

Fibrosis és zsíros infiltráció jelenségének vizsgálata  
szisztémás autoimmun betegek kis nyálmirigyeiben,  
számítógépes képanalízis segítségével

**Ph.D értekezés**

Dr. Katona Krisztián

**Témavezető:**

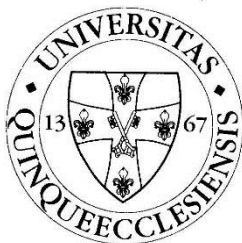
Dr. Tornóczki Tamás

**Program vezető:**

Dr. Miseta Attila

**Doktori iskola vezetője:**

Dr. Kovács L. Gábor



Pécsi Tudományegyetem, Általános Orvostudományi Kar

Pathológiai Intézet

2018

## **Bevezetés**

### **Kis nyálmirigyek anatómiája, szövettana és élettana**

A szájüregben submucosusan megtalálható 500-1000 kis nyálmirigy (KNYM) a nagynyálmirigyekhez hasonlóan szövettanilag parenchymára és stromára osztható. A kis nyálmirigyek többsége döntően mucinosus acinusokat tartalmaz és kivezetőcső rendszerük kevésbé fejlett. Funkciójukat tekintve fontos szerepet töltenek be a nyálkahártya nedvesítésben és antimikrobiális proteinek, glikoproteinek termelése révén részt vesznek a szájüreg védekezésében.

### **A kis nyálmirigyek diagnosztikus jelentősége**

Az alsó ajakban található KNYM-ek, szemben a parotissal, könnyen hozzáférhetőek, eltávolításuk kevesebb komplikációval jár. Szövetmintáik elemzése nemcsak a Sjögren syndroma (SS), hanem más betegségek, mint sarcoidosis és szisztémás amyloidosis diagnózisának felállításában is hasznos lehet.

### **Hisztopatológiai elváltozások kis nyálmirigyekben és előfordulásuk szisztémás autoimmun betegségekben**

A mintákban megfigyelhető gyulladás jelentőségének felismerése, súlyosságának megítélése (gradálása) Chisholm nevéhez fűződik. Az általa leírt focus (minimum 50 lymphocytá 4 mm<sup>2</sup>-nyi nyálmirigy

területen) ma is a SS szövettani diagnózisának alapja. A gyulladás mellett gyakran figyelhető meg a mintákban lobuláris fibrosis és zsíros infiltráció is, mely jelenségek megítélése a szakirodalomban ellentmondásos. Egyesek kizárólag az öregedéshez kapcsolt jelenségeknek tekintik, míg mások egyes autoimmun betegségek (SS, Rheumatoid Arthritis (RA), Systemas Lupus Erythematosus (SLE), Systemas Sclerosis (SSc)) kapcsán figyelték meg gyakrabban az elváltozásokat. Az acináris hám veszteséget (acináris „atrophia”) szintén valamely fent említett folyamat következményének tekinthetjük.

### **Szisztémás autoimmun betegségek és autoantitestek**

Autoimmun reakcióról beszélhetünk, ha a szervezet immunrendszere idegenként ismer fel valamely saját struktúrát és aktiválódva megkísérli annak eliminálását. Amennyiben az említett folyamat több szervet, szervrendszert érint, szisztémás autoimmun betegségről beszélhetünk. A csoportba tartozó gyakoribb betegségek közé soroljuk a RA-t, SS-t, SSc-t, SLE-t. E betegségek közös jellemzője, hogy nőknél gyakrabban fordulnak elő és általában 50 éves kor felett jelentkeznek. Kialakulásukban mind genetikai mind környezeti faktorok szerepet játszanak. Gyakran e betegségek egymással átfedésben (overlap) jelentkeznek, így az érintettek több betegség kombinált tüneteit mutatják. A betegségek diagnosztikájára különböző kritérium rendszereket hoztak létre, melyek gyakran területenként

eltérőek voltak és több revízió után. Ezen rendszerekben mind szubjektív mind objektív paraméterek helyet kaptak, utóbbiak közül kiemelendők a különböző autoantitestek jelenlétének kimutatása. Szisztémás autoimmun betegségek gyanúja esetén általánosan alkalmazott szűrőteszt az antinuclearis antitest (ANA), RA esetén a rheuma faktor (RF) és ciklikus citrullinált proteinek ellen termelődő antitestek (anti-CCP), SS esetén az anti-SS-a és anti-SS-b antitestek, SLE-ben az anti-dsDNA és anti-nucleosoma antitestek míg SSc esetén a centromer ellenes antitestek (ACA) és a topoisomerase I elleni antitestek (SCL-70) jelentősége kiemelkedő. Ezen markerek gyakran nem csak diagnosztikus, de prognosztikus faktorként is jelentőséggel bírnak.

## **Célkitűzés**

1. A hisztológiai jelenségek (gyulladás, fibrosis, zsíros infiltráció) illetve kombinációik gyakoriságának meghatározása különböző szisztémás autoimmun betegségek és sicca kontroll páciensek KNYMB mintáiban.
2. A lobuláris fibrosis és zsíros infiltráció objektív mérése számítógépes képanalízis segítségével.
3. Az egyes hisztopatológiai elváltozások összefüggésének vizsgálata a klinikai adatokkal (nem, életkor, testtömeg index /BMI/, szisztémás autoimmun betegség jelenléte és típusa) és laboratóriumi paraméterekkel (serum autoantitest titerek).
4. A fibrosis és a zsíros infiltráció jelenségeinek hátterében álló faktorok tisztázása a korábbi publikációknál nagyobb esetszámú vizsgálattal.

## **Anyakok és módszerek**

### **Betegek, biopsziás minták és egyéb adatok**

Kutatásunkban 5 egymást követő évben a PTE KK Fogászati és Szájsebészeti klinikáján vett 576 alsó ajak kisnyálmirigy-biopsziás mintát használtunk fel. A biopsziát leggyakrabban a PTE KK Reumatológia Klinikája indikálta sicca panaszok miatt és a minták feldolgozása a Pathológiai Intézetben történt. Különböző festési eljárásokkal (hematoxylin-eosin (HE) perjódsav-Schiff (PAS), Congo-vörös) készültek metszetek. A digitális képanalízishez szükséges további ecetsavas alciankék-picrinsav-sirius vörös (APS) festett metszeteket utólag készítettük el. A mintákat fénymikroszkóposan újraértékeltek és rögzítettük a gyulladásos fókuszok (Gy), lobuláris fibrosis (F) és zsíros infiltráció (Zs) jelenlétét. A klinikai adatok gyűjtése a központi egyetemi rendszerből (eMedsolution) történt. Felhasználtuk a páciensek életkorát, nemét és amennyiben rendelkezésre állt a testtömeg index (BMI) adatokat, diabetes mellitus (DM) klinikai diagnózisát valamint az Immunológiai és Biotechnológiai Intézetben elvégzett autoantitest tesztek eredményeit. A kutatást a PTE KK Regionális Kutatás-Értékelési Bizottsága jóváhagyta.

### **Digitalizálás és számítógépes képanalízis**

A lobuláris fibrosist mutató esetek APS festett, valamint a zsíros infiltrációt mutató minták PAS festett metszeteit,

továbbá 35 hisztológiaiilag negatív kontroll eset azonosan festett metszeteit digitalizáltuk. A virtuális metszetekben 3-6 kijelölést hoztunk létre a következő feltételeknek megfelelően: APS festett metszeteken egy lobulust vagy annak megfelelő területet, elkerülve a fókuszokat, centrális ductusokat és a zsíros infiltrációt; PAS festett metszeteken egy-egy nyálmirigyet (több lobulus), annak minden tartalmával (acinusok, ductusok, gyulladásos infiltrátum stb.). Egyes mintákban a fibrosis nem diffúz jelenséggént, hanem csak egyes területeket érintő partialis illetve focalis jelenséggént megfigyelhető. Ilyen esetekben arányosan mind a jelenség által érintett, mind a megkímélt területeken hoztunk létre kijelölést. A digitális képanálízishez használt program színek alapján képes elkülöníteni, majd meghatározni a bevont színeknek megfelelő területet. APS festett metszeteken így mérhettük a sirius-vörös által, vörösre festett collagen és az alcian-kék által kékre festett mucin területét. PAS festett metszeteken a lila különböző árnyalataiban megjelenő mirigy parenchyma és stroma pedig elkülöníthető a feldolgozás következtében kioldódó zsír által hagyott fehér-, „üres” területektől, így a zsírosan infiltrált területek aránya közvetetten mérhető.

### **Statisztikai analízis**

A statisztikai értékelést SPSS (IBM Corporation, New York, USA, v20.0) programmal végeztük. Szignifikánsnak tekintettük az eredményt, amennyiben a

„p érték” kisebb volt, mint 0,05. Meghatároztuk a kontroll metszetek normál minimum mucin és maximum collagen tartalmát. A statisztikai értékelésnél figyelembe vettük a betegek nemét, életkorát, BMI értékét, BMI csoportokat, DM adatát, klinikai diagnózisait, hisztológiai diagnózisát, és a mérési eredményeinket. A hisztológiai elváltozásokat önállóan illetve csoportokat létrehozva is vizsgáltuk. A csoportok: 0-nincs hisztológiai elváltozás, 1-csak fókuszot formáló gyulladás (Gy), 2-csak lobuláris fibrosis (F), 3-csak zsíros infiltráció (Zs), 4- a három eltérés együttes jelenléte (Gy+F+Zs); 5- Gy+F (Zs nélkül), 6-Gy+Zs (F nélkül), 7- F+Zs (Gy nélkül) is statisztikai analízisbe vontuk. Az analíziseket az előbb említett hisztológiai csoportok mellett a partialis és focalis jelenségeket mellőzve is lefutattuk. A szisztémás autoimmun betegség negatív és pozitív csoportot, az egyes autoimmun betegségeket (SS, snRA és spRA, SSc, SLE és NDC diagnózis illetve egyéb szisztémás autoimmun betegség (dermatomyositis, vasculitisek stb.)) valamint a klinikai diagnózisokból létrehozott csoportokat: A-nincs azonosítható szisztémás autoimmun betegsége, B-SS és SS overlap (RA nélkül), C-RA és RA overlap (SS nélkül), D-SS-RA overlap, E-egyéb (SLE, SSc, MCTD, NDC, stb.) felhasználva is elvégeztük a statisztikai értékelést. Kategorikus változók közötti kapcsolat vizsgálatra  $\chi^2$  próbát, nem normális változók esetén két minta összevetésére Mann Whitney tesztet, több minta esetén Kruskal Wallis próbát,



normális eloszlású változók esetén T próbákat illetve ANOVA-t, Bonferroni post hoc teszttel alkalmaztunk. Folytonos változók közötti összefüggés elemzésére lineáris regressziót Pearson korrelációs analízissel használtunk. A többváltozós vizsgálat során alkalmazott bináris logisztikus regresszióhoz a paramétereket a „forward selection” módszerével vontuk be, melyek a következők voltak: életkor, nem, BMI érték és csoport, DM diagnózis, klinikai diagnózis csoport, autoantitestek.

## **Eredmények**

### **Kontrollok**

A kontroll csoport mérési eredményeinek átlagát és a kétszeres szórást alkalmazva határoztuk meg a normál maximális collagen (20%) és fehér terület (zsíros infiltrációval korrelál) (10%), valamint a normál minimális mucin tartalmat (50%).

### **Gyulladás**

Szignifikánsan ( $p < 0,001$ ) magasabb volt az átlagéletkor és gyakoribb volt mind a lobuláris fibrosis ( $p < 0,001$ ), mind a zsíros infiltráció ( $p = 0,002$ ) a fókusz formáló gyulladás (Gy) pozitív csoportban, mint a negatívban (54,04 vs 58,22 év; 65,60% vs. 44,80% és 68,20% vs. 56,00%).

A jelenség gyakorisága szignifikánsan ( $p < 0,001$ ) eltért a klinikai diagnózis csoportok között. Magas volt a fókusz formáló gyulladás előfordulása a SS és SS overlap és SS-RA overlap csoportokban (mindkét esetben közel 94%).

Hisztológiai csoportokat alapul véve SS esetén ritkábban ( $p < 0,001$ ) fordult elő negatív hisztológia (0), míg gyakoribb volt minden olyan hisztológiai csoport, amelyben fókusz formáló gyulladásos infiltráció szerepelt (1,4,5,6). A szisztémás autoimmun betegség

pozitív csoportot összehasonlítva a negatívval ugyancsak hasonló eredményre jutottunk ( $p < 0,001$ ).

ANA pozitivitás gyakrabban fordult elő a fókusz formáló gyulladást is tartalmazó szövettani diagnózis csoportokban (1,4,5,6) ( $p = 0,014$ ). Anti-ENA és anti-nucleosoma pozitivitás mellett igen hasonló eredményeket kaptunk ( $p = 0,002$  és  $p = 0,029$ ). Anti-SS-a pozitivitást is gyakrabban ( $p < 0,001$ ) láttunk a fókusz formáló gyulladást tartalmazó hisztológiai csoportokban, kivéve a Gy+F+Zs együttes előfordulása esetén.

## **Fibrosis**

A metszetekben mért collagen százalékos aránya negatív korrelációt mutatott az acinushám-megtartottsággal ( $p < 0,001$ ,  $r = -0,669$ ). Bár a fibrosis mértéke nem mutatott szignifikáns összefüggést az életkorral, magasabb volt az átlagéletkor ( $p < 0,001$ ; 62,03 vs 48,93 év) és a zsíros infiltráció ( $p < 0,001$ ; 42,2% vs 78,4%) előfordulása a fibrosis pozitív csoportban, mint a negatívban.

A lobuláris fibrosis jelenléte pozitívan korrelált a SS ( $p = 0,002$ , 63,03% F+) és spRA ( $p < 0,001$ , 78,33% F+) diagnózisokkal. A collagen tartalom százalékban kifejezett átlag értéke mindössze a SLE diagnózissal mutatott szignifikáns összefüggést, ahol az értéke alacsonyabbnak bizonyult ( $p = 0,01$  SLE negatív: N=287 medián: 24,79% max.: 45,71% min.: 13,80%, SLE

pozitív: N=6 medián: 20,09%, max: 22,78% min: 16,62%).

A fibrosis jelenléte mind a klinikai diagnózis ( $p < 0,001$ ), mind a RA szerológia alapján kialakított klinikai diagnózis ( $p < 0,001$ ) mind a szisztémás autoimmun betegség pozitív/negatív csoportokkal ( $p = 0,001$ ) szignifikáns összefüggést mutatott. SS, SS-RA és spRA diagnózis mellett gyakrabban fordult elő lobuláris fibrosis, ahogy a szisztémás autoimmun betegség pozitív csoportban is gyakrabban figyeltük meg, mint a negatívban (59,3% vs. 44,3%). Továbbá spRA esetén ritkább ( $p = 0,028$ ) volt a negatív hisztológia, míg gyakoribb volt minden olyan hisztológiai csoport, melyben a fibrosis (F) szerepelt (3,4,5,7). A szisztémás autoimmun betegség pozitív csoportban szemben a negatívval ritkábbnak bizonyult ( $p < 0,001$ ) minden olyan hisztológiai csoport ahol a fibrosis gyulladás hiányában volt jelen (2,7).

Pozitív korrelációt figyelhetünk meg a jelenség és az RF IgA és IgG ( $p = 0,004$ ; 68,47% F+ és  $p = 0,016$ ; 66,12% F+) és az anti-CCP ( $p = 0,001$ ; 74,65% F+) pozitivitás között, míg negatív korrelációt találtunk a jelenség és az anti-dsDNS ( $p = 0,01$ ; 37,50% F+), valamint anti-SS-a ( $p = 0,007$ ; 40,30% F+) pozitivitás között.

Az anti-CCP pozitivitás gyakoribb ( $p = 0,006$ ) volt a fibrosist is tartalmazó hisztológiai csoportokban (2,4,5,7)

és a gyulladásoz fókuszot önállóan (1) tartalmazó csoportban.

### **Zsíros Infiltráció**

A zsíros infiltráció mértéke (fehér terület % aránya) pozitív összefüggést mutatott a BMI értékekkel ( $p=0,02$   $r=0,186$ ) és az életkorral ( $p<0,001$   $r=0,455$ ). A magasabb BMI csoportokban szignifikánsan ( $p<0,001$ ) magasabb volt a zsíros infiltráció előfordulása. A zsíros infiltráció jelenléte és DM klinikai diagnóza között pozitív összefüggést ( $p=0,001$ ) találtunk. A DM pozitív esetek 77,78%-ban láttunk zsíros infiltrációt, ezzel szemben a negatív csoportban csak 60,04%-ban volt megfigyelhető az elváltozás. Mind az átlagéletkor mind az átlag BMI érték szignifikánsan magasabb volt ( $p<0,001$  és  $p=0,05$ ) a zsíros infiltráció pozitív csoportban, mint a negatívban (61,13 vs. 48,06 év és 29,46 vs. 24,45 BMI).

A klinikai diagnózisok közül pozitív korrelációt találtunk a SS-val ( $p=0,003$ ). Zsíros infiltráció a SS betegek 70,14%-ban míg a SS negatív esetek 57,56% fordult elő.

A zsíros infiltráció jelenléte szignifikáns összefüggéseket mutatott mind a klinikai diagnózis csoportokkal ( $p=0,002$ ), mind a RA szerológia alapján létrehozott klinikai diagnózis csoportokkal ( $p=0,006$ ), valamint a szisztémás autoimmun betegség pozitív/negatív csoportokkal ( $p=0,034$ ) is. A zsíros infiltráció jelenléte ritkábbnak bizonyult a szisztémás autoimmun betegség negatív és az

egyéb szisztémás autoimmun betegség pozitív csoportokban. A zsíros infiltráció gyakoribb volt szisztémás autoimmun betegség diagnózis mellett, mint annak hiányában (65,2% vs 55,7%), ám a zsíros infiltráció mértéke nem különbözött szignifikánsan ugyanezen csoportok összehasonlításakor ( $p=0,869$ ,  $p=0,968$  és  $p=0,590$ ).

Negatív összefüggést találtunk az anti-SS-a ( $p=0,006$ ), anti-SS-b ( $p=0,013$ ), anti-RNP ( $p=0,018$ ) autoantitestek jelenléte és a zsíros infiltráció között. Az anti-SS-a pozitív esetek 53,73%-ban zsíros infiltráció negatívak voltak. Anti-SS-b pozitivitás esetén ez az arány 55,56%, míg anti-RNP-nél 75%. Szignifikánsan alacsonyabb volt a zsíros infiltráció mértéke az ANA pozitív ( $p=0,026$ ) csoportban, mint a negatívban (ANA+: N:77 medián:16,98% max: 46,10% min:5,88%; ANA- :N=276 medián= 20,99% max=67,77% min=6,84%). A többi autoantitest pozitivitás és a zsíros infiltráció mértéke között statisztikailag szignifikáns összefüggést nem találtunk.

## **BMI, életkor, acinaris hám-vesztés, hisztológiai csoportok**

Pozitív összefüggést láttunk az életkor és a BMI értékek között ( $p=0,001$   $r=0,178$ )

A partialis és focalis jelenségek nélküli hisztológiai csoportok között az egyéb szisztémás autoimmun betegség diagnózis is szignifikáns eltérést mutatott ( $p=0,033$ ). Utóbbi diagnózis a vártnál gyakrabban fordult elő negatív hisztológia, míg ritkábban a Gy és F önállóan és a Gy+F+Zs együttesen csoportokban. Ugyancsak a partialis és focalis jelenségeket mellőző csoportot vizsgálva az RF IgA gyakoribb volt a Gy, a F, a Gy+F+Zs és F+Zs, és ritkább a Zs, Gy+F és a Gy+Zs hisztológiai csoportokban ( $p=0,016$ ).

Az átlagéletkor csak az 1 (normál) és 2 (túlsúlyos) BMI csoportok között tért el szignifikánsan ( $p=0,005$  54,18 vs. 60,15 év). SS-ban az átlagéletkor szignifikánsan magasabb ( $p=0,008$ , 57,89 vs. 54,86 év) volt, míg az átlag BMI esetén nem láttunk hasonló eltérést. Anti-SS-a és anti-SS-b pozitív csoportokban szignifikánsan alacsonyabb volt mind az átlag BMI ( $p<0,001$  és  $p<0,001$ ; 24,87 vs. 28,30 és 24,65 vs. 28,18), mind az átlagéletkor ( $p=0,042$  és  $p=0,003$ ; 52,67 vs. 56,64 és 48,87 vs. 56,76). Az autoimmun betegség pozitív csoportban szintén szignifikánsan magasabb volt az átlagéletkor ( $p=0,010$ ; 56,98 vs. 53,75 év), ám nem tért el

szignifikánsan az átlag BMI érték a szisztémás autoimmun betegség negatív csoportban mértől.



## Megbeszélés

Több tanulmányban gyakoribbnak találták a lobularis fibrosist SS-ás betegek mintáiban. Nagy beteganyagon szerzett tapasztalataink is ezt a megfigyelést támogatják azonban a jelenséget még gyakoribbnak találtuk spRA-ben szenvedő betegek esetében. Megfigyeltük, hogy SS-RA overlap illetve spRA és overlap-ek (kivéve SS-val) csoportokban igen gyakori a jelenség (az eseteknek 76,70% illetve 82,90 % F+). SS és SS-overlap (kivéve RA) diagnózisok esetén, valamint snRA csoportban a jelenség előfordulása ritkébbnek bizonyult (59,90% és 52,90%). Nem meglepő módon ugyancsak szignifikánsan gyakoribb volt a fibrosis a szisztémás autoimmun betegség csoportban, mint a negatívban (59,3% vs 44,3%). Mindemellett nem hanyagolható el a jelenség és az életkor kapcsolata sem, hiszen vizsgálatunkban is magasabb volt a fibrosist mutató esetekben az átlag életkor, mint a negatívokban (62,03 vs. 48,93 év), ám a fibrosis mértéke és a betegek életkora között nem találtunk szignifikáns kapcsolatot.

Továbbá SS diagnózis mellett nem meglepően gyakrabban figyeltünk meg minden olyan hisztológiai csoportot, ahol fókusz formáló gyulladás is jelen volt, míg a SS-spRA overlap csoportban mind a SS-re jellemző fókusz formáló gyulladáshoz infiltrátum (92% pozitív), mind a spRA-re jellemzőbb lobuláris fibrosis (72% pozitív) gyakran megfigyelhető volt.

Friedman és mtsai. kis esetszámú tanulmányukban különböző szisztémás autoimmun betegségekben szenvedő betegek KNYMB mintáit vizsgálva gyakrabban figyeltek meg collagen felhalmozódást SSc (22 eset) és SLE (20) esetén. Vizsgálatunkban sem SLE sem SSc (20 illetve 27 beteg) esetén nem mutatkozott gyakrabban fibrosis, sőt az előbbi esetében az objektív digitális képanalízissel meghatározott kötőszöveti szaporulat aránya szignifikánsan alacsonyabbnak bizonyult. Ugyanakkor viszonylag csekély azon SLE betegek száma (6 eset), ahol a kötőszövet mennyiségét megmértük, így kevésbé értékelhető a kapott eredmény. SLE-re jellemző egyes szerológiai eltérések mellett (anti-dsDNA és anti-SSA pozitívitás) szignifikánsan ritkábban láttunk lobuláris fibrosist. Ezen megfigyeléseink arra engednek következtetni, hogy a SLE-re jellemző autoimmun gyulladás mellett kevésbé, illetve kevésbé súlyosan jelentkezik fibrosis a KNYM-ben. A kis esetszám miatt a vizsgált mintából messzemenő következtetéseket nem szabad levonni.

Markkanen és mtsai. munkájukban pozitív összefüggést találtak a fibrosis mértéke és a RA között. Ezzel ellentétben, vizsgálatainkban a kötőszövet szaporulat mértéke nem tért el szignifikánsan egyik összehasonlításban sem, de spRA esetén és SS-RA overlap esetén is gyakoribb jelenség volt. Tovább erősíti ezen összefüggést, hogy egyes RA-re jellemző szerológiai eltérések: RF IgA és IgG valamint anti-CCP

pozitivitás mellett szignifikánsan gyakrabban fordult elő lobuláris fibrosis a KNYM-ben. SpRA-os esetek közül is elsősorban az anti-CCP pozitív csoportban számíthatunk fibrosisra, mivel utóbbi autoantitest pozitivitás minden elvégzett statisztikai elemzésben szignifikáns pozitív korrelációt mutatott a lobuláris fibrosis megjelenésével.

Mi több, erős, közel lineáris összefüggést figyelhettünk meg a collagen rost szaporulat növekedése és a mucin tartalom csökkenése között. Így elmondható, hogy a fibrosis negatívan befolyásolja a működő mucinosus acinusokat (csökkent mucin tartalom), ezáltal csökkentheti a mirigyfunkciót is.

Több szerző munkásságának megfelelően mi is észleltük a fibrosis mellett a zsíros infiltráció és az életkor közötti kapcsolatot. Emellett az utóbbi jelenség kiterjedtsége és az életkor között is szignifikáns kapcsolatot igazoltunk.

Skarstein és mtsai. tanulmányukban a zsíros infiltrációt gyakrabban figyelték meg SS betegek mintáiban, mint a kontroll csoport esetén és felvetették a szövettani jelenség akár diagnosztikus értékét. Bár mi is szignifikáns kapcsolatot találtunk a SS jelenléte és a zsíros infiltráció gyakorisága között, megjegyzendő, hogy a fent említett tanulmányban a SS betegeket egy hasonló átlagéletkorú, autoimmun betegségre negatív „sicca kontroll” csoporthoz hasonlították, míg az értekezésben a SS-ás csoportot az egyéb autoimmun

betegségben szenvedő betegek adatait is tartalmazó csoporttal összevetve jutottunk erre az eredményre. Az is tény, hogy a SS-ok átlagéletkora szignifikánsan magasabb volt, mint a nem SS-ásoké (57,89 vs. 54,86 év), a kor pedig bizonyítottan pozitívan korrelál a zsíros infiltrációval. Így a zsíros infiltráció SS-ás betegek KNYMB-ban aligha tekinthető a szisztémás autoimmun betegség manifesztációjának. Sokkal inkább egyéb paraméterekhez, mint az öregedéshez és elhízáshoz kapcsolható. Ezt igazolandó több szempontból megközelítve is bizonyítottuk, hogy az életkor mellett a BMI is pozitívan korrelál a zsíros infiltrációval. Nem csak az átlag BMI volt szignifikánsan magasabb a zsíros infiltrációt mutató esetekben (29,46 vs. 24,45), de magasabb BMI csoportokban is jelentősen gyakoribb volt a zsíros infiltráció előfordulása. Bizonyítottuk továbbá azt is, hogy a zsíros infiltráció jelenléte mellett annak kiterjedtsége is korrelál mind az életkorrall, mind az elhízással.

Eredményeinket összefoglalva elmondható, hogy a zsíros infiltráció mind megjelenésében, mind mértékében pozitívan korrelál mind az életkorrall, mind az elhízással (BMI), míg a fibrosis megjelenésére KNYMB elsősorban spRA valamint SS diagnózisa mellett számíthatunk, autoantitestek tekintetében pedig anti-CCP pozitivitás mellett láthattuk leggyakrabban. A KNYMB mintavétel fő indikációja a páciensek sicca panasza. Ezért mindenképp fontos fókusz formáló gyulladásos

infiltrátum hiányában is megemlíteni a fibrosis, illetve a zsíros infiltráció jelenlétét a patológiai leletben, hiszen e hisztológiai elváltozások (sok más mellett) szintén befolyásolhatják a mirigyek nyáltermelését, utalhatnak szisztémás autoimmun betegség meglétére, így értékes háttér-információt biztosítanak a klinikusok számára.

### **Új eredmények**

1. Elsőként alkalmaztuk KNYMB mintákban az APS festés és digitális képanalízis kombinációját a mucin tartalom (működő parenchyma) és a kötőszövet mennyiségének (fibrosis) együttes mérésére.
2. Ugyancsak elsőként használtunk objektív képanalízáló módszert a KNYMB mintákban megfigyelhető zsíros infiltráció mennyiségi analizisére is.
3. Bizonyítottuk, hogy mind a zsíros infiltráció jelenléte mind a mértéke korrelál nemcsak az öregedéssel, de az elhízással is.
4. Igazoltuk a logikus, ám korábban nem bizonyított szoros negatív korrelációt a fibrosis mértéke és az acinaris hám megtartottság között.
5. Először írtuk le a KNYMB-ban megfigyelt lobuláris fibrosis kapcsolatát a spRA-el, továbbá statisztikailag bizonyítottuk kapcsolatát SS-val és overlap betegségekkel nagyobb esetszámon.

6. A klinikai diagnózisok mellett az egyes hisztopathológiai elváltozások objektív laborparaméterekkel (autoantitestek) való összefüggését is vizsgáltuk, melynek eredményeként elsőként írtuk le a lobuláris fibrosis szoros kapcsolatát az anti-CCP pozitivitással.

7. Megfigyeléseinkkel erősítettük azt az elképzelést, miszerint a spRA és snRA patogenezisükben és klinikai prezentációjukban is eltérő entitások.

## **Közlemények jegyzéke**

Az értekezés témájában megjelent publikációk:

Katona K, Elekes E, Farkas N, Kneif M, Sütő G, Tornóczky T. Image analysis of fatty infiltration in labial salivary gland biopsies: extent and its correlation to age, obesity and diabetes. **J Oral Pathol Med.** 2017 **IF: 2,237**

Katona K, Farkas N, Sütő G, Tornóczky T. Adipose tissue infiltration in minor salivary glands of patients with Sjögren's syndrome: Lack of significant correlation with the disease. An image analysis of 174 cases. **Autoimmunity.**2017. **IF: 2,648**

Katona K, Farkas N, Kneif M, Sütő G, Berki T, Balatonyi B, Tornóczky T. Image analysis of fibrosis in labial salivary glands of patients with systemic autoimmune diseases. Close correlation of lobular fibrosis to seropositive rheumatoid arthritis and increased anti-CCP and RF titers in the serum. **Pathology** 2018 **IF: 3,068** (2017)

Az értekezés témáján kívüli publikációk:

Tóth E, Tornóczky T, Kneif J, Perkecz A, Katona K, Piski Z, Kemény Á, Gerlinger I, Szolcsányi J, Kun J, Pintér E. Upregulation of extraneuronal TRPV1 expression in chronic rhinosinusitis with nasal polyps. **Rhinology. 2018 IF: 2.931 (2017)**

Témában tartott előadások

72. Patológus Kongresszus, (2015) Hajdúszoboszló, Előadás "Kis nyálmirigy hisztopatológiai elváltozások szisztémás autoimmun betegségekben"

Fiatal Patológusok Találkozója, (2016) Budapest „A kis nyálmirigyekben előforduló zsíros infiltráció vizsgálata számítógépes image analysis-el: a jelenség kiterjedése és kapcsolata az életkorral és elhízással”