ne szakmaiak legyenek, hanem bármely tárgykörű olvasási élmények továbbadása. Nem is baj, ha az agyoncsépett szakmai mondanivalók mellett némi frissítésként ilyen kitekintések jelennek meg a folyóirat hasábjain.



Na, de milyen könyvről essék szó? A hivatalos adat szerint „a magyar könyvkiadást 2017-ben 26 915 ezer példányban megjelent 12 287 cím jellemzi.” Ez magyarra fordítva azt jelenti, hogy egy év alatt több mint 12 ezer könyv jelent meg! Hazai és külföldi szerzőktől, régi és új művek. Hogyan lehet ilyen irdatlan mennyiségből éppen az Immunológiai Szemle minden olvasója számára szimpatikus egyet kiválasztani? Attól tartok – sehogy.

Talán éppen ezért, ezen első alkalommal, egy olyan könyvről adok recenziót a kedves kollégáknak, amelyikről valószínűleg soha nem hallottak volna. Nem is az a cél (csak ezt a



szertő meg ne tudja!), hogy olvasásra ajánljam, hanem hogy különleges jellege miatt csodálkozásukat kivívjam.

Egy kis budapesti galériában volt a könyvbemutató, ahol így a grafikussal és a művel találkozhattam. Az 1967-es születésű Lévai Ádám lege artis kijárta a Képzőművészeti Főiskolát (akkor még nem volt egyetem), és azóta szorgosan kiállító művész. Kenyérkeresetét már sok éve a „rajz és műalkotások elemzése” tantárgy oktatása adja a tatai Eötvös József Gimnáziumban. A művész a bemutatón is mesélt róla, de a kötetben is leírta, hogy miért és hogyan jött létre az 562 (!) oldalas vaskos kötet, amely az egyoldalas előszó után csak karikatúrákat tartalmaz, még hozzá 660-at.

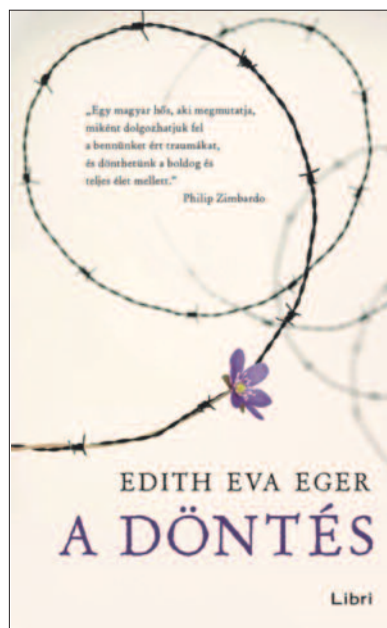
Lévai Ádám írja: „Gyermekkorom óta művelem ezt a hülyeségnek látszó, vad és gyengéden ölelő kritikai játékot, ontom a rajzokat.” De az igazi fellendülés a következőképpen jött létre. Az iskolai értekezletek általában több óra tartamúak, és rajztanárunk elárulja, már másfél évtizede igen unta ezeket. Ezért aztán rajzolgatott, skiccelt az értekezletek alatt.

A karikatúrára részben jellemzően a rajzok mellé hosszabb-rövidebb szövegeket is írt. És elkezdte körbeadni a tanértekezlet alatt a kollégának. Zsiványkodásában örömét lelte, amikor látta, hogy a megszemlélők erősen vidulnak a karikatúrákon, nevetésük sokszor görcsössé fajul. A rajzok megtekintése után ugyanis elolvasták a megdöbbenő, sokszor sikamlós szövegeket, és „leesett a tantusz”. Tehát a rajz és a szöveg kizárólag együtt érte el a hatást. A művész a hétköznapi élet dolgaitól a történelem nagy pillanatain keresztül mindent ceruzavégre kapott. Így aztán a tantestületi ülések szűk körét elhagyva megnyílt a kilátás az egész világra.

Csak ajánlani tudom ezt az egyszerre könnyű, ugyanakkor igen tartalmas és elgondolkodtató, különleges kötetet.

(Kiadta: Tatai Mecénás Közalapítvány, 2018)





Edith Eva Eger

A döntés

A fasizmus, a náci Németország, a koncentrációs táborok számtalan könyv, emlékirat, film, dokumentumfilm témái voltak már, és szinte nincs olyan ember, aki még nem kapott eddig valamilyen képet erről a történelmi időszakról. Ezekből ismerjük a kegyetlenséget, kíméletlensé-

get, brutalitást, embertelenséget, de ezzel párhuzamosan az ellenkezőjét is, az egymás támogatását, segítségét, önfeláldozást, humánusmot vagy a kettő közötti „valamit” – a közönyösséget, a semlegességet, az észre nem vételt, a „nem engem érintettséget”. Sokat tudunk a hiteles dokumentumokból és az emlékezet szinten tartása kötelező, figyelembe véve sajnos a világ jelenlegi történéseit is.

Sokat tudunk a deportálásokról, a táborok működéséről, az ott átélt szenvedésekről, de sokkal kevesebbet azoknak a későbbi életéről, akik mindezt végigcsinálták, túléltek. Biztosan vannak közöttük testileg, szellemileg megrokkantak és

olyanok is, akik hosszabb-rövidebb idő alatt talpra álltak és berendezkedtek egy új világban. Ez utóbbira példa a most ajánlott könyv is. Hogyan lehet túlélni a borzalmakat? Hogyan lehet a halál széléről visszakecmeregni az életbe úgy, hogy ne kísértsen a múlt minden pillanatban vagy ne érezzük magunkat örökre áldozatnak, amivel megnehezíthetjük saját környezetünk és szeretteink életét is.

A Kassán született, magyar származású író nő megjárta Auschwitzot, táncolt Mengelének, végignézte társai halálát, de testvérevel együtt megérte a háború végét, kiszabadult, majd hosszú út, sok munka után pszichológusi végzettséggel dolgozott és dolgozik jelenleg 90 évesen is. Legfőbb mottója: „Nem választhatunk fájdalom nélküli életet. De választhatjuk azt, hogy szabadok leszünk, megszökünk a múltunk elől, akármi történjék is, és megragadjuk a lehetőséget”. Erről a hosszú útról, a DÖNTÉS-ek soráról szól a könyv. A döntések lehetőségeiről, amivel továbbléphetünk egy fájdalmas, megalázó, embertelen, szeretettelen vagy csak egyszerűen rossz helyzetből egy örömtelibb, szabadabb, boldogabb életbe. Ha valaki, akkor a könyv írója tudja mindezt hitelesen megmutatni azok számára, akik hajlandóak ezeket a döntéseket meghozni.

(Kiadta a Libri Könyvkiadó Kft.)

Szűcs Gabriella

Immunológiai szótár

GPI-horgony (glikozil-foszfatidil-inozitol) Ezen a struktúrán keresztül integrálódnak a sejtmembránba olyan membránfehérjék, amelyeknek nincs transzmembrán doménjük. Az extracelluláris fehérje kovalensen kapcsolódik egy rövid cukorszekvenciához, s foszfatidil-inozitolban végződik, amelynek zsírsavfarokrésze beépül a kettős lipidrétegbe. A GPI-hez kapcsolt membránfehérjéknek tehát nincs citoplazmikus farokrészüik. Az így kötődő csoportba fontos fehérjék tartoznak, mint pl. az egér T-sejt-marker Thy-1, az FcγRIII (neutrofil leukocytákon), LFA-3 és CD14.

graft versus host betegség A graft versus host reakción alapuló klinikai megbetegedés, amely allogén csontvelő transzplantációján átesett betegekben fordul elő. Bőr-, bél- és máj-

károsodással jár és jelentős mértékű immunszuppressziót okoz.

graft versus host reakció Immunológiai kompetens T-lymphocytákat tartalmazó graft által okozott reakció, amely a genetikailag eltérő recipiens szöveti ellen irányul. A recipiens nem képes kilökni a szövetet, pl. éretlensége miatt (újszülött állatok, lásd runt disease) vagy genetikai okok miatt, vagy mert teljestest-besugárzáson vagy immunszuppresszív kezeléssel esett át.

graftkilöködés Genetikailag különböző recipiensbe ültetett graft destrukciója, amely a recipiens specifikus, a graft ellen irányuló immunológiai reakciójának az eredménye.



Zeher Margit (1957–2018)

Gyászol a hazai immunológus társadalom. 2018. október 20-án eltávozott közülünk Zeher Margit, a Debreceni Egyetem ÁOK Belgyógyászati Intézet, Klinikai Immunológiai Tanszék vezető professzora. Zeher professzornő, nekünk, munkatársainknak „Margó”, bel-

gyógyászként, immunológusként, reumatológusként mind klinikusként, mind kutató-oktatóként kiemelkedő szerepet játszott a hazai reumatológia és klinikai immunológia nemzetközi elfogadtatásában.

Zeher Margit 1957-ben Sátorajújhelyen született. 1981-ben szerzett általános orvosi diplomát Debrecenben. Azt követően egészen haláláig, azaz 37 évig dolgozott a Debreceni Egyetem III. Sz. Belgyógyászati Klinikáján, majd annak Klinikai Immunológiai Tanszékén. 2001-től vezette a tanszéket, 2003–2012 között igazgatta a III. Sz. Belgyógyászati Klinikát. 1990-ben lett az orvostudomány kandidátusa, 1998-ban habilitált, 2001-től az MTA doktora. 1986-ban belgyógyászból, 1993-ban allergológiából és klinikai immunológiából, 2004-ben reumatológiából szerzett szakképesítést.

Klinikai és tudományos érdeklődése középpontjában a szisztémás autoimmun kórképek álltak. Kiemelten foglalkozott a Sjögren-szindróma kialakulásával, modern kezelésével; ebben a témában született kandidátusi és MTA doktori értekezése is. A teljesség igénye nélkül, nemzetközileg új

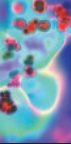
adatokat szolgáltatott a Sjögren-szindróma klinikai alcsoportjaival, a kisnyálmirigy-biopsziás minták sejttösszetételével, a fokozott apoptózissal, a follicularis helper T-sejtekkel, a micro-RNS-ekkel, valamint a Sjögren-szindróma és a lymphomák összefüggéseivel kapcsolatban. Kiválóan ötvözte a napi kutatás során szerzett modern eredményeket a napi klinikai gyakorlattal. Ezt a tudást adta át az orvostanhallgatóknak, szakorvosjelölteknek is. Több mint 400 közleménye jelent meg, összesített impakt faktora 365, citációinak száma 7500.

Oktatói munkájára jellemző, hogy már 1981-től oktatta a klinikai immunológiát magyar és angol nyelven. 1996-tól akkreditált PhD-oktató, 2006-tól a Klinikai Immunológia és Allergológia grémium vezetője. 2015-től a Petrányi Gyula Klinikai Immunológiai és Allergológiai Doktori Iskola vezetője. A Klinikai Immunológiai és Allergológiai Szakmai Kollégium, majd a Kollégiumi Tagozat elnöke volt. A Magyar Allergológiai és Klinikai Immunológiai Társaság elnöke. Nagy súlyt helyezett a fiatalok képzésére, tanítványai mintegy 20 díjat nyertek el különböző konferenciákon.

Magam 1986-tól kerültem kapcsolatba Zeher professzornővel, hiszen diákköröse voltam. Később 2008-ig munkatársam voltam, számos kollégánkkal együtt a Szegedi Gyula-féle immunológiai iskola tagjai, majd továbbvivői. Zeher Margitot a szakmai élet minden területén a maximális felkészültség és mérhetetlen precizitás jellemezte. Ennek szellemében vezette a tanszéket, a MAKIT-ot, a Szakmai Kollégiumot. Számos tanítványa folytatja tovább ezt az értékes, nemzetközileg színvonalú munkát.

Kedves Margó, nyugodj békében!

Szekanecz Zoltán



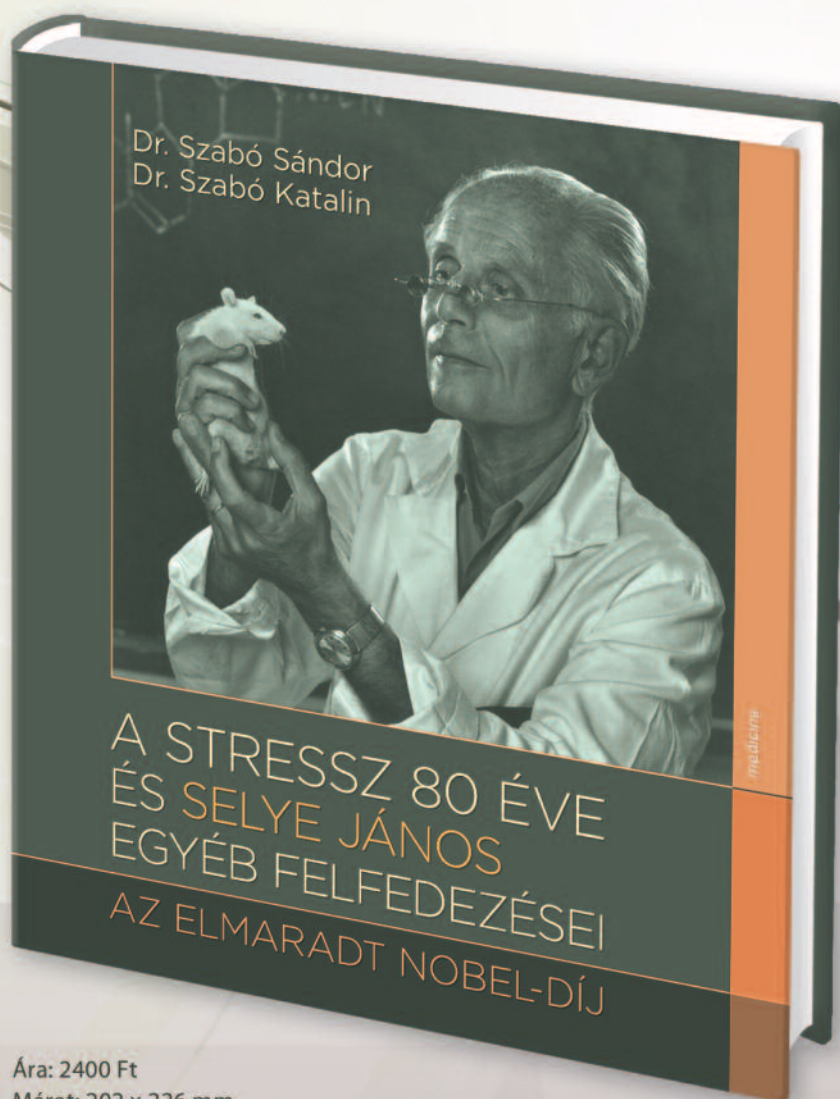
Kongresszusi naptár

44

Dátum	Rendezvény	Helyszín	Szervező	Információ
2019				
január 25-26.	Korszerű lehetőségek a fizioterápiában VI.	Hévíz	Dr. Sandra Sándor	kovacs.zsuzsanna2@hm.gov.hu
február 7-9.	BIF6 (Budapesti Immunológiai Fórum)	Budapest	Prof. Dr. Géher Pál, Dr. Nagy György	www.congress-service.hu
február 20-23.	Kötelező szintentartó tanfolyam (reumatológia)	Debrecen	Prof. Dr. Szekanecz Zoltán	reuma.titkarsag@med.unideb.hu
február 25.-március 8.	Klinikai Immunológiai és Allergológiai szakvizsga előkészítő tanfolyam I. (elméleti)	Budapest	Prof. Dr. Kiss Emese	hermann.kornelia@mail.orfi.hu
február 28.-március 2.	39 th EWRR (European Workshop for Rheumatology Research)	Lyon	EWRR, Prof. Pierre Miossec	www.ewrr.org
március 14-16.	5 th CORA (Controversies in rheumatology and autoimmunity)	Firenze	Kenes	cora.kenes.com
március 29-30.	XVII. Pécsi Reumatológus Rezidens és Szakorvosjelölt Fórum	Pécs	Prof. Dr. Czirják László	erdosi.judit@pte.hu
március 29-30.	Magyar Reproaktív Immunológiai Társaság (MRIT) továbbképzés	folyamatban	Prof. Dr. Kiss Emese	hermann.kornelia@mail.orfi.hu
április 11-12.	Haladás a reumatológia, immunológia és oszteológia területén 2014-2017	Budapest (Hotel Helia)	Prof. Dr. Poór Gyula	poor.gyula@orfi.hu
május 28-31.	Kötelező szintentartó tanfolyam (klinikai immunológia és allergológia)	Pécs	Prof. Dr. Czirják László	erdosi.judit@pte.hu
június 12-15. szeptember 26-28.	EULAR kongresszus MRE vándorgyűlés	Madrid Eger	EULAR, MCI MRE, Congress Service, Dr. Nagy Katalin	www.eular.org www.mre.hu; www.congress-service.hu
november 8-13.	ACR kongresszus	Atlanta	ACR	www.rheumatology.org
november 15-18.	Magyar Balneológiai Egyesület Nagygyűlése	Eger	Prof. Dr. Géher Pál	reuma.tanszek@irgalmas.hu
2020				
április	Kötelező szintentartó 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 sejtbiológiától 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

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

Roche

MIKOR KEZDJÜK
EL A RoACTEMRA
KEZELÉST?

MOST

Közel 10 év bizonyított hatékonyság és tapasztalat a rheumatoid arthritisben^{3,4,5}

RoACTEMRA®
tocilizumab

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: 2018.09.25.

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

Roche

További információ:

Roche (Magyarország) Kft. 2040 Budaörs, Edison u. 1.

Tel: 06-23-446 800, Fax: 06-23-446 860

Email: hungary.medinfo@roche.com

Internet: www.roche.hu

HU/RA/0918/0026