

Pécsi Tudományegyetem Általános Orvostudományi Kar

Immunológiai és Reumatológiai Klinika

A Raynaud syndroma és a systemás sclerosis klinikai - epidemiológiai jellemzői

Dr. Nagy Zoltán

Doktori Iskola vezetője: Dr. Szolcsányi János

Programvezető: Dr. Czirják László

Doktori Iskola: Elméleti Orvostudományok

B-372 A polysystemás autoimmun kórképek immunológiai és klinikai vonatkozásai

Pécs, 2004.

Tartalomjegyzék

1. Bevezetés	4
1.1. Raynaud syndroma.....	5
1.1.1. Primaer Raynaud syndroma	8
1.1.2. Secundaer Raynaud syndroma	9
1.1.3. A systemás autoimmun kórképek és a secundaer Raynaud syndroma kapcsolata	11
1.1.4. Kapillármikroszkópia	12
1.1.5. A primaer és secundaer Raynaud syndroma elkülönítése	14
1.1.6. Primaer és secundaer Raynaud syndroma epidemiológiai jellemzői.....	16
1.2. Systemás sclerosis epidemiológiai jellemzői	18
1.2.1. Alap klinikai jellemzők értékelése	18
1.2.2. A systemás sclerosis prevalenciája.....	22
1.2.3. Túlélési vizsgálatok és a prognosztikai tényezők vizsgálatának általános jellemzői systemás sclerosisban	23
1.2.4. A túlélést befolyásoló tényezők értékelése systemás sclerosisban.....	27
1.2.5. Laboratóriumi vizsgálati lehetőségek a prognózis, illetve aktivitás megítélésére	28
2. Célkitűzések	33
3. Módszerek	35
3.1. Dél-dunántúli reprezentatív epidemiológiai vizsgálatunk alapján a Raynaud syndroma és a systemás sclerosis prevalenciájának meghatározása	35
3.2. A vizsgálatokban részt vevő betegek	36
3.2.1. DOTE III. sz. Belgyógyászati Klinikán gondozott systemás sclerosisos betegek.....	36
3.2.2. PTE AOK Immunológiai és Reumatológiai Klinikán gondozott autoimmun betegek.....	38
3.3 Kapillármikroszkópia.....	38
3.4. Statisztikai módszerek.....	39
3.4.1. Egyváltozós túlélési számítások	39
3.4.2. Sokváltozós túlélési módszerek.....	39
4. Eredmények	41
4.1. Raynaud jelenség illetve a systemás sclerosis epidemiológiai jellemzői, a dél-dunántúli reprezentatív epidemiológiai vizsgálatunk alapján	41
4.2. Túlélést befolyásoló tényezők systemás sclerosisban	43
4.2.1. Túlélést befolyásoló tényezők vizsgálata egyváltozós módszerrel, 118 beteg követéses vizsgálata alapján.....	43
4.2.2. A túlélést meghatározó klinikai tünetek, laboratóriumi jellemzők értékelése, 171 systemás sclerosisos beteg elemzése alapján egyváltozós és sokváltozós módszerekkel.....	44
4.3. Gyulladásos, illetve fokozott fibrosist jelző markerek határa a túlélésre, 80 beteg túlélési adatainak elemzése alapján	45
4.4. Speciális alcsoportok kialakítása Raynaud syndromában és systemás sclerosisban, ezek klinikai-epidemiológiai jellemzői.....	46
4.4.1. Systemás sclerosisban az időskori scleroderma, a vegyszer expositio, a diffúz cutan systemás sclerosis mint speciális alcsoportok	46
4.4.2. A kapillármikroszkópos eltérések jelentősége primaer Raynaud jelenségben és a kötőszöveti betegségekben. Raynaud syndromás betegek klinikai jellemzői.....	47
5. Megbeszélés	49
5.1. Raynaud jelenség illetve systemás sclerosis epidemiológiai jellemzői.....	49
5.2. A túlélést befolyásoló tényezők systemás sclerosisban.....	53

5.3. A kapillármikroszkópia jelentősége primaer Raynaud syndromában és a kötőszöveti betegségekben	- 58 -
6. Új eredmények	- 62 -
7. Összefoglalás	- 63 -
8. Köszönetnyilvánítás	- 65 -
9. Rövidítések	- 66 -
10. Hivatkozások	- 67 -
11. Táblázatok, ábrák.....	- 86 -

1. Bevezetés

1989-ben még tudományos diákkörösként kapcsolódtam be a Debreceni Orvostudományi Egyetem III. sz. Belgyógyászati Klinikán folyó immunológiai kutatásokba. Dr. Czirják László instrukciói alapján érdeklődésem a fibrosissal járó autoimmun kórképek, elsősorban a systemás sclerosis klinikai és epidemiológiai vonatkozásai felé fordult. 1995-től munkámat Pécsen a II. sz. Belklinika újonnan megalakult Immunológiai Osztályán folytattam. Ekkor a Raynaud syndromás betegek vizsgálatával bővült a munkám. 2002-től a megalakult PTE ÁOK Immunológiai és Reumatológiai Klinikán folytatódott tevékenységem.

A systemás autoimmun kórképek elég gyakran Raynaud jelenséggel kezdődnek és a többi szervi érintettség a kórlefolyás során később jelentkezik. Más kórképekhez hasonlóan a végleges szervi károsodások kialakulása legtöbb esetben csak az idejében megkezdett kezeléssel előzhető meg. Immunológiai szakrendelésen megjelenő nagyszámú beteg közül a korai, előfázisban lévő systemás autoimmun betegek kiválasztása igen fontos, mert ezek a betegek más gondozási, követési és kivizsgálási stratégiát igényelnek. Betegeink vizsgálata során kerestük a systemás autoimmun megbetegedésre jelölt Raynaud syndromás betegeket. Az anti-nukleáris antitest vizsgálata mellett segítségül használtuk fel a körömágy kapillármikroszkópos vizsgálatok végzését és nagy számú Raynaud syndromás és autoimmun betegen volt lehetőségem kapilláris morfológiai eltéréseket vizsgálni. Klinikai munkám a betegek nyilvántartásával, hosszabb távú követéses vizsgálatok végzésével is kibővült.

Lehetőségem volt a klinikánkon gondozott nagy számú systemás sclerosisos beteg rendszeres vizsgálatára, ezen betegek követéses adatainak felhasználására, a kórkép kimenetelét befolyásoló prognosztikai faktorok azonosítására.

A Raynaud szindrómás és a systemás sclerosisos betegek klinikumának jellemzése mellett hazai felmérés keretében ezen kórképek prevalencia adatainak becslését is elvégezhettük.

1.1. Raynaud syndroma

A Raynaud jelenség lényege epizódikus, szimmetrikus acralis vasospasmus, melynek során elfehéredés, cyanosis és hyperaemia jelentkezik. Rendszerint hideg hatására vagy érzelmi stressz hatásra váltható ki [1]. A jelenséget 1862-ben Maurice Raynaud írta le [1], mint a végtagokon szimmetrikusan jelentkező asphyxiát és gangraenát, amit később Raynaud jelenségnek neveztek el. Közleményében egy fiatal nőről számolt be, aki egyébként teljesen egészségesnek tekinthető volt, de mérsékelt hideg hatására ujjainak átmeneti elfehéredését vette észre. A kezujjak színváltozással járó tünetének a megnevezésére jelenleg is a Raynaud syndroma kifejezés használatos [2;3].

Mintegy hatvan évvel később a diagnózis felállításához szükséges minimális kritériumokat Allen és Brown próbálták rögzíteni [2]. Megfogalmazásuk szerint primer Raynaud syndroma áll fenn abban az esetben, ha a tünetek legalább két éve jelentkeznek anélkül, hogy valamilyen alapbetegséget fel lehetett volna fedezni ennek háttérében. Ha a háttérben valamilyen más betegség húzódott meg, a fenti szerzők a secundaer Raynaud syndroma meghatározást használták.

A jelenleg használatos kritérium rendszer LeRoy és Medsger 1992-es ajánlásán alapul [3]. Az új meghatározás szerint a primaer Raynaud syndroma az ujjvégek ill. esetenként egyéb acralis testrészek (orr, áll, fül, stb.) többnyire hideghatásra (ritkábban stresszhatásra) bekövetkező, rohamokban jelentkező elsápadása, cyanosisa és kipirulása, mely során a kezek bilaterálisan,

szimmetrikusan érintettek. Hasonló tünetek az alsó végtagon is jelentkezhetnek. A perifériás pulzus normális, nincs, vagy csak felszínes gangraena észlelhető, a körömágy kapillárisok pedig normális morfológiát mutatnak. Autoantitestek nincsenek jelen ezen betegekben.

A primær Raynaud syndroma meghatározása mellett lényeges a különböző kórképek fennállásának tisztázása, melyek Raynaud syndromát okozhatnak.

A vascularis kompresszióval és a fokozott viszkozitással járó kórképekben jelentkező Raynaud jelenséget secundaer Raynaud syndromának tekintjük, ahol a kiváltó alapbetegségek egyértelműek és nem tartoznak a systemás autoimmun kórképek közé (1. táblázat).

A definitív systemás autoimmun kórképek tüneteként gyakran észlelhetünk secundaer Raynaud jelenséget. Ezen betegek elkülönítése az ismert alapbetegség esetén sok esetben nem okoz gondot.

Amikor systemás autoimmun kórképekre jellemző eltérést is megtalálhatunk a betegnél a Raynaud jelenség mellett, bár definitív systemás autoimmun kórkép nem áll fenn, szintén secundaer Raynaud syndromának tekintjük [3]. Ezen betegek azonosítása igen fontos az egyébként klinikai megjelenésükben hasonló primær Raynaud syndromás betegektől.

A bőr perfúziója rendszerint 10-20-szorosa annak, ami a nutríciónak és az oxigenizációnak szükséges. Hidegben a perifériás vasoconstrictio fiziológias jelenség, elsápadást és cyanosist okozó vasoconstrictio egészséges egyéneknél is előfordulhat kellő ideig tartó hideg hatására [4].

Sok esetben nehéz elkülöníteni a normális és a kóros hideg érzékenységet. Sokszor a beteg vizsgálatakor a hideg körülmények nem állnak fenn, a beteg elmondására hagyatkozunk. A diagnózisban a legjobbnak tartott módszer az alapos

anamnézis felvétel. Jól reprodukálható módszer a Raynaud jelenség kiváltására nincs [5–7]. A kézujjak elsápadását, elkékülését és elpirulását demonstráló színes fényképek alkalmazásával 90%-os szenzitivitást és 100%-os specificitást mértek, melynek szenzitivitását egy kérdőívvel kiegészítve 100%-ra tudták emelni [8]. Ezt a módszert más vizsgálók is ellenőrizték [9; 10].

A hideg hatására a kézujjak középső phalanxán mért vérnyomás csökkenése - a test és a kézujjak 20 percig tartó 20, 15 és 10°C-os hőmérsékletre történő lehűtése során - jó diagnosztikus tesztnek bizonyult [11]. A kézujjakban 5 percig tartó 10°C-os vízben történő hűtés hatására mért vérnyomás csökkenés [12] 96%-os szenzitivitást, de 64%-os specificitást mutatott a Raynaud syndroma diagnózisában, más munkacsoport [13] csak 51%-os szenzitivitást észlelt ezzel a módszerrel. Később végzett hasonló mérések [14–16] megerősítették a módszer használhatóságát. Provokációs tesztként alkalmazva a (16°C-os vízbe helyezett) lehűtött ujjakban laser Dopplerrel mért keringés csökkenés mérésével [17] 70%-os specificitást és 53-80% szenzitivitást észleltek.

Ezeket a módszereket inkább klinikai tanulmányok során használják, a Raynaud jelenség diagnózisához rendszerint elegendő a beteg elmondására hagyatkozni, LeRoy és Medsger [3] ajánlását alapul venni. Ha a klinikusnak a jelenségről megfelelő leírás áll rendelkezésre, a Raynaud jelenség diagnózisa megbízhatóan állítható fel.

A színváltozások megléte alapvető diagnosztikus követelmény. Ismétlődő hideg expozícióra jelentkező bifázisos színváltozások esetén beszélünk definitív Raynaud jelenségről. Ha egy fázisú színváltozás (ujjak elfehéredése) és fájdalom vagy paraesthesia jelentkezik hideg hatására, lehetséges Raynaud jelenségnek nevezzük [10].

A Raynaud jelenségben az ujjakon kívül a fül, nyelv, orr is érintett lehet. Az acralis területek mellett azonban szélesebb körű vasospasmusról van szó, kimutatható a belső szervek vasospasmusa is. A nyelőcső [18], vese és tüdő perfúziója [19] hideg hatására csökken primaer Raynaud syndromás betegekben.

1.1.1. Primaer Raynaud syndroma

A primaer Raynaud syndroma jellegzetesen a reprodukív korban lévő nők betegsége [3; 20]. A roham során három fázist különíthetünk el. A dermális arteriák és arteriolák spasmusa következtében alakul ki a klasszikus első "elfehéredési" fázis, ezt követően később cyanosis látható, majd amikor a spasmus oldódása után a digitális kapilláris rendszerbe ismét kellő mennyiségű vér jut, hyperaemiát észlelünk. Ilyenkor reaktív vasodilatatio következik be [1].

A primaer Raynaud syndroma rendszerint a 11-45 éves korban kezdődik. A nők férfiak aránya megközelítőleg 4:1. Az alsó végtag ujjainak hasonló panasza a betegek 40%-ában van jelen. A leggyakoribb kiváltó tényező a hideg hatás, de a betegek 9-60%-ában emocionális hatás is kiválthatja [21]. Ezen kívül a provokáló ágensek között trauma, hormonális hatás (menstruációs ciklus), dohányfüst is szerepelhetnek [22].

A hideg indukálta vasospasmust a kórkép valamennyi formájában nem lehet ugyanazon pathofiziológiai mechanizmussal magyarázni és nincs a Raynaud jelenségnek egyetlen formája sem, melynek a pathofiziológiája teljes egészében ismert lenne [23]. A primaer Raynaud syndroma az autonóm idegrendszer funkcionális szabályozási zavarával [24] kapcsolatos.

1.1.2. Secundaer Raynaud syndroma

A Raynaud syndroma secundaer formájánál a digitalis vasospasmus mellett egy másik kórkép fennállása is észlelhető, tehát maga a Raynaud jelenség egy megbetegedés részjelensége. A primaer formával szemben, ahol reverzibilis microvascularis vasospasmus alakul ki, itt már maradandó vascularis eltérések jöhetnek létre: endothel károsodás, intimalis proliferatio, végleges vascularis elzáródások [24; 35].

A kompresszióval és hyperviszkozitással járó Raynaud syndroma secundaer formájának hátterében igen sokféle egyéb alapbetegség is állhat [3]. A kompressziós syndromák (scalenus syndroma - nyaki borda-, costoclavicularis syndroma, pectoralis minor syndroma, hyperabductiós syndroma) többnyire sebészeti kezelést igényelnek.

Idősebb korban a végtagok arteriosclerosis gyakori ok. Thrombangiitis obliterans fiatal dohányos betegekben jön szóba. Ezekben az esetekben a hideg indukálta vasospasticus jelenség érinthet egy vagy két ujjat is a lokális keringési zavarnak megfelelően. Hasonló de tartós ischaemiát okozhat nagyobb levált atheroscleroticus plakk embolisatiója.

Primaer pulmonalis hypertonia is okozhat Raynaud syndromát, mely korábban echocardiográfiás vizsgálat végzése nélkül nehezen felismerhető volt [36].

Haematológiai kórképek, myeloproliferatív megbetegedések, Waldenström macroglobulinaemia, hideg agglutinin jelenléte, cryoglobulinaemia, cryofibrinogenaemia esetén hyperviszkozitással járó állapot okoz Raynaud jelenséget.

Súlyos akut megbetegedésekben, disseminált intravascularis coagulatióban, sepsishez társuló bacteriaemiában is jelentkezik vasospasticus jelenség.

Vibrációs ártalom, trauma kapcsán is felléphet foglalkozási ártalomként Raynaud jelenség [37].

Gyógyszeres kezelés, beta blokkoló, ergot készítmények, methysergid mellékhatásaként, valamint kemoterapiás kezelések [38], bleomycin, peplomycin [39], vinblastin, cisplatin alkalmazásának következményeként is jelentkezhet Raynaud syndroma.

Ha az ujjak mellett az elsápadás nem csak az acralis területekre korlátozódik, cryoglobulinaemia, akut végtagi arteriás elzáródás korai szakasza, valamint bármilyen kiváltó ok miatt létrejövő súlyos cardialis decompensatio állhat fenn.

A kötőszöveti megbetegedésekben az arteriák, arteriolák struktúrális változása miatt létrejövő secundaer Raynaud syndromát el kell különítenünk a fenti kórképektől [24]. Az ide sorolható secundaer Raynaud syndroma fennállása esetén anti-nukleáris autoantitest pozitivitást, tágult vagy csökkent számú körömágy kapillárisokat, illetve jellegzetes klinikai tüneteket (polyarthrit- polyarthralgia, szem-, szájszáradás, nyelési zavar, izomfájdalmak, serositis), általános tüneteket, (úgy mint láz, hőemelkedés), valamint gyorsult süllyedés, vizeleteltérések (proteinuria, haematuria, cylindruria) közül egyiknek a jelenlétét észleljük. Ezeknél a betegeknél fennáll a lehetősége annak, hogy a későbbiekben egy definitív systemás autoimmun betegség (leggyakrabban systemás sclerosis) alakulhasson ki [3]. Systemás autoimmun kórkép fennállása nélkül is fontos elkülöníteni ezeket a secundaer Raynaud syndromás betegeket, akik eltérő kivizsgálási, követési stratégiát igényelnek.

A gyakorlatban Raynaud syndromás beteg esetében a scleroderma csoport kórképeinek vagy a nem differenciált collagenosis jellemzőinek a fennállása a secundaer Raynaud diagnózisát jelenti [3].

1.1.3. A systemás autoimmun kórképek és a secundaer Raynaud syndroma kapcsolata

A systemás autoimmun kórképek egy része elég gyakran Raynaud jelenséggel kezdődik és a kórképre jellemző többi szervi érintettség a kórlefolyás során később jelentkezik [40]. Ha a Raynaud jelenség nem fiatal korban, hirtelen kezdődik, vagy a korábban enyhe vasospasticus panasz lényegesen kifejezettebbé válik, a beteg vizsgálatakor eldöntendő, hogy kötőszöveti megbetegedés kezdetéről van-e szó. A korábbi prospektív tanulmányok azt mutatták, hogy a Raynaud syndromás betegek 5-19%-nál a későbbiekben kötőszöveti megbetegedés jelentkezik [41-43].

A Raynaud syndroma a systemás autoimmun betegségek közül leggyakrabban systemás sclerosishoz társul, a betegek több mint 90%-ában észlelhető [35;44-47], egyes területeken a systemás sclerosisos betegek mindegyikénél leírták a Raynaud jelenség jelenlétét [48].

Antiphospholipid autoantitestek SLE-ben gyakran előfordulnak, de más kórképekben, illetve „önmagukban”, mint primaer antiphospholipid syndroma is jelen lehetnek [44;49;50]. APL autoantitestekkel összefüggő klinikai jelenségek következtében mélyvénás thrombosis, artériás thrombosis, thrombocytopenia, ismétlődő spontán vetélés, valvulopathia, neuropsychiatriai tünetek alakulhatnak ki. APL autoantitestek jelenléte esetén gyakran láthatunk a bőrön ún. márványrajzolatot (livedo reticularis) és Raynaud jelenség is kialakulhat ezen autoantitestek jelenléte esetén [51].

SLE-s betegek között Raynaud jelenséget 13-26%-ban [52-54] észleltek. A gyulladásszerű myopathiák, dermato-polymyositis csoport a vázizmok fájdalmával,

gyengeségével, gyulladósos beszűrődésével járó megbetegedések. Jellemző a végtagizmok szimmetrikus gyengesége, az izomsérülésre utaló CK, LDH emelkedés, a jellegzetes electromyographiás illetve szövettani eltérések. A zárványsejtes myositis az idősebb korosztály betegsége, itt a végtagok distalis izomzata is érintett [55;56]. A kórképhez ritkábban ugyan, de társulhat Raynaud syndroma [57]. Az ún. anti-szintetáz syndromában az anti-Jo1 antitest pozitív polymyositises betegekben pulmonalis fibrosissal együtt van jelen Raynaud syndroma [58]. Sjögren syndromában a betegek 29%-ában észleltek secundaer Raynaud syndromát. Ezen Sjögren syndromás betegeknél az extraglanduláris manifesztációkat tekintve a nem erozív arthritis, vasculitis, pulmonalis fibrosis és myositis gyakrabban volt jelen, mint a nem Raynaud syndromás betegekben [59]. Más tanulmányban Sjögren syndromás betegek között 33%-ban volt Raynaud jelenség [60].

Egyes autoimmun betegségekből, mint rheumatoid arthritisben nem gyakoribb a Raynaud syndroma [57;61] mint az egészséges egyénekből.

1.1.4. Kapillármikroszkópia

A kapillármikroszkóp [62-64] egy olyan fénymikroszkóp, amely segítségével az odavetülő halogén vagy higanygőz fényforrás mellett a bőr kapillárisrendszere láthatóvá válik. Az ujjakon a körömágy széli részén találunk olyan kapilláris hurkokat, melyek a bőrfelszínnel párhuzamosan haladnak. Ez a vizsgálat egy igen egyszerű és hasznos eljárás azon betegek kiválasztására, akik a későbbi kórlefoyas során kötőszöveti megbetegedés "jelöltek" lehetnek. A vizsgálat leginkább a primaer Raynaud syndromás illetve a scleroderma család kórképeinek (SSc, MCTD,

myositis) "jelöltjének" az elkülönítésére alkalmas [65]. Systemás sclerosisban kapillármikroszkóppal jelentősen megnagyobbodott óriáskapillárisok, illetve kapillárisok hiányát mutató avascularis területek láthatók [66;67].

Ezek alapján definiálták az úgynevezett scleroderma kapilláris mintázatra jellemző eltéréseket: Az I. osztály a normális mintázatot jelenti (1. ábra). A sclerodermában észlelt eltéréseket a morfológiai eltérés súlyossága szerint négy mintázatba sorolták. A II. osztályba csökkent kapilláris sűrűség mellett tágult hurkok (a normál huroktágasság 4-szeresére tágult), a III. osztályban (2. ábra) óriáskapillárisok (a normál hurok tágasság 10-szerese) vannak, a IV. osztályú eltérés a széli zónától proximálisan is tartalmaz tág hurkokat, illetve az V. osztály esetében óriáskapillárisokat is [66;67].

Az ún. aktív mintázat („active pattern”) jelentősen megnagyobbodott kapillárisokat, mérsékelt vagy kifejezett kapilláris hiányt, elágazódó kapilláris hurkokat tartalmaz. Az ún. lassú mintázat (slow pattern) extrém mértékű kapillárisokat, megtartott vagy kissé csökkent kapilláris számot, kapilláris teleangiectasiákat tartalmaz [68], inkább az anti-centromer autoantitest pozitivitással találták együtt gyakrabban [69;70]. Az aktív mintázatban kiterjedtebb bőrfolyamatot és gyakoribb belső szervi érintettséget (myositis, vese érintettség) észleltek [70].

A kapillármikroszkópia a gyulladáshoz vezető myopathiák valamint a nem differenciált collagenosis diagnosztikájában is igen hasznos segítséget nyújt, itt is hasonló kapilláris morfológiai eltérések lehetségesek. Az irodalmi adatok alapján a Raynaud jelenséget mutató esetek 10-28%-ában későbbiekben NDC fejlődik ki. Hasonló kapilláris morfológiai eltérések dermato-polymyositisben, illetve - az előbbi systemás

autoimmun kórképek előfázisát jelentő - secundaer Raynaud syndromában, MCTD-ben is előfordulnak [71;72].

A systemás lupus erythematosusban a kapillármikroszkópia differenciáldiagnosztikai értéke jóval korlátozottabb. Az irodalomban olvasható vélemények is megoszlanak, diagnosztikára nem ajánlott, a betegség aktivitásával változhat a kapilláris morfológia, gyakran nem specifikus eltérések jellemzőek. A széli zónától proximálisabban levő foltos avascularitas, a fokozottabban látható subpapillaris plexus illetve szokatlan, kanyargós [73;74], megnyúlt kapilláris hurkok jelenléte felhívja a figyelmet egy esetleges SLE jelenlétére [74-76]. Ezen elváltozások általában a betegek néhány százalékában észlelhetők.

Sjögren syndromában Raynaud syndroma társulása esetén észleltek kapilláris morfológiai eltéréseket, mely a nem specifikus eltérésektől a scleroderma mintázat jelenlétéig terjedt [77].

1.1.5. A primaer és secundaer Raynaud syndroma elkülönítése

A Raynaud jelenség fennállásának megállapítása a beteg vizsgálatával, a panaszok, tünetek kikérdezésével rendszerint megtehető. A primaer forma jelenléte esetén az esetek nagy részében változatlan marad a betegség jellege, egyéb tünetek kialakulása nem várható. Nagyon kellemetlen, de lényegében ártalmatlan megbetegedésről van szó az esetek túlnyomó többségében. A secundaer Raynaud syndroma már egy súlyosabb forma, ahol valamilyen maradandó morfológiai eltérés gyakran jelen van [35].

A scleroderma csoport előfázisait tekintve a primer és secundaer Raynaud syndroma elkülönítésében általánosan elfogadott, hogy az immunserológiai vizsgálatok

és a kapillármikroszkópia a legérzékenyebb és a gyakorlatban a legjobban alkalmazható módszerek a korai Raynaud syndromás beteg vizsgálatában [78;79].

A Raynaud jelenség hátterében álló kórképek jelenléte nélkül a korai micro-angiopathia felismerésére jól használható a körömágy kapillármikroszkópia [78]. A scleroderma csoport kórképei korán felismerhetők kapilláris morfológiai eltérések alapján, öt éves követés alatt a scleroderma kapilláris mintázatot mutató Raynaud syndromás betegek felében scleroderma alakult ki [80].

Raynaud syndromás beteg esetében az ANA és a kapillármikroszkópos vizsgálaton túlmenően systemás autoimmun kórkép előfázisáról lehet szó, ha a beteg vizsgálatokor polyarthriti- polyarthralgia, szem- ill. szájszáradás (sicca syndroma), nyelészavar, izomfájdalmak, serositis, általános tünetek, mint láz, vagy hőemelkedés, gyorsult süllyedés, vizelet eltérés (proteinuria, haematuria, cylindruria) észlelhető [35].

LeRoy és Medsger kritériumait alkalmazva az anti-nukleáris autoantitest-vizsgálat eredménye alapvetően fontos a primaer és secundaer Raynaud syndroma elkülönítésében, mivel az ANA jelenléte kizárja a beteg primaer csoportba való besorolását [35;81–83]. Szűrővizsgálatként jól bevált az indirekt immunfluorescens vizsgálat, amelyet elsősorban humán epitheliális eredetű HEp-2 sejteken végeznek.

A sejtmag festődése alapján leggyakrabban homogén, finom pettyes, nucleolaris, gyűrű alakú és anticentromer autoantitest festődési mintázatokat különítünk el [81].

Anticentromer autoantitest jelenléte limitált cutan SSc-ra, illetve CREST syndromára jellemző [81;84], tehát dominálón az enyhébb SSc variánsban fordul elő. Raynaud syndromás beteg anti-Scl-70 antitest pozitivitása esetén valószínűsíthető, hogy a későbbiekben dcSSc fog kialakulni [81].

Az anti-dsDNA (kettős szálú DNS elleni) autoantitest SLE-re jellemző [81]. Az Sm nukleáris autoantigén elleni autoantitest az SLE-s betegek 37%-ában fordul elő. Ezekben a betegekben gyakoribb a Raynaud syndroma, viszont az arc erythema, az alopecia és az arthritis ritkábban fordul elő [81].

Raynaud syndromás beteg esetében előfordulhat tünetszegény polymyositis jelenléte is, ez esetben a kreatinin kináz és anti-Jo1 antitest vizsgálat segíthet a diagnózisban [58;85;86].

1.1.6. Primaer és secundaer Raynaud syndroma epidemiológiai jellemzői

Mivel Raynaud syndroma miatt a betegek egy része nem fordul orvoshoz, ezért a betegség előfordulási gyakoriságának megítélése nehéz [78]. A nemzetközi adatok alapján feltételezhető, hogy hazánkban az enyhe esetek előfordulása a reprodukív korú nők között elérheti akár a 10%-ot is [20;87-89]. Abban a formájában, amikor a beteg egészségügyi ellátáshoz fordul, néhány százalékban fordulhat elő [20;87;90], enyhébb formájában aránya 3-20% is lehet [20;87-89].

A különböző vizsgálatok összehasonlítása nehéz az eltérő mintavételi tervezés, az eltérő adatgyűjtés és a Raynaud jelenség diagnózisát tekintve eltérő diagnosztikai kritériumok alkalmazása miatt [89;91;92].

Egyes felmérések alapjául kórházi alkalmazottak [9], fizioterapeuták [91] körében végzett felmérések adatai szolgáltak, volt aki csak nők adatait dolgozta fel [89;91]. A Raynaud jelenség prevalenciáját ezen esetekben 0,11-1,38/10000-nek találták. A kapott értékek közötti különbségeket a fent említett tényezők eredményezhették.

A kórházi dokumentációk adatainak felhasználásával torzított becslés adható egy kórkép prevalenciáját tekintve. Más jellegű megközelítést jelent, ha a teljes populáció véletlenszerűen kiválasztott reprezentatív mintájának a vizsgálata történik. Csak kevés tanulmány alapszik átlagos populációban, véletlenszerűen kiválasztott egyének körében végzett adatgyűjtésen [20; 93–97]. Az első ilyen epidemiológiai tanulmányt Dél-Carolinában végezték, ennek eredményeként férfiaknál a Raynaud jelenség prevalenciája 3%-nak adódott, a nők tekintetében pedig 4,5%-nak [20]. Egy Japánból származó tanulmány az előbbiekhöz hasonló prevalencia adatokat közölt a Raynaud jelenség tekintetében (3% a férfiaknál és 3,4% a nőknél) [96]. Észtországi vizsgálatban nőknél 8,3%, férfiaknál 7,9% prevalencia értékek adódtak [95].

Egy másik, ugyancsak Dél-Carolinában készített multicentrikus tanulmány kissé magasabb prevalenciát határozott meg (5,7% a nők és 4,3% a férfiak esetében) [94]. Tarantaise-ban (Dél-Franciaország hegyvidéke) azonos módszer szerint végzett felmérésben azonban a nők 20,1%-os és a férfiak 13,5%-os prevalenciáját mutatták ki. Ezen eltérés megerősítheti az eltérő éghajlati tényezők szerepét a Raynaud jelenség előfordulási gyakoriságának befolyásolásában [94].

Egyes tanulmányokban a primaer és a secundaer Raynaud syndroma előfordulását külön vizsgálták. A Dél-Carolinában (USA) 6998 fős átlagos populáció körében végzett felmérésben hideg érzékenységet jelzett 835 egyén, melyből 221 vett részt orvosi vizsgálaton, ebből 59 betegnek Raynaud syndromája volt. A hideg érzékenységet nem jelölő 6163 betegből véletlenszerűen kiválasztva 310 beteget vizsgáltak meg, ahol három Raynaud syndromás beteget találtak. Az így észlelt 62 Raynaud syndromás beteg 23%-a volt primaer Raynaud syndromás [98]. Ugyanezen munkacsoport 5246 egyén kikérdezésén alapuló vizsgálatban 494 beteg

orvosi vizsgálatával 3,5%-os Raynaud syndromás prevalenciát észlelt [93]. Szintén ugyanitt 2086 véletlenszerűen kiválasztott egyén telefonon történő kikérdezése alapján hideg érzékenységet 17,9%-ban találtak, 206 beteg vizsgálata alapján a Raynaud syndroma prevalenciája 5% volt [94].

Spanyol vizsgálatban 1467 papírgyárban dolgozó munkás vizsgálatakor 3.7%-os prevalencia volt, 89%-ban primaer Raynaud syndromáról volt szó [99].

Prospektív vizsgálatban [41;42;100] a primaer Raynaud syndromás betegek 2,5-19%-ában kötőszöveti megbetegedés alakul ki. Betegek kórházi követése bizonyos súlyosabb betegségek előfordulását nagyobb figyelemmel kíséri és alapvetően nagyobb arányban vannak jelen kötőszöveti megbetegedésben szenvedők a kiinduláskor, illetve a követés során [101;102].

1.2. Systemás sclerosis klinikai - epidemiológiai jellemzői

1.2.1. Alap klinikai jellemzők értékelése

A systemás sclerosis ismeretlen eredetű, generalizált megbetegedés, amely a bőr és bizonyos belső szervek fibrosisával és degeneratív elváltozásaival jár. Kialakulásában elsősorban immunológiai és vascularis tényezőknek, kóros fibrózisnak tulajdonítanak szerepet. Az SSc két formája a diffúz cutan systemás sclerosis és a limitált cutan systemás sclerosis [103;104]. A dcSSc kiterjedt bőrelváltozásokkal és súlyos belsőszervi tünetekkel jellemezhető, rossz prognózisú, súlyos megbetegedés. Az lcSSc-re az jellemző, hogy a bőrfolyamat leginkább csak a végtagok distalis részét, a perioralis régiót, illetve az orrhátat érinti. A belsőszervi tünetek általában enyhék, a prognózis pedig kedvező. A diffúz bőrfolyamat rossz prognosztikus jelnek számít [105-108].

A bőr tüneteket tekintve az ujjak bőre vastagabbá, feszesebbé, nehezen emelhetővé válik (sclerodactylia). A metacarpophalangealis vonaltól proximálisabban is észlelhető sclerodermás bőrelváltozások esetén „proximalis” sclerodermáról beszélünk. Bőr involutio jelen lehet az acralis részeken, perioralisan, a füleken és az orron (acrosclerosis). A törzs bőrének illetve a végtagok proximális részének az érintettsége a súlyosabb, diffúz scleroderma fennállására utal. Teleangiectasia gyakran észlelhető, esetenként pedig bőr hypo- és/vagy hyperpigmentációt találunk. A subcutan calcinosis az enyhébb scleroderma variánsra (lcSSc-re) jellemző. A bőrtünetek közé sorolható a microcirculációs zavar következtében kialakuló (ischemiás) ulcusok jelenléte, amelyek az ujjakon csillag alakú heggel gyógyulnak. A fekélyek egyébként gyakran felülfertőződnek [109]. A Raynaud jelenség a betegek több mint 90%-ában jelen van [110].

A vasculaturát tekintve nemcsak a kapillárisok, hanem a kisartériák is károsodnak. A késői végeredmény obliteratív arteriopathia lesz, ami bizonyos szervekben (vese, arteria pulmonalis rendszere) igen kifejezett lehet [111; 112].

Valódi polyarthritist az esetek kb. felében fordul elő [113; 114], polyarthralgiát sűrűn látunk. Jól tapintható ínhüvely crepitatio (“tendon friction rubs”) a korai diffúz sclerodermára jellemző [115]. Az utolsó ujjperc csontjának resorptiója a kórképre tipikus radiológiai lelet. Késői tünetként többszörös ízületi contracturák, súlyos kézdeformitások észlelhetők. Subcutan calcinosis az ízületek körül gyakori [116].

A gastrointestinalis rendszert érintő tüneteket tekintve a betegek kb. 1/3-ának van csökkent könny- illetve nyáleválasztása [117]. Ez a submucosus fibrosis funkcionális következménye. Az oesophagus hypomotilitása gyakori tünet. Az oesophageo-cardialis sphincter is rosszul zár, ennek következtében reflux oesophagitis jön létre. A későbbiekben itt fibrotikus strictura alakul ki, kifejezett

mögöttes tágulattal. Hypomotilitas a gastrointestinalis tractus egyéb szakaszain is jelen van. Malabsorptiós syndroma a limitált scleroderma variánsban előforduló ritka, súlyos késői tünetnek számít [118]. A limitált scleroderma csoporthoz ritkán valódi primaer biliaris cirrhosis is társulhat. Teleangiectasia vagy más vascularis malformatio az egész gastrointestinalis rendszerben jelen lehet és (occult) vérzésforrásként szerepelhet [119; 120].

A pulmonalis manifesztációt tekintve két egymással ellentétesen viselkedő szervi tünet - a pulmonalis alveolitis/fibrosis illetve a jelentős interstitialis tüdőbetegség nélkül létrejövő pulmonalis hypertonia - érdemel említést [121; 122]. Az interstitialis pneumonitis következményeként pulmonalis fibrosis lép fel. Ez a diffúz scleroderma csoportban gyakoribb, de limitált sclerodermában is jelen lehet. Dominálón a tüdők basalis részeit érinti, de a diffúz pulmonalis fibrosis sem ritka. Késői következményként pedig a lépesméztüdő észlelhető. Jellemző a csökkent diffúziós kapacitás, valamint restrictív ventilációs zavar fennállása. Az alveolitis igazolására nagy felbontású tüdő CT vizsgálat alkalmas, ahol jellegzetes "tejüveg homály" látszik a felvételen [121]. További bizonyítékot a bronchoalveolaris lavage vizsgálat adhat [123]. Ebben megnövekedett összsejtszám észlelhető, ezen belül a polymorphonuclearis neutrophilek és/vagy a T lymphocyták aránya lesz magasabb. A szénmonoxid diffúziós kapacitás csökkenése, a csökkent FVC érték [124], a pulmonalis érintettség jelenléte [106; 125; 126] kedvezőtlen prognosztikai jel.

Komolyabb organikus tüdőbetegség nélkül az idiopathiás pulmonalis hypertoniára jellemző súlyos pulmonalis hypertonia jelentkezhethet [122; 127]. Ez a limitált scleroderma csoportban fordul elő. A kórlefordulás késői szakaszában jelentős, az életet is veszélyeztető szövődeményt jelent [128].

A cardialis érintettség szintén gyakori [129]. A leglényegesebb eleme az, hogy foltos myocardialis fibrosis alakul ki, ennek következményeként pedig változatos ingervezetési-ingerképzési zavarok léphetnek fel. A balkamra diastolés, majd systolés funkciója is károsodik [130]. Ritkán előfordul igen súlyos instabil anginát okozó coronaria vasospasmus, ami általában csak igen nagy adag calcium antagonistá adására javul. A cardialis érintettség [105;125;126;131;132], az arrhythmia [133], a ventricularis gallopp ritmus jelenléte [134], EKG eltérések [106] szinte mindegyik nagy tanulmányban kimutathatóan rossz prognosztikus jel. A tünetszegény pericarditis gyakori [135], a nagy pericardialis folyadékgyülem rossz prognosztikus jel [136].

A "scleroderma renalis crisis" az életet közvetlenül veszélyeztető állapot. Ez hyperreninaemiával, malignus (accelerált) hypertoniával és azotaemiával - uraemiával jellemezhető elváltozás, amelyben microangiopathiás haemolyticus anaemia illetve proteinuria is jeletkezhethet [137]. A renalis érintettség szintén igen rossz prognózisúnak bizonyult [105; 125; 126; 131; 132].

Myositis 10-15 %-ban társul SSc-hez [138]. Vannak valódi átfedő syndromák is a gyulladós myopathiák illetve a scleroderma csoport kórképei között, ezekben jellemző a Pm-Scl autoantitest vagy az anti-Ku antitest jelenléte [139].

A peripheriás idegrendszer involtációja is gyakori, okként leginkább az idegek hypoxaemiás károsodása feltételezhető.

A központi idegrendszer érintettsége nem jellemző a kórképre, egy gyermekkori eset leírásában fordul elő cardiopulmonalis sclerodermás manifesztáció és kapillármikroszkópos eltérések mellett, typosos bőrtünetek jelenléte nélkül [140].

A systemás sclerosis pathomechanizmusa összetett és jelenleg sem teljes egészében ismert. A kórkép immunpathológiai abnormalitásokkal (anti-nukleáris és

egyéb autoantitestek jelenlétével, a celluláris immunitás megváltozásával), funkcionális és morfológiai vaszkuláris elváltozásokkal (secundær Raynaud syndroma, ischaemiás/reperfúziós károsodások), illetve egyes szervek fibrózisával (az extracellularis matrix fokozott szintézise és a jelentősen megnövekedett mennyiségű szerkezetileg normalis I és III típusú collagen lerakódása), a betegség késői stádiumában pedig atrófiás elváltozásokkal jár [141]. A pathomechanizmus részleteinek megismerésével esetleges új aktivitási markerek kijelölése könnyebben lehetséges.

A humorális immunválasz eltérései közül kiemelhető, hogy anti-nukleáris autoantitestek 80-95%-os gyakorisággal fordulnak elő a kórképben. Az ún. Scl-70 antigen elleni autoantitest a DNS topoizomeráz I. enzim ellen irányul és a dcSSc formára jellemző. Anti-RNS polimeráz I-III. és anti-fibrillarin autoantitestek szintén jellemzően inkább diffúz sclerodermában vannak jelen. Az anti-centromer autoantitest pedig az enyhébb, limitált scleroderma variánsban fordul elő. A túlélés szempontjából az aScl-70 antitest pozitivitás prediktívnek is [107], ugyanakkor nem prediktívnek is bizonyult [142] a vizsgálatok során.

1.2.2. A systemás sclerosis prevalenciája

Kórházi nyilvántartásokon alapuló feldolgozásokban a systemás sclerosis prevalenciája 0,04-2,8/10000-nek bizonyult [97; 114; 143-149]. Egy legutóbbi Egyesült Államokban végzett kórházi nyilvántartásokon alapuló [149] vizsgálat alapvető földrajzi változékonyságot talált (0,7-2,8/10000) különböző területek között. Izlandon vezetett országos nyilvántartásban 0,71/10000 felnőtt lakos prevalencia értéket találtak [114].

Ezektől a prevalencia becslésektől lényegesen eltérnek a teljes lakosságot reprezentáló mintán végzett vizsgálatok eredményei. Az első populációs alapú véletlenszerű mintavételezés Dél-Carolinában systemás sclerosist tekintve 11,2/10000 felnőtt prevalenciát, jelentősen magasabb értéket talált [68] az előző vizsgálatokhoz képest.

Legutóbbi Észtországban történt véletlenszerű mintavételezésű populációs alapú vizsgálat a scleroderma prevalenciáját 3,5/10000 értékűnek mutatta [150].

1.2.3. Túlélési vizsgálatok és a prognosztikai tényezők vizsgálatának általános jellemzői systemás sclerosissban

A megfelelő statisztikai módszerek [151;152] kifejlesztése előtt szignifikancia számítás nélküli leíró statisztikák történtek, ahol a követés során elhalálozott és túlélő betegek adatait vetették össze [105].

Systemás sclerosiss esetében sok esetben a kifejlődött kórképpel találkozunk a vizsgáló orvos. A kórkép kezdetének az első tünet megjelenését tekinthetjük, mely rendszerint Raynaud syndroma, ízületi panaszok, vagy a kezujjakon jelentkező oedemás fázis [79; 103].

A systemás sclerosissal foglalkozó munkacsoportok többféle megközelítést használtak fel a követési adatok feldolgozásában [153]. A legtöbb esetben használt módszer a Kaplan-Meier féle túlélési görbe számítása [151] illetve a sokváltozós elemzésben a Cox-féle modell [152].

A klasszikus prospektív túlélési feldolgozások kohorsz elemzéssel történnek [154], ahol a betegség diagnosztizálásakor és kezelésének megkezdésekor felvett paraméterek hatását lehet egy adott idő eltelte után értékelni. Ilyen helyzetben az

egyéb környezeti tényezők hatása egységes, a csoport egyedeinek kezdeti és végső megfigyelési időpontja azonos. Kohorsz elemzés során két vagy több csoportot hasonlítunk össze, melyeket egy adott hatás jelenlététől számítva követünk a végpontig. Egy adott hatásnak kitett (adott tulajdonsággal vagy szervi érintettséggel rendelkező betegek) és nem kitett betegek adatait hasonlíthatjuk össze. A kohorsz elemzésekben a leggyakrabban használt egyváltozós halálozási statisztikai módszer a life-table módszer továbbfejlesztett változata, a Kaplan-Meier görbe számítása [151].

Az egyváltozós módszerek nem veszik figyelembe, hogy több szervi érintettség együttes fennállása is lehetséges, mely problémát sokváltozós módszerek alkalmazásával (sokváltozós regresszió elemzés, Cox-féle modell) lehet áthidalni.

Két csoport túlélésében mutatkozó különbségek nem szükségszerűen a csoport képzés alapjául szolgáló eltéréseken alapulnak, ha a túlélést befolyásoló más tényezők eltérnek a két vizsgált csoportban. A life-table módszer és az ehhez csatlakozó statisztikai próbák (Kaplan-Meier görbe számítása és a log-rank próba), melyek a túlélési görbék azonosságát vizsgálják feltételezik, hogy a vizsgált alcsoportok minden más egyéb, a túlélést befolyásoló tényező tekintetében homogének [151]. Az általánosan elterjedt egyváltozós feldolgozásokhoz képest viszonylag kevés, statisztikai szempontból helyesen végzett sokváltozós halálozási feldolgozás készült systemás sclerosisban. A különböző prognosztikai tényezők között statisztikai korrelációk lehetségesek, emiatt az úgynevezett független prognosztikai tényezők felderítése fontos, melyek egymással nincsenek összefüggésben. A Cox-féle módszer megengedi többféle demográfiai és prognosztikai tényező elkülönített hatásának a vizsgálatát és ugyanakkor számításba veszi az alcsoportok heterogenitását [152]. A Cox-féle modell meghatározza

mindegyik változónak a relatív hozzájárulását a túléléshez, ennek egy változata a lépésenkénti válogatás módszere (stepwise módszer), amely a változók azon csoportját mutatja meg, amelyeknek a legnagyobb prognosztikai ereje van, ennek a sorrendjében [155], más klinikai paraméterek hatásának jelenléte nélkül.

A klasszikus élet-tábla (life-table) módszerek eredetileg biztosító társaságok számára készültek a halandósági statisztikák kiszámítására [155]. A halálozási statisztikai módszerek leginkább frissen diagnosztizált betegek követésének a vizsgálatára alkalmasak [154]. Mivel a systemás sclerosis esetében a betegség incidenciája viszonylag alacsony, a követéses tanulmányok szembesültek ezzel a módszertani problémával, hogy nem lehet viszonylag nagyszámú frissen diagnosztizált beteget követés alá vonni egy adott időpontban [153; 156; 157]. Van tanulmány, ahol az egy évnél rövidebb betegség fennállási idejű betegeket külön csoportnak tekintették a követésben [108]. Rendszerint a kórlefolyás során más időpontban történik a betegek követésének megkezdése, így a túl kedvező túlélési eredmények esetén felmerülhet, hogy az igen rövid túlélési idejű és ezáltal igen rossz prognózisú betegek adatai nem jutnak el a feldolgozást végzők számára [156; 158].

Van olyan tanulmány, ahol másfél évnél nem régebben kezdődő systemás sclerosisos betegeket kezdtek követni és öt év múlva lezárták a követést. A fenti módszerektől eltérően az ilyen tervezésű vizsgálatban a túlélés, mint kimenetel szerepelt függő változóként és sokváltozós logisztikus regressziós számítás történik, a túlélési idő adatának a felhasználása nem történik meg [159]. Az adatok ilyen feldolgozása kézenfekvő, azonban ekkor a rövid követési idejű betegek adatai kiesnek, ugyanakkor a kórlefolyás során későn jelentkező szervi manifesztációk nem esnek bele az elemzésbe.

Feltételezve, hogy kellően nagy számú frissen diagnosztizált systemás sclerosisos beteg követése megoldható lenne, az elemzés során alkalmazott statisztikai módszerek is rejtenek magukban nehézségeket.

Rendszerint kevés összefüggés van a követés kezdetekor észlelt szervi érintettségek és a kórlefolrás során kialakuló halálok között [131]. A beteg halálához vezető belső szervi érintettség többnyire a kórlefolrás során jelenik meg. Emiatt sok esetben igen nehéz a követés kiindulásakor rögzíthető prognosztikai faktorok azonosítása. A túlélési adatok számításakor ennek a nehézségnek az áthidalására elvileg két lehetőség van. A kórlefolrás során megjelenő szervi érintettség tekintetében van eset, ahol eltekintenek a kiindulásakor meglévő, vagy később megjelenő szervi érintettség jelenléte közti elvi különbségtől [126;134]. Ekkor a betegek követésekor a teljes követési időt veszik alapul, amelybe bele foglalják az az időtartam is, amikor a beteg az adott szervi manifesztációval még nem rendelkezett. Másik, ritkábban alkalmazott lehetőség, amikor egy adott szervi érintettség megjelenésétől számítják a követési időt [160], egy betegnél az egyes szervi érintettségek esetében különféle követési időkkel kell számolni.

Nagy központokban megfelelő számú beteget gondoznak, ahol viszonylag rövid követési időtartam során a túlélés csak durván, tájékoztató értékkel számítható ki. Ha a követésbe vont betegek betegségének fennállási ideje jelentősen eltérő a követés megkezdésekor, a balról cenzorálás miatti becslési hiba nő meg [153].

Néhány tanulmányban kisebb betegszám [134;161;162] követésével kapcsolatos feldolgozások történtek, legtöbb esetben 250-390 betegszámot tartalmazó követés [108;131;158;163] történt.

1.2.4. A túlélést befolyásoló tényezők értékelése systemás sclerosisban

Egyváltozós elemzésekben a diffúz bőrfolyamat jelenléte [106], a belső szervei érintettségek, mint a szív, vese, tüdő és a gastrointestinalis tractus [106;126;131;164-166] a rosszabb prognózis tényezőinek bizonyultak. A kiterjedtebb bőrfolyamat súlyosabb belső szervei érintettséggel jár együtt, [106; 131; 134; 164-166] szintén rossz prognózist jelent.

Amikor statisztikai értelemben vett független faktorokat vizsgáltak a Cox-féle elemzés segítségével, az idősebb életkor [134;167], a vese érintettség [45; 131; 162; 167; 168], a súlyos tüdő érintettség [45; 131; 162; 167; 168], a jobb szívfél elégtelenség klinikai jelei [131; 134; 168], a diffúz bőrfolyamat [45; 168], a bőrfolyamat kiterjedtsége [108] voltak a kedvezőtlen prognosztikai faktorok. Továbbá egy korábbi tanulmányban a proximalis izomgyengeség, az anaemia és a csökkent serum fehérje szint szintén független prognosztikai tényezőnek bizonyult [131] a Cox modell segítségével.

A gyorsult Westergreen érték többnyire a betegség kedvezőtlen prognosztikai markerének bizonyult [45;105;126;165;169;170], míg más szerző esetében a mortalitásra nem bizonyult prediktívnek [106]. A Westergreen érték szignifikánsan magasabbnak bizonyult a diffúz sclerodermás betegekben mint a limitált cutan systemás sclerosisos betegekben [171;172]. Egy nemrégiben tanult tanulmányban a solubilis CD30 magas szintjét találták sclerodermás betegek perifériás vérében és szignifikáns korrelációt észleltek a bőrpontszámmal és a Westergreen értékkel [173]. A Westergreen értéket szignifikánsan magasabbnak találták idős férfi betegekben [126], a kórlefolyás első két évében elhalálozó betegekben [126;131], az interstitialis tüdőbetegségben szenvedőknél [174] és az anti-

calpastatin [175], anti-endothel sejt autoantitestek [176] jelenlétében. Inverz kapcsolatot írtak le a csökkent ACE szint és a Westergreen érték között [177].

1.2.5. Laboratóriumi vizsgálati lehetőségek a prognózis, illetve az aktivitás megítélésére

Kötőszöveti betegségek esetében az aktivitás megítélése a gyakorlat szempontjából alapvető. Az aktivitás fogalma tükrözi azt a szemléletet, hogy a betegségben zajló folyamatok a kórlefordás során változnak és gyógyszeres kezeléstől vagy attól függetlenül reverzibilisek lehetnek. Az aktivitás elkülönítendő a károsodástól, mely ezzel ellentétben az irreverzibilis elváltozásokat foglalja össze. Mind az aktivitás és a károsodás hozzájárul a betegség súlyosságához és kimeneteléhez [178].

Systemás sclerosiban a betegség aktivitásának definiálása nehéz, összetett probléma [179]. A betegek nagy részénél – különösen a limitált cutan systemás sclerosisos betegek esetében – a kórkép lassú lefordású, a klasszikus gyulladósos klinikai vagy laboratóriumi jeleket, mint az ízületi duzzanat vagy gyorsult We érték nem észleljük. A diffúz cutan systemás sclerosisos betegeknél a fokozott collagen depositio a jellemző inkább, mint a gyulladósos sejtes infiltratum.

A betegség aktivitásának és súlyosságának meghatározása összetett problémának tűnik. Ez lehet az oka annak, hogy a korábbi tanulmányok melyek a gyulladósos és akut fázis markereket (Westergreen, CRP, haptoglobin, IL-6), a gyulladósos aktivitás markereit (sIL-2, sCD30, neopterin szint, stb.), a collagen metabolizmus paramétereit (aminoterminalis III típusú procollagen peptid) és az endothel sejt aktivációs markereket (ACE, vWVillag) vizsgálták, ellentmondásos eredményekhez vezettek [162; 180].

calpastatin [175], anti-endothel sejt autoantitestek [176] jelenlétében. Inverz kapcsolatot írtak le a csökkent ACE szint és a Westergreen érték között [177].

1.2.5. Laboratóriumi vizsgálati lehetőségek a prognózis, illetve az aktivitás megítélésére

Kötőszöveti betegségek esetében az aktivitás megítélése a gyakorlat szempontjából alapvető. Az aktivitás fogalma tükrözi azt a szemléletet, hogy a betegségben zajló folyamatok a kórlefordás során változnak és gyógyszeres kezeléstől vagy attól függetlenül reverzibilisek lehetnek. Az aktivitás elkülönítendő a károsodástól, mely ezzel ellentétben az irreverzibilis elváltozásokat foglalja össze. Mind az aktivitás és a károsodás hozzájárul a betegség súlyosságához és kimeneteléhez [178].

Systemás sclerosisban a betegség aktivitásának definiálása nehéz, összetett probléma [179]. A betegek nagy részénél – különösen a limitált cutan systemás sclerosisos betegek esetében – a kórkép lassú lefordású, a klasszikus gyulladósos klinikai vagy laboratóriumi jeleket, mint az ízületi duzzanat vagy gyorsult We érték nem észleljük. A diffúz cutan systemás sclerosisos betegeknél a fokozott collagen depositio a jellemző inkább, mint a gyulladósos sejtes infiltratum.

A betegség aktivitásának és súlyosságának meghatározása összetett problémának tűnik. Ez lehet az oka annak, hogy a korábbi tanulmányok melyek a gyulladósos és akut fázis markereket (Westergreen, CRP, haptoglobin, IL-6), a gyulladósos aktivitás markereit (sIL-2, sCD30, neopterin szint, stb.), a collagen metabolizmus paramétereit (aminoterminalis III típusú procollagen peptid) és az endothel sejt aktivációs markereket (ACE, vWVilag) vizsgálták, ellentmondásos eredményekhez vezettek [162; 180].

A solubilis interleukin-2 receptor szintje chlorambucil kezelés hatására normalizálódott, ugyanakkor nem befolyásolta a systemás sclerosis progresszióját [181].

Diffúz sclerodermás betegekben a limitált sclerodermás betegekhez hasonlítva szignifikánsan magasabb Westergreen értéket találtak [171;172], mely jelzi, hogy a kiterjedtebb bőr érintettség a betegség kifejezettebb gyulladásos jelenségeivel jár. Az idős férfi betegekben [126], vagy a két éves követési idő alatt meghalt betegek esetében [126], a gyorsult Westergreen érték rossz prognosztikai jelnek bizonyult.

Nem teljesen világos, hogy a betegség aktivitásának a betegség kimenetelére milyen prediktív értéke van. Korábbi tanulmányok azt mutatták, hogy a gyorsult Westergreen érték a betegségnek egy potenciális markere lehet [172;175;176;182]. Az IgG anti-calpastatin antitest pozitív sclerodermás betegeknek szignifikánsan magasabb Westergreen értékük volt ezen antitest negatív betegekhez képest. Az IgG anti-calpastatin antitest titer pozitív korrelációt mutatott a Westergreen értékkel. Öt ízületi és izom érintettséggel rendelkező diffúz sclerodermás beteg közül négynek volt IgM anti-calpastatin antitest pozitivitása [175]. Egy másik tanulmányban kimutatták, hogy az emelkedett Westergreen érték diffúz sclerodermában korrelált az anti-endothel antitest jelenlétével. A betegség diffúz formájában szignifikáns pozitív korrelációt találtak az endothel sejt ellenes autoantitestek jelenléte és a Westergreen érték között. Emellett szignifikáns összefüggést találtak az endothel sejt ellenes autoantitest jelenléte és az alveolo-kapilláris érintettséget tükröző paraméterek (DLco, DTPA), a pulmonalis arteriás nyomás, digitalis ulcerációk és a kapillármikroszkópos abnormitások között [176].

A pulmonalis hypertoniás betegek között szignifikánsan gyakrabban volt jelen gyorsult Westergreen érték, illetve emelkedett immunglobulin G szint mint a pulmonalis hypertonia nélküli betegekben. A pulmonalis hypertoniás systemás sclerosisos betegekben a gyorsult Westergreen érték és az emelkedett IgG érték gyakori jelenség volt [182].

Systemás sclerosisos betegek perifériás vérében magas solubilis CD30 szint volt észlelhető, mely szignifikánsan korrelált a bőr pontszám és a Westergreen értékkel [173]. Sclerodermában a kontroll beteg csoporthoz viszonyítva gyorsultabb Westergreen értéket találtak kontroll beteg csoporthoz viszonyítva [172]. Fordított összefüggést tudtak kimutatni a csökkent ACE szint és a Westergreen érték között [177].

Az akut fázis válasz (C reaktív protein szint emelkedés) és a betegség aktivitási markereinek kapcsolata ellentmondásos. Korai vizsgálatokban megzavart akut fázis választ írtak le [183]. A sclerodermás betegeknek két féle C reaktív protein választ mutató típusa van PGE1 infúziót követően. A kifejezettebb CRP növekedést mutató betegeknek rövidebb betegség fennállásuk és kiterjedtebb bőr érintettségük volt. A systemás sclerososisban megváltozott akut fázis reakciót nemrég megerősítették [183]. Egy másik tanulmány tüdő fibrosisos/alveolitis sclerodermás betegek cyclophosphamid kezelésének hatását vizsgálva kimutatta, hogy a légzésfunkciós értékek javultak a kezelés hatására. A pulmonalis alveolitis radiológiai jelei eltűntek 12 betegből 9 esetében, továbbá a C reaktív protein, a Westergreen érték, a szérum oromuroid és III-as típusú kollagén aminosav koncentrációk javultak. A betegeket az akut fázis fehérjék szintje és a Westergreen érték emelkedése alapján két csoportra osztva, a gyulladáshoz jeleket mutató 12 beteg esetében szignifikáns javulás mutatkozott a légzésfunkciós paraméterekben.

Ennek alapján kijelenthető, hogy a cyclophosphamid kezelés hatásos emelkedett akut fázis fehérje szintekkel rendelkező sclerodermás betegek tüdőfibrosisának kezelésében [174]. Egy másik munkában a serum IL-6 szint korrelált a scleroderma betegség aktivitásával, bár ez gyengén korrelált az akut fázis válasszal.

Más akut fázis fehérjéket illetően, a plasma orosomuroid és haptoglobin koncentrációt szignifikánsan magasabbnak találták a diffúz sclerodermás betegekben, mint a limitált sclerodermásokban [171], jelezve, hogy a kifejezettebb bőrfolyamat szintén egy akut fázis választ mutathat. Más akut fázis fehérjék, mint a fibrinogen, ellentmondásos eredményt mutattak, mind emelkedett [184], mind normál szint [172] kimutatható volt.

Az európai különböző központok által gondozott systemás sclerosisos betegek adatainak összehasonlítása céljából egy prospektív tanulmányt indítottak munkacsoportunk vezetőjének részvételével. Egy standard kórlapot alakítottak ki a betegség aktivitási kritériumainak definiálása céljából. Tizenkilenc központban 173 limitált és 117 diffúz sclerodermás beteg adatait gyűjtötték össze. Az adatok értékeléséből kitűnt, hogy a különböző országok, illetve egy országon belül különböző központok között nagyon változékonyak voltak a betegek epidemiológiai adatai, klinikai jellemzői, diagnosztikai és therapiás megközelítései [47].

A betegség aktivitási indexét meghatározó klinikai jellemzők definiálása céljából a betegek aktivitási pontszámát három vizsgáló meghatározta (munkacsoportunk vezetője volt az egyik vizsgáló). A betegség aktivitásával korreláló klinikai-laboratóriumi paraméterek vettek részt a betegség aktivitási indexének a kialakításában. Diffúz cutan systemás sclerosisban a cardiopulmonalis állapot romlása, a bőrfolyamat romlása, a vasculáris állapot romlása, az ízületi/izom állapot romlása, limitált cutan systemás sclerosisban a cardiopulmonalis állapot romlása,

vascularis állapot romlása, arthritis, hypocomplementaemia, scleroedema, valamint mindegyik systemás sclerosisos betegnél a cardiopulmonalis állapot romlása, a bőrfolyamat romlása, gyorsult We érték, 20 feletti összesített bőrpontszám, hypocomplementaemia, scleroedema, digitalis necrosis, vascularis állapot romlása, arthritis, 80% alatti DLCO adatokból származtatott paraméterrel a betegség aktivitási indexét meghatározták. Sokváltozós regressziós elemzés során mindegyik definiált paraméter jól korrelált a betegség aktivitására megállapított consensus értékkel [185].

A scleroderma aktivitásának mérésére az utóbbi időben egy tíz pontos indexet alakítottak ki munkacsoportunk vezetőjének a részvételével, melyet egy vizsgálók által megállapított aktivitási pontszámmal vetettek össze. Külső validálásként a betegek kórrajzát a beteget nem ismerő vizsgálók súlyossági sorrendbe sorolták, ezt a sorrendet hasonlították össze az aktivitási pontszámmal. A Kahaleh és a módosított Rodnan-féle bőrpontszám mutatott korrelációt a betegség aktivitásának pontszámával. A külső validálásban a vakon kialakított súlyossági sorrend korrelált a betegség aktivitási pontszámával. A kialakított aktivitási index súlyozottan tartalmazza a 14-es feletti módosított Rodnan féle bőrpontszámot, a scleroedemát, a bőrpontszám változását, a digitális necrosis jelenlétét, a vascularis, arthritis, DLCO, cardiopulmonalis állapotot, gyorsult We érték, hypocomplementaemia [186] értékeit.

2. Célkitűzések

2.1 Raynaud jelenség illetve a systemás sclerosis epidemiológiai jellemzői, a dél-dunántúli reprezentatív epidemiológiai vizsgálatunk alapján

Meg kívántuk állapítani a magyar dél-dunántúli populációban egy reprezentatív epidemiológiai felmérés során a Raynaud jelenség és a systemás sclerosis előfordulási gyakoriságát. A Raynaud syndromán belül definiálunk egy, a súlyos Raynaud jelenséget mutató betegek csoportját, leírjuk ezen betegek klinikai jellemzőit. A scleroderma csoportba tartozó, systemás autoimmun kórképre jellemző tüneteket mutató Raynaud syndromás betegeket jellemezzük. Nagy számú beteg felmérése során az általunk meghatározott kérdésekkel kiemelhetők-e a Raynaud syndromás betegek, valamint a scleroderma csoportba tartozó systemás autoimmun beteg „jelölt” egyének.

2.2. Túlélést befolyásoló tényezők systemás sclerosisban, egyváltozós és sokváltozós statisztikai módszerekkel

Vizsgálni kívántuk egy adott protokoll szerint gondozott systemás sclerosisos betegek csoportjának a követése során egyváltozós statisztikai módszerrel a túlélést befolyásoló klinikai tényezőket. Milyen belsőszervi tünetek jellemeznék rossz prognózist egyváltozós módszerrel, illetve sokváltozós statisztikai módszerek segítségével?

Nagyobb beteganyag hosszabb idejű követése során szeretnénk volna meghatározni azt is, hogy a követés során észlelt változásokat figyelembe véve a kórlefolyás során kialakuló szervi érintettségek milyen prognosztikai szereppel bírnak?

2.3. Gyulladásos, illetve fokozott fibrosist jelző markerek határa a túlélésre, 80 beteg túlélési adatainak elemzése alapján

Célunk systemás sclerosisban prognosztikai tényező keresése. Ennek vizsgálata céljából a gyulladást, akut fázis reakciót jelző értékeknek, az immunrendszer aktivációját mutató laboratóriumi eltérésnek, a fokozott fibrózist jelző collagen metabolizmus paraméterének, az endothel sejt aktivációs markerének a túlélésre gyakorolt hatását elemeztük.

2.4. Speciális alcsoportok kialakítása Raynaud syndromában és systemás sclerosisban, ezek klinikai-epidemiológiai jellemzői

Milyen speciális alcsoportok alakíthatók ki Raynaud syndromában és systemás sclerosisban, amelyeknek sajátos klinikai jellemzői vannak?

Célul tűztük ki klinikánk gondozott betegei között nagy számú Raynaud syndromás beteg vizsgálatát. Észlelhetők-e systemás autoimmun kórképek a Raynaud jelenség miatt vizsgált betegeinken? Nagy számú kapillármikroszkópos vizsgálat elvégzésével található-e primaer Raynaud jelenség és kötőszöveti betegségek (NDC, SSc, PM/DM, SLE, RA) diagnosztikájában felhasználható jellegzetes kapillármikroszkópos eltérések? Kialakíthatók-e klinikai szempontból különböző követést igénylő alcsoportok Raynaud syndromás betegeken illetve systemás sclerosisos betegeken belül?

3. Módszerek

3.1. Dél-dunántúli reprezentatív epidemiológiai vizsgálatunk alapján a Raynaud syndroma és a systemás sclerosis prevalenciájának meghatározása

A Raynaud syndroma prevalenciájának meghatározása egy nagy dél-dunántúli epidemiológiai felmérés keretében történt. A vizsgálat demográfiai és szociológiai szempontból egyaránt reprezentatív mintán történő, populáció alapú felmérés volt.

A felmérést a dél-dunántúli régióban végeztük el, tízezer 14 és 65 év közötti ott élő személyen. A 2001. évben elkészített magyar népszámlálás során 995 000 lakost írtak össze a délnyugat-magyarországi régió területén, ez Magyarország lakosságának mintegy 9,8%-a. A minta reprezentatív volt a régió lakosságának demográfiai és szociális jellegzetességeit tekintve életkor, nem és településforma (város és falu) vonatkozásában. Az adatokat a Központi Statisztikai Hivatal Baranya megyei kirendeltsége szolgáltatta.

A vizsgálat első fázisában történt az egyének felkeresése és a kérdőív felvétele. A kérdőív 114 kérdést tartalmazott. A kérdéseket kérdezőbiztosok tették fel, személyes elbeszélgetés során. A kérdőív tartalmazott a demográfiai, szociális és gazdasági állapotra vonatkozó kérdéseket, így a nem, kor, iskolai végzettség, gazdasági aktivitás és a lakhely is a felmérés tárgyát képezte. Az egészséges életmódhoz fűződő viszony, fennálló betegségek, dohányzás és a fizikai aktivitás is értékelésre került. Az adatokat 2002. májusa és júniusa között rögzítették. Ha egy jelölt nem vállalta a kérdőív kitöltését egy szociológiai mintavételezés szempontjából azonos egyén felkeresése történt meg.

A kérdőív tartalmazott a Raynaud szindrómára vonatkozó kérdéseket is. Munkánkban a kérdőív Raynaud jelenségre vonatkozó része került értékelésre és további vizsgálatra.

A vizsgálat második fázisában a hideg hatásra jelentkező kézujj elszíneződést vagy a kézujj fájdalmat vagy kézujj zsibbadást jelző egyéneket tekintettük vasospasticus panasszal rendelkezőknek.

Ezen betegeknél történt klinikai utánvizsgálat és ennek alapján a Raynaud szindróma, illetve a systemás sclerosis fennállásának meghatározása. A felmérés adataiból statisztikai becslés történt a Raynaud szindróma prevalenciájának meghatározására. A konfidencia intervallumok számítása a Poisson eloszlás alapján történt.

3.2. A vizsgálatokban részt vevő betegek

3.2.1. DOTE III. sz. Belgyógyászati Klinikán gondozott systemás sclerosisos betegek

A systemás sclerosisos betegek kivizsgálása és gondozása munkacsoportunk által azonos kritériumok szerint történt. Vizsgálataink egy folyamatosan alkalmazott standard vizsgálati protokoll alapján történtek. A betegek klinikai tüneteit, laboratóriumi paramétereit egy rögzített protokoll szerint számítógépes nyilvántartásban vezettük. A nyilvántartásunkba azok az esetek kerültek be, ahol minden szükséges adat felvétele megtörténhetett. Az Amerikai Reuma Társaság (ARA) kritériumainak minden betegünk megfelelt, de voltak ARA kritériumokat nem teljesítő sclerodermás (CREST szindrómás) betegeink is. Lokalizált scleroderma forma, illetve kevert kötőszöveti betegség eseteink között nem szerepelt. Az egyes

belsőszervi tünetek kimutatása során alkalmazott vizsgálatokat röviden összefoglalva az alábbi eljárásokat alkalmaztuk.

A kórkép pulmonalis manifesztációjának tekintettük a folyamatot abban az esetben, ha a mellkasfelvételen bibasilaris vagy kiterjedtebb, diffúz pulmonalis fibrosis volt látható, illetve a testpletysmographiás vizsgálatok során restriktív ventilációs zavar volt észlelhető (a kor és nem szerint egyeztetett „kell” értéknél nagyobb, mint 20%-os eltérés esetén). A sclerodermás szívelváltozásokat a klinikai tünetek, 12 elvezetéses EKG, mellkas RTG felvétel segítségével értékeltük és pozitívnak tekintettük, ha az EKG-n atrioventricularis vezetési zavar, bal vagy jobb Tawara-szár block, bal anterior hemiblock képe ábrázolódott, illetve intraventricularis vezetési zavar volt látható, low voltage ábrázolódott. Szintén cardialis manifesztációnak tekintettük, ha angina pectoris, cardialis decompensatio, dyspnoe, palpitatio volt észlelhető, egyébként a kornak megfelelő szemfenéki kép mellett, illetve ha az anamnesisben pericarditis szerepelt (amelyet nem uraemia okozott). A nyelőcső rtg vizsgálata bárium nyeletéssel történt. A nyelőcső alsó harmadát érintő mérsékelt tágulatot, csökkent peristalticát enyhe, míg a kifejezett tágulatot, strictura jelenlétét és/vagy a peristaltica hiányát súlyos eltérésnek tekintettük. A myositis igazolása a jellegzetes panaszok, a szérum kreatinin-kináz szint emelkedése, illetve elektromyographia és izombiopsia segítségével történt. A sicca tünetcsoport megítélésére - a jellemző panaszok mellett - minden esetben szemészeti vizsgálatot, Schirmer próbát végeztünk. Emellett a nyálsecretio mérését is elvégeztük. A betegség renalis manifesztációjára a szérum kreatinin, karbamid nitrogén értékek emelkedéséből következtettünk. A renalis hypertoniát is a kórkép megnyilvánulásának tekintettük.

3.2.2. PTE AOK Immunológiai és Reumatológiai Klinikán gondozott autoimmun betegek

1995-től az előzőekkel azonos szakmai elvek szerint történt munkacsoportunk által új betegek kivizsgálása és gondozásba vétele a Pécsi Orvostudományi Egyetem, később PTE AOK OEC, II. sz. Belgyógyászati Klinika Immunológiai Osztályán, illetve a 2002-ben megalakult Immunológiai és Reumatológiai Klinikán.

A Raynaud syndromás betegek rendszeres gondozása 1995-től történt többnyire járóbeteg rendelésen. A systemás autoimmun kórképre utaló panasszal vagy tünettellel rendelkező betegeknél részletes klinikai átvizsgálás történt. A betegeket panaszaik súlyosságától függően 6-12 havonta ellenőriztük. Minden Raynaud syndromás betegnél végeztünk kapillármikroszkópos vizsgálatot, illetve a Raynaud jelenség panasz súlyosbodása, a klinikai kép progressziója esetén ismételtük a vizsgálatot.

3.3 Kapillármikroszkópia

A kapillármikroszkópos vizsgálati módszert klinikánkon reprodukálható módon beállítottuk. A vizsgálatok végzése Nikon sztereo mikroszkóppal (Nikon SMZ-2T) és hideg halogén fényforrással történt (Intralux 6000, Volpi AG, CH8952 Schlieren, Suisse). A jobb kontraszt biztosítása miatt zöld szűrőt (GIF) alkalmaztunk az objektív előtt. 10-100-szoros végső nagyítást használtunk a vizsgálatok során. Az észlelt kapilláris morfológiai eltéréseket standard adatlapon rögzítettük.

A gyakorlatban a hurkok tágasságát és a kapillárisok számának csökkenését veszi a legáltalánosabban használatos úgynevezett scleroderma kapilláris mintázat felosztása alapul. A kapillármikroszkópos vizsgálatok során a kapilláris hurkok tágassága és eloszlása szerint H. Maricq által kialakított szemikvantitatív

klasszifikációt alkalmaztuk az észlelt kapilláris morfológiai eltérések összefoglaló értékelésére.

3.4. Statisztikai módszerek

3.4.1. Egyváltozós túlélési számítások

Mivel viszonylag ritka kórkép követéses adatait dolgoztuk fel, nem volt lehetőségünk egy időpontban nagy számú frissen diagnosztizált beteget követni. A különböző követési idővel rendelkező élő és elhalálozott betegek adatainak feldolgozására a módszertanilag elfogadható Kaplan-Meier túlélési görbe készítését használtuk. A legrövidebb követési idővel rendelkező betegek adatait is felhasználja a módszer egy adott csoport túlélési görbéjének a statisztikai becsléséhez, logrank próbával két csoport túlélési görbéje hasonlítható össze.

3.4.2. Sokváltozós túlélési módszerek

A Cox-féle többváltozós regresszió a változók hatását a túlélésre egyszerre vizsgálja, kiszűri a változók egymásra gyakorolt hatását. Loglineáris egyenlettel történik a túlélési függvény illesztése a követett változók felhasználásával, melyek együttthatói egyúttal a kockázati tényezőt (Risk Ratio) is megadják. A Cox-féle számításnak van egy változata, melyben a követési egységek alatt egy vizsgált paraméternek az értéke megváltozhat, attól függően, hogy pl. egy szervi érintettség, tünet megjelenik-e a követés során. A követés alatt megjelenő szervi manifesztációk figyelembe vétele a gyakorlatban ezzel a számítási módszerrel értékelhető megfelelően. Mivel egy vizsgált paraméter értéke a követési idő során változhat, a módszert időfüggő (time dependent) változókkal végzett Cox-féle regressziós

modellnek nevezik. A Cox regressziós elemzésnek a lépésenkénti válogatás (stepwise) formája a változók közül mindig a leggyengébb prognosztikai erejét kihagyja és addig ismétli ezt a válogatást, amíg az összefüggésekben a prediktív erő növekszik. Végül a leginkább prediktív változók csoportja válogatható ki ezzel a módszerrel. A statisztikai számításokat a SAS és az SPSS/PC+ programcsomagokkal végeztem el.

4. Eredmények

4.1. Raynaud jelenség illetve a systemás sclerosis epidemiológiai jellemzői, a dél-dunántúli reprezentatív epidemiológiai vizsgálatunk alapján

A vizsgálat első fázisában tízezer, 14-65 éves egyén vett részt. A további feldolgozás számára használható tízezer kérdőívhez 12752 egyén felkeresésére volt szükség. A népszámlálási adatok szerint a vizsgált régió a magyar lakosság mintegy egytizedét tartalmazza. Demográfiai és szociológiai szempontból úgy tervezték meg a mintavételezést, hogy a magyar lakosság egészét megfelelően reprezentáló minta került vizsgálat alá. A vizsgált egyének egy kérdőívet töltöttek ki, melyben demográfiai, szociológiai, gazdasági állapotukra, iskolázottságukra, mozgásszervi állapotukra, egészségi állapotukra vonatkozó kérdések voltak. A vizsgálat második fázisában a hideg hatásra jelentkező kezűj elszíneződést, vagy a kezűj fájdalmat, vagy a kezűj zsibbadást jelző egyéneket tekintettük Raynaud syndromára utaló panasszal rendelkezőknek (3. ábra). A kérdőíves vizsgálatban résztvevők, ha további vizsgálatához hozzájárultak, klinikai utánvizsgálatban vettek részt.

Súlyos Raynaud jelenségre utaló panasznak tekintettük, ha a betegnél a kezűjak színváltozása a hűtőszekrény fagyasztó részébe történő nyúláskor is jelentkezik, illetve ha a kezűjokon korábban sebek jelentek meg a betegnél.

A klinikai vizsgálatnál Raynaud syndromás betegnek bizonyuló betegeknél további laboratóriumi és kapillármikroszkópos vizsgálat történt. Azon betegeknél, ahol systemás autoimmun kórképre utaló eltérés volt jelen, további részletes vizsgálatok történtek.

A lakossági felmérés adatai alapján Raynaud syndromára utaló választ a kikérdezett 10000 egyén közül 13,75% adott. Ennyi beteg további vizsgálatára

lehetőség nem volt, kiválasztottuk a súlyos Raynaud syndromára utaló választ jelölő egyéneket (4. ábra). Három csoportot alakítottunk ki (5. ábra), ahol eltérő arányban vártuk a Raynaud jelenség előfordulását. A súlyos Raynaud jelenséget mutató 280 beteget (I. csoport), aki további vizsgálatokhoz hozzájárulását adta, a legnagyobb arányban hívtuk be. Klinikai utánvizsgálat történt még polyarthritésre utaló választ adó egyének körében is, ezen betegek között nem súlyos mértékű Raynaud syndromára utaló választ adó 240 beteget (II. csoport) és Raynaud syndroma fennállására nem utaló (III. csoport) válaszokat adó 399 egyént hívtunk be ambuláner vizsgálatra (2. táblázat).

Az I. csoportban 372 beteg közül vizsgálatra 280 beteg volt behívható, 123 beteg jelent meg vizsgálaton, 29 betegnél véleményeztünk Raynaud syndromát, közülük három esetben limitált cutan systemás sclerosis fennállását észleltük. Továbbá jelzett sclerodactyliát 4 betegnél, anti-centromer autoantitest pozitivitást 1 betegnél, scleroderma mintázatra jellemző kapilláris morfológiai eltéréseket 1 betegnél észleltünk. Anti-cardiolipin IgG/IgM titer emelkedése 1 betegnek volt, míg 4 betegnél CRP emelkedést, 2 betegnél gyorsult We értéket észleltünk. Ezen 29 Raynaud syndromás beteg közül 13 beteg volt primaer Raynaud syndromás betegnek tekinthető. A II. csoportban klinikailag nem súlyos vasospasticus panaszt jelölő 990 beteg közül 240 beteget hívtunk be, 115 beteget vizsgáltunk meg. Köztük 15 betegnek volt Raynaud syndromája, mely közül 1 esetben anti-centromer autoantitest pozitivitást, 1 esetben anti-cardiolipin IgG/IgM titer emelkedést, 1 esetben gyorsult We értéket észleltünk, 12 esetben volt primaer Raynaud syndroma jelen. A III. csoportban a kérdőívben adott kérdések alapján Raynaud syndromára nem utaló 8638 eset közül véletlenszerűen kiválasztva 167 beteget vizsgáltunk meg.

Köztük 7 esetben észleltünk Raynaud jelenséget, mindegyik esetben primer Raynaud syndromát véleményeztünk (2. táblázat).

Adataink alapján a Raynaud syndroma prevalenciája 578,9/10000 lakos, a klinikai szempontból súlyos Raynaud syndroma prevalenciája 87,7/10000 lakos. Systemás sclerosist tekintve 9,1/10000 lakos prevalencia értéket kaptunk. A két, súlyos Raynaud syndroma fennállására utaló kérdés (hűtőszekrény fagyasztó részébe nyúlva a kezujjakon jelentkező színváltozás és a kezujjakon korábban megjelenő sebek) segítségével kialakított súlyos Raynaud syndroma alcsoport jobban kiemelte a systemás autoimmun beteg jelölteket a Raynaud syndromás betegek közül [187].

4.2. Túlélést befolyásoló tényezők systemás sclerosisban

4.2.1. Túlélést befolyásoló tényezők vizsgálata egyváltozós módszerrel, 118 beteg követéses vizsgálata alapján

A DOTE III. sz. Belgyógyászati Klinika Immunológiai Szakrendelése által gondozott, 1982-től 1992-ig követett 118 systemás sclerosisos (106 nő és 12 férfi) beteg haláladási adatait dolgoztuk fel egyváltozós túlélési vizsgálatban. 129 beteg került gondozásba a követési idő alatt, 11 beteg a gondozás számára elveszett a követés során. Az átlagosan 5,8 éves követési idő (SD: 3,0) során 27 beteg halt meg. 33 követett beteg volt diffúz cután systemás sclerosisos. A bőrtünetek, mint a teleangiectasia, a kezujjak bőrének kezdeti oedemás fázisa, a subcutan calcinosis a túlélést nem befolyásolták. Rossz prognózist jelentett a cardialis, pulmonalis és renalis érintettség, a diffúz bőrfolyamat jelenléte, hypo-hyperpigmentáció (6. ábra), a nyelvcső manifestáció, a gyorsult We érték, anaemia, kezujj contracturák jelenléte.

Az anamnézisben szereplő szerves oldószer expositio és az anti-centromer antitest jelenléte kedvező prognosztikai tényező volt [164].

4.2.2. A túlélést meghatározó klinikai tünetek, laboratóriumi jellemzők értékelése, 171 systemás sclerosisos beteg elemzése alapján egyváltozós és sokváltozós módszerekkel

A DOTE III. sz. Belgyógyászati Klinikán 1984 és 1993 között gondozott 171 systemás sclerosisos beteg halálozási adatait dolgoztuk fel Kaplan-Meier görbék elemzése, valamint sokváltozós Cox-féle regressziós elemzés segítségével. A kumulatív 5 éves túlélés 82,9%, a 10 éves 70,4% volt (7. ábra). A diffúz cutan systemás sclerosisos betegek esetében 49,5% (33%), a limitált cutan systemás sclerosisos betegek esetében 93,6% (82%) volt az 5 és 10 éves túlélés. Kaplan-Meier görbék elemzésével kedvezőtlen prognosztikus tényezőnek bizonyult a kéz deformitás jelenléte, anaemia, gyorsult We érték, diffúz cutan systemás sclerosisos, valamint a belszervi érintettségek közül a cardialis, pericardialis, pulmonalis, vese érintettség és az idős korban történő betegség kezdet.

Sokváltozós Cox-féle regressziós elemzés segítségével a diffúz scleroderma, pericarditis, scleroderma renalis crisis, pangásos szívelégtelenség és anaemia kedvezőtlen prognosztikus tényezőnek bizonyultak. Az egyes klinikai paraméterek kórlefolyás során történő megjelenését is figyelembe véve a regressziós elemzésben, kedvezőtlen prognosztikus tényezőnek mutatkozott a későbbi életkor a betegség kezdetekor, a scleroderma renalis crisis, a bőr pigmentációs eltérések, a pangásos szívelégtelenség, az anaemia és a légzési elégtelenség megjelenése (3. táblázat, 8. ábra). A stepwise válogatással végezve a regresszió számítását a követés kezdetekor észlelt pangásos szívelégtelenség, scleroderma renalis crisis, diffúz

scleroderma, gyorsult We érték, pericarditis, nyelőcső strictura volt kedvezőtlen prognosztikai tényező (4.a. táblázat). A leginkább prediktív változók csoportját kiválasztva időfüggő változók felhasználásával a lépésenkénti beválogatás módszerével a pangásos szívelégtelenség, a légzési elégtelenség, a vese érintettség megjelenése, a diffúz scleroderma, az anaemia és a súlyos tüdőfolyamat megjelenése jelentett rossz prognosztikai tényezőt (4.b. táblázat) [45].

4.3. Gyulladásos, illetve fokozott fibrosist jelző markerek határa a túlélésre, 80 beteg túlélési adatainak elemzése alapján

A gyulladást, akut fázis reakciót jelző értékek közül a We, CRP érték; az immunrendszer aktivációját mutató laboratóriumi eltérések közül a serum solubilis Interleukin-2 receptornak és a solubilis CD30 szintnek; a fokozott fibrózist jelző emelkedett collagen C aminoterminalis peptid szintnek; az endothel sejt aktivációs markerének az angiotensin convertáz enzim szintnek a túlélésre gyakorolt hatását vizsgáltuk [188]. A POTE II. Belklinika Immunológiai Osztályán gondozott 80 systemás sclerososis beteg követéses adatait használtuk fel (5-6. táblázat). Az átlag 58,1 hónapos követési időtartam alatt 16 beteg halt meg. Egyváltozós elemzések segítségével a női nem, a limitált cutan systemás sclerososis kedvező prognosztikai jel volt (9. ábra). A belszervi érintettségeket tekintve a cardialis, renalis és a súlyos pulmonalis érintettség, valamint a pericarditis rossz prognosztikai tényező voltak (10. ábra). Az általunk vizsgált laboratóriumi aktivitási paraméterek közül az emelkedett CRP érték és az emelkedett collagen C aminoterminalis peptid szint rossz prognózist jelentettek (11. ábra). Sokváltozós Cox elemzés segítségével független prognosztikai faktorokat próbáltunk azonosítani, az emelkedett collagen C aminoterminalis peptid

érték és a diffúz cutan systemás sclerosis bizonyult független prognosztikai tényezőnek (7. táblázat) [188].

4.4. Speciális alcsoportok kialakítása Raynaud syndromában és systemás sclerosisban, ezek klinikai-epidemiológiai jellemzői

4.4.1. Systemás sclerosisban az időskori scleroderma, a vegyszer expositio, a diffúz cutan systemás sclerosis, mint speciális alcsoportok

A DOTE III. sz. Belgyógyászati Klinikán gondozott 114 systemás sclerosisos beteg 5,1±4,1 éves követése során nyert adatok feldolgozása során a 60 éves kor feletti betegség kezdet (9 beteg) esetében 7 betegnél szervi elégtelenséghez (cardialis, pulmonalis, renalis) vezető, gyorsan progrediáló systemás sclerosist észleltünk. Ezzel szemben a 60 év alatti betegség kezdet (105 beteg) esetében kevesebb volt a diffúz cutan systemás sclerosis, gyakoribb volt a teleangiectasia, a secundaer Sjögren syndroma, a myositis és az anamnesztikus vegyszer expozíció (12. ábra). Az idős korban kezdődő sclerodermás betegek közül a követés első két évében öt beteg halt meg, míg a többi 105 betegből 3 halt meg gyors progresszió következtében. A gyors progressziójú sclerodermás 21 beteg életkora a betegség kezdetekor szignifikánsan magasabb volt a lassú progressziójú sclerodermás betegeknél [189].

A DOTE III. sz. Belgyógyászati Klinikán gondozott 118 systemás sclerosisos beteg túlélési adatainak feldolgozása során az anamnesisben szereplő szerves oldószer expositio kedvező prognózist jelentett [164] (6. ábra).

Mind egyváltozós, mind sokváltozós módszerekkel a DOTE III. sz. Belgyógyászati Klinikán valamint a PTE AOK Immunológiai és Reumatológiai

Klinikán gondozott betegek adatainak elemzésével a diffúz cutan systemás sclerosisos betegek rosszabb túlélését észleltük a limitált cutan systemás sclerosisos betegekéhez képest [45; 164; 188].

4.4.2. A kapillármikroszkópos eltérések jelentősége primaer Raynaud jelenségben és a kötőszöveti betegségekben. Raynaud syndromás betegek klinikai jellemzői.

A PTE AOK Immunológiai és Reumatológiai Klinikán gondozott nagyszámú Raynaud syndromás valamint kötőszöveti betegségben szenvedő beteg kapillármikroszkópos vizsgálatát végeztük el [190]. 186 Raynaud syndromás, 65 nem differenciált collagenosisos, 47 SLE-s, 26 dermato/polymyositises, 7 primaer Sjögren syndromás és 102 systemás sclerosisos betegnél történt körömágy kapillármikroszkópos vizsgálatot. Raynaud syndromás betegeknél 24 esetben (12,9%) szintén észleltük ezt a kapilláris morfológiai eltérést manifeszt systemás autoimmun kórkép fennállása nélkül. Sclerodermás betegeinken a scleroderma kapilláris rajzolatra jellemző eltérést 16 diffúz sclerodermás beteg közül 14 (87,5%), 86 limitált cutan systemás sclerosisos beteg közül 54 (62,7%) esetben észleltük. Más kötőszöveti megbetegedéseket tekintve nem differenciált collagenosisban 9 (13,8%), SLE-s betegeinken 47 esetben (8,5%), dermato/polymyositises betegeinkben 7 esetben (26,9%) észleltük ezeket a kapillármikroszkópos eltéréseket, míg rheumatoid arthritisben és Sjögren syndromában nem volt jelen scleroderma kapilláris mintázat (13. ábra).

Raynaud syndromás betegeink közül 72 beteg primaer Raynaud syndromás volt. A 114 secundaer Raynaud syndromás betegünk közül 41 betegnek ANF pozitivitás (7 anti-centromer és 5 nucleolaris festődési mintázat), 4 esetben anti-DNS

autoantitest pozitivitás, 21 esetben scleroderma kapilláris rajzolat, 24 esetben kapilláris morfológiai eltérés fennállása, 8 esetben polyarthrititis, 6 esetben jelzett sclerodactylia, 7 esetben sicca syndroma, 2 esetben pulmonalis fibrosis valamint egy esetben súlyos polyneuropathia állt fenn.

5. Megbeszélés

5.1. Raynaud jelenség illetve systemás sclerosis epidemiológiai jellemzői

Hazánkban elsőként végeztünk Raynaud syndroma és systemás sclerosis prevalenciájának meghatározására irányuló klinikai epidemiológiai vizsgálatokat [187]. A magyar populáció mintegy egy ezrelékét tartalmazó, minden szempontból reprezentatív mintát vizsgáltunk. A nemzetközi irodalomban hasonló tanulmányok csak az utóbbi időben készültek [20;93-97], korábban ezekben a kórképekben a kórházi betegforgalommal kapcsolatos nyilvántartások és a halálozási statisztikai jegyzőkönyvek alapján történt prevalencia becslés [9;89;91]. Hasonló méretű populáció szintű vizsgálatok random válogatással történtek, ezzel szemben munkánkban demográfiai és szociológiai szempontból az egész ország lakosságát tekintve reprezentatív mintavételezésű populáció felmérése történt.

Maga a Raynaud jelenség az irodalomban tapasztaltakhoz hasonló gyakoriságú volt. A felmérés során klinikailag súlyosabbnak ítélt Raynaud jelenség aránya mintegy 15%-a az összes Raynaud syndromás betegnek. Az általunk kialakított klinikailag súlyos Raynaud syndroma alcsoportot jobban megvizsgálva, a csoporton belül találjuk a sclerodermás betegeket és a scleroderma csoportba tartozó eltérésekkel rendelkező secundaer Raynaud syndromás betegeket, míg az enyhe Raynaud jelenséggel rendelkezők között ezeknek a betegeknél az aránya igen csekély volt.

A Raynaud syndroma diagnózisának nehézségei abból adódnak, hogy a hidegre adott normális és kóros válaszok között a határ elmosódott, valamint azért, mert a klinikai vizsgálatok ideje alatt ez az állapot ritkán észlelhető. Ilyenkor csak a beteg elmondására hagyatkozhatunk. Jól reprodukálható módszer a vazospasztikus

jelenség kiváltására nincs. A diagnózishoz rendszerint elegendő a beteg elmondására hagyatkozni [3]. A Raynaud jelenség fennállása alatti színelváltozás tulajdonképpen a diagnózis megállapításának egyedüli objektív tünete, noha a megalapozott kórisméhez megállapodás szerint meghatározott számú jellemzőnek kell egyidejűleg jelen lennie. Az epidemiológiai tanulmányok többsége az ujjak hideg hatásra bekövetkező normális vagy pathológiás színelváltozásának elkülönítését a beteg elmondásaira alapozza [8]. A panaszra irányuló kérdések színskálákkal és fényképekkel kombinálva megfelelő szenzitivitást és specificitást nyújthatnak [8;9], habár más elgondolások szerint a diagnózis felállításához a módszer így sem elég szenzitív [10]. Az általunk készített tanulmányban a kérdések mellé nem alkalmaztunk színskálákat, ezért a pozitív esetek optimális kiszűrésére klinikai utánvizsgálat történt. Az utánvizsgálat során a panaszoknak a beteg által történő részletes leírása alapján állítottuk fel a Raynaud syndroma diagnózisát.

Ezt a módszert alkalmazva a klinikailag szignifikáns Raynaud jelenség prevalenciáját 87,7/10000-nek találtuk. A Raynaud jelenséggel asszociált tünetek, bőrfekélyek, a hideg által könnyen provokálható vazospasztikus tünetek kombinált előfordulása alapján a systemás sclerosis előfordulási gyakorisága pedig 9,1/10000-nek adódott. A Raynaud jelenség prevalenciájának meghatározását célzó felmérések eredményei meglehetősen nagy változatosságot mutatnak. Ennek hátterében több ok húzódik: a diagnózis felállításához használt kritérium-rendszerek nem egységesek, eltérőek a vizsgálati módszerek, különbözőek a mintavétel helyének földrajzi és klimatikus sajátosságai [9;20;87;89;91–95;99;191;192]. A mi értékelésünk alapja a kulcsfontosságú tulajdonságok, jellemzők egyidejű fennállása volt, nevezetesen a kézujjak fájdalma, színelváltozása, zsibbadása. Mivel a normális és a kóros színelváltozások elkülönítése nem egyértelmű, mi megköveteltük a másik

két tünet egyidejű fennállását is ahhoz, hogy kimondhassuk a klinikailag „súlyos Raynaud jelenség” kórisméjét.

Kórházi dokumentációkat, egészségügyi dolgozók feljegyzéseit alapul véve a prevalencia 0,11-1,38/10000-re becsülhető [193–197]. A populációs felmérésen alapuló prevalencia vizsgálatok kb. 3-8% prevalencia adatokat mutatnak [96; 198–201], de magasabb értékű 13-20%-os adatok is mutatják a klimatikus és még meg nem meghatározott tényezőnek a szerepét [97; 200; 202; 203]. Az általunk készített felmérésben a Raynaud syndroma prevalenciája a kérdőíves módszer alapján 87,7/10000. Ez a 6% körüli érték hasonló a miénkhez hasonló éghajlatú országokban végzett vizsgálatok eredményeivel.

Megpróbáltuk azokat a legsúlyosabb Raynaud syndromás eseteket azonosítani, feltételezve, hogy köztük találhatók valószínűleg azok a jelöltek, akiknél később systemás autoimmun kórkép fejlődhet ki. Ugyanakkor valamilyen módon korlátoznunk kellett a részletes klinikai utánvizsgálatra behívott egyének számát. Két kérdést, a korábbi sebek jelenlétét és a hideg által könnyen provokálható vasospasticus jelenséget alkalmaztuk azon egyének azonosítására akiknek klinikailag súlyosabb a Raynaud jelenségük. Ez alapján a „klinikailag súlyos” Raynaud syndroma prevalenciája legalább 87,6/10000 lakosnak adódott. Eredményeink alapján úgy tűnik, hogy egy átlagos populációnak legalább az 1%-a rendelkezhet olyan súlyos vasospasticus tünetekkel, melyek orvosi vizsgálatot érdemelnek. Ez hasonló egy nemrégben Angliában készült vizsgálatához, ahol 2%-os gyakoriságot mutattak ki [97].

A klinikailag súlyos Raynaud jelenséget mutató alcsoportban a secundaer Raynaud syndroma arányát magasabbnak találtuk, jelezve, hogy ezen kérdések felhasználása hasznos módszer lehet: a csoport 17,2%-a sclerodermás vagy

secundaer Raynaud syndromás volt, míg a klinikailag nem súlyos Raynaud syndromás csoportban a betegek 4,5%-ának volt secundaer Raynaud syndromája és nem volt köztük sclerodemás beteg (1. táblázat).

A Raynaud jelenség a systemás sclerosis egyik kulcs tünete [68], korábbi saját hazai munkáink azt mutatták, hogy sclerodermás betegek mintegy 95,3-96%-ban van jelen [164;204]. A Raynaud syndromára utaló panaszok és a bőrfekélyek vagy a vasospasticus panaszok mélyfagyasztó hűtőszekrény hatására történő könnyű provokálhatósága a systemás sclerosis prevalenciáját legalább 90,3/10000 lakos értékűnek mutatták.

A systemás sclerosis epidemiológiai vizsgálatában, az egészségügyi iratokon, okmányokon alapuló felmérések 4-280/1 milliós prevalenciát mutatnak [114;143;144;146;147;149;205;206]. Egy dél-carolinai populációs alapú tanulmányban [207] 11,2/10000 felnőtt (vagy 7,5/10000 a teljes populációban) prevalencia értéket kaptak. Az észlelt 221 hideg érzékenységről beszámoló egyén között 59 Raynaud jelenséget találtak, míg a hideg érzékenységet nem nyilatkozó 310 egyénből csak 3 Raynaud syndromás beteget találtak. A 62 Raynaud syndromás beteg közül 7 scleroderma csoportba tartozó beteg volt [207]. Egy másik nemrégii populációs alapú vizsgálatban Észtországban [208] a scleroderma prevalenciája 3,5/10000 lakos volt. Ez igen közel van a mi eredményünkhöz, annak ellenére, hogy mi csak a súlyos Raynaud syndromás betegeket próbáltuk kiválogatni. Igen nehéz pontosan meghatározni egy populációban a Raynaud syndroma gyakoriságát [10;203]. A kérdőíves felmérés, melyet magunk is alkalmaztunk, torzít a betegek kiválasztásakor. Azok a sclerodermás betegek, akiknek enyhe vasospasticus panaszuk van, nyilvánvalóan nem kerültek azonosításra a mi vizsgálatunkban. Az általunk vizsgált egyének életkora 14-65 év között volt, ebben a régióban a

népszámlálási adatok szerint a teljes populáció száma további 16,4% lakost jelentene, akik nem vettek részt a vizsgálatban és nyilvánvalóan módosítanák az eredményeket. Ezen tényezők ellenére úgy gondoljuk, hogy felmérésünk adatai a systemás sclerosis prevalenciáját tekintve használhatóak. A mi tanulmányunk adatai alapján a scleroderma előfordulási gyakorisága legkevesebb 9,1/10000 lakos. Ez jóval magasabb, mint azt az előző, más típusú felmérések alapján gondolták. A többi populációs alapú felmérésekhez hasonlóan [68;150] eredményeink is az egészségügyi ellátásban is regisztrált esetekhez képest viszonylag magas, a világszerte észlelt adatokhoz (3,5-11,2/10000) hasonló systemás sclerosis prevalencia értéket mutatnak.

5.2. A túlélést befolyásoló tényezők systemás sclerosisban

A túlélési adatok vizsgálata során megállapítható, hogy a kórlefolyást alapvetően meghatározó renalis, cardialis illetve pulmonalis manifesztáció gyakori systemás sclerosisban és ezen tünetek a betegek életkilátásait igen kedvezőtlenül befolyásolják [45; 106; 126; 131; 164–166].

A túlélési adatok diffúz cutan systemás sclerosis fennállása esetén lényegesen rosszabbak a limitált sclerodermás betegekéhez viszonyítva [45; 106; 164]. Az irodalmi adatok szerint a hasonló típusú feldolgozások gyakorlatilag minden vizsgálatban a bőrfolyamat kiterjedtsége, vagy a diffúz cutan systemás sclerosis hasonló rossz prognosztikai szerepét észlelték [105–108].

Munkacsoportunk írta le elsőként, hogy a bőr pigmentáció zavar jelenléte, illetve a kórlefolyás során történő megjelenése rossz prognosztikus faktornak számít a kórképben. Ennek az a jelentősége, hogy e tünet a kórlefolyás során már korán megjelenhet [45; 164], észlelése a beteg ellenőrzése során könnyű.

Megállapítottuk, hogy az időskori sclerodermás esetek igen rossz prognózisúak (8. ábra) [45; 189]. A hasonló vizsgálatokban más munkacsoportok is észlelték a magasabb életkorú betegek rosszabb prognózisú kórlefolyását [108; 108; 126; 159; 161; 165; 166; 209].

Csak néhány tanulmány észlelt a systemás sclerosisos betegek bizonyos alcsoportjaiban emelkedett CRP értéket [174; 183; 210], más szerzők nem észleltek ilyen eltérést [211]. Elsőként írtuk le, hogy systemás sclerosisban az emelkedett C reaktív protein szint és a collagen C aminoterminalis peptid szint emelkedése rossz prognosztikus faktornak számít [188]. Ez azt jelenti, hogy a betegség gyulladáshoz és collagen metabolizmus jellemző aktivitási paramétereit prognosztikus faktorként lehet használni, míg az általunk vizsgált többi aktivitás jelzésére használható immunológiai paraméter (sIL-2R, solubilis CD30, stb) nem mutatott összefüggést a betegség kimenetelével. Egy nemrégiben megjelent tanulmányban [173] a sCD30 magas szintjét találták sclerodermás betegek perifériás vérében és ez szignifikánsan korrelált a bőrpontszámmal és a gyorsult We értékkel. Ezzel az észleléssel ellentétesen, mi nem találtuk a solubilis CD30 szint emelkedésének a hatását a túlélésre. A különbség oka a sCD30 szint emelkedés eltérő definícióján és a betegeink hosszabb betegség fennállási idejével lehet kapcsolatos [188]. A földrajzi, környezeti és genetikai különbségek szintén hozzájárulhatnak ezen vizsgálatokban észlelt eltérésekhez [173].

Az egyváltozós Kaplan-Meier görbe számításokkal megerősítettük, hogy a férfi nem ($p < 0,005$), a diffúz scleroderma, a szervi manifesztációkat tekintve a pericarditis ($p < 0,02$), az emelkedett (> 20 mg/l) C reaktív protein szint ($p < 0,001$), az emelkedett PIIINP szint ($p < 0,001$) szintén a kórkép kedvezőtlen prognosztikai tényezője volt. Ellentétes módon a gyorsult We érték és az anaemia, az emelkedett sIL-2 receptor

és a CD30 szint nem befolyásolta a prognózist. Egy korábbi tanulmányban [212] az emelkedett sIL-2 szint magasabb volt diffúz sclerodermás betegekben a limitált sclerodermás betegekhez képest. Egy másik tanulmányban [162] a sIL-2 szint rossz prognosztikai marker volt. Munkánkban nem észleltük a sIL-2 szint lényeges prognosztikai szerepét.

A klinikai paramétereken kívül a gyorsult We érték, az immun aktivitás markerei, mint a sIL-2R és a sCD30 a betegség aktivitásának potenciális jelöltjei lehetnek [179], de saját munkánkban ezek a paraméterek nem befolyásolták a túlélést. A csökkent complement szintek is aktivitási markereknek tűnnek [185; 186], de mi magunk nem vizsgáltuk ezek szerepét.

Úgy találtuk, hogy a fokozott collagen metabolizmus a túlélést tekintve igen lényeges tényező (7. táblázat). A betegség aktivitásának egyik lehetséges jelöltje [186], ennél fogva befolyásolhatja a betegség kimenetelét. Főleg a bőr és a tüdő szöveteiben történik az extracellularis matrix komponenseinek (beleértve az I és III. típusú collagent,) fokozott szintézise és lerakódása. A bőrfolyamat kiterjedtsége és a pulmonalis érintettség erősen befolyásolja a systemás sclerosis kimenetelét [45; 106; 108; 126; 131; 162; 164–166]. Ebben a tekintetben a PIIINP szerepét igencsak tanulmányozzák sclerodermában. Leírták, hogy a PIIINP serum szintjének prediktív szerepe lehet sclerodermában [213]. A rövidebb betegség fennállási idejű sclerodermásokban a PIIINP szint magasabb, mint a hosszabb betegség fennállási idejű betegeké. A legmagasabb PIIINP serum koncentrációt annál a hét betegnél észlelték, akik két éven belül meghaltak jelezve, hogy a gyorsan progrediáló systemás sclerosisban a PIIINP szintnek prediktív szerepe lehet [213]. Szintén pozitív korrelációt írtak le a bőrpontszám és a PIIINP szint között [214; 215]. A PIIINP emelkedett szintje korrelál a bőrfolyamattal és a klinikai kórlefelgyarással

[210;214;215;215-218], különösen a gyors betegség progresszió esetében [215;217;219]. Egy másik tanulmányban az I típusú collagen keresztkötésű carboxyterminalis telopeptidjének az emelkedett serum szintjét találták sclerodermában [210;220;221]. Magasabb ICTP szintet figyeltek meg diffúz cutan systemás sclerosisban, mint limitált cutan systemás sclerosisban [210;220] és a magas serum ICTP korrelált az akut fázis fehérjékkel [220]. Ezzel ellentétben a serum PIIINP koncentráció nemcsak diffúz sclerodermában, de limitált sclerodermában is emelkedett volt [210]. Ezek az észlelések egybevágnak eredményeinkkel, melyben egyváltozós Kaplan-Meier elemzéssel mind a fokozott collagen metabolizmus, mind az akut fázis reakció társulhat a betegség súlyosságával és ennél fogva fontos prognosztikai tényező [210]. A kórlefolyás során a PIIINP szerum szint csökkenésének fontossága megkérdőjelezhető, mivel egy korábbi tanulmányban [222] alfa-interferon kezelés hatására meggyőző klinikai változás nélkül csökkent a PIIINP szintje.

A Cox modell többféle demográfiai és klinikai prognosztikai tényezőnek az elkülönített prognosztikai hatásának a vizsgálatát teszi lehetővé. A „stepwise” válogatás lehetővé teszi a legfontosabb prognosztikai tényezők kiválasztását a klinikai laboratóriumi adatok közül. Sokváltozós Cox modell segítségével vizsgálva rossz prognózis volt kimutatható pulmonalis [45;108] és cardialis [45;108;131;134;162;168] érintettség esetén. A bőrfolyamat kiterjedtsége [108], az idősebb életkor [134], a hypertonia [108] és a kóros vizelet üledék [162] szintén független prognosztikai tényezők voltak ezzel a módszerrel vizsgálva. A saját hasonló vizsgálataink alapján is a diffúz cutan systemás sclerosis jelenléte [45;168], a pericarditis és a gyorsult We érték [45] rossz prognosztikai tényezőnek számítottak. A lehetséges laboratóriumi aktivitási markereket tekintve a

független prognosztikai tényező a fokozott collagen metabolizmust jelző aminoterminalis III típusú procollagen peptide emelkedett szintje volt.

Stepwise válogatással a Cox modell segítségével a gyorsult We érték [165;166], az életkor, az anaemia, a törzs bőrének érintettsége [165], cardiopulmonalis abnormitások, kóros vizelet üledék bizonyultak kedvezőtlen prognosztikai tényezőknek [162;165]. Ezen kívül a proximális végtagizom gyengeség, egyes vérkép és vizelet kislabor eltérések, a csökkent arteriás PO₂, csökkent szénmonoxid diffúziós kapacitás, a bal kamrai megnagyobbodás, idős kor, azotaemia és a csökkent serum összfehérje szint szignifikánsan rossz hatással voltak a túlélésre [131]. Saját hasonló stepwise elemzésünkben a belszervi érintettségek közül a cardialis, renalis, pulmonalis érintettség, a diffúz cutan systemás sclerosis jelenléte, a pericarditis, a fokozott PIIINP szint kedvezőtlen prognosztikai tényező volt. A különböző feldolgozások eredményeinek összevetése arra utalhat, hogy a geográfia helyzet, az eltérő betegellátási lehetőségek, a kórkép kezelési szemléletének különböző szakaszai és más szervi érintettséggel rendelkező, eltérő betegség fennállási idejű betegek esetében a későn megkezdett adekvát kezelés, mind befolyásolhatják a prognosztikai faktorok azonosítását.

Korábbi tanulmányokban a gyorsult We értékkel rendelkező betegek kedvezőtlen prognózisúak voltak [45; 105; 126; 162; 165; 169], azt sugallva, hogy a gyulladáshoz kapcsolódó aktivitás befolyásolhatja a túlélést, míg más szerzők ezt nem erősítették meg [106]. Saját munkáinkban szintén észleltük a gyorsult We érték kedvezőtlen prognosztikai szerepét [45], míg hasonló, de másik vizsgálatunkban ezt nem találtuk [188]. Összehasonlítva betegeink demográfiai adatait a két egymástól független beteganyagban, a korábbi adatainkhoz képest a követés kezdetén magasabb életkort és rövidebb betegség fennállási időt találtunk és a két feldolgozott

beteganyag gyűjtése más időszakban történt (1982-1993 és 1997-2003), az ország más régiójában. A hosszabb ideje fennálló betegség esetén és a perzisztálóan emelkedett We értékkel rendelkező betegeknel bizonyos mértékben kedvezőtlen a prognózis, bár más magyarázatot, beleértve a földrajzi, környezeti eltérő hatásokat sem lehet kizárni.

5.3. A kapillármikroszkópia jelentősége primaer Raynaud syndromában és a kötőszöveti betegségekben

A Raynaud syndromán belül új alcsoportokat definiáltunk, melyek eltérő szempont szerinti követést igényelnek a gondozás során, további terveink között szerepel ezen betegek utánvizsgálata és a kialakított alcsoportok prognosztikai értékelése.

A kapillármikroszkópos vizsgálataink eredményei az irodalmi adatokkal egyezően azt mutatták, hogy a sclerodermára jellemző mintázat egyértelműen SSc-ban volt a leggyakoribb. A klinikailag csak Raynaud syndromát mutató beteg esetében illetve dermatopolymyositisben is nagyon jó diagnosztikus értéke van a vizsgálatnak. A gondozás során a primaer Raynaud syndromás betegekkel azonos tünetekkel rendelkező secundaer Raynaud syndromás betegek jobban azonosíthatók ezzel a módszerrel, ezek a betegek a gondozás során nagyobb figyelmet igényelnek [190].

A primaer Raynaud syndromás betegek közül figyelemre méltó számban alakul ki a kórlefolyás során kötőszöveti megbetegedés, többnyire a scleroderma csoport kórképe. A scleroderma kapilláris mintázat jelenlétének szignifikáns prognosztikai szerepe van a scleroderma csoport kórképeinek kialakulásában [41;69;100;223;224]. A saját adatainkban, ahol klinikai és laboratóriumi eltérésekkel nem rendelkező véletlenszerűen kiválasztott primaer Raynaud syndromás

betegeket vizsgáltunk, mintegy 10 %-ban scleroderma kapilláris mintázatot észleltünk (13. ábra). Az a tény, hogy klinikánk harmadlagos referencia központ, valószínűleg hozzájárul ehhez a magas arányhoz. A körömágy kapilláris mikroszkópia egy egyszerű és nem invazív szűrő vizsgálat a Raynaud syndroma etiológiai diagnózisában, tágulattal járó kapilláris pusztulás jellemző. A nagy megnyúlt kapilláris hurkok, óriáskapillárisok megléte igen jellegzetes eltérés a kötőszöveti megbetegedésekben, különösen a systemás sclerosisban. A neokapillárisok hálószerű, faág szerűen elágazódó kapillárisok, igen gyakran dermalis vasculitisekben vannak jelen (SLE, rheumatoid arthritis, paraneoplasias Raynaud syndroma), amíg számos abnormis kapilláris hurok és haemorrhagia látható, a primær Raynaud syndroma diagnózisa igen valószínűtlen és a beteg részletesebb átvizsgálása szükséges. A szokványos kapilláris hurkok jellemzőek a primær Raynaud syndromára, ezen beteg esetében kevésbé részletes vizsgálatok is elegendők a secundaer Raynaud syndroma kizárása érdekében [225].

A nem differenciált collagenosis kifejezést azon systemás autoimmun betegek csoportjának a leírására használják, akiknél ahol nem állnak fenn egy jól definiált autoimmun kórkép kritériumai [226–229]. Bár a nem differenciált collagenosisos betegek nem rendelkeznek az autoimmun betegek általánosan elfogadott diagnosztikus kritériumaival, néhány betegnél később kötőszöveti betegség fejlődhet ki [100;162;230–233] leginkább systemás sclerosis [162;233–235], systemás lupus erythematosus [229;230;233;236], rheumatoid arthritis [237] vagy Sjögren syndroma [232;236], bár a betegek többsége tartósan stabil klinikai – laboratóriumi állapotban marad követésük során [229;232;233;236;238]. Egy vizsgálatban a nem differenciált collagenosisos betegeknél 23%-ban alakult ki systemás sclerosis [235]. Hasonló arányban észleltünk saját anyagunkban a scleroderma kapilláris

mintázat jelenlétét (65 közül 9 esetben, 13,8%) jelezve azt, hogy a kapillármikroszkópia hasznos eszköz a nem differenciált collagnosisos betegek vizsgálatában azon betegek kiszűrésére akik a scleroderma kialakulásának lehetséges jelöltjei.

A kóros kapilláris morfológiai jellemzők (jelentősen kitágult hurkok és avascularis területek), melyeket főleg systemás sclerosisban figyeltek meg azelőtt, szintén megtalálhatók dermato/polymyositises betegekben is [66;71;239]. Saját eredményünk ezt megerősítette. Huszonhét myositises betegünk közül 7 esetben (26%) észleltük ezeket a kapillármikroszkópos eltéréseket.

SLE-ben megnagyobbodott kapillárisok [75] észlelhetők és kapilláris hiány is előfordulhat, ez utóbbi jelezheti a pulmonalis kapillárisok károsodását is [240]. SLE-s betegek kapilláris szám csökkenése esetén szintén sclerodermára jellemző tüneteket mutathatnak, úgymint Raynaud jelenség és interstitialis tüdőbetegség [241]. Typusos scleroderma kapilláris mintázat ritkán fordul elő. Saját anyagunkban szintén találtunk néhány esetet scleroderma kapilláris mintázattal (13. ábra). A mi beteganyagunkban az SLE-s betegeknél magas anti-U1 RNP titert nem észleltünk (azaz nem teljesítik a kevert kötőszöveti megbetegedés kritériumát), ezen betegek valamilyen átfedő kórképet képviselhetnek a scleroderma csoport kórképei felé, valamint a kevert kötőszöveti megbetegedés felé. A kevert kötőszöveti megbetegedésre jellemző az SLE-re, myositisre és sclerodermára jellemző tünetek együttes jelenléte, a magas titerű U1-RNP antitest megléte és a scleroderma kapilláris mintázat szintén jelen lehet [71].

Rheumatoid arthritisben a scleroderma kapilláris mintázat meglétét nem észlelték [75;242]. Hasonlóan a korábbi eredményekhez, mi sem találtuk a rheumatoid arthritises betegeinkben ennek a kapilláris mintázatnak a jelenlétét.

Systemás sclerosisos betegekben igen nagy diagnosztikus értéke lehet a kapillármikroszkópos vizsgálatnak [243], a scleroderma kapilláris mintázat különösen a Raynaud jelenséggel rendelkező vagy az anti-centromer antitest pozitív betegekben lehet jelen [77]. A mi systemás sclerosisos betegeinkben ezt az összefüggést nem észleltük [190].

6. Új eredmények

1. Elsőként írtuk le populációs alapú felmérésben a Raynaud syndroma, a SSc hazai prevalenciáját [187].

2. Elsőként elemeztük a systemás sclerosis hazai prognózisát. Elsőként használtunk a feldolgozásban sokváltozós elemzési módszert [45], a Cox modell segítségével, valamint ennek stepwise válogatásos változatát. Az irodalomban nincs publikálásunk óta sem a betegek rendszeres gondos ellenőrzését igénylő, időfüggő változókat felhasználó elemzés. Kimutattuk, hogy a belszervi érintettség (cardialis renalis, pulmonalis érintettség, pericarditis), gyorsult We érték, valamint az aminoterminalis III típusú procollagen peptid emelkedett szintje rossz prognosztikai tényező [45; 188].

3. Az egyes tüneteknek a kórlefolyás során történő megjelenését is figyelembe véve a pigmentációs abnormitások megjelenése vagy az anaemia szintén értékes klinikai jel a rossz prognózisú betegek kiválasztásában [45].

4. A C reaktív protein és az aminoterminalis III típusú procollagen peptid a systemás sclerosis aktivitási markereinek tekinthetők [188].

5. Az idős korban kezdődő systemás sclerosis rosszabb prognózist jelent [189], a szerves oldószer expositió jelenléte kedvezőbb prognózissal jár [164].

6. Az irodalomban sem előforduló nagy számú Raynaud syndromás és systemás autoimmun betegen végeztünk kapillármikroszkópos vizsgálatot. A scleroderma kapilláris mintázat jelentős a Raynaud syndromás és scleroderma csoport kórképeinek illetve az ezzel átfedő kórképek klinikai diagnosztikájában [190].

7. Összefoglalás

Munkánk fő célja a Raynaud syndroma és a systemás sclerosis klinikai epidemiológiai adatainak leírása volt, különösen a systemás sclerosisos betegek túlélését befolyásoló prognosztikai tényezők meghatározása volt.

Munkánk során meghatároztuk a dél-dunántúli populációban a Raynaud syndroma és a systemás sclerosis becsült prevalenciáját. A Raynaud syndroma prevalenciája 578,9/10000 lakos, a klinikailag "súlyos" Raynaud syndroma prevalenciája 87,7/10000 lakos volt. A systemás sclerosis prevalenciája vizsgálatunkban 9,1/10000 lakosnak bizonyult, mely hasonló volt a világ más részein végzett hasonló típusú prevalencia becslés eredményeihez [187].

A systemás sclerosisos betegek túlélését meghatározó klinikai és laboratóriumi tényezőket nagyszámú beteg követéses adatainak feldolgozásával határoztuk meg. A belszervi érintettségen (cardialis renalis, pulmonalis) kívül rossz prognosztikai tényezőnek számított a diffúz cutan systemás sclerosis jelenléte, a pericarditis, az anaemia. A laboratóriumi lehetséges aktivitási markereket tekintve a független prognosztikai tényező a fokozott collagen metabolizmust jelző aminoterminalis III. típusú procollagen peptid emelkedett szintje volt. A kórlefolyás során megjelenő tüneteket is beépítve az elemzésbe, a pigmentációs abnormitások megjelenése vagy az anaemia szintén értékes klinikai jel a rossz prognózisú betegek kiválasztásában [45].

Megállapítottuk, hogy az idősebb korban kezdődő systemás sclerosis más kórlefolyású alcsoportot képvisel [189], valamint az anamnézisben szereplő szerves oldószer expositio jobb prognózist jelent [164].

Hazánkban elsőként végeztünk nagyszámú kapillármikroszkópos vizsgálatot Raynaud syndromás és systemás autoimmun betegeken. A systemás sclerosisban jellemző scleroderma kapilláris mintázat jelenlétét az irodalmi adatokkal azonos arányban találtuk saját sclerodermás betegeinken [190]. Ezen kívül az irodalmi adatokhoz hasonló arányban találtuk dermato/polymyositises betegeinken is. Ugyanakkor SLE-s betegeken is észleltük ezt az eltérést, feltehetően a scleroderma csoport irányában átfedő kórképet képviselő betegeknél.

Raynaud syndromás betegeink vizsgálata során a mintegy 10%-ban észlelt scleroderma kapilláris mintázat azokat a betegeinket reprezentálja, akiknél a követés során a scleroderma csoport kórképeinek kialakulása lehetséges, ezek a leginkább systemás autoimmun beteg "jelöltek", ahol részletesebb klinikai átvizsgálás szükséges [190].

8. Köszönetnyilvánítás

Köszönetet szeretnék mondani Dr. Czirják László Professzor Úrnak, aki témavezetőként önálló téma és kutatás lehetőségét adta számomra. Munkámat a kezdetektől mindvégig segítően irányította, támogatta.

Köszönet illeti mindazon kollégáimat, munkatársaimat, akik munkájukkal, tanácsaikkal nagymértékben hozzájárultak eredményeim megszületéséhez, ezen értekezés létrejöttéhez.

Köszönettel tartozom korábbi és jelenlegi közvetlen munkatársaimnak, akik klinikai munkám során munkájukkal és javaslataikkal kutatásaimat támogatták, azt lehetővé tették: Dr. Sütő Gábornak, Dr. Varjú Cecéliának, Dr. Kiss Csaba Györgynek, Dr. Lövei Csillának, Dr. Tóvári Eszternek, Dr. Kumánovics Gábornak és Dr. Komócsi Andrásnak. Segítségükkel jött létre munkám klinikai vonatkozású része.

Ugyancsak jelentős segítséget kaptam a Soros Alapítvány támogatásával Emmanuel Lesaffre Professzor Úrtól (Katolikus Egyetem Epidemiológiai Tanszék, Leuven, Belgium), akinek vezetésével a biometriai módszerek elméleti alapjainak és számítógépes programozási alkalmazásának ismeretét elmélyíthettem.

Külön köszönettel tartozom intézetünk laboratóriumi dolgozóinak, Zentai Jánosnének és Farkas Ibolyának, hogy munkámban segítettek.

9. Rövidítések

ACA – anticentromer antitest

ACE – angiotensin convertáz enzim

ANA – anti-nukleáris antitest

APL – antiphospholipid

CK – kreatinin kináz

CRP – C-reaktív protein

dcSSc – diffúz cutan systemás sclerosis

DLco – szénmonoxid diffúziós kapacitás

DM-PM – dermato-polymyositis

DTPA – a tüdő diethylén-triamin-pentacetát clearance

FVC – forszírozott vital kapacitás

ICTP – I típusú collagen keresztkötésű carboxyterminalis telopeptidje

lcSSc – limitált cutan systemás sclerosis

LDH – laktát dehydrogenáz

MCTD – kevert kötőszöveti megbetegedés

NDC – nem differenciált collagenosis

PIIINP – III típusú kollagén aminoterminalis propeptid

PGE1 – prostaglandin E1

PM/DM – polymyositis/dermatomyositis

SLE – systemás lupus erythematosus

SSc – systemás sclerosis

vWVllag – von Willebrand factor-VIII faktor antigén

10. Hivatkozások

- (1) Raynaud M. De l'asphyxie locale et de la gangrene symetrique des extremités. *Phlebologie* 1907; 48:92.
- (2) Allen EV, Brown GE. Raynaud's disease: a critical review of minimal requisites for diagnosis. *Am J Med Sci* 1932; 183:187-200.
- (3) LeRoy EC, Medsger TA, Jr. Raynaud's phenomenon: a proposal for classification. *Clin Exp Rheumatol* 1992; 10(5):485-488.
- (4) Lazaro MA, Maldonado Cocco JA, Catoggio LJ, Babini SM, Messina OD, Garcia Morteo O. Clinical and serologic characteristics of patients with overlap syndrome: is mixed connective tissue disease a distinct clinical entity? *Medicine Baltimore* 1989; 68(1):58-65.
- (5) Naidu S, Baskerville PA, Goss DE, Roberts VC. Raynaud's phenomenon and cold stress testing: a new approach. *Eur J Vasc Surg* 1994; 8(5):567-573.
- (6) Frans A, Lampert E, Kallay O, Nejadnik B, Veriter C, Arbogast R et al. Effect of cold pressor test on single-breath DLCO in normal subjects. *J Appl Physiol* 1994; 76(2):750-755.
- (7) Wigley FM, Flavahan NA. Raynaud's phenomenon. *Rheum Dis Clin North Am* 1996; 22(4):765-781.
- (8) Maricq HR, Weinrich MC. Diagnosis of Raynaud's phenomenon assisted by color charts. *J Rheumatol* 1988; 15(3):454-459.
- (9) O'Keeffe ST, Tsapatsaris NP, Beetham WP, Jr. Color chart assisted diagnosis of Raynaud's phenomenon in an unselected hospital employee population. *J Rheumatol* 1992; 19(9):1415-1417.
- (10) Brennan P, Silman A, Black C, Bernstein R, Coppock J, Maddison P et al. Validity and reliability of three methods used in the diagnosis of Raynaud's phenomenon. The UK Scleroderma Study Group. *Br J Rheumatol* 1993; 32(5):357-361.
- (11) Nielsen SL. Raynaud phenomena and finger systolic pressure during cooling. *Scand J Clin Lab Invest* 1978; 38(8):765-770.
- (12) Olsen N. Diagnostic tests in Raynaud's phenomena in workers exposed to vibration: a comparative study. *Br J Ind Med* 1988; 45(6):426-430.
- (13) Leppert J. Limitation of finger systolic pressure measurement as a diagnostic test for primary Raynaud's phenomenon in a female population. *Clin Physiol* 1989; 9(5):457-465.

- (14) Maricq HR, Diat F, Weinrich MC, Maricq JG. Digital pressure responses to cooling in patients with suspected early vs definite scleroderma (systemic sclerosis) vs primary Raynaud's phenomenon. *J Rheumatol* 1994; 21(8):1472-1476.
- (15) Maricq HR, Weinrich MC, Valter I, Palesch YY, Maricq JG. Digital vascular responses to cooling in subjects with cold sensitivity, primary Raynaud's phenomenon, or scleroderma spectrum disorders [see comments]. *J Rheumatol* 1996; 23(12):2068-2078.
- (16) Maricq HR, Valter I, Maricq JG. An objective method to estimate the severity of Raynaud phenomenon: digital blood pressure response to cooling. *Vasc Med* 1998; 3(2):109-113.
- (17) Bartelink ML, Wollersheim H, Leesmans E, de Boo T, Thien T. A standardized finger cooling test for Raynaud's phenomenon: diagnostic value and sex differences. *Eur Heart J* 1993; 14(5):614-622.
- (18) Belch JJ, Land D, Park RH, McKillop JH, MacKenzie JF. Decreased oesophageal blood flow in patients with Raynaud's phenomenon. *Br J Rheumatol* 1988; 27(6):426-430.
- (19) Barr WG, Fahey PJ. Reduction of pulmonary capillary blood volume following cold exposure in patients with Raynaud's phenomenon. *Chest* 1988; 94(6):1195-1199.
- (20) Maricq HR, Weinrich MC, Keil JE, LeRoy EC. Prevalence of Raynaud phenomenon in the general population. A preliminary study by questionnaire. *J Chronic Dis* 1986; 39(6):423-427.
- (21) Coffman JD. Raynaud's phenomenon. An update. *Hypertension* 1991; 17(5):593-602.
- (22) Belch JJ. The phenomenon, syndrome and disease of Maurice Raynaud [see comments]. *Br J Rheumatol* 1990; 29(3):162-165.
- (23) Scleroderma. In: Ruddy S, Harris ED, Sledge CB, editors. *Kelly's textbook of rheumatology*. W.B. Saunders Company, 2000: 1218.
- (24) Lally EV. Raynaud's phenomenon. *Curr Opin Rheumatol* 1992; 4(6):825-836.
- (25) Flavahan NA, Cooke JP, Shepherd JT, Vanhoutte PM. Human postjunctional alpha 1 and alpha 2 adrenoceptors: Differential distribution in limb arteries. *J Pharmacol Exp Ther* 1987; 241(2):361-365.
- (26) Coffman JD, Cohen RA. Role of alpha-adrenoceptor subtypes mediating sympathetic vasoconstriction in human digits. *Eur J Clin Invest* 1988; 18(3):309-313.

- (27) Ekenvall L, Lindblad LE, Norbreck O, Ezzell BM. Alpha-adrenoceptors and cold-induced vasoconstriction in human finger skin. *Am J Physiol* 1988; 255:H1000-1003.
- (28) Coffman JD, Cohen RA. Alpha-2-adrenergic and 5-HT₂ receptor hypersensitivity in Raynaud's disease. *J Vasc Med Biol* 1990; 2:100-105.
- (29) Freedman RR, Baer RP, Mayes MD. Blockade of vasospastic attacks by alpha 2-adrenergic but not alpha 1- adrenergic antagonists in idiopathic Raynaud's disease. *Circulation* 1995; 92(6):1448-1451.
- (30) Freedman RR, Moten M, Migaly P, Mayes M. Cold-induced potentiation of alpha 2-adrenergic vasoconstriction in primary Raynaud's disease. *Arthritis Rheum* 1993; 36(5):685-690.
- (31) Zamora MR, O'Brien RF, Rutherford RB, Weil JV. Serum endothelin-1 concentrations and cold provocation in primary Raynaud's phenomenon [see comments]. *Lancet* 1990; 336(8724):1144-1147.
- (32) Bottomley W, Goodfield M. A pathogenic role for endothelin in Raynaud's phenomenon? *Acta Derm Venereol* 1994; 74(6):433-434.
- (33) Bunker CB, Terenghi G, Springall DR, Polak JM, Dowd PM. Deficiency of calcitonin gene-related peptide in Raynaud's phenomenon. *Lancet* 1990; 336(8730):1530-1533.
- (34) Flavahan NA, Vanhoutte PM. Endothelial cell signaling and endothelial dysfunction. *Am J Hypertens* 1995; 8 (Suppl):28-41.
- (35) Ansell BM. Juvenile rheumatoid arthritis, juvenile chronic arthritis, and juvenile spondyloarthropathies. *Curr Opin Rheumatol* 1992; 4(5):706-712.
- (36) Celoria GC. Raynaud's disease and pulmonary hypertension. *Circulation* 1960; 22:1055-1059.
- (37) Ekenvall L, Lindblad LE, Carlsson A, Ezzell BM. Afferent and efferent nerve injury in vibration white fingers. *J Auton Nerv Syst* 1988; 24(3):261-266.
- (38) Hansen SW, Olsen N. Raynaud's phenomenon in patients treated with cisplatin, vinblastine, and bleomycin for germ cell cancer: measurement of vasoconstrictor response to cold. *J Clin Oncol* 1989; 7(7):940-942.
- (39) Asano Y, Ihn H, Shikada J, Kadono T, Kikuchi K, Tamaki K. A case of peplomycin-induced scleroderma. *Br.J.Dermatol.* 150, 1213-1214. 2004.
- (40) Ellman MH, Pachman LM, Medof ME. Raynaud's phenomenon in initially seronegative connective tissue disease. *J Rheumatol* 1981; 8:632-635.
- (41) FitzGerald O, Hess EV, O'Connor GT, Spencer Green G. Prospective study of the evolution of Raynaud's phenomenon. *Am J Med* 1988; 84(4):718-726.

- (42) Gerbracht DD, Steen VD, Ziegler GL, Medsger TA, Jr., Rodnan GP. Evolution of primary Raynaud's phenomenon (Raynaud's disease) to connective tissue disease. *Arthritis Rheum* 1985; 28(1):87-92.
- (43) Kabasakal Y, Elvins DM, Ring EF, McHugh NJ. Quantitative nailfold capillaroscopy findings in a population with connective tissue disease and in normal healthy controls. *Ann Rheum Dis* 1996; 55(8):507-512.
- (44) Czirják L, Nagy Z, Szegedi G. 146 systemás sclerosisos beteg belsőszervi tüneteinek elemzése. *Magyar Reumatológia* 1994; 35:81-85.
- (45) Nagy Z, Czirjak L. Predictors of survival in 171 patients with systemic sclerosis (scleroderma). *Clin Rheumatol* 1997; 16(5):454-460.
- (46) Czirjak L, Bokk A, Csontos G, Lorincz G, Szegedi G. Clinical findings in 61 patients with progressive systemic sclerosis. *Acta Derm Venereol* 1989; 69(6):533-536.
- (47) Della Rossa A, Valentini G, Bombardieri S, Bencivelli W, Silman AJ, D'Angelo S et al. European multicentre study to define disease activity criteria for systemic sclerosis. I. Clinical and epidemiological features of 290 patients from 19 centres. *Ann Rheum Dis* 2001 Jun;60(6):585-91 2001; 60(6):585-91.
- (48) Al-Adhath RN, Al-Sayed TA. Clinical features of systemic sclerosis. *Saudi Med J* 2001 Apr;22(4):333-6 2001; 22(4):333-6.
- (49) Piette JC. 1996 diagnostic and classification criteria for the antiphospholipid/cofactors syndrome: a "mission impossible"? *Lupus* 1996; 5(5):354-363.
- (50) Alarcon-Segovia D, Perez-Vazquez ME, Villa AR, Drenkard C, Cabiedes J. Preliminary classification criteria for the antiphospholipid syndrome within systemic lupus erythematosus. *Semin Arthritis Rheum* 1992; 21(5):275-286.
- (51) Alarcon Segovia D. Clinical manifestations of the antiphospholipid syndrome. *J Rheumatol* 1992; 19(11):1778-1781.
- (52) Cervera R, Khamashta MA, Font J, Sebastiani GD, Gil A, Lavilla P et al. Morbidity and mortality in systemic lupus erythematosus during a 5-year period. A multicenter prospective study of 1,000 patients. *European Working Party on Systemic Lupus Erythematosus. Medicine (Baltimore)* 1999; 78(3):167-175.
- (53) Cervera A, Khamashta M, Font J, Sebastiani GD, Gil A, Lavilla P et al. Morbidity and mortality in systemic lupus erythematosus during a 10-year period. A comparison of early and late manifestations in a cohort of 1000 patients. *Medicine* 82, 299-308. 2003.
- (54) Ansari A, Larson PH, Bates HD. Vascular manifestations of systemic lupus erythematosus. *Angiology* 1986; 37(6):423-432.

- (55) Medsger TA, Jr., Oddis CV. Classification and diagnostic criteria for polymyositis and dermatomyositis [editorial; comment]. *J Rheumatol* 1995; 22(4):581-585.
- (56) Holden DJ, Brownell AK, Fritzler MJ. Clinical and serologic features of patients with polymyositis or dermatomyositis. *Can Med Assoc J* 1985; 132(6):649-653.
- (57) Tóvári E, Nagy Z, Zibotics H, Zoltán I, Pfund Z, Gaál J et al. Szervi manifesztációk vizsgálata szisztémás autoimmun kórképekben. *Magyar Belorvosi Archivum* 1998; 51:55-60.
- (58) Dankó K, Czirják L, Dévényi K, Kovács I, Szegedi Gy. Anti-szintetáz szindróma. *Magyar Belorvosi Archivum* 4, 255-259. 1998.
- (59) Kraus A, Caballero Uribe C, Jakez J, Villa AR, Alarcon Segovia D. Raynaud's phenomenon in primary Sjogren's syndrome. Association with other extraglandular manifestations. *J Rheumatol* 1992; 19(10):1572-1574.
- (60) Skopouli FN, Talal A, Galanopoulou V, Tsampoulas CG, Drosos AA, Moutsopoulos HM. Raynaud's phenomenon in primary Sjogren's syndrome. *J Rheumatol* 1990; 17(5):618-620.
- (61) Carroll GJ, Withers K, Bayliss CE. The prevalence of Raynaud's syndrome in rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis* 1981; 40:567-570.
- (62) Maricq HR. Technical report "wide-field" photography of nailfold capillary bed and a scale of plexus visualisation scores. *Microvasc Res* 1970; 2(335):340.
- (63) Bollinger A, Fagrell B. *Clinical Capillaroscopy. A Guide to Its Use in Clinical Practice*. Hogrefe & Huber Publishers, 1990.
- (64) Anders HJ, Sigl T, Schattenkirchner M. Differentiation between primary and secondary Raynaud's phenomenon: a prospective study comparing nailfold capillaroscopy using an ophthalmoscope or stereomicroscope. *Ann Rheum Dis* 2001; 60:407-409.
- (65) Statham BN, Rowell NR. Quantification of the nail fold capillary abnormalities in systemic sclerosis and Raynaud's syndrome. *Acta Derm Venereol* 1986; 66(2):139-143.
- (66) Maricq HR, Spencer Green G, LeRoy EC. Skin capillary abnormalities as indicators of organ involvement in scleroderma (systemic sclerosis), Raynaud's syndrome and dermatomyositis. *Am J Med* 1976; 61:862-870.
- (67) Maricq HR. Wide-field capillary microscopy. *Arthritis Rheum* 1981; 24:1159-1165.
- (68) Maricq HR, Weinrich MC, Keil JE, Smith EA, Harper FE, Nussbaum AI et al. Prevalence of scleroderma spectrum disorders in the general population of South Carolina. *Arthritis Rheum* 1989; 32(8):998-1006.

- (69) Maricq HR, Harper FE, Khan MM, Tan EM, LeRoy EC. Microvascular abnormalities as possible predictors of disease subsets in Raynaud phenomenon and early connective tissue disease. *Clin Exp Rheumatol* 1983; 1(3):195-205.
- (70) Chen ZY, Silver RM, Ainsworth SK, Dobson RL, Rust P, Maricq HR. Association between fluorescent antinuclear antibodies, capillary patterns, and clinical features in scleroderma spectrum disorders. *Am J Med* 1984; 77(5):812-822.
- (71) Blockmans D, Beyens G, Verhaeghe R. Predictive value of nailfold capillaroscopy in the diagnosis of connective tissue diseases. *Clin Rheumatol* 1996; 15(2):148-153.
- (72) Anders HJ, Haedecke C, Sigl T, Kruger K. Avascular areas on nailfold capillary microscopy of patients with Wegener's granulomatosis. *Clin Rheumatol* 2000;19(2):86-8 2002; 19(2):86-8.
- (73) Redisch W, Messina EJ, Hughes G, McEwen C. Capillaroscopic observations in rheumatic diseases. *Ann Rheum Dis* 1970; 29(3):244-253.
- (74) Maricq HR, LeRoy EC, D'Angelo WA, Medsger TAJ, Rodnan GP, Sharp GC et al. Diagnostic potential of in vivo capillary microscopy in scleroderma and related disorders. *Arthritis Rheum* 1980; 23:183-189.
- (75) Lee P, Leung FY, Alderdice C, Armstrong SK. Nailfold capillary microscopy in the connective tissue diseases: a semiquantitative assessment. *J Rheumatol* 1983; 10(6):930-938.
- (76) Granier F, Vayssairat M, Priollet P, Housset E. Nailfold capillary microscopy in mixed connective tissue disease. Comparison with systemic sclerosis and systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheum* 1986; 29(2):189-195.
- (77) Tektonidou M, Kaskani E, Skopouli FN, Moutsopoulos HM. Microvascular abnormalities in Sjogren's syndrome: nailfold capillaroscopy. *Rheumatology (Oxford)* 1999; 38(9):826-830.
- (78) Cervini C, Grassi W. Raynaud phenomenon. *Rheum in Europe* 1996; 25(3):111-113.
- (79) LeRoy EC, Medsger TA, Jr. Criteria for the classification of early systemic sclerosis. *J Rheumatol* 2001 Jul;28(7):1573-6 2001; 28(7):1573-6.
- (80) Maricq HR, Weinberger AB, LeRoy EC. Early detection of scleroderma-spectrum disorders by in vivo capillary microscopy: a prospective study of patients with Raynaud's phenomenon. *J Rheumatol* 1982; 9:289-291.
- (81) Czirják L, Tamási L, Bodolay E, Frenzl Gy, Szegedi Gy. Antinukleáris antitestek a diagnosztikában. *Orvostudium* 1987; 62:242-256.

- (82) Czirják L, Schlammadinger J, Tamási L, Sonkoly I, Bodolay E, Szegedi Gy. Antinukleáris antitestek szisztémás autoimmun kórképekben. Magyar Belorvosi Archivum 1986; 39:299-303.
- (83) Hodinka L, Meretey K, Jancso A, Falus A, Korda J, Bozsoky S. Antibodies to native DNA in connective tissue disease. A comparison of radioimmunoassay, counterimmuno-electrophoresis and indirect immunofluorescence on Crithidia luciliae substrate. Arch Immunol Ther Exp (Warsz) 1979; 27:641-646.
- (84) LeRoy EC, Black C, Fleischmajer R, Jablonska S, Krieg T, Medsger TA, Jr. et al. Scleroderma (systemic sclerosis): classification, subsets and pathogenesis. J Rheumatol 1988; 15(2):202-205.
- (85) Bohan A, Peter JB. Polymyositis and dermatomyositis (second of two parts). N Engl J Med 1975 Feb 20 1999; 292:403-407.
- (86) Bohan A, Peter JB. Polymyositis and dermatomyositis (first of two parts). N Engl J Med 1975 Feb 13 1999; 292:344-7XX.
- (87) Bartelink ML, Wollersheim H, van de Lisdonk E, Spruijt R, van Weel C. Prevalence of Raynaud's phenomenon. Neth J Med 1992; 41(3-4):149-152.
- (88) Silman A, Holligan S, Brennan P, Maddison P. Prevalence of symptoms of Raynaud's phenomenon in general practice. BMJ 1990; 301(6752):590-592.
- (89) Leppert J, Aberg H, Ringqvist I, Sorensson S. Raynaud's phenomenon in a female population: prevalence and association with other conditions. Angiology 1987; 38(12):871-877.
- (90) Inaba R, Maeda M, Fujita S, Kashiki N, Komura Y, Nagata C et al. Prevalence of Raynaud's phenomenon and specific clinical signs related to progressive systemic sclerosis in the general population of Japan. Int J Dermatol 1993; 32(9):652-655.
- (91) Olsen N, Nielsen SL. Prevalence of primary Raynaud phenomena in young females. Scand J Clin Lab Invest 1978; 37:761-764.
- (92) Heslop J, Coggon D, Acheson ED. The prevalence of intermittent digital ischaemia (Raynaud's phenomenon) in a general practice. J R Coll Gen Pract 1983; 33(247):85-89.
- (93) Weinrich MC, Maricq HR, Keil JE, McGregor AR, Diat F. Prevalence of Raynaud phenomenon in the adult population of South Carolina. J Clin Epidemiol 1990; 43(12):1343-1349.
- (94) Maricq HR, Carpentier PH, Weinrich MC, Keil JE, Franco A, Drouet P et al. Geographic variation in the prevalence of Raynaud's phenomenon: Charleston, SC, USA, vs Tarentaise, Savoie, France. J Rheumatol 1993; 20(1):70-76.

- (95) Valter I, Maricq HR. Prevalence of Raynaud phenomenon in Tartu and Tartumaa, southern Estonia. *Scand J Rheumatol* 1997; 26(2):117-124.
- (96) Skopouli FN, Drosos AA, Papaioannou T, Moutsopoulos HM. Preliminary diagnostic criteria for Sjogren's syndrome. *Scand J Rheumatol Suppl* 1986; 61:22-25.
- (97) Palmer KT, Griffin MJ. Prevalence of Raynaud's phenomenon in great Britain and its relation to hand transmitted vibration: a national postal survey. *Occup. Environ. Med.* 57, 448-452. 2000.
- (98) Maricq HR, McGregor AR, Diat F, Smith EA, Maxwell DB, LeRoy EC et al. Major clinical diagnoses found among patients with Raynaud phenomenon from the general population [see comments]. *J Rheumatol* 1990; 17(9):1171-1176.
- (99) Riera G, Vilardell M, Vaque J, Fonollosa V, Bermejo B. Prevalence of Raynaud's phenomenon in a healthy Spanish population. *J Rheumatol* 1993; 20(1):66-69.
- (100) Harper FE, Maricq HR, Turner RE, Lidman RW, LeRoy EC. A prospective study of Raynaud phenomenon and early connective tissue disease. A five-year report. *Am J Med* 1982; 72:883-888.
- (101) Lambert WC, Abramovits W, Gonzalez Sevra A, Souchon E, Schwartz RA, Little WP, Jr. Dermatofibrosarcoma non-protuberans: description and report of five cases of a morpheaform variant of dermatofibrosarcoma. *J Surg Oncol* 1985; 28(1):7-11.
- (102) Stachow A, Jablonska S, Skiendzielewska A. 5-Hydroxytryptamine and tryptamine pathways in scleroderma. *Br J Dermatol* 1977; 97:147-154.
- (103) Preliminary criteria for the classification of systemic sclerosis (scleroderma). Subcommittee for scleroderma criteria of the American Rheumatism Association Diagnostic and Therapeutic Criteria Committee. *Arthritis Rheum* 1980; 23:581-590.
- (104) Medsger TA, Jr. Epidemiology of systemic sclerosis. *Clin Dermatol* 1994; 12(2):207-216.
- (105) Farmer RG, Gifford RW, Hines EA. Prognostic significance of Raynaud's phenomenon and other clinical characteristics of systemic scleroderma. *Circulation* 1960; 21:1088-1095.
- (106) Bennett R, Bluestone R, Holt PJL, Bywaters EGL. Survival in scleroderma. *Ann Rheum Dis* 1971; 30:581-588.
- (107) Barnett AJ, Miller MH, Littlejohn GO. A survival study of patients with scleroderma diagnosed over 30 years (1953-1983): the value of a simple cutaneous classification in the early stages of the disease. *J Rheumatol* 1988; 15(2):276-283.

- (108) Zarafonetis CJ, Dabich L, Negri D, Skovronski JJ, DeVol EB, Wolfe R. Retrospective studies in scleroderma: effect of potassium para-aminobenzoate on survival. *J Clin Epidemiol* 1988; 41(2):193-205.
- (109) Gahhos F, Ariyan S, Frazier WH, Cuono CB. Management of sclerodermal finger ulcers. *J Hand Surg [Am]* 1984; 9(3):320-327.
- (110) Steen VD. Clinical manifestations of systemic sclerosis. *Semin Cutan Med Surg* 1998; 17(1):48-54.
- (111) Krieg T, Meurer M. Systemic scleroderma. Clinical and pathophysiologic aspects. *J Am Acad Dermatol* 1988; 18(3):457-481.
- (112) Smiley JD. The many faces of scleroderma. *Am J Med Sci* 1992; 304(5):319-333.
- (113) Ferreira AW, Belem ZR, Moura ME, Camargo ME. [Standardization of serological tests for Chagas disease: an immunoenzymatic test for blood donors triage] Aspectos da padronizacao de testes sorologicos para a doenca de Chagas: um teste imunoenzimatico para a triagem de doadores de sangue. *Rev Inst Med Trop Sao Paulo* 1991; 33(2):123-128.
- (114) Geirsson AJ, Steinsson K, Guthmundsson S, Sigurthsson V. Systemic sclerosis in Iceland. A nationwide epidemiological study. *Ann Rheum Dis* 1994; 53(8):502-505.
- (115) Steen VD, Medsger TA, Jr. The palpable tendon friction rub: an important physical examination finding in patients with systemic sclerosis. *Arthritis Rheum* 1997; 40(6):1146-1151.
- (116) Lovell CR, Jayson MI. Systemic sclerosis. *Rep Rheum Dis* 1979;NO PAGINAT.
- (117) Osial TA, Jr., Whiteside TL, Buckingham RB, Singh G, Barnes EL, Pierce JM et al. Clinical and serologic study of Sjogren's syndrome in patients with progressive systemic sclerosis. *Arthritis Rheum* 1983; 26(4):500-508.
- (118) Cohen S. The gastrointestinal manifestations of scleroderma: pathogenesis and management. *Gastroenterology* 1980; 79:155-166.
- (119) Fraser AG, Koelmeyer T, White AC, Nicholson GI. Antral vascular ectasia: the watermelon stomach. *N Z Med J* 1992; 105(940):338-339.
- (120) Fabian G, Tovari E, Baranyay F, Czirjak L. Watermelon-stomach as a cause of chronic iron deficiency anemia in a patient with systemic sclerosis. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 1999; 12(2):161-164.
- (121) Devenyi K, Czirjak L. High resolution computed tomography for the evaluation of lung involvement in 101 patients with scleroderma. *Clin Rheumatol* 1995; 14(6):633-640.

- (122) Stupi AM, Steen VD, Owens GR, Barnes EL, Rodnan GP, Medsger TA, Jr. Pulmonary hypertension in the CREST syndrome variant of systemic sclerosis. *Arthritis Rheum* 1986; 29(4):515-524.
- (123) Remy Jardin M, Remy J, Wallaert B, Bataille D, Hatron PY. Pulmonary involvement in progressive systemic sclerosis: sequential evaluation with CT, pulmonary function tests, and bronchoalveolar lavage. *Radiology* 1993; 188(2):499-506.
- (124) Peters Golden M, Wise RA, Hochberg MC, Stevens MB, Wigley FM. Carbon monoxide diffusing capacity as predictor of outcome in systemic sclerosis. *Am J Med* 1984; 77(6):1027-1034.
- (125) Medsger TA, Jr., Masi AT, Rodnan GP, Benedek TG, Robinson H. Survival with systemic sclerosis (scleroderma). A life-table analysis of clinical and demographic factors in 309 patients. *Ann Intern Med* 1971; 75:369-376.
- (126) Medsger TA, Jr., Masi AT. Survival with scleroderma. II. A life-table analysis of clinical and demographic factors in 358 male U.S. veteran patients. *J Chronic Dis* 1973; 26:647-660.
- (127) Yamane K, Ihn H, Asano Y, Yazawa N, Kubo M, Kikuchi K et al. Clinical and laboratory features of scleroderma patients with pulmonary hypertension. *Rheumatology (Oxford)* 2000 Nov;39(11):1269-71 2001; 39(11):1269-71.
- (128) Steen V, Medsger TA, Jr. Predictors of isolated pulmonary hypertension in patients with systemic sclerosis and limited cutaneous involvement. *Arthritis Rheum* 2003; 48(2):516-522.
- (129) Clements PJ, Furst DE. Heart involvement in systemic sclerosis. *Clin Dermatol* 1994; 12(2):267-275.
- (130) Hegedus I, Czirjak L. Left ventricular wall thickness and disease duration in systemic sclerosis. *Postgrad Med J* 1993; 69(810):285-290.
- (131) Altman RD, Medsger TA, Jr., Bloch DA, Michel BA. Predictors of survival in systemic sclerosis (scleroderma). *Arthritis Rheum* 1991; 34(4):403-413.
- (132) Lally EV, Jimenez SA, Kaplan SR. Progressive systemic sclerosis: mode of presentation, rapidly progressive disease course, and mortality based on an analysis of 91 patients. *Semin Arthritis Rheum* 1988; 18(1):1-13.
- (133) Kostis JB, Seibold JR, Turkevich D, Masi AT, Grau RG, Medsger TA, Jr. et al. Prognostic importance of cardiac arrhythmias in systemic sclerosis. *Am J Med* 1988; 84(6):1007-1015.
- (134) Wynn J, Fineberg N, Matzer L, Cortada X, Armstrong W, Dillon JC et al. Prediction of survival in progressive systemic sclerosis by multivariate analysis of clinical features. *Am Heart J* 1985; 110(1 Pt 1):123-127.
- (135) McWhorter JE. Pericardial disease in scleroderma (systemic sclerosis). *Am J Med* 1974; 57:566-575.

- (136) Smith JW, Clements PJ, Levisman J, Furst D, Ross M. Echocardiographic features of progressive systemic sclerosis (PSS). Correlation with hemodynamic and postmortem studies. *Am J Med* 1979; 66:28-33.
- (137) Kahaleh MB, LeRoy EC. Progressive systemic sclerosis: Kidney involvement. *Clin.Rheum.Dis.* 5, 167-184. 1979.
- (138) Clements PJ, Furst DE, Campion DS, Bohan A, Harris R, Levy J et al. Muscle disease in progressive systemic sclerosis. Therapeutic considerations. *Arthritis Rheum.* 62-71. 1978.
- (139) Yamanishi Y, Maeda H, Katayama S, Ishioka S, Yamakido M. Scleroderma-polymyositis overlap syndrome associated with anti- Ku antibody and rimmed vacuole formation. *J Rheumatol* 1996; 23(11):1991-1994.
- (140) Navon P, Halevi A, Brand A, Branski D, Rubinow A. Progressive systemic sclerosis sine scleroderma in a child presenting as nocturnal seizures and Raynaud's phenomenon [see comments]. *Acta Paediatr* 1993; 82(1):122-123.
- (141) Denton CP, Black CM, Korn JH, de Crombrughe B. Systemic sclerosis: Current pathogenetic concepts and future prospects for targeted therapy. *Lancet* 347[9013], 1453-1458. 5-25-9960.
- (142) Steen VD, Powell DL, Medsger TA, Jr. Clinical correlations and prognosis based on serum autoantibodies in patients with systemic sclerosis. *Arthritis Rheum* 1988; 31(2):196-203.
- (143) Michet CJ, Jr., McKenna CH, Elveback LR, Kaslow RA, Kurland LT. Epidemiology of systemic lupus erythematosus and other connective tissue diseases in Rochester, Minnesota, 1950 through 1979. *Mayo Clin Proc* 1985; 60(2):105-113.
- (144) Silman A, Jannini S, Symmons D, Bacon P. An epidemiological study of scleroderma in the West Midlands. *Br J Rheumatol* 1988; 27(4):286-290.
- (145) Tamaki T, Mori S, Takehara K. Epidemiological study of patients with systemic sclerosis in Tokyo. *Arch Dermatol Res* 1991; 283(6):366-371.
- (146) Medsger TA, Jr., Masi AT. Epidemiology of systemic sclerosis. *Ann.Intern.Med.* 74, 714-721. 1971.
- (147) Kurland LT, Hauser WA, Ferguson RH, Holley KE. Epidemiologic features of diffuse connective tissue disorders in Rochester, Minn., 1951 through 1967, with special reference to systemic lupus erythematosus. *Mayo Clin Proc* 1969; 44:649-663.
- (148) Roberts-Thomson PJ, Jones M, Hakendorf P, Kencana Dharmapatni AA, Walker JG, MacFarlane JG et al. A study of scleroderma in South Australia: prevalence, subset characteristics and nailfold capillaroscopy. *Intern.Med.* 31, 220-229. 2001.

- (149) Thompson AE, Pope JE. Increased prevalence of scleroderma in southwestern Ontario: a cluster analysis. *J.Rheumatol.* 29, 1867-1873. 2002.
- (150) Valter I, Saretok S, Maricq HR. Prevalence of scleroderma spectrum disorders in the general population of Estonia. *Scand J Rheumatol* 1997; 26(6):419-425.
- (151) Kaplan EL, Meier P. Nonparametric estimation from incomplete observations. *J Am Stat Assoc* 1958; 53:457-581.
- (152) Cox DR. Regression models and life tables. *J Am Stat Soc B* 1972; 34:187-220.
- (153) Hay EM, Croft P. Predicting outcome in current clinic attenders: a biased view. *Ann.Rheum.Dis.* 53, 357-358. 1994.
- (154) Grimes DA, Schultz K.F. Cohort studies: marching towards outcomes. *Lancet* 2002; 359:341-345.
- (155) Armitage P, Berry G. Survival analysis. Statistical methods in medical research. Blackwell Scientific Publications, 1987: 422.
- (156) Silman AJ. Scleroderma--demographics and survival. *J Rheumatol Suppl* 1997; 48:58-61.
- (157) Silman A. Epidemiology of Rheumatic diseases. 2002: 142.
- (158) Hesselstrand R, Scheja A, Akesson A. Mortality and causes of death in a Swedish series of systemic sclerosis patients. *Ann Rheum Dis* 1998; 57(11):682-6.
- (159) Bryan C, Knight C, Black CM, Silman AJ. Prediction of five-years survival following presentation with scleroderma. *.Arthritis Rheum.* 42[12], 2660-2665. 1999.
- (160) Steen VD, Medsger TA, Jr. Severe organ involvement in systemic sclerosis with diffuse scleroderma. *Arthritis Rheum* 2000 Nov;43(11):2437-44 2001; 43(11):2437-44.
- (161) Simeon CP, Armadans L, Fonollosa V, Solans R, Selva A, Villar M et al. Mortality and prognostic factors in Spanish patients with systemic sclerosis. *Rheumatology* 2003; 42:71-75.
- (162) Bulpitt KJ, Clements PJ, Lachenbruch PA, Paulus HE, Peter JB, Agopian MS et al. Early undifferentiated connective tissue disease: III. Outcome and prognostic indicators in early scleroderma (systemic sclerosis). *Ann Intern Med* 1993; 118(8):602-609.
- (163) Postiglione L, Montagnani S, Riccio A, Ladogana P, Salzano S, Vallefucio L et al. Expression of GM-CSF receptor and "in vitro" effects of GM-CSF on human fibroblasts. *Life Sci* 1998; 63(5):327-336.

- (164) Czirjak L, Nagy Z, Szegedi G. Survival analysis of 118 patients with systemic sclerosis. *J Intern Med* 1993; 234(3):335-337.
- (165) Scussel-Lonzetti L, Joyal F, Raynauld JP, Roussin A, Rich E, Goulet JR et al. Predicting mortality in systemic sclerosis: analysis of a cohort of 309 French Canadian patients with emphasis on features at diagnosis as predictive factors for survival. *Medicine (Baltimore)* 84, 154-164. 2002.
- (166) Ferri C, Valentini G, Cozzi F, Sebastiani M, Michelassi C, La Montagna G et al. Systemic Sclerosis Study Group of the Italian Society of Rheumatology (SIR-GSSSc). Systemic sclerosis: demographic, clinical, and serologic features and survival in 1,012 Italian patients. *Medicine (Baltimore)* 81, 139-153. 2002.
- (167) Simeon CP, Armadans L, Fonollosa V, Solans R, Selva A, Villar M et al. Mortality and prognostic factors in Spanish patients with systemic sclerosis. *Ann.Rheum.Dis.* 42, 71-75. 2003.
- (168) Jacobsen S, Ullman S, Shen GQ, Wiik A, Halberg P. Influence of clinical features, serum antinuclear antibodies, and lung function on survival of patients with systemic sclerosis. *J.Rheumatol.* 28, 2454-2459. 2001.
- (169) Bryan C, Knight C, Black CM, Silman AJ. Prediction of five-year survival following presentation with scleroderma: development of a simple model using three disease factors at first visit. *Arthritis Rheum* 1999; 42(12):2660-2665.
- (170) Clements PJ, Hurwitz EL, Wong WK, Seibold JR, Mayes M, White B et al. Skin thickness score as a predictor and correlate of outcome in systemic sclerosis: high-dose versus low-dose penicillamine trial [In Process Citation]. *Arthritis Rheum* 2000 Nov;43(11):2445-54 2001; 43(11):2445-2454.
- (171) Akesson A, Wollheim FA. Organ manifestations in 100 patients with progressive systemic sclerosis: a comparison between the CREST syndrome and diffuse scleroderma. *Br J Rheumatol* 1989; 28(4):281-286.
- (172) Garcovich A, Pagano L, Storti S, Paoletti S, Piscitelli R, Sica S et al. An evaluation of some inflammatory, coagulative and immune factors in progressive systemic sclerosis. *Panminerva Med* 1989; 31(2):76-79.
- (173) Giacomelli R, Cipriani P, Lattanzio R, Di Franco M, Locanto M, Parzanese I et al. Circulating levels of soluble CD30 are increased in patients with systemic sclerosis (SSc) and correlate with serological and clinical features of the disease. *Clin Exp Immunol* 1997; 108(1):42-46.
- (174) Akesson A, Scheja A, Lundin A, Wollheim FA. Improved pulmonary function in systemic sclerosis after treatment with cyclophosphamide [see comments]. *Arthritis Rheum* 1994; 37(5):729-735.

- (175) Sato S, Hasegawa M, Nagaoka T, Takamatsu Y, Yazawa N, Ihn H et al. Autoantibodies against calpastatin in sera from patients with systemic sclerosis [In Process Citation]. *J Rheumatol* 1998; 25(11):2135-2139.
- (176) Pignone A, Scaletti C, Matucci-Cerinic M, Vazquez-Abad D, Meroni PL, Del Papa N et al. Anti-endothelial cell antibodies in systemic sclerosis: significant association with vascular involvement and alveolo- capillary impairment [In Process Citation]. *Clin Exp Rheumatol* 1998; 16(5):527-532.
- (177) Matucci Cerinic M, Pignone A, Iannone F, Lotti T, Pesciullesi E, Spillantini G et al. Clinical correlations of plasma angiotensin converting enzyme (ACE) activity in systemic sclerosis: a longitudinal study of plasma ACE level, endothelial injury and lung involvement. *Respir Med* 1990; 84(4):283-287.
- (178) Fries JF, Hochberg MC, Medsger TA. Criteria for rheumatic diseases: Different types and different functions. *Arthritis Rheum* 1994; 37:454-462.
- (179) Valentini G, Silman AJ, Veale D. Assesment of disease activity. *Clin Exp Rheumatol* 2003; 21(Suppl. 29):S39-S41.
- (180) Istok R, Czirjak L, Lukac J, Stancikova M, Rovensky J. Increased urinary pyridinoline cross-link compounds of collagen in patients with systemic sclerosis and Raynaud's phenomenon. *Rheumatology (Oxford)* 2001 Feb;40(2):140-6 2001; 40(2):140-6.
- (181) Clements PJ, Peter JB, Agopian MS, Telian NS, Furst DE. Elevated serum levels of soluble interleukin 2 receptor, interleukin 2 and neopterin in diffuse and limited scleroderma: effects of chlorambucil. *J Rheumatol* 1990; 17(7):908-910.
- (182) Yamane K, Ihn H, Asano Y, Yazawa N, Kubo M, Kikuchi K et al. Clinical and laboratory features of scleroderma patients with pulmonary hypertension [In Process Citation]. *Rheumatology (Oxford)* 2000 Nov;39(11):1269-71 2001; 39(11):1269-1271.
- (183) Smith EA, Kahaleh MB, LeRoy EC. The acute phase response in scleroderma. Differing responses to intravenous PGE1. *Clin Exp Rheumatol* 1986; 4(4):341-345.
- (184) Ames PR, Lupoli S, Alves J, Atsumi T, Edwards C, Iannaccone L et al. The coagulation/fibrinolysis balance in systemic sclerosis: evidence for a haematological stress syndrome. *Br J Rheumatol* 1997; 36(10):1045-1050.
- (185) Valentini G, Della Rossa A, Bombardieri S, Bencivelli W, Silman AJ, D'Angelo S et al. European multicentre study to define disease activity criteria for systemic sclerosis. II. Identification of disease activity variables and development of preliminary activity indexes. *Ann Rheum Dis* 2001 Jun;60(6):592-8 2001; 60(6):592-8.
- (186) Valentini G, Bencivelli W, Bombardieri S, D'Angelo S, Della Rossa A, Silman AJ et al. European Scleroderma Study Group to define disease activity

criteria for systemic sclerosis. III. Assessment of the construct validity of the preliminary activity criteria. *Ann.Rheum.Dis.* 62, 901-903. 2003.

- (187) Czirják L, Kiss GK, Lövei C, Sütő G, Varjú C, Füzesi Z et al. Survey of Raynauds phenomenon and systemic sclerosis based on a representative study on 10 000 South-Transdanubian Hungarian inhabitants. *Clin Exp Rheumatol* Submitted. 2004.
- (188) Nagy Z, Czirják L. Increased amino terminal propeptid of type III procollagene levels are unfavourable predictors of survival in systemic sclerosis. *Közlésre beküldve.* 2004.
- (189) Czirjak L, Nagy Z, Szegedi G. Systemic sclerosis in the elderly. *Clin Rheumatol* 1992; 11(4):483-485.
- (190) Nagy Z, Czirják L. Nailfold digital capillaroscopy in 447 patients connective tissue diseases and Raynaud's phenomenon. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2004; 18:62-68.
- (191) Harada N, Ueda A, Takegata S. Prevalence of Raynaud's phenomenon in Japanese males and females. *J Clin Epidemiol* 1991; 44(7):649-655.
- (192) Maricq HR, Carpentier PH, Weinrich MC, Keil JE, Palesch Y, Biro C et al. Geographic variation in the prevalence of Raynaud's phenomenon: a 5 region comparison. *J Rheumatol* 1997; 24(5):879-889.
- (193) Yardumian DA, Mackie IJ, Bull H, Machin SJ. Platelet responses observed during and after infusions of the prostacyclin analog ZK 36 374. *Adv Prostaglandin Thromboxane Leukot Res* 1985; 13:359-362.
- (194) Rothschild B, Thompson LD, Chesney M, Pifer D. Perturbation of fibrinolysis inhibitors in progressive systemic sclerosis. *Med Hypotheses* 1985; 16(3):253-260.
- (195) Haustein UF, Ziegler V. Environmentally induced systemic sclerosis-like disorders. *Int J Dermatol* 1985; 24(3):147-151.
- (196) Palmer DK, Margolis RL. Kinetochore components recognized by human autoantibodies are present on mononucleosomes. *Mol Cell Biol* 1985; 5(1):173-186.
- (197) Seibold JR, Harris JN. Plasma beta-thromboglobulin in the differential diagnosis of Raynaud's phenomenon. *J Rheumatol* 1985; 12(1):99-103.
- (198) Gough A, Faint J, Salmon M, Hassell A, Wordsworth P, Pilling D et al. Genetic typing of patients with inflammatory arthritis at presentation can be used to predict outcome [see comments]. *Arthritis Rheum* 1994; 37(8):1166-1170.
- (199) Planchon B, Pistorius MA, Beurrier P, De Faucal P. Primary Raynaud's phenomenon. Age of onset and pathogenesis in a prospective study of 424 patients. *Angiology* 1994; 45(8):677-686.

- (200) Kraus A, Cifuentes M, Villa AR, Jakez J, Reyes E, Alarcon Segovia D. Myositis in primary Sjogren's syndrome. Report of 3 cases. *J Rheumatol* 1994; 21(4):649-653.
- (201) Conaghan PG, Brooks PM. Rheumatic manifestations of malignancy. *Curr Opin Rheumatol* 1994; 6(1):105-110.
- (202) Bernasconi OR, Herbort CP. [Ocular involvement by Epstein-Barr virus: a difficult diagnosis] Atteintes oculaires par le virus d'Epstein-Barr: un diagnostic difficile. *Klin Monatsbl Augenheilkd* 1994; 204(5):340-343.
- (203) Rodriguez A, Akova YA, Pedroza Seres M, Foster CS. Posterior segment ocular manifestations in patients with HLA-B27- associated uveitis. *Ophthalmology* 1994; 101(7):1267-1274.
- (204) Kahaleh MB. The vascular endothelium in scleroderma. *Int Rev Immunol* 1995; 12(2-4):227-245.
- (205) Epidemiology of progressive systemic sclerosis in Denmark. In: Black CM, Myers AR, eds. *Systemic Sclerosis (Scleroderma)*. New York: Gower . 1985: 78.
- (206) Mayes MD, Lacey JV, Jr., Beebe-Dimmer J, Gillespie BW, Cooper B, Laing TJ et al. Prevalence, incidence, survival, and disease characteristics of systemic sclerosis in a large US population. *Arthritis Rheum.* 48, 2246-2255. 2003.
- (207) Earnshaw WC, Rothfield N. Identification of a family of human centromere proteins using autoimmune sera from patients with scleroderma. *Chromosoma* 1985; 91(3-4):313-321.
- (208) Drenk F, Mensing H, Serbin A, Deicher H. Studies on endothelial cell cytotoxic activity in sera of patients with progressive systemic sclerosis, Raynaud syndrome, rheumatoid arthritis, and systemic lupus erythematosus. *Rheumatol Int* 1985; 5(6):259-263.
- (209) Jacobsen S, Halberg P, Ullman S, Hoier Madsen M, Petersen J, Mortensen J et al. A longitudinal study of pulmonary function in Danish patients with systemic sclerosis. *Clin Rheumatol* 1997; 16(4):384-390.
- (210) Scheja A, Wildt M, Wollheim FA, Akesson A, Saxne T. Circulating collagen metabolites in systemic sclerosis. Differences between limited and diffuse form and relationship with pulmonary involvement [In Process Citation]. *Rheumatology (Oxford)* 2000 Oct;39(10):1110-3 2001; 39(10):1110-1113.
- (211) Kucharz EJ, Grucka-Mamczar E, Mamczar A, Brzezinska-Wcislo L. Acute-phase proteins in patients with systemic sclerosis [In Process Citation]. *Clin Rheumatol* 2000;19(2):165-6 2000; 19(2):165-166.
- (212) Steen VD, Engel EE, Charley MR, Medsger TA, Jr. Soluble serum interleukin 2 receptors in patients with systemic sclerosis. *J Rheumatol* 1996; 23(4):646-649.

- (213) Scheja A, Akesson A, Horslev Petersen K. Serum levels of aminoterminal type III procollagen peptide and hyaluronan predict mortality in systemic sclerosis. *Scand J Rheumatol* 1992; 21(1):5-9.
- (214) Zachariae H, Bjerring P, Halkier Sorensen L, Heickendorff L, Sondergaard K. Skin scoring in systemic sclerosis: a modification--relations to subtypes and the aminoterminal propeptide of type III procollagen (PIIINP). *Acta Derm Venereol* 1994; 74(6):444-446.
- (215) Heickendorff L, Parvez A, Bjerring P, Halkier Sorensen L, Zachariae H. Serum aminoterminal propeptide of type III procollagen in systemic sclerosis. A follow-up--investigations in subclasses and during therapy. *Acta Derm Venereol* 1991; 71(3):185-188.
- (216) Horslev Petersen K, Ammitzboll T, Engstrom Laurent A, Bentsen K, Junker P, Asboe Hansen G et al. Serum and urinary aminoterminal type III procollagen peptide in progressive systemic sclerosis: relationship to sclerodermal involvement, serum hyaluronan and urinary collagen metabolites. *J Rheumatol* 1988; 15(3):460-467.
- (217) Krieg T, Langer I, Gerstmeier H, Keller J, Mensing H, Goerz G et al. Type III collagen aminopropeptide levels in serum of patients with progressive systemic scleroderma. *J Invest Dermatol* 1986; 87(6):788-791.
- (218) Majewski S, Skiendzielewska A, Makiela B, Jablonska S, Blaszczyk M. Serum levels of type III collagen aminopropeptide in patients with systemic scleroderma. *Arch Dermatol Res* 1987; 279(7):484-486.
- (219) Black CM, McWhirter A, Harrison NK, Kirk JM, Laurent GJ. Serum type III procollagen peptide concentrations in systemic sclerosis and Raynaud's phenomenon: relationship to disease activity and duration. *Br J Rheumatol* 1989; 28(2):98-103.
- (220) Allanore Y, Borderie D, Lemarechal H, Cherruau B, Ekindjian OG, Kahan A. Correlation of serum collagen I carboxyterminal telopeptide concentrations with cutaneous and pulmonary involvement in systemic sclerosis. *J.Rheumatol.* 30, 68-73. 2004.
- (221) Hunzelmann N, Risteli J, Risteli L, Sacher C, Vancheeswaran R, Black C et al. Circulating type I collagen degradation products: a new serum marker for clinical severity in patients with scleroderma? *Br J Dermatol* 1998; 139:1020-1025.
- (222) Stevens W, Vancheeswaran R, Black CM. Alpha interferon-2a (Roferon-A) in the treatment of diffuse cutaneous systemic sclerosis: a pilot study. UK Systemic Sclerosis Study Group. *Br J Rheumatol* 1992; 31(10):683-689.
- (223) Priollet P, Vayssairat M, Housset E. How to classify Raynaud's phenomenon. Long-term follow-up study of 73 cases [published erratum appears in *Am J Med* 1987 Dec;83(6): A11]. *Am J Med* 1987; 83(3):494-498.

- (224) Zufferey P, Depairon M, Chamot AM, Monti M. Prognostic significance of nailfold capillary microscopy in patients with Raynaud's phenomenon and scleroderma-pattern abnormalities. A six-year follow-up study. *Clin Rheumatol* 1992; 11(4):536-541.
- (225) Carpentier P, Franco A. [Capillaroscopy and Raynaud's phenomenon] Capillaroscopie et phenomene de Raynaud. *J Mal Vasc* 1984; 9(1):23-28.
- (226) Alarcon GS, Williams GV, Singer JZ, Steen VD, Clegg DO, Paulus HE et al. Early undifferentiated connective tissue disease. I. Early clinical manifestation in a large cohort of patients with undifferentiated connective tissue diseases compared with cohorts of well established connective tissue disease. *J Rheumatol* 1991; 18(9):1332-1339.
- (227) Clegg DO, Williams HJ, Singer JZ, Steen VD, Schlegel S, Ziminski C et al. Early undifferentiated connective tissue disease. II. The frequency of circulating antinuclear antibodies in patients with early rheumatic diseases. *J Rheumatol* 1991; 18(9):1340-1343.
- (228) LeRoy EC, Maricq HR, Kahaleh MB. Undifferentiated connective tissue syndromes. *Arthritis Rheum* 1980; 23(3):341-343.
- (229) Mosca M, Tavoni A, Neri R, Bencivelli W, Bombardieri S. Undifferentiated connective tissue diseases: the clinical and serological profiles of 91 patients followed for at least 1 year [see comments]. *Lupus* 1998; 7(2):95-100.
- (230) Calvo Alen J, Alarcon GS, Burgard SL, Burst N, Bartolucci AA, Williams HJ. Systemic lupus erythematosus: predictors of its occurrence among a cohort of patients with early undifferentiated connective tissue disease: multivariate analyses and identification of risk factors. *J Rheumatol* 1996; 23(3):469-475.
- (231) Wollersheim H, Thien T, Hoet MH, Van Venrooy WJ. The diagnostic value of several immunological tests for anti-nuclear antibody in predicting the development of connective tissue disease in patients presenting with Raynaud's phenomenon. *Eur J Clin Invest* 1989; 19(6):535-541.
- (232) Danieli MG, Fraticelli P, Salvi A, Gabrielli A, Danieli G. Undifferentiated connective tissue disease: natural history and evolution into definite CTD assessed in 84 patients initially diagnosed as early UCTD [In Process Citation]. *Clin Rheumatol* 1998; 17(3):195-201.
- (233) Williams HJ, Alarcon GS, Joks R, Steen VD, Bulpitt K, Clegg DO et al. Early undifferentiated connective tissue disease (CTD). VI. An inception cohort after 10 years: disease remissions and changes in diagnoses in well established and undifferentiated CTD. *J Rheumatol* 1999; 26(4):816-825.
- (234) Ohtsuka T, Tamura T, Yamakage A, Yamazaki S. The predictive value of quantitative nailfold capillary microscopy in patients with undifferentiated connective tissue disease. *Br J Dermatol* 1998; 139(4):622-629.

- (235) Ohtsuka T. Quantitative analysis of nailfold capillary abnormalities in patients with connective tissue diseases [In Process Citation]. *Int J Dermatol* 1999; 38(10):757-764.
- (236) Danieli MG, Fraticelli P, Franceschini F, Cattaneo R, Farsi A, Passaleva A et al. Five-year follow-up of 165 Italian patients with undifferentiated connective tissue diseases [In Process Citation]. *Clin Exp Rheumatol* 1999; 17(5):585-591.
- (237) Alarcon GS, Willkens RF, Ward JR, Clegg DO, Morgan JG, Ma KN et al. Early undifferentiated connective tissue disease. IV. Musculoskeletal manifestations in a large cohort of patients with undifferentiated connective tissue diseases compared with cohorts of patients with well-established connective tissue diseases: followup analyses in patients with unexplained polyarthritis and patients with rheumatoid arthritis at baseline. *Arthritis Rheum* 1996; 39(3):403-414.
- (238) Williams HJ, Alarcon GS, Neuner R, Steen VD, Bulpitt K, Clegg DO et al. Early undifferentiated connective tissue disease. V. An inception cohort 5 years later: disease remissions and changes in diagnoses in well established and undifferentiated connective tissue diseases. *J Rheumatol* 1998; 25(2):261-268.
- (239) Ohtsuka T, Ishikawa H. Statistical definition of nail fold capillary pattern in patients with systemic sclerosis [see comments]. *Dermatology* 1994; 188(4):286-289.
- (240) Pallis M, Hopkinson N, Powell R. Nailfold capillary density as a possible indicator of pulmonary capillary loss in systemic lupus erythematosus but not in mixed connective tissue disease [see comments]. *J Rheumatol* 1991; 18(10):1532-1536.
- (241) ter Borg EJ, Groen H, Horst G, Limburg PC, Wouda AA, Kallenberg CG. Clinical associations of antiribonucleoprotein antibodies in patients with systemic lupus erythematosus. *Semin Arthritis Rheum* 1990; 20(3):164-173.
- (242) Lefford F, Edwards JC. Nailfold capillary microscopy in connective tissue disease: a quantitative morphological analysis. *Ann Rheum Dis* 1986; 45(9):741-749.
- (243) Jouanny P, Schmidt C, Feldmann L, Schmitt J. [Peri-ungual capillaroscopy. Value in the diagnosis of systemic diseases (see comments)]
Capillaroscopie peri-ungueale. Interet dans le diagnostic des maladies systemiques. *Presse Med* 1993; 22(27):1256-1260.

11. Táblázatok, ábrák

1. Táblázat

Secundaer Raynaud syndromával járó kórképek

-Kötőszöveti megbetegedések (systemás sclerosis, systemás lupus erythematosus, rheumatoid arthritis, dermatomyositis, polymyositis).

-Arteriás elzáródással járó kórképek (arteriosclerosis, thrombangiitis obliterans, acut arteriás occlusio, TOS)

-Pulmonalis hypertonia.

-Neurológiai kórképek (intervertebralis discus rendellenességei, syringomyelia, canalis spinalisban lévő daganat, stroke, polyomyelitis, carpal tunnel syndroma)

-Haematológiai kórképek (hideg agglutininek, cryoglobulinaemia, cryofibrinogenaemia, myeloproliferatív megbetegedések, Waldenström macroglobulinaemia).

-Trauma: vibrációs ártalom, elektromos sérülés.

-Gyógyszerhatás: ergot alkaloidák, methysergid, beta blokkolók, bleomycin, vinblastin, cisplatin.

-Hypothyreosis.

-Súlyos cardialis decompensatio.

-Malignus daganatok.

2. Táblázat

A Raynaud syndromás betegek klinikai jellemzői 10000 lakost érintő dél-dunántúli felmérés adatai alapján

Csoport ¹	1	2	3
A Raynaud jelenségre utaló panaszt megjelölő egyének a kérdőíves vizsgálatban ²	372	990	-
Tünet fennállását nem jelölő egyének	-	-	8638
További vizsgálathoz hozzájárulását adta	280	694	4705
További klinikai vizsgálaton megjelent	123	115	167
A klinikai vizsgálat során Raynaud syndromának véleményezett esetek száma	29	15	7
Vibrációs ártalom	47	116	331
Silicosis	63	91	451
Szerves oldószerrel való érintkezés	134	293	1421
„Igazi” primaer Raynaud jelenség³	9	10	5
Primaer Raynaud jelenség kisebb “gyanús” tünetekkel⁴	14	3	2
Jelzett sclerodactylia	4	0	0
Átmeneti anti-cardiolipin IgG/IgM titer emelkedés	4	2	2
Gyorsult We (>20 mm/h) vagy magas CRP (>10 mg/l) érték	6	1	0
Összes primaer Raynaud syndromás beteg	23	13	7
„Secundaer” Raynaud syndromás betegek kötőszöveti betegség jelenléte nélkül⁵			
Anti-centromer antitest pozitivitás	1	1	0
Scleroderma kapilláris mintázat [39]	1	0	0
Tartós anti-cardiolipin IgG/IgM titer emelkedés	1	1	0
Összes beteg	3	2	0
Limitált cután systemás sclerosis	3	0	0
Összes secundaer Raynaud syndromás beteg	6	2	0

¹Csoport 1: “súlyos” Raynaud jelenség csoportja, Csoport 2: “enyhe” Raynaud jelenségcsoportja, Csoport 3: nincs hideg érzékenységre utaló panasz a kérdőív alapján.

²Az egyes hideg érzékenységgel kapcsolatos kérdés(ek)re pozitív választ adó esetek száma.

³A Raynaud jelenségen kívül más klinikai-laboratóriumi eltérést egyértelműen nem mutató esetek.

⁴A Raynaud jelenségen kívül más kisebb eltérést mutató esetek (átmeneti gyulladásos jelek, átmeneti anti-cardiolipin antitest titer emelkedés, jelzett sclerodactylia mely nem éri el a sclerodactylia mértékét).

⁵Medsger és mtsai meghatározása alapján [22] azok az esetek, akiknél vagy autoantitest pozitivitás, vagy scleroderma kapilláris mintázat [39] volt jelen. A systemás sclerosisos betegek nem ebben a kategóriában lettek feltüntetve.

3. Táblázat

Sokváltozós Cox regresszió a követés kezdetekor észlelt adatok és a követés során megváltozó időfüggő változók felhasználásával 171 systemás sclerosisos beteg követéses adatai alapján

	Keresztmetszeti adatok		Időfüggő adatok	
	Pr > Chi-Square	Risk Ratio	Pr > Chi-Square	Risk Ratio
Kor a betegség kezdetekor	0,13	1,03	0,01	1,06
Betegség fennállás	0,06	1,08	0,01	1,15
Nem	0,26	0,39	0,21	0,33
Diffúz cutan systemás sclerosis	0,01	7,12	0,27	2,03
Kéz deformitás	0,84	1,14	0,96	1,03
Szerves oldószer expositio	0,29	0,42	0,15	0,22
Pigmentációs zavarok	0,09	2,51	0,01	6,15
Teleangiectasia	0,06	0,31	0,11	0,40
Cardialis érintettség	0,79	1,16	0,81	1,20
Cardialis elégtelenség	0,03	13,10	0,03	10,71
Pericarditis	0,01	11,19	0,59	0,56
Nyelőcső motilitási zavar	0,72	0,72	0,24	0,35
Nyelőcső strictura	0,46	2,16	0,23	2,80
Tüdő érintettség *	0,27	2,15	0,40	1,92
Súlyos tüdő érintettség **	0,90	1,07	0,14	2,86
Légzési elégtelenség	***		0,01	37,80
Scleroderma renalis crisis	0,03	9,34	0,01	9,38
Secundaer Sjögren syndroma	0,16	2,89	0,49	1,66
Myositis	0,39	1,96	0,38	1,95
Anaemia	0,04	3,29	0,01	7,49
Gyorsult We	0,17	2,21	0,19	2,37
Anti-ScI-70 antitest pozitivitás	0,19	0,39	0,82	1,14
Anti-centromer antitest pozitivitás	0,42	0,32	0,12	0,04

*bibasilaris tüdő fibrózis és/vagy <80% a kivánt FVC-nek

**diffúz tüdő fibrosis és/vagy <50% a kivánt FVC-nek

*** a követés kezdetekor az első vizsgálatkor nem volt légzési elégtelenség

A követés kezdetekor észlelt keresztmetszeti adatok, valamint a rendszeres ellenőrzések során rögzített időfüggő adatok feldolgozása. A Cox modellel meghatározott Risk Ratio az adott tünet fennállásakor a megnövekedett halálzási kockázatot mutatja.

4. Táblázat

A. Stepwise Cox elemzés a követés kezdetekor észlelt adatokkal 171 sytemás sclerosis beteg követése alapján

	Parameter Beclés	Standard Error	Pr > Chi-Square	Risk Ratio
Cardialis elégtelenség	2,20	0,86	0,01	9,03
Scleroderma renalis crisis	3,13	0,97	0,01	22,98
Diffúz cutan systemás sclerosis	1,69	0,44	0,01	5,45
Gyorsult We	1,50	0,47	0,01	4,50
Pericardialis érintettség	1,85	0,75	0,01	6,38
Nyelőcső strictura	1,07	0,63	0,09	2,92
.....				
Nem	0,01	0,01	0,33	1,01
Életkor a betegség kezdetekor	-0,27	0,72	0,70	0,76

B. A követés során rögzített időfüggő adatokkal végzett stepwise Cox elemzés

	Parameter Beclés	Standard Error	Pr > Chi-Square	Risk Ratio
Cardialis elégtelenség	1,54	0,68	0,02	4,70
Légzési elégtelenség	2,81	0,77	0,01	16,65
Scleroderma renalis crisis	1,97	0,69	0,01	7,18
Diffúz cutan systemás sclerosis	1,17	0,50	0,01	3,22
Anaemia	1,48	0,52	0,01	4,39
Diffúz tüdő fibrózis és/vagy <50% alatti forszírozott vitalkapacitás	1,09	0,49	0,02	3,00
.....				
Nem	-0,57	0,67	0,40	0,56
Életkor a betegség kezdetekor	0,01	0,01	0,30	1,02

A követés kezdetekor észlelt keresztmetszeti adatok, valamint a rendszeres ellenőrzések során rögzített időfüggő adatok feldolgozása. A stepwise válogatással kiválasztott legerősebben prediktív változókhoz hozzáátéve a nem és az életkor a betegség kezdetekor. A Cox modellel meghatározott Risk Ratio az adott tünet fennállásakor a megnövekedett halálozási kockázatot mutatja.

5. Táblázat

A klinikai tünetek és laboratóriumi eltérések közötti korreláció 80 systemás sclerosisos beteg követéses adatai alapján

	SSc miatti halálozás	dcSSc	Cardialis	Súlyos Pulmon.	Renalis	Peri-carditis
dcSSc	0,351	1				
Cardialis	0,238	0,275	1			
Súlyos pulm. érintettség	0,373	0,268	0,331	1		
Renalis	0,451	0,316	0,098	0,132	1	
Pericarditis	0,258	0,371	0,253	0,166	0,123	1
PIIINP↑	0,403	0,053	0,012	0,232	0,18	0,128
CRP>20 mg/l	0,375	0,199	0,172	0,203	0,214	0
We>40 mm/h	0,14	0,039	0,218	0,479	0,013	0,036
sIL-2R↑	0,182	-0,046	-0,144	0,032	0,25	-0,043
sCD30↑	0,163	0,127	0,044	-0,056	0,271	-0,065

	PIIINP↑	CRP>20 mg/l	We>40 mm/h	sIL-2R↑	sCD30↑
PIIINP↑	1				
CRP>20 mg/l	0,273	1			
We>40 mm/h	0,339	0,315	1		
sIL-2R↑	0,234	0,112	-0,024	1	
sCD30↑	-0,012	-0,088	-0,021	0,193	1

Spearman féle nem parametrikus korrelációs koefficiensek. A vastag betűvel írt értékek 5%-os szinten szignifikáns korrelációk.

Rövidítések: dcSSc: diffúz cutan systemás sclerosis, cardialis: cardialis érintettség, súlyos pulm. érintettség: pulmonalis érintettség diffúz pulmonalis fibrosissal, renalis: scleroderma renalis krízis, PIIINP↑: emelkedett III typosú kollagén amino terminal propeptid szintje, sIL-2R↑: emelkedett szérumsolubilis IL-2 receptor szint, sCD30↑: emelkedett szérumsolubilis CD30 szint.

6. Táblázat

A normal és emelkedett C-reaktív protein és III típusú kollagén amino terminal propeptid értékkel rendelkező systemás sclerosisos betegek klinikai és laboratóriumi adatainak összehasonlítása

	CRP>20 mg/l	Normal CRP	p*
Esetszám	16	64	
Életkor (év)	51,3 (SD: 16,3)	48,8 (SD: 11,1)	NS
SSc miatti halálozás	8 (50%)	8(12,5%)	p<0,001
Emelkedett PIIINP	10 (62,5%)	19 (29,7%)	p<0,015
Csökkent ACE	2 (12,5%)	5 (7,8%)	NS
Emelkedett sCD30	7 (43,8%)	35 (54,7%)	NS
We<40 mm/h	6 (37,5%)	6 (9,4%)	p<0,005
dcSSc	6 (37,5%)	11 (17,2%)	NS
Renalis érintettség	3 (18,8%)	3 (4,7%)	NS
Cardialis	8 (50%)	19 (29,7%)	NS
Enyhe tüdő érintettség**	14 (87,5%)	55 (85,9%)	NS
Avascularitás	0 (0%)	11 (17,2%)	NS
Óriáskapillárisok	0 (0%)	16 (25%)	p< 0,025
	Emelkedett PIIINP	Normal PIIINP	
Esetszám	29	51	
Életkor (év)	50,7 (SD:13,7)	48,8 (SD 11,1)	NS
SSc miatti halálozás	11 (37,9%)	5(9,8%)	p<0,001
CRP > 20 mg/l	10 (34,5%)	6 (11,8%)	p<0,015
Emelkedett sIL-2R	12 (41,4%)	10 (19,6%)	p<0,036
Csökkent ACE	5 (17,2%)	2 (3,9%)	p<0,043
Emelkedett sCD30	15 (51,7%)	27 (52,9%)	NS
We> 40mm/h	9 (31,0%)	3 (5,8%)	p<0,002
dcSSc	7 (24,1%)	10 (19,6%)	NS
Renalis érintettség	4 (13,8%)	2 (3,9%)	NS
Cardialis érintettség	10 (34,5%)	17 (33,3%)	NS
Enyhe tüdő érintettség	26 (89,7%)	43 (84,3%)	NS
Diffúz tüdő fibrózis	8 (27,6%)	5 (9,8%)	p<0,038
Óriáskapillárisok	3 (10,4%)	13(25,5%)	NS

* Az életkor esetében a Student féle t-próbát, más összehasonlításokban a Chi négyzet próbát használtuk. NS: nem szignifikáns p<0,05 szinten.

7. Táblázat

7.a. Cox elemzés 80 systemás sclerosisos beteg klinikai és laboratóriumi követéses adatainak alapján

	Pr > Chi-Square	Risk ratio (95% CI)
Életkor a betegség kezdetekor	0,498	-
A SSc fennállása a követés kezdetekor	0,401	-
Cardialis érintettség	0,728	1,33 (0,27-6,53)
Scleroderma renalis crisis	0,281	2,27 (0,51 -10,11)
Diffúz pulmonalis fibrózis	0,889	1,12 (0,24-5,28)
Pericarditis	0,337	2,31 (0,42-12,74)
Emelkedett CRP	0,294	1,98 (0,55-7,13)
Emelkedett PIIINP szint	0,016	5,65 (1,39-23,04)
Diffúz cutan SSc	0,085	3,53 (0,84-14,84)
Nem	0,872	0,84 (0,09-7,26)

A modell az egyváltozós túlélési elemzés során a túlélésre szignifikáns hatással lévő változókat tartalmazza.

7.b. Stepwise válogatással végzett Cox elemzés 80 systemás sclerosisos beteg követéses adatai alapján

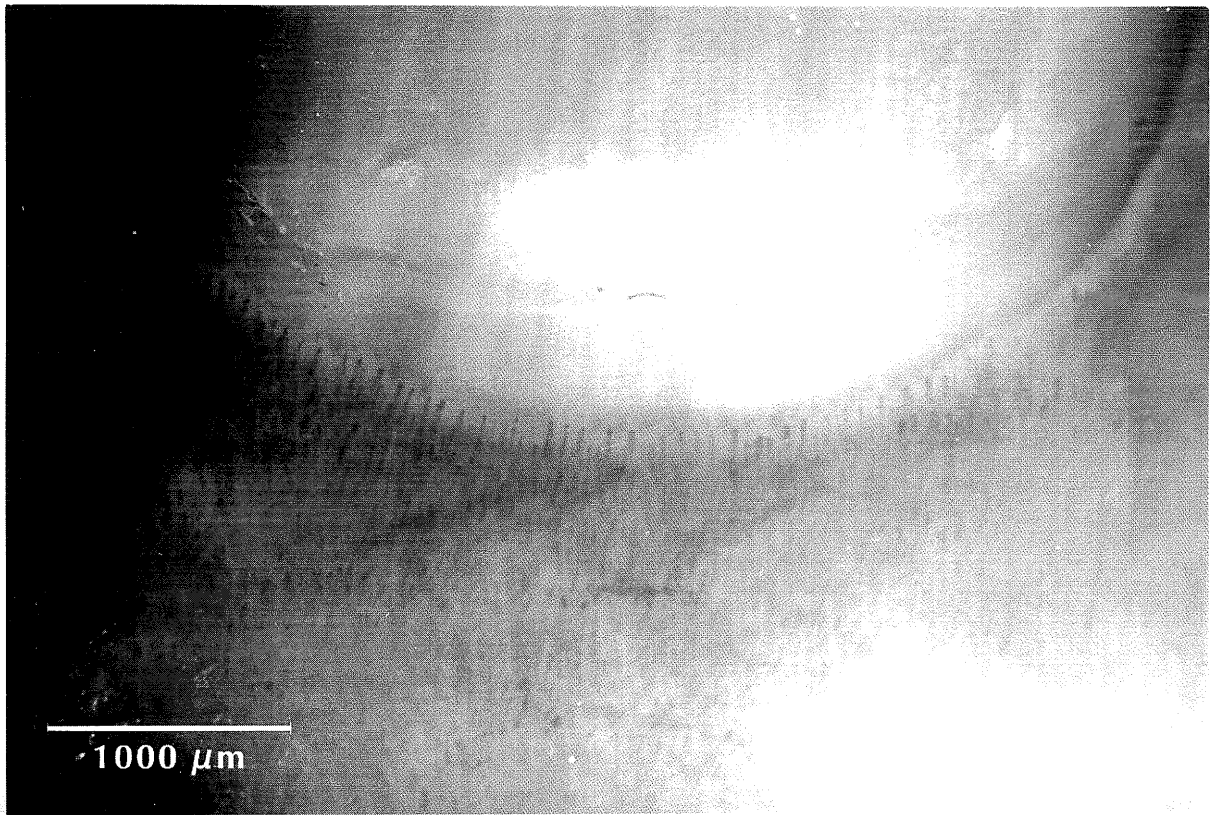
	Pr > Chi-square	Risk ratio (95% CI)
Diffúz cutan systemás sclerosis	0,007	5,14 (1,56-16,91)
Emelkedett PIIINP szint	0,002	6,98 (2,08-16,91)
Scleroderma renalis krízis	0,198	2,42(0,63-9,26)
Nem	0,612	0,66 (0,14-3,21)
Életkor a betegség kezdetekor	0,429	-

A lépésenkénti válogatással végzett Cox elemzéssel kiválasztott változókhoz hozzáadtuk a nemet és az életkort a betegség kezdetekor.

A követés kezdetekor észlelt keresztmetszeti adatok feldolgozása. A Cox modellel meghatározott Risk Ratio az adott tünet fennállásakor a megnövekedett halálozási kockázatot mutatja.

1. Ábra

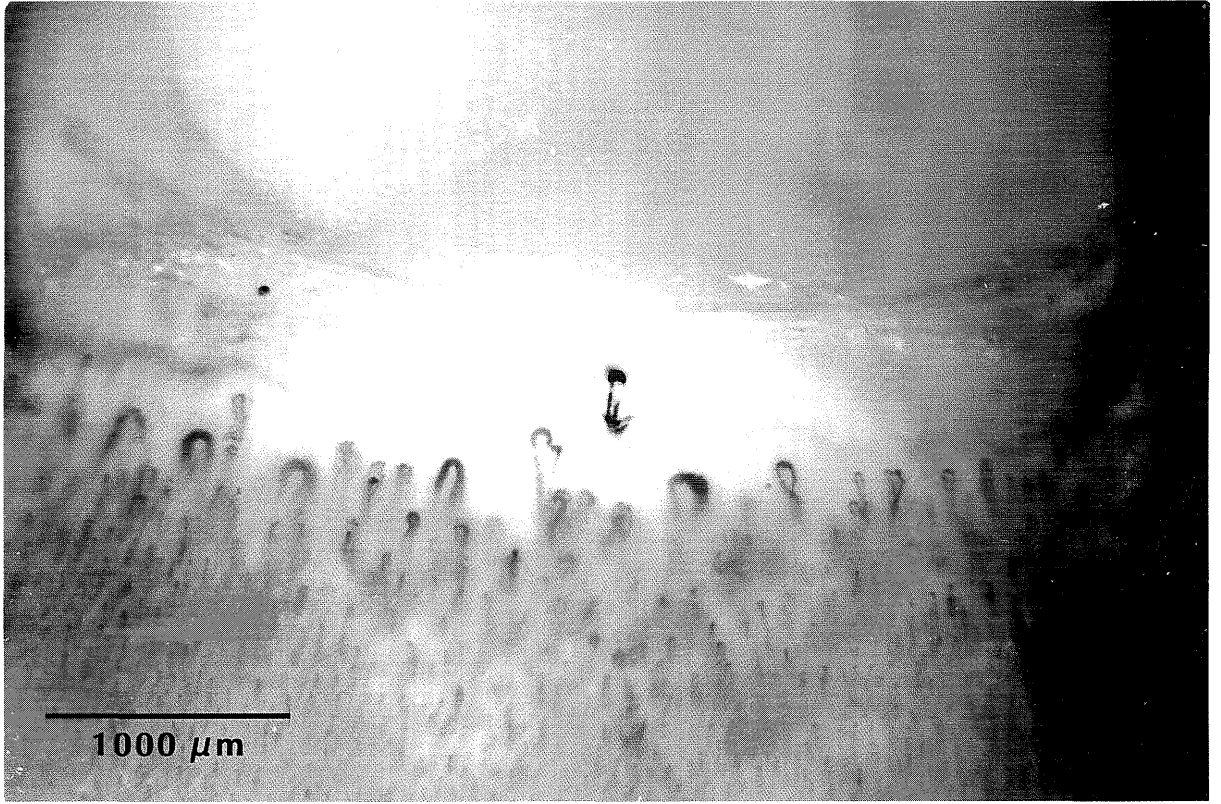
Körömágy kapillármikroszkópos képe, negatív mintázat



A körömlemez mellett a körömágyban a széli sorban rendezett, nem tág kapilláris hurkok láthatók.

2. Ábra.

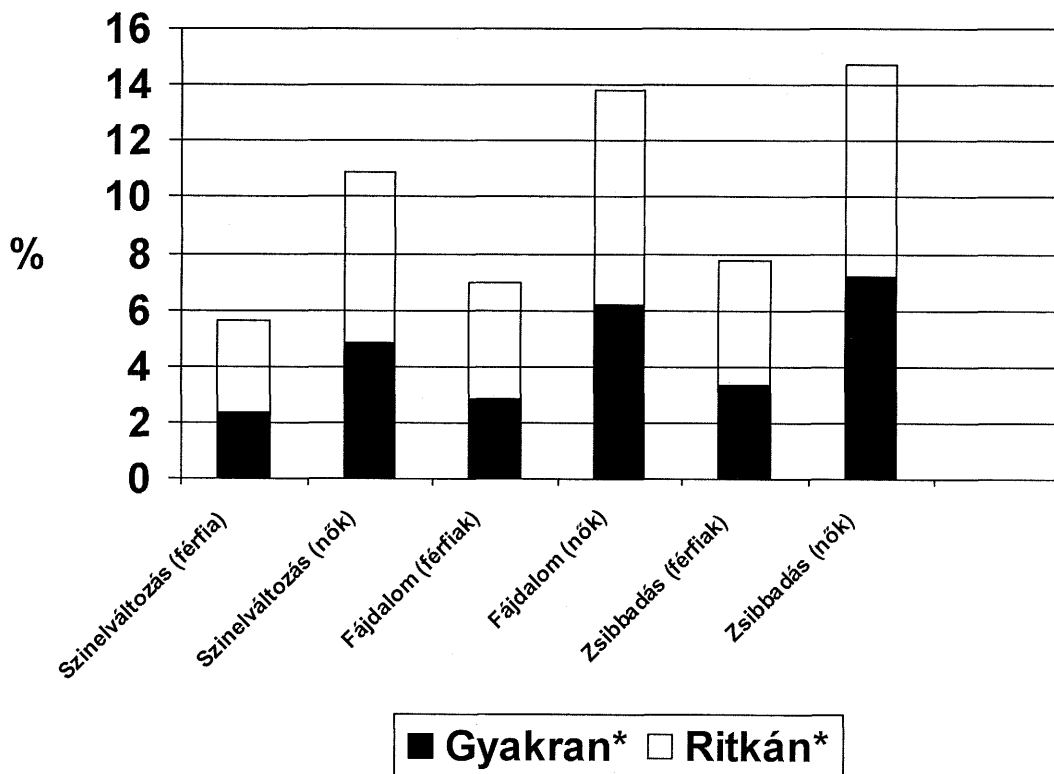
Systemás sclerosisos beteg körömágy kapillármikroszkópos képe.



A széli sor szerkezete felbomlott, csökkent kapilláris szám mellett jelentősen kitágult óriáskapillárisok láthatók.

3. Ábra

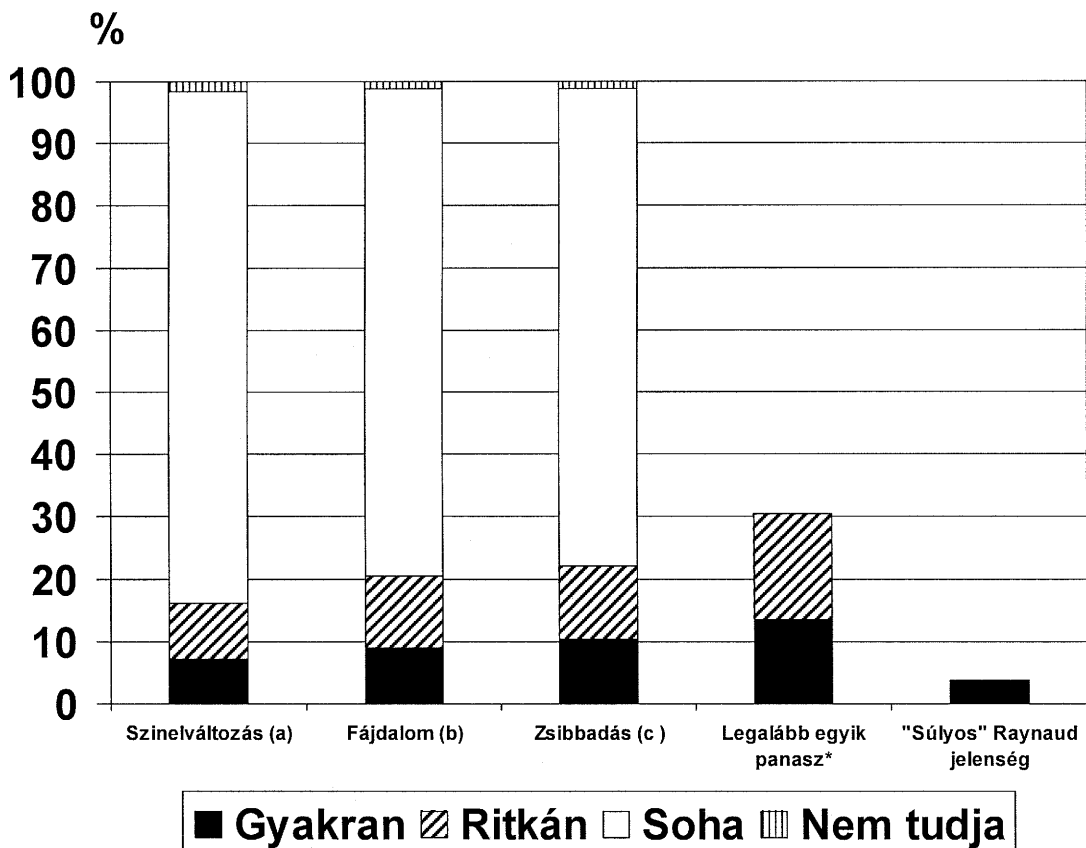
A hideg hatást követően Raynaud jelenségre utaló panaszok előfordulása 10000 lakos felmérése alapján



*: A kézujjakban hideg hatásra ritkán illetve gyakran észlelt színelváltozás, fájdalom, zsibbadás férfiakban és nőkben.

4. Ábra

Raynaud jelenségre utaló panaszok előfordulása a kérdőívre adott válaszokban 10000 lakos felmérése alapján

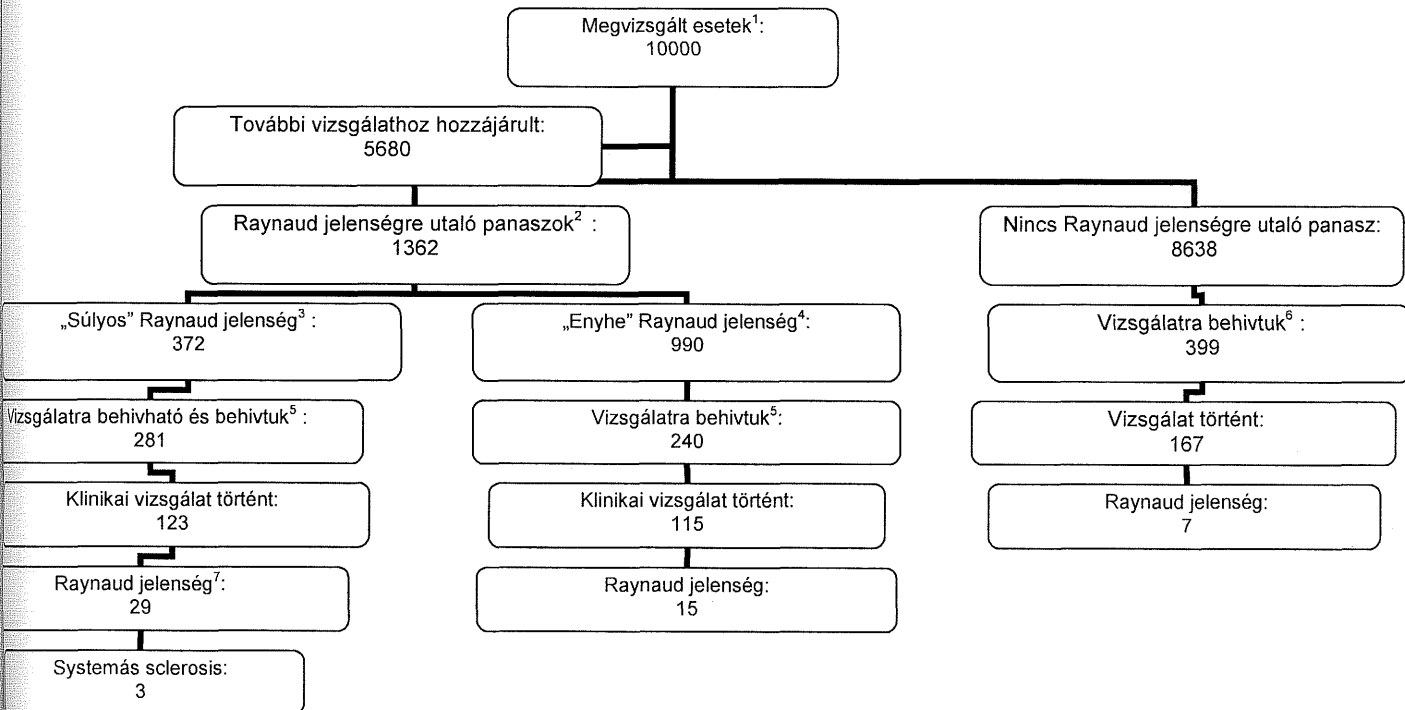


* Kézujjakban hideg hatásra elszíneződést vagy fájdalmat vagy zsibbadást észlelő esetek.

„Súlyos” Raynaud jelenség: a hideg hatására a kézujjakon elszíneződés, zsibbadás vagy fájdalom jelentkezése mellett a betegnek korábban a kézujjain sebek voltak, illetve a beteg hűtőszekrénybe nyúlva is észlelt elszíneződést a kézujjain.

5. Ábra

Kézujjakon hideg hatásra jelentkező eltérések vizsgálatán alapuló eljárás 10000 lakos felmérése során a Raynaud syndroma és a systemás sclerosis prevalenciájának meghatározása céljából



¹Esetek száma

²Azon esetek, akiknek Raynaud jelenségre utaló panaszuk volt. Hideg hatásra a kézujjakon színváltozást, fájdalmat vagy zsibbadást érztek.

³Hidegben kézujjakon színváltozást, fájdalmat vagy zsibbadást érzlelő betegek, akiknek emellett korábban sebek voltak a kézujjain vagy hűtőszekrény mélyfagyasztó részébe nyúlva is jelentkeznek a panaszai.

⁴Azon esetek, akik hideg hatásra a kézujjakon színváltozást, fájdalmat vagy zsibbadást érztek, de korábban sebeket ujjjaikon nem érztek és hűtőszekrénybe nyúlva nem jelentkeznek panaszuk.

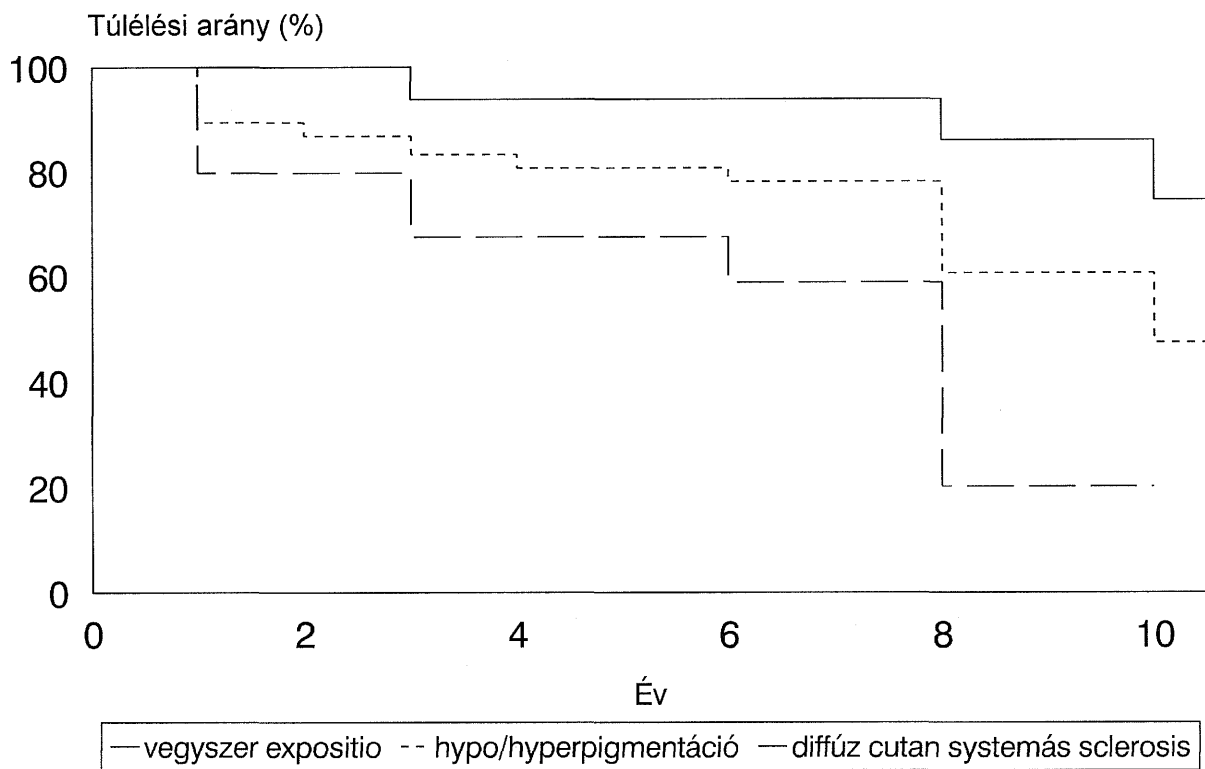
⁵További klinikai vizsgálathoz hozzájárulását adta.

⁶Olyan esetek, akik további vizsgálathoz hozzájárulásukat adták és a klinikai utánvizsgálatban Raynaud jelenséggel nem kapcsolatos okok miatt vettek részt. Osteoarthritis, polyarthralgia, rheumatoid arthritis és arthritis psoriatica keresése miatt utánvizsgált esetek.

⁷A Raynaud jelenség fennállását egy további klinikai vizsgálat erősítette meg.

6.ábra

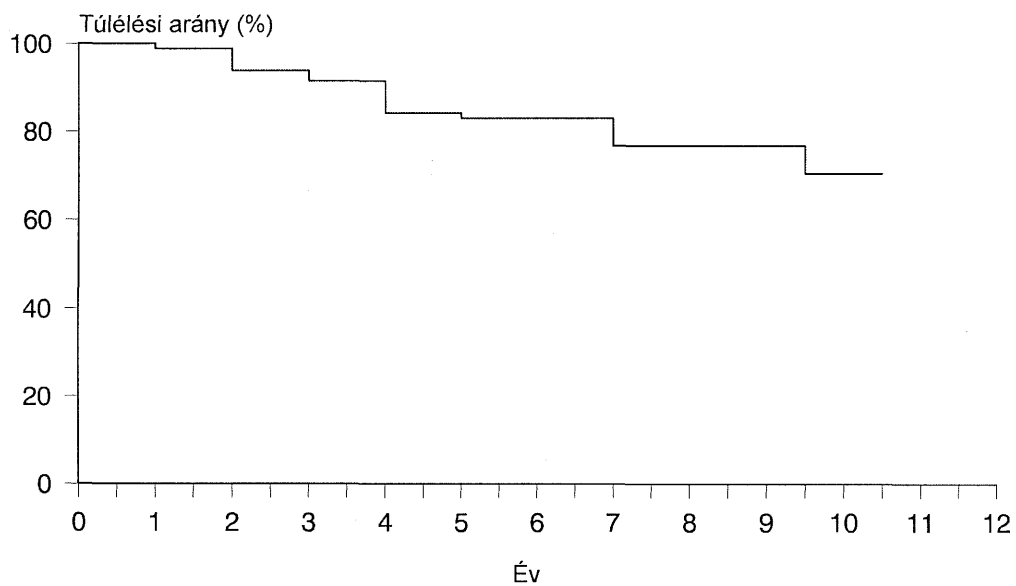
Kaplan-Meier túlélési görbék 118 beteg követéses adatai alapján



vegyszer expositio: szerves oldószer expozíció a beteg anamnézisében (21 beteg)
hypo/hyperpigmentáció: bőr pigmentációs eltérések (56 beteg)
diffúz cutan systemás sclerosis : 33 beteg

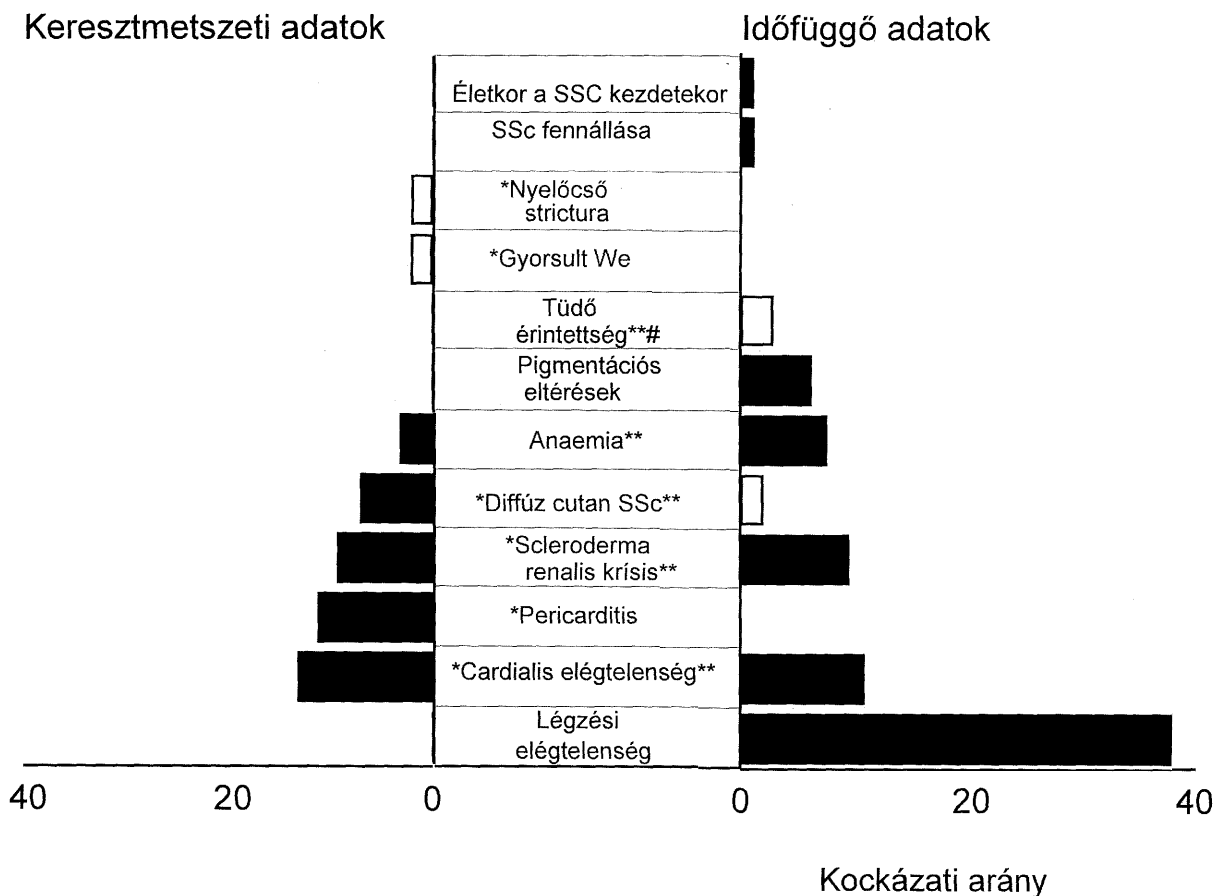
7. Ábra lett

Kaplan-Meier túlélési görbe 171 systemás sclerosisos követéses adatai alapján



8. Ábra

171 systemás sclerososis beteg Cox regressziós elemzéssel meghatározott prognosztikai tényezőinek kockázati arányai, keresztmetszeti és időfüggő adatok felhasználásával



A tömött oszlopok a sokváltozós Cox elemzésben szignifikáns hatást mutató változókat jelöli

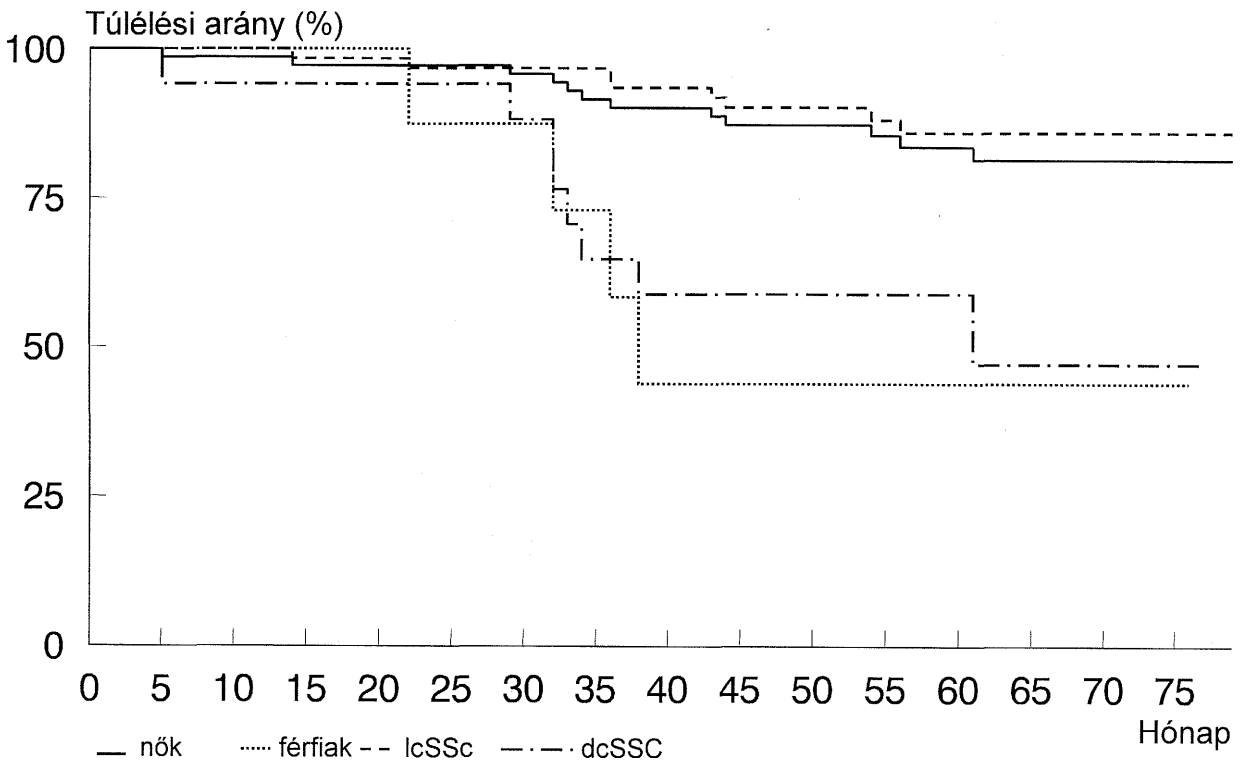
*Stepwise válogatással kiválasztott változók a keresztmetszeti adatok alapján,

**Stepwise válogatással kiválasztott változók időfüggő adatok felhasználásával.

#=Diffúz pulmonalis fibrózis és/vagy 50% alatti forszírozott vital kapacitás.

9. Ábra

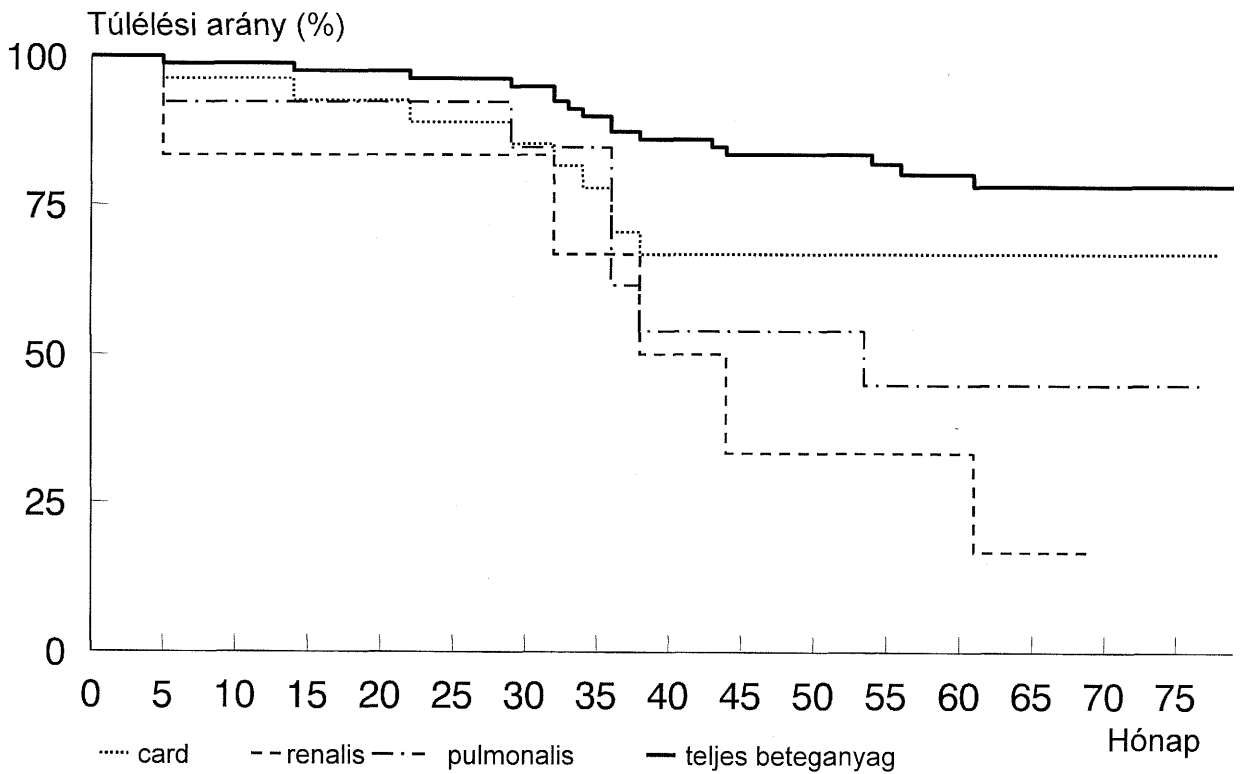
Kaplan-Meier túlélési görbék férfi, nő, diffúz cutan systemás sclerosisos és limitált cutan systemás sclerosisos betegekben 80 systemás sclerosisos beteg követéses adatainak felhasználásával



Rövidítések: nők (72 beteg), férfiak (8 beteg), lcSSc = limitált cutan systemás sclerosis (17 beteg), dcSSc = diffúz cutan systemás sclerosis (63 beteg).

10. Ábra

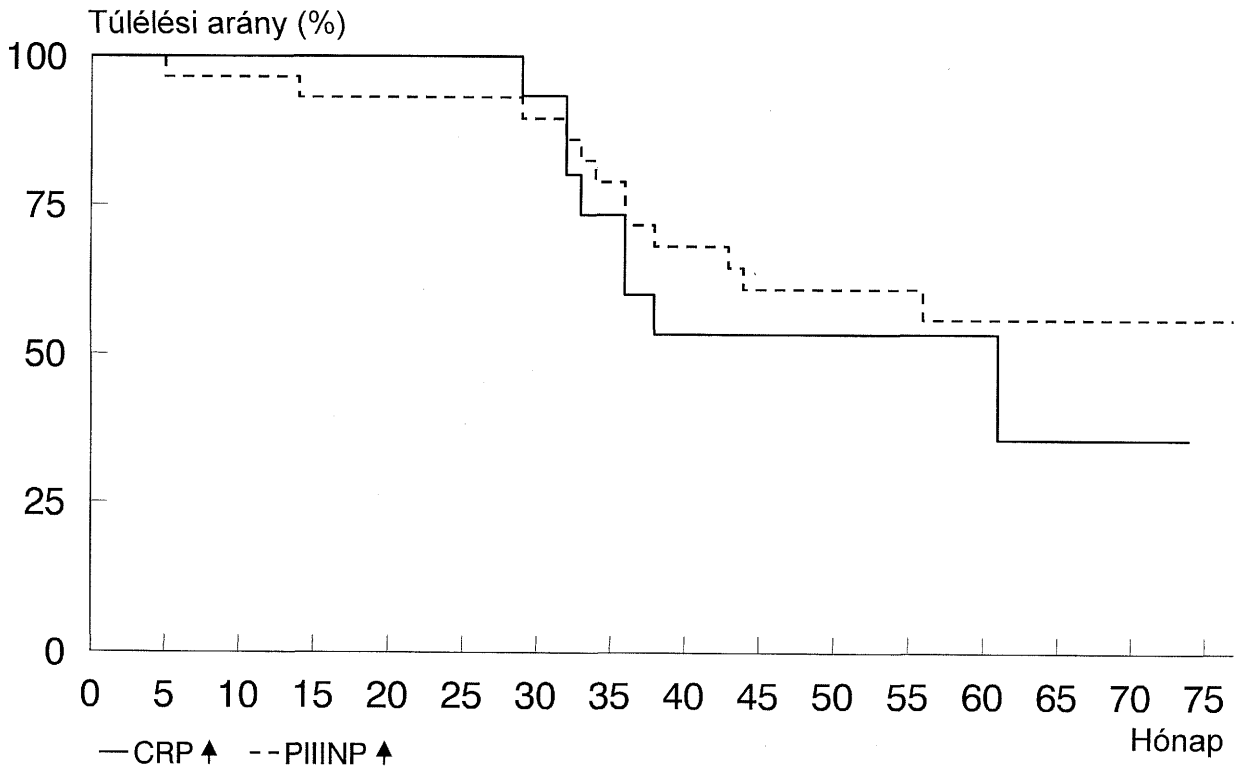
Kaplan-Meier túlélési görbék 80 systemás sclerosisos beteg követéses adatai alapján, teljes mortalitás, cardialis, renalis, pulmonalis érintettségű betegek túlélési görbéje



Rövidítések: card = cardiális érintettség (27 beteg), renalis = scleroderma renális crisis (6 beteg), pulmonalis = diffúz pulmonalis fibrosis (13 beteg), teljes beteganyag = 80 systemás sclerosisos beteg túlélési görbéje

11. Ábra

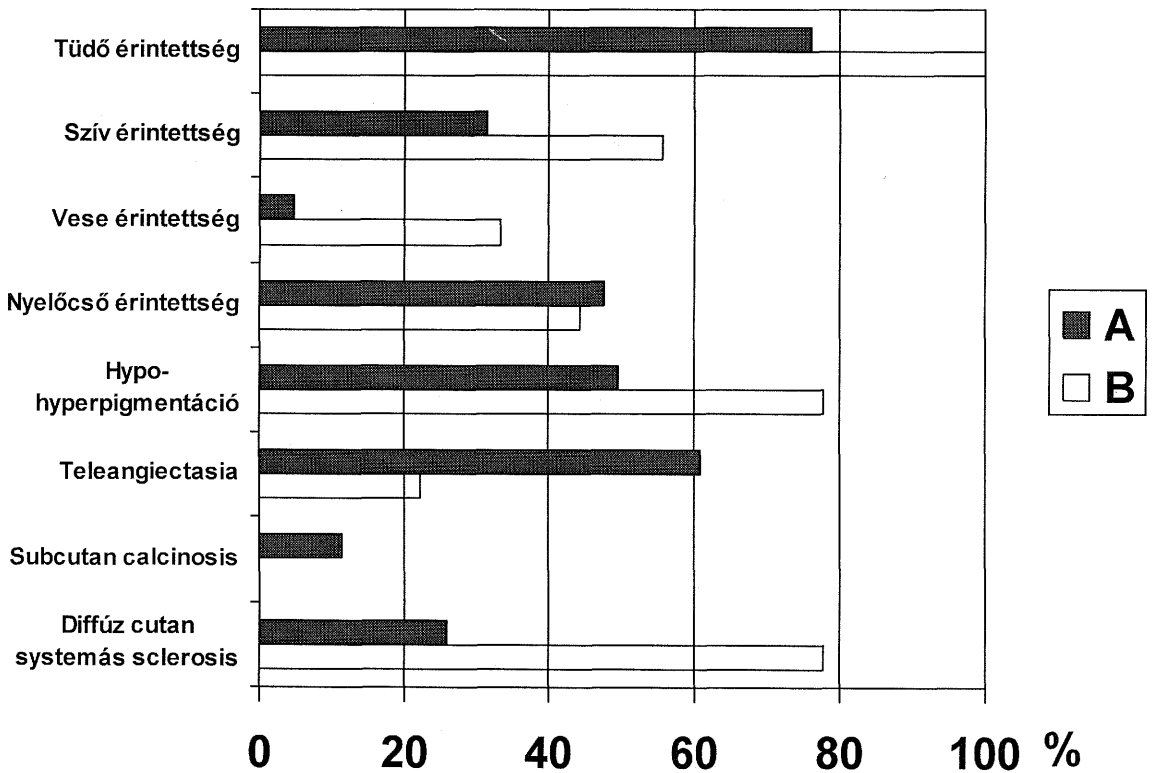
Kaplan-Meier túlélési görbék emelkedett C-reaktív protein és III típusú kollagén aminoterminalis propeptid szinttel rendelkező betegeken, 80 beteg követéses adatai alapján



Rövidítések: CRP↑ = emelkedett C reaktív protein szint (16 beteg), PIIINP↑= emelkedett III típusú kollagén aminoterminalis propeptid szint (29 beteg).

12. Ábra

Időskori systemás sclerosisos betegekben észlelt szervi érintettségek gyakorisága



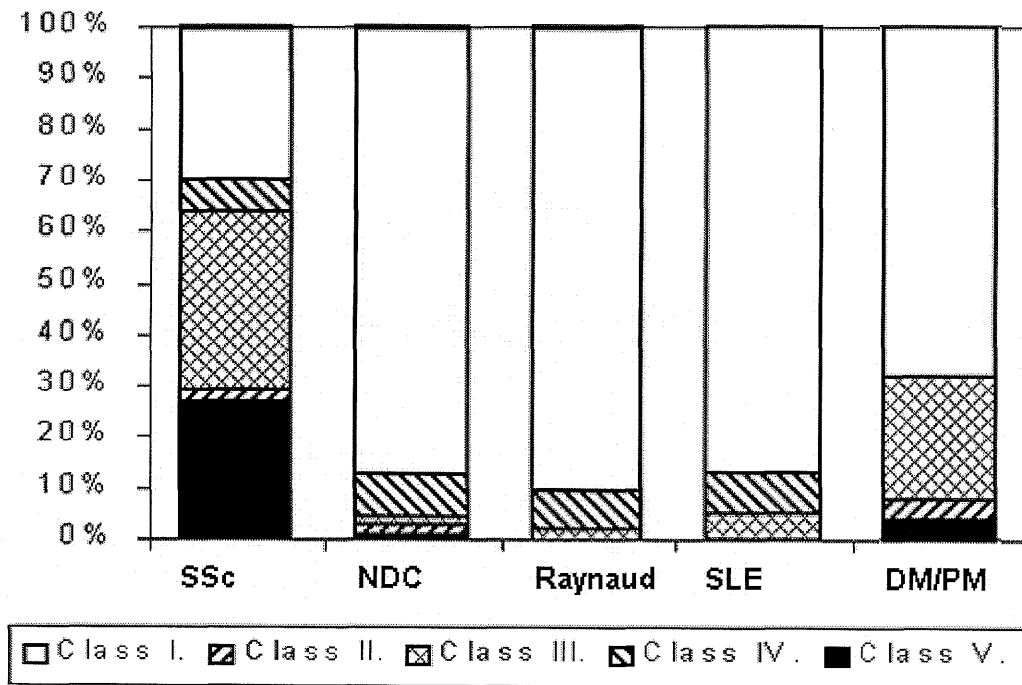
A. 60 év alatti életkorban kezdődő systemás sclerosisos betegek (105 beteg).

B. 60 év feletti életkorban kezdődő systemás sclerosisos betegek (9 beteg).

A súlyosabb kórlefutást jelentő belszervi érintettségek és a diffúz scleroderma gyakrabban észlelhető a 60 éves kor felett kezdődő systemás sclerosisos betegekben.

13. Ábra

Scleroderma kapilláris mintázat jelenléte 447 systemás autoimmun és Raynaud syndromás beteg kapillármikroszkópos vizsgálata alapján



Rövidítések: Class I. – Class V.: scleroderma mintázat súlyossági csoportjai (H. Maricq felosztása alapján az I-V. osztály), SSc: 102 systemás sclerosisos beteg, NDC: 65 nem differenciált collagenosisos beteg, Raynaud: 186 primaer és secundaer Raynaud syndromás beteg, SLE: 47 systemás lupus erythematosusos beteg, DM/PM: 26 dermato/polymyositises beteg