

EGYETEMI DOKTORI (PHD) ÉRTEKEZÉS

**Szisztémás lupus erythmatosusos betegek követésével szerzett
tapasztalataim, különös tekintettel az antifoszfolipid antitestek
jelentőségére**

Dr. Tarr Tünde

2007.



Témavezető: Dr. Kiss Emese egyetemi docens
Programvezető: Dr. Zeher Margit egyetemi tanár

Debreceni Egyetem Orvos- és Egészségtudományi Centrum
Belgyógyászati Intézet, III. sz. Belgyógyászati Klinika,
Klinikai Immunológiai Tanszék

TARTALOMJEGYZÉK

Rövidítések jegyzéke.....	2. oldal
Bevezetés.....	5. oldal
Célkitűzések.....	19. oldal
Betegek és módszerek.....	21. oldal
Eredmények	
<i>Antifoszfolipid antitestek vizsgálata SLE-s betegekben.</i>	<i>27. oldal</i>
<i>Primer antifoszfolipid szindrómával induló SLE-s betegek jellemzése.....</i>	<i>38. oldal</i>
<i>Ritka antifoszfolipid antitestek előfordulása SLE-ben.....</i>	<i>43. oldal</i>
Megbeszélés.....	50. oldal
Új megállapítások.....	67. oldal
Irodalomjegyzék.....	68. oldal
Publikáció.....	86. oldal
Szcientometria.....	90. oldal
Köszönetnyilvánítás.....	91. oldal

Rövidítések jegyzéke:

aANX: anti-annexin

ab2GPI: anti-béta2 glikoprotein

ACR: American College of Rheumatology

AIDS: szerzett immunhiányos szindróma

aKL: anti-kardiolipin

AMI: akut myocardialis infarktus

ANCA: anti-neutrofil citoplazmatikus antitest

ANF: anti-nukleáris faktor

APC: antigén prezentáló sejt

aPL: anti-fosfolipid

aPS: anti-fosfatidil szerin

APS: antifosfolipid szindróma

aPT: anti-protrombin

BAFF: B sejt aktiváló faktor

BCR: B sejt receptor

C1,2...: komplement komponensek

CH50: össz komplement aktivitás

CK: kreatin kináz

CR 1: komplement receptor 1

CVB: cerebrovasculáris betegség

DNS: dezoxi ribonukleinsav

EKG: elektrokardiogramm

FcγR: Fc gamma receptor

HELL: hemolízis, emelkedett májenzimek, alacsony trombocita

HLA: human limfocita antigen

HUS: hemolítikus urémiás szindróma

ICAM: intercelluláris sejtadhéziós molekula

INF: interferon

Ig: immunglobulin

IL: interleukin

ISZB: iszkémiás szívbetegség

kDa: kilódalton

LA: lupus antikoaguláns

LDH: laktát dehidrogenáz

LDL: alacsony denzitású lipoprotein

MRI: mágneses rezonancia leképezés

MVT: mély vénás trombózis

NFkB: nukleáris transzkripció faktor

PAPS: primer antifosfolipid szindróma

PARP: poly ADP-ribóz polymeráz

PDCD 1: programozott sejthalál 1

PE: pulmonális embólia

ROI: reaktív oxigén intermedier

SAPS: szekunder antifosfolipid szindróma

SLE: szisztémás lupus erythematosus

TBC: tuberkulózis

Th: T helper

TIA: tranziens iszkémiás attack

TLR: toll-like receptor

TNF: tumor-nekrózis faktor

TNFR: tumor nekrosis faktor reseptor

TTP: trombótikus trombonéniás purpura

UV: ultra-viola

VDRL: Venereal Disease Research Laboratory

VCAM: vaszkuláris sejt adhéziós molakula

BEVEZETÉS

A szisztémás lupus erythematosus (SLE) ismeretlen eredetű multifaktoriális szisztémás autoimmun kórkép, mely leggyakrabban az ízületek, savós hártyák, bőr, vese, központi idegrendszer gyulladással érintettségével jár. A legtöbb autoimmun kórképhez hasonlóan az SLE-re is jellemző a hullámzó kórlefolyás, mely egyénenként változó súlyosságú exacerbációk és remissziók váltakozását jelenti. Leginkább a fertilis korú nőkben manifesztálódik. A betegség első tünetei leggyakrabban a 20-30-as életévekben jelentkeznek, de ettől eltérően minden életkorban is manifesztálódhat SLE. Az esetek mintegy 10%-ában jelentkezhet 20 éves kor előtt, ilyenkor kedvezőtlenebb lehet a kórlefolyás, súlyos szervi szövődeményekkel járhat. Az utóbbi évek kutatásainak köszönhetően egyre több ismeret gyűlt össze az SLE etiológiája és patogenezise vonatkozásában, de minden részletében pontosan még ma sem tisztázott. Régi megfigyelés, hogy genetikai tényezők szerepet játszanak a lupus kiváltásában, melyre az egypetéjű ikrek közti 25-50 %-os konkordancia hívta fel a figyelmet. Ismerté vált, hogy a genetikai meghatározottság poligénes. Egyre bővül azon felismert génhibák, génváltozatok száma, melyek megléte SLE-vel összefüggésbe hozható (1). Az állatmodellek lehetővé teszik a genetikai háttér vizsgálatát, izolált gének szerepének tisztázását, immunológiai eltérések tanulmányozását, környezeti tényezők szerepének elemzését, a tünetek megjelenése előtti és utáni történések elkülönítését. Állatmodellben eddig kb. 40 hajlamosító gént azonosítottak (2). Az elmúlt időszakban jelentős előrelépések történtek a human genom feltérképezésben. Ennek során számos olyan génlokuszt sikerült igazolni, melyek az SLE iránti fogékonyságért felelősek. Ezek közül több is az 1-es kromoszómán található (3). Molekuláris genetikai módszerekkel részben fiziológiai génszakaszok polimorfizmusát, másrészt olyan mutációkat igazoltak, melyek

összefüggésbe hozhatók immunológiai folyamatokkal. A génpolimorfizmusok közül klasszikus megfigyelés az SLE asszociációja adott HLA génekkel (4,5). Szoros összefüggés igazolható a lupus kialakulása, valamint a HLA B8-DR3-C4A0 haplotípus között. Más genetikai konstelláció adott autoantitest vagy alcsoport jelenlétével asszociálódik, mint pl. a HLA DR5 a szekunder antifoszfolipid szindrómával. A C4a és C4b komplement komponens vonatkozásában erős genetikai polimorfizmus ismert, de leírták egyéb komplement faktorok veleszületett deficienciáját is lupusban mint pl. C1q, C4, C3 és C2 (6). Hasonló az összefüggés a vörösvérsejteken expresszált CR1 receptor vonatkozásában is (7,8). Ezt is olyan génszakasz kódolja, mely polimorf és a receptor sejtfelszíni sűrűségét, szerkezetét, immunkomplex kötő képességét ez határozza meg. Ismert, hogy a CR1 receptornak fontos szerepe van az immunkomplexek eltakarításában, és ismert az is, hogy lupusban expressziójuk csökkent. Emiatt az immunkomplex clearance zavart szenved. Ugyancsak e mechanizmusért felelősek a fagocitasejteken lévő Fc-gamma receptorok (9). Adott allél jelenlétében a receptor (Fc γ RIIa) az IgG-t kevésbé hatékonyan köti, ezért az IgG-t tartalmazó immunkomplexek deponálódnak, károsodik az immunkomplex eltakarítás. Az Fc γ RIIIa IgG₁-et és IgG₃-at köt. Az Fc γ RIIb B-sejteken jelenik meg és negatívan szabályozza ezeket a sejteket, illetve felelős a B-sejtek apoptózisáért. Ennek a negatív jelnek az elmaradása a B-sejtek fokozott aktivációjához vezethet. Számos egyéb gén polimorfizmusának szerepét is feltételezik az SLE kialakulásában, de ezek még további bizonyításra várnak. Ilyenek az 1-es kromozómán lévő PARP gén, amely a poli-ADP ribóz szintetázát kódolja, mely enzim jelentős szerepet játszik a DNS javításban, a proliferációban, a stresszre adott válaszban, a genom stabilitásában és az apoptózisban. Meg kell említeni a PDCD1 gént is a 2q23-as régióban, amely a programozott sejthalál folyamatában vesz részt. Itt említem meg, hogy a programozott sejthalált szabályozó Fas, Fas ligand és Bcl-2

molekulákat kódoló gének vonatkozásában is többféle polimorfizmus igazolódott, és összefüggés fedezhető fel SLE-vel, ezeknek a géneknek azonban nem igazolódott egyértelmű jelentősége a humán lupus iránti fogékonyság meghatározásában. Habár számos citokin jelentős szerepet tölt be az SLE patogenezisében, és termelődésük genetikailag polimorf gének által részben meghatározott (IL-10, IL-6, IL-1R α , IFN γ , TNFR II), jelenleg egyik citokin vagy citokin receptor gén polimorfizmusának sem bizonyított a szerepe az SLE iránti fogékonyság kialakulásában (10). Ezzel ellentétben az utóbbi évek kutatása alapján igen nagy jelentősége van azon géneknek, amelyek I-es típusú interferon hatására aktiválódnak (11).

A genetikai tényezők önmagukban, illetve együttesen sem elegendők a lupus kiváltásához, ahhoz különböző trigger faktorok szükségesek, amelyek közül a legfontosabbak a napfény, az UV sugárzás, infekciók, a hormonális háztartás egyensúlyának eltolódása, vagy ismert bizonyos gyógyszerek lupust provokáló hatása is. A gyógyszerek közül leggyakrabban a következők képesek lupust indukálni, vagy súlyosbítani a tüneteit: prokainamid, hydralazin, izoniazid. Később felvetették a minocyclin szerepét is. A legutóbbi években a reumatoid arthritis kezelésében alkalmazott biológiai terápiák közül a tumornekrózis faktor alfa hatását gátló szerek (etanercept, infliximab, adalimumab) esetén igazolták, hogy DNS elleni antitest jelenik meg és a betegek kb. 1-2%-ban a lupus tünetei alakulnak ki (12). A provokáló gyógyszer elhagyásával az esetek kb. 50%-ában a tünetek megszűnnek. A betegek másik 50%-ában a tünetek irreverzibilisek, mely szintén arra utal, hogy multifaktoriális betegségről van szó. Megfigyelések szerint a vegyi anyagok közül a pristan lupust provokáló hatása valószínű, mely élelmiszerek adalékanyagaként használatos. A napfény és a benne lévő UV fény, valamint minden egyéb UV-forrás (pl.: szolárium) nagy valószínűséggel fellobbantja a tüneteket, s ezek nemcsak a bőr tünetei lehetnek,

hanem a belszervi szövődmények is súlyosbodhatnak. A hormonális egyensúly felborulása, vagy fiziológias változása is szerepet játszik a tünetek manifesztálódásában vagy romlásában. Klinikai megfigyelések szerint a lupusos nők tünetei romlanak az ovulációt követően, majd a menstruáció kezdetén enyhülnek. Terhesség alatt és a postpartális időszakban is fellobanhat az SLE. A lupus nefritis jelentkezése, romlása, vagy fellángolása jelenthet komoly differenciál diagnosztikai problémát, mivel terhességben a proteinuriának számos más oka is lehet (13). Az alapbetegség aktiválódása ugyanakor mint kiderült nemcsak az ösztrogén túlsúlynak köszönhető. Vannak olyan megfigyelések, mely szerint a Th2 túlsúly és a gyulladós citokinek közül elsősorban az IL-10 tehető felelőssé az alapbetegség romlásáért (14). Az ösztrogén tartalmú fogamzásgátlók is ronthatják a betegséget, de az erre vonatkozó irodalmi közlések ellentmondóak. A hormonális háztartás szerepét állatkísérletekben is igazolták, illetve humán terápiás próbálkozás is történt dehidro-epiandroszteron-szulfát és paraszteron adásával.

A patogenezisre vonatkozó ismereteink is folyamatosan és jelentősen bővülnek. Az immunreguláció komplex zavara alakul ki SLE-ben. Kulcsszerepe van a B-sejteknek, melyekről igazolódott, hogy szerepüket nem lehet csupán az antitest képzésre korlátozni, annál sokkal komplexebb. Részt vesznek az antigén prezentációban és egyéb szabályozó mechanizmusokban is (15, 16). A humorális immunitás zavarának végpontját mindenesetre az autoantitestek megjelenése jelzi. Az autoantitestek patológiás hatásukat különféle módon fejthetik ki. A klasszikus formában immunkomplexet képezhetnek és a komplement rendszer aktiválásával fejthetik ki károsító hatásukat. A sejtfelszíni membránban lévő antigénekhez kapcsolódó antitestek antitest-dependens celluláris citotoxicitás révén fejtik ki patogén hatásukat. Ismert mechanizmus ezen túlmenően antineutrofil citoplazmatikus antitestekhez (ANCA-hoz)

asszociált pauci-immun folyamat is, mely irodalmi adatok szerint az SLE-sek 6-10%-ában mutatható ki. Egészen más mechanizmussal fejtik ki hatásukat az anti-foszfolipid antitestek, amelyek kóroki szerepével munkám későbbi részében részletesen foglalkozom.

Az utóbbi évek során egyre többet tudunk meg az SLE patogenezisében végbemenő alap immunológiai folyamatokról. Az utóbbi évek során igazolódott, hogy a B-sejtek szabályozzák a T limfocitákat és a dendritikus sejteket, továbbá citokineket – így pl. az SLE patomechanizmusában kulcsszerepet betöltő IL-10-et, IL-6-ot és IFN γ -t – termelnek. A patogenezis szempontjából fontosnak tűnik a B-sejt tolerancia elvesztése. Ismert, hogy a B-sejtek (és köztük az autoreaktív sejtek is) gyakori mikrobiális stimulusoknak vannak kitéve, mely stimulusok részben antigén independensek, poliklonális jellegűek. Közvetítésükben – a dendritikus sejteken megjelenő – „toll-like” receptorok (TLR) és az e sejtek által termelt IFN α vesznek részt (17,18). Igazolódott, hogy a B-sejt tolerancia megszűnésének többféle módja lehet SLE-ben. Ezek a deléció, a klonális „ignorancia” elmaradása, kisebb mértékű receptor felhígulás, megváltozott receptor feldolgozás („editing”), a spontán megjelenő, ill. fokozott CD4⁺ T- helper sejt, valamint a csökkent CD4⁺/CD25⁺ regulatorikus T-sejt aktivitás. A B-sejt tolerancia elvesztését idézheti elő T-sejt independens poliklonális aktiváció is, amelyet a természetes immunitás, közelebbről a TLR-ok közvetítenek. Mindez azt jelenti, hogy egészségesekben az autoreaktivitás kivédésére a B-sejteknek refrakternek kell lenniük ilyen stimulusokkal szemben. SLE-ben igazolták, hogy a TLR 4 és 9-en keresztüli stimuláció nem idézi elő a nagy affinitású antigén specifikus B-sejtek anergiáját, illetve a kis affinitású B-sejtek toleranciája is áttörhető a B-sejt receptor (BCR) és a TLR9 IgG - kromatin komplex-szel való kostimulációja révén. Feltételezik, hogy mind mikrobiális, mind emlős eredetű DNS képes megszüntetni SLE-ben a B-sejt toleranciát. Fontos

megfigyelések hogy citokinek, mint pl. az 1-es típusú IFN-ok, vagy az utóbbi időben a figyelem középpontjába került B-sejt aktiváló faktor (BAFF) kulcsszerepet játszik nemcsak az SLE, de más autoimmun folyamatok kialakításában is (19). A jelenlegi elképzelés szerint tehát az intrinsic zavarral jellemezhető autoreaktív B-sejtek mikrobiális stimulusok hatására felszaporodnak, megszűnik a B-sejtek toleranciája. Ezek, mint antigén prezentáló sejtek megszüntetik a T-sejtek toleranciáját, illetve indukálják a dendritikus sejtekben IFN α termelését.

A celluláris immunitás szintjén a T limfociták közvetítik SLE-ben a kóros immunválaszt (20, 21, 22). Már a T-sejtek összetétele is eltérő: fokozott a CD4, csökkent a CD8 arány, megváltozott a Th1/Th2 sejtek aránya és károsodott az NK-sejtek működése. Ezek következtében fokozódik az autoreaktív B-sejtek aktivitása. A T-sejtek kóros működése befolyásolja az IL-2 kifejeződését, az apoptózist és nekrozist, a protein transzlációt és a DNS metilációját. A sejten belüli folyamatok közül az autoimmunitás szempontjából egyik kulcsfontosságú a programozott sejthalál szabályozása. SLE-ben az apoptózis többféle zavarát igazolták. Egyrészt rágcsáló modellben adott genetikai háttérrel rendelkező ún. spontán lupusos egerekben kimutatták a Fas receptor és a Fas ligand mutációit, melyek defektív apoptózissal járnak. Ennek következtében az autoreaktív T-sejtek tovább élnek, és a mutációk szoros összefüggésben állnak az autoimmun jelenségekkel. Emberben ezzel szemben a Fas-mediált sejthalál épnek tűnik, sőt a T-sejt aktiváció mértékének függvényében fokozott az apoptózis. Ennek magyarázataként legújabban igazolták, hogy a mitokondrium transzmembrán potenciáljának megváltozása, a mitokondriális hiperpolarizáció fokozódása és ezzel együtt reaktív oxigén intermedierek (ROI) termelődése fokozódik SLE-ben, mely jelenségekről ismert, hogy az apoptózis beindulásának korai, de egyúttal visszafordíthatatlan jelei (23). Lupusban emellett csökken a glutation szint. Ez a

folyamatos oxidatív stressz megváltoztatja a transzkripciós faktorokat aktiváló (AP-1) fehérje, valamint az egyik transzkripciós faktor (NF- κ B) működését, s ez további következményekkel jár, mint pl. egyes citokinek – IL-2, TNF α és IL-10 – expressziójának megváltozása. A lupusos limfociták fokozott spontán apoptózisa összefügg a megnövekedett IL-10 termeléssel, a Fas ligand megjelenésével és a Fas receptor fokozott expressziójával. Ezeken túl a magas ROI szint fokozza a sejtek érzékenységét a különböző apoptotikus ingerekkel szemben. A fokozott apoptózis következménye a sejtörmelék megjelenése a keringésben, melynek legfontosabb összetevője a hiszton fehérjékből és DNS-ből álló nukleosóma, s ez ismereteink szerint autoantigén forrásként szolgálhat. SLE-ben nagy mennyiségben mutattak ki a keringésben nukleosómát, ill. megjelennek nukleosóma specifikus T-sejtek és nukleosóma elleni autoantitestek, amelyek szoros korrelációt mutatnak az SLE-vel, illetve annak aktivitásával, valamint igazolt a szerepe a lupus nefritis patogenezisében (24). Az, hogy a sejten belüli folyamatok több szinten is bonyolult összefüggésben állnak egymással arra utal, hogy a T-sejtekben kimutatott defektusok egyike sem elegendő önmagában az emberi lupus kiváltásához.

Korábban az SLE-t, mint autoantitestek jelenlétével jellemzett betegséget egyértelműen Th2 sejt dominanciájú kórképként tartották számon. Ugyanakkor egyre szaporodnak azok a megfigyelések, amelyek a Th1 típusú sejtek patogenetikai szerepére hívják fel a figyelmet különösen állatmodellekben, de humán lupusban is, főként a lupus nefritis kifejlődésével kapcsolatban (25).

Klinikumát tekintve az SLE rendkívül heterogén, sokszínű lehet. Valamennyi szerv gyulladása előfordulhat. A betegség indulásakor gyakoriak az általános tünetek, úgymint láz, fáradékonyság, fogyás, hajhullás. Bőrtünetek közül kiemelhető a pillangó eritéma, mint a betegség klasszikus tünete, fotoszenzitivitás, diskoid lupus,

vaszkulitiszes tünetek, szubakut kutan lupus, mely utóbbi önálló alcsoportként is elkülöníthető. Mozgásszervi tünetek közül kiemelhető a szimmetrikus kéz és láb kisízületi poliarthritis, aszeptikus csontelhalás, vagy késői szövődményként az oszteoporózis. Jellegzetes a savós hártyák gyulladása; pleuritisz, perikarditisz kialakulása. Légzőszervi eltérések közül alveolitisz, pulmonális fibrózis, esetleg pulmonális hipertónia kialakulásával számolhatunk. A kardiális tünetek közül a fent említett perikarditisz mellett jellegzetes a szívbillentyűk nem infektív eredetű verrukózus endokarditise, valamint az utóbbi időben a figyelem középpontjába került, az alapbetegség és/vagy a kezelés szövődményeként kialakuló akcerelált ateroszklerózis is. Fontos, a rövid és hosszú távú prognózist is meghatározó szervi manifesztáció; a lupus nefritis, mely a betegek kb. 30-40%-ában jár manifeszt klinikai tünetekkel. Sokszínűek lehetnek ezen túlmenően SLE-ben jelentkező neuro-pszichiátriai tünetek, melyek lehetnek közvetlenül a lupus manifesztációi, vagy közvetett módon – pl.- urémia vagy anémia révén - felelős az SLE az idegrendszeri panaszok jelentkezéséért. Provokálhatja a tüneteket a kezelés is, mint például a szteroid pszichózist. Jellegzetes laboratóriumi eltérések SLE-ben a hiperszedimentáció, leukopénia, limfopénia, trombocitopénia, autoimmun hemolítikus anémia. Jellegzetes immunszerológia eltérések a pozitív antinukleáris antitest, emelkedett DNS elleni, ill. kardiolipin elleni antitest szint, lupus antikoaguláns pozitivitás, alacsony komplement fehérje koncentrációk és össz hemolítikus komplement aktivitás.

A szervi manifesztációk és laboratóriumi eltérések a legkülönbözőbb módon társulhatnak egymással, melyből érthetővé válik az SLE korábban már említett heterogenitása. Mindezeket még színesebbé teszi az SLE társulása egyéb szisztémás, vagy szervspecifikus autoimmun kórképpel. Ezek között szerepelhet Sjögren-szindróma,

Raynaud-szindróma, autoimmun tireoiditis, ritkábban reumatoid arthritis és szisztémás sclerosis (26,27).

Társulhat az SLE antifoszfolipid szindrómával is. Az antifoszfolipid szindróma olyan tünetegyüttest jelent, melyre klinikai tünetek közül visszatérő artériás és/vagy vénás trombózisok, patológiás terhesség (spontán abortuszok, koraszülés, halvaszülés, EPH gesztózis) jellemzőek (28). Mindezek háttérében anti-foszfolipid antitestek (aPL) patológiás hatása áll. Hugues és munkatársai írták le először ezeket az antitesteket, ill. a hozzájuk fűződő tünetegyüttest (29). A kezdetben anti-kardiolipin szindrómának nevezett kórkép egyike a leggyakoribb autoimmun betegségeknek és egyúttal a szerzett trombofiliáknak is. A kórlefolys rendkívül változó, a minimális panaszt okozótól az életveszélyes szövődményekkel járó formáig terjed súlyossága. 1999-ben Sapporoban született meg az APS diagnózisának felállításához szükséges egységes klasszifikációs kritérium rendszer, melyet 2005-ban Sydneyben revideáltak és 2006-ban publikáltak (30,31).

A kritérium tüneteken kívül számos egyéb tünet is ismert, melynek asszociációját megfigyelték anti-foszfolipid antitestek jelenlétével. Ilyenek például a livedo retikuláris, chorea, trombocitopénia, valvulopátia, de ide sorolható a pulmonális hipertenzió, a Raynaud-szindróma és az aszeptikus csontnekrózis is. Az aPL antitestek ezen klinikai tünetekkel való társulását egyéb trombótikus komplikációk nélkül újabban pre-APS-nek nevezik. Szintén új entitás a mikroangiopátiás antifoszfolipid szindróma, amelybe a TTP-t, HUS-t és HELLP szindrómát, valamint a katasztrófa antifoszfolipid szindrómának azt a formáját sorolják, mely nem jár nagyér okklúzióval (32).

SLE-s betegekben irodalmi adatok szerint 30-60%-os gyakorisággal fordulnak elő antifoszfolipid antitestek. Az aPL elnevezés eredetileg neutrális vagy negatív töltésű foszfolipidek ellen irányuló antitesteket jelentett, mivel kezdetben a foszfolipid-

dependens véralvadási reakciókat gátló hatásukat ismerték fel. Az antifosfolipid szindróma (APS) laboratóriumi markereinek tartott lupus antikoagulánsról (LA) és az anti-kardiolipin antitestről (aKL) kiderült, hogy nem közvetlenül a foszfolipid struktúrák, hanem az azokhoz kötődő fehérje kofaktorok, mint pl.: a β 2-glikoprotein I (β 2GPI) és a protrombin (PT) ellen, vagy ezeknek a foszfolipidekkel való kapcsolódását követően megjelenő konformációs epitóp ellen irányulnak. Később foszfolipid mentes β 2GPI elleni antitestet is kimutattak, és igazolódott, hogy ennek jelenléte korrelált az APS klinikai tüneteivel. Az utóbbi években további lehetséges target fehérjéket sikerült azonosítani (protein C, protein S, annexin V, foszfatidil szerin, foszfatidil inozitol stb). Az aPL antitest elnevezés tehát egy heterogén csoportot jelent, tágabb értelemben ide sorolhatók a foszfolipid kötő fehérjék (kofaktorok) ellen irányuló antitestek is.

Legismertebb és legjobban karakterizált aPL a lupus antikoaguláns, az anti-kardiolipin és a β 2GPI elleni antitest. Az LA-t 1952-ben fedezték fel. Conley és Hartman SLE-s betegeknél in vitro tapasztalta az alvadási idők, elsősorban a parciális tromboplastin idő megnyúlását (33). 1972-ben Feinstein és Rapaport vezették be a lupus antikoaguláns elnevezést, utalva ezzel arra, hogy ezt az antitestet először SLE-sek véréből mutatták ki (34). Mint kiderült, az LA in vivo nem antikoagulánsként viselkedik, hanem ellenkezőleg hiperkoagulabilitást okoz. Leírták, hogy LA jelenlétében gyakrabban fordulnak elő artériás és vénás tromboembóliás történések (35). Az is ismert volt, hogy a biológiailag aspecifikus VDRL reakciót is gyakran követte trombózis kialakulása. Ezt követően egyre intenzívebb kutatások indultak annak megállapítására, hogy az antifosfolipid antitestek milyen módon vesznek részt a trombózis kialakításában (36,37). 1983-ban Harris és munkatársai alkalmaztak először kardiolipint az antifosfolipid antitestek azonosításában (38). Az anti- β 2GPI felfedezése az aKL kimutatásának fejlődéséhez kapcsolódik. A kutatók azt tapasztalták, hogy az aKL és

más aPL-k kimutatását elősegíti egy kofaktor, amit több egymástól független csoport is észlelt, és $\beta 2$ glikoprotein I-nek nevezték el (39). A $\beta 2$ GPI, vagy apolipoprotein H egy 50 kDa molekulatömegű fehérje, mely a véralvadás intrinsic útját gátolja. Jellegzetes affinitással rendelkezik a kardiolipin és más foszfolipidek iránt. Anionos foszfolipidekhez kapcsolódva konformáció változáson megy keresztül, ami egy aPL kötésért felelős epitóp megjelenéséhez vezet. A $\beta 2$ GPI így a kardiolipin-aKL kapcsolat létrejöttét segíti elő. Létezik $\beta 2$ GPI independens aKL antitest is, amely azonban APS-n kívül AIDS betegségben, malignus betegségekben, szifiliszben, maláriában, borelliózisban, TBC-ben, rubeolában, mumpszban, streptococcus, mycoplasma, salmonella, E. coli fertőzésekben is kimutatható, tehát nem specifikus APS-re. Az utóbbi évek kutatásainak köszönhetően az anti- $\beta 2$ GPI-ről kiderült, hogy nemcsak a trombótikus történésekben játszik fontos szerepet, de legalább ennyire jelentős az ateroszklerózisban is. A $\beta 2$ GPI az annexin II-n keresztül kapcsolódik az endotel sejtekhez, mely az anti- $\beta 2$ GPI-nek ily módon a targetje lesz. Az antigén-antitest kapcsolatot követően endotel sejt aktiváció következik be, mely számos adhéziós molekula megjelenéséhez (E-selectin, ICAM-1, VCAM-1) és számos proinflammatorikus citokin fokozott termelődéséhez vezet (IL-1b, IL-6, IL-8, MCP-1) (40).

A ritkábban előforduló aPL antitestek közül az anti-foszfatidil-szerint (aPS) írták le először. Későbbi tanulmányok szerint az aPS antitestek fontos markerei lehetnek az antifoszfolipid szindrómának és felvetették, hogy mérésük az aKL meghatározás mellett, ill. annak alternatívájaként hasznos lehet. Egyes kutatók szerint jelenlétük specifikusabb az APS-re, az aKL antitestekénél, mert az aPS kimutatható aKL negatív szérumban is, szifilisz betegek széruma aPS negatív, aPS antitestek ritkábban mutathatók ki fertőzésekben, mint az aKL (41).

A protrombin elleni autoantitestek azonosítása azon felfedezés kapcsán történt, mely szerint a betegek plazmájában mért LA aktivitás normál plazma hozzáadásával növekedett (42). Ezt követően, több csoport számolt be LA pozitív páciensekről, akiknél hipoprotrombinémia igazolódott, melyért a protrombin-aPT komplexek gyors eliminációja volt felelős. (43)

Az annexin V egy Ca^{2+} dependens foszfolipid kötő protein, mely nagy mennyiségben fordul elő vérrel érintkező sejtekben, úgymint trombociták, trofoblaszt (elsősorban szinciciotrofoblaszt) és endotel sejtekben. Az annexin V gátolja a véralvadást, és valószínűleg szerepe van több sejtszintű funkcióban, mint transzmembrán Ca^{2+} csatorna aktivitás, foszfolipáz A2 gátlása, membrán integritás szabályozása. Az annexin V elleni autoantitestek (aANX) jelenléte az APS klinikai jellemzőivel jár még más aPL-k hiányában is. Ezen antitestek feltehetőleg a magzati halálalossal állnak szoros kapcsolatban (44,45).

A trombogén hatású antifoszfolipid antitestek hatásmechanizmusa nem teljesen tisztázott, de eddigi eredmények szerint az aPL antitestek több ponton is beavatkozhatnak a véralvadási rendszerbe: gátolják a protein C útvonal foszfolipid-dependens lépéseit, a protein C trombin/trombomodulin általi aktivációját, és/vagy az Va és VIIIa faktorok protein C/protein S általi degradációját (46). Az aPL-ek kapcsolatba lépnek az endotel sejtek felszínén megjelenő foszfatidil-szerinrel, illetve az ehhez kötött $\beta 2\text{GPI}$ -vel, ezáltal endotel aktivációhoz és protrombotikus állapothoz vezetnek (47,48,49). Ezen protrombotikus, proinflammatorikus állapotot vazokonstriktió, trombocita és leukocita aktiváció és adhézio, trombin képződés, koaguláció, fibrindepozicio jellemzi. Másik lehetséges mechanizmus szerint az annexin V a sejtfelszínen megjelenő foszfatidil-szerinhez kötődve rácsot képez, amely izolálja a PS-t és megakadályozza a koagulációs kaszkád beindulását (50). Az aANX antitestek

gátolják ezt a hatást. Bár az utóbbi időben egyre többen számolnak be ezen ritkább aPL-ek trombozisan betöltött szerepéről, klinikai jelentőségük még nem pontosan tisztázott, vizsgálatuk nem történik rutinszerűen a mindennapi gyakorlatban. Egyes tanulmányok összefüggésre utalnak a ritkább aPL-k jelenléte és az APS klinikai tünetei közt, mások ezzel ellentétben nem igazoltak ilyen kapcsolatot.

Az utóbbi években rávilágítottak, hogy az anti-foszfolipid antitesteknek fontos szerepe van az ateroszklerózis kialakításában is. SLE-s betegekben is szoros korrelációt igazoltak az IgG izotípusú anti-kardiolipin és anti-béta-2-glikoprotein I elleni antitestek és az oxidált LDL elleni antitest jelenléte között. Igazolódtott, hogy a β 2GPI közvetlenül kötődik az oxidált LDL-hez, s ez segíti az oxidatív módon módosított lipidek felvételét a makrofágokba, ezáltal a habos sejt képződését, amely az ateroszklerotikus plakk kialakulásának egyik korai lépése (51,52,53).

Számos munkacsoport vizsgálta, hogy az aPL antitestek jelenléte hogyan hat a trombotikus tünetek gyakoriságára, illetve az SLE kórlefolására, továbbá azt, hogy ezen antitestek jelenléte rizikófaktornak tekinthető-e a kardiovaszkuláris betegségek kialakításában, befolyásolja-e a betegek morbiditását és mortalitását. Továbbra sem tisztázott azonban, hogy az aPL-ek jelenlétében milyen gyakran kell számítanunk klinikai szövődmények jelentkezésére. Nincs egyértelmű adat arra vonatkozóan sem, hogy indokolt-e az aPL pozitív betegek kezelése klinikai tünetek hiányában, illetve az, hogy a primer profilaxis milyen eredménnyel gátolja a trombotikus események kialakulását. Az utóbbi években vált ismertté, hogy aPL-ek jelenléte már a lupus klinikai tüneteinek megjelenése előtt évekkel kimutatható, de az nem ismert, hogy definitív SLE-s betegekben milyen gyakran kell számolnunk újabb aPL megjelenésével, és ez milyen következményekkel jár.

Bővülő ismereteink ellenére szintén kevésbé tanulmányozott, hogy az aPL antitestek, illetve az APS a lupus kórlefolyása során mikor jelentkeznek. Megelőzheti-e az aPL pozitivitás és az APS az SLE-s tüneteket? Milyen gyakran kell számolnunk APS-s betegekben az SLE vagy más poliszisztémás autoimmun betegség kibontakozásával? Az APS-sel kapcsolatos számos közlés ellenére mindössze néhány tanulmány foglalkozik az antifoszfolipid szindrómás betegek immunológiai követésével (54,55,56). Ezekben arról számolnak be, hogy a primer APS-s betegek körében a követés alatt új, nem trombotikus tünetek és más antigénnel reagáló (pl.: antinukleáris, ANA) autoantitestek jelennek meg. Ennek következtében definitív poliszisztémás autoimmun megbetegedés bontakozik ki, ezek közül is leggyakrabban „lupus-like” szindróma vagy definitív SLE. Felmerül a kérdés, hogy a primer APS-sel induló és később manifesztálódó SLE-s betegekben különbözik-e a kórlefolyás és a betegség súlyossága a klasszikus SLE-től. Szintén viszonylag kevésbé tanulmányozott, hogy a ritkább antifoszfolipid antitestek milyen gyakran vannak jelen lupusos betegekben és befolyásolják-e a kialakuló trombotikus klinikai tüneteket. Mindezen felmerülő kérdések miatt érdemesnek véltem a klinikánkon már korábban megkezdett klinikai vizsgálatok folytatását, nagyszámú SLE-s beteg kórlefolyásának a jellemzését különös tekintettel az anti-foszfolipid antitestek és az antifoszfolipid szindróma jelentőségére (57,58).

CÉLKITŰZÉSEK

1. SLE-vel és az ehhez társuló szekunder antifoszfolid szindrómával kapcsolatban számos irodalmi közlés létezik. A már felhalmozódott eredmények ellenére több kérdés maradt megválaszolatlan. Mindezek miatt munkám eső részében érdemesnek véltem egy nagy létszámú hazai SLE-s betegpopulációban:
 - egy keresztmetszeti kép felállítását, melyben elemeztem az anti-foszfolid antitestek és a jelenlétükkel összefüggésbe hozható trombotikus klinikai események előfordulási gyakoriságát.
 - elemeztem, növekszik-e a trombózis kockázata, ha többféle anti-foszfolid antitest egyszerre van jelen.
 - a betegek követése során prospektív módon regisztráltam az 5 év alatt újonnan megjelenő aPL-eket és trombotikus klinikai tüneteket.
 - megvizsgáltam a primer vagy szekunder prevencióként alkalmazott antitrombotikus, trombotocita aggregációt gátló kezelés jelentőségét is.
2. A fent említett vizsgálat során nyilvánvalóvá vált, hogy az antifoszfolid szindróma bizonyos esetekben megelőzheti a lupus jelentkezését. Így vizsgálataimat ezen SLE-s betegek kórtörténetének a feldolgozásával folytattam. Ebben az SLE-s betegcsoportban vizsgáltam a trombotikus és SLE-vel asszociált tünetek gyakoriságát, összehasonlítva az antifoszfolid szindrómával nem szövődött, vagy szekunder antifoszfolid szindrómával társuló formával.
3. Munkám harmadik részében a napi gyakorlatban még rutinszerűen nem vizsgált ritkább anti-foszfolid antitestek kimutatását tűztem ki célul.
 - a) Vizsgálni kívántam a ritka aPL antitestek előfordulását lupusos betegekben.

- b) Összefüggést kerestem a hagyományos aPL antitestekkel, valamint az APS-sel kapcsolatba hozható klinikai tünetekkel.

BETEGEK, MÓDSZEREK

Betegek

A DEOEC III. Belgyógyászati Klinikán 1970 óta gondozott SLE-s betegek adatait dolgoztam fel. Forrásként a betegek ambuláns gondozási lapjai, továbbá kórházi bentfekvéseik során keletkezett zárójelentésük állt rendelkezésemre nyomtatott és elektronikus formában. Felhasználtam továbbá azt a számítógépes adatbázist, amelynek kidolgozásában részt vettem. Tekintettel arra, hogy minden vizsgálatban nem minden beteg vett részt, az egyes vizsgálatokban nem azonos és nem ugyanolyan létszámú betegcsoportok kerültek bevonásra. Emiatt az egyes tanulmányokban a beteglétszámot és a résztvevő betegekre vonatkozó adatokat az eredmények részben részletesen külön tárgyalom. Minden vizsgált SLE-s beteg a klinikai tünetek és laboratóriumi eltérések alapján visszamenőleg is kimerítette az ACR 1982-ben, illetve 1997-ben revidált klasszifikációs kritériumait (59, 60).

A klasszifikációs kritériumokat az alábbiakban tüntettem fel. (*dőlt betűvel* jelöltem ami csak az 1982-es, aláhúzással, ami csak a 1997-es kritériumok között szerepel, a többi klinika és laboratóriumi kritérium a két rendszerben azonos)

Az SLE diagnosztikus kritériumai (ACR, 1982/1997)

1. Faciális eritéma
2. Diskoid lupus
3. Fotoszenzitivitás
4. Oralis, nazofaringeális ulceráció
5. Nem-erozív artritisz

6. Vesebetegség

Proteinuria > 0,5 g/nap

Cilinderek

7. Pleuritisz, perikarditisz

8. Neuropszichiátriai tünetek

9. Hematológiai eltérések

Hemolítikus anémia

Leukopénia <4,0 G/l

Limfopénia <1,5 G/l

Trombopénia <100 G/l

10. Immunológiai eltérések

LE sejt

anti-DNS pozitivitás

anti-Sm

VDRL

LA és/vagy aCL pozitivitás

11. ANF pozitivitás

Az antifoszfolipid szindróma diagnózisának felállításakor az 1999-es Sapporoi klasszifikációs kritériumokat, illetve a 2006-os Sydney-i kritériumokat alkalmaztam (30,31).

Az antifoszfolipid szindróma klasszifikációs kritériumai: (Wilson és mtsai. 1999, Miyakis és mtsai. 2006, ez utóbbi változtatásait és plusz elemeit jelzi a dőlt szedés)

Klinikai kritériumok

1. Trombózisok: Bármely szerv artériáinak, vénáinak vagy kis ereinek egy vagy több alkalommal bekövetkezett trombótikus folyamata. A trombózt képző eljárással vagy hisztopatológiai vizsgálattal kell igazolni, kivétel a felszínes vénák trombózisa. A hisztopatológiai vizsgálat esetén igazolni kell a trombózis jelenlétét, valamint azt, hogy az érfalban gyulladásra utaló eltérés nincs.

2. Terhességi patológia

- A. Egy vagy több terhesség során a morfológiailag normális magzat mással nem magyarázható halála a 10. terhességi héten vagy azon túl. A normális morfológiát ultrahang vagy a magzat direkt vizsgálata alapján mondjuk ki.
- B. Morfológiailag normális magzat esetén koraszülés a 34. terhességi héten vagy azon túl, súlyos preeklampszia vagy eklampszia miatt, vagy súlyos placentaelégtelenség kapcsán.
- C. Három vagy több, mással nem magyarázható egymást követő spontán abortusz a 10. terhességi hét előtt, az anya anatómiai és hormonális rendellenességei illetve az anyai és apai kromoszóma rendellenességek kizárását követően.

Laboratóriumi kritériumok

1. IgG és/vagy IgM típusú anti-kardiolipin antitestek jelenléte a vérben, közepes vagy magas titerben, két vagy több alkalommal, legalább 6 hét különbséggel meghatározva, a $\beta 2$ glikoprotein I dependens anti-kardiolipin antitestek kimutatása standard ELISA technikával mérve. *12 hét különbséggel standard ELISA technikával közepes vagy magas titerben kimutatva (>40 GPL vagy MPL vagy >99 percentilis)*

2. Lupus anticoaguláns jelenléte a plazmában, két vagy több alkalommal, legalább 6 hét/12 hét különbséggel, a kimutatást a Nemzetközi Trombózis és Hemosztázis Társaság ajánlása alapján végezve.
3. *Anti- β 2 GPI elleni IgG vagy IgM típusú antitest jelenléte a plazmában (>99 percentilis), két vagy több alkalommal 12 hét különbséggel, standardizált ELISA technikával.*

A mélyvénás trombózis, pulmonális embólia, iszkémiás szívbetegség, miokardiális infarktus, TIA, stroke diagnózisát a megfelelő laboratóriumi (D-dimer, CK, LDH, Troponin I), képalkotó (Doppler szonográfia, ventillációs/perfúziós szcintigráfia, angiográfia, EKG, echokardiográfia, MRI), ill. hisztopatológiai módszerekkel a szakmai ajánlások alapján állítottam fel. A terhespatológiai szövődményeket az APS diagnosztikai kritériumaiban meghatározott elvek szerint állapítottam meg.

Laboratóriumi módszerek

1. Lupus antikoaguláns kimutatása (LA)

Az LA meghatározását a Klinikai Biokémiai és Molekuláris Patológiai Intézetben végezték hemosztázis teszttel a szakmai irányelvek szerint (61,62). Aktivált parciális tromboplastin idő (APTI) 10 másodpercet meghaladó, normál trombocita-szegény plazma hozzáadásával nem, de foszfolipid hozzáadásával korrigálható megnyúlását tekintették kórosnak, amennyiben egyéb koagulopátia fennállása kizárható volt. Az APTI mellett az előírásnak megfelelő esetekben hígított protrombin időt mértek vagy hexagonális foszfolipid tesztet is alkalmaztak.

2. Foszfolipid/kofaktor elleni autoantitestek kimutatása

Az IgG és IgM típusú beta2-glikoprotein-I dependens aKL antitest (pozitív 22 GPL vagy 16 MPL unit/ml felett) és az anti-béta2-GPI (pozitív 14.6 SGU/ml az IgG és 34 U/ml az IgM esetén) meghatározása a Regionális Immunlaborban történt házi ELISA technikával (63).

Az aPS, aPT, aANX antitestek IgG és IgM izotípusait ELISA módszerrel az Orgentec cég által gyártott kittel szintén a Regionális Immunlaborban határozták meg a gyártó előírásai szerint. Az antitest pozitivitást az alábbi antitest koncentráció értékek felett vehetjük igazoltnak: aPS IgG/IgM: 10 U/ml, aPT IgG/IgM: 10 U/ml, aANX IgG/IgM: 8 U/ml.

A hagyományos antifoszfolipid antitest pozitívítás akkor mondható ki, ha a vérben közepes vagy magas titerben, két vagy több alkalommal, legalább 6 hét illetve a Sydney-i kritériumoknak megfelelően 12 hét különbséggel végezve a meghatározást az eredmény pozitív.

3. Egyéb laboratóriumi vizsgálatok

Az autoantitestek meghatározása (aDNS, aSm, aSSA, aSSB, ENA, ANF, aRNP) is a Regionális Immunlaborban történt a nemzetközileg elfogadott és kereskedelmi forgalomban lévő ELISA kettekkel.

A komplement rendszer aktivitásának meghatározása a CH50 mérése alapján történt IgG-vel szenzitizált birka vörösvérsejt és nyúlban termelt birka IgG elleni savó felhasználásával. A keringő immunkomplex szint mérése PEG precipitációt követően turbidimetrián történt szintén a Regionális Immunológiai laborban.

Statisztika

A statisztikai elemzés SPSS for Windows programmal történt. Kolmogorov-Smirnov teszttel meghatároztam a paraméterek eloszlásának normalitását.. A numerikusváltozók közti összefüggést Spearman próbával, a kvalitatív összefüggések elemzését χ^2 (Fisher's exact) teszt segítségével végeztem. Az antitestek szintjének adott tényező jelenlétével/hiányával való összefüggésének megállapításához Mann- Withney U tesztet használtam. Az összefüggéseket $p < 0,05$ esetén tekintettem szignifikánsnak. Pozitív korrelációt $p < 0,05$ és $r > 0,3$ esetén vettem igazoltnak.

EREDMÉNYEK

I. Antifoszfolipid antitestek vizsgálata SLE-s betegekben.

1. Kiindulási eredmények

1999-ben induló vizsgálatom során 272 gondozott SLE-s beteg adatait dolgoztam fel. A tanulmány apropóját az Euro Phospholipid Project Group 10 éves követéses vizsgálatában való részvétel szolgáltatta. Az említett vizsgálatban 50 klinikánkon gondozott SLE-s, szekunder APS-s beteggel veszünk részt. A 272 lupusos beteg között 24 férfi és 248 nő volt, átlagos életkoruk az SLE diagnózisának felállításakor 34,4 (18-84) év, a követési idő a vizsgálat kezdetén átlagosan 14,3 (2,3-32,4) év volt. A keresztmetszeti elemzés során aPL antitest (aKL és/vagy a β 2GPI és/vagy LA) 165 betegben (60,7%) volt kimutatható. A betegeket három csoportba soroltam. 1. csoport: 107 betegben (39,3%) aPL nem volt kimutatható sem a vizsgálatba vonáskor, sem azt megelőzően (aPL- csoport). 2. csoport: 81 betegben (29,8%) antifoszfolipid antitest jelen volt a vizsgálatba vonáskor vagy azt megelőzően, amelyet azonban trombótikus szövődmény nem kísért (aPL+ csoport). 3. csoport: szekunder antifoszfolipid szindróma a Sapporoi kritériumok értelmében 84 esetben (30,9%) igazolódott, ezen betegek közül 80-an a revideált Sydney klasszifikációs kritériumok értelmében is APS-es volt (APS csoport).

Az egyes csoportok demográfiai jellemzőit és az egyes csoportokban előforduló antifoszfolipid antitestek gyakoriságát az 1. táblázatban tüntettem fel. A női:férfi arány, az átlagéletkor, illetve a betegség fennállási idő nem különbözött szignifikáns mértékben a három csoportban. Az antifoszfolipid antitestek közül leggyakrabban; 148 esetben (89,7%) aKL volt kimutatható. Ezt követte az anti- β 2GPI, 76 (46%) volt pozitív. LA 35 (21,2%) betegben igazolódott. Érthetően jóval alacsonyabb ezen aPL antitestek

előfordulása, ha azt a teljes lupusos betegpopulációra vonatkoztatva adjuk meg; az előző sorrend szerint aKL 54,4 %, a β 2GPI 27,9 % és LA 12,9 %. Az LA szignifikánsan gyakoribb volt az APS-es csoportban az aPL+ csoporthoz viszonyítva.

	aPL- n=107 (39.3%)	aPL+ n=81 (29.8%)	APS n=84 (30.9%)	Össz SLE n= 272
Nő:férfi	100:7	72:9	79:5	248:24
Életkor az SLE diagnózisakor (év) átlag \pm SD	33.2 \pm 11.8	32.6 \pm 11.0	36.8 \pm 13.7	34.3 \pm 12.1
Betegség fenállási idő (év) átlag \pm SD	14.2 \pm 9.2	12.1 \pm 8.2	14.0 \pm 7.7	13.6 \pm 8.5
Anti-kardiolipin	-	76 (94.0%)	72 (85.7%)	148 (54.4%)
Anti- β 2- glikoprotein	-	38 (46.9%)	38 (45.2%)	76 (27.9%)
Lupus antikoaguláns	-	8 (9.9%)*	27 (32.1%)*	35 (12.9%)

*P<0,001

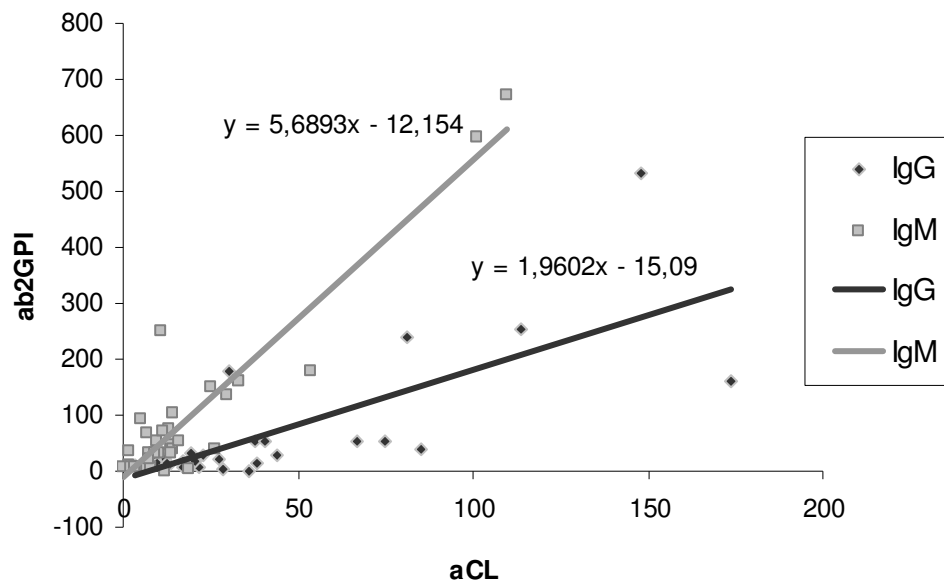
1. táblázat: a vizsgált SLE-s populáció jellemzése antifoszfolipid antitest negatív (aPL-), antifoszfolipid antitest pozitív (aPL+) és antifoszfolipid szindrómás (APS) betegcsoportokba

Az APS és aPL+ csoportokban összehasonlítottam az aKL és béta2-glikoprotein elleni IgG és IgM izotípusú antitestek koncentrációit (2. táblázat). Sem a gyakoriság sem az

antitest koncentrációk között nem volt különbség a két csoportban. Viszont szignifikáns és erős pozitív korrelációt találtam az aKL és a β 2GPI antitestek mindkét izotípusa között (1 ábra).

	aPL+ (n=81)	p	APS (n=84)	Referencia tartomány
aKL-IgG gyakoriság koncentráció	28+32=60 27.3 (3.5-147.8)	n.s.	31+26=57 20.7 (4.6-173.8)	<22 GPLU/ml
aKL- IgM gyakoriság koncentráció	6+32=38 10.7 (0.2-109.6)	n.s.	15+26=41 11.2 (2.4-101)	<16 MPLU/ml
a β 2GPI-IgG gyakoriság koncentráció	12+13=25 20.3 (1.5-530.7)	n.s.	15+18=33 14.5 (5.8-255.2)	<14.6 SGU/ml
a β 2GPI-IgM gyakoriság koncentráció	13+13=26 38.1 (0.7-671.2)	n.s.	5+18=23 40.8 (5.4-596.4)	<34 U/ml

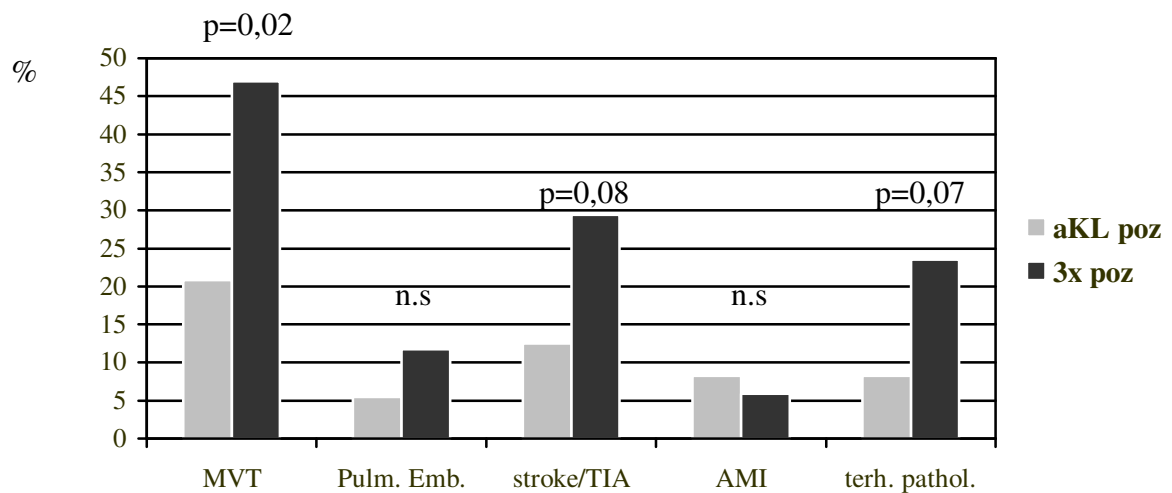
2. táblázat. IgG és IgM izotípusú anti-kardiolipin és anti- β 2-glikoprotein I antitestek előfordulási gyakorisága (antitest pozitív betegek száma) és koncentrációja (median (range)) az APS-es és aPL+ betegek körében.



1 ábra: Anti-kardiolin és β 2-glikoprotein I elleni IgG és IgM izotípusú antitestek korrelációja (A korrelációs koeficiens Sperman teszttel az IgG-re 0,697, az IgM-re 0,616; mindkettő esetében $p < 0,001$)

Az aPL antitestek több esetben is társultan jelentek meg ugyanazon betegben. Leggyakrabban - 50 betegben (30,3 %) - aKL és anti- β 2GPI volt együtt kimutatható. Az aKL és LA együttes előfordulását 9 (5,5 %) esetben észleltem, LA és a β 2GPI 1 betegben társultak. Mindhárom típusú antitest együttes jelenléte 17 betegben (10,3 %) volt kimutatható.

Megvizsgáltam, hogy fokozza-e többféle aPL együttes jelenléte a tromboembóliás tünetek kialakulását (2. ábra).



2. ábra: Az antifoszfolipid szindróma klinikai tüneteinek gyakorisága az egyszeres (aKL) és a háromszoros aPL antitest (aKL, a β 2GPI és LA) pozitivitás esetén.

Izolált aKL antitest pozitivitást (a β 2GPI és LA nélkül) 148 betegnél találtam, mindhárom antitest 17 beteg esetében volt pozitív. A két betegcsoport (izolált aKL és mindhárom aPL antitestre pozitív csoport) között hasonlítottam össze az APS-re jellemző tünetek gyakoriságát, amely a következő volt: Stroke/TIA 18/148, ill. 5/17 (p=0,08), MVT 31/148, ill. 8/17 (p=0,02), kóros kimenetelű terhesség 12/136, ill. 4/12 (p=0,07). Gyakrabban kísérte a trombózist tüdő embólia a 2. csoport 17 betege közül, de a különbség statisztikai tekintetben nem volt szignifikáns. A többi vizsgált klinikai tünet (Raynaud-szindróma, trombocitopenia, livedo retikulárisz, szívizom infarktus, valvulopátia) vonatkozásában nem emelkedett jelentősen az előfordulás kockázata az anti-foszfolipid antitestek halmozott előfordulása esetén.

Szignifikáns különbségeket találtam az aPL pozitív és negatív betegcsoportok között az APS diagnosztikus kritériumrendszerében szereplő trombótikus szövödmények és az APS-hez asszociált klinikai tünetek gyakoriságában (3. táblázat).

Tünet	aPL AT poz.	aPL AT neg.	p=
	n=165	n=107	
Mélyvéna trombózis	39	10	0,002
Pulmonális embólia	13	2	0,03
Stroke	25	5	0,007
AMI	13	0	0,002
Szülészeti szövődmény	23	9	n.s.
Trombocitopénia	25	9	0,03
Valvulopátia	31	10	0,03
Perifériás érszűkület	9	2	n.s.

3. táblázat: Az antifoszfolipid antitestek jelenlétével leggyakrabban társuló klinikai és laboratóriumi tünetek gyakorisága az antifoszfolipid antitest pozitív és negatív betegcsoportokban.

Az aPL pozitív betegek között szignifikánsan gyakrabban fordult elő mélyvéna trombózis ($p=0,002$), pulmonális embólia ($p=0,03$), stroke ($p=0,007$). Miokardiális infarktus az aPL - betegek között nem volt, míg az aPL+ csoportban 13 betegnél fordult elő ($p=0,002$). 151 aPL pozitív nő közül 23-nál fordult elő koraszülés vagy spontán vetélés, a 97 aPL negatív közül 9-nél. A több mint kétszeres arány ellenére a különbség statisztikai tekintetben nem volt szignifikáns. Az aPL antitestekhez asszociált tünetek közül aPL antitest jelenlétében gyakoribb volt a Raynaud-szindróma ($p=0,014$), hasonlóan a valvulopátia ($p=0,03$) és a trombocitopénia is ($p=0,03$). Az aPL-ek jelenléte betegcsoportunkban nem növelte a perifériás obliteratív verőérbetegség előfordulását.

Az anti-kardiolipin antitest különböző izotípusainak jelenlétében nem egyforma gyakorisággal alakult kis trombótikus klinikai tünet. (4. táblázat). Az aKL IgG és aKL IgG+IgM jelenlétével gyakrabban társult trombótikus klinikai esemény.

	vetelés	MVT	PE	CVB	AMI
aKL-IgG (n=31)	8 (25.8%)	20 (64.5 %)	5 (16.1%)	9 (29 %)	4 (12.9%)
aKL-IgM (n=15)	2 (13.3%)	7 (46.7%)	1 (6,7%)	6 (40%)	0
aKL-IgG+IgM (n=26)	12 (46.1%)	7 (26.9%)	6 (23.1%)	7 (26.9%)	4 (15.4%)

MVT: mély vénás trombózis, PE: pulmonális embólia, CVB: cerebro-vaszkuláris betegség, AMI.: akut miokardiális infarktus

4. táblázat: Összefüggés az aKL IgG és IgM antitestek és klinikai tünetek között az antifoszfolipid szindrómás csoportban

2. Követés során észlelt eltérések

Öt éven keresztül prospektív módon követtem a 272 beteg kórlefolását, az újonnan megjelenő antifoszfolipid antitestekre és új trombotikus klinikai tünetekre összepontosítva. Mindezeket az 5. táblázatban foglaltam össze.

	aPL- (n=107)	aPL+ (n=81)	APS (n=84)
Új aPL új trombotikus klinikai tünetekkel	1 aKL → 1 MVT 2 aβ2GPI → 2 TIA/stroke 1 LA → 1 trombopénia	2 aβ2GPI → 2 Stoke/TIA	2 aβ2GPI → 2 stoke/TIA
Új aPL új trombotikus tünetek nélkül	1 aKL 2 aβ2GPI 1 aKL+aβ2GPI	2 LA	1 aβ2GPI
Új trombotikus klinikai tünetek új aPL megjelenése nélkül	-	1 stroke/TIA	1 stoke/TIA 2 AMI
Összes új aPL :	8 (7.5 %)	4 (4.9 %)	3 (3.6 %)
összes új trombotikus klinikai tünet:	4 (3.7 %)	3 (3.7 %)	7 (8.3 %)

5. táblázat: 5 éves követési idő alatt újonnan megjelenő antifoszfolipid antitestek és klinikai trombotikus tünetek az aPL-, aPL+, és APS betegcsoportokban.

Az 5 éves követési idő alatt összesen 15 betegben regisztráltam újonnan megjelenő antifoszfolipid antitestet. A korábban aPL negatív csoportban összesen 8 (7,5 %) beteg esetén jelent meg aPL antitest (4 aβ2GPI, 2 aKL, 1 LA és 1 aKL+aβ2GPI jelentkezett 5 év alatt). A nyolc betegből az új antigének mellett három esetben - a betegek közel felében - alakult ki trombotikus manifesztáció, vagyis e csoport 2,8%-ában alakult ki

szekunder APS. Egy betegnél az aKL antitest a mélyvénás trombózissal egyidőben jelent meg, míg 2 beteg esetén az a β 2GPI megjelenését követően alakult ki TIA/stroke. A korábban aPL antitest pozitív, de nem APS-s 81 beteg között három esetben (3,7%) észleltem stroke jelentkezését, vagyis ezáltal definitív APS kialakulását új aPL antitest megjelenése nélkül. A három beteg közül egy beteg részesült primer prevencióként szalicilát készítményben, kettő nem. A követési idő alatt a legtöbb új trombótikus manifesztációt a korábban is már APS-s csoportban észleltem annak ellenére, hogy ebben a csoportban csaknem valamennyi beteg részesült szekunder profilaxisban. Két betegnél jelentkezett akut koronária szindróma orális acenokumarol terápiával beállított 2,5-3,0 közötti INR érték ellenére. Öt esetben alakult ki stroke vagy TIA úgy, hogy valamennyi beteg kapott aszpirint, illetve közülük négy orális antikoaguláns kezelést is. A hét betegnek egyéb kardiovaskuláris rizikó tényezői is voltak. Egy közülük erős dohányos, hipertóniás volt, két betegnek volt diabétesze, hipertóniája és hiperlipidémiája, 4 beteg hipertóniás, és hiperlipidémiás volt.

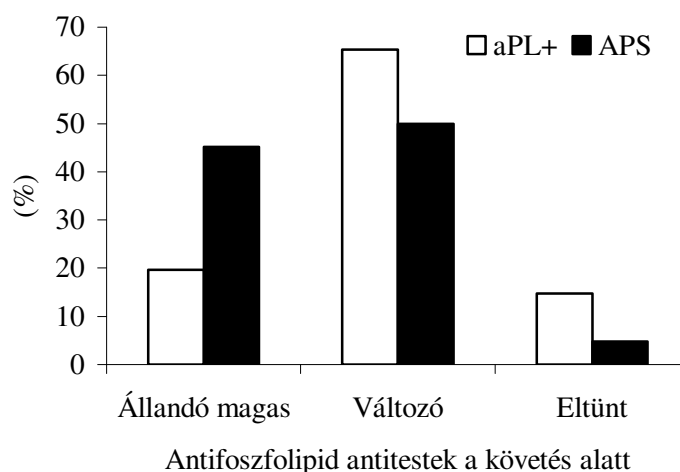
Összesítettem az aPL+ és az APS csoportban a primer és szekunder profilaxisként alkalmazott készítményeket (6. táblázat).

Gyógyszer	aPL pozitív n=81	APS n=84
Aszpirin	50 (61,7 %)	37 (44%)
Kumarin	1 (1,2%)	23 (27,4%)
Clopidogrel	1 (1,2%)	2 (2,4 %)
Aszpirin+Kumarin	0	17 (20,2%)
Nem kapott gyógyszert	29 (35,8%)	5 (7,1%)

6. táblázat. Az aPL+ és APS csoportban alkalmazott trombocitaaggregáció gátló és antikoaguláns kezelés az öt éves követési idő alatt.

Az aPL antitest pozitív csoportban a betegek 61,7%-a kapott szalicilátot (50 beteg), 1-1 beteg részesült kumarin és clopidogrel kezelésben. A betegek 35,8 %-a (29 beteg) nem részesült primer prevencióban. Jelentősen kevesebb betegben alakult ki klinikai szövődmény az aPL antitest jelenléte ellenére azokban, akik primer prevenció kezelésben részesültek (1/52, 1.9%), azokkal szemben, akik nem kaptak profilaxist (2/29, 6.9%). Az APS-s csoportban 37 (44%) esetben szalicilátot, 23 esetben (27,4%) kumarint, 2 esetben (2,4%) clopidogrelt kaptak a betegek, míg 17 (20,2 %) betegnél kombinált szalicilát+kumarin kezelés volt beállítva. Csak öt beteg nem kapott szekunder profilaxist rossz compliance, vagy kontraindikáció miatt, trombótikus történés közöttük meglepően nem fordult elő. Ezen betegek mindegyike olyan nőbeteg volt, akinek az APS-e a szülészeti manifesztáció alapján lett felállítva a vizsgálat indításakor, illetve a követési idő során az aPL antitestek titerei fluktuáltak, vagy már nem lehetett kimutatni.

A követési idő során megvizsgáltam, hogy az APS és aPL+ csoportban hogyan változik az aPL jelenléte, az eredményeket a 3. ábrán mutatom be.



3. ábra: Antifoszfolipid antitestek jelenléte az aPL+ és APS csoportokban az 5 éves követés során.

Az APS csoportban szignifikánsabb magasabb volt az állandóan magas titerben jelenlévő aPL antitestek aránya az aPL+-hoz viszonyítva, ami a fentebb leírt gyakoribb trombotikus tüneteket is magyarázza új aPL antitest megjelenése nélkül is.

II. Primer APS-sel induló SLE-s betegek jellemzése.

Négy betegünk kórtörténetét tanulmányozva nyilvánvalóvá vált, hogy az antifosfolipin szindróma bizonyos esetekben megelőzheti az SLE jelentkezését. Munkám további részében 362 SLE-s beteg (331 nő és 36 férfi) adatát dolgoztam fel számítógépes adatbázis segítségével. A betegek közül 223 esetben igazolódott anti-fosfolipid antitest jelenléte, és az esetek közel felében, 110 betegben definitív antifosfolipid szindróma diagnózisa is felállítható volt mind a Sapporoi mind a Sydney-i kritériumok alapján. Az APS-es betegek közül 26 (7,2 %) esetben primer antifosfolipid szindrómával indult a klinikai kórlefolyás és csak évekkel később (medián 5,5 év min-max 1-29 év) volt igazolható SLE (PAPS-SLE 1. csoport). A 252 antifosfolipid antitestekkel nem rendelkező betegből random módon választottam ki korban, nemben és betegség fenállási időben, az előző csoporthoz illesztett 26 SLE-s beteget (2. csoport: SLE APS nélkül). Hasonló módon a 84 szekunder antifosfolipid szindrómás beteg közül is kiválasztottam 26 korban, nemben és betegség fennállási időben illesztett 26 beteget (3. csoport: SLE-SAPS). A három jellemzett csoport demográfiai adatai a 7. táblázatban láthatók.

	1. csoport PAPS-SLE	2. csoport SLE	3. csoport SLE-SAPS
nő:férfi	24:2	25:1	24:2
követési idő évben (median, min-max)	9,5 (3-29)	10 (2-27)	33 (15-63)
életkor az SLE dg-kor (median, min-max)	33 (15-58)*	23,5 (11-48)*	33 (15-63)
életkor az APS dg-kor (median, min-max)	24,5 (10-58)**	n.é.	41 (17-71)**
a dg-k között eltelt idő	5,5 (1-29)	n.é.	3 (0-20)

P<0,05*, p<0,005**

7. táblázat: A három jellemzett betegcsoport demográfiai jellemzői.

Az antifoszfolipid szindrómával nem szövődött SLE-s betegek szignifikánsan fiatalabbak voltak mindkét APS-sel szövődött csoporthoz képest. Ugyanakkor a PAPS+SLE-s csoportban a klinikai tünetek nagyjából azonos életkorban jelentkeztek az APS-sel nem szövődött SLE-s csoportban tapasztaltnál. A szekunder APS-sel szövődött csoportban mind az SLE mind az APS későbbi életkorban jelentkezett a másik két csoporthoz viszonyítva.

Az egyes trombotikus klinikai tüneteket a 3 csoportban a 8. táblázatban tüntettem fel. A mély vénás trombózis, pulmonális embólia, stroke, agyi átmeneti keringészavar (TIA), MRI-vel igazolt vaszkuláris léziók, angina pektorisz, akut miokardiális infarktus, szülészeti szövödmények jelenlétét vizsgáltam az egyes csoportokban.

A trombotikus történések a pulmonális embólia és miokardiális infarktus kivételével szignifikánsan gyakoribbak voltak a PAPS-SLE-s csoportban az APS-sel nem szövődő betegekhez képest.

	1. csoport PAPS-SLE	2. csoport SLE	3. csoport SLE-SAPS
Thrombótikus tünetek			
Mély vénás thrombosis(n) (esetek száma)	15 ^{1,2} (20)	1 ^{1,2} (2)	14 ² (15)
Pulmonáris embolia (n)	3	0 ³	5 ³
Stroke (n)	6 ⁴	0 ⁴	3
TIA (n)	10 ⁵	3 ⁵	8
MRI pozitívitas (n)			
MRI pozitívitas (n)	12 ⁶	2 ^{6,7}	10 ⁷
Angina pectoris (n)	9 ⁸	1 ^{8,9}	14 ⁹
Miokardialis infarktus (n)	1	1	2
Szülészeti szövődmények száma (n)	12 (50%) ^{10,11}	1 (4%) ¹⁰	4 (16.7%) ¹¹
Összes szülészeti esemény	33/12=2.75	1/1=1	7/4=1.75

Felső indexben szereplő számok az egyes csoportok közötti szignifikáns különbségeket jelentik. 1,10: P<0,05; 2-9: p<0,005

8. táblázat: Trombótikus klinikai tünetek a PAPS-SLE, SLE, és SLE-SAPS csoportokban.

A trombótikus tünetek és szülészeti szövődmények gyakoribb előfordulása az APS-sel szövődött betegekben nem meglepő. A PAPS-SLE és SLE-SAPS csoportokban azonos gyakorisággal fordultak elő a trombótikus komplikációk, viszont a PAPS-SLE-s csoportban szignifikánsabb magasabb volt a szülészeti szövődmények jelenléte az SLE-SAPS csoporthoz viszonyítva. A SLE-SAPS csoportban az alkalmazott antikoaguláns és trombotocita aggregáció gátló kezelés ellenére magasabb volt a mély vénás trombózis, tüdőembólia, angina pectorisz és szülészeti szövődmények gyakorisága az APS-sel nem szövődött SLE-s csoporthoz képest.

Az APS kritérium tünetei között nem szereplő, de vele gyakran asszociálódó klinikai tüneteket a livedo retikuláriszt, Raynaud-szindrómát, valvulopátiát is vizsgáltam. Ezen tünetek hasonló gyakorisággal fordultak elő mindhárom csoportban, csak a livedo retikulárisz volt gyakoribb a PAPS-SLE-s csoportban.

Az SLE klasszifikációs kritérium tüneteit és laboratóriumi eltéréseit is megnéztem mindhárom csoportban. Szignifikáns eltérés e tekintetben az egyes csoportok között nem volt. Az egyetlen klinikai tünet, amelyben eltérés adódott a lupus nefritis volt. Az APS-sel nem szövődött betegek körében szignifikánsan gyakoribb volt az ISN/RPS III-IV típusú glomerulonefritis gyakorisága. Hasonlóan ebben a csoportban gyakoribb volt az aktív periódusok száma, magasabb adagú metilperdnizolont kaptak és a PAPS-SLE-s csoporthoz képest szignifikánsan gyakoribb volt a ciklofoszfamid alkalmazása is. A fent leírt eltéréseket a 9. táblázat foglalja össze.

	1. csoport PAPS-SLE	2. csoport SLE	3. csoport SLE-SAPS
APS-sel asszociálódó tünetek			
Valvulopátia (n)	8	3	4
Livedo retikulárisz (n)	9 ^{1,2}	3 ¹	3 ²
Raynaud-szindróma (n)	11	8	7
Antifoszfolipid antitestek			
Lupus antikoaguláns (n)	15 ^{3,4}	0 ^{3,5}	8 ^{4,5}
Anti-kardiolipin antitest (n)	23 ⁶	4 ^{6,7}	25 ⁷
Anti-β2 glikoprotein I (n)	12 ⁸	2 ^{8,9}	9 ⁹
Lupus nefritis			
Szövettannal nem igazolt (n)	5	0	4
ISN II (n)	1	1	0
ISN III + IV (n)	2 ^{10,11}	11 ¹⁰	7 ¹¹
ISN V (n)	1	1	0
Aktív gyulladásos periódusok száma			
0 (n)	3	0	0
1 (n)	12	1	4
2 (n)	9	7	7
3 (n)	2	10	7
4 (n)	0	5	6
5 (n)	0	2	1
Összesen (n)	36	75	68
Terápia			
Ciklofoszfamid (n)	7 ¹²	14 ¹²	10
Metilprednizolon (mg/d)	6.84±3.54 ^{13,14}	9.85±4.31 ¹³	9.23±3.45 ¹⁴

Felső indexben szereplő számok az egyes csoportok közötti szignifikáns különbség mértékére utal: 1, 2, 8,12,13: p<0,05; 3-7,9-11: p<0,005

9. táblázat: Klinikai tünetek, jellemzők a PAPS-SLE, SLE, SLE-SAPS csoportokban

III. Ritka antifoszfolipid antitestek jellemzése

Összesen 85 beteg, a DEOEC III. sz. Belgyógyászati Klinika immunológiai szakrendelésén 2004. 05. 01. és 2004. 06. 01. közt jelentkező definitív SLE-s, 11 férfi és 74 nő vizsgálatát végeztem el. Közülük 14-nél igazolódott APS társulása az 1999-es Sapporoi kritériumok alapján. A betegek életkora $43 \pm 13,2$ év, a követési idő $8 \pm 7,1$ év, az SLEDAI átlagosan $4,12 \pm 3,27$ volt.

Meghatároztam 85 SLE-s betegben a hagyományos (LA, a β 2GPI és aKL), illetve a ritkább (aPS, aPT és aANX) aPL-ek koncentrációját és a pozitív tesztek arányát (10.táblázat).

Kilenc betegnél igazolódott LA pozitivitás. Anti-aKL IgG 14 esetben, IgM 8 esetben volt pozitív. Az a β 2GPI IgG és IgM pozitív esetek száma 4, ill. 5 volt. Anti-PS IgG 7 betegnél (8,2%), IgM 9 esetben (10,6%), aPT IgG 9 betegben (10,6%) volt pozitív. Anti-PT IgM, aANX IgG és IgM pozitivitást egyik betegnél sem találtam.

Mivel egy-egy adott beteg többféle típusú, illetve antigén specifitású antifoszfolipid antitestre nézve is pozitív lehet, a táblázatban felsorolt betegszámok összege értelemszerűen nem egyezik meg a vizsgált populáció összlétszámával. Ugyanez a százalékos arányokra is vonatkozik.

	Átlagos koncentráció (U/ml)	A pozitív esetek	
		Száma	Aránya (%)
LA	-	9	10,6
aKL IgG	13,72 ± 54,9	14	16,5
aKL IgM	10,64 ± 46,5	8	9,4
aβ2GPI IgG	34,74 ± 283,8	4	4,7
aβ2GPI IgM	20,87 ± 175,7	5	5,9
aPS IgG	7,58 ± 17,4	7	8,2
aPS IgM	12,20 ± 63,3	9	10,6
aPT IgG	6,20 ± 4,2	9	10,6
aPT IgM	2,16 ± 1,5	0	0
aANX IgG	1,59 ± 0,6	0	0
aANX IgM	2,00 ± 0,9	0	0

10. táblázat: Az antifoszfolipid antitestek koncentrációja és a pozitív tesztek előfordulási aránya a vizsgált SLE-s populációban (n=85)

Megvizsgáltam, hogyan függ össze a három ritkább anti-foszfolipid/kofaktor antitest (azaz aPS, aPT és aANX) IgG és IgM előfordulása (pozitivitása), illetve koncentrációja egymással, valamint a három hagyományos aPL (LA, aKL és aβ2GPI) előfordulásával és koncentrációjával. Az eredményeket a 11. táblázat részletesen tartalmazza, így azokat egyenként nem ismertetem.

	aKL IgG	aKL IgM	aβ2GPI IgG	aβ2GPI IgM	aPS IgG	aPS IgM	aPT IgG	aPT IgM	aANX IgG	aANX IgM
aKL IgG	1	0,558	0,784	-	0,499	-	-	-	-	-
aKL IgM	0,558	1	0,518	-	0,308	0,64	-	-	-	0,382
aβ2GPI IgG	0,784	0,518	1	-	0,341	-	-	-	-	-
aβ2GPI IgM	-	-	-	1	-	-	-	-	-	-
aPS IgG	0,499	0,308	0,341	-	1	0,371	0,397	-	0,423	-
aPS IgM	-	0,64	-	-	0,371	1	-	0,372	-	0,567
aPT IgG	-	-	-	-	0,397	-	1	0,357	-	-
aPT IgM	-	-	-	-	-	0,372	0,357	1	-	0,597
aANX IgG	-	-	-	-	0,423	-	-	-	1	0,346
aANX IgM	-	0,382	-	-	-	0,567	-	0,597	0,346	1

A táblázatban lévő számok a Sperman féle teszttel nyert korrelációs koefficienset r / jelentik Csak a 0,05 alatti valószínűségi szinten 0,3-nál nagyobb r értékeket tüntettem fel.

11. táblázat: Összefüggés a különböző antifoszfolipid autoantitestek koncentrációi között

Az aPS és aPT antitestek szintje mindkét izotípusban szignifikánsan magasabb volt az LA pozitív esetekben. Az aPS IgG koncentrációja átlagosan $7,28 \pm 11,2$, IgM koncentrációja $13,2 \pm 11,3$ volt az LA pozitív betegek körében míg a negatív csoportban $2,47 \pm 6,2$, illetve $3,5 \pm 7,6$ -nak adódott. ($p < 0,05$). Az aPT igG és IgM koncentrációja az LA pozitív betegekben sorrendben: $8,3 \pm 10,2$, $2,09 \pm 7,2$, míg az LA negatívak között $3,2 \pm 1,8$, $0,4 \pm 2,0$ volt ($p < 0,05$). Az aANX IgG és IgM szintje is magasabb volt az LA jelenlétében, de az összefüggés nem bizonyult szignifikánsnak. Antitest pozitívítást a három ritka antitest közül csak az aPS IgG, az aPS IgM és az aPT IgG esetében találtam. Szignifikáns összefüggés igazolódott aPS és az aKL antitestek megfelelő izotípusaiban észlelt pozitív tesztek között, azaz pl. gyakoribb volt aPS IgG pozitívak körében az aKL

IgG pozitívítás. A statisztikai szignifikanciák a jelen és a korábbi esetekben is a csoportokban lévő kis esetszám miatt ennek megfelelően értelmezendő.

A ritka aPL antitestek és az antifoszfolipid szindróma összefüggésének vizsgálatához a betegeket két - APS-val szövődött (SLE/APS+, n=14) és nem szövődött (SLE/APS-, n=71) -csoportba soroltam. Az SLE/APS- csoportban sokkal ritkább volt az aPS IgG (4,2 v.ö. 28,6 %), aPS IgM (8,5 v.ö. 21,4 %) és az aPT IgG (8,5, v.ö. 21,4 %) pozitív betegek aránya, ha azt összehasonlítjuk az SLE/APS+ csoportban észleltekkel. Az APS-sel szövődött betegek között kevesebben voltak (57,1 v.ö. 81,7 %), akiknél egyik ritka antitest sem volt kimutatható. Statisztikailag szignifikáns összefüggés azonban csak az aPS IgG vonatkozásában igazolódott.

Az SLE/APS- csoportban egy ritka aPL pozitívítást 15,5%-ban, kettőt 1,4%-ban találtam, míg mindhárom ritka antitest 1 betegnél (1,4%) volt jelen egyidejűleg. Ezzel szemben az SLE/APS+ csoportban egy ritka antitest pozitívítás a betegek 21,4%-ában, kettő 14,3%-ban igazolódott, és 1 olyan beteg volt (7,1%), akinél mindhárom ritka antitest egyidejűleg jelen volt.

Ezt követően elemeztem, hogyan változnak az APS különböző klinikai szövődményei – iszkémiás szívbetegség (ISZB), TIA/stroke, mélyvéna trombózis, tüdőembólia, patológiás terhesség –, illetve az APS-hez asszociálható klinikai tünetek – valvulopátia, livedo retikulárisz, Raynaud-szindróma, trombocitopénia - a ritka aPL antitestek jelenlétében, illetve hiányában (12. táblázat).

	aPS IgG+ (n=7)	aPS IgG- (n=78)	aPS IgM+ (n=9)	aPS IgM- (n=76)	aPT IgG+ (n=9)	aPT IgG- (n=76)
ISZB (n=24)	3	21	3	21	3	21
TIA (n=12)	2	10	1	11	1	11
Stroke (n=6)	2	4	1	5	1	5
MVT (n=13)	2	11	2	11	3	10
Tüdőembólia (n=6)	2	4	2	4	1	3
Valvulopátia (n=30)	3	27	4	26	4	26
Livedo retikulárisz (n=7)	0	7	1	6	0	7
Raynaud- szindróma(n=25)	1	24	2	23	1	24
Trombopénia (n=14)	2	12	2	12	4	10
Spontán abortusz (n=5)	1	4	0	5	1	4

12. táblázat: A klinikai tünetek frekvenciájának alakulása ritka anti-foszfolid antitest pozitív és negatív betegekben a teljes vizsgált SLE-s populáción (n=85) belül

Terhes patológiai szövödmények közül csak spontán abortusz fordult elő a vizsgált populációban. Gyakoriságát azon betegek körében elemeztem, akiknek terhességük volt. A teljes vizsgált SLE-s populációban (n=85) ISZB 24 betegnél fordult elő, TIA 12, stroke 6, MVT 13, pulmonális embólia 6, valvulopátia 30, livedo retikularis 7, Raynaud-

szindróma 25, trombopénia 14 esetben volt igazolható, spontán abortusz 55 nő közül 5-nél fordult elő.

Eredményeim azt igazolják, hogy a teljes vizsgált SLE-s beteg populációban a livedo retikulárisz és a Raynaud-szindróma kivételével a felsorolt tünetek gyakrabban jelentkeztek ritka aPL antitest pozitivitás mellett. A TIA és a spontán vetélés vonatkozásában elsősorban az aPS IgG, míg trombopéniánál leginkább az aPT IgG antitest pozitivitás növelte a tünet jelentkezésének valószínűségét. Az összefüggések statisztikai módszerekkel azonban egyik vizsgált ritka antitest vonatkozásában sem bizonyultak szignifikánsnak.

Elemeztem, hogy azoknak a betegeknek a körében, akik aKL, a β 2GPI és/vagy LA pozitívak voltak a ritkább PL/kofaktor elleni antitestek jelenléte befolyásolta-e a klinikai tünetek megjelenését, előfordulási gyakoriságát (13. táblázat). A számszerű adatok azt igazolják, hogy a ritka anti-fosfolipid/kofaktor autoantitestek (jelen esetben konkrétan aPS IgG és IgM, illetve aPT IgG) a klinikai szövődmények gyakoriságát tovább növelték még a hagyományos aPL-ekkel rendelkező betegek körében is. Valószínűleg az egyes antitest pozitív csoportok alacsony elemszáma miatt a részletezett eltérések statisztikai értelemben nem voltak szignifikánsak.

	aPS IgG+ (n=6)	aPS IgG- (n=56)	aPS IgM+ (n=8)	aPS IgM- (n=54)	aPT IgG+ (n=7)	aPT IgG- (n=55)
ISZB (n=14)	3	11	3	11	2	12
TIA (n=9)	2	7	1	8	1	8
Stroke (n=2)	2	0	1	1	1	1
MVT (n=10)	2	8	2	8	3	7
Tüdőembólia (n=5)	2	3	2	3	1	4
Valvulopátia (n=23)	3	20	4	19	3	20
Livedo retikulárisz (n=6)	0	6	1	5	0	6
Raynaud szindróma (n=22)	1	21	2	20	1	21
Trombopénia (n=9)	2	7	2	7	3	6
Spontán abortusz (n=3)	1	2	0	3	0	3

13. táblázat: A klinikai szövődmények alakulása ritka antifoszfolipid antitest pozitív és negatív betegekben a hagyományos anti-foszfolipid antitest jelenléte esetén

MEGBESZÉLÉS

Az SLE a szisztémás autoimmun kórképek klasszikus képviselője, melyre igen színes és heterogén kórlefolrás jellemző (64). Döntően mégis három típusba sorolható a kórlefolrás: enyhe, krónikus progresszív, vagy a klasszikus hullámzó forma. Minden esetben rendszerint megelőzi egy úgynevezett előfázis, mely alatt az első tünetektől a biztos diagnózis felállításáig eltelt időt értjük. Leggyakoribb bevezető tünetek az artralgia, poliarthritisz, hőemelkedés, fáradtság, fogyás, vaszkuláris fejfájás, Raynaud-szindróma. Vannak azonban esetek, amikor a lupus azonnal klasszikus tünettáival manifesztálódik, vagyis már kezdetben jelen lehet epilepszia, pszichózis, lupus specifikus bőrtünet és a prognózist leginkább meghatározó veseérintettség. Ismert azonban, hogy a lupus bármely szervrendszert érintheti, és nemcsak a kritérium tünetek között definiált tünetekben manifesztálódhat.

A klinikai képhez hasonlóan meglehetősen változatosak a laboratóriumi eltérések. Az autoantitestek széles tárháza sorolható fel, melyet SLE-ben kimutattak. Ezek között egyesek diagnosztikus értékűek, korrelálnak az aktivitással, valamely alcsoporttal mutatnak szorosabb összefüggést, és nem utolsó sorban jelentős részüknek közvetlen patogenetikai szerep tulajdonítható. Az anti-nukleáris antitestek nagyobb része a bevezetőben már részletezett módon, a klasszikusnak tekinthető immunkomplex mechanizmus révén fejti ki károsító hatását. Ilyen például az anti-DNS, vagy a nukleoszóma elleni antitest. Vannak azonban más útvonalon ható ellenanyagok is, mint például az anti-neutrofil citoplazmatikus antitestek (ANCA). Ezek elsősorban nem az SLE-re karakterisztikusak, de jelenlétüket már leírták SLE-s betegekben.

SLE-ben megjelennek olyan klinikai tünetek is, amelyek nem magyarázhatók sem az immunkomplex, sem az ANCA mediált folyamatokkal, így például a különböző anti-fosfolipid antitestek megjelenését követő trombótikus események. SLE-s betegek

vérében elsőként írták le az in vitro antikoaguláns jelenséget és fedezték fel a lupus antikoagulánst (33). Ezt követően igazolták, hogy az in vitro antikoaguláns hatású anyagok immunglobulinok in vivo vénás és artériás trombózisok kialakulását idézik elő (35,36,37). Ennek felismerését követően egyre több munkacsoport foglalkozott az LA jelentőségével, természet rajzával, az antigének jellemzésével, a különféle specificitású anti-foszfolipid ellenanyagokkal, illetve azzal, hogy ezek jelenléte hogyan függ össze a különböző artériás és vénás trombózisok kialakulásával (65). Ilyen módon a 80-as évek elején került sor az anti-kardiolipin elleni autoantitest leírására, melyről nem soká kiderült, hogy többnyire nem önállóan, hanem kofaktorfüggő módon jelenik meg (63,66,67). Ilyen fehérje kofaktor lehet a béta-2 glikoprotein I. Az ilyen anionos foszfolipid/fehérje komplex ellen termelődött antitestek megjelenését egyértelműen összefüggésbe hozhatjuk tromboembóliás szövődmények kialakulásával, különböző szülészeti-nőgyógyászati szövődmények jelenlétével (28). Számos más tünet is gyakrabban észlelhető az aPL antitestek jelenlétében, ilyen tünet a valvulopátia, livedo retikuláris, Raynaud-szindróma, trombocitopénia, de leírták a multi-infarktus demencia, autoimmun hemolítikus anémia, chorea, aszeptikus oszteonekrózis és még néhány tünet halmozott jelenlétét az antifoszfolipid antitestet hordozókban (68,69). Újabban ezekkel a tünetekkel asszociált aPL pozitivitást pre-APS-nek is nevezik (32). Ezzel egybehangzóan magam is azt tapasztaltam, s ezt korábbi irodalmi közlés is megerősítette, hogy pl. a livedo retikuláris évekkkel megelőzheti az APS súlyosabb trombótikus manifesztációinak kialakulását és magát az APS diagnosztizálását is. Ezért fontosnak tartom a livedo retikulárisos betegek rendszeres vizsgálatát aPL antistek megjelenésére nézve. A tünetek súlyossága változó lehet. Életet veszélyeztető, magas mortalitással járó formája a katasztrófa antifoszfolipid szindróma, mely több szerv együttes morfológiai és súlyos funkcionális károsodásával ún. „multiorgan failure”-rel

jár (70,71,72). Ennek a háttérben multiplex artériás és vénás érelzáródás okozta iszkémiás lézió áll. Más betegeknél enyhébb a kórlefolyás. A trombózisok lokalizációja ilyen esetekben is változatos lehet. A betegek egy részében egy alkalommal lép fel trombózis, míg másokban kezelés ellenére is ismétlődnek a trombótikus események. Előfordul az is, hogy a betegek szérumában kimutatható aPL antitest ellenére nem jelennek meg az APS-re jellemző klinikai tünetek.

Munkám első részében nagyszámú a DEOEC III. Belgyógyászati Klinika, Klinikai Immunológia Tanszéken gondozott SLE-es beteg adatait dogoztam fel különös tekintettel az antifoszfolipid szindrómával szövődött formára. Keresztmetszeti képet adtam arról, hogy az egyes anti-foszfolipid antitestek milyen gyakorisággal fordulnak elő SLE-s betegeknél, milyen gyakran alakul ki trombótikus klinikai manifesztáció az antifoszfolipid antitestek jelenlétében. A keresztmetszeti elemzést követően 5 éves prospektív vizsgálatot kezdtem elemezve, hogy milyen gyakorisággal jelentkeznek új anti-foszfolipid antitestek, és új trombótikus klinikai tünetek. Eredményeim választ adnak az aPL antitestek prediktív értékére, azaz arra, hogy az aPL jelenléte milyen valószínűséggel vonja maga után trombózis kialakulását. Az összes vizsgált SLE-s beteg 30,9%-ában volt felállítható a Sapporoi kritériumok alapján definitív szekunder APS, ez az aPL pozitív betegek felét jelenti (50,9%). Hasonló arányban jelentkezett trombózis azon beteg között is, akiknél a követési periódusban jelent meg aPL antitest.

Azt még nem tudjuk pontosan, hogy milyen tényezőkön múlik, hogy adott aPL+ betegben kifejlődik-e trombózis vagy sem. Ismertek ún. precipitáló faktorok, mint pl. daganat, fertőzés, műtét, melyek fokozzák a klinikai szövödmények kialakulását. Vizsgálatom során a követési periódus alatt észlelt trombótikus események kapcsán ilyen precipitáló faktorok jelenlétére utaló egyértelmű adatot nem regisztráltam. Az azonban igazolódott, hogy a trombótikus klinikai tünetek megjelenésére nézve

legnagyobb kockázatot az LA jelentette. Az is világosan igazolódott, hogy nagyobb a valószínűsége újabb trombózis jelentkezésének, ha az egyénnek már korábban is volt hasonló szövődménye. Ezt igazolja, hogy az aPL negatív csoport 2,8%-ában, az aPL+ csoport 3,7%-ában, végül az APS csoport 8,3%-ában lépett fel trombózis 5 év alatt.

Több szerző keresett összefüggést az aPL-ek együttes megjelenése és a kialakuló klinikai tünetek gyakorisága között (73,74). Nojima és munkatársai leírták, hogy az aKL antitesthez az LA társulása jelentősen növelte az artériás trombózisok kialakulását (75). A vizsgált betegcsoport 5,5 %-ában észleltem aKL és LA társulást, de nem tudtam statisztikailag szignifikáns növekedést igazolni a szövődményekre nézve. Az antitestek közül a trombótikus komplikációkkal egyéb irodalmi adatokkal összehangban a lupus antikoaguláns korrelált (76,77). A 272 beteg közül 17 esetben igazolódott mindhárom antitest együttes előfordulása, mely szignifikáns mértékben tovább növelte a mélyvénás trombózis előfordulását. Korábbi közlésekben mindhárom antifosfolipid antitest együttes jelenlétének jelentőségére nem tértek ki. Eredményeim azt igazolták, hogy fokozza a trombózis esélyét, ha egyszerre többféle specificitású aPL antitest van jelen.

Érdekes ennek a szituációnak a fordítottja - melyre a jelen tanulmányban is volt példa - az úgynevezett „szeronegatív APS” (78). Ilyenkor egyértelműen igazolt trombótikus szövődmények ellenére nem lehet azzal egy időben aPL-et kimutatni. Feltételezések szerint ilyenkor az antitesteket azok lokális konzumpciója miatt nem lehet a szisztémás keringésből kimutatni. Természetesen SLE-ben nemcsak az aPL-ek következtében alakulhat ki trombózis, hanem számos más mechanizmus is elősegíti ennek a kialakulását.

Eredményeim megerősítették az irodalomból már evidenciának számító tényt, hogy a mély vénás trombózis, akut miokardiális infarktus és a stroke szorosan összefügg az aPL antitestekkel (73,77). A két utóbbi klinikai tünet kialakításban, mint az utóbbi

években kiderült, az aPL antitestek nemcsak a protrombotikus, hanem proaterogén hatásuk révén is jelentős szerepet játszanak. Már több munkacsoport is beszámolt arról, hogy az ateroszklerózis kialakításban egyéb tényezők mellett fontos szerepe van az anti-foszfolipid antitesteknek, különösen az anti- β 2GPI-vel kapcsolatban jelennek meg újabb és újabb irodalmi adatok (79,80). Ismert, hogy SLE-s betegekben a túlélés javulása révén mind a morbiditás, mind a mortalitás vonatkozásában előtérbe kerültek az ateroszklerózis következtében kialakuló szív- és érrendszeri betegségek, melyek kialakításában a hagyományos kockázati tényezőkön túl a lupust is jellemző és az ateroszklerózis patogenezisében is nagy jelentőségű immuno-inflammatórikus folyamatok, valamint bizonyos lupus specifikus folyamatok, faktorok is szerepet játszanak, s ezek között kiemelt jelentősége van a β 2 GPI-nek, mint igazoltan résztvevő antigénnek. Az ellene termelődött antitest endotél aktivációt idéz elő és károsítja is az endotélt, annak diszfunkcióját eredményezi, amely az ateroszklerózis folyamatának egyik legkorábbi lépése. Emellett fokozza az endotél sejteken az adhézions molekulák expresszióját, ennek következtében a sejt-sejt közötti kapcsolat kialakulását, limfociták és monociták bejutását az érfalba. Fokozza a monocitákba történő oxidatív módon módosított lipidek felvételét, azaz a habos sejtek képződését, mely morfológiai szempontból számít korai jelnek az ateroszklerotikus plakk kialakulásában. Az anti- β 2GPI antitest gátolja az endotél sejtek prosztaciklin termelését és felszabadítását, ennek következtében vazokonstriktív hatású, mely a nyírési stressz fokozása révén tovább súlyosbítja az endotél funkció zavarát. A plakk instabillá válásában nagy jelentősége van az aktivált makrofágok által felszabadított mátrix bontó enzimeknek, metalloproteinázoknak és egyéb gyulladáshoz vezető mediátoroknak, továbbá a trombotikus folyamatoknak.

Az általam vizsgált aPL pozitív SLE-s nők között több mint kétszeres volt a spontán vetélők és a koraszülők száma. Ezt a különbséget – habár statisztikai értelemben

nem bizonyult szignifikánsnak - biológiai tekintetben mindenképpen jelentősnek tekinthetjük (81,82). Feltehetőleg SLE-s nőkben a terhességek kóros, illetve sikertelen kimenetelét nemcsak az aPL antitestek határozzák meg, hanem egyéb biológiai, hormonális, és immunológiai mechanizmusok is befolyásolják. A beágyazódást és a terhesség megszakadását nemcsak trombotikus történések, hanem a placenta ereit érintő gyulladáshoz vezető mechanizmusok is előidézhethetők.

Az ötéves követési idő alatt új specificitású aPL antitestek és trombotikus tünetek is megjelentek a tanulmányozott betegek körében. Az irodalomban több adat áll rendelkezésre a primer APS-s betegek követésével szerzett tapasztalatokról, de a szekunder, SLE-hez társult APS-ről e tekintetben kevés adat ismert. Rosove 70 primer APS-s beteg 53%-ában írta le újabb trombozisos jelentkezését (83). Urfer terápiás orális antikoaguláns kezelés mellett (INR 1,5-3,0) 23 %-ban észlelte a mélyvéna trombozisos ismétlődését (84). Feltételezhető, hogy a visszatérő tromboembóliás történések függ az aPL antitest profiltól is, mint ahogy erre saját megfigyeléseim is utalnak, hiszen aKL IgG és aKL IgG és IgM esetében gyakoribb volt a trombotikus komplikáció betegeink körében. Meroni és munkatársai LA jelenléte esetén gyakoribbnak találták a visszatérő trombozist, mint aKL pozitív betegekben (85). Brey mind az LA mind az aKL mellett hasonló gyakoriságúnak találta az ismételt iszkémiás stroke-ot (86). Ugyanakkor vizsgálataim szerint az aPL antitesteknek nemcsak a típusa és izotípusa határozza meg az ismétlődő trombozisos jelentkezését, hanem a követés során állandó magas titerük is. Igazoltam, hogy az APS-s csoportban a konstansan magas aPL titer mellett az adekvát trombocita aggregáció gátló és antikoaguláns terápia ellenére gyakoribbak az ismételten jelentkező trombotikus tünetek. Ugyanakkor felmerül, hogy az ismételten jelentkező tromboembóliás történések nem csak az aPL-ek jelenlétén és típusán múlik, hanem függ az SLE gyulladáshoz vezető aktivitásától is.

Természetesen befolyásolhatja a tünetek megjelenését az antitrombotikus terápia is. Az utóbbi években egyre többet tudunk az APS kezeléséről (87). A terápia részben a klinikai manifesztációk függvénye. Pulmonális hipertenzióban, koronária betegségben, mély vénás trombózist követően tartós orális antikoaguláns kezelést kell beállítani (88). A stroke szekunder prevencióját illetően megoszlanak a vélemények. Derksen kis dózisú aspirint használt szekunder profilaxisaként, és egyenlően hatékonynak találta az APS-ben, illetve az attól függetlenül kialakult stroke-ok esetében (89). A terhességi szövődmények megelőzésben egységes az álláspont, jelenleg leghatékonyabbnak tűnik a terápiás dózisú kis molekulatömegű heparin és szalicilát együttes alkalmazása (90). Alarcon Segovia minden lupusos betegnél kis dózisú aspirint javasol az APS profilaxisaként. Saját betegeink közül, a vizsgálatba bevont aPL pozitív, de nem APS betegek mintegy 2/3 része primer prevencióként szalicilát készítményt kapott. Közülük definitív APS csak egy betegben alakult ki, szemben a prevencióban nem részesült betegekkel, ahol magasabb volt a cerebrovaszkuláris szövődmények száma. Ez a primer prevenció fontosságára hívja fel a figyelmet (91).

Jelenleg ugyan még nem zárult le olyan adekvát, nagy tanulmány, amely evidenciát nyújtana a primer profilaxis hatékonyságáról, eredményeim alapján magam indokoltnak tartom minden tartósan anti-fosfolipid antitest pozitív betegben primer prevencióként szalicilát indítását. Definitív szekunder antifosfolipid szindrómában pedig a megfelelő antitrombotikus, trombocita aggregáció gátló kezelés alkalmazását. A jövőben az anti-fosfolipid antitestek patomechanizmusának pontosabb megismerése fog lehetőséget teremteni arra, hogy újabb terápiás támadáspontokat ismerhessünk meg. Újabb irodalmi közlések szerint az annexin II, toll-like receptor 4, az LDL receptor család és a glikoprotein Ib lehetnek azok a sejtfelszíni ligandok, melyek ellen irányuló

monoklonális antitestekkel az antifoszfolipid antitestek hatása sejtszinten blokkolható lesz (92).

Eredményeim igazolják tehát, hogy az aPL-ek megjelenése SLE-s betegek körében gyakori - jelen munka szerint 61% -, és jelenlétüket az esetek felében trombótikus klinikai manifesztáció, szekunder APS kíséri. Ezek a megfigyelések is megerősítik, hogy az aKL és az LA indokoltan kerültek be az SLE 1997-ben revidált diagnosztikai kritériumai közé. Ugyanakkor az antifoszfolipid antitestek patogenitását több tényező - mint pl. az antitest fiziko-kémiai tulajdonságai, izotípusa, antigén specificitása, precipitáló tényezők jelenléte - határozza meg. Eredményeimet összegezve SLE-s betegekben az antifoszfolipid antitestek rendszeres vizsgálatát több ok miatt is indokoltnak tartom, egyrészt mert a lupus diagnosztikai kritériumtünetei között szerepelnek, így a diagnózis felállításához ismeretük szükséges. Definíció szerint akkor tekinthető egy beteg LA, aKL vagy a legújabb APS klasszifikáció kritérium rendszer szerint anti- β 2GPI pozitívnek, ha két vagy több alkalommal 12 hét különbséggel ismételve a meghatározást egybehangzó eredményt kapunk. Ezzel a módosított feltétellel igyekeznek kizárni azokat az egyéneket, akiknél tranziens aPL pozitívitás jelenik meg. Habár megjegyzem, hogy esetenként az ilyen átmeneti, pl. fertőzésekhez társuló aPL pozitívitásnak is lehet patogén jelentősége, és előidézheti trombózis kialakulását. Az anti-foszfolipid antitestek továbbá meghatározzák a betegség klinikai arculatát, amelynek terápiás konzekvenciája is van. Ráadásul még hosszabb fennállási idő esetén is jelenhetnek meg újabb aPL-ek, illetve az ún. „szeronegatív” esetek felismerése is lehetővé válik az aPL antitest későbbi kimutathatóvá válása következtében.

Habár leggyakrabban anti-kardiolipin mutatható ki, mellette az LA és a béta-2-glikoprotein I elleni antitest meghatározása sem nélkülözhető. Ezen aPL-ek együttes

jelenléte komolyabb kockázatot jelent a trombotikus szövődmények megjelenésére, mintha csak egyféle antigén specificitású antitestet van jelen.

Mint látható az SLE-hez társuló antifoszfolipid szindrómáról sok tapasztalat gyűlt már össze, ezzel szemben kevésbé jellemzett, hogy különbözik-e a kórlefolyás ha az SLE jelentkezést megelőzi az APS jelenléte azon SLE-s betegekhez viszonyítva, akiknek nem társul az alapbetegsége APS-sel vagy a lupushoz szekunder módon társul az APS, már a definitív SLE manifesztálódását követően (54,56,93). Megfigyelések szerint „lupus like” szindróma, vagy anti-nukleáris antitest időnként megfigyelhető primer APS-es betegeknél különösebb klinikai tünetek jelentkezése, vagy terápiás beavatkozás szükségessége nélkül (54,94,95). Klinikánk munkacsoportja korábban primer antifoszfolipid szindrómások körében végezett 5 éves prospektív felmérést követően közölte, melyek azokat a klinikai tünetek, melyek jelentkezésekor leginkább számolhatunk lupus kialakulásával (96).Az is ismert, hogy az SLE manifesztálódását évekkkel megelőzően már antinukleáris és egyéb, így pl. anti-foszfolipid antitestek jelenléte igazolható. Korábban néhány közleményben arról is beszámoltak, hogy a primer APS lupusba progrediálhat.

Éppen ezért munkám második részében ezen irodalmi adatokból és saját megfigyeléseimből indultam ki feltételezve, hogy az anti-foszfolipid antitestek, sőt az antifoszfolipid szindróma, s az ezzel járó trombotikus események megelőzhetik az SLE kialakulását. Négy olyan primer APS-s beteg kórtörténetét dolgoztam fel először, akiknél később SLE alakult ki. Megfigyeltem néhány fontos jellegzetességet. A négy beteg a Bick és Baker féle csoportosítás szerint a III. csoportba volt sorolható, vagyis a primer APS klinikai tüneti közül cerebrovaszkuláris manifesztáció jelentkezett (28). Klinikánk munkacsoportja beszámolt arról, hogy megfigyeléseik szerint az SLE-hez társuló szekunder APS-ban a primer formához képest gyakoribbak a cerebrovaszkuláris

trombózisok (96). Kérdéses volt, hogy amennyiben a primer APS klinikai manifesztációja stroke vagy TIA, gyakrabban várható-e a későbbiekben az SLE manifesztálódása. A bemutatott 4 eset másik jellegzetessége az volt, hogy klasszikus gyulladásos SLE-s tünetek -, mint lupus nefritis, szerozitisz, stb. - ritkábban jelentkeztek, mint általában az SLE klasszikus lefolyása esetében, vagyis az SLE enyhébb volt. Ezen felül betegségük is általában későbbi életkorban indult. Minimális immunszuppresszív kezelés mellett klinikai aktivitásokat a követési periódusban nem észleltem.

Mindezekből kiindulva munkám során szisztematikusan azonosítottam azokat az SLE miatt gondozott betegeket, akiknél a lupus diagnózisát megelőzően már APS-ük volt. Három csoport összehasonlításával próbáltam jellemezni a hasonlóságokat és eltéréseket az SLE-s betegekben. A három csoport a következő volt: primer APS-sel induló később manifesztálódó SLE-s csoport, SLE APS társulása nélkül, valamint SLE szekunder APS-sel. Megfigyelésem szerint a primer antifoszfolipid szindrómával induló SLE-s betegek körében átlagosan 5,5 évvel korábban jelentkeztek az APS klinikai tünetei a lupus manifesztálódásához képest, sőt egyes betegeknél ez az időtartam még a tíz évet is elérte. Egyes irodalmi megfigyelések szerint az aPL antitestek megjelenését átlagosan 3 évvel követi a lupus megjelenése (93,95). Más megfigyelés szerint vannak olyan APS-ses betegek, akiknél 9 év elteltével alakul ki „lupus like” szindróma vagy definitív SLE (97). Az APS betegek követése során az eddigi irodalmi adatok szerint elsősorban azt elemezték, hogy különböznek-e a trombotikus manifesztációk primer és szekunder - SLE-t kísérő APS esetén, illetve, azt, hogy milyen gyakran jelennek meg új trombotikus szövődmények (94). A trombotikus szövődményekkel ellentétben mindössze néhány közleményben elemzik, hogy a primer APS-ben jelentkeznek-e egyéb nem trombotikus, gyulladásos tünetek, illetve amennyiben igen, kifejlődik, vagy társul-e

valamely szisztémás autoimmun megbetegedés. Carbone és mtsai. 105 habituális vetélő nőbeteget vizsgáltak, ezek között 37% volt a primer APS előfordulása. A követés során 2 betegnél alakult ki „lupus-like” szindróma, 1 nőnél pedig SLE (55). Mujic és mtsai. 12 évig követték 80 primer APS-s beteget. 10 év alatt 3 esetben SLE fejlődött ki (56). Fetoni és munkatársai 2000-ben Sneddon szindrómás és primer APS-s betegek követéséről számoltak be, amely szerint 7 primer APS betegből 3-nál SLE manifesztálódott (98). Egyes közlemények leírják, hogy az anti-nukleáris antitest és bizonyos gyulladásos eltérések APS-es betegek körében jelezhetik az SLE kialakulást (94). Arra vonatkozóan nincs még irodalmi adat, hogy a primer antifoszfolipid szindróma, mint önálló szisztémás autoimmun kórkép társulhat-e a lupushoz, vagy az APS a lupus manifesztációjaként értékelhető-e azokban az esetekben, amikor mindkét kórkép klasszifikációs kritériumai teljesülnek. Arra, hogy az APS szisztémás autoimmun kórkép, több adat is utal. Így például az, hogy jellegzetes autoantitestek mutathatók ki, melyek patológiás szerepe a klinikai tünetek kiváltásában egyértelműen igazolható. Emellett észlelhető a véralvadási rendszer komplex zavara, a trombózis által érintett szerv/-ek működészavara, ezáltal valóban több szervrendszert érintő autoimmun patogenezisű szisztémás betegségről lehet szó. Megfigyeléseim szerint a PAPS és az SLE diagnózisa között az esetek többségében elegendő hosszú idő telt el ahhoz, hogy az APS-t ne a lupus bevezető szakaszának, hanem függetlenül társuló, önálló autoimmun kórképnek tekintsük. Ugyanakkor igaz, hogy SLE-ben gyakran mutathatók ki antifoszfolipid antitestek, melyek, mint munkámból is kiderült az esetek felében trombótikus klinikai szövődmények kialakulásához vezetnek.

A négy beteg kórtörténetének elemzése során tett megfigyeléseket megerősíti a nagyobb létszámú csoportok adatainak elemzése. A primer APS-sel induló beteg csoportban az APS-sel nem szövődött SLE-s betegekhez képest a betegség később

kezdődik és nem meglepő módon gyakoribb az LA és a trombotikus klinikai manifesztációk kialakulása. Ugyanakkor a vese érintettség és ezen belül is a III-as és IV-es ISN/RPS típusú lupus nefritis viszont lényegesen ritkább ebben a csoportban, kevesebb beteg szorul ciklofoszfamid kezelésre, és kevesebb az alkalmazott napi sztreoid dózisa is, jóval kevesebb az aktív periódusok száma. Mindez arra enged következtetni, hogy a primer antifosfolipid szindróma jelenléte módosíthatja az SLE klinikai lefolyását, csökkentve az SLE gyulladásos aktivitását. Mindezt csak akkor tapasztalhatjuk, ha az APS megelőzi a lupus kialakulást. Amennyiben az APS szekunder módon társul a lupushoz lényegesen nem különbözik a kórlefolyás az APS-sel nem szövődött csoporthoz képest. Eredményeim alapján úgy tűnik, hogy amennyiben társul e két különálló entitás megváltozik a lupus és az APS klasszikus lefolyása, fenotípusa. Eredményeim ugyanakkor eltérnek a McClain és munkatársai által közöltekkel (95), akik azt találták, hogy a veseérintettség, központi idegrendszerei tünetek, és trombocitopénia gyakoribb az aKL pozitív PAPS-SLE-s betegek körében. Az általuk tanulmányozott betegek szignifikánsan fiatalabbak voltak a jelen munkámban tanulmányozott SLE-s betegekhez képest, és csak 50%-uk volt fehér bőrű, mely arra hívja fel a figyelmet, hogy etnikai, demográfiai tényezők is befolyásolhatják a primer APS-sel induló SLE-s betegek kórlefolyását.

Eredményeim azt igazolják, hogy mind az anti-fosfolipid antitest profil, mind a trombotikus tünetek gyakorisága különbözik attól függően, hogy az antifosfolipid szindróma megelőzi, vagy szekunder módon társul a lupushoz. A primer APS-sel induló SLE-s csoportban gyakoribb volt a szülészeti szövődmény, stroke, LA pozitivitás nemcsak az APS-sel nem szövődött SLE-s betegekhez képest, hanem még a szekunder APS-sel szövődött SLE-sekhez viszonyítva is. Messzemenő következtetéseket azonban a követési idő rövidsége és a betegek viszonylag kis száma miatt nem lehet levonni.

Eredményeim és az eddigi irodalmi közlések felhívják a figyelmet arra, hogy a primer APS-s betegek követése immunológiai tekintetben más autoimmun kórkép – különösen SLE - megjelenése irányában fontos főként akkor, ha cerebrovaszkuláris manifesztációval jelentkezik az APS. Ezek a megfigyelések prospektív, multicentrikus tanulmányokkal erősíthetők meg. Valamint a jövőben tervezett genetikai vizsgálatok, mikroarray vizsgálatok, kiterjesztett immunológiai vizsgálatok, mint például a riboszoma P protein jelenlétének vizsgálata adhat magyarázatot, a vizsgált csoportok közötti különbségre.

Munkám harmadik részében a ritkább antifoszfolipid/kofaktor ellen irányuló aPL-t vizsgáltam. A vizsgált ritkább aPL-k előfordulása az irodalmi adatok alapján: aPS 45-53%, aPT 35-56%, aANX 19-29% (99,100,101,102). Ezek közül a jelen munkában aPS és aPT antitestek jelenlétét sikerült igazolni a betegek 8,2-10,6%-ában. Annexin V elleni antitestet egy esetben sem találtam. Ennek az állhat a hátterében, hogy az általam tanulmányozott betegcsoportban az ún.hagyományos, vagy kritérium aPL antitestek előfordulása is alacsonyabb volt. Ezt részben azzal magyarázható, hogy alacsony volt az APS-sel szövődött betegek száma, valamint azzal, hogy a betegek beválasztása a járóbeteg szakrendelésről véletlenszerűen történt, s a betegek többségében a betegségtartam hosszú volt, s ilyen esetekben alacsony aktivitás várható. Ismert, hogy az aPL antitestek szintje is változik az SLE klinikai aktivitásának függvényében. Ugyanakkor úgy tűnik, hogy az aktivitás monitorozásában jelentőségük nem haladja meg az anti-DNS antitest szerepét, mint biológia marker ez jobban követi a lupus klinikai aktivitását (103,104).

Az anti-foszfolipid antitestek vonatkozásában egyes kutatók felvetették, hogy a ritkább és a hagyományos aPL-k szintje illetve előfordulása összefügg egymással (101, 87, 91). Vizsgálatom során ennek megfelelően pozitív korreláció igazolódott egyes

antitestek szintjei között. Így például kölcsönös összefüggés volt az aPS és az aPT megfelelő izotípusának szintje között, illetve az aPS koncentrációja összefüggött a hagyományos aPL antitestek, különösen az aKL titerével is. Az aPS és aPT antitestek szintje szignifikánsan magasabb volt az LA pozitív páciensek szérumában. A ritka és a hagyományos antitestek összefüggése a pozitívítás vonatkozásában csak a foszfatidil-szerin elleni antitest esetén bizonyult szignifikánsnak.

Kérdéses ezen antitestek és az APS kapcsolata. Definitív APS esetén kritérium legalább egy klinikai trombótikus szövődmény és egy hagyományos aPL antitest jelenléte. A kérdés tehát az, hogy összefügg-e a ritkább aPL antitestek jelenléte vagy szintje a klinikailag manifeszt trombótikus eseményekkel, azaz feltételezhető-e patológiás szerepük a trombózis kialakulásában. Egyes szerzők szignifikáns összefüggést írtak le az aPT, az aANX és az APS között (63, 89,105,106,107), míg mások nem találtak kapcsolatot (108, 109). Ez azzal is magyarázható, hogy a különböző tanulmányokban nem azonos betegcsoportok szerepelnek. Az általam vizsgált SLE-s populációban az aPS IgG izotípusának jelenléte szignifikánsan magasabb volt APS-ben. Az aANX IgG magasabb szintje összefüggött az APS-sel, de pozitívítást ezen antitestre nem találtam. Az aPS IgM, aPT IgG jelenléte nem mutatott ugyan szignifikáns összefüggést az antifoszfolipid szindrómával, mégis az APS+ betegekben lényegesen gyakoribb volt ezek jelenléte. Azt tapasztaltam, hogy több ritka antitest együttes előfordulása is gyakoribb az APS-sel szövődött SLE-s betegek körében, habár ez az összefüggés sem bizonyult szignifikánsnak. Ezen eredmények alapján összességében feltételezhetjük, hogy a ritkább aPL antitesteknek szerepe van az APS kialakulásában, de ennek megerősítése további vizsgálatokat igényel.

Ismert, hogy az APS klinikai megnyilvánulása nagyon sokféle lehet. Feltételezhető, hogy az artériás és vénás trombózisok patomechanizmusában más-más lépések

játszanak döntő szerepet, és feltehető, hogy ezek más-más aPL antitest jelenlétével korrelálnak (28, 96). Ezért megvizsgáltam, hogy az aPS IgG és IgM, valamint az aPT jelenléte, pozitivitása hogyan befolyásolja az antifoszfolipid szindróma egyes konkrét klinikai szövődményeinek előfordulását. Az utóbbi időben számos tanulmány számolt be ezen antitestek trombózis rizikót növelő hatásáról. Irodalmi adatok szerint anti-protrombin antitestek magas titerben mutathatók ki artériás és vénás trombózissal járó lupusban, valamint olyan SLE-s betegekben, akiknél trombopénia jelentkezett (102). E trombózist ill. trombopéniát okozó hatás hátterében többféle mechanizmust feltételeznek. Egyrészt az antitest gátolja a trombin-mediált prosztaciklin felszabadulást az endotél sejtből és gátolja a protein C aktivációját (110).

Másrészt ezen antitestek hozzákapcsolódnak az endotél sejt felszínén elhelyezkedő protrombin - anionos foszfolipid komplexekhez, ezáltal aktiválják az endotél sejteket és trombocita adhézióhoz, aggregációhoz és az alvadási kaszkád beindulásához vezetnek (99). Harmadrészt az aPT antitestek feltehetőleg megnövelik a protrombin negatív töltésű foszfolipidek iránti affinitását (44).

Jelen eredmények is azt igazolták, hogy az aPT antitest pozitív betegekben volt leggyakrabban kimutatható trombocitopénia, de a vizsgált tünetek nagy része is gyakoribb volt ezen antitest jelenlétében.

Az annexin V kalcium dependens módon kötődik az anionos foszfolipidekhez és az aktivált trombocitákhoz. Gátolja az aPL-k kapcsolódását, valamint protrombináz gátló hatással rendelkezik. Ennek megfelelően az aANX antitestek feltehetőleg szerepet játszanak a trombotikus események, illetve a spontán abortusz kialakulásában (100, 101, 102, 111, 112). Magam a jelenleg vizsgált csoportban nyert adatok alapján ezt sem megerősíteni, sem kizárni nem tudtam.

Egyes tanulmányok csak valamelyik ritka és a hagyományos aPL-k valamelyikének együttes jelenlétében tartják fokozottnak a trombózis kockázatát (102, 105). Az általam vizsgált betegek körében egyes szövődmények gyakrabban fordultak elő aPS IgG, aPS IgM és aPT IgG pozitív csoportokban, mint az antitest negatívak között. Feltehetőleg az antitest pozitívok kis száma miatt ezen összefüggés nem bizonyult szignifikánsnak. A trombopénia jelentkezése gyakoribbnak bizonyult az aPS IgG, aPS IgM és az aPT pozitív betegek körében a megfelelő antitest negatívakhoz képest. Ahogyan korábban említettem, trombopénia leginkább a protrombin ellenes antitest jelenlétében volt megfigyelhető. Az irodalmi adatok is az aPT antitestek és a trombopénia összefüggésére utalnak. Anti-PT antitestek kapcsolódhatnak a trombocitákhoz, azok aktiválódását és trombózist okozva (99). A trombopénia hátterében feltételezhetően a trombocitákhoz kötött aPT-nek a makrofágok általi fokozott felismerése és fagocitósisa áll. Egyes szerzők a trombocita felszínén expresszálandó PS-hez kötődő β 2GPI hasonló hatását találták (103).

Megvizsgáltam, hogy a három említett aPL pozitivitása mennyiben függött össze a trombótikus szövődmények gyakoribb előfordulásával olyan SLE-s betegeknél, akiknél hagyományos antitest jelenléte igazolódott a követési idő során. Vagyis arra kerestem a választ, hogy a hagyományos aPL antitesteken túl a ritkább aPL/kofaktor elleni autoantitestek jelenléte tovább növeli-e a trombózis kockázatát, azaz van-e önálló patogenetikai szerepük, vagy annak tulajdonítható hatásuk, hogy gyakrabban jelentkeznek a klasszikus aPL antitestek jelenlétében. Eredményeim szerint hasonló tendencia figyelhető meg az aKL és/vagy LA pozitív betegek körében is, mint a teljes SLE-s populációban, miszerint a ritka aPL-k jelenléte a hagyományos aPL jelenléte mellett is tovább növeli az antifoszfolipid szindróma szövődményeinek kockázatát. Statisztikai értelemben szignifikáns összefüggés azonban itt sem igazolódott.

Egyes szerzők az általuk vizsgált betegek körében megközelítőleg 20%-nak találták a ritka antitest pozitív, de LA ill. anti-kardiolipin negatív esetek arányát (102, 112). A jelen vizsgálatba bevont betegek közt mindössze egy olyan volt, akinek a követési idő alatt nem igazolódott hagyományos antitest pozitivitása, de a vizsgálatkor ritka antitest, konkrétan ez esetben aPT IgG jelenlétét találtam. Ennél a betegnél a hagyományos aPL-k hiánya ellenére is ISZB, valvulopátia, továbbá spontán abortusz és trombopénia jelentkezett. További 6 betegnél a vizsgálat időpontjában csak ritka antitest jelenléte igazolódott, hagyományos aPL pozitívítás csak a kórelőzményben szerepelt. Az 1. betegnél valvulopátia, ISZB és trombopénia, a 2. betegnél mélyvénás trombózis, a 3. betegnél a vizsgált tünetek közül csak valvulopátia és a 4. betegnél Raynaud-szindróma jelentkezett a betegség fennállása óta. Két betegnek a 6-ból semmilyen APS-asszociált tünete nem volt. Eredményeim alapján felmerül, hogy az aPS és aPT antitestek jelenléte az LA, aKL ill. a β 2GPI jelenlététől függetlenül is az APS szövődményeinek fokozott rizikóját eredményezheti. Több közlemény is erre utal, melyek az aPS, aPT ill. aANX antitestek magas diagnosztikus értékéről számolnak be a hagyományos antitestekkel összevetve (45,106).

Eredményeimet összefoglalva az alábbiakat mondhatók: SLE-s betegek szérumában az aPS, aPT és aANX antitestek kimutathatók ugyan, de előfordulásuk alacsonyabb, mint az aKL, a β 2GPI antitesteké és a lupus antikoagulánsé. Legritkábbnak az anti-annexin V bizonyult, szintje egyik betegben sem haladta meg a normál tartomány határát. Ezen ritka antitestek szintje összefügg egymással és elsősorban az aPS a hagyományos antitestekkel is. Az aPS IgG szignifikánsan gyakoribb APS-ban. Ezen antitestek pontos klinikai jelentősége még nem tisztázott, meghatározásuk feltehetőleg hagyományos aPL-k hiányában trombótikus szövődmények jelentkezése esetén nyújthat segítséget a diagnózisban.

ÖSSZEFOGLALÁS, ÚJ MEGÁLLAPÍTÁSOK

1. Anti-foszfolid antitest pozitív SLE-s betegekben a klinikailag manifeszt trombózis kialakulásának esélyét a következő tényezők fokozzák:
 - a. A lupus antikoaguláns jelenléte fokozott rizikót jelent, az anti-kardiolipin vagy az anti béta2-glikoprotein antitest jelenlétéhez képest.
 - b. Anti-kardiolipin IgG izotípusú antitest mellett gyakoribbak a trombótikus klinikai szövödmények, mint az IgM esetén.
 - c. Több antigén specificitású anti-foszfolid antitest együttes jelenléte tovább növeli a trombótikus események gyakoriságát.
 - d. Gyakrabban kíséri klinikai szövödmény az anti-kardiolipin jelenlétét, ha annak titere folyamatosan magas.
2. A klinikai szövödmények kialakulásának gyakoriságát anti-foszfolid antitest pozitív betegekben a primer profilaxisként alkalmazott aszpirin csökkenti.
3. Anti-foszfolid antitestek jelenléte, esteleg ezeket kísérő trombotikus események megfigyelhetők az SLE előfázisában, így az antifoszfolid szindróma a lupus korai tünete lehet. Az antifoszfolid szindróma azonban, mint önálló szisztémás autoimmun megbetegedés függetlenül is társulhat az SLE-vel és ez a társulás, mindkét betegség, de főként a lupus kórlefolását módosítja.
4. SLE-s betegekben kimutathatók ritka anti-foszfolid antitestek is, amelyek gyakrabban fordulnak elő együttesen, illetve a hagyományos anti-foszfolid antitestek jelenlétében és tovább növelik a klinikai szövödmények kifejlődésének lehetőségét.

IRODALOM JEGYZÉK

1. Mariani SM: Genes and autoimmune diseases a complex inheritance. *Med.Gen.Med.* 2004, 8;6:18.
2. Raman K, Mohan C: Genetic underpinnings of autoimmunity - lessons from studies in arthritis, diabetes, lupus and multiple sclerosis. *Curr. Opin. Rheumatol.* 2003, 15: 651-659.
3. Tsao BT: The genetics of human systemic lupus erythematosus. *Trends. in Immunol.* 2003, 24: 595-602.
4. Harley JB, Sestak AL, Willis LG, Fu SM, Hansen JA, Reichlin M: A model for disease heterogeneity in systemic lupus erythematosus. Relationship between histocompatibility antigens, autoantibodies, and lymphopenia or renal disorder. *Arthritis. Rheum.* 1989, 32: 826-836.
5. Endreffy E, Kovacs A, Kovacs L, Pokorny G: HLA class II allele polymorphism in Hungarian patients with systemic lupus erythematosus *Ann. Rheum. Dis.* 2003, 62: 1017-1018.
6. Yang Y, Lhotta K, Chung EK, Eder P, Neumair F, Yu CY: Complete complement components C4A and C4B deficiencies in human kidney diseases and systemic lupus erythematosus. *J. Immunol.* 2004, 173: 2803-2814.

7. Wilson JG, Wong WW, Murphy EE, Schur PH, Fearon DT: Deficiency of the C3b/C4b receptor (CR1) of erythrocytes in systemic lupus erythematosus: Analysis of the stability of the defect and of a restriction fragment length polymorphism of the CR1 gene. *J. Immunol.* 1987, 138: 2706-2710.
8. Kiss E, Csípő I, Cohen JHM, Reveil B, Kávai M, Szegedi Gy: CR1 density polymorphism and expression on erythrocytes of patients with systemic lupus erythematosus. *Autoimm.* 1996, 25: 53-58.
9. Kyogoku C, Dijstelbloem HM, Tsuchiya N, Hatta Y, Kato H, Yamaguchi A, Fukazawa T, Jansen MD, Hashimoto H, van del Winkel JG, Kallenberg CGM, Tokunaga K: Fcγ receptor gene polymorphisms in Japanese patients with systemic lupus erythematosus. *Arth. Rheum.* 2002, 46: 1242-1254.
10. Illei G, Tackey E, Lapteva L, Lipsky PE: Biomarkers in systemic lupus erythematosus. I. General Overview of biomarkers and their applicability. *Arth. Rheum.* 2004, 50: 1709-1720.
11. Lee PY, Reeves WH.: Type I interferon as a target of treatment in SLE. *Endocr. Metab. Immune. Disord. Drug. Targets.* 2006, 6:323-330.
12. Kang MJ, Lee YH, Lee J: Etanercept induced systemic lupus erythematosus in a patient with rheumatoid arthritis. *J. Korean. Med. Sci.* 2006, 21:946-949.

13. Tandon A, Inbanez D, Gladman D, Urowitz M: The effect of pregnancy on lupus nephritis. *Arthr. Rheum.* 2004, 50: 3941-3946.
14. Doria A, Ghirardello A., Iaccarina L, Zampieri S, Punzi L, Tarricine E, Ruffatti A, Sulli A., Sarzi-Puttini PC, Gambari PF, Cutola M: Pregnancy, cytokines and disease activity in systemic lupus erythematosus. *Arthr. Rheumatol.* 2004, 51: 989-995.
15. Anolik J, Sanz I: B cells in human and murine systemic lupus erythematosus. *Curr. Opin. Rheumatol.* 2004, 16: 505-512.
16. Grammer AC, Lipsky PE: B cell abnormalities in systemic lupus erythematosus. *Arth. Reseach and Ther.* 2003, 5 (Supp4): 22-27.
17. Crow MK, Kirou KA: Interferon-a in systemic lupus erythematosus. *Curr. Opin. Rheumatol.* 2004, 16: 541-547.
18. Crow MK, Kirou KA, Wohlgemut J: Microarray analysis of interferon-regulated genes in SLE. *Autoimm.* 2004, 36: 481-490.
19. Szodoray P, Jonsson R: The BAFF/APRIL system in systemic autoimmune diseases with a special emphasis on Sjögren's syndrome. *Scan. J. of Immunol.* 2005, 62:421-428.
20. Kammer GM, Perl A, Richardson B, Tsokos G: Abnormal T cell signal transduction in systemic lupus erythematosus. *Arth. Rheum.* 2002, 46: 1139-1154.

21. Bíró T, Griger Z, Kiss E, Papp H, Aleksza M, Kovács I, Zeher M, Bodolay E, Csépany T, Szűcs K, Gergely P, Kovács L, Szegedi Gy, Sipka S: Abnormal cell-specific expressions of certain protein kinase C isoenzymes in peripheral mononuclear cells of patients with systemic lupus erythematosus: Effect of corticosteroid application. *Scand. J. Immunol.* 2004, 60: 421-428.
22. Solomon E, Juang YT, Gourley MF, Kammer GM, Tsokos GC: Molecular basis of deficient IL-2 production in T cells from patients with systemic lupus erythematosus. *Jour.of Immunol.* 2001, 166:4216-4222.
23. Perl A, Gergely P Jr, Nagy G, Koncz A, Banki K: Mitochondrial hyperpolarization: a checkpoint of T cell life, death and autoimmunity. *Trends Immunol.* 2004, 25: 360-367.
24. Kiss E, Lakos G, Németh J, Sipka S, Szegedi Gy: Nucleosoma (kromatin) elleni autoantitestek jelentősége szisztémás lupus erythematosusban. *Orv. Hetil.* 2001, 142: 1731-1736.
25. Chan RW, Lai FM, Li EK, Tam LS, Chow KM, Li PK, Szeto CC: Imbalance of Th1/Th2 transcription factors in patients with lupus nephritis. *Rheumatol.(Oxford)* 2006, 45:951-957.
26. Bakó Gy, Bíró E, Czirják L, Bodolay E, Dankó K, Kiss E, Sipka S, Szekanecz Z, Szűcs G, Zeher M, Szegedi Gy: Autoimmun pajzsmirigy betegségek társulása egyéb autoimmun betegségekkel. *Magy. Belorv. Arch.* 1998, 4:273-276.

27. Szanto A, Szodoray P, Kiss E, Kapitany A, Szegedi G, Zeher M: Clinical, serologic, and genetic profiles of patients with associated Sjogren's syndrome and systemic lupus erythematosus. *Hum. Immunol.* 2006, 67:924-30.
28. Bick RL, Baker BF: Antiphospholipid and thrombosis. *Semin. Thromb. Haemost.* 1999, 25: 333-348.
29. Hughes GHV: The antiphospholipid syndrome: ten years on. *Lancet* 1993, 342: 341-344.
30. Wilson WA, Gharavi AE, Koike T, Lockshin MD, Branch DW, Piette JC, Brey R, Derksen R, Harris EN, Hughes GR, Triplett DA, Khamashta MA: International consensus statement on preliminary classification criteria for definite antiphospholipid syndrome: report of an international workshop. *Arth. Rheum.* 1999, 42: 1309-1311.
31. Miyakis S, Lockshin MD, Astumi T, Branch DW, Brey RL, Cervera R, Derksen RH, DE Groot PG, Kioke T, Meroni PL, Reber G, Shoenfeld Y, Tincani A, Vlachoyiannopoulos PG, Krilis SA: International consensus statemnet on an update of the classification criteria dor definite antiphospholipid syndrome (APS). *J. Thromb. Haemost.* 2006, 4: 295-306.
32. Asherson RA: New subsets of antiphospholipid syndrome in 2006: „PRE-APS” (probable APS) and microangiopathic antiphospholipid syndromes („MAPS”). *Autoimm. Rew.* 2006, 6:76-80.

33. Conley CL, Hartmah C: A haemorrhagic disorder caesed by circulating anticoagulants in patients with disseminated lupus erythematosus. *J. Clin. Invest.* 1953, 31: 621-623.
34. Feinstein DI, Rapaport SI: Acquired inhibitors of blood coagulation. *Prog. Hemost. Thromb.* 1972, 1:75-95.
35. Much JR, Herbst KD, Rapaport SI: Thrombosis in patients with the „lupus”-type circulating anticoagulant. *Ann. Intern. Med.* 1980, 92: 156-159.
36. Asherson RA, Khamasta MA, Ordi-Ros J Derksen RH, Machin SJ, Barquinero J, Outt HH, Harris EN, Vilardell-Torres M, Hughes GR: The „primmry” antiphospholipid syndrome: Major clinical and serological features. *Medicine* 1989, 68: 366-374.
37. Love PE, Santaro SA.: Antiphospholipid antibodies: anticardiolipin and the lupus anticoagulant is systemic lupus erythematosus (SLE) and in non- SLE disorders. Prevalence and clinical significance. *Ann. Intern. Med.* 1990, 112: 682-698.
38. Harris EN, Gharavi AE, Boey ML: Anticardiolipin antibodies: Detection by radioimmunoassay and assotiation with thrombosis in systemic lupus erythematosus. *Lancet* 1983, 2: 1211-1213.
39. Galli M, Comfurius P, Maassen C, Hemker HC, De Baets MH, Van Breda-Vriesman PJC, Barbui T, Zwaal RFA, Bevers EM: Anticardiolipin antibodies (ACA) directed not to cardiolipin but to a plasma protein cofactor. *Lancet* 1990, 335:1544-1547.

40. Meroni PL, Raschi E, Testoni C, Parisio A, Borghi MO: Innate immunity in the antiphospholipid syndrome: role of toll-like receptor in endothelial cell activation by antiphospholipid antibodies. *Autoimmun. Rev.* 2004, 3: 510-515.
41. Gharavi AE, Harris EN, Asherson RA, Hughes GR: Anticardiolipin antibodies: isotype distribution and phospholipid specificity. *Ann. Rheum. Dis.* 1987, 46:1-6.
42. Loeliger A. : Prothrombin as a co-factor of the circulating anticoagulant in systemic lupus erythematosus? *Thromb. Diath. Haemorrh.* 1959, 3:237-256.
43. Bajaj S, Rapaport S, Fierer D, Herbst K, Schwartz D.: A mechanism for the hypoprothrombinaemia of the acquired hypoprothrombinemia-lupus anticoagulant syndrome. *Blood.* 1983, 61:684-692.
44. Kaburaki J, Kuwana M, Yamamoto M, Kawai S: Clinical significance of anti-annexin V antibodies in patients with systemic lupus erythematosus. *Am. J. Hematol.* 1997, 54:209-213.
45. Nojima J, Kuratsune H, Suehisa E, Futsukaichi Y, Yamanishi H, Machii T: Association between the prevalence of antibodies to β 2-glycoprotein I, prothrombin, protein C, protein S, and annexin V in patients with systemic lupus erythematosus and thrombotic and thrombocytopenic complications. *Clin. Chem.* 2001, 47:1008-1015.

46. Roubey RAS: Autoantibodies to phospholipid-binding plasma proteins: a new view of lupus anticoagulants and other „antiphospholipid” antibodies. *Blood* 1994, 84:2854-2867.
47. Chen Q, Stone PR, Woon ST, Ching LM, Hung S, McCowan LME, Chamley LW: Antiphospholipid antibodies bind to activated but not resting endothelial cells: is an independent triggering event required to induce antiphospholipid antibody-mediated disease? *J. Thromb. Res.* 2004,114:101-111.
48. Ferro D, Pittoni V, Quintarelli C, Basili S, Saliola M, Caroselli C, Valesini G, Violi F: Coexistence of anti-phospholipid antibodies and endothelial perturbation in systemic lupus erythematosus patients with ongoing prothrombotic state. *Circulation* 1997, 95:1425-1432.
49. Williams FM, Parmar K, Hughes GR, Hunt BJ: Systemic endothelial cell markers in primary antiphospholipid syndrome. *Thromb. Haemost.* 2000, 84:742-746.
50. Becker BF, Heindl B, Kupatt C, Zahler S: Endothelial function and hemostasis. *Z. Kardiol.* 2000, 89:160-167
51. Matsuura E, Kobayashi K, Hurley BL, Lopez LR: Atherogenic oxidized low-density lipoprotein/beta2-glycoprotein I (oxLDL/beta2GPI) complexes in patients with systemic lupus erythematosus and antiphospholipid syndrome. *Lupus* 2006,15:478-483

52. Farzaneh-Far A, Roman MJ, Lockshin MD, Devereux RB, Paget SA, Crow MK, Davis A, Sammaritano L, Levine DM, Salmon JE: Relationship of antiphospholipid antibodies to cardiovascular manifestations of systemic lupus erythematosus. *Arth. Rheum.* 2006, 54:3918-3925.
53. Chang ER, Pineau CA, Bernatsky S, Neville C, Clarke AE, Fortin PR: Risk for incident arterial or venous vascular events varies over the course of systemic lupus erythematosus. *J. Rheumatol.* 2006, 33:1780-1784.
54. Derksen R., Gmeling-Meijling F. and de Groot PhG.: Case Report Primary antiphospholipid syndrome evolving into systemic lupus erythematosus. *Lupus* 1996, 5:77-80.
55. Carbone J., Orera M., Rodriguez-Pérez C., Sánchez-Ramón S., Seoane E., Rodríguez M.J.J., Zabay J.M. and Fernández-Cruz E: Immunological abnormalities in primary APS evolving into SLE: 6 years follow-up in woman with repeated pregnancy loss. *Lupus* 1999, 8:274-278.
56. Mujic, F, Cuadrado M J, Lloyd M, Khamashta MA, Page G, Hughes GR: Primary antiphospholipid syndrome evolving into systemic lupus erythematosus. *J. Rheumatol.* 1995 22:1589-1598.
57. Sonkoly I, Szegedi Gy: Anti-DNS, szérum összkomplement és C3 komplement komponens szintek alakulása a systemás lupus erythematosusban szenvedő betegekben összefüggésben a betegség súlyosságával és klinikai aktivitásával. *Magyar Rheumatol.* 1986, 27: 85-91

58. Sonkoly I, Szolnoki E, Nagy J, Szegedi Gy: Időskori szisztémás lupus erythematosus. *Magyar Rheumatol.* 1990, 31:19-25.
59. Tan EM, Cohen AS, Fries JF, Masi AT, McShane DJ, Rothfield NF, Schaller JG, Talal N, Winchester RJ: The 1982 revised criteria for the classification of systemic lupus erythematosus. *Arth. Rheum.* 1982, 25:1271-1277.
60. Hochberg M: Updating the American College of Rheumatology revised criteria for the classification of systemic lupus erythematosus. *Arth. Rheum.* 1997, 40: 1725-1734.
61. Brandt JT, Barna LK, Triplett DA: Laboratory identification of lupus anticoagulants: results of the Second International Workshop for Identification of Lupus Anticoagulants. On behalf of Subcommittee on Lupus Anticoagulants/Antiphospholipid Antibodies of the ISTH. *Thromb. Haemost.* 1995, 74: 1597-1603.
62. Wong RC, Adelstein S, Gillis D, Favaloro EJ: Development of consensus guidelines for anticardiolipin and lupus anticoagulant testing. *Semin. Thromb. Hemost.* 2005, 31: 39-48.
63. Lakos G, Kiss E, Regéczy N, Tarján P, Soltész P, Zeher M, Bodolay E, Szakony S, Sipka S, Szegedi Gy: Isotype distribution and clinical relevance of anti-beta2-glycoprotein I (β 2-GPI) antibodies: importance of IgA isotype. *Clin. Exp. Immunol.* 1999, 117:574-579.

64. D’Cruz DP, Khamashta MA, Hughes GRV: Systemic lupus erythematosus, 2007 Lancet, 369:587-596.
65. Soltész P, Sonkoly I, Sipos A és mtsai.: Foszfolipid elleni antitestek előfordulása szisztémás lupus erythematosusban. Magy. Belorv. Arch. 1998, 42: 97-103.
66. Ducceschi V., Sarubbi B., Iacona A.: Primary antiphospholipid syndrome and cardiovascular disease. Eur.Heart. J.1995, 16: 441-445.
67. Hughes GHV: The antifospholipid syndrome: ten years on. Lancet 1993, 342: 341-344.
68. Cuadrado MJ, Mujic F, Munoz E, Khamashta MA, Hughes GR: Thrombocytopenia in the antiphospholipid syndrome. Ann. Rheum. Dis. 1997, 56: 194-196.
69. Stratta P, Canavese C, Ferrero S, Grill A, Piccoli G: Guidelines for Looking at the Antiphospholipid in Systemic Lupus Erythematosus. Nephron 1997, 76: 400-405.
70. Soltész P, Szekanecz Z, Végh J, Lakos G, Tóth L, Szakáll Sz, Veres K, Szegedi Gy: Antifoszfolipid katasztrófa szindróma daganatos betegekben. Orv. Hetilap 1999, 140: 2917-2920.
71. Asherson RA.: The catastrophic antiphospholipid syndrome. J. Rheumatol. 1992, 19: 508-512.

72. Asherson RA.: The catastrophic antyphospholipid (Asherson's) syndrome 2006 Autoimmun. Rew. 2006, 6:64-67.
73. Puurunen M, Vaarala O, Julkunen H, Aho K, Palosuo T: Antibodies to phospholipid-binding plasma proteins and occurrence of thrombosis in patients with systemis lupus erythematosus. Clin. Imm. Immunopathol. 1996, 80: 16-22.
74. Nelson-Piercy C: Prevention of thromboembolism in pregnancy. Scand. J. Rheumatol.1998, 27: 92-95.
75. Nojima J, Suehisa E, Akita N, Toku M, Fushimi R, Tada H, Kuratsune H, Machii T, Kitani T, Amino N: Risk of arterial thrombosis in patients with anticardiolipin antibodies and lupus anticoagulant. British J. Haematol. 1997, 96: 447-450.
76. Somers E, Magder LS, Petri M. Antiphospholipid antibodies and incidence of venous thrombosis in a cohort of patients with systemic lupus erythematosus. J. Rheumatol. 2002, 29: 2531-2536.
77. De Bandt M, Benali K, Guillevin L, Hachulla E, Job C, Fautrel B, Fournie G, Bonnet C, Fournie B, Le Goff P, Jorgensen C, Meyer O: Longitudinal determination of antiphospholipid antibodies lupus patients without previous manifestations of antiphospholipid syndrome. A prospective study. J. Rheumatol. 1999, 26: 91-96.
78. Mitret C, Cervera R, Reverter JC, Garcia-Carrasco M, Ramos M, Molla M, Font J, Ingelmo M: Antiphospholipid syndrome without antiphospholipid antibodies and that

time of the thrombotic event: transient „seronegative” antiphospholipid syndrome. *Clin. Exp. Rheumatol.* 1997, 15: 541-544.

79. Merrill JT: The antiphospholipid syndrome and atherosclerosis: clue to pathogenesis. *Curr. Rheumatol. Rep.* 2003, 5: 401-406.

80. Ducceschi V, Sarubbi B, Iacona A: Primary antiphospholipid syndrome and cardiovascular disease. *Eur. Heart. J.* 1995, 16: 441-445.

81. Nelson-Piercy C: Prevention of thromboembolism in pregnancy. *Scand. J. Rheumatol.* 1998, 27: 92-95.

82. Branch DW, Khamasta MA: Antiphospholipid syndrome: obstetric diagnosis, management, and controversies. *Obstet. Gynecol.* 2003, 101: 1333-1344.

83. Rosove MH, Brewer PM: Antiphospholipid thrombosis: clinical course after the first thrombotic event in 70 patients. *Ann. Intern. Med.* 1992; 117: 303-308.

84. Urfer C, Pichler WJ, Halbling A: Antiphospholipid antibodies syndrome: follow-up of patients with a high antiphospholipid antibody titer. *Schweiz. Med. Wochenschr.* 1996, 126: 2136-2140.

85. Meroni PL, Moia M, Derksen RH, Tincani A, McIntyre JA, Arnout JM, Koike T, Piette JC, Khamashta MA, Shoenfeld Y. Venous thromboembolism in the

antiphospholipid syndrome management guidelines for secondary prophylaxis. *Lupus* 2003, 12:504-507.

86. Brey RL, Chapman J, Leine SR, Ruiz-Irastorza G, Derksen RH, Khamashta MA, Koike T, Piette JC, Khamashta MA, Shoenfeld Y: Stroke and the antiphospholipid syndrome: consensus meet Taormina 2002. *Lupus* 2003, 12: 508-513.

87. Khamashta MA, Shoenfeld Y: Antiphospholipid syndrome: a consensus for treatment? *Lupus* 2003, 12: 495.

88. Lockshin MD, Erkan D: Treatment of antiphospholipid syndrome. *N. Engl. J. Med.* 2003, 349: 1177-1179.

89. Derksen RH, De Groot PG, Kappelle LJ: Low dose aspirin after ischemic stroke associated with antiphospholipid syndrome. *Neurology* 2003, 61: 111-114.

90. Tincani A, Branch W, Levy RA, Piette JC, Carp H, Rai RS, Khamashta MA, Shoenfeld Y: Treatment of pregnant patients with antiphospholipid syndrome. *Lupus* 2003, 12: 524-529.

91. Alargon-Segovia D, Boffa MC, Branch W, Cervera R, Gharavi A, Khamashta MA, Shoenfeld Y, Wilson W, Roubey R: Prophylaxis of the antiphospholipid syndrome: a consensus report. *Lupus* 2003, 12: 499-503.

92. Yasuda S, Koike T: New insights into the pathogenicity of antiphospholipid antibodies, *Nihon. Rinsho. Menek.i Gakkai. Kaishi.* 2006, 29:311-318.
93. Arbuckle MR, McClain MT, Rubertone MV, Scofield RH, Dennis GJ, James JA, Harley JB: Development of autoantibodies before the clinical onset of systemic lupus erythematosus. *N. Engl. J. Med.* 2003, 349:1526-1533.
94. Asherson RA, Shoenfeld Y. The significance of antibodies to DNA in the primary antiphospholipid syndrome. *Clin. Exp. Rheumatol.* 1994, 12:1-3.
95. McClain MT, Arbuckle MR, Heinlen LD, Dennis GJ, Roebuck J, Rubertone MV, Harley JB, James JA: The prevalence, onset, and clinical significance of antiphospholipid antibodies prior to diagnosis of systemic lupus erythematosus. *Arth. Rheum.* 2004, 50: 1226-1232.
96. Soltész P, Veres K, Lakos G, Kiss E, Muszbek L, Szegedi GY: Evaluation of clinical and laboratory features of antiphospholipid syndrome: a retrospective study of 637 patients. *Lupus* 2003, 12:302-307.
97. Gomez-Puerta JA, Martin H, Amigo MC, Aguirre MA, Camps MT, Cuadrado MJ, Hughes GR, Khamashta MA: Long-term follow-up in 128 patients with primary antiphospholipid syndrome: do they develop lupus? *Medicine (Baltimore)* 2005, 84: 225-230.

98. Fetoni V, Grisoli M, Salmaggi A, Carriero R, Girotti F: Clinical and neuroradiological aspects of Sneddon's syndrome and primary antiphospholipid antibody syndrome. A follow-up study. *Neurol. Sci.* 2000, 21:157-164.
99. Amengual O, Atsumi T, Koike T: Specificities, properties, and clinical significance of antiprothrombin antibodies. *Arth. Rheum.* 2005, 48:886-895.
100. Kaburaki J, Kuwana M, Yamamoto M, Kawai S: Clinical significance of anti-annexin V antibodies in patients with systemic lupus erythematosus. *Am. J. Hematol.* 1997, 54:209-213.
101. Matsuda J, Saitoh N, Gohchi K, Gotoh M, Tsukamoto M: Anti-annexin V antibody in systemic lupus erythematosus patients with lupus anticoagulant and/or anticardiolipin antibody. *Am. J. Hematol.* 1994, 47:56-58.
102. Nojima J, Kuratsune H, Suehisa E, Futsukaichi Y, Yamanishi H, Machii T: Association between the prevalence of antibodies to β 2-glycoprotein I, prothrombin, protein C, protein S, and annexin V in patients with systemic lupus erythematosus and thrombotic and thrombocytopenic complications. *Clin. Chem.* 2001, 47:1008-1015.
103. Buttgereit F, Grunewald T, Schuler-Maue W, Burmester GR, Hiepe F: Value of anticardiolipin antibodies for monitoring disease activity in systemic lupus erythematosus and other rheumatic diseases. *Clin. Rheumatol.* 1997, 16:562-569.

104. Out HJ, van Vliet M, de Groot P, Derksen H: Prospective study of fluctuations of lupus anticoagulant activity and anticardiolipin antibody titre in patients with systemic lupus erythematosus. *Ann. Rheum. Dis.* 1992, 51:353-357.
105. Nojima J, Kuratsune H, Suehisa E, Kitani T, Iwatani Y, Kanakura Y: Strong correlation between the prevalence of cerebral infarction and the presence of anti-cardiolipin/beta2-glycoprotein I and anti-phosphatidylserine/prothrombin antibodies-co-existence of these antibodies enhances ADP-induced platelet activation in vitro. *Thromb. Haemost.* 2004, 91:967-976.
106. Lopez LR, Dier KJ, Lopez D, Merrill JT, Fink CA: Anti-beta 2-glycoprotein I and antiphosphatidylserine antibodies are predictors of arterial thrombosis in patients with antiphospholipid syndrome. *Am. J. Clin. Pathol.* 2004, 121:142-149.
107. Sorice M, Pittoni V, Circella A, Misasi R, Conti F, Longo A: Anti-prothrombin, but not „pure” anti cardiolipin antibodies are associated with the clinical features of the antiphospholipid antibody syndrome. *Thromb. Haemost.* 2004, 80:713-715.
108. Galli M, Beretta G, Daldossi M, Bevers EM, Barbui T: Different anticoagulant and immunological properties of anti-prothrombin antibodies in patients with antiphospholipid antibodies. *Thromb. Haemost.* 1997, 77:486-491.
109. Pengo V, Biasiolo A, Brocco T, Tonetto S, Ruffatti A: Autoantibodies to phospholipid-binding plasma proteins in patients with thrombosis and phospholipid-reactive antibodies. *Thromb. Haemost.* 1996, 75:721-724.

110. Roubey RAS: Autoantibodies to phospholipid-binding plasma proteins: a new view of lupus anticoagulants and other „antiphospholipid” antibodies. *Blood* 2004, 84:2854-2867.
111. Lakos G, Kiss E, Regeczy N, Tarjan P, Soltesz P, Zeher M, Bodolay E, Szucs G, Szakony Sz, Sipka S, Szegedi GY: Antiprothrombin and antiannexin V antibodies imply risk of thrombosis in patients with systemic autoimmune diseases. *J. Rheumatol.* 2000, 27:924-929.
112. Coulam CB, Kaider BD, Kaider AS, Janowicz P, Roussev RG: Antiphospholipid antibodies associated with implantation failure after IVF/ET. *J. Assist. Reprod. Genet.* 1997, 14:603-608.

Az értekezés alapjául szolgáló in extenso megjelent vagy elfogadott közlemények

1. Tarr T, Múzes Gy, Pittlik E, Lakos G, Soltész P, Csépany T, Zeher M, Szegedi Gy, Kiss E: Primer antifoszfolipid szindróma: az SLE előfutára? Orv. Hetilap 146: 203-207, 2005.

2. Tarr T, Lakos G, Sotész P, Zeher M, Szegedi Gy, Kiss E: Szekunder antifoszfolipid szindrómával szövődött szisztémás lupus erythematosusos betegek követésével szerzett tapasztalataink. Magyar Belorv. Arch. 61:193-199. 2006.

3. Tarr T, Kiss E, Bótyik B, Tumpek J, Soltész P, Zeher M, Szegedi Gy, Lakos G: Ritkább foszfolipid/protein kofaktor elleni autoantitestek kimutatása szisztémás lupus erythematosusban. Magy. Immunol. 5:16-23, 2006.

4. Tarr T, Lakos G, Bhattoa HP, Shoenfeld Y, Szegedi G, Kiss E: Analysis of risk factors for the development of thrombotic complications in antiphospholipid antibody positive lupus patients. Lupus 16: 39-45, 2007.

If: 2,4

5. Tarr T, Lakos G, Bhattoa HP, Szegedi G, Shoenfeld Y, Kiss E: Primary antiphospholipid syndrome as the forerunner of systemic lupus erythematosus. Közlésre elfogadva Lupus 2007.

If: 2,4

6. Tarr T, Lakos G, Bhattoa HP, Muszbek L, Soltesz P, Shoenfeld Y, Szegedi G, Kiss E: Clinical thrombotic manifestations in SLE patients with and without antiphospholipid antibodies: a five-year follow-up. Közlésre elfogadva Clin. Rev. Allerg. Immunol. 2007

If: 1,97

Az értekezés alapjául szolgáló közlemények impakt faktora: If: 6,77

Az értekezéshez szorosan nem kapcsolódó in extenso megjelent vagy elfogadott közlemények

7. Kiss E, Aleksza M, **Tarr T**, Veres K, Soltész P, Zeher M, Szegedi Gy: Szisztémás lupus erythematosusos betegek plazmeferézisével szerzett klinikai tapasztalataink. AKI 6: 15-22, 2003.

8. Kiss E, Fazekas B, **Tarr T**, Muszbek L, Zeher M és Szegedi Gy: Lipid profil vizsgálata szisztémás lupus erythematosusos betegekben, különös tekintettel a lipoprotein (a) jelentőségére lupus nephritisben. Orv Hetil. 145: 217-222, 2004.

9. Szöllősi Z, **Tarr T**, Kiss E: Crohn disease versus systemic lupus erythematosus: an autopsy diagnosis of predominantly extraintestinal crohn disease. Inflamm. Bowel Dis.10:702-703, 2004.

If: 3,024

10. **Tarr T**, Zeher M, Szegedi Gy, Kiss E: Ciclosporin A kezeléssel szerzett tapasztalataink szisztémás lupus erythematosusban. Orv. Hetil. 146 (49): 2485-9, 2005.

11. Kiss E, Seres I, Kocsis Zs, **Tarr T**, Csipő I, Szegedi Gy, Paragh Gy.: Paraoxonáz és lipid profil vizsgálata szisztémás lupus erythematosus betegekben. Orv. Hetil. 146: 2395-2402, 2005.

12. **Tarr T**, Szekanecz É, Zeher M, Szegedi Gy, Kiss E: Tumorok előfordulása szisztémás lupus erythematosusos beteg körében. Orv. Hetilap 147: 2229-2233, 2006.

13. Kiss E, Soltesz P, Der H, Kocsis Z, **Tarr T**, Bhattoa HP, Shoenfeld Y, Szegedi G: Reduced flow-mediated vasodilation as a marker for cardiovascular complications in lupus patients. J Autoimmun 27: 211-217, 2006.

If: 2,49

14. Kiss E, **Tarr T**, Soltesz P, Szegedi Gy: Krízisállapotok szisztémás lupus erythematosusban. Orv. Hetilap, 147:2469-2473, 2007

15. Kiss E, Seres I, **Tarr T**, Kocsis Z, Szegedi G, Paragh G: Reduced paraoxonase 1 activity is a risk for atherosclerosis in patients with systemic lupus erythematosus. Közlésre elfogadva Ann. NY. Acad. Sci. 2007

If.:1,97

16. **Tarr T**, Gyorfy B, Szekanecz E, Bhattoa HP, Zeher M, Szegedi G, Kiss E: Occurrence of malignancies in Hungarian patients with systemic lupus erythematosus. Results from a single centre. Közlésre elfogadva Ann. NY. Acad. Sci. 2007

If: 1,97

17. Barath S, Aleksza M, **Tarr T**, Bhattoa HP, Sipka S, Szegedi G, Kiss E: Measurement of natural (CD4⁺CD25^{high}) and inducible (CD4⁺IL-10⁺) regulatory T-cells in patients

with systemic lupus erythematosus. Közlésre elfogadva Lupus 2007

If: 2,4

18. **Tarr T.**, Kiss E., Tóth L., Szűcs G., Illés Á.: Cutan vasculitis, mint bevezető paraneoplázia Hodgkin-lymphomában Közlésre elfogadva Haematológia és transzfúziológia 2007.

Közlésre beküldött in extensio közlemény

19. Simon Zs., **Tarr T.**, Rész Zs., Gergely L., Kiss E., Illés Á.: Successful Rituximab-CHOP Treatment of Systemic Lupus Erythematosus Associated with Diffuse Large B-Cell Non-Hodgkin Lymphoma. Közlésre beküldve Rheumatol. Int.

Az értekezéshez szorosan nem kapcsolódó közlemények

impakt faktora: **IF: 11,854**

Kumulatív impakt faktor: **IF: 18,624**

Tárgyszavak: szisztémás lupus erythematosus, antifosfolipid antitest, antifosfolipid szindróma, társulás, trombózis, profilaxis

Keywords: systemic lupus erythematosus, antiphospholipid antibodies, antiphospholipid syndrome, association, thrombosis, prevention

SZCIENTOMETRIA

- 1. In extenso megjelent vagy elfogadott közlemények száma (ebből elsőszerzős): 18
(10)**
- 2. Angol nyelvű: 8 (4)**
- 3. Magyar nyelvű: 10 (6)**
- 4. Összesített impakt faktor: 18, 624**

KÖSZÖNETNYILVÁNÍTÁS

Ezúton szeretném megköszönni mindazoknak, akik hozzájárultak a doktori értekezésem elkészítéséhez.

Először is köszönöm Dr. Kiss Emese egyetemi docens témavezetőm odaadó munkáját.

Már TDK-s hallgatóként is felkeltette és megalapozta a belgyógyászat, immunológia iránti érdeklődésemet és szeretetemet. Mind a mindennapi orvosi feladatok ellátásában mind a tudományos tevékenységem irányításában rengeteg segítséget nyújtott.

Hálával tartozom Prof. Dr. Szegedi Gyula Akadémikus Úrnak aki kezdettől fogva támogatott, hasznos tanácsokkal ellátott, közleményeimet javította, lektorálta.

Nem kevésbé vagyok hálás Dr. Zeher Margit Professzor Asszonynak klinikán igazgatójának, az Immunológiai Tanszék és a doktori iskola vezetőjének az évek során nyújtott támogatásáért.

Köszönöm cikkem tásszerzőinek a segítségüket.

Köszönöm szüleimnek, akik lehetővé tették, hogy tanulhassak és aggodalmuk ellenére orvos válhasson belőlem.

Végül köszönöm férjemnek a véghetetlen türelmet és kitartást melyet munkám megírása során tanúsított.