

**A Philadelphia kromoszóma-negatív myeloproliferatív
kórképek diagnosztikájának és kezelésének
multidiszciplináris szemlélete**

Ph.D. értekezés tézisei

Dr. Marton Imelda M.D.

Témavezetők:

Prof. Dr. Borbényi Zita M.D., Ph.D

Prof. Dr. Nemes Attila M.D., Ph.D., D.Sc

Szegedi Tudományegyetem, Általános Orvostudományi Kar,

II. számú Belgyógyászati Klinika és Kardiológiai Központ,

Haematológiai Osztály

SZEGED

2016.

A DISSZERTÁCIÓ TÉMÁJÁBAN KÖZLÉSRE ELFOGADOTT KÖZLEMÉNYEK

- I. Éva Pósfai*, Imelda Marton*, Zita Borbényi, Attila Nemes: **Myocardial infarction as a thrombotic complication of essential thrombocythaemia and polycythaemia vera** The Anatolian Journal of Cardiology. 2016 **IF 0.927** – *megjelenés alatt*
*Pósfai Éva és Marton Imelda azonos státusban, osztott első szerzőként szerepelnek.
- II. Éva Pósfai*, Imelda Marton*, Zsuzsanna Kiss-László, Balázs Kotosz, Márta Széll, Zita Borbényi: **Thrombosis and risk factors in female patients with a rare acquired thrombophilia: chronic myeloproliferative disorder - polycythaemia vera and essential thrombocythaemia.** Eur Rev Med Pharmacol Sci 2014;18(24): 3810-3818. **IF 0.988**
*Pósfai Éva és Marton Imelda azonos státusban, osztott első szerzőként szerepelnek
- III. Imelda Marton, László Krenács, Enikő Bagdi, Annamária Bakos, Judit Demeter, Zita Borbényi: **Clinical and molecular diagnostic evaluation of systemic mastocytosis in the South-Eastern Hungarian population between 2001-2013 – a single centre experience.** Pathol Oncol Res. 2016 Apr; 22(2):293-9. **IF 1.806**
- IV. Imelda Marton, Éva Pósfai, Zita Borbényi, Csaba Bödör, Papp Gergely, Demeter Judit, Irma Korom, Erika Varga, Zsuzsanna Bata-Csörgő: **Therapeutic challenge during the long-term follow-up of a patient with indolent systemic mastocytosis with extensive cutaneous involvement.** European Review for Medical and Pharmacological Sciences. 2015 May;19(9):1607-9. **IF 0.988**
- V. Attila Nemes, Imelda Marton, Péter Domsik, Anita Kalapos, Éva Pósfai, Szabolcs Modok, Zita Borbényi, Tamás Forster: **Characterization of left atrial dysfunction in hypereosinophilic syndrome – Insights from the Motion analysis of the heart and great vessels by three-dimensional speckle tracking echocardiography in pathological cases (MAGYAR-Path) Study.** Revista Portuguesa de Cardiologia. 2016– **IF 0.454**- *megjelenés alatt*
- VI. Imelda Marton, Éva Pósfai, János Kristóf Annus, Zita Borbényi, Attila Nemes, László Vécsei, Erika Vörös: **Watershed infarction in hypereosinophilic syndrome: a diagnostic dilemma in FIP1L1-PDGFR alpha-associated myeloid neoplasm and overview of the relevant literature.** Ideggyogy Sz. 2015 May 30;68(5-6):212-6. **IF 0.348**
- VII. Attila Nemes, Anita Kalapos, Péter Domsik, Imelda Marton, Zita Borbenyi, Tamás Forster: **Three-dimensional speckle-tracking echocardiography in Loeffler endocarditis: case report from the MAGYAR-Path Study.** Herz. 2014 Sep;39(6):722-4. **IF 0,7**

A DISSZERTÁCIÓ TÉMAKÖRÉBEN ELHANGZOTT ELŐADÁSOK ÉS POSZTEREK

Imelda Marton, Éva Pósfai, Zsuzsanna László, Márta Széll, Zita Borbényi: **Could polycythemia vera be a vascular „risk factor” in woman?** - *XXIV Congress of the International Society on Thrombosis and Haemostasis, Journal of Thrombosis and Haemostasis* 2013, 11 Suppl 2:1-1322. ISSN 1538–7933 page: 739 - poszter prezentáció

Éva Pósfai, **Imelda Marton**, Attila Nemes, Anita Kalapos, Péter Domsik, Zita Borbényi: **A patient with idiopathic hypereosinophilic syndrome reacting to a tyrosine-kinase inhibitor – How long should such a patient receive tyrosine kinase inhibitor for and may the treatment be suspended?** – *ESH International Conference on Myeloproliferative Neoplasms*, 2012, Bécs - poszter prezentáció

Marton I, Pósfai É, Borbényi Z.: **Új lehetőségek a polycythaemia vera kezelésében – Az elmúlt évek klinikai tapasztalatai és irodalmi összefoglalás** – *Magyar Haematológiai és Transzfuziológiai Társaság XXV. Kongresszusa , Budapest 2015- előadás*

Marton I, Krenács L., Bagdi E., Borbényi Z.: **Klinikai megfigyelések szisztémás mastocytocytosisban** – *Magyar Haematológiai és Transzfuziológiai Társaság XXIV. Kongresszusa , Debrecen 2013- előadás*

1. BEVEZETÉS

A krónikus myeloproliferatív kórképek a haematopoetikus őssejt klonális daganatos megbetegedéseinek heterogén csoportja. Az ún. „klasszikus” myeloproliferatív kórképek közé a krónikus myeloid leukaemia (CML), a polycythaemia vera (PV), az essentiális thrombocythaemia (ET) és myelofibrosis (MF) tartozik.

A myeloid betegségek 2008-as WHO klasszifikációja a korábbi „myeloproliferatív betegség”(MPDs) kifejezést myeloproliferatív neoplazmá-ra változtatta (MPNs) és 8 klinikopathológiai entitást különböztet meg: *BCR-ABLI*-pozitív (CML) és *BCR-ABLI*-negatív kórképeket. Ideértve a krónikus neutrophil leukaemia (CNL), PV, PMF, ET, krónikus eosinophil leukaemia másképpen nem specifikálható (CEL-NOS), a mastocytosis, és MPNs – nem osztályozható kategóriát. A “Ph-negatív myeloproliferatív kórképek” terminológia széles körben használatos a klasszikus *BCR-ABLI*-negatív myeloproliferatív kórképek (PV, ET, PMF) szinonímájaként, de tágabb értelemben ugyanezen fogalom alá sorolhatók az olyan ritka myeloproliferatív entitások is, mint a hypereosinophil szindróma (HES) vagy szisztémás mastocytosis (SM).

A Ph-negatív myeloproliferatív kórképek közül a leggyakoribb entitás a PV, amely vascularis szövődményei miatt multidiszciplináris jelentőséggel bír. A PV a csontvelői őssejt klonális daganatos betegsége, melyet mindhárom myeloid eredetű sejtvonal – vörösvérsejt, fehérvérsejt, thrombocyta – túlprodukciója jellemez. A PV leginkább az erythrocytosissal jellemezhető, de leukocytosis, thrombocytosis, splenomegalia, vasomotoros zavarok, valamint thrombosis, vérzés és pruritus jelen lehetnek. PV-ben a megnövekedett vörösvérsejt tömeg hipervizkozitást okoz, több tényezőn keresztül fokozza a thrombosis rizikót, romló életminőséget és az életkilátások rövidülését eredményezi. A PV a vascularis események – mind a cardiovascularis mind a cerebrovascularis – szempontjából érdemel külön figyelmet, melyek a morbiditás és mortalitás fő meghatározói. Artériás események (pl. myocardialis infarktus, ischaemiás stroke, transiens ischaemiás attack) és vénás események (vénás thrombosis, pulmonális embólia, sinus thrombosis, splanchnikus területi – v.portae, v.lienalis-thrombosis) előfordulhatnak, de az artériás események gyakoribbak. Jelenleg a betegek alacsony és magas thrombosis rizikócsoportha sorolhatóak két tényező megléte vagy hiánya alapján. Magas thrombotikus rizikót jelent a 60 évet meghaladó életkor, és/vagy a PV diagnózisát megelőző thrombotikus esemény, míg e tényezők hiánya az alacsony thrombózis rizikójú csoportba sorolja a beteget. Klinikai és terápiás szempontból fontos kérdés annak tisztázása, hogy a hagyományos besorolás alapját képező rizikó tényezőkön felül egyéb rizikófaktoroknak, mint pl. cardiovascularis (CV) rizikófaktorok lehet-e additionalis szerepük a PV-asszociált thrombotikus események kialakulásában.

A Ph-negatív myeloproliferatív kórképek közül a mastocytosis nagyon ritka ún. orphan betegség, és a legkevésbé ismert kórkép mind a klinikai megjelenés, prognózis, és kezelési lehetőségek szempontjából. A mastocytosis multidiszciplináris jelentőségét az adja, hogy a kóros morfológiájú és immunfenotípusú mastocyta sejtek pathológiás akkumulációja egy vagy több szervet is érint. A leggyakrabban érintett szervek a csontvelő, bőr, máj, és a gastrointestinalis tractus. A mastocytosis klinikai megjelenése rendkívül változatos, amely a bőrre korlátozódó főként gyermekeket érintő, és spontán regressziót mutató betegségtől (cutan mastocytosis), a különböző súlyosságú extracután szervérintettséggel járó szisztémás

mastocytosis (SM) formáig terjed. A szisztémás mastocytosis felismerése nehéz mind hisztopatológiai mind klinikai szempontból, mivel a tünetmentes formáktól a változatos súlyos klinikai tünetekig többféle megjelenési forma fordulhat elő. A szisztémás mastocytosis ritka előfordulása, változó klinikai megjelenése, a diagnosztikai nehézségei miatt került a vizsgálatunk középpontjába. A betegség incidenciáját, prevalenciáját illetően nagyon kevés az elérhető, megbízható epidemiológiai adat. Az európai adatokat az European Competence Network on Mastocytosis (ECNM) által létrehozott regiszter gyűjti, magyarországi epidemiológiai adatok nem állnak rendelkezésre.

A Ph-negatív myeloproliferatív kórképek közül a hypereosinophil szindrómák (HESs) a leginkább vitatott, heterogén betegségcsoport. A HES klinikai megjelenési formái rendkívül változatosak, a viszonylag tünetmentes betegségtől az endomyocardialis fibrózisig. A HES-ben nemcsak kardiális, hanem más szervrendszeri érintettség is előfordulhat, de a leginkább ismert szervérintettség a Loeffler endocarditis. Vizsgálataink során arra kerestünk választ, hogy a szokásos diagnosztikai módszerekkel kardiális érintettséget nem mutató, és az etiológiát tekintve ún. idiopathiás (iHES) esetekben, egy új non-invazív klinikai vizsgálómódszerrel (háromdimenziós speckle tracking echo) felfedezhető-e változás a kardiális funkcionális paraméterekben, illetve hogy manifest Loeffler endocarditis esetén milyen a bal kamra rotációs mechanikája.

Mindhárom Ph-negatív myeloproliferatív kórkép diagnosztikája, kezelése multidiszciplináris szemléletet és a társszakmákkal történő szoros együttműködést igényel.

2. CÉLKITŰZÉSEK

A jelen PhD munka célja, hogy a Szegedi Tudományegyetem II. számú Belgyógyászati Klinika és Kardiológiai Központ Haematológiai Osztályán diagnosztizált Philadelphia kromoszóma-negatív myeloproliferatív kórképek közül a PV, SM és HES betegcsoportok 3 különálló retrospektív adatbázisának kialakítását követően, a betegpopuláció adatait értékeljük.

I. PV betegcsoport :

Mivel a PV a leggyakoribb Ph-negatív kórkép, és ebben a betegcsoportban a vascularis események kiemelt jelentőségűek, a diagnosztika, kezelés pedig multidiszciplináris feladat, a betegcsoportot az alábbi szempontok szerint elemeztük:

- a) a 1998-2014 között PV miatt diagnosztizált betegek csoportjában a haematológiai diagnosis előtti és a követési időszak alatti **thrombotikus események incidenciájának** meghatározása; a követési időszak alatt thrombotikus eseménnyel rendelkezők és az esemény nélküli PV betegek legfőbb klinikai jellemzőinek értékelése és összehasonlítása;
- b) a legsúlyosabb thrombotikus szövődmények – a major cerebrovascularis és cardiovascularis szövődmények – vizsgálata a PV betegcsoportban, amely során arra kerestük a választ, hogy vannak-e olyan neurológiai ill. kardiológiai típusos eltérések e szövődmények esetén, melyek speciálisan jellemzőek lehetnek a PV betegségre;

- c) a haematológiai diagnózis idején fennálló főbb cardiovascularis rizikófaktorok (hypertonia, hyperlipidaemia, diabetes mellitus, obesitás, dohányzás) lehetséges addicionális szerepének vizsgálata egy későbbi thrombotikus szövődmény előfordulása szempontjából;

II. SM betegcsoport:

A ritka, kevésbé ismert Ph-negatív kórképek közé tartozó SM betegcsoportot a betegség orphan jellege, diagnosztikus, prognosztikai és kezelési nehézségei miatt, az alábbi szempontok szerint elemeztük:

- a) a 2001-2013 időszak között előforduló összes szisztémás mastocytosis eset klinikai és laboratóriumi jellemzőinek, valamint a csontvelő minták hisztopathológiai, molekuláris jellemzőinek összegyűjtése egy relative nagy betegszámú SM betegcsoportban;
- b) a *KIT D816V* mutáció gyakoriságának meghatározása szisztémás mastocytosis alcsoportjaiban;
- c) SM betegek túlélésének összehasonlítása az életkor és nem szerint egyező kontroll populációval; a WHO klasszifikáció SM-re vonatkozó prognosztikus relevanciájának értékelése a vizsgált betegpopuláció adatain;
- d) szisztémás mastocytosis esetek kumulatív incidenciájának meghatározása a Dél-alföldi régióban.

III. HES betegcsoportban:

A HES szintén a ritka Ph-negatív kórképek közé tartozik, változatos klinikai megjelenési formákkal és szervérintettséggel. Ebben a betegcsoportban vizsgálatunk célja:

- a) egy új, non-invazív vizsgálómódszer, a három dimenziós speckle-tracking echocardiographia (3DSTE) segítségével a bal pitvar (LA) volumetrikus, volumen-alapú funkcionális és strain paraméterek összehasonlítása a 2001-2014 között diagnosztizált HES betegek és a nemben és korban illeszkedő kontroll egyének között;
- b) a bal kamra rotációs mechanikájának vizsgálata 3DSTE-vel egy Loeffler endocarditis eset kapcsán.

3. BETEGEK , MÓDSZEREK ÉS EREDMÉNYEK

A Szegedi Tudományegyetem II. számú Belgyógyászati Klinika és Kardiológiai Központ Haematológiai osztályán 1998-2014 között diagnosztizált PV, SM, HES betegek esetében tudományos kutatási céllal retrospektív adatbázis került létrehozásra. A retrospektív vizsgálatokhoz szükséges klinikai adatok a MedSolution informatikai rendszerből és a beteg dokumentációból kerültek kigyűjtésre. A kutatási tervet a Szegedi Tudományegyetem Szent-

Györgyi Albert Klinikai Központ Regionális Humán Orvosbiológiai Kutatás-Értékelési Bizottsága jóváhagyta.

3.1 POLYCYTHAEMIA VERA

3.1.1 BETEGCSOPORT ÉS ADATGYŰJTÉS

A PV adatbázis kialakításához két adatforrást használtunk: egyrészt különböző myeloproliferatív betegség iránydiagnózisokkal a II. számú Belgyógyászati Klinika és Kardiológiai Központ Haematológiai ambulanciájára beutalt betegek adatainak szűrése történt a medikai rekordokból (MedSol) BNO alapján a megadott időszakban, másrészt az Orvosi Genetikai Intézetbe myeloproliferatív irányú molekuláris genetikai vizsgálatokra küldött minták adatbázisának átvizsgálása történt meg, majd a két forrás összevetése. A munka során összesen 933 beteg adatait elemeztük, amelyből végül 108 esetben volt egyértelműen igazolható a PV diagnózis, amely megfelelt a WHO PV kritériumainak.

A haematológiai diagnózis előtti és a követési időszak alatti thrombotikus események retrospektív gyűjtése a cardiovascularis (AMI), cerebrovascularis (stroke, TIA, vertebrobasilaris insufficiencia [VBI]), és vénás thrombotikus eseményekre (DVT, PE, splanchnikus területi vénás thrombosis) irányult. Cardiovascularis rizikófaktorok szerepének vizsgálatához PV diagnózis idején jelenlevő alábbi cardiovascularis (CV) rizikófaktorokra vonatkozóan történt adatgyűjtés: hypertonia, dohányzás, diabetes mellitus (DM), hyperlipidaemia (hypercholesterinaemia vagy hypertriglyceridaemia vagy mindkettő), és obesitas (BMI >30 kg/m²).

3.1.2 STATISZTIKAI MÓDSZEREK

A statisztikai vizsgálatok elvégzésekor a Statsoft Statistica v 9.1 (StatSoft, Hungary) és a SPSS 20 szoftvert (IBM, USA) használtuk. A statisztikai analízisek során statisztikailag szignifikáns eredmény 5%-os szignifikanciaszinten került megállapításra, illetve a betegpopuláció nagysága miatt a 10%-os szignifikanciaszinten kapott eredményeket is figyelembe vettük.

Cardiovascularis rizikófaktorok szerepének elemzése a PV betegcsoportban

A haematológia diagnózis idején jelen levő CV rizikófaktorok teljes hatásának vizsgálata Mann–Whitney *U* teszt segítségével történt. Ezen felül minden egyes CV rizikófaktor (hypertonia, dohányzás, hyperlipidaemia, DM, obesitas) hatását önmagában, illetve az egy cardiovascularis rizikófaktor és a kettő vagy több cardiovascularis rizikófaktor jelenlétét, illetve a leukocytosis (>11.1 G/L), valamint az emelkedett haematocrit (>45%) hatását vizsgáltuk a későbbi thrombotikus esemény bekövetkezésének szempontjából. A betegek thrombosis-mentes túlélését Kaplan-Meier analízis segítségével elemeztük, a csoportok túlélési rátái közötti különbséget log-rank teszttel (Mantel–Cox) vizsgáltuk. Jelen esetben összehasonlításra került (a) cardiovascularis rizikófaktorokkal nem rendelkező és a legalább egy cardiovascularis rizikófaktorral rendelkező PV betegek, illetve (b) a legfeljebb egy cardiovascularis rizikófaktorral rendelkező, és a kettő vagy több cardiovascularis rizikófaktorral rendelkező betegek thrombosis-mentes túlélése.

3.1.3 LABORATÓRIUMI MÓDSZEREK

A *JAK2 V617F* mutáció molekuláris vizsgálat elvégzése az Orvosi Genetikai Intézetben a rutin diagnosztikus protokoll részeként allélspecifikus polimeráz láncreakcióval (PCR) történt, míg a serum erythropoietin szint meghatározást az Endokrinológiai laboratórium, Szeged végezte chemiluminescens immunoassay (Siemens Immulite) módszerrel.

3.1.4 EREDMÉNYEK

A MEGELŐZŐ ÉS A KÖVETÉSI IDŐSZAK ALATT THROMBOTIKUS ESEMÉNYEK VALAMINT A KÖVETÉSI IDŐSZAK ALATT THROMBOTIKUS ESEMÉNNYEL RENDELKEZŐK ÉS ESEMÉNY NÉLKÜLI PV BETEGEK LEGFŐBB KLINIKAI JELLEMZŐI (I.a)

A 1998-2014 közötti időszak PV adatbázisa alapján 108 PV beteg (51 nő; 57 férfi; medián életkor: 62,6 év; medián követési idő: 4,5 év) adatait volt lehetőségünk retrospektíven elemezni. A haematológiai diagnózist megelőzően 33 vasculáris esemény (30,5%) történt: 17 cerebrovascularis (stroke/TIA), 8 cardiovascularis (AMI), és 8 vénás thrombotikus esemény. A haematológiai diagnózist követő időszakban 20 thrombotikus esemény történt (18,5%): 11 cerebrovascularis (stroke/TIA), 7 cardiovascularis (AMI), és 2 vénás thrombotikus esemény. Megvizsgáltuk, hogy a követési időszak alatt thrombotikus eseménnyel rendelkezők és esemény nélküli betegek klinikai jellemzői mutatnak-e szignifikáns különbséget.

Mann-Whitney tesztet alkalmaztunk a két csoport összehasonlítására az alábbi változók teljes hatásának vizsgálatakor: átlag életkor a diagnózis idején, átlagos követési idő, *JAK2 V617F*-pozitivitás, vérkép paraméterek, organomegália, thrombotikus események száma a haematológiai diagnózist megelőzően, vasculáris rizikó faktorok, és kezelés. Fischer tesztet alkalmaztunk a nem és a konvencionális rizikó csoportok esetén. Néhány cardiovascularis rizikófaktor, mint a hypertonia ($p=0,001$) és a dohányzás ($p=0,023$) szignifikáns különbséget mutatott a két csoport vonatkozásában; valamint vizsgálatunkkal megerősítettük a hagyományos rizikóbesorolás szerinti alacsony és magas rizikójú csoport thrombotikus eseményei közötti különbséget.

CARDIOVASCULARIS ÉS CEREBROVASCULARIS SZÖVŐDMÉNYEK (I.b)

Cardiovascularis szövődmények

2014-ben elvégzett vizsgálatunk alapján myocardialis infarktus 7 betegnél történt a PV követési időszaka alatt, de részletes kardiológiai elemzésre csak 6 beteg (1 férfi, 5 nő; átlag életkor 69,5 év) klinikai adatai és coronarographiás leletei voltak elérhetőek. Közülük 5 beteg (83,3%) hordozta a *JAK2 V617F* mutációt; a betegek többsége (83,3%) legalább két CV rizikófaktorral rendelkezett. Non-ST elevációs myocardialis infarktus (NSTEMI) igazolódott mind a 6 PV betegnél. A betegek részletes adatait és a coronaria angiographia eredményeit a disszertáció tartalmazza.

Cerebrovascularis szövődmények

A 108 PV beteg közül 11 betegnél igazolódott cerebrovascularis esemény (9 férfi, 2 nő; medián életkor: 65év). *JAK2 V617F* mutáció pozitivitás 10 esetben fordult elő (91%). A betegek többsége (8/11, 72%) legalább két CV rizikófaktorral rendelkezett. Az esetek többségében (7/11 beteg, 63%), krónikus ischaemiás fehérállományi léziót mutatott a koponya CT vizsgálat. Fenti cerebrovascularis események dominálónan lacunaris szindróma vagy VBI klinikai tüneteivel jelentkeztek. Két betegnél (közülük egynél antikoaguláns terápia alatt) haemorrhagiás stroke igazolódott. Az eredmények azt sugallják, hogy a PV cerebrális kísér betegségre predispónál, amely elsősorban lacunaris szindrómaként manifesztálódik, annak ellenére, hogy a legtöbb betegben további vascularis kockázati tényezők is jelen voltak.

CARDIOVASCULARIS RIZIKÓFAKTOROK SZEREPE A KÉSŐBBI THROMBOTIKUS KOMPLIKÁCIÓK ELŐFORDULÁSA SZEMPONTJÁBÓL (I.c)

Az egyváltozós elemzés szignifikáns teljes kapcsolatot mutatott a thrombotikus szövődmények és a hypertonia ($p=0,000$), a dohányzás ($p=0,014$), és az obesitás ($p=0,078$) között. Hyperlipidaemia ($p=0,112$) és DM ($p=0,323$) nem társult magasabb rizikóval a későbbi thrombosis szempontjából. Egy CV rizikófaktor ($p=0,016$) illetve a kettő vagy több CV rizikófaktor ($p=0,024$) szignifikánsan emelte a thrombotikus szövődmények előfordulását. A leukocytosis ($WBC > 11,1$ G/L) szignifikánsan nem emelte a thrombotikus rizikót ($p=0,119$). A követési időszak alatti thrombotikus események gyakorisága szignifikánsan különbözött a 45%-os haematocrit érték alatti és feletti PV alcsoportokban ($p=0,089$). A CV rizikófaktorral rendelkező és anélküli betegek thrombosis mentes túlélésének összehasonlítására Kaplan–Meier görbét és log-rank tesztet (Mantel–Cox) használtunk. Szignifikáns eltérést mutatott a) cardiovascularis rizikófaktorokkal nem rendelkező és a legalább egy cardiovascularis rizikófaktorral rendelkező PV betegek ($p=0,017$), illetve (b) a legfeljebb egy cardiovascularis rizikófaktorral rendelkező és kettő vagy több cardiovascularis rizikófaktorral rendelkező PV betegek ($p=0,011$) thrombosis mentes túlélése között.

3.2. SZISZTÉMÁS MASTOCYTOSIS

3.2.1 BETEGEK ÉS ADATOK A SZISZTÉMÁS MASTOCYTOSIS BETEGCSOPORTBAN

2001 és 2013 közötti időszakban összesen 35 SM beteget (20 férfi, 15 nő; medián életkor: 57 év) észleltünk, közülük 14 indolens szisztémás mastocytosis (ISM), 15 egyéb haematológiai betegséggel társuló SM (SM-AHNMD) és 6 agresszív SM altípusú volt. A vizsgált periódusban más mastocytoma sejtes betegség, úgymint mastocytoma leukaemia (MCL), extracutan mastocytoma, vagy mastocytoma sejtes sarcoma (MCS) nem fordult elő. A cutan mastocytosis esetek a vizsgált populációba nem kerültek be, mivel a kutatásunk célja a szisztémás mastocytosis esetek elemzése volt. Szisztémás mastocytosisnak kizárólag azokat az eseteket tekintettük, amelyek a 2008-as WHO kritériumok szisztémás mastocytosisra vonatkozó kitételeinek teljes mértékben megfeleltek (1 major kritérium és ≥ 1 minor kritérium, vagy ≥ 3 minor kritérium).

3.2.2 STATISZTIKAI MÓDSZEREK

SM különböző alcsoportjaiban (ISM, AHNMD, ASM) a túlélési valószínűség elemzése Kaplan–Meier analízis alkalmazásával történt. A betegek túlélési adatait összehasonlítottuk az életkor és nem szerint illesztett magyar átlagpopuláció elvárt túlélési adataival, amelyek forrása a magyar Központi Statisztikai Hivatal volt. Minden évre vonatkozóan az incidenciarátát oly módon számoltuk, hogy az új esetek számát osztottuk az évközepi populáció nagyságával. Ez utóbbi értéket az adott év és a következő éve január elsejei népesség számának átlagaként állapítottuk meg.

A 13 éves kumulatív incidenciaméréshez az alábbi képletet használtuk,

$$CI = 1 - e^{-\sum_{i=1}^{13} IR_i \cdot t_i}$$

, ahol IR_i jelenti az éves incidenciarátát az első évtől a tizenharmadik évig, és t_i minden egyes időperiódus hossza, amely ebben az esetben egy év mind a 13 periódusban.

3.2.3 LABORATÓRIUMI MÓDSZEREK

Valamennyi, szisztémás mastocytosisnak véleményezett 2001 és 2013 közötti csontvelő mintát a Daganatpatológia és Molekuláris Diagnosztikai Laboratórium – Szeged közreműködésével újraértékeltek SM szempontjából 2008 WHO kritériumoknak megfelelően morfológiai, immunhisztokémiai és molekuláris (PCR) módszerekkel.

Szisztémás mastocytosisnak kizárólag azokat az eseteket tekintettük, amelyek a 2008-as WHO kritériumok szisztémás mastocytosisra vonatkozó kitételeinek teljes mértékben megfeleltek. Magyarországon szérumban triptáz meghatározás nem elérhető, de enélkül is valamennyi SM esetünk megfelel a 2008-as WHO kritériumoknak. Centrumunkban a *C-KIT* mutáció vizsgálata valamennyi csontvelő mintán rutinszerűen megtörténik. *C-KIT* mutáció vizsgálata PCR módszerrel történt, és ebben a vizsgált populációban az eredményeket Sanger szekvenálással erősítettük meg. Az immunhisztokémiai és molekuláris módszerek részletes leírását a disszertáció tartalmazza.

3.2.4 EREDMÉNYEK

KLINIKOPATHOLÓGIAI TULAJDONSÁGOK, A CSONTVELŐ VIZSGÁLAT HISZTOLÓGIA, MOLEKULÁRIS JELLEGZETESSÉGEI ÉS LABORATÓRIUMI ELTÉRÉSEK SZISZTÉMÁS MASTOCYTOSIS MIATT ÉSZLELT BETEGEK NAGY CSOPORTJÁBAN (II.a)

Regionális centrumunkban 14 ISM, 15 AHNMD, és 6 ASM esetet diagnosztizáltunk 2001-2013 közötti időszakban; Mastocytosis sejtes leukaemiát egy esetben sem észleltünk.

Mivel kutatásunk célja a felnőtt szisztémás mastocytosis esetek klinikopathológiai, hisztológiai, molekuláris és laboratóriumi jellemzőinek vizsgálata volt, a gyermek mastocytosis esetek ill. azok a felnőtt esetek, amelyek cutan érintettséggel jártak, de csontvelő vizsgálati eredmény nem volt elérhető, nem kerültek be a vizsgálati populációba.

14 beteg volt besorolható az ISM csoportba (8 férfi, 6 nő), a medián életkor 55 év. A medián követési idő 50.5 hónap volt. Cutan érintettség (urticaria pigmentosa) 57%-ban, míg

mediátor felszabadulás okozta tünetek 28%-ban voltak észlelhetők. Az ISM esetek 78 %-ánál volt kimutatható *KIT D816V* mutáció.

SM-AHNMD 15 betegnél (7 férfi, 8 nő; medián életkor: 57 év) került megállapításra. A medián követési idő 25 hónap volt. A csontvelő vizsgálat indikációját leginkább a társult betegség miatti tünetek adták, mint csont léziók vagy klinikailag releváns perifériás vérvkép eltérések, mint pl. eosinophilia vagy a fehérvérsejtszám vagy thombocytaszám eltérések. Társult betegségként ebben az SM alcsoportban MDS vagy AML három esetben, myelofibrosis két esetben, míg ET, PV, CML, HES, myeloma multiplex, perifériás T-sejtes lymphoma, vagy B-sejtes akut lymphoblastos leukaemia egy-egy esetben fordult elő. Ebben a betegcsoportban cutan léziót és mediator felszabadulási tüneteket nem észleltünk. Az SM-AHNMD betegek 80%-a hordozta a *KIT D816V* mutációt.

ASM diagnózisa 6 beteg (4 férfi, 2 nő; medián életkor 65 év) estében volt megállapítható. A csontvelő vizsgálat oka hepatosplenomegalia különböző vérvképtérésekkel vagy anélkül (pancytopenia/anaemia/eosinophilia), és az ismeretlen okú súlyvesztés. Valamennyi ASM beteg legalább egy ún. "C" tünettellel rendelkezett, amelyet a 2008-as WHO kritériumok pontosan definiálnak (jelzett cytopenia, osteolysis patológiás töréssel vagy anélkül, ascites és máj enzim eltérések, malabszorpció hypoalbuminaemiával, tapintható splenomegalia hypersplenismus jeleivel). Cutan léziók a betegek 33%-ban, míg mediator tünetek egy esetben fordultak elő. *KIT D816V* mutáció az ASM esetek 83%-ban volt kimutatható. A medián követési idő 20.5 hónap volt.

Az alcsoportok megoszlása, és az esetenkénti részletes adatok, klinikai tünetek, immunhisztokémiai és PCR vizsgálat és Sanger szekvenálás eredményei a disszertációban találhatóak.

KIT D816V MUTÁCIÓ GYAKORISÁGA (II.b)

A *KIT D816V* mutáció jelenléte az ISM betegek 78%-ban (11/14), az SM-AHNMD alcsoport 80% -ban (12/15), míg az ASM betegek 83% -ban (5/6) volt kimutatható.

TÚLÉLÉSI EREDMÉNYEK SZISZTÉMÁS MASTOCYTOSISBAN (II.c)

Az SM betegek teljes betegségspecifikus túlélését Kaplan–Meier módszerrel elemeztük. A medián túlélés az ASM csoportban 1.73 év, míg az AHNMD csoportban a túlélés még nem érte el a mediánt a követési idő alatt. Az ISM csoportból senki sem halt meg a követési időszak alatt. Az életkor és nem szerint illesztett kontroll populáció medián túlélése 23.5 év. A túlélési görbék összehasonlítása Mantel–Cox, Breslow és Tarone–Ware teszt szerint egyaránt $p=0.000$ -t eredményezett, ami azt mutatja, hogy a SM vizsgált alcsoportjainak túlélési mintázata szignifikánsan különbözik.

Fontos megemlíteni, hogy megfigyeléseink kapcsán egy különleges, jelentős klinikai és terápiás konzekvenciával járó, hosszú követési idejű ISM esetet külön esetriport formájában is feldolgoztunk. (Közlésre elfogadott közlemények IV. :*Imelda Marton et al.: Therapeutic challenge during the long-term follow-up of a patient with indolent systemic mastocytosis with extensive cutaneous involvement.*)

SZISZTÉMÁS MASTOCYTOSIS KUMULATÍV INCIDENCIÁJA A DÉL-ALFÖLDI RÉGIÓBAN (II.d)

Centrumunk mint regionális diagnosztikai és kezelési központ SM betegeket az 1,103,463 lakosú Dél-alföldi régió teljes területéről kapja. A Dél-alföldi lakossági adatokat figyelembe véve a SM 13 éves kumulatív incidenciája 0.27/10,000 lakos a 15 év feletti populációban.

3.3. HYPEREOSINOPHILIA SZINDRÓMA

3.3.1 BETEGEK ÉS ADATOK A HYPEREOSINOPHILIA SZINDRÓMA BETEGCSOPORTBAN

Az idiopathiás HES (iHES) diagnózisa a hypereosinophilia primer és a secuder okainak kizárása után mondható ki. Tíz hypereosinophilia miatt diagnosztizált beteget értékeltünk akik a 2008 WHO kritériumok szerint iHES-nek megfeleltek, mivel a secuder eosinophilia okok valamint az esetlegesen háttérben húzódó klonális betegségek kizárhatóak voltak. A betegek tünetmentesek voltak; egyiküknél sem volt a konvencionális vizsgálómódszerekkel kimutatható Loeffler endocarditis. Cytogenetika, FISH, és *FIP1L1-PDGFR* molekuláris vizsgálat mind a 10 esetben negatív volt.

Egy Loeffler endocarditis miatt észlelt, *FIP1L1-PDGFR* mutációt hordozó beteg esetét pedig a ritka neurológiai szövődménye és az eset komplexitása miatt külön esetriportban mutattuk be. (Közlésre elfogadott közlemények VI. :*Imelda Marton et al.: Watershed infarction in hypereosinophilic syndrome: a diagnostic dilemma in FIP1L1-PDGFR alpha-associated myeloid neoplasm and overview of the relevant literature*)

3.3.2 STATISZTIKAI MÓDSZEREK

Valamennyi HES betegnél és az életkorban és nemben illesztett egészséges kontroll személyeknél teljes kétdimenziós (2D) Doppler echocardiografia és 3DSTE vizsgálat történt. A 10 HES betegnél mért adatokat összehasonlítottuk a 19 kontroll személy adataival. Folyamatos változók esetén átlag \pm standard deviációt számultunk. Kétoldalas statisztikai tesztek használtunk. A statisztikai szignifikancia szint cut-off értékének $p=0,05$ -t tekintettük. Folyamatos változók összehasonlításához egymintás Student *t*-próbát, míg a kategorikus változók értékeléséhez chi-négyzet vagy Fischer exact tesztet alkalmaztunk. A korreláció meghatározásához Pearson korrelációs koefficienszt alkalmaztunk. A statisztikai értékelés MedCalc program segítségével történt.

3.3.3 MÓDSZEREK – LABORATÓRIUMI VIZSGÁLATOK ÉS ECHOCARDIOGRÁFIA

A hypereosinophilia miatt észlelt betegeket az irodalomban ajánlott differenciáldiagnosztikai algoritmus alapján vizsgáltuk ki klinikánkon, a csontvelő minták értékelése a szegedi Daganatpatológia Laboratóriumában történt, a cytogenetikai vizsgálatok értékelése klinikánk cytogenetikai laboratóriumában míg a FISH vizsgálat a Fővárosi Egyesített Szt. István és Szt. László Kórház cytogenetikai laboratóriumában, a molekuláris genetikai vizsgálat (*FIP1L1-PDGFR*) pedig szoros kooperációban OVSZ Molekularis Diagnosztikai Laborjában készült.

Háromdimenziós speckle-tracking echokardiográfia

A 3DSTE-vizsgálatok elvégzéséhez Toshiba Artida™ echokardiográfias készüléket alkalmaztunk (Toshiba Medical Systems, Tokió, Japán) 1–4 MHz-es mátrix phased-array PST-25SX transzducerrel. A vizsgálatok során 3D adatbázisokat (3D „volume”-t, vagyis

térfogatot, ún. echóködöt) rögzítettünk EKG-kapuzás mellett, majd az adatokat a későbbiekben offline elemeztük. A vizsgálatok kivitelezése során apicalis nézetből légzésvisszatartás és konstans RR-távolság mellett 6 darab ék alakú 3D-s részterfogatot (ún. „subvolume”-t) rögzítettünk, amelyekből a készülék automatikusan létrehozta a teljes 3D adatbázist. A bal kamrai (BK-i) és bal pitvari (BP-i) mérések során a 3D Wall Motion Tracking szoftvert használtuk (verzió 2,7; Toshiba Medical Systems, Tokió, Japán). A szoftver a rögzített adatbázisból automatikusan apicalis négyüregi (apical 4-chamber view – AP4CH) és kétüregi (apical 2-chamber view – AP2CH) nézetet, valamint 3 keresztmetszeti képet hozott létre a BK és BP különböző szintjeiben a bázistól a csúcsig végdiasztolében. A BK és BP esetében a vizsgáló a mérések során számos referenciapontot használt az AP4CH- és AP2CH-nézetekben, melyek segítségével a szívüregek endocardialis felszínét definiálta. A BP-i vizsgálatok során a BP-i fülcsét és a pulmonalis vénákat kizártuk az elemzéseikből. A méréseket AP4CH-ban kezdtük, majd AP2CH-ban folytattuk. A BK és BP falvastagságát fixnek tekintettük, az epicardiumot a szoftver automatikusan kijelölte. Az endocardialis határ definiálását követően lehetőség volt a manuális korrekcióra, amennyiben azt a vizsgáló szükségesnek tartotta. A 3D falmozgáskövetést ezután a szoftver automatikusan elvégezte a teljes szív ciklusnak megfelelően. A BK-t és BP-t jellemző adatokat a szív ciklus figyelembevételével a szoftver automatikusan kiszámította.

3DSTE strain mérések

A következő, az irodalomban is használt, a szoftver által rutinszerűen kiszámított paramétereket vizsgáltuk: longitudinális strain (LS), az apicalis hossz tengelyi metszetben mérhető longitudinális irányú hosszváltozás, circumferentialis strain (CS), a myocardium keresztmetszetén mérhető hosszváltozás, amely a keresztmetszeti képeken mérhető és a radiális strain (RS), amely az endocardium és az epicardium közötti távolságban bekövetkező sugárirányú hosszváltozás, amely a keresztmetszeti képeken mérhető. Az előbbi „unidirekcionális” paramétereken kívül 3DSTE segítségével az alábbi kombinált strain paraméterek is kiszámíthatók még: 3D strain (3DS), a mindhárom fent említett strain kombinációja és area tracking/area strain (AS), ilyenkor egy téglalap alakú area követése történik, annak változását vizsgálja egy adott fázisban a végdiasztolés fázishoz képest.

A 3DSTE szerepe a BP-i volumetrikus adatok mérésében

A fent leírt módszerrel rögzített 3D adatbázisokból az alábbi BP-i térfogatértékeket lehet kiszámítani:

1. Maximális BP-i térfogat végszisztolé idején, amikor a BP-i térfogat a legnagyobb a mitralis billentyű nyitódása előtt (V_{max}).
2. Minimális BP-i térfogat végdiasztolé idején, amikor a BP-i térfogat a legkisebb a mitralis billentyű záródása előtt (V_{min}).
3. A pitvari kontrakció előtti BP-i térfogat, amelyet a mitralis billentyű újrainyitódása előtti utolsó képkocka idején vagy EKG-kapuzás mellett a P-hullám idején mértünk (V_{preA}). Ahhoz, hogy a BP-hármas – rezervoár, „conduit” és aktív kontrakciós fázisos – funkcióját jellemezni tudjuk, stroke volume (SV) és ürülési frakció (emptying fraction – EF) értékeket számítottunk ki mindhárom funkció jellemzésére a fent részletezett módon mért térfogatértékekből:

Rezervoár funkció:

- Total atrial stroke volume (TASV) (teljes BP-i SV): $V_{\max} - V_{\min}$
- Total atrial emptying fraction (TAEF): $TASV / V_{\max} \times 100$

„Conduit” funkció:

- Passive atrial stroke volume (PASV) (passzív BP-i SV): $V_{\max} - V_{\text{preA}}$
- Passive atrial emptying fraction (PAEF): $PASV / V_{\max} \times 100$

Aktív kontrakció:

- Active atrial stroke volume (AASV) (aktív BP-i SV): $V_{\text{preA}} - V_{\min}$
- Active atrial emptying fraction (AAEF): $AASV / V_{\text{preA}} \times 100$.

3.3.4 EREDMÉNYEK

EGY ÚJ, NON-INVAZÍV VIZSGÁLÓMÓDSZER, A HÁROM DIMENZIONÁLIS SPECKLE-TRACKING ECHOKARDIOGRÁFIA (3DSTE) SEGÍTSÉGÉVEL A BAL PITVAR (LA) VOLUMETRIKUS, VOLUMEN-ALAPÚ FUNKCIONÁLIS ÉS STRAIN PARAMÉTEREK ÖSSZEHOSONLÍTÁSA HES BETEGEK, ÉS A NEMBEN, KORBAN ILLESZKEDŐ KONTROLL EGYÉNEK KÖZÖTT (III. a)

A vizsgált betegpopulációban nem találtunk korrelációt a laboratóriumi jellemzők, valamint a 2D echokardiográfiás vagy a 3DSTE adatok között. A kontroll egyének és a HES betegek egyikénél sem volt első fokúnál nagyobb mitralis vagy tricuspidalis regurgitációja. Szignifikáns különbség a HES betegek és az egészséges kontroll egyének paraméterei között csak a bal pitvari (LA) átmérő és az interventricularis szeptum vastagsága között volt észlelhető. Egy betegnél szerepelt az anamnezisében korábbi kardiális esemény (NSTEMI) .

Mind a globális, mind a segmentálisan átlagolt csúcs CS szignifikánsan csökkentnek bizonyult HES betegek esetében, amely a BP károsodott rezervoár funkciójára utal. Az egészséges önkéntesekhez képest a HES-s betegeknél szignifikánsan nagyobb V_{\max} ($p=0,01$) V_{\min} ($p=0,03$) és V_{preA} ($p=0,01$), valamint TASV ($p=0,02$) és AASV ($p=0,005$) jellemzik a rezervoár és BP pumpa funkciót. Az ürülési frakciók nem különbözött szignifikánsan a két csoport között.

A BAL KARMA ROTÁCIÓS MECHANIKÁJÁNAK VZSGÁLATA 3DSTE-VEL EGY LOEFFLER ENDOCARDITIS ESET KAPCSÁN (III.b)

Loeffler endocarditisben a merev kamra és pitvari fal nem megfelelő töltődést, csökkent preloadot, diasztolés diszfunkciót majd szívelégtelenséget eredményez. Jelenleg keveset tudunk a Loeffler endocarditises szív bal kamrája rotációs mechanikájáról. Ezért külön esetriportban mutattuk be egy optimálisan kezelt Loeffler endocarditisben szenvedő férfi beteg esetét, akinél 3DSTE módszerrel megvizsgáltuk és értékeltük a bal kamra rotációs paramétereit. (Közlésre elfogadott közlemények VII.: *Attila Nemes, Anita Kalapos, Péter Domsik, Imelda Marton, Zita Borbenyi, Tamás Forster: Three-dimensional speckle-tracking echocardiography in Loeffler endocarditis: case report from the MAGYAR-Path Study*)

4. ÖSSZEFOGLALÁS ÉS KÖVETKEZTETÉSEK

A II. sz. Belgyógyászati Klinika és Kardiológia Központ Haematológiai Osztályán 1998-2014 között diagnosztizált Ph-negatív MPN közül a PV, SM, és HES esetekből különálló retrospektív adatbázist hoztunk létre. Az adatokat az egyes betegcsoportokban a betegség szempontjából releváns tényezők szerint az irodalmi szempontoknak megfelelően elemeztük és értékeltük.

Polycythaemia vera

A leggyakoribb Ph-negatív kórkép, a PV esetén a morbiditásért, mortalitásért leginkább felelős vasculáris szövődeményeket értékeltük, melyek diagnosztikája, kezelése multidiszciplináris feladatot jelent.

Thrombotikus szövődemények:

- A PV betegek mortalitását és morbiditását elsősorban a betegség során előforduló thrombotikus szövődemények befolyásolják, mely szövődemények a PV haematológiai diagnózisa előtt 30,32 %, majd a követés során 14,83 % előfordulást mutattak

Cerebrovascularis és cardiovascularis szövődemények:

- Külön-külön részletesen elemeztük és értékeltük a cerebrovascularis és cardiovascularis thrombotikus eseményeket, melyek eddig csak összevontan, aggregált adatként szerepeltek a nagy tanulmányokban.
- A vizsgált PV csoportban a cerebrovascularis eseményeket illetően, az eltérések többsége krónikus fehérállományi lézió volt. Közepes fokú agyi atrophia gyakran volt megfigyelhető. A cerebrovascularis esemény klinikai megjelenési formája dominálón lacunaris szindróma vagy VBI volt. Fontos megjegyezni, hogy a betegek nagy része rendelkezett legalább kettő vagy több cardiovascularis rizikófaktorral, amelyek jelenléte feltételezhetően hatással volt a klinikai kimenetelre és az agyi képalkotó eljárásokon látott morfológiai eltérésekre. Az eredmények azt sugallják, hogy a PV cerebrális kisérbetegségekre predisponál, amely elsősorban lacunaris szindrómaként manifesztálódik, annak ellenére hogy a legtöbb betegben további vasculáris kockázati tényezők is jelen voltak.
- Cardiovascularis szövődeményként PV betegcsoportban NSTEMI fordult elő. A legtöbb beteg legalább két konvencionális rizikófaktorral rendelkezett. Tapasztalataink alapján megállapíthatjuk azt, hogy a korai diagnózis, a percutan coronaria intervenció valamint a CV rizikófaktorok személyre szabott és agresszív célértékre kezelése effektív lehet a további vasculáris események megelőzésében. Kiemelt jelentőségű ilyen esetekben a haematológus és a vasculáris medicina képviselői, úgy mint az invazív kardiológus közötti szoros együttműködés
- Igazoltuk a vizsgált PV betegcsoportban, hogy a CV rizikó faktorok, mint újonnan feltételezett addicionális rizikófaktorok hozzájárulnak a további thrombotikus szövődemények kialakulásához. Az eredményeink felhívják a figyelmet arra, hogy a PV betegcsoportban nagy jelentőségű ezen rizikófaktorok vizsgálata, figyelembe vétele és

azok lehetőség szerinti normalizálása az egyénre szabott rizikó-adaptált thrombosis management során.

Szisztémás mastocytosis

A ritka, kevésbé ismert Ph-negatív kórképek közé tartozó SM betegcsoportot a betegség orphan jellege, diagnosztikus, prognosztikai és kezelési nehézségei miatt vizsgáltuk. A kórkép multidiszciplináris jelentőségét a betegség felismerésének nehézségei, és a több szervi érintettség adja.

- Elvégeztük a vizsgált időszakban előforduló összes szisztémás mastocytosis eset klinikai és laboratóriumi jellemzőinek, valamint a csontvelő minták hisztopathológiai, molekuláris jellemzőinek elemzését egy orphan betegséghez képest relative nagy betegszámú SM betegcsoportban.
- Meghatároztuk a *KIT D816V* mutáció gyakoriságát a vizsgált szisztémás mastocytosis betegpopuláció valamennyi alcsoportjában. A betegség szempontjából ezen jelentős mutáció gyakorisága a vizsgált betegcsoportban és a vizsgálati populáció kliniko-haematológiai jellemzői megfelelnek az irodalmi adatoknak.
- SM betegek túlélését hasonlítottuk össze az életkor és nem szerint illesztett kontroll populációval. Értékeljük a WHO klasszifikáció SM-re vonatkozó prognosztikus relevanciáját a vizsgált betegpopuláció adatain. Vizsgálatunk alapján az SM betegek összesített túlélése (az összes alcsoportot belérvé) elmarad az életkor és nem szerint illesztett magyar átlagpopuláció adatai alapján elvárt életkilátásoktól. A SM alcsoportjait tekintve míg az ISM betegcsoport éltekilátásai kiválóak, az AHNMD és ASM csoport medián túlélése kedvezőtlen. A vizsgálati populációkban mind az alcsoportok előfordulási gyakorisága mind az alcsoportok túlélési mintázata hasonlóknak bizonyult az eddig megjelent legnagyobb klinikai vizsgálat eredményeihez.
- A Ph-negatív myeloproliferatív kórképek közül a szisztémás mastocytosisról, tekintve, hogy orphan betegség csak szórványos epidemiológiai adatok érhetőek el az irodalomban, magyarországi adat egyelőre nem áll rendelkezésre. Vizsgálatunk során új adatot szolgáltatunk, meghatároztuk a SM esetek kumulatív incidenciáját Dél-alföldi régióban, Magyarországon. Eredményünk felhasználható lesz az European Competence Network on Mastocytosis (ECNM) regisztere számára.

Hypereosinophilia szindróma

A szintén ritka HES rendkívül heterogén entitás, melynek multidiszciplináris jelentőségét a változatos klinikai megjelenési formák, és a több szervrendszeri érintettség adja.

- Az új, non-invazív kardiális diagnosztikai eszközzel, a háromdimenziós speckle-tracking echokardiográfiával elsőként végeztünk vizsgálatokat HES betegcsoporton. Valamennyi HES betegnél és a nem, ill. kor szerint illesztett egészséges kontroll populációban végeztünk 2D Doppler echocardiográfia és 3DSTE vizsgálatokat.

- 3DSTE módszerrel megnövekedett bal pitvari (LA) volumeneket és LA stroke térfogatokat találtunk a HES betegcsoportban, amelyet csökkent LA-CS értékek kísértek. Eredményeink alapján feltételezhető, hogy strukturális és funkcionális bal pitvari remodelling jeleit látjuk a vizsgált HES betegeknél.
- Hypereosinophilia szindróma eseteiben a korai és pontos diagnózis és sikeres kezelés érdekében szoros multidiszciplináris együttműködés szükséges a kardiológus, a neurológus, neuroradiológus, ill. haematológus között a diagnosztikus munkafolyamat során.

Mindhárom vizsgált Ph-negatív myeloproliferatív kórkép diagnosztikája, kezelése rendkívül összetett, multidiszciplináris szemléletet és a társszakmákkal történő szoros együttműködést igényel.

5. KÖSZÖNETNYILVÁNÍTÁS

Köszönetemet fejezem ki témavezetőimnek, **Prof. Dr. Borbényi Zita** és **Prof. Dr. Nemes Attila** egyetemi tanárnak, akik folyamatos támogatásukkal és tanácsaikkal segítették kutatómunkámat. Hálával tartozom nekik folyamatos útmutatásukért, türelmükért valamint értékes tanácsaikért.

A kutatási téma multidiszciplináris jellege folytán számos klinikai társszakma kiváló képviselőjével sikerült jó együttműködést kialakítani, ezért különösen is hálás vagyok **Sas Katalin**, **Annus János** kollegáknak a neurológiai konzultációkért, **Vörös Erikának** és **Csomor Angélának** a neuroradiológiai, **Prof. Bata-Csörgő Zsuzsannának** a bőrgyógyászati, **Kalapos Aníta**, és **Domsik Péter** kollegáknak a kardiológiai kooperációért.

Hasonlóképpen köszönettel tartozom a kiváló együttműködésért a diagnosztikus szakmák képviselőinek: elsősorban és kiemelten **Prof. Krenács László**, **Bagdy Enikő**, **Bakos Annamária** kollegáknak szegedi Daganatpatológiai és Molekuláris Diagnosztikai Laboratóriumból. Köszönetemet fejezem ki a készséges kooperációért a szegedi Endokrinológiai Laboratórium munkatásainak, valamint **Prof. Széll Márta** és **László Zsuzsanna**, szegedi Orvosi Genetikai Intézet, **Andrikovics Hajnalka**, OVSZ Molekuláris Diagnosztikai Laboratórium, Budapest és **Bödör Csaba**, I. sz. Patológiai és Kísérletes Rákkutató Intézet, Budapest munkatársainak.

Szeretném kifejezni hálámat **Kotosz Balázs** statisztikusnak az adatok elemzéséhez és értékeléséhez nyújtott támogatásáért, valamint **Prof. Vokó Zoltánnak** a kiváló epidemiológiai konzultációért.

Nagyon köszönöm **Pósfai Éva** kollegámnak, a társszerzőknek és valamennyi, a II. sz. Belgyógyászati Klinika és Kardiológiai Központ, Haematológiai Osztályán dolgozó kollegámnak a támogatást, biztatást.

Végül, de nem utolsó sorban szeretném megköszönni férjem és fiaim végtelen türelmét és bátorítását, amellyel lehetővé tették, hogy ezt a munkát befejezzem, és hálásan köszönöm szüleimnek, hogy mindvégig hittek bennem.