

Szeptikus infekció rheumatoid arthritisben

Bély Miklós, Apáthy Ágnes

BEVEZETÉS – Az Országos Reumatológiai és Fizioterápiás Intézetben 1970 és 1999 között 234 rheumatoid arthritisben szenvedő beteg halt meg és került boncolásra. A rheumatoid arthritis leggyakoribb, halált okozó szövődménye a szeptikus infekció.

BETEGEK ÉS MÓDSZER – A szerzők a 30 év rheumatoid arthritisre vonatkozó boncolási anyagát összefoglaló tanulmányukban a következőket vizsgálták: a halálos kimenetelű szeptikus infekciók gyakoriságát purulens arthritisrel vagy a nélkül; a purulens arthritis és a szeptikus infekciók közti kapcsolatot; a klinikailag felismert, illetve nem diagnosztizált sepszis, valamint az ízületi gennyedések arányát; az egyidejűleg fennálló egyéb szövődmények (szisztémás vasculitis, AA-amyloidosis) és társult megbetegedések (tuberculosis, malignus daganatok, cukorbetegség) szerepét a sepszis kialakulásában; a kórokozókat; a szeptikus infekciókra jellemző klinikai, laboratóriumi eltéréseket.

EREDMÉNYEK – A 234 rheumatoid arthritises beteg közül, a boncolási jegyzőkönyvek tanúsága szerint, 31 beteg (13,24%) halt meg szeptikus infekció következtében és ez 15 betegnél szövődött gennyes ízületi gyulladással (6,4%). A szeptikus infekció és a purulens arthritis között statisztikailag szignifikáns kapcsolatot találtak. A klinikumban a 31 betegből 17-nél ismerték fel a szeptikus infekciót. Az ízületi gennyedést a 15-ből kilenc betegnél észlelték. A sepszis és a purulens arthritis gyakoriságát, statisztikailag igazolható módon, nem befolyásolta az egyidejűleg fennálló egyéb szövődmény (szisztémás vasculitis, AA-amyloidosis) vagy társult megbetegedés (tuberculosis, miliaris tuberculosis, malignus daganat, cukorbetegség). A 31, sepszisben meghalt beteg közül 21-nél történt in vivo, illetve post mortem tenyésztés. A leggyakrabban kimutatható kórokozók a következők voltak: *Staphylococcus aureus*, *Escherichia coli*, *Proteus mirabilis*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Klebsiella* species, *Streptococcus* species. A szeptikus infekcióban meghalt betegeknél szignifikánsan alacsonyabb szérumbéta-globulin-szintet, a Waaler-Rose-tesztel és a latexfixációs teszttel szignifikánsan magasabb szérumértékeket találtak a nem szeptikus vagy a szövődménymentes betegek értékeihez képest.

KÖVETKEZTETÉS – Rheumatoid arthritisben – a betegek rendszerint előrehaladott életkora, illetve a szervezet csökkent reakciókészsége miatt – a klasszikus klinikai tünetek nélkül is kialakulhat halálos kimenetelű szeptikus infekció és gennyes ízületi gyulladás, amelyet gyakran csak a boncolás derít ki. A szervezetet válaszreakcióját nagymértékben csökkentheti a tartós, nagy dózísú szteroid-, illetve az immunosuppresszív kezelés.

**szeptikus infekció, purulens arthritis,
rheumatoid arthritis**

**LETHAL SEPTIC INFECTION
IN RHEUMATOID ARTHRITIS**

INTRODUCTION – The lethal septic infection was studied in a randomized (non-selected) autopsy population of 234 in-patients with rheumatoid arthritis. The patients died at the National Institute of Rheumatology between 1970 and 1999.

PATIENTS AND METHOD – The aims of this study were to determine the prevalence of lethal septic infection with or without purulent arthritis in rheumatoid arthritis; the relationship between purulent arthritis and lethal septic infection; the clinically missed diagnosis of lethal septic infection and purulent arthritis; the influence of the main complications and associated diseases on lethal septic infection with and without purulent arthritis; the pathogens in lethal septic infection; and the clinico-laboratory parameters associated with lethal septic infection in rheumatoid arthritis.

RESULTS – Lethal septic infection was found in 31 (13.24%) of 234 rheumatoid arthritis patients. Purulent arthritis complicated lethal septic infection in 15 (6.4%) of 31 patients. There was a significant association between lethal septic infection and purulent arthritis. Sepsis was detected clinically in 17 of 31 lethal cases and purulent arthritis was detected 9 of 15 septic infection complicated with suppurative articular processes. The coexistent complications (systemic vasculitis, AA amyloidosis), and associated diseases (tuberculosis with or without miliary dissemination, malignant tumors, diabetes mellitus) did not influence the prevalence of septic infection. The most frequent pathogenic agents were: *Staphylococcus aureus*, *Escherichia coli*, *Proteus mirabilis*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Klebsiella* species, *Streptococcus* species. The patients with septic infection had significantly lower levels of beta-globulin, and higher values of Waaler-Rose or latex fixation test in comparison to patients without septic infection or without complications.

CONCLUSION – Lethal septic infection may exist in rheumatoid arthritis without the classical clinical symptoms of sepsis, and clinically latent suppurative processes may be found at autopsy. The missed clinical diagnosis of a fatal complication is explained by the weak immune response and atypical clinical symptoms of elderly patients mainly treated with steroids and immunosuppressive drugs.

**septic infection, purulent arthritis,
rheumatoid arthritis**

dr. Bély Miklós (levelező szerző/correspondent): Budai Irgalmasrendi Kórház,
Patológiai Osztály/Polyclinic of the Hospitaller Brothers, Department of Pathology;
H-1027 Budapest, Frankel Leó út 17–19. E-mail: dr.bely.miklos@axelero.hu

dr. Apáthy Ágnes: Országos Reumatológiai és Fizioterápiás Intézet,
IV. Számú Reumatológia/National Institute of Rheumatology and Physiotherapy,
4th Department of Rheumatology; Budapest

Érkezett: 2004. július 13. Elfogadva: 2004. október 14.

Arheumatoid arthritis népegészségügyi szempontból – az érintett betegek viszonylag nagy száma, a szövődmények gyakorisága és súlyossága, továbbá a gyakran halálos végkimenetel miatt – talán a legnagyobb jelentőségű autoimmun betegség. Magyarországon, 1972-es adatok szerint, 83 000 személlyel kell számolni, akik valamilyen formában érintettek lehetnek rheumatoid arthritisben (1). A rheumatoid arthritises betegeket fenyegető számos veszély közül talán a legsúlyosabb a szepszis. A kórokozók (vagy endo-, illetve exotoxinjaik) a virulenciától, a fertőzés masszivitásától és a szervezet védekezőerejétől függően átmenetileg (bacteriaemia, toxæmia) vagy súlyosabb esetben tartósan (septicaemia) bekerülhetnek a keringésbe. A védekezőképességet, a reakciókészséget számos testi-lelki tényező is befolyásolhatja, mint például a társult betegségek, a kezelés, a külső környezet. A szepszis infektív a szervezet általános gyulladással reagál, ez a testhőmérséklet emelkedésével (>38 °C) vagy csökkenésével (<36 °C), szapora pulzussal (>90/perc), a légzés (>20/perc vagy PaCO₂ <32 Hgmm), illetve a vérkép megváltozásával (leukocytosis: >12×10⁹/l vagy leukopenia: <4×10⁹/l; a balra tolt vérképben a fiatal sejtek arányának növekedése) jár. SIRS-ről (systemic inflammatory response syndrome) akkor beszélünk, ha a fenti kritériumok közül legalább kettő megtalálható. Klinikailag akkor lehet a szepszis diagnózisát kimondani, ha a generalizált fertőzés hátterében a beteg véréből mikrobiológiai módszerrel igazoltuk és azonosítottuk a kórokozót (2–5). A mindennapi patológiai gyakorlatban a szepszis kifejezés – a makroszkópos, illetve a mikroszkópos elváltozások alapján – a halálos súlyosságúnak ítélt szepszis infektívot jelenti.

Jelen munkánkban a rheumatoid arthritis egyik legfontosabb szövődményével, a halálos kimenetelű szepszis infektívval foglalkozunk, a következő szempontok szerint feldolgozva a rendelkezésünkre álló anyagot:

– Mekkora a halálos kimenetelű szepszis infektív gyakorisága rheumatoid arthritisben?

– Mekkora az ízületi gennyedéssel járó szepszis infektív gyakorisága rheumatoid arthritisben?

– Kimutatható-e kapcsolat az ízületi gennyedés előfordulási gyakorisága (purulens arthritis) és a szepszis infektív között (annak eldöntésére, hogy vajon az ízületi gennyedés a szepszis infektív részjelensége-e vagy esetleg – statisztikailag igazolható módon – attól független folyamat, amely például lokális beavatkozás: ízületi punkció, injekciós kezelés, műtét, trauma stb. következményeként alakult ki a betegeknél)?

– Mekkora a klinikailag felismert, illetve a nem diagnosztizált szepszis infektívok, valamint az ízületi gennyedések aránya?

– Befolyásolja-e a szepszis infektív, illetve a purulens arthritis gyakoriságát az ízületi gennyedéssel szövődött szepszis infektívban, valamint az ízületi gennyedéssel nem járó szepszis infektívban talált legfontosabb egyéb szövődmények (szisztémás vasculitis, AA-amyloidosis) és társult, kísérő megbetegedések (tuberculosis, malignus daganatok, cukorbetegség)?

– Melyek a szepszis infektívban előforduló kórokozók?

– Befolyásolja-e a szepszis infektív, illetve purulens arthritis kialakulásának gyakoriságát az életkor, a nem, a rheumatoid arthritises megbetegedés kialakulásának ideje, fennállásának tartama?

– Rheumatoid arthritises betegeknél vannak-e olyan klinikai, laboratóriumi eltérések, amelyek jelezhetik a szepszis infektív kialakulását?

Betegek és módszerek

Az Országos Reumatológiai és Fizioterápiás Intézetben 1970 és 1999 között 234 rheumatoid arthritises beteg halt meg és került boncolásra. A szepszis infektív, illetve a purulens arthritis fennállását a boncolás során makroszkóposan és szövettanilag értékeltük. Csak a purulens ízületi gyulladásokat vettük figyelembe, mivel akut ízületi gyulladás a rheumatoid arthritis aktív stádiumában is előfordulhat.

Szövettani vizsgálattal igazoltuk az egyéb szövődményeket (vasculitis, AA-amyloidosis), illetve a társult megbetegedéseket (tuberculosis, malignus daganat). Betegenként 30–100 szövetmintát vizsgáltunk. A 8%-os neutrális formalinban fixált, paraffinba ágyazott anyag sorozatmetszeteit hematoxilinnel-eozinnal, világoszöld orceinnel, siriusvörössel (F3BA) festettük és PAS-reakciót végeztünk (6, 7). Az amyloidosis Romhányi szerinti kongóvörös-festéssel igazoltuk (8).

A diabetes vonatkozásában a klinikai diagnózisra hagyatkoztunk.

A kórokozók tenyésztése in vivo, illetve post mortem történt (hemokultúra, illetve ízületi gennygyűlem vagy tályogtartalom leoltásával). A boncasztal mellett olyan esetekben végeztük a leoltást, amikor a klinikumban nem ismerték fel a szepszis folyamatot, emiatt nem történt tenyésztés és a halál beállta után a lehető legrövidebb időn belül el lehetett végezni a boncolást.

Klinikailag diagnosztizáltak tekintettük a szepszist, ha a kóros diagnózisok között ezt feltüntették.

A szepszis infektívok és a gennyes ízületi gyulladások, valamint a klinikailag észlelt és nem diagnosztizált szepszis infektívok és purulens arthritisesek közti kapcsolatot χ^2 -próbaival határoztuk meg.

A laboratóriumi értékek szignifikáns eltéréseit Mann-Whitney- (Wilcoxon-), Student- (Welch-) és χ^2 -próbaival vizsgáltuk. Összehasonlítottuk a szepszis és a szövődménymentes, valamint a szepszis és a nem szepszis, de szövődményes betegek klinikai, laboratóriumi adatait: a betegek korát, nemét, a rheumatoid arthritis kezdetét, a betegség fennállásának idejét, illetve az utolsó kórházi bentfekvés idején talált laboratóriumi értékeket: latexteszt, Waaler-Roose-teszt, vörösvérsejt-süllyedés, szérumszén-dioxid-reaktív protein (CRP), a szérumszénalbumin és -globulin aránya, szérumszén-elektroforézis (albumin, alfa-1-globulin, alfa-2-globulin, béta-globulin, gamma-globulin), vörös- és fehérvérsejtszám, szérumszénhemoglobin-koncentráció, a szérumszén karbamid-

1. TÁBLÁZAT

A vizsgált betegcsoportok, a betegek száma, átlagéletkora, átlagéletkor a betegség kezdetekor, a betegség átlagos időtartama

Betegcsoportok	A boncolt betegek száma	Átlagéletkor (év)	A betegség átlagos tartama (év)	Átlagéletkor a betegség kezdetekor (év)
Összesen	234	65,6 (16–88)	14,7	50,9
SI	31	62,5 (41–83)	12,3	49,6
SI és PA	15	59,5 (20–61)	16,4	44,1
SI PA nélkül	16	65,2 (41–83)	9,9	54,7
Nem szeptikus betegek	203	66,1 (16–88)	14,9	51,1
Szövődménymentes betegek	86	67,8 (16–87)	15,8	51,5

PA: purulens arthritis; SI: halált okozó szeptikus infekció

nitrogén-, bilirubin-, kreatinin-, kálium- és nátrium-értéke, a szérum laktát-dehidrogenáz (LDH), glutamát-piruvát-transzamináz (GPT), gamma-glutamil-transzpeptidáz (gamma-GT) és diasztáz értéke; vizeletvizsgálattal fajsúlyt, proteinuriát, vörösvérsejt-, fehérvérsejtszámot határoztunk meg, illetve üledéket vizsgáltunk; regisztráltuk a betegek szisztolés és diasztolés vérnyomását. A klinikai, laboratóriumi adatok elemzését csak az 1970 és 1989 között elhunyt, 161 rheumatoid arthritises betegen végeztük el.

Eredmények

A 234, boncolásra került, rheumatoid arthritises beteg közül 31-nél (13,24%) állapítottuk meg, hogy a halál oka (a makroszkópos és mikroszkópos patológiai leletek alapján halálos kimenetelűnek ítélt) szeptikus folyamat volt.

Tizenöt betegnél a szeptikus infekció gennyes, egy vagy több ízületet érintő, ízületi gyulladással is szövődött (6,4%, illetve 48,4 relatív %). Tizenhat szeptikus betegnél (6,83%, illetve 51,6 relatív %) nem találtunk ízületi gennyedést.

A betegek nemét, életkorát, a rheumatoid arthritis kezdetét, a betegség fennállásának idejét az 1. táblázatban foglaljuk össze.

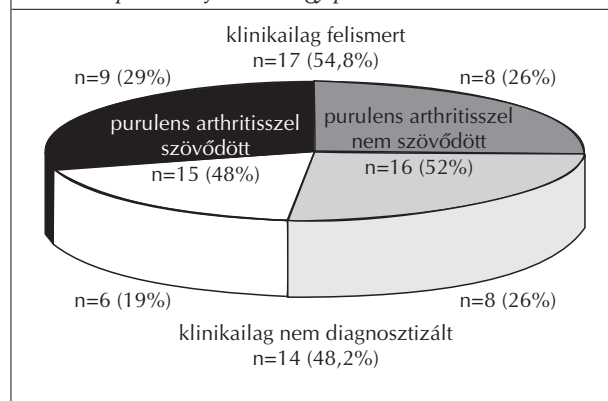
A szeptikus infekció és a purulens arthritis között statisztikailag szignifikáns kapcsolatot tudtunk kimutatni: asszociációs együttható=1; $\chi^2=97,043$; $p < 0,001$.

A klinikumban a 31 szeptikus beteg közül 17 beteg esetében diagnosztizálták a halálos infekciót (54,8 relatív %). A klinikai diagnosztikus munka hatékonysága $\chi^2=112,04$; $p < 0,001$ értékkel jellemezhető. Az ízületi gennyedést a 15 purulens arthritisszel szövődött halálos szeptikus infekciós beteg közül kilencnél diagnosztizálták a klinikumban (60 relatív %). A klinikai diagnosztikus munka hatékonysága $\chi^2=177,71$; $p < 0,001$ értékkel jellemezhető.

A klinikailag felismert és a nem felismert szeptikus betegek arányát (purulens arthritisszel vagy a nélkül) az 1. ábrán tüntetjük fel.

1. ÁBRA

A klinikailag felismert és a nem diagnosztizált szeptikus infekciók, illetve purulens arthritisek aránya rheumatoid arthritises anyagunkban. Klinikusaink a halálos kimenetelű, általános szeptikus, illetve purulens arthritises esetek több mint felét felismerték. A 234 rheumatoid arthritises beteget illetően egyetlen esetben sem diagnosztizáltak tévesen szövettanilag nem igazolható szeptikus infekciót vagy purulens arthritist



A szeptikus, illetve a purulens arthritises betegeknél előforduló legfontosabb egyéb szövődményeket és kísérő betegségeket a 2. táblázatban foglaltuk össze. A 31, szepszisben meghalt beteg közül ötnél mutattunk ki vasculitist, négy esetben AA-amyloidosist, kilenc esetben gyomor- vagy nyombélfekélyt colitissel, illetve colitist önmagában. Három betegnél malignus daganat, öt betegnél posztprimer tuberculosis (egy esetben aktív miliaris disszeminációval) és hét betegnél diabetes társult az alapbetegséghez.

A szeptikus infekció röntgen-, illetve szövettani diagnózisát – a teljesség igénye nélkül – csak néhány felvétellel illusztráljuk (2–7. ábra).

A 234 rheumatoid arthritises elhunyt beteg boncolása során 51 esetben találtunk szisztémás vasculitist (21,8%), 48 esetben AA-amyloidosist (AAa) (20,5%). Posztprimer fibrosus vagy fibrocaceosus tuberculosis (Tb) 26 beteg esetében igazoltunk (11,1%), hét esetben aktív miliaris disszeminációval (mTb) (2,9%).

Malig-nus daganat 27 betegnél társult a rheumatoid

2. TÁBLÁZAT

Az alapbetegségként rheumatoid arthritisben szenvedő, szepszisben elhunyt 31 beteg legfontosabb purulens, illetve nem purulens szövődményeinek és társult betegségeinek felsorolása

Sorszám	Legfontosabb gennyes szövődmények	A rheumatoid arthritis vagy a szeptikus infekció nem gennyes szövődményei	A halál oka	Társult megbetegedés	Klinikailag felismert (+), illetve nem felismert (-) esetek
1.	Purulens arthritis		SI		+
2.	Purulens arthritis		SI	fibrocaceosus tbc	+
3.	Purulens arthritis		SI		-
4.	Purulens arthritis		SI	diabetes mellitus	-
5.	Purulens arthritis		SI		+
6.	Purulens arthritis		SI	diabetes mellitus	-
7.	Purulens arthritis	szisztémás vasculitis	SI		+
8.	Purulens arthritis		SI	diabetes mellitus	-
9.	Purulens arthritis		SI		+
10.	Purulens arthritis		SI	diabetes mellitus	-
11.	Purulens arthritis		SI	fibrocaceosus tbc	-
12.	Purulens arthritis		SI		-
13.	Purulens arthritis	AA-amyloidosis	SI	prostatarák	+
14.	Purulens arthritis		SI		+
15.	Purulens arthritis		SI		+
16.	-		SI		+
17.	-		SI		+
18.	Gyomorfekély-colitis		SI	diabetes mellitus	-
19.	Colitis		SI	diabetes mellitus	-
20.	Gyomorfekély	AA-amyloidosis	SI		-
21.	Nyombélfekély-colitis		SI		-
22.	Colitis		SI		-
23.	Colitis		SI		-
24.		szisztémás vasculitis	SI		+
25.	Nyombélfekély	szisztémás vasculitis	SI		+
26.		AA-amyloidosis	SI		-
27.	Colitis	AA-amyloidosis	SI		+
28.	-		SI	fibrocaceosus tbc	-
29.		szisztémás vasculitis	SI	st. p. op. cc. mammae	+
30.	Nyombélfekély	szisztémás vasculitis	SI	fibrocaceosus tbc	+
31.			SI	fibrocaceosus tbc diabetes mellitus st. p. op. cc. uteri	+

SI: szeptikus infekció
A 31, szeptikus infekcióban elhunyt beteg közül öt esetében találtunk szövettanilag posztprimer tuberculosist, tüdőcsúcsra lokalizálódott elváltozást, amely minden esetben fibrocaceosus jellegű volt. A gyomor-, illetve nyombélfekély mind az öt betegnél perforált fekélyt jelent. Colitis a bélfal súlyos, phlegmonosus gyulladása.

arthritishez (11,5%), 39 betegnek (16,7%) volt klinikailag igazolt cukorbetegsége.

A 15 purulens arthritissel szövődött szeptikus betegből egy esetében igazoltunk szisztémás vasculitist, egy esetben AA-amyloidosist, két betegnél fibrocaceosus tuberculosist, egy betegnél malignus daganatot és négy beteg volt diabeteses.

A 16 purulens arthritisszel nem szövődött, szeptikus beteg között négy esetében találtunk szisztémás vasculitist, három esetében AA-amyloidosist, három betegnél posztprimer fibrocaceosus tuberculosist, egy betegnél aktív miliaris disszemináció, két betegnél malignus daganat és három esetben cukorbetegség társult az alapbetegséghez.

Nem volt szignifikáns összefüggés a szeptikus infekció és a szisztémás vasculitis ($\chi^2=0,67$; $p < 0,41$), az AA-amyloidosis ($\chi^2=1,26$; $p < 0,25$), a fibrocaceosus tuberculosist ($\chi^2=0,91$; $p < 0,33$) vagy miliaris disszemináció ($\chi^2=0,23$; $p < 0,62$), a malignus daganat ($\chi^2=0,002$; $p < 0,96$), illetve a cukorbetegség ($\chi^2=0,89$; $p < 0,34$) között.

Nem tudtuk szignifikáns összefüggést kimutatni a purulens arthritis és a szisztémás vasculitis ($\chi^2=1,30$; $p < 0,25$), az AA-amyloidosis ($\chi^2=1,08$; $p < 0,29$), a fibrocaceosus tuberculosist ($\chi^2=0,02$; $p < 0,88$) vagy miliaris disszemináció ($\chi^2=0,006$; $p < 0,93$), a malignus daganat ($\chi^2=0,03$; $p < 0,84$), illetve a cukorbetegség ($\chi^2=1,15$; $p < 0,28$) között.

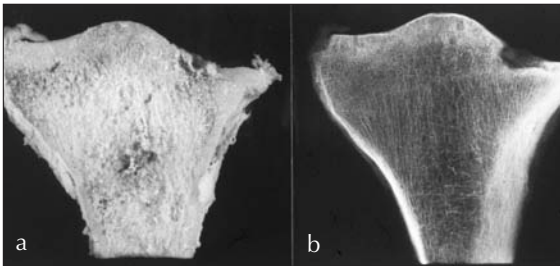
2. ÁBRA

Gonarthrititis purulenta. Osteoarthrosis, osteoporosis, osteomyelitis és osteonecrosis radiológiai jelei. Az ízületi rés beszűkülése, az ízületi felszín egyenetlensége, „kírágottsága”, a corticalis megszakadása látható; az elvékonyodott trabecularis csontszerkezet helyenként elmosódott. a) oldalirányú, b) posteroanterior, c) réteg-röntgenfelvétel



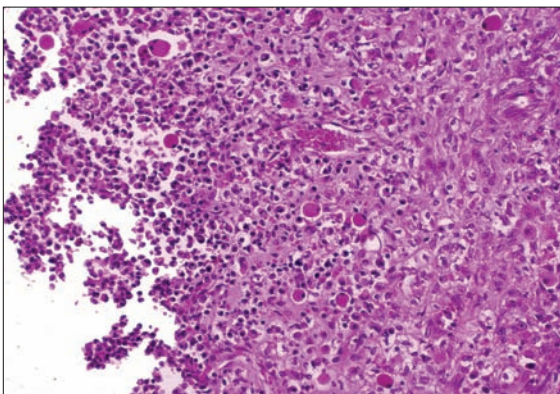
3. ÁBRA

Gonarthrititis purulenta. a) A tibia csontszeletén a csontszerkezet elmosódott, a metszslap tarka (boncolásnál egyenetlenül felpuhult). A makroszkópos kép osteomyelitisre utal. b) Kontakt-röntgenfelvételen a csontszerkezet felritkult (osteoporoticus), a kéreg szabálytalan, az ízületi felszín kírágott



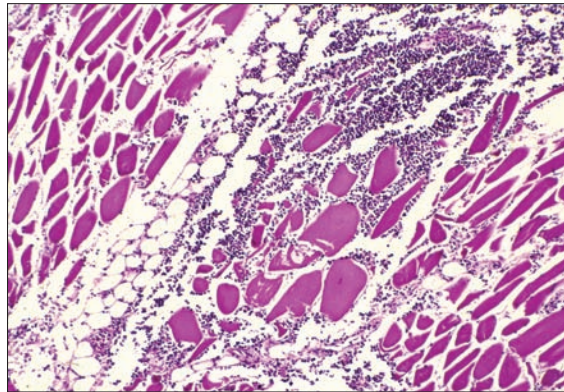
4. ÁBRA

Synovialitis purulenta. A synovialis hártában kifejezett, diffúz, számos lebenyezett magvú leukocytát is tartalmazó, lobos infiltráció látható. A Russel-testek a folyamat krónikus voltára utalnak. Hematoxilin-eozin festés, 50-szeres nagyítás



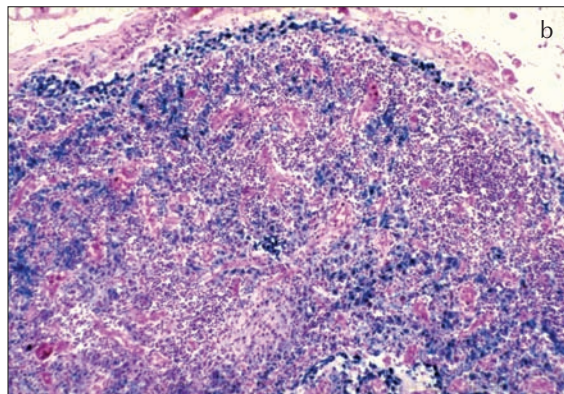
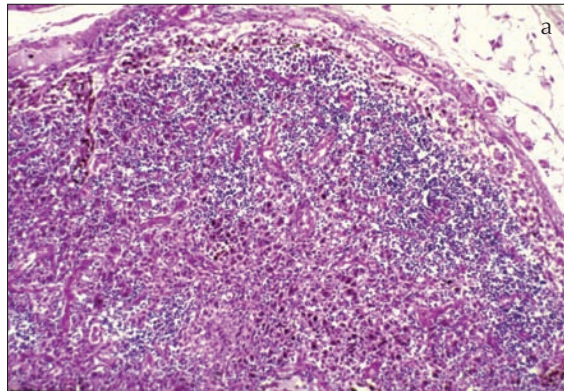
5. ÁBRA

Vázizomzat, phlegmonosus gyulladás. A neutrophil granulocytás beszűrődés területén széttörő, pusztuló izomrostok. Hematoxilin-eozin festés, 50-szeres nagyítás



6. ÁBRA

Nyirokcsomó. Vérzéses lymphadenitis. A lymphocyták között megjelenő barna sejtek hemosziderint tartalmaznak. a) Hematoxilin-eozin festés, 125-szörös nagyítás. b) Berlini-kék reakció, 125-szörös nagyítás

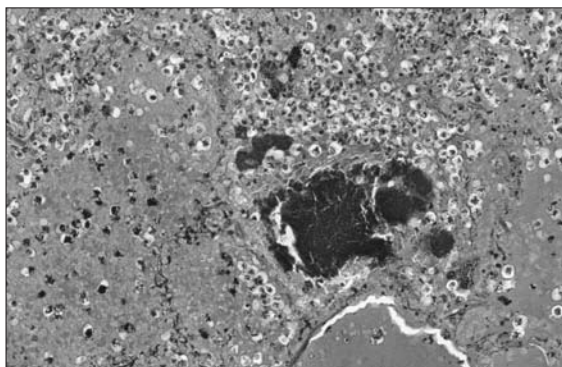


A szeptikus infekció és a purulens arthrititis, valamint az egyidejűleg fennálló szövődmények, illetve társult megbetegedések között fennálló statisztikai kapcsolatot a 3. táblázatban foglaljuk össze.

A 31, szepszisben meghalt betegből 21 esetében került sor in vivo, illetve post mortem tenyésztésre. A

7. ÁBRA

Tüdő. Vérzéses tüdőgyulladás. Baktériumfelbők. Hemotoxininfestés, 125-szörös nagyítás



leggyakrabban kimutatható kórokozók a következők voltak: 13 esetben *Staphylococcus aureus*, 10 esetben *E. coli*, öt betegnél *Proteus mirabilis*, öt esetben *Pseudomonas aeruginosa*, *Klebsiella* species kettő, *Streptococcus* species négy esetben. Gombákat [*Candida albicans* (8. ábra), *Aspergillus* species (9. ábra)] és parazitákat a szövettani vizsgálat során csak elvétve találtunk, de jelenlétüknek nem tulajdonítottunk kóroki szerepet a szeptikus infekció kiváltásában.

A szepszisben meghalt betegek életkora (a halál bekövetkeztekor) szignifikánsan alacsonyabb volt a nem szeptikus ($p < 0,02$) vagy a szövődménymentes betegekéhez ($p < 0,005$) képest. Nem találtunk szignifikáns különbséget a szeptikus infekcióban elhunyt és a nem szeptikus, illetve a szövődménymentes rheumatoid arthritises betegek között sem a rheumatoid arthritis kezdetének idejét, sem a betegség fennállásának időtartamát tekintve (10. ábra).

Az 1970 és 1989 között, szeptikus infekcióban meghalt betegeknél ($n=22/161$) szignifikánsan alacsonyabb szérumbéta-globulin-szintet ($p < 0,04$) és a Waaler-Rose-tesztel ($p < 0,02$) vagy a latexfixációs

tesztel ($p < 0,004$) magasabb szérumértékeket találtunk, mint a nem szeptikus ($n=139/161$), illetve a szövődménymentes ($n=76/161$) betegek esetében. A szepszisben talált szignifikáns különbségeket mutató klinikai, laboratóriumi értékeket a 4. táblázatban foglaltuk össze.

Megbeszélés

A septikaemia mortalitása az Amerikai Egyesült Államokban, 1987-ben 25,3% volt és 1979–1987 között ez volt a 13. leggyakoribb halálok (3).

Rheumatoid arthritises betegeken, szeptikus infekció esetén – autoimmun és nemegyszer immunszupprimált betegekről lévén szó –, gyakoribb elhalálásra számíthatunk. Sajnos nincs adatunk arra vonatkozóan, hogy a szeptikus rheumatoid arthritises betegek közül valójában hány hal meg a szepszis következtében, hiszen – csak a saját anyagunkat tekintve – nem tudjuk, hogy a kórbonctanilag igazolt 31 szeptikus infekció közül a diagnosztizált 17 szeptikus beteg mellett klinikusaink még hányat észleltek és gyógyítottak meg adekvát kezeléssel.

A 234 rheumatoid arthritises beteg közül 31 beteg halt meg szeptikus infekcióban, ami 13,24%-os gyakoriságnak felel meg. A 13,24%-os gyakoriság alapján egyet állíthatunk biztosan, azt, hogy rheumatoid arthritisben a szeptikus infekció a leggyakoribb halálok. (A szisztémás vasculitis vagy AA-amyloidosis ugyan gyakrabban fordult elő rheumatoid arthritises autopsziás anyagunkban, mint a szeptikus infekció, de nem mindig volt halálos; a vasculitis az 51-ből 23, az AA-amyloidosis pedig a 48-ből 20 betegnél volt halálos kimenetelű.)

A boncolással igazolt szeptikus infekció gyakoriságára vonatkozóan csak régi irodalmi adatokat találtunk. A legfrissebb adat – nem tekintve saját korábbi munkáinkat – 1994-ből származik (9). A szerzők szerint a szeptikus infekció gyakorisága – a jelenleginél jóval kisebb autopsziás anyagot ($n=23-143$) feldolgozva –

3. TÁBLÁZAT

A szeptikus infekció, valamint a purulens arthritis és az egyéb szövődmények, a társult megbetegedések közti statisztikai kapcsolat. A halálos kimenetelű szepszis és a purulens arthritis gyakoriságát nem befolyásolta statisztikailag igazolható módon az egyidejűleg előforduló egyéb szövődmény vagy társult megbetegedés

P < 0,05	SI n=31/234	PA n=15/234
SV n=51/234	$\chi^2=0,67$; $p < 0,41$	$\chi^2=1,30$; $p < 0,25$
AAa n=48/234	$\chi^2=1,26$; $p < 0,25$	$\chi^2=1,08$; $p < 0,29$
Halálos szeptikus infekció n=31		$\chi^2=97,04$; $p < 0,001$
Tb n=26/234	$\chi^2=0,91$; $p < 0,33$	$\chi^2=0,02$; $p < 0,88$
mTb n=7/234	$\chi^2=0,23$; $p < 0,62$	$\chi^2=0,006$; $p < 0,93$
mTü n=27/234	$\chi^2=0,002$; $p < 0,96$	$\chi^2=0,03$; $p < 0,84$
DM n=39/234	$\chi^2=0,89$; $p < 0,34$	$\chi^2=1,15$; $p < 0,28$

AAa: AA-amyloidosis; DM: diabetes mellitus; mTb: aktív miliaris tuberculosis; mTu: malignus tumor; PA: purulens arthritis; SI: szeptikus infekció; SV: szisztémás vasculitis; Tb: fibrocaceosus tuberculosis

3–27% között változott. Ezekben a munkákban a klinikailag felismert szeptikus infekció arányára – tekintettel arra, hogy a cikkek alapvetően patológiai adatokat elemeznek – csak elvétve utalnak (9–26).

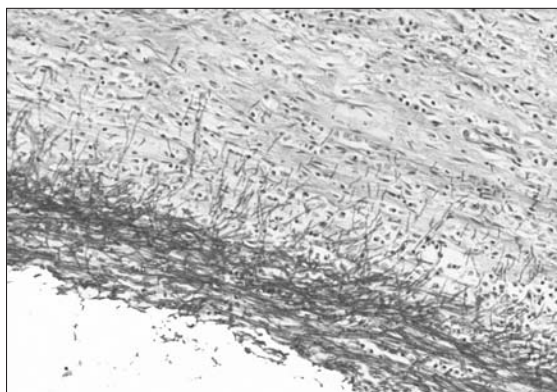
A gennyes ízületi gyulladások száma feltételezhetően nagyobb, mint azt a boncolások során talált leletek alapján dokumentáltuk, hiszen valamennyi ízület megnyitása rutinszerűen még a „részletesen” boncolt esetekben sem várható el (27). Adataink a boka-, térd-, csípő-, csukló-, könyök-, váll-, valamint sternoclavicularis és -costalis ízületek vizsgálatán alapulnak. Egyéb ízületeket célzottan csak klinikai gyanú esetén néztünk. Irodalmi adatok szerint a purulens arthritisek egy vagy több ízületen jelentkezhetnek. *El Hassani* és munkatársai 45 szeptikus arthritises betegről számoltak be, akik közül 33 betegnél egy, kilenc betegnél néhány és három betegnél sok ízületet érintő szeptikus arthritist találtak (28). A térdízület az esetek több mint felében érintett volt. Adataik szerint az intraarticularis szteroidkezelés, illetve a diabetes mellitus fokozott veszélyeztetettséget jelent. A mikrobiológiai tenyésztések során 27 alkalommal *Staphylococcus aureus* (60%) és nyolc esetben *Neisseria gonorrhoea* tenyésztett ki (37%) (28). *Mahfoud-Filali* és munkatársai 11 szeptikus arthritises esetet vizsgálva három betegben egy, öt betegben két ízületet érintő gyulladást, három betegben pedig polyarthritist találtak. Tenyésztést hét alkalommal végeztek, ebből ötször *Neisseria gonorrhoea* tenyésztett ki (29). Gyakran több kórokozó is kimutatható egyidejűleg.

Leggyakrabban a térdízület érintett szeptikus arthritisen. Ezt követik csökkenő sorrendben a váll-, a csípő-, a boka- és a könyökízületek. *Morote* és munkatársai 63 betegnél, nem tuberculosis eredetű szeptikus arthritisen 37 alkalommal figyelték meg a térd-, hat esetben a váll-, hat betegnél a csípő-, öt esetben a boka-, három esetben a csukló- és három alkalommal a könyökízület gyulladását. A 63 beteg közül 59 esetben a gyulladás egy ízületet érintett. A szeptikus ízületi gyulladással egyidejűleg gyakran mutattak ki gastro-intestinalis, húgyúti, légúti fertőzést vagy osteomyelitist. Leggyakrabban a *Staphylococcus aureus* volt a kórokozó (27 alkalommal), de esetenként a *Brucella* specieshez, *Salmonella* specieshez vagy *Streptococcus* specieshez tartozó baktériumokat is kitenyésztettek, illetve *Staphylococcus epidermidis*, *Streptococcus agalactiae*-t is (30).

Autopsziás anyagunkon 15 betegnél szövődött a szeptikus infekció gennyes ízületi gyulladással: hét betegben találtunk egy, két betegben két és hat betegben több ízületre lokalizálódó szeptikus arthritist. A térd 12 betegnél, a csípő kilenc, a váll három, a sternoclavicularis és -costalis ízületek két, a boka-, könyök-, csukló- és lumbosacralis ízület, illetve az interphalangealis kisízületek egy-egy betegnél voltak érintettek. A sternoclavicularis ízület gennyes gyulladása okozta a legnagyobb meglepetést úgy a klinikusnak, mint a boncoló orvosnak; a megnyitott ízületekből, teljesen váratlanul, bőven ürülő, szürkés vörhenyes, bűzös, híg genny mindkét esetben sokkoló hatású volt (megelő-

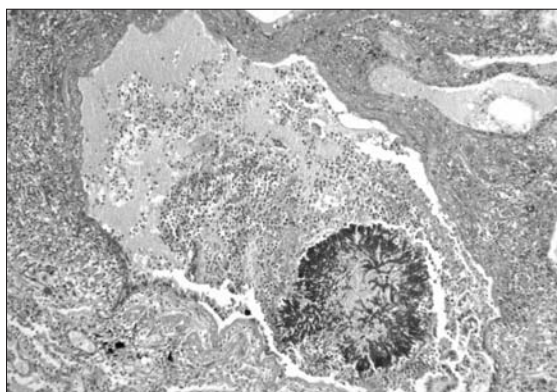
8. ÁBRA

Gyomor-bél huzam. Fekélyes bélgyulladás. *Candida albicans*. Hematoxilin-eozin festés, 125-szörös nagyítás



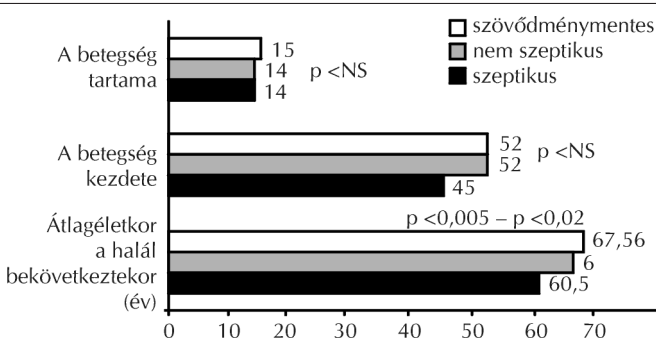
9. ÁBRA

Bronchiectasia, vérzéses bronchopneumonia. *Aspergillus* species gombatelepek. Hematoxilin-eozin festés, 125-szörös nagyítás



10. ÁBRA

A szeptikus és a nem szeptikus, illetve a szövődménymentes rheumatoid arthritises betegek csoportjában a betegség átlagos időtartama, a betegek átlagéletkora a betegség kezdetekor, átlagos életkora a halál bekövetkeztékor. A szeptikus infekcióban meghalt betegek életkora szignifikánsan alacsonyabb volt a nem szeptikus ($p < 0,02$), illetve a szövődménymentes ($p < 0,005$) betegekéhez képest.



4. TÁBLÁZAT

Az 1970 és 1990 között szépszisben meghalt rheumatoid arthritises betegekénél (n=161) talált szignifikáns klinikai, laboratóriumi eltérések. A szérumbéta-globulin-szint szignifikánsan alacsonyabb ($p < 0,04$), a Waaler-Rose-teszt ($p < 0,02$), valamint a latexfixációs teszt ($p < 0,004$) értékei szignifikánsan magasabbak szeptikus betegekénél

A vizsgálatok eredménye	Szeptikus betegek (n=22)	Nem szeptikus betegek (n=139)	Szövődménymentes betegek (n=76)
Szérumbéta-globulin-szint (%)	12,29	13,76	13,55
Waler-Rose-teszt (IU/ml)	896	366	279
Latexeszt (0-4+)	3,69	3,2	3,0

zően egyik beteg esetében sem történt beavatkozás a sternoclavicularis ízületben).

Betegeinknél a leggyakrabban kimutatható kórokozó a *Staphylococcus aureus* volt (21 tenyésztésből 13 esetben). Gyakran szerepelt még a kórokozók között *E. coli*, *Proteus mirabilis* vagy *Streptococcus* species, a legtöbb betegnél kombináltan. Általános gombás vagy egyéb fertőzést egyik szeptikus betegen sem tudtunk igazolni.

A fertőzés forrására vonatkozóan nincsenek biztos adataink. Különbséget kell tennünk a gennyes ízületi gyulladással járó és a purulens arthritisszel nem kísért szeptikus infekció között. Gennyes ízületi gyulladások esetében a fertőzés forrása-ként szóba jön az ízület punkciója, az intraarticularis, injekciós kezelés vagy a megelőző műtétek (synovectomia) szerepe. Szeptikus folyamat azonban olyan ízületekben is előfordult (például a sternoclavicularis, -costalis, sacroiliacalis ízület), ahol korábban nem volt közvetlen beavatkozás. Ilyenkor a véráramba került és a keringésben tartósan fellelhető kórokozók patogén szerepét kell feltételeznünk. A keringő baktériumok számára kiváló táptalajt jelenthet a vérbő, vizenyősen fellazult ízületi hártya, amely aktív rheumatoid arthritisen bármelyik ízületben előfordulhat. Ezért a kisízületekben valószínűleg gyakrabban találunk a szeptikus ízületi gyulladásra utaló elváltozásokat (anyagunkon csupán egyetlen interphalangealis purulens folyamatot észleltünk), de – mint említettük – a kisízületek boncolására csak a legritkábban került sor.

A purulens arthritissel nem kísért szeptikus infekcióban perforált gyomor- vagy nyombélfekély öt, fekélyes bélgyulladás hat, lábszárfekély egy, decubitus öt esetben szerepelhetett a fertőzés forrása-ként. Egy betegnél semmilyen direkt forrást sem tudtunk kimutatni. További elemzést igényelne annak eldöntése, hogy az említett lehetséges fertőzési kapuk mennyiben hozhatók összefüggésbe az alapbetegséggel, illetve mennyiben írhatók az ápolás vagy a kezelés rovására. Bármilyen forrása, a

rheumatoid arthritises betegek esetében fokozott fogékonysággal és csökkent védekezőképességgel kell számolnunk. Azaz minden ízületi beavatkozást a sebészi sterilitás betartásával kell végezni, és minden – ép viszonyok mellett esetleg csak átmeneti – bacteriaemiával járó beavatkozás (például foghúzás stb.), állapot esetén indokolt a preventív antibiotikumvédelem.

A szeptikus infekció gyakoriságát – vizsgálataink szerint – nem befolyásolja szignifikáns módon az egyidejűleg fennálló egyéb rheumatoid arthritises szövődmény, illetve társult megbetegedés. A szeptikus infekcióban viszonylag gyakran (öt alkalommal) megfigyelt egyidejű vasculitis – véleményünk szerint – inkább szeptikus eredetű volt (szeptikus vasculitis) és nem a rheumatoid arthritises alapbetegség szövődményeként lépett fel. A kétféle eredetű vasculitis szövettanilag elkülöníthető. A szeptikus eredetű vasculitiseknél többnyire nem specifikus (leuco-, lymphocytas beszűrődéssel járó), döntően monofázisos érgyulladás képét látjuk, amelyek elsősorban a kis- és középnyag artériákat érintik. Ismétlődő bacteriaemia esetén ugyan előfordulhat több fázis (például akut stádiumú thrombovasculitis és krónikus, rekanalizált thrombovasculitis), de ennek ellenére a szöveti kép alapvetően egyöntetűnek tűnik. A rheumatoid arthritises szövődményeként fellépő szisztémás vasculitis tarka képet mutat (nem specifikus, fibrinoid, necroticus és granulomatosus vasculitis), amely gyakorlatilag mindig többfázisú (különböző stádiumú: akut, szubakut, krónikus érgyulladás egyidejű jelenléte jellemzi) és elsősorban az arteriolákban és a kisartériákban figyelhető meg (31).

Az irodalmi adatok egybehangzóan említik, hogy a cukorbetegség jelentősen fokozza a szeptikus infekció veszélyét. Autopsziás anyagunkon a cukorbetegség előfordulási gyakorisága kétségtelenül magasabb volt szeptikus infekcióban (a 31 beteg közül hétnél szerepelt a kiíró diagnózisok között diabetes mellitus; 22,6%), mint a nem szeptikus betegekén (203 beteg közül 32 cukorbeteg; 15,8%), és purulens arthritises esetén is többször fordult elő (15-ből négy cukorbeteg; 26,7%), mint a gennyes ízületi gyulladással nem kísért betegekén (219 betegből 35-nél volt diabetes mellitus; 15,98%), de a különbség nem bizonyult statisztikailag szignifikánsnak sem a szeptikus infekció ($\chi^2=0,89$; $p < 0,34$), sem a purulens arthritises ($\chi^2=1,15$; $p < 0,28$) vonatkozásában. A diabeteses rheumatoid arthritises

A keringő baktériumok számára kiváló táptalajt jelenthet a vérbő, vizenyősen fellazult ízületi hártya.

Súlyos, aktív rheumatoid arthritisen fokozott a szeptikus infekció veszélye.

betegek gondozása több figyelmet igényel, de – adataink szerint – a korrekten kezelt cukorbetegség nem növeli a szeptikus infekció letalitásának veszélyét.

Világszerte sokan keresik azokat a klinikai, laboratóriumi mutatókat, amelyek felhívhatják klinikusaink figyelmét a latens szeptikus infekcióra. *Sibilia* és munkatársai szeptikus infekcióban például a prokalcitonin szérumszint-emelkedését említik, vagy az egyidejűleg emelkedett CRP és prokalcitonin diagnosztikus értékére hívják fel a figyelmet (32). *Kroesen* és munkatársai tanulmányukban a CRP magas értékeit tartják a súlyos szeptikus infekcióra utaló leghasznosabb laboratóriumi jelnek (33).

Az 1970 és 1989 között meghalt betegeink kórlapjait átnézve az általános szeptikus infekcióban meghalt betegeknél ($n=22$, 161 beteg közül) szignifikánsan alacsonyabb szérumbéta-globulin-szintet ($p < 0,04$) és a Waler–Rose-teszt ($p < 0,02$) vagy a latexfixációs teszt ($p < 0,004$) magasabb szérumértékeit találtuk a nem szeptikus ($n=139$, a 161 betegből), továbbá a szövődmenymentes ($n=76$, a 161 beteg közül) betegekhez képest (34). Az említett laboratóriumi értékek arra utalnak, hogy súlyos, aktív rheumatoid arthritisben fokozott a szeptikus infekció veszélye (amit persze minden jó gyakorló reumatológus is tud, legfeljebb nem tudja számadatokkal alátámasztani).

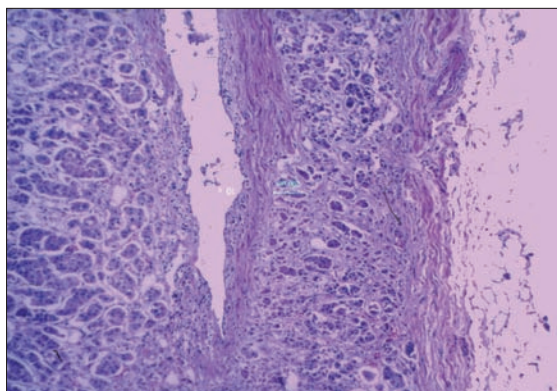
A szeptikus, a nem szeptikus vagy a szövődmenymentes férfi és nőbetegek között nem lehetett szignifikáns különbséget kimutatni a rheumatoid arthritis kezdetét, illetve a betegség fennállásának időtartamát vizsgálva. Ez azt jelenti, hogy a szeptikus infekció mindkét nemből, a kórfolyamat során bármikor felléphet. Szeptikus infekció esetén a rheumatoid arthritises betegek közvetlen életveszélyben vannak, amit szignifikánsan alacsonyabb életkoruk is mutat (a nem szeptikus betegekkel összehasonlítva: $p < 0,02$; a szövődmenymentesekkel összehasonlítva: $p < 0,005$).

A sepszis kórfolyamatában döntő jelentősége van a szervezet reakcióképességének. Így a klinikai diagnózisban is döntő jelentőségű, hogy a szervezet milyen mértékű gyulladási reakcióval válaszol a mikrobiológiai stimulusra (4). Rheumatoid arthritisben (és nyilván a többi autoimmun megbetegedésben is) pont ez a reakcióképesség hiányozhat.

A szervezet válaszreakcióit nagymértékben csökkentheti a tartós, illetve nagy dózisos szteroid-, illetve az immunszuppresszív kezelés is. Rheumatoid arthritises (vagy SLE-s stb.) boncolt betegeknél gyakran látható, hogy a mellékvesekéreg papírvékonyaságú, fakó, sorvadott (11. ábra). Ez is magyarázhatja, hogy a betegeknél sokszor hiányoztak az alarmíró szeptikus tünetek vagy laboratóriumi jelek, és a halálos kimenetelű szeptikus infekció (ízületi gennyedéssel vagy a nélkül) mintegy fele került csak észlelésre (35, 36). Ez a felismerési arány – a 20 és a 30 év alatt összegyűlt anyag eredményeit összehasonlítva – mérsékelten javult ugyan, de még mindig nem kielégítő mértékben. Szeretnénk hinni, hogy ebben a javulásban a klinikopatológiai konferenciák tanulsága is benne van.

11. ÁBRA

Mellékvesekéreg. A mellékvesekéreg sorvadását feltételezhetően a tartós, illetve nagy dózisos szteroidkezelés idézte elő (az ép viszonyok közt körülbelül 3 mm vastagságú kéreg itt 1 mm). Hematoxin-eozin festés, tízszeres nagyítás (polarizációs optikai felvétel)



Összegzés

Klinikusaink figyelmét talán a betegek megváltozott külleme, arcszíne, közérzete vagy a szokatlan, korábban nem észlelt ízületi fájdalom, esetleg a korábbihoz képest megváltozott, beszűkült ízületi mozgás hívhatja fel a latens szeptikus folyamatra vagy szeptikus arthritésre. A szoros észlelés önmagában azonban még biztosan nem elég; a betegek aktív közreműködése nélkülözhetetlen a korai diagnózis felállításában. Szeptikus betegeink sikeres kezelésében biztosan nem elhanyagolható az objektív háttér (a jól felszerelt szeptikus osztályok, gyakorlott személyzet, más költségkeret stb.), de mélyen hiszünk, hogy a sikeres megelőzés és a gyógyulás alapvetően az orvos és a beteg jó kapcsolatán múlik. Fontos a szakma ismerete és a kollegiális kapcsolatok is. Ez határozza meg ugyanis, hogy a gondozott betegek – ha már ellátásuk feltételei az adott körülmények között tovább nem biztosíthatók – időben kerülnek-e tovább, a megfelelő helyre.

Köszönetnyilvánítás

Köszönet illeti dr. Zsíros Ildikó bakteriológust, aki a post mortem tenyésztéseket végezte, illetve négy orvosgeneráció száznál több reumatológusát, valamint három évtized számos szövettani asszisztensnőjét, akik közül név szerint említem dr. Fodor Istvánné, Iván Margit, Kromperger Antalné, Rápoltiné Peszlen Beatrix és Perity Sándorné szakasszisztenseket. A röntgen-, illetve a makroszkópos felvételeket Koltói Ottóné készítette.

Köszönettel tartozunk az Egészségügyi Tudományos Tanácsnak (12980-9/2003-1018 EKV), hogy biztosította az adatfeldolgozás technikai feltételeit (Acer Travelmate 803 LMi) és jelenleg is támogatja anyagilag a további elemzőmunkához szükséges szövettani metszetek elkészítését.

IRODALOM

- Weisz M, Gömör B, Bakos L. Polyarthriti chronica progressiva prevalencia- és longitudinális vizsgálata. *Rheumatol Balneol Allergol* 1978;19:141-6.
- Bone RC, Balk RA, Cerra FB, Dellinger RP, Fein AM, Knaus WA, et al. American college of chest physicans: Society of critical care medicine consensus conference: definitions for sepsis and organ failure and guidelines for the use of innovative therapies in sepsis. *Critical Care Med* 1992;20:864-74 and *Chest* 1992;101:1644-55.
- Andreoli TE, Carpenter CCJ, Bennett JC, Plum F. Bacteriaemia és septikaemia. In: *Cecil. A belgyógyászat lényege. Budapest: Medicina Rt., 1999. p. 683.*
- Janssens U. A sepsis kardiovaszkuláris hatásai. *Orvostovábbképző Szemle* 2004;11:80-88.
- Bogár L. Sepsis és szisztémás gyulladási reakció – bevezető. *Orvostovábbképző Szemle* 2004;11(6):20-3.
- Sweat F, Puchtler H, Rosenthal SI. Sirius red F3BA as a stain for connective tissue. *Arch Pathol* 1964;78:69-72.
- Constantine VS, Mowry RW. Selective staining of human dermal collagen. II. The use of Picrosirius red F3BA with polarization microscopy. *J Invest Dermatol* 1968;50:419-23.
- Romhányi G. Selective differentiation between amyloid and connective tissue structures based on the collagen specific topographical staining reaction with congo red. *Virchows Arch* 1971;354:209-22.
- Suzuki A, Ohosone Y, Obana M, Mita S, Matsuoka Y, Irimajiri S, et al. Cause of death in 81 autopsied patients with rheumatoid arthritis. *J Rheumatol* 1994;21:33-6.
- Bayles TB. Rheumatoid arthritis and rheumatic heart disease in autopsied cases. *Am J Med Sci* 1943;205:42-8.
- Young D, Schwedel JB. The heart in rheumatoid arthritis. *Am Heart J* 1944;28:1-23.
- Bywaters EGL. The relation between heart and joint disease including "rheumatoid heart disease" and chronic post-rheumatic arthritis (type Jaccoud). *Br Heart J* 1950;12:101-31.
- Gedda PO. On amyloidosis and other causes of death in rheumatoid arthritis. *Acta Med Scand* 1955;60:443-52.
- Lebowitz WB. The heart in rheumatoid arthritis (Rheumatoid disease). A clinical and pathological study of sixty-two cases. *Ann Int Med* 1963;58:102-23.
- Bonfiglio T, Atwater EC. Heart disease in patients with seropositive rheumatoid arthritis. *Arch Intern Med* 1969;124:714-9.
- Gardner DL. Causes of death. In: The pathology of rheumatoid arthritis. London: Edward Arnold; 1972. p. 183-97.
- Russel AS, Ansell BM. Septic arthritis. *Ann Rheum Dis* 1972;31:40-4.
- Püschel W. Sektionsstatistische Untersuchungen bei der Rheumatoid-Arthritis. *Dtsch Ges wesen* 1972;27:754-6.
- Vroninks P, Cats A, Eulderink F, Goslinks J. Hartafwijkingen bij rheumatische arthritis, in het bijzonder pericarditis. *Ned T Geneesk* 1973;117:10-17.
- Doodsoorzak EF. Rheumatoide arthritis. *Ned T Geneesk* 1976;120:357-63.
- Rainer F, Klein G, Schmid P, Härringer M. Untersuchungen über Art und Häufigkeit der Todesursachen bei chronische Polyarthriti. *Z Rheumatol* 1978;37:335-41.
- Reilly PA, Cosh JA, Maddison PJ, Rasker JJ, Tilman AJ. Mortality and survival in rheumatoid arthritis: a 25 year prospective study of 100 patients. *Ann Rheum Dis* 1990;49:363-9.
- Bély M, Apáthy Á, Zsíros I. Septische Komplikationen bei chronischer Polyarthriti. *Rheuma* 1992;12:18-26.
- Bély M. Krankheitsmodifizierende Faktoren bei chronischer Polyarthriti: Über Zusammenhänge zwischen generalisierter Vaskuliti, sekundärer Amyloidose, septischen Infektionen und Auftreten von miliaren epitheloidzelligen Granulomen. D.Sc. Thesis. Budapest: Ungarische Akademie der Wissenschaften; 1993.
- Toyoshima H, Kusaba T, Yamaguchi M. Cause of death in autopsied RA patients. *Ryumachi* 1993;33:209-14.
- Bély M, Apáthy Á. Generalisierte septische Infektionen bei chronischer Polyarthriti. Eine Untersuchung am Autopsiegut. *Zentralbl Pathol* 1994;140:27-37.
- Kellgren JH, Ball J, Fairbrother RW, Barnes KL. Suppurative arthritis complicating rheumatoid arthritis. *Br Med J* 1958;1:1193-200.
- El Hassani S, Mahfoud-Filali S, Hajjaj-Hassouni N. Septic arthritis. A report of 45 cases (abstract). *Ann Rheum Dis* 2002;61(Suppl1):463-4.
- Mahfoud-Filali S, El Hassani S, Hajjaj-Hassouni N. Multiple infectious arthritis (abstract). *Ann Rheum Dis* 2002;61(Suppl1):463.
- Morote G, Munoz-Villanueva MC, Castro MC, Escudero A, Miranda MD, Collantes E. Non-tuberculous septic arthritis: a description of a study of 63 cases (abstract). *Ann Rheum Dis* 2003;62(Suppl1):335.
- Bély M, Apáthy Á. Systemic vasculitis with and without generalized, lethal septic infection in rheumatoid arthritis – A retrospective clinicopathologic study of 161 autopsy patients (abstract). *Ann Rheum Dis* 2003;62(Suppl1):449.
- Sibilia J, Martinot M, Saraux A, Guggenbuhl P, Puechal X, Maillefert JF, et al. Diagnostic value of serum and synovial procalcitonin (PCT) in bacterial, crystal-associated and rheumatoid arthritis (abstract). *Ann Rheum Dis* 2001;60(Suppl1):270.
- Kroesen S, Widmer A, Tyndall A, Hasler P. Anti-TNF agents and serious bacterial infections (abstract). *Ann Rheum Dis* 2002;61(Suppl1):210-11.
- Apáthy Á, Bély M. Clinical-laboratory parameters associated with lethal generalized septic infection in rheumatoid arthritis – A retrospective clinicopathologic study of 161 autopsy patients (abstract). *Ann Rheum Dis* 2003;62(Suppl1):190.
- Bély M, Apáthy Á. The mortality of generalized septic infection with or without purulent arthritis in rheumatoid arthritis – A retrospective clinicopathologic study of 161 autopsy patients (abstract). *Ann Rheum Dis* 2003;62(Suppl1):398.
- Bély M, Apáthy Á. Generalized, lethal septic infection and purulent arthritis in rheumatoid arthritis – A retrospective clinicopathologic study of 161 autopsy patients (Abstract). *Ann Rheum Dis* 2003;62(Suppl1):522.



FELHÍVÁS

EGY TÖRTÉNETE MINDENKINEK VAN!

Tisztelt Olvasóink!

Bízunk abban, hogy valamennyien szívesen olvassák folyóiratunkban azokat a hónapról hónapra megjelenő igaz történeteket, amelyeket íróik orvosként vagy pusztán csak érzékeny, nyitott emberként éltek át. A leírt élmények bizonyára fontosak voltak, hiszen akivel történtek, megőrizte üzenetüket, és itt, most az olvasóknak továbbadja.

Arra szeretnénk kérni Önöket, írják meg nekünk örömteli vagy fájdalmas, mulatságos vagy megrendítő történeteiket, amelyek szakmai vagy erkölcsi tanulságot hordoznak, és az orvosi pálya – vagy akár tágabban: az élet – szépségeit és buktatóit tükrözik.

Egy-két oldalas írásaikat csatolt word dokumentumként várjuk a litmed@lam.hu címre.

A szerkesztőség