

**Debreceni Orvos- és Egészségtudományi Centrum, III. sz. Belgyógyászati Klinika**  
(igazgató: Prof. Dr. Zeher Margit egyetemi tanár)<sup>1</sup>,  
**Debreceni Orvos- és Egészségtudományi Centrum, Patológiai Intézet**  
(igazgató: Prof. Dr. Méhes Gábor egyetemi tanár)<sup>2</sup>,  
**Institute of Immunology, Rikshospitalet, University of Oslo, Oslo, Norvégia**  
(igazgató: Prof. Dr. John Tovgils Vaage egyetemi tanár)<sup>3</sup>

## Fenotípusok kevert kötőszöveti betegségben Phenotypes in mixed connective tissue disease

HAJAS ÁGOTA DR.<sup>1</sup>, CSÍPŐ ISTVÁN DR.<sup>1</sup>, DEZSŐ BALÁZS DR.<sup>1</sup>, SOÓS GYÖRGYIKE DR.<sup>1</sup>,  
ZÖLD ÉVA DR.<sup>1</sup>, SZODORAY PÉTER DR.<sup>3</sup>, VÉGH JUDIT DR.<sup>1</sup>, ZEHER MARGIT DR.<sup>1</sup>,  
SZEGEDI GYULA DR.<sup>1</sup>, BODOLAY EDIT DR.<sup>1</sup>

### ÖSSZEFOGLALÁS

**Bevezetés:** A kevert kötőszöveti betegség (MCTD) krónikus gyulladással járó szisztémás autoimmun kórkép. Az immunológiai centrumokban a mind nagyobb számú MCTD-s betegek követése során felmerült, hogy az MCTD-n belül eltérő fenotípusok lehetnek.

**Betegek és módszerek:** A szerzők a DEOEC III. sz. Belgyógyászati Klinikán átlagosan 12,5 éven át követett 201 MCTD-s beteg adatait dolgozták fel. Öt klinikai paraméter és három autoantitest alapján klaszter analízist végeztek.

**Eredmények:** Az MCTD-s betegek 3 csoportba sorolhatók: az 1-es csoportban (77 beteg) a vaszkulátúra károsodásával járó eltérések domináltak, a 2-es csoportban (79 beteg) az interstitialis légzőszervi betegség, myositis és nyelőcső motilitászavar szignifikánsan gyakoribbak voltak a másik két csoporthoz képest. A 3-as csoport betegeire (45 beteg) az ízületi deformitással járó erozív arthritis volt a legjellemzőbb tünet.

A 1-es csoportban az anti-UI-RNP mellett az endothel sejt elleni antitestek és anti-cardiolipin antitestek jelenléte összefüggött a vaszkuláris érintettséggel, míg a 3-as csoportot az anti-CCP pozitívitás, az erozív arthritis jellemezte.

**Összefoglalás:** A nagyszámú MCTD-s betegcsoporton igazolták, hogy az MCTD-n belül fenotípusok lehetnek. Eredményeik arra utalnak, hogy az UI-RNP autoantitest mellett észlelt más típusú autoantitesteknek is meghatározó szerepük lehet az MCTD tüneteinek megjelenésében.

### Kulcsszavak:

kevert kötőszöveti betegség - fenotípusok -  
klaszter analízis - autoantitestek

### SUMMARY

**Objective:** To examine autoantibodies and dominant clinical symptoms in MCTD which are characteristic for different phenotypes of MCTD.

**Methods:** The study involved 201 patients with MCTD who were followed-up longitudinally. Five clinical parameters and three antibodies beside the anti-UI-RNP, antiendothelial cell antibodies, anti-CCP, and anti-cardiolipin (anti-CL) were selected for analysis.

**Results:** MCTD patients were classified into 3 cluster groups. 'Cluster 1' included 77 patients, 'cluster 2' 79 patients, while 'cluster 3' 45 patients with MCTD. In 'cluster 1' the prevalence of PAH, Raynaud's phenomenon, and livedo reticularis was significant higher than in cluster 2 and 3. In cluster 2, the incidence of interstitial lung disease, myositis, and esophageal dysmotility was significant greater than that in cluster 1 and 3. In cluster 3 forty-five patients had erosive arthritis. In cluster 1 the presence of antiendothelial cell antibodies and anti-cardiolipin beside the anti-UI-RNP autoantibody associated with involvement of vascular events, while in cluster 3 anti-CCP characterized the erosive arthritis.

**Conclusion:** Cluster analysis is valuable to differentiate among various subsets of MCTD and is useful prognostic factor regarding the disease course.

### Key words:

mixed connective tissue disease - phenotypes -  
cluster analysis - autoantibodies

A kevert kötőszöveti betegség (mixed connective tissue disease; MCTD) krónikus gyulladással járó poliszisztémás autoimmun kórkép. Sharp és mtsai (1) 1972-ben számoltak be egy elkülöníthető betegcsoportról, akikben a polyarthritis/polyarthralgia, Raynaud jelenség, myositis,

változatos megjelenésű bőrtünetek (fotoszenzitivitás, erythema, sclerodactylia, teleangiectasia), nyelőcső motilitási zavar, ritkábban serositis, nyirokcsomó-, máj-lépnagyobbodás, láz, anaemia volt a leggyakoribb eltérés. MCTD-s betegekben a glomerulonephritis előfordulása 10-20%,

ami lényegesen kisebb, mint szisztémás lupus erythematosusban (SLE), ahol 70-80%-ban észlelhető (2). Az MCTD-s betegek hosszú távú következők észlelték, hogy a kórfolyamat intersticiális légzőszervi betegség (ILB) formájában a tüdőt is érintheti (3).

Az 1980-as évek elején jelentek meg közlések az autoimmun betegségek között eleinte enyhe kórlefoyasúnak tartott MCTD-ben észlelt hirtelen halálozásról, aminek oka pulmonalis artériás hypertensio (PAH) volt. Az MCTD-ben meghalt betegek kórszöveti feldolgozásakor endothel sejt proliferációt észleltek a pulmonalis artériákban, ami klinikailag PAH formájában mutatkozott (4). Burdt és mtsai 47 beteget követtek átlagosan 15 éven át, és a 11 meghalt betegükből 9 esetben PAH volt a halálok (5).

A betegek szérumban kimutatható antitest a sejtmag uridinben gazdag ribonukleoprotein (U1-RNP) komponense ellen termelődik (6, 7). Az anti-U1-RNP antitestnek klasszikus patológiai megnyilvánulása, hogy kötődik az endothel sejthez, aktiválja azt, de novo adhéziós molekulák (E-szelektin, VCAM) szintetizálódnak, melyek elősegítik a limfociták és granulociták megtapadását és átjutását a szövetekbe. Az aktivált endothel sejtek által termelt citokinek (IL-1, TNF- $\alpha$ ) gyulladást, és endothel sejt proliferációt provokálnak, aminek egyik legsúlyosabb következménye a pulmonalis artériás nyomásfokozódás. Az MCTD patomorfológiai sajátossága az érobliterációval járó vasculopathia (8).

Az anti-U1-RNP mellett az endothel sejt ellen termelődött antitesteknek (E-AT) is szerepe lehet a PAH kialakulásában (7, 9). Más tanulmányok az anti-U1-RNP antitest mellett az antifoszfolipid struktúrák ellen képződött antitestek patogén szerepét is feltételezik a PAH létrejöttében (10, 11).

A PAH előfordulása MCTD-ben 23-50% között van (12, 13). Gyakran rapid, progresszív formában kezdődik, és fatális kimenetelű lehet (5). Az MCTD-vel összefüggő halálokok között a pulmonális hypertensio áll az első helyen, és az MCTD-s betegek halálozásának közel felét okozza (14, 15).

Az MCTD-s betegek egy másik nagy csoportjában a tüdőrintettség intersticiális légzőszervi betegség (ILB) formájában nyilvánul meg. Az ILB-vel jellemzett MCTD-s betegekben gyakori a myositis és a nyelőcső motilitászavar (3,5). Előzetes munkánkban 179 MCTD-s betegünk közül 53,6%-ban észleltünk ILB-t magas felbontóképességű CT-vel (16).

Az irodalmi adatok alapján az U1-RNP antitest pozitív MCTD-s betegekben 75-95%-ban észleltek synovitist (17). Erozív arthritis a betegek 30%-ában alakult ki az MCTD kórlefoyasákor (18). Az elmúlt években az anti-U1-RNP autoantitest mellett ciklikus citrullinált peptidok ellen termelődött (anti-CCP) autoantitestek jelenlétét is kimutatták MCTD-s betegek szérumban (15,19).

Aringer és Smolen (20) észlelték, hogy az MCTD-s betegek egy részében a vaszkuláris károsodással jellemzett tünetek állnak előtérben, míg az MCTD-s betegek másik csoportjában az intersticiális légzőszervi betegség és myo-

sitis gyakoribb, és egyes MCTD-s betegekben pedig az erozív arthritis a kórkép legfőbb klinikai megnyilvánulása. Felvetették, hogy MCTD-ben az U1-RNP elleni antitestek mellett más típusú patogén autoantitestek jelenléte eltérő szervi károsodást provokálhat, ily módon eltérő klinikai jellegzetességet mutató alcsoportok valószínűsíthetők az MCTD-n belül.

Munkánk célja volt, hogy 201 MCTD-s beteg adatait feldolgozva vizsgáljuk azt, hogy valóban elkülöníthetők-e alcsoportok az MCTD-n belül. Arra kerestünk választ, hogy az anti-U1-RNP antitest mellett milyen típusú antitestek találhatóak az MCTD-s betegek szérumban. Amennyiben vannak, milyen gyakorisággal fordulnak elő, és jelenlétük esetén milyen típusú szervi eltérések a gyakoribbak, valamint az autoantitestek jelenléte módosítja-e az MCTD kórlefoyasát, és az alkalmazandó kezelést?

## Betegek és módszerek

A Debreceni Egyetem III. sz. Belgyógyászati Klinika Immunológiai Tanszékén 1979 óta gondozott 201 (190 nő és 11 férfi) magyar MCTD-s beteg adatait dolgoztuk fel. Minden beteg teljesítette az Alarcon-Segovia és Villarreal által leírt klasszifikációs kritériumokat (21).

A betegeket 3-4 havonta ellenőriztük a szakrendelésen. A részletes anamnézis és fizikális vizsgálat mellett minden vizit alkalmával történt vörösvértest süllyedés, C-reaktív protein, kreatin kináz meghatározás, teljes vérkép, máj és vese funkciók vizsgálata, vizeletvizsgálat. Minden betegben végeztünk légzésfunkciós teszteket (teljes test plethysmographia, DLCO), nyelőcső-, gyomor-bélpasszázst, echocardiographiát, EMG, ENG vizsgálatot, kéz-láb összehasonlító röntgen felvételt, a csukló ízületi MR-t és mellkas röntgen/CT/HRCT vizsgálatot.

### *Immunszerológiai vizsgálatok*

Az autoantitestek szérumkoncentrációját ELISA módszerrel vizsgáltuk (anti-U1-RNP - Pharmacia and Upjohn, Freiburg, Németország; anti-Jo1, anti-cardiolipin [anti-CL], anti- $\beta$ 2GPI- Cogent Diagnostics, Edinburgh, Anglia; Orgentec, Németország). Az endothel sejt elleni antitestek (E-AT) mérésére ELISA technikát alkalmaztunk, a korábban leírt módszerünk szerint (11). IgM RF meghatározása nephelometriával történt, 50 U/l feletti értéket tekintettük pozitívnak. Az anti-CCP antitestek kimutatására ELISA módszert használtunk, a gyártó utasítása szerint (ImmunoScan CCPlus, Euro-Diagnostica, AB, Malmö, Svédország). 25 U/ml feletti anti-CCP szérumkoncentrációt vettük pozitívnak.

### *Statisztikai analízis*

Nem hierarchikus K-közép klaszterelemzést (Stata Package, Stata Corp, 2007, Stata Statistical software: Release 10. College Station TX: Stata Corp LP) végeztünk az MCTD-n belül a hasonló klinikai tünetekkel és autoantitestekkel rendelkező betegcsoportok elkülönítésére. A klasszifikációs kritériumnak megfelelően minden beteg széruma U1-RNP elleni antitestet tartalmazott. A klaszterelemzéshez az MCTD-re karakterisztikus tüneteket és antitesteket használtuk: Raynaud jelenség, PAH, myositis, ILB, erozív arthritis, anti-CL, AECA és anti-CCP antitestek.

A betegek 3 klaszterbe sorolása különböző tünetekkel és antitestekkel rendelkező alcsoportokat eredményezett. A 3 alcsoport összehasonlítására folytonos változók esetén egyszempontos varianciaanalízist (ANOVA), míg diszkrét változók esetén konvencionális khi-négyszet próbát alkalmaztunk. Szignifikánsnak a 0,05-nél kisebb P értéket tekintettük.

## Eredmények

A klaszter analízissel a vizsgált 201 MCTD-s beteg 3 alcsoportra osztható a megadott paraméterek alapján. Az MCTD klasszifikációs kritériumának megfelelően minden

	1-es csoport N = 77 (%)	2-es csoport N = 79 (%)	3-as csoport N = 45 (%)	Összes beteg N = 201	p
<b>Klinikai tünetek</b>					
<b>Polyarthritisz erózió nélkül</b>	74 (93,5)	71 (89,8)	2 (4,4) <sup>x</sup>	147 (73,1)	<0,001
<b>Polyarthritisz erózióval</b>	2 (2,5)	1 (12,6)	42 (93,3) <sup>x</sup>	45 (22,3)	<0,001
<b>Kézhat-, ujjduzzanat</b>	67 (87,0) <sup>x</sup>	55 (69,6)	34 (75,5)	156 (77,6)	0,0313
<b>Raynaud jelenség</b>	71 (92,2) <sup>x</sup>	53 (67,0)	34 (75,5)	158 (78,6)	<0,001
<b>PAH</b>	43 (55,8) <sup>x</sup>	4 (5,0)	1 (2,2)	48 (23,8)	<0,001
<b>Myositis</b>	28 (36,3)	61 (77,2) <sup>x</sup>	11 (24,4)	100 (49,7)	<0,001
<b>ILB</b>	17 (22,0)	78 (98,7) <sup>x</sup>	15 (33,3)	110 (54,7)	<0,001
<b>Sclerodactylia</b>	41 (53,2)	32 (40,5)	38 (84,4) <sup>x</sup>	111 (55,2)	0,01
<b>Nyelőcső motilitászavar</b>	42 (54,5)	71 (89,8) <sup>x</sup>	26 (57,7)	139 (69,1)	<0,001
<b>Secunder APS</b>	39 (50,6) <sup>x</sup>	17 (21,5)	9 (20,0)	65 (32,3)	<0,001
<b>Fotoszenzitivitás</b>	19 (24,6)	8 (10,1)	19 (42,2) <sup>x</sup>	46 (22,8)	0,01
<b>Livedo reticularis</b>	19 (24,6) <sup>x</sup>	7 (8,8)	4 (8,8)	30 (14,9)	<0,001
<b>Autoantitestek</b>					
<b>Anti-CL IgG/IgM</b>	56 (72,7) <sup>x</sup>	19 (24,0)	15 (33,3)	90 (44,7)	0,0131
<b>E-AT</b>	45 (58,4) <sup>x</sup>	8 (10,1)	5 (11,1)	58 (28,9)	<0,001
<b>IgM RF</b>	21 (27,2)	22 (28,5)	22 (48,5) <sup>x</sup>	65 (32,3)	0,0265
<b>Anti-CCP</b>	4 (5,2)	2 (2,5)	31 (68,8) <sup>x</sup>	65 (32,3)	<0,001
<b>Meghalt betegek</b>	11 (14,2) <sup>x</sup>	2 (2,5)	3 (6,6)	16 (7,9)	0,0216

Rövidítések: PAH = pulmonalis artériás hipertensio; ILB = interstitialis légzőszervi betegség; APS = antifoszfolipid szindróma; E-AT = endothel sejt elleni antitest; Anti-CCP = ciklikus citrullinált peptid ellen termelődött antitest; Anti-CL = anti-cardiolipin antitest  
<sup>x</sup> = az értékek szignifikánsan eltérnek a két másik csoporttól

### 1. táblázat

Az MCTD-s betegekben a klinikai tünetek és autoantitestek összehasonlítása klaszter analízissel

beteg szérumában a kórleflyás során U1-RNP ellen termelődött autoantitest volt jelen. Az 1-es csoportba 77 beteg, a 2-es csoportba 79 beteg, míg a 3-as csoportba 45 beteg került.

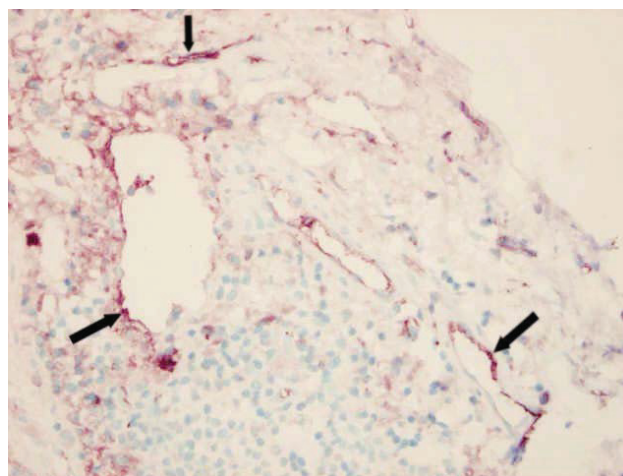
Az MCTD-s betegek életkora a vizsgálatkor átlagosan 52,9±12,4 év volt (31-88 év között). Az 1-es csoportba tartozó betegek életkora a felméréskor szignifikánsan alacsonyabb volt, mint a 2-es és a 3-as csoportba sorolható betegeké (1-es csoport: 50,8±12,7; 2-es csoport: 55,1±9,7; 3-as csoport: 56,1±14,7 év; p < 0,001). Az MCTD fennállásának ideje átlagosan 12,5±7,2 év volt (1-30 év között), és a 3 csoportban a betegség fennállása között nem találtunk szignifikáns különbséget.

Az 1-es csoportban a tünetek közül a vaszkuláris eltérések álltak előtérben (1. táblázat). A PAH (55,8%; p < 0,001), Raynaud jelenség (92,2%; p < 0,001), a bőrtünetek közül a livedo reticularis (24,6%, p < 0,001) előfordulása szignifikánsan magasabb volt az 1-es csoportban, mint a 2-es vagy a 3-as csoportban. Az 1-es alcsoportba tartozó betegekben szoros összefüggést találtunk a PAH és az E-AT (p < 0,001, OD: 24,618; 5,206-116,42), valamint a PAH és az anti-CL antitestek jelenléte között (p < 0,001, OD: 12,0; 3,823-37,669). Az 1-es csoport betegeiben gyakoribb volt a secunder antifoszfolipid szindróma (APS), mint a 2-es és a 3-as csoportban (50,6%, p < 0,001).

A 2-es csoportban az ILB (98,7%; p < 0,001), myositis (77,2%; p < 0,001), és nyelőcső motilitászavar (89,8%;

p < 0,001) szignifikánsan gyakrabban fordult elő a másik két csoporthoz képest. A tüdőbiopsziás minta immunhisztokémiai elemzése IgM típusú immunglobulin depozíciót mutatott az alveoláris epithel sejtekben (1. ábra).

A 3-as csoportban a 45 betegből 42 esetben (93,3%) radiológiailag igazolt eróziív arthritis alakult ki. Az eróziív arthritises betegek 84%-ának a széruma az U1-RNP autoantitest mellett anti-CCP antitestet is tartalmazott. Az ízületi eróziók döntően a csukló, valamint a kéz interphalangeális



1. ábra

Interstitialis légzőszervi betegség MCTD-ben: IgM depozitum az alveoláris epithel sejtekben

és metacarpalis ízületeiben alakultak ki, ritkábban a lábón és a nagyízületekben. Az évente követett, radiológiailag kimutatható erozív arthritis az MCTD fennállásának 5-10. éve után jelentkezett. A 3-as csoportba tartozó anti-U1-RNP és anti-CCP pozitív betegekben az arthritis mellett gyakoribb volt a sclerodactylia, mint az 1-es és a 2-es csoportban.

Az 1-es és a 2-es csoport betegei cyclophosphamidot, azathioprint vagy cyclosporint, míg a 3-as csoport betegei methotrexát kezelést kaptak. A 3-as csoportban a methotrexát mellett a TNF-alfa MAB kezelés volt a leghatásosabb kombináció arra, hogy a synovitist csökkentse.

Az átlagosan 12,5 éves követés során 16 beteg halt meg, közülük 8 esetben, vagyis a betegek felében PAH volt a halál oka.

## Megbeszélés

Az MCTD diagnózisának alapja és a kórkép sajátos jellemzője a nukleáris U1-RNP ellen termelődött autoantitestek jelenléte, ezért Smolen és munkacsoportja javasolta, hogy az MCTD-t anti-U1-RNP szindrómának nevezzék el (20). Felvetették annak a lehetőségét is, hogy az anti-U1-RNP pozitív MCTD-s betegeknek eltérő fenotípusa lehet, attól függően, hogy az anti-U1-RNP antitest milyen pathomechanizmussal károsítja a szöveteket, illetve az anti-RNP mellett milyen egyéb autoantitestek vannak jelen a betegek szérumában.

A vaszkuláris károsodásért citotoxikus, antitest dependens mechanizmusok a felelősek. Az U1-RNP autoantitest mellett az endothel sejtet aktiváló E-AT és az anti-CL antitestek jelenléte ebben a csoportban a leggyakoribb, míg a myositisben és az interstitialis pulmonalis gyulladásban az immunkomplexek patogén szerepét igazolták, amit saját eredményeink is alátámasztanak (22). Az erozív arthritis kialakulásának háttere az észlelt jelenségek leírásakor még bizonytalan volt.

MCTD-ben, hasonlóan a többi szisztémás autoimmun kórképhez, a marker autoantitestek mellett más típusú patogén autoantitestek, mint az anti-riboszomális protein SLE-ben, vagy a szisztémás sclerosisban az anti-RNS polimeráz III, az U3-RNP/fibrillarín módosítani képesek a tünettant és a kórlefolást.

Az általunk klaszter analízissel feldolgozott 201 MCTD-s betegből az 1-es csoportba került betegek szérumában az esetek többségében az anti-U1-RNP mellett az anti-CL és az E-AT is jelen volt, és a szervi eltérések közül a PAH és a thrombotikus események előfordulása gyakoribb volt, mint a másik két alcsoportban. Több munkacsoport megfigyeléseihez hasonlóan a saját betegeinkben is a PAH szoros összefüggést mutatott az E-AT és anti-CL antitestek kimutathatóságával (5,10).

Anti-CL antitestek jelenlétében secunder antifoszfolipid szindrómával (APS) járó, fatálisan végződő eseteket is közöltek az irodalomban (7, 23, 24, 25). Az általunk feldolgozott 201 MCTD-s betegből 65 esetben észleltük secunder APS társulását.

Korábbi munkánkban 179 MCTD-s betegből 25 betegben diagnosztizáltunk PAH-ot (26). Az endothel sejt elleni

antitestek szignifikánsan gyakrabban fordultak elő a PAH-val kísért MCTD-s betegekben, mint a PAH nélküli MCTD-s csoportban. A PAH-val társult MCTD-s betegek túlélése lényegesen rövidebb volt, mint a PAH nélküli MCTD-s betegeké.

Az 1-es csoporton belül a vaszkulátúra károsodásában eltérő patomechanizmusok állhatnak. A Raynaud jelenség, a kapilláris károsodás, pusztulás háttérében citotoxikus mechanizmus állhat, míg az obliteratív vasculopathiával járó PAH létrejöttében az endothel sejt aktivációnak, a sérült endothel sejtől felszabaduló mediátoroknak, endothelinnek lehet szerepe.

A 2-es csoport betegekben a myositis, ILB és nyelőcső motilitási zavar gyakoribb volt a másik két csoporthoz képest. Az ILB az egyik leggyakoribb légzőszervi szövődmény MCTD-ben, az irodalmi adatok alapján előfordulása 40-85%, saját betegeinkben 66,6%-ban észleltük (3,16,27). A légzőszervi károsodással jellemzett MCTD-s betegekben a kórosan magas immunkomplex szint, és az alveoláris epithel sejtekben kimutatott IgM és C3 komplement depozíció alapján úgy véljük, hogy az immunkomplex-mediálta alveoláris károsodás okozhatja az ILB kialakulását MCTD-ben.

A 3-as csoportba tartozó 45 betegből 37 esetben az anti-U1-RNP antitest mellett anti-CCP antitestet is kimutattunk, és úgy véljük, hogy az erozív arthritis kialakulásában az anti-CCP antitesteknek is szerepe lehet. Meglepő volt, hogy az erózióval járó synovitis az MCTD 5-10 éves fennállása után alakult ki, míg a betegség kezdetén nem volt jelen.

Az MCTD-s betegek hosszú távú követéses vizsgálatai is alátámasztják, hogy a kórlefolás során a betegek 30%-ában erozív arthritis jelentkezhet (18, 19, 28).

Az anti-U1-RNP antitest karakterisztikus MCTD-re, és meghatározza a betegség tüneteit, ugyanakkor az E-AT, az anti-CL és anti-CCP antitestek árnyalhatják az MCTD klinikai megjelenését.

Az MCTD-s betegek kezelése a szervi tünetektől és a betegség aktivitásától függ. Az 1-es csoportban a PAH jelentkezésekor pulzus kortikoszteroid kezelést és immunszuppresszív szerek kombinációját kellett alkalmazni. Az antifoszfolipid szindrómával társult esetekben prostacyclin készítmények, endothelin receptor blokkoló szerek mellett thrombocyta aggregációt gátló kezelés és alacsony molekulásúlyú heparin adására volt szükség (29). A 2-es csoportban a kortikoszteroid és cyclophosphamid, míg a 3-as csoportban a methotrexát és TNF-alfa gátlók bizonyultak a leghatékonyabbnak az aktív arthritisre (30).

Összegezve eredményeinket, MCTD-ben az autoantitestek kimutatásának rendkívül nagy jelentősége van, mivel jelenlétük jórészt meghatározza a szervi eltérések típusát és a választandó terápiát.

## IRODALOM

1. Sharp G. C. et al.: Mixed connective tissue disease- an apparently distinct rheumatic disease syndrome associated with a specific antibody to an extractable nuclear antigen (ENA). Is J Med (1972) 52, 148-59.

2. *Maldonado M. E. et al.*: Clinical and Immunologic Manifestations of Mixed Connective Tissue Disease in a Miami Population Compared to a Midwestern US Caucasian Population. *J Rheumatol* (2008) *35*, 1-9.
3. *Sullivan W. D. et al.*: A prospective evaluation emphasizing pulmonary involvement in patients with mixed connective tissue disease. *Medicine* (1984) *63*, 92-107.
4. *Singsen B. H. et al.*: A histologic evaluation of mixed connective tissue disease in childhood. *Am J Med.* (1980) *68(5)*, 710-7.
5. *Burd M. A. et al.*: Long-term outcome in mixed connective tissue disease: longitudinal clinical and serologic findings. *Arthritis Rheum* (1999) *42*, 899-909.
6. *Peterson I. et al.*: The use of immunoblotting and immunoprecipitation of (U) small nuclear ribonucleoprotein in the analysis of sera of patients with mixed connective tissue disease and systemic lupus erythematosus: a cross-sectional, longitudinal study. *Arthritis Rheum* (1986) *29*, 986-96.
7. *Greidinger E. L., Hoffman R. W.*: Autoantibodies in the pathogenesis of mixed connective tissue disease. *Rheum Dis Clin N Am* (2005) *31*, 437-450.
8. *Alpert M. A. et al.*: Cardiovascular manifestations of mixed connective tissue disease in adults. *Circulation.* (1983) *68*, 1182-93.
9. *Sasaki N. et al.*: A possible role of anti-endothelial cell antibody in the sera of MCTD patients on pulmonary vascular damage relating to pulmonary hypertension. *Ryumachi* (2002) *42*, 885-94.
10. *Nishimaki T. et al.*: Immunological analysis of pulmonary hypertension in connective tissue diseases. *J Rheumatol* (1999) *26*, 2357-62.
11. *Bodolay E. et al.*: Anti-endothelial cell antibodies in mixed connective tissue disease: frequency and association with clinical symptoms. *Clin Exp Rheumatol* (2004) *22*, 409-15.
12. *Prakash UBS, Luthra H. S., Divertie M. B.*: Intrathoracic manifestations in mixed connective tissue disease. *Mayo Clin Proc* (1985) *60*, 813-21.
13. *Végh J. et al.*: Clinical and immunoserological characteristics of mixed connective tissue disease associated with pulmonary arterial hypertension. *Scand J Immunol* (2006) *64*, 69-76.
14. *Smolen J. S., Steiner G.*: Mixed connective tissue disease: to be or not to be? *Arthritis Rheum* (1998) *41*, 768-77.
15. *Venables P. J. W.*: Mixed connective tissue disease. *Lupus* (2006) *15*, 132-137.
16. *Bodolay E. et al.*: Evaluation of interstitial lung disease in mixed connective tissue disease (MCTD). *Rheumatol* (2005) *44*, 656-61.
17. *Ramos-Niembro F., Alarcon-Segovia D., Hernandez-Ortiz J.*: Articular manifestations of mixed connective tissue disease. *Arthritis Rheum* (1979) *22*, 43-51.
18. *Piirainen H. I.*: Patients with arthritis and anti-U1-RNP antibodies: a 10-year follow-up. *Br J Rheumatol* (1990) *29*, 345-8.
19. *Takasaki Y. et al.*: Anticyclic citrullinated peptide antibodies in patients in mixed connective tissue disease. *Mod Rheumatol* (2004) *14*, 367-75.
20. *Aringer M., Smolen J. S.*: Mixed connective tissue disease: what is behind the curtain? *Best Pract Res Clin Rheumatol* (2007) *21*, 1037-49.
21. *Alarcon-Segovia D., Villarreal M.*: Classification and diagnostic criteria for mixed connective tissue disease. In: Kasukawa R, Sharp GC, eds. *Mixed connective tissue disease and anti-nuclear antibodies*. Amsterdam: Elsevier Science (1987) 33-40.
22. *Hall S., Hanrahan P.*: Muscle involvement in mixed connective tissue disease. *Rheumatic Disease of Clinics North America.* (2005) *31*, 509-517.
23. *Komatireddy G. R. et al.*: Antiphospholipid antibodies among anti-U1-70 kDa autoantibody positive patients with mixed connective tissue disease. *J Rheumatol* (1997) *24*, 319-22.
24. *Zuber M. et al.*: A patient with mixed collagen disease, antiphospholipid syndrome and Sjogren's syndrome. *Med Klin* (1998) *93*, 34-8.
25. *Gluck T. et al.*: Fatal sinus vein thrombosis in a patient with mixed connective tissue disease and secondary antiphospholipid syndrome. *Med Klin* (2001) *96*, 361-4.
26. *Végh J. et al.*: Pulmonary arterial hypertension in mixed connective tissue disease: successful treatment with Iloprost. *Rheumatol Int.* (2006) *26(3)*, 264-9.
27. *Kozuka T. et al.*: Pulmonary Involvement in Mixed Connective Tissue Disease. High-resolution CT findings in 41 Patients. *J Thor Imaging* (2001) *16*, 94-8.
28. *Udoff E. J. et al.*: Mixed connective tissue disease: the spectrum of radiographic manifestations. *Radiology* (1977) *124*, 613-8.
29. *Jais X. et al.*: Immunosuppressive therapy in lupus and mixed connective tissue disease-associated pulmonary arterial hypertension. *Arthritis Rheum* (2008) *58*, 521-531.
30. *Rozenbaum M. et al.*: Therapeutic vignette: old and new drugs in mixed connective tissue disease. *IMAI* (2008) *10*, 831-2.

Érkezett: 2010. X. 20.

Közlésre elfogadva: 2011. III. 28.

## Az Epidermolysis Bullosa Alapítvány 2010. évi közhasznúsági jelentése

Az Alapítvány célja:

- az Epidermolysis Bullosa elnevezésű bőrbetegséggel kapcsolatos ismeretterjesztés, diagnosztizálás megszervezése, laboratóriumi háttér kiépítése
- orvosi munkával és társadalmi felvilágosító tevékenységgel, valamint az érintettek és családtagjaik bevonásával a betegség súlyos szövődményeinek megelőzése
- a betegek érdekeinek képviselése

**2010. évi eredmény**

(adatok e Ft-ban)

**Összes közhasznú tevékenység bevétele: 377**

**Összes közhasznú tevékenység ráfordításai: 312**

Az alapítványnak köztartozása nincs. Az alapítvány a kiadásokat az alapító okiratban megfogalmazott célok megvalósítására fordította.

*Az Alapítvány kuratóriuma*