

**FOSZFOLIPID ELLENES ANTITESTEK AZ
ATHEROTHROMBOSIS EGYES KLINIKAI
MEGNYILVÁNULÁSAIBAN**

Egyetemi doktori (PhD) értekezés

Dr. Veres Katalin

**Debreceni Egyetem, Orvos- és Egészségtudományi Centrum
III. sz. Belgyógyászati Klinika**

2006

TARTALOMJEGYZÉK

Rövidítések:	3-4. oldal
Összefoglalás:	5-7. oldal
Summary:	8-10. oldal
Bevezetés, irodalmi áttekintés:	11-15. oldal
Célkitűzések:	16-17. oldal
Betegek és módszerek:	18-29. oldal
Eredmények:	30-47. oldal
Megbeszélés:	48-55. oldal
Új eredmények:	56-57. oldal
Köszönetnyilvánítás:	58. oldal
Irodalmi hivatkozások:	59-67. oldal

RÖVIDÍTÉSEK

ABS:	adult bovine serum
ADP:	adenozin-difoszfát
aKL:	antikardiolipin antitestek
AMI:	akut myocardialis infarctus
aPL:	antifoszfolipid antitestek
APS:	antifoszfolipid szindróma
APTI:	aktivált parciális thromboplastin idő
ARDS:	felnőttkori respirációs distress szindróma
β2GPI:	β2-glycoprotein I
BSA:	bovine serum albumin
CAPS:	Catastrophic Antiphospholipid Antibody Syndrome-Antifoszfolipid Katasztfőfa Szindróma
CD:	cluster of differentiation – differenciálódási antigének
CK(-MB):	kreatinin-kináz (myocardialis izoenzim)
CRP:	C-reaktív protein
CT:	computer tomographia
DE OEC:	Debreceni Egyetem Orvos-és Egészségtudományi Centrum
DM/PM:	Dermatomyositis/Polymyositis
DNS:	dezoxiribonukleinsav
EKG:	elektrokardiogram
ELISA:	enzyme-linked immunosorbent assay
ENA:	extrahálható nukleáris antigén
GOT:	glutamát-oxálacetát-transzamináz
GPT:	glutamát-piruvát-transzamináz
HELLP:	Hemolysis, Elevated Liver enzymes and Low Platelet count szindróma
HUS:	Hemolyticus Uraemiás Szindróma
Hgb:	hemoglobin
ICAM:	intercellularis adhéziós molekula
IgG, A, M:	immunglobulin G, A, M
IL-1, 6, 8:	interleukin-1, 6, 8
INR:	International Normalized Ratio
KL:	kardiolipin
LA:	lupus antikoaguláns
LDH:	laktát-dehidrogenáz
LDL:	alacsony sűrűségű lipoprotein
MCP-1:	monocytic chemoattractant protein 1
MCTD:	Mixed Connective Tissue Disease – Kevert kötőszöveti betegség
MRI:	mágneses magrezonancia vizsgálat
MVT:	mélyvéna thrombosis
NFκB:	nukleáris faktor kappa-B
NS:	nem szignifikáns
OPD:	O-phenylene-diamin
oxLDL:	oxidált alacsony sűrűségű lipoprotein
PAD:	perifériás artériás betegség
PBS:	phosphate buffered saline
PE:	pulmonalis embolia
PGI2:	prosztaglandin
PI:	prothrombin idő

PTCA:	percutan transluminalis coronaria angioplastica
R:	regressziós koeficiens
SD:	standard deviáció
SLE:	szisztémás lupus erythematosus
SSA:	sejtmag eredetű autoantigén – Sjögren-szindróma A antigén (Ro)
SSB:	sejtmag eredetű autoantigén – Sjögren-szindróma B antigén (La)
TF:	tissue factor – szöveti faktor
Thr:	thrombocyta
TIA:	transitoricus ischaemiás attack
TLR:	Toll-like receptor
tPA:	szöveti plazminogén aktivátor
TTP:	Thromboticus Thrombocytopeniás Purpura
UH:	ultrahang
VCAM:	vascularis sejt adhéziós molekula
VDRL:	Venereal Disease Research Laboratory

ÖSSZEFOGLALÁS

Az antifoszfolid szindróma egy heterogén autoantitest csoport (lupus antikoaguláns és kardiolipin ellenes antitestek) által mediált megbetegedés. Az antifoszfolid antitestek és a felületi membránok interakciója (thrombocyták, monocyták, endothel sejtek) érinti a véralvadási kaszkádot és ezáltal egy thrombophil állapot jön létre. Az antifoszfolid ellenanyagok a foszfolidok és a hozzájuk kötődő plazma proteinek által alkotott komplexhez kapcsolódnak, mely fehérjék közül a β 2-glycoprotein I szerepe kiemelkedő. Maga az antifoszfolid szindróma egy autoimmun megbetegedés, melyet különböző szervekben jelentkező artériás és vénás thromboticus események, a vetélések és koraszülések egy meghatározott csoportja jellemez antifoszfolid antitestek jelenlétében. Ez a betegség a leggyakoribb szerzett thrombophilia és a patológiás terhességek gyakori oka. Az APS klasszifikációja során primernek tekintjük a szindrómát, ha az foszfolid ellenes antitestek jelenlétével összefüggő thromboticus folyamatok háttérében egyéb megbetegedés nem igazolható. Szekunder APS-ről abban az esetben beszélünk, ha a tünetegyüttes háttérében valamilyen alapbetegség, gyógyszer-indukció igazolható. Az APS klinikai képe rendkívül változatos lehet, hiszen a thromboticus folyamatok minden szerv érrendszerét érinthetik. A folyamat jellemzőit a thrombosis által érintett ér, az ér mérete (artéria, véna, microvasculatura) és a thrombosis akut vagy krónikus volta határozza meg.

1986-1999 között a DE OEC III. sz. Belgyógyászati Klinikán 1519 beteg esetében igazolódott lupus antikoaguláns és/vagy kardiolipin ellenes antitest pozitívitas. A klinikai adatok áttekintésével 637 beteg bizonyult antifoszfolid szindrómásnak, 704 esetben antifoszfolid antitest pozitívitas találtunk klinikai tünet nélkül, vagy pedig az észlelt antitest pozitívitas egyszeri és/vagy alacsony titerű volt. Kezelt illetve gondozott betegeink körében a thromboticus manifesztációkat és a vetéléseket fogyelembe vevő rendszer alapján 218 primer antifoszfolid szindrómás beteg volt. Szekunder antifoszfolid szindróma 419 beteg esetében fordult elő, leggyakrabban SLE-s betegek esetén (288 beteg). Ezen betegek közül 138 primer antifoszfolid szindrómás beteg esetében volt lehetőségünk a rendelkezésre álló klinikai adatok alapján követéses vizsgálatot végezni. 5,18 év átlagos követési idő alatt a betegek 63,8 %-a (88 beteg) továbbra is primer antifoszfolid szindrómás maradt, míg 18,1 % (25 beteg) esetén olyan klinikai tünetek jelentkeztek, mely egyéb szisztémás autoimmun betegségre jellemzőek, valamint a fennmaradó 25 beteg (18,1 %) esetén olyan klinikai és laboratórium elváltozások léptek fel az eltelt évek alatt, melyek kimerítették valamelyik poliszisztémás autoimmun kórkép kritériumrendszerét. Adataink arra utalnak, hogy azon primer antifoszfolid szindrómás páciensek esetén várható a későbbiekben szekunder antifoszfolid szindrómába való átmenet, akiknél a kezdeti thromboticus esemény az artériás vagy cerebrovascularis rendszert érinti, illetve a szerológiai vizsgálatokkal IgG típusú aKL antitest pozitívitas

igazolódott a kezdeti időszakban. Ismételt thrombosisok 37 esetben léptek fel (26,8 %) a vizsgált beteganyagban a követéses periódus alatt.

Prospektív vizsgálatot végeztünk Intenzív osztályunkon kezelt 111 akut coronaria szindrómás beteg körében, akiknél a felvételnél levett vérmintákból történt foszfolipid ellenes antitest és lupus antikoaguláns meghatározás. 38 instabil anginás, 26 nem ST-elevatio akut myocardialis infarctusos és 47 ST-elevatio akut myocardialis infarctusos beteg vett részt a vizsgálatban. Felmérésre kerültek a résztvevő betegek körében az ismert cardiovascularis rizikó faktorok, az eredményeket 50 egészséges véradó szérumból elvégzett foszfolipid ellenes antitest meghatározásokkal vetettük össze. Lupus antikoagulánst a betegek körében nem sikerült igazolni. 6 betegnél (5,4 %) találtunk kardiolipin elleni antitesteket, ezzel szemben 16 betegben (14,4 %), összesen 19 esetben volt kimutatható a β 2-glycoprotein I ellenes antitest valamelyik izotípusa (3 esetben kettős pozitívitás volt jelen). Ez a 14,4 %-os β 2GPI elleni antitest gyakoriság az egészséges populációban észlelt 2 %-hoz képest erősen szignifikáns összefüggést jelent az ellenanyag jelenléte és az akut cardialis történés között ($p < 0,02$). Ezen thrombophil tényező detektálása a szekunder antithromboticus prevenció fontosságára hívja fel a figyelmet az akut coronaria szindrómás betegek esetében, hiszen a betegek anamnesisében gyakori a megelőző stroke, valamint az esetlegesen több szervet érintő artériás thromboticus folyamatok mellett ezeknél a betegeknél nagyobb a vénás thromboemboliás események kockázata.

Másik vizsgálatunk keretében β 2-glycoprotein I, oxidált-LDL elleni antitestek, valamint a C-reaktív protein párhuzamos meghatározására került sor 33 akut coronaria szindrómás illetve 62 stabil coronaria beteg esetében. A β 2GPI ellenes antitestek az akut coronaria szindrómában mutatnak jelentős emelkedést a stabil coronaria betegcsoporthoz képest ($p < 0,04$). Ezzel szemben az oxLDL ellenes antitestek szintje szignifikánsan magasabb ugyan akut és stabil coronaria betegekben egyaránt a kontroll csoporthoz képest ($p = 0,0002$ illetve $p = 0,0016$), de ezen antitestek szintje nem különbözik lényegesen az akut és a stabil coronaria betegekben. A CRP-szint azonban szignifikánsan magasabb az akut coronaria szindrómás betegekben ($p = 0,0027$), szemben a stabil coronaria betegcsoporttal. Ezek alapján felvethető, hogy az anti-oxLDL antitestek jelenléte magával a coronaria atherothromboticus megbetegedéssel függ össze. A β 2GPI ellenes antitestek jelenléte és az emelkedett CRP-szint ezen túlmutat, eredményeink alapján az atherosclerosisos alapbetegség atherothromboticus klinikai megnyilvánulásával mutatnak összefüggést. További releváns adat, hogy az a β 2GPI antitestek jelenléte megnövekedett mortalitással hozható összefüggésbe.

139 alsó végtagi perifériás obliteratív érbetegnél történtek foszfolipid ellenes antitest kimutatások a hagyományos cardiovascularis rizikófaktorok felmérése mellett. Lupus antikoaguláns 1 betegben, kardiolipin ellenes antitestek 30 betegben, anti- β 2-glycoprotein I antitest 41 beteg esetében volt kimutatható. Az érbetegség multilokularitása szempontjából összefüggést lehet kimutatni a KL és a

β 2GPI ellenes antitestek jelenléte és a perifériás érbetegség mellett jelenlévő cerebrovascularis atheroscleroticus manifesztáció között. A β 2GPI elleni antitest pozitív csoportban azonban a hypertonia betegség és a dohányzás szignifikánsan magasabb volt, ezért ezen antitest jelenlétét, mint önálló rizikótényezőt nem definiálhatjuk. A β 2GPI ellenes antitest pozitív csoporttal szemben a KL ellenes antitest csoportban nem volt magasabb a dohányosok és hypertóniás betegek aránya, így ebben a csoportban a KL elleni antitest pozitivitást független rizikótényezőként adhatjuk meg a perifériás érbetegséghez társuló cerebrovascularis atherothrombosis megjelenésében. Adatainkat lényegesnek tartjuk a perifériás érbetegek hosszú távú antithromboticus kezelése szempontjából. Ezek a betegek potenciális jelöltek arra, hogy a vénás oldalon is jelentkezik thromboticus esemény, melynek kivédésére az artériás thromboticus események prevenciójára használt thrombocyta funkciógátló kezelés önmagában nem elegendő, így erőteljes antikoaguláns kezelés válhat indokolttá.

Egy fiatal primer antifoszfolipid szindrómás nőbeteg terhessége kapcsán egy ritka társulást ismertettünk, ahol az antifoszfolipid szindróma mellett HELLP szindróma (*Hemolysis, Elevated Liver enzymes and Low Platelet count*) is fellépett a második terhesség alatt. A beteg klinikánk Intenzív osztályán állt kezelés alatt és az Antifoszfolipid Katasztrófa Szindróma terápiás protokollját alkalmaztuk gyógykezelése során, mely hatására gyógyultan távozott klinikánkról. Tudomásunk szerint ez az első magyar közlés e ritka társulásról.

SUMMARY

Antiphospholipid syndrome (APS) is mediated by a heterogeneous group of antibodies (lupus anticoagulant and antibodies to cardiolipin). The interaction of antiphospholipid antibodies and surface membranes (platelets, monocytes, endothelial cells) has an effect on the clotting cascade and it generates a thrombotic status. Antiphospholipid antibodies bind to complexes of phospholipids and plasma proteins, such as β 2-glycoprotein I. APS is an autoimmune disease characterized by arterial and venous thromboses at various anatomic sites, leading to fetal losses and premature delivery in the presence of antibodies to phospholipids. APS is the most frequent acquired thrombophilia and frequent cause of obstetric complications. In primary antiphospholipid syndrome, there is no detectable underlying disease, while secondary antiphospholipid syndrome is usually associated with other clinical syndromes including systemic autoimmune diseases, infections, malignancies or various provoking factors such as medications can be identified. Clinical features of APS are highly diverse because thromboembolism can affect almost every organ. Characteristics of thrombotic processes depend on the type and size of the vessels (arteries, veins, microcirculation) and the time-course of the disease.

We detected the presence of lupus anticoagulant and/or antibodies to cardiolipin in 1519 patients at the 3rd Department of Medicine, Institute for Internal Medicine, Medical and Health Science Center, University of Debrecen between 1986-1999. 637 patients had antiphospholipid syndrome, while 704 patients had no clinical sign of antiphospholipid syndrome. Antibodies were detected only once or the titer of antiphospholipid antibodies was low. 218 patients had primary and 419 patients had secondary APS, especially associated with systemic lupus erythematosus patients (288 patients). We had the opportunity to follow-up 138 primary APS patients. 63.8 % (88 patients) remained primary antiphospholipid syndrome after a mean 5.18 years of follow-up. In 18.1% (25 patients) of the patients, primary antiphospholipid syndrome associated with various features of other connective tissue diseases. However, in 18.1% (25 patients) of the patients, definitive systemic autoimmune disease developed during the mean of 9.75 years of the follow-up. Our findings support the idea that we can expect the development of secondary APS in patients with arterial or cerebrovascular thrombosis as the first thrombotic event or in whom serological tests show the presence of IgG type antibodies to cardiolipin in the beginning. Recurrent thrombotic events were registered in 26.8 % of the patients (37 events).

We investigated the presence of antiphospholipid antibodies and lupus anticoagulant in 111 acute coronary syndrome patients treated at our Intensive Care Unit. The patients' diagnoses were: 38 unstable angina, 26 acute myocardial infarction without ST-segment elevation and 47 acute myocardial infarction with ST-segment elevation. We surveyed classical cardiovascular risk factors, 50 healthy blood donors served as controls. In the patients no lupus anticoagulant was present. 6 patients (5.4 %) had antibodies to

cardiolipin, 16 patients (14.4 %) had antibodies to β 2-glycoprotein I (any isotype), overall 19 cases (both antibodies were found in 3 cases). The frequency of antibodies to β 2-glycoprotein I was significantly higher (14.4 %) in patients with acute coronary syndrome than in healthy individuals (2 %) ($p < 0.02$). Detection of this thrombogenic factor emphasizes the importance of secondary antithrombotic prevention in acute coronary syndrome because previous ischaemic stroke was significantly more frequent in these patients' medical history, furthermore the risk of venous thromboembolism is higher in these patients.

In another study, we measured the level of antibodies to oxidized LDL and β 2-glycoprotein I and C-reactive protein in the serum of 33 patients suffering from acute coronary syndrome and of 62 patients with stable coronary artery disease. The level of antibodies to β 2-glycoprotein I was also higher in the acute coronary syndrome group ($p < 0.04$). The level of antibodies to oxidized LDL was significantly higher in both groups of patients with acute coronary syndrome and stable coronary artery disease ($p = 0.0002$ and $p = 0.0016$), but there was no significant difference between the levels of these two groups. In contrast, C-reactive protein level in patients with acute coronary syndrome was significantly higher than in those with stable coronary artery disease ($p = 0.0027$). Our findings support the idea that the presence of antibodies to oxidized LDL correlates with coronary artery disease, while C-reactive protein and anti- β 2-glycoprotein I antibodies are related to the acute clinical manifestations of atherothrombosis. The presence of antibodies to β 2GPI correlates with higher mortality rate.

Besides the conventional cardiovascular risk factors we determined the prevalence of antiphospholipid antibodies in 139 patients with peripheral artery disease of the lower extremity. One patient was positive for lupus anticoagulant, while 30 patients had anticardiolipin antibodies and antibodies against β 2-glycoprotein I could be detected in 41 cases. Occurrence of previous cerebrovascular ischemic disease could be detected significantly more frequently when antibodies against cardiolipin and β 2-glycoprotein I were present. Interestingly, anti- β 2-glycoprotein I antibodies could be detected significantly more often in smokers and patients with hypertension, so the presence of this antibody can not be defined as an independent risk factor. Contrary to that antibodies to cardiolipin were not more frequent in smokers and patient with hypertension, so the presence of anticardiolipin antibodies can be defined as an independent risk factor in the presence of cerebrovascular ischemic disease in this group. Our data suggest that the presence of antiphospholipid antibodies in patients with peripheral artery disease is of great importance, in order to choose the effective antithrombotic therapy, because these patients have high risk to develop venous thrombosis.

Finally, we report the case of a pregnant woman with antiphospholipid syndrome associated with HELLP syndrome (*Hemolysis, Elevated Liver enzymes and Low Platelet count*) during her second pregnancy. She was treated in our Intensive Care Unit and we used the treatment protocol for

Catastrophic Antiphospholipid Syndrome. She responded to the therapy well and eventually recovered completely. To our knowledge, this is the first Hungarian report about this rare and curious association and its successful treatment.

BEVEZETÉS, IRODALMI ÁTTEKINTÉS

Az antifoszfolid szindróma (APS) egy heterogén autoantitest csoport [lupus antikoaguláns (LA) és kardiolipin ellenes antitestek (aKL)] által mediált autoimmun megbetegedés. Az antifoszfolid antitestek (aPL) és a felületi membránok interakciója (thrombocyták, monocyták, endothel sejtek) érinti a véralvadási kaszkádot és ezáltal egy thrombophil állapot jön létre [1, 2]. Az aPL ellenanyagok a foszfolidok és a hozzájuk kötődő plazma proteinek által alkotott komplexhez kapcsolódnak, mely fehérjék közül a β 2-glycoprotein I (β 2GPI) szerepe kiemelkedő [3, 4]. Ezen fehérjéhez direkt kötődő ellenanyagokat is kimutattak, melyeknek az APS-ben patogenetikai szerepe van [5, 6]. A β 2GPI egy 50 kDa molekulatömegű protein kofaktor, melynek fiziológiásan antikoaguláns hatása van, a véralvadás kontakt fázisát, a thrombocyták prothrombinase aktivitását és az ADP-indukálta thrombocytá aggregációt is gátolja. Nem tisztázott, hogy a molekulán konstitutív epitópok vannak, vagy új epitópok expresszálódnak az anionos struktúrákhoz való kötődéskor [7]. A foszfolidokhoz kapcsolódó leggyakoribb kofaktor molekula a β 2GPI mellett a prothrombin, az annexin és a foszfatidilszerin.

β 2GPI expressziót tudtak kimutatni mind az endothel, mind a throphoblast sejteken, mely szövetek az APS klinikai manifesztációiban egyértelműen érintettek [2, 8, 9]. Újabb adatok szerint az autoantitestek által létrehozott endothel aktiváció a Toll-like receptorokon keresztül valósul meg, hasonlóan a lipopoliszacharidok által indukált aktivációhoz [10, 11]. A Toll-like receptorok (TLR) transzmembrán proteinek, melyek kulcsszerepet játszanak az innate immunitásban, többségük mikrobiális termékeket, mint pl. a lipopoliszacharidokat, peptidoglycanokat és bakteriális DNS-t ismernek fel. A TLR4 típusú receptorok megtalálhatóak az endothel sejteken, monocytákon, neutrophil és dendritikus sejteken [12, 13]. A TLR természetes ligandját jelentő mikrobiális patogének és a β 2GPI között fennálló molekuláris mimikri alapján jöhet létre interakció a TLR és a β 2GPI között és az a β 2GPI antitestek ezáltal triggerelik a gyulladási kaszkádot [14]. Az aPL antitestek hatására az endothel sejtek prokoaguláns és proinflammatorikus fenotípusúvá válnak, adhézións molekulákat expresszálnak (intercellularis adhézións molekula – ICAM, vascularis sejt adhézións molekula – VCAM, E-selectin), változik a prostaglandin metabolizmus, proinflammatorikus cytokineket és chemokineket termelnek (IL-1, IL-6, IL-8, MCP-1). Az aPL antitestek hatására megváltozik a szöveti faktor (TF) expresszója is, befolyásolják az eicosanoidok metabolizmusát, a protein C/S aktivációt, az annexin V kötődést, a pre-pro-endothelin 1 szintézist, csakúgy mint az apoptosist [15]. A tanulmányok alapján úgy tűnik, hogy ezek a hatások mind a β 2GPI aktivitáshoz kötöttek és a transcriptio faktor NF- κ B aktiváción keresztül valósulnak meg [16]. Ezen tényezők hatására hypercoagulatio és proinflammatoricus állapot jön létre [17], valamint az atheroscleroticus plaque-ban kimutatható β 2GPI, mint autoantigén részt vesz a plaque-

ban lejártszódo immuno-inflammatorikus folyamatokban, melyeken keresztül patológiai szerepe van az atherosclerosis kialakulásában.

Az atheroscleroticus plaque másik kitüntetett autoantigénje az oxidált alacsony denzitású lipoprotein (oxLDL). Az oxLDL immunogénebb, mint a natív LDL és heterogén oxLDL ellenes antitestek képződését indukálja [18], a plaque-ban oxLDL-re specifikus T-sejteket sikerült kimutatni [19]. Már korábban is felmerült, hogy kapcsolat van a β 2GPI és az oxLDL által mediált, és az ellenük irányuló autoantitestes mechanizmusok között. Nevezetesen az oxLDL elősegíti a β 2GPI molekula konformációs változását, ezáltal segíti az aPL antitestek kötődését [20]. Igazolódott az is, hogy a β 2GPI hatással van a makrofágok oxLDL felvételére [21]. A közelmúltban ismertté vált, hogy az oxLDL és a β 2GPI komplexet alkotva helyezkednek el az atherosclerosisos plaque-ban az immunoreaktív lymphocyták közelében. Az oxLDL/ β 2GPI komplex antifoszfolipid szindrómás betegek keringésében is kimutatható, valamint állatkísérletes adatokban igazolódott, hogy az oxLDL/ β 2GPI autoantigén komplex ellen irányuló IgG típusú autoantitestes mechanizmus erős összefüggést mutat az artériás thromboticus folyamatokkal. Az oxLDL/ β 2GPI komplex internalizációja a makrofágok által történik IgG típusú a β 2GPI antitest által mediált fagocitózis révén [22].

A cardiovascularis betegségek független rizikó faktora az emelkedett C-reaktív protein szint (CRP). A CRP nemcsak biomarker, hanem az atherosclerosis patogenezisében aktív mediátorként is résztvesz: aktiválja az artériák endotheliumját, szerepet játszik a makrofágok plaque-ba történő vándorlásában és a habossejt képződésben [23]. Az emelkedett CRP-szint prognosztikai jelentőséggel is bír [24]. Irodalmi adatok alapján instabil anginás és akut myocardialis infarctusban szenvedő betegekben a CRP-szintek magasabbak, mint stabil anginás betegek esetében [25], a magasabb CRP-szintek a myocardialis infarctus rosszabb prognózisát jelentik [26].

A foszfolipid ellenes antitestek egészséges populációban is kimutathatóak. Fiatal korosztályban 1-5 % a prevalencia, míg idősebb korosztályban, elsősorban krónikus betegségben szenvedő betegek esetén a prevalencia magasabb. Számos patológiás esetben, leggyakrabban autoimmun betegségekben mutathatóak ki ezek az antitestek [27]. Megjelenhetnek daganatos, lymphoproliferatív betegségekben, infekciókhoz társultan, valamint egyes gyógyszerek szedése is kiválthatja képződésüket.

A foszfolipid struktúrák elleni antitestek jelenléte az egyik legfontosabb szerzett thrombophil tényező. A vénás thromboemboliás folyamatok mellett szerepet játszanak az artériás thromboticus folyamatok kialakulásában is. Ezen antitestek thromboticus hatásmechanizmusai többféle. Komplex módon gátolni képesek az endothel antithromboticus funkcióit. Az antithrombin III, protein S és protein C gátlás, a thromboxan/prostacyclin balance thromboticus irányba történő eltolása, a csökkent fibrinolyticus aktivitás emelhető ki, de nem elhanyagolható a szöveti faktor gátló proteinjének

inaktiválása sem. Fokozzák a thrombocyták aggregációját és aktivációját is. Terhességben a placentaris erek vasoconstrictioját, thrombosisát okozhatják, gátolják a throphoblast invázióját és az implantációt [28, 29, 30].

Maga az APS egy autoimmun megbetegedés, melyet különböző szervekben jelentkező artériás és vénás thromboticus események, a vetélések és koraszülések egy meghatározott csoportja jellemez aPL antitestek jelenlétében. Ez a betegség a leggyakoribb szerzett thrombophilia és a patológiás terhességek gyakori oka [31-38].

Az APS klasszifikációja során primernek tekintjük a szindrómát, ha az aPL antitestek jelenlétével összefüggő thromboticus folyamatok háttérében egyéb megbetegedés nem igazolható [39]. Szekunder APS-ről abban az esetben beszélünk, ha a tünetegyüttes háttérében valamilyen alapbetegség, gyógyszer-indukció igazolható [40].

Az APS klinikai képe rendkívül változatos lehet, hiszen a thromboticus folyamatok minden szerv érrendszerét érinthetik (1. táblázat)[27]. A folyamat jellemzőit a thrombosis által érintett ér, az ér mérete (artéria, véna, microvasculatura) és a thrombosis akut vagy krónikus volta határozza meg.

1. táblázat: Az antifoszfolipid szindróma klinikai megnyilvánulásai

I. Vénás thrombosisok: mélyvéna thrombosisok (elsősorban alsó végtagi), mesenterialis, renalis, hepaticus, portalis, lienalis, cava, adrenalisan thrombosisok

II. Artériás thrombosisok: aorta, axillaris, subclavia, carotis, ileofemoralis, poplitealis, mesenterialis, hepaticus, splenicus, pancreaticus artéria thrombosisok

III. Szülészeti szövődmények: visszatérő vetélések, intrauterin retardáció, HELLP szindróma, uteroplacentaris elégtelenség, preeclampsia

IV. Cardialis eltérések: angina, myocardialis infarctus, billentyű abnormalitások, vegetatiók, intracardialis thrombus, Libman-Sacks endocarditis, atherosclerosis, perifériás embolisatio

V. Pulmonalis eltérések: pulmonalis embolia, pulmonalis hypertensio, pulmonalis artéria thrombosis, alveolaris vérzés

VI. Gastrointestinalis eltérések: Budd-Chiari szindróma, hepaticus, splenicus, intestinalis infarctusok, oesophagus perforatio, ischaemiás colitis, pancreatitis, ascites

VII. Endocrin, reprodukív szervek eltérései: adrenalisan infarctus, mellékvese elégtelenség, testicularis, prostata infarctusok, hypophysis necrosis és elégtelenség

VIII. Neurológiai eltérések: stroke, TIA, cerebralis véna thrombosis, multiinfarct dementia, chorea, görcsök, myelitis transversa, migraine, encephalopathia, pseudotumor cerebri, pseudo-sclerosis multiplex, mononeuritis

IX. Szemészeti eltérések: retina artéria illetve véna thrombosis, amaurosis fugax

X. Hematológiai eltérések: thrombocytopenia, hemolyticus anaemia, hemolyticus uraemiás szindróma/thromboticus thrombocytopeniás purpura

XI. Bőr eltérései: felületes thrombophlebitis, livedo reticularis, fekélyek, „blue toe” szindróma, acrocyanosis

XII. Vese eltérései: vesevéna vagy artéria thrombosis, veseinfarctus, hypertensio, akut vagy krónikus veseelégtelenség, proteinuria, hematuria, nephrosis szindróma

XIII. Egyéb eltérések: ischaemiás csontnecrosis

XIV. Thromboticus microangiopathiák: myocardialis infarctus, myocardialis microthrombusok, myocarditis, valvularis abnormitások, livedo reticularis, felületes gangraena, purpura, ecchymosis, subcutan csomók, intestinalis, hepaticus, pancreaticus, splenicus infarctusok vagy gangraena, disszeminált intravasculáris coagulatio - antifoszfolipid katasztrófa szindróma, retinitis, respirációs distress szindróma, dialysist igénylő akut veseelégtelenség, hypertensio

A lehetséges thromboticus történések felosztása a mindennapi gyakorlatban Bick és Baker 1999-es javaslata alapján a legcélszerűbb, amely 6 csoportot különböztet meg a thrombosisok lokalizációja alapján [41]. A részletes csoportosítás a Betegek és Módszerek fejezetben kerül ismertetésre.

Az Antifoszfolipid Katasztrófa Szindróma (CAPS) az antifoszfolipid szindróma egy életveszélyes variánsa, melyet legalább 3 különböző szerv egyidejű, vagy heteken belül zajló érintettsége jellemez. Hisztopatológiai vizsgálattal az érintett szervek akut thromboticus microangiopathiáját lehet igazolni, a nagyobb ereket érintő thrombosisok lényegesen ritkábban lépnek fel. A leggyakrabban érintett szerv a vese (78 %), ezt követi a tüdő, a központi idegrendszer, a szív és a bőr érintettsége. A halálozási arányozás kezelés mellett is 50 % körüli, a halál leggyakrabban sokszervi elégtelenség miatt következik be. A halálozás az életkorral és az érintett szervek számával növekszik. A kórkép kiváltásában szerepet játszó kiváltó tényező lehet fogamzásgátló szedése, műtéti beavatkozás, valamilyen fertőzés [42].

Az antifoszfolipid szindróma súlyos, életveszélyes klinikai megnyilvánulása lehet az említett katasztrófális antifoszfolipid szindróma, de hasonlóan kritikus állapotot teremthet a masszív pulmonális embolia, a myocardialis infarctus, a stroke, a kritikus végtag ischaemia, valamint a TTP/HUS, DIC, ARDS és a HELLP szindróma is.

Az APS jelenleg elfogadott diagnózisa Wilson és munkatársai által 1999-ben közzé tett thromboticus klinikai kritériumokon és aPL antitestek kimutatására irányuló laboratóriumi kritériumokon alapul [43]. A thromboticus folyamat lehet bármely szerv artériáinak, vénáinak ill. kisereinek egy vagy több alkalommal bekövetkezett, egzakt módon igazolt thromboticus folyamata. Laboratóriumi kritériumok: 1. IgG és/vagy IgM típusú antikardiolipin antitestek jelenléte a vérben, közepes vagy

magas titerben, két vagy több alkalommal, legalább 6 hét különbséggel meghatározva. Az antikardiolipin antitestek kimutatására β 2-glycoprotein I-dependens standardizált ELISA módszert kell alkalmazni. 2. Lupus antikoaguláns jelenléte a plazmában, két vagy több alkalommal, legalább 6 hét különbséggel, a kimutatást a Nemzetközi Thrombosis és Haemostasis Társaság ajánlása alapján végezve.

CÉLKITŰZÉSEK

A disszertációban célul tűztük ki, hogy 1986-1999 közötti időszakban felismerésre került és gondozásba vett 138 primer antifoszfolipid szindrómás beteg retrospektív követéses vizsgálatát elvégezzük. Ezt követően 2000-től prospektív klinikai vizsgálatokat indítottunk akut coronaria szindróma, stabil coronaria betegség és perifériás obliteratív érbetegség esetén az atherothrombosis klinikai megnyilvánulásaiban kutatva a foszfolipid ellenes antitesteket. Az említett periódusban több, az antifoszfolipid szindrómával összefüggő, életveszélyben lévő beteg gyógykezelésében vehettem részt, melyek közül egy nőbeteg esetén mutatom be, akinél primer antifoszfolipid szindróma és HELLP szindróma társulása okozott egy súlyos klinikai állapotot.

1. A DE OEC III. sz. Belgyógyászati Klinikán 1986-1999 között vizsgált és gondozott betegek körében 1519 betegnél kerültek detektálásra antifoszfolipid antitestek. Korábbi munkánk során ezen belül meghatároztuk az antifoszfolipid szindrómás betegek számát és felmértük a primer és szekunder antifoszfolipid szindrómás betegek arányát. A disszertációban 138 primer antifoszfolipid szindrómás beteg retrospektív, követéses vizsgálatát tűztük ki célul a rendelkezésünkre álló számítógépes adatbázis segítségével, melyen belül vizsgáltuk poliszisztémás autoimmun betegségek megjelenésének valószínűségét. A primer antifoszfolipid szindrómás betegeket osztályoztuk a diagnózis felállításakor észlelt thromboticus manifesztációk alapján. Felvetettük kérdésként, hogy a primer antifoszfolipid szindróma diagnózisának felállításakor észlelt antifoszfolipid antitest típusa összefüggésbe hozható-e azzal, hogy a beteg primer antifoszfolipid szindrómás maradt-e vagy betegsége szekunder formába ment át. Meghatároztuk az ismételt thromboticus epizódok gyakoriságát és az érintett érlokalizációt, az aktuális antithromboticus terápia tükrében.

2. Prospektív vizsgálatot indítottunk abból a célból, hogy meghatározzuk a lupus antikoaguláns, a kardiolipin és a β 2-glycoprotein I ellenes antitestek előfordulásának gyakoriságát akut coronaria szindrómában. A vizsgálat a DE OEC III. sz. Belgyógyászati Klinika Intenzív osztályára kerülő 111 akut coronaria szindrómás beteg bevonásával történt. Részletes anamnézis felvétel, valamint klinikai és laboratóriumi vizsgálatok alapján felmértük az akut coronaria szindróma rizikófaktorainak (dyslipidaemia, hypercholesterinaemia, obesitas, dohányzás, hypertonia, diabetes mellitus) jelenlétét és az előzetes cardialis, cerebralis és thromboticus történések gyakoriságát. Választ kerestünk arra, hogy a foszfolipid ellenes antitestek milyen arányban fordulnak elő ebben a betegcsoportban, milyen az antitestek megoszlása és milyen összefüggés van az egyéb jól ismert cardiovascularis rizikótényezőkkel és a klinikai képpel.

3. Tekintettel a β 2-glycoprotein I és az oxidált LDL autoantigének, valamint az ellenük irányuló autoantitestek mechanizmusok kapcsolatára, indokoltnak tűnt, hogy megvizsgáljuk az anti-oxLDL antitestek előfordulási gyakoriságát is akut coronaria szindrómában és stabil coronaria betegségben. Ezen vizsgálati protokollban párhuzamosan a C-reaktív protein szintjének vizsgálatát is elvégeztük és korrelációt kerestünk ezen paraméterek között.

4. 139 alsó végtagi obliteratív artériás érbeteg esetében meghatároztuk a lupus antikoaguláns, kardiolipin és β 2-glycoprotein I ellenes antitestek gyakoriságát. Felmértük a hagyományos cardiovascularis rizikófaktorokat (dohányzás, hypercholesterinaemia, hypertriglyceridaemia, emelkedett LDL-cholesterin, hypertonia betegség, diabetes mellitus), emellett meghatároztuk a perifériás verőér betegek cardialis és cerebrovascularis atherothromboticus érintettségét abból a célból, hogy összefüggést keressünk a foszfolipid ellenes antitestek jelenléte és az említett klinikai manifesztációk között. Választ kerestünk arra, hogy ezen autoantitestek jelenléte mennyiben tekinthető önálló rizikótényezőnek az adott vascularis társulások vonatkozásában.

5. Egy 26 éves nőbeteg kapcsán primer antifoszfolipid szindróma és HELLP szindróma társulását ismertetem, akit klinikánk Intenzív osztályán kezeltünk. Az antifoszfolipid szindróma előzetesen már jelen volt a beteg anamnézisének áttekintése alapján (spontán vetélés, konzekvensen jelenlévő biológiailag fals pozitív VDRL-reakció), a HELLP szindróma e mellett jött létre a második terhesség alatt. A preeclampsia szakában két újabb antifoszfolipid antitest szimptóma jelent meg, a bal alsó végtagi mélyvéna thrombosis és az ischaemiás opticus laesio. További, az antifoszfolipid antitestek patológiai szerepére utaló tény a szövettan által detektált placentaris infarctusok jelenléte. Laboratóriumi vizsgálataink kardiolipin és β 2-glycoprotein I ellenes ellenanyagok egyidejű jelenlétét igazolták az antifoszfolipid szindróma patológiai hátterében. Bemutatom a beteg részletes kórtörténetét, vizsgálati eredményeit, az alkalmazott kombinált terápiát, mely hatására a nőbeteg gyógyultan távozott klinikánkról.

BETEGEK ÉS MÓDSZEREK

Az antifoszfolid szindróma klasszifikációja

I. Primer antifoszfolid szindróma: az antifoszfolid antitestek jelenlétével összefüggő thromboticus folyamatok hátterében egyéb megbetegedés nem igazolható [39].

II. Szekunder antifoszfolid szindróma: a tünetegyüttes hátterében alapbetegség igazolható: pl. szisztémás autoimmun megbetegedés (leggyakrabban SLE), malignus alapbetegség, infekció, valamint gyógyszer-indukció.

Az antifoszfolid szindróma kritériumrendszere

Klinikai kritériumok

1. Thrombosisok

Bármely szerv artériáinak, vénáinak ill. kisereinek egy vagy több alkalommal bekövetkezett thromboticus folyamata. A thrombosis képződő eljárással vagy Doppler vizsgálattal vagy hisztopatológiai vizsgálattal kell igazolni, kivétel a felszínes vénák thrombosisa. A hisztopatológiai diagnózis esetén igazolni kell a thrombosis 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 mondhatjuk ki.

B. Morfológiailag normális magzat esetén koraszülés a 34. terhességi héten, vagy azon belül, súlyos preeclampsia vagy eclampsia miatt, vagy súlyos placenta elégtelenség kapcsán.

C. Három vagy több, mással nem magyarázható, egymást követő spontán abortus a 10. terhességi hét előtt, az anyai anatómiai és hormonális rendellenességek illetve az anyai és apai kromoszómális rendellenességek kizárása esetén.

Laboratóriumi kritériumok

1. IgG és/vagy IgM típusú antikardiolipin antitestek jelenléte a vérben, közepes vagy magas titerben, két vagy több alkalommal, legalább 6 hét különbséggel meghatározva, a β 2-glycoprotein I-dependens antikardiolipin antitestek kimutatására standardizált ELISA-val mérve. Klinikánk Regionális Immunológiai Laboratóriumában a meghatározás a következőképpen történt:

A meghatározás során használt reagensek:

Cardiolipin, from bovine heart (SIGMA-ALDRICH Co., St. Louis, MO)

Marha szérum (Agrobio Gmk., Budapest)
Rabbit Anti-Human IgG/HRP (DAKO AS, GLOSTRUP, Denmark)
Rabbit Anti-Human IgM/HRP (DAKO AS, GLOSTRUP, Denmark)
O-phenylene-diamin (ODP) (Reanal Finomvegyszergyár, Budapest)
Citrát-foszfát puffer
30 %-os hidrogén-peroxid (H₂O₂)
4N kénsav
Mosópuffer: PBS (pH: 7,4)
Blokoló és mintahígító puffer: 10% marhaszérum PBS-ben
Anti-kardiolipin IgG standard
Anti-kardiolipin IgM standard (The Binding Site, Birmingham, England)
Pozitív kontroll szérum
Negatív kontroll szérum

A meghatározás kivitelezése:

A vizsgálathoz 96 lyukú ELISA plate-t használtunk (Spektrum-3D Kft, Debrecen), amelyet lyukanként 50 µl, 100 µg/ml koncentrációjú, abszolút etanolban oldott kardiolipinnel érzékenyítettünk egy éjszakán keresztül, +4 °C-on. A plate-t fedetlenül hagytuk, hogy az etanol elpárologjon. Másnap 2-szor mostuk a plate-t PBS-sel, és 1 órán keresztül blokkoltuk 200 µl, 10% marhaszérumot tartalmazó PBS-sel. Közben a mintákat 100-szorosra hígítottuk 10% marhaszérumot tartalmazó PBS-sel (495+5 µl). A blokkolás után ismét kétszeri mosás következett, majd 100 µl-t mértünk a lyukakba a hígított mintákból, kalibrátorokból és a kontrollokból, duplikátumban. A mintákat 1 órán keresztül inkubáltuk szobahőmérsékleten. Háromszori mosás, majd 100 µl, 1% BSA-PBS-ben 6000-szeresre hígított anti-human IgG/HRPO konjugátum, vagy 100 µl, 1% BSA-PBS-ben 1000-szeresre hígított anti-human IgM/HRPO konjugátum bemérése következett. 1 óra, szobahőmérsékleten történő inkubáció és háromszori mosás után 100 µl frissen készített szubsztrát oldatot pipettáztunk minden lyukba (12,5 ml citrát-foszfát puffer + 4,25 mg OPD + 5 µl 30%-os hidrogén-peroxid). A színreakciót 15 perc múlva 50 µl 4N kénsav bemérésével állítottuk le. A kapott színreakciót, amely arányos a kötődött ellenanyag mennyiségével, 492 nm-en Labsystems Multiskan MS ELISA fotométeren mértük. Az eredményeket kalibrációs görbe alapján, a GENESIS software segítségével számoltuk ki és a következőképpen értékeltük:

A vizsgálat értékelése:

Anti-kardiolipin IgG:

Negatív:	0-22 GPLU/ml
Gyenge pozitív:	22-40 GPLU/ml
Pozitív:	40-70 GPLU/ml
Erősen pozitív:	> 70 GPLU/ml

Anti-kardiolipin IgM:

Negatív:	0-16 MPLU/ml
Gyenge pozitív:	16-40 MPLU/ml
Pozitív:	40-70 MPLU/ml
Erősen pozitív:	> 70 MPLU/ml

2. Lupus antikoaguláns jelenléte a plazmában, két vagy több alkalommal, legalább 6 hét különbséggel, a kimutatást a Nemzetközi Thrombosis és Haemostasis Társaság ajánlása alapján végezve, a következő lépésekben:

A. Foszfolipid-dependens véralvadás megnyúlásának igazolása a következő tesztek valamelyikével: aktivált parciális thromboplastin idő, kaolin alvadási idő, hígított Russel-vipera venom idő, hígított prothrombin idő, Textarin idő.

B. Az alvadási idő megnyúlása nem korrigálható normál thrombocyta-szegény plazma hozzáadásával.

C. A megnyúlt alvadási idő korrigálható vagy megrövidíthető nagymennyiségű foszfolipid hozzáadásával.

D. Egyéb coagulopathiák kizárása, pl. VIII. faktor inhibitor vagy heparin jelenléte.

Betegeinknél a lupus antikoaguláns diagnosztika a Klinikai Biokémiai és Molekuláris Patológiai Intézetben történt.

- aktivált parciális thromboplastin idővel: a beteg és egészséges kontroll plazma különböző keverési arányaival mért APTI értékek szobahőmérsékleten, illetve 1 óra 37 °C-os inkubálás után.
- hígított thromboplastin idő ráta meghatározása 50x és 500x hígításban.

Lupus antikoaguláns jelenlétét a következő kritériumok teljesülése esetén fogadtuk el:

1. a vizsgált plazma aktivált parciális thromboplastin (APTI) ideje 10 másodperccel meghaladta az egészséges kontroll plazma aktivált parciális thromboplastin idejét.
2. az APTI megnyúlás nem korrigálható friss egészséges kontroll plazma 1:1 arányú keverésével
3. a hígított thromboplastin idő ráta 50x és 500x hígításban legalább a kontroll plazma 1,3-szerese.

Definitív antifoszfolipid szindróma akkor állapítható meg, ha legalább egy klinikai és egy laboratóriumi kritérium is jelen van [43].

Az akut coronaria szindrómában és a stabil coronaria betegek esetén a foszfolipid ellenes antitestek előfordulási gyakoriságára vonatkozó vizsgálataink során β 2-glycoprotein I ellenes antitest meghatározás is történt a Regionális Immunológiai Laboratóriumban az alábbi módszer alapján:

A meghatározás során használt reagensek:

β 2-glycoprotein I (Apolipoprotein H) (Crystal Chem. Inc. DOWNERS GROVE, IL)

Albumin, bovine (BSA) (Essentially Fatty Acid Free, SIGMA-ALDRICH Co., St. Louis, MO)

Rabbit Anti-Human IgG/HRP (DAKO AS GLOSTRUP, Denmark)

Rabbit Anti-Human IgA/HRP (DAKO AS GLOSTRUP, Denmark)

Rabbit Anti-Human IgM/HRP (DAKO AS GLOSTRUP, Denmark)

O-phenylene-diamin (ODP) (Reanal Finomvegyszergyár, Budapest)

Citrát-foszfát puffer

30 %-os hidrogén-peroxid (H_2O_2)

4N kénsav

PBS (pH: 7,4)

Tween20 (Reanal Finomvegyszergyár, Budapest)

Kalibrátor szérumok

Pozitív kontroll szérum

Mosóoldat: PBS-Tween (0,05%)

Blokkoló és mintahígító oldat: 1% BSA-PBS

A meghatározás kivitelezése:

γ -irradiált, 96 lyukú polisztrén plate (Greiner Labortechnik, Germany) felszínét érzékenyítettük β 2GPI-gyel. A β 2GPI-t PBS-ben oldva, (pH 7,4) 10 μ g/ml koncentrációban alkalmaztuk, a plate-eket +4 °C-on egy éjszakán keresztül inkubáltuk az antigénnel. Másnap 0,05% Tween 20-at tartalmazó PBS-sel

történő kétszeri mosást követően a plate-t 200 µl 1% bovin szérumot tartalmazó PBS-sel (1% BSA-PBS) blokkoltuk 2 órán keresztül, szobahőmérsékleten. A blokkolás után ismét mosás következett, majd a BSA-PBS-ben 100-szorosra hígított szérumokból, valamint a kalibrátorokból és a kontrollokból 100 µl-t mértünk a lyukakba, duplikátumban. 1 órás, szobahőmérsékleten történő inkubálás és háromszori mosás után peroxidáz enzimmal konjugált anti-humán immunglobulint alkalmaztunk a kötődött antitestek kimutatására, amellyel ugyancsak 1 órán keresztül inkubáltuk a plate-t. A mosást követően a színreakciót 0,34 mg/ml ODP-t tartalmazó szubsztráttal hívtuk elő, és a reakciót 15 perc után 50 µl 4N kénsav bemérésével állítottuk le. Az abszorbanciákat Labsystems Muliskan MS ELISA fotométerrel 492 nm-n mértük le. Az eredményeket a kalibrációs görbe alapján a GENESIS software segítségével számoltuk ki és a következőképpen értékeltük:

A vizsgálat értékelése:

Anti-β2-glycoprotein I IgG:

Negatív:	0-14,6 SGU/ml
Gyenge pozitív:	14,6-20 SGU/ml
Pozitív:	20-40 SGU/ml
Erősen pozitív:	> 40 SGU/ml

Anti-β2-glycoprotein I IgA:

Negatív:	0-43 U/ml
Gyenge pozitív:	44-60 U/ml
Pozitív:	61-100 U/ml
Erősen pozitív:	> 100 U/ml

Anti-β2-glycoprotein I IgM:

Negatív:	0-34 U/ml
Gyenge pozitív:	35-50 U/ml
Pozitív:	50-100 U/ml
Erősen pozitív:	> 100 U/ml

Az akut coronaria szindrómás betegek és stabil coronaria betegek vérmintáiból az autoantitest meghatározások és a CRP-szint mérés a Regionális Immunológiai Laboratóriumban történtek. A szérum oxLDL-szint mérést ImmuLisa oxLDL antibody ELISA kittel (IMMCO Diagnostics, Inc., Buffalo, NY) végeztük, a gyártó utasításai szerint. A CRP meghatározás turbidimetriával történt, DIALAB CRP reagens (DIALAB GmbH Wien, Ausztria) felhasználásával, COBAS MIRA PLUS analizátoron.

Thromboticus klinikai manifesztációk csoportosítása [41]

A thromboticus manifesztációkat Bick és Baker alábbi csoportosítása alapján dolgoztuk fel azzal a módosítással, hogy az I. típusba bevettük a jelenlegi ajánlásnak megfelelően a felületes vénák thromboticus folyamatait is. A terhességi patológiai vonatkozások tekintetében (V. pont) a vetéléseket vettük figyelembe, nem vizsgáltuk az egyéb lehetséges kórfolyamatokat.

- I. típus: Mélyvéna thrombosis tüdőembóliával vagy anélkül
- II. típus: Coronaria thrombosis
Perifériás artéria thrombosis
Aorta thrombosis
Carotis artéria thrombosis
- III. típus: Retina artéria thrombosis
Retina véna thrombosis
Cerebrovascularis thrombosis
Transitoricus agyi ischaemia (TIA)
- IV. típus: I, II, III. típus keveréke
- V. típus: Placentaris erek thrombosisa
Ismétlődő vetélés az I. trimeszterben (gyakori)
Vetélés a II. és III. trimeszterben (ritkább)
Anyai thrombocytopenia
- VI. típus: Antifoszfolipid antitestek klinikai tünetek nélkül

1. Követéses vizsgálatok primer antifoszfolipid szindrómában

A vizsgálatba a Debreceni Egyetem Orvos- és Egészségtudományi Centrum III. sz. Belgyógyászati Klinikán vizsgált illetve gondozott azon betegek kerültek be, akiknél egy vagy több alkalommal lupus

antikoagulánst és/vagy IgG-, IgM-, illetve IgG/M antikardiolipin antitesteket lehetett kimutatni 1986-1999 között. Ezen időszakban 1519 beteg esetében került kimutatásra lupus antikoaguláns és/vagy kardiolipin ellenes antitesteket. A kezelt illetve gondozott betegek esetében a thromboticus eseményeket és a vetéléseket figyelembe vevő rendszer alapján 218 primer antifoszfolipid szindrómás beteget azonosítottunk. Ezen betegek közül 138 beteg esetében volt lehetőségünk arra – tekintettel a számítógépes adatbázisban rögzített többszöri betegvizsgálatra -, hogy ugyan retrospektív módon, de követéses vizsgálatot végezzünk. A klinikai adatelemzés során vizsgálatuk az APS mellett megjelenő új klinikai tüneteket, a szisztémás autoimmun betegsége való átmenetet, az ismételt thromboticus epizódok gyakoriságát és az érintett érlokalizációt, az aktuális antithromboticus terápia tükrében.

Az antifoszfolipid szindróma kritériumrendszerét alkalmazva thromboticus folyamat jelenlétét akkor fogadtuk el, ha azt képkötő vagy hisztopatológiai eljárással igazolták. Cerebralis thromboticus manifesztációkat CT illetve MRI vizsgálati leletekre alapoztuk. A coronaria thrombosis akut myocardialis infarctus vagy instabil angina megléte esetén igazolhatónak tartottuk. A terhességi patológiai vonatkozásokat tekintve csak az ismétlődő vetélésekre volt adatunk, ennek részletes vizsgálata nem volt célunk.

A statisztikai elemzések a χ^2 -próbával és Fisher-féle exact teszttel történtek.

2. Antifoszfolipid antitestek vizsgálata akut coronaria szindrómában

Prospektív klinikai vizsgálat, melynek során a Debreceni Egyetem Orvos-és Egészségtudományi Centrum III. sz. Belgyógyászati Klinikájának Intenzív osztályára akut coronaria szindróma miatt felvett betegek vérében meghatároztuk a lupus antikoaguláns, a kardiolipin és a β 2GPI ellenes antitestek előfordulásának gyakoriságát.

A vizsgálatban 111 beteget vett részt (66 férfi, 45 nő), a betegek átlagéletkora 58,8 év (31-85 év) volt. A betegeket diagnózisuk alapján három csoportba osztottuk: instabil angina: 38 beteg, nem-ST-elevatio akut myocardialis infarctus: 26 beteg, ST-elevatio akut myocardialis infarctus: 47 beteg (2. táblázat).

2. táblázat: *A vizsgálatban résztvevő betegek diagnózis szerinti megoszlása*

Diagnózis	Betegek száma (n=111)
Instabil angina	38
Nem-ST-elevatios AMI	26
ST-elevatios AMI	47

A myocardialis necrosist CK-MB vagy troponin T (Cardiac Reader) pozitívitas esetén fogadtuk el.

A vizsgálatok a felvételi vérmintákból történtek, a terápia megkezdése előtt. Emellett részletes anamnézis felvétel, valamint klinikai és laboratóriumi vizsgálatok alapján felmértük az akut coronaria szindróma rizikófaktorainak (dyslipidaemia, hypercholesterinaemia, obesitas, dohányzás, hypertonia, diabetes mellitus) jelenlétét és az előzetes cardialis, cerebralis és thromboticus történések gyakoriságát (3., 4. táblázat).

3. táblázat: *A vizsgálatban résztvevő betegek cardiovascularis rizikófaktorai*

Cardiovascularis rizikófaktorok	Betegek száma
Hypertonia	69
Diabetes mellitus	22
Obesitas	33
Tiszta hypercholesterinaemia	31
Dyslipidaemia	29
Dohányzás	39

4. táblázat: *A vizsgálatban résztvevő betegek anamnesisében szereplő, foszfolipid ellenes antitestek jelenlétével összefüggésbe hozható betegségek*

Antifoszfolipid antitestekkel összefüggésbe hozható korábbi betegségek	Betegek száma
Stroke	11
Myocardialis infarctus utáni állapot	27

Mélyvénás thrombosis / Pulmonalis embolia	7
Obliteratív érbetegség	16
Ulcus cruris	5
Malignus daganatos betegség	7

A kardiolipin elleni IgG és IgM típusú ellenanyagok mérését a nemzetközi ajánlásoknak megfelelő ELISA technikával [44, 45] végeztük (referencia tartományok: < 22 GPLU/ml ill. < 16 MPLU/ml). A β GPI elleni IgG, IgA és IgM típusú antitestek meghatározása ugyancsak ELISA-val, a már közölt módszer [46, 47] alapján történt a DEOEC III. sz Belgyógyászati Klinika Regionális Immunológiai Laboratóriumában (referencia tartományok: IgG: < 14,6 SGU/ml, IgA: < 43 U/ml, IgM: < 34 U/ml).

A lupus antikoaguláns kimutatás a Klinikai Biokémiai és Molekuláris Patológiai Intézetben történt a nemzetközi kritériumok alapján [48].

Ezeket az adatokat 40 stabil coronaria beteg adatival vetettük össze. A stabil coronaria betegek átlagéletkora 65,6 év (31-85 év), nem szerinti megoszlás: 26 férfi és 14 nő. 28 myocardialis infarctus utáni állapot, 4 coronarographia által igazolt koszorúér betegség és 8 esetben az anginás panaszok mellett pozitív terheléses EKG igazolta a coronaria betegséget (5. táblázat).

5. táblázat: A stabil coronaria betegek megoszlása

Diagnózis szerinti megoszlás	Betegszám (n=40)
AMI utáni állapot	28
Coronarographia által igazolt koszorúér betegség	4
Angina + pozitív terheléses EKG	8

Kontroll csoportként 50 egészséges véradó adataihoz hasonlítottuk a kapott eredményeket, akiknek szérumból szintén elvégeztük az autoantitest meghatározásokat. A kontroll személyek anamnézisében cardialis, vagy cerebralis történés, thrombosis nem szerepelt.

Kvalitatív adatainkat a Fisher-féle exact teszttel, kvantitatív adatainkat a Mann-Whitney teszttel elemeztük. Az ellenanyag szintek közötti korrelációt a Spearman-féle nem parametrikus teszttel vizsgáltuk. Szignifikánsnak tekintettük az összefüggést, ha $p < 0,05$.

3. Oxidált LDL ellenes antitestek és CRP-szintek összevetése akut coronaria szindrómában és stabil coronaria betegségben

Vizsgálatunkban 33 akut coronaria szindrómás beteg vett részt. A betegek átlagéletkora 74,46 év volt (52-87 év), nem szerinti megoszlás: 17 férfi és 16 nő. Diagnózis szerinti megoszlás az alábbi volt: 7 instabil angina, 8 nem ST-elevatios myocardialis infarctus és 18 ST-elevatios myocardialis infarctus (6. táblázat).

6. táblázat: *Az akut coronaria szindrómás betegek diagnózis szerinti megoszlása*

Diagnózis szerinti megoszlás	Betegszám (n=33)
Instabil angina	7
Nem ST-elevatios AMI	8
ST-elevatios AMI	18

Ezzel párhuzamosan 62 stabil coronaria beteg adatait vetettük össze. A stabil coronaria betegek átlagéletkora 66,88 év volt (31-84 év), nem szerinti megoszlás: 43 férfi és 19 nő. Ebben a betegcsoportban 27 myocardialis infarctus utáni állapot, 3 coronarographia által igazolt koszorúér betegség és 32 beteg esetében az anginás panaszok mellett pozitív terheléses EKG támasztotta alá a stabil coronaria betegséget (7. táblázat).

7. táblázat: *A stabil coronaria betegek megoszlása*

Diagnózis szerinti megoszlás	Betegszám (n=62)
AMI utáni állapot	27
Coronarographia által igazolt koszorúér betegség	3
Angina + pozitív terheléses EKG	32

Kontroll csoportként a már említett 50 egészséges véradó mintáit használtuk fel.

Az autoantitest meghatározások és a CRP-szint mérés a Regionális Immunológiai Laboratóriumban történtek. Az oxLDL és β 2GPI elleni antitest meghatározások ELISA technikával, míg a CRP-szint mérés turbidimetriával történt.

A statisztikai számítások során Statistica for Windows (Version 6) statisztikai programot alkalmaztuk. Normál eloszlás esetén T-tesztet és Pearson korrelációt, nem normális eloszlás esetén Mann-Whitney tesztet és Spearman korrelációt használtuk. A p-értéket $< 0,05$ esetén tekintettük szignifikánsnak, szignifikáns korreláció esetén a regressziós koefficiens értékét (R) is feltüntettük.

4. Foszfolipid ellenes antitestek perifériás érbetegségben

A DE OEC III. sz. Belklinikán kezelt illetve az Angiológiai szakrendelés által gondozott alsó végtagi perifériás obliteratív érbetegségben prospektív jelleggel vizsgáltuk az aPL antitestek jelenlétét. Az antifoszfolipid antitest meghatározásoknál a Wilson és munkatársai által meghatározott irányelveket alkalmaztuk [43].

Lupus antikoaguláns, antikardiolipin antitestek és β 2-glycoprotein I ellenes antitest meghatározások történtek, valamint felmértük az érbetegség szempontjából hagyományos rizikófaktorokat is. Az anamnesztikus adatokat felhasználva összefüggést kerestünk a perifériás érbetegséghez társuló coronaria atherosclerosis és az antifoszfolipid antitestek jelenléte között. Hasonló összefüggési rendszerben vizsgáltuk a perifériás érbetegséghez társuló cerebrovascularis atherosclerosis manifesztációinak antifoszfolipid antitest függését.

Kontroll csoportként ebben az esetben is 50 egészséges véradó vérmintái szerepeltek.

A vizsgálatba a DE OEC III. sz. Belklinikán kezelt illetve az Angiológiai szakrendelésen gondozott perifériás érbetegség közül 139 beteget választottunk ki random módon, prospektív jelleggel.

Perifériás érbetegség igazolása color duplex UH és/vagy artériás angiographiás vizsgálattal történt.

A perifériás érbetegséghez társuló coronaria atherosclerosis abban az esetben fogadtuk el, ha a beteg anamnesztikus adataiban pozitív coronarogramm, pozitív terheléses EKG került dokumentálásra vagy az anamnézisben korábbi akut myocardialis infarctus, instabil angina miatti kezelés vagy stabil angina pectoris szerepelt. A perifériás érbetegséghez társuló cerebrovascularis atherosclerosis manifesztációkat pozitív carotis UH és/vagy angiographiás lelet, pozitív CT vagy MRI lelet, illetve korábbi TIA vagy ischaemiás stroke esetén tekintettük bizonyítottnak.

Hagyományos rizikótényezők felmérése a következőkre terjedt ki: dohányzás, hypercholesterinaemia (cholesterin > 5,2 mmol/l), hypertriglyceridaemia (triglycerid > 1,7 mmol/l), emelkedett LDL-cholesterin (LDL-chol. > 3,4 mmol/l), hypertonia betegség, diabetes mellitus.

Az alkalmazott statisztikai módszer a chi² próba és Fisher-féle exact teszt volt.

5. HELLP szindróma és primer antifoszfolipid szindróma társulása - esetismertetés

Egy 26 éves nőbeteg esetét ismertetem, akit egy megyei kórházban, majd a DE OEC III. sz. Belgyógyászati Klinika Intenzív osztályán állt kezelés alatt második terhessége során kialakult preeclampsia, HELLP szindróma, valamint az anamnézisének áttekintésével, a klinikai kép és immunszerológiai vizsgálatok alapján igazolt primer antifoszfolipid szindróma miatt. A számítógépes nemzetközi adatbázisban mindössze néhány közlemény érhető el az említett két szindróma társulásáról. Ismereteink szerint ez az első magyar közlés e ritka társulásról.

EREDMÉNYEK

1. Követéses vizsgálatok primer antifoszfolipid szindrómában

A vizsgálatba a Debreceni Egyetem Orvos- és Egészségtudományi Centrum III. sz. Belgyógyászati Klinikán vizsgált illetve gondozott azon betegek kerültek be, akiknél egy vagy több alkalommal lupus antikoaguláns és/vagy IgG-, IgM-, illetve IgG/M antikardiolipin antitesteket lehetett kimutatni 1986-1999 között. Ezen időszakban 1519 beteg esetében mutattunk ki lupus antikoaguláns és/vagy kardiolipin ellenes antitesteket. 220 esetben igazolódott lupus antikoaguláns a hemostasis vizsgálatokkal (14,48%), 397 beteg szérumában IgG típusú aKL antitestet (26,13%), 593 esetben IgM típusú aKL antitestet (39,03%) valamint 309 betegnél IgG/IgM kevert típusú aKL ellenanyagot (20,34%) sikerült detektálni ELISA technikával (8. táblázat).

8. táblázat: *Az antifoszfolipid antitestek megoszlása a vizsgált betegekben (n=1519)*

aPL antitestek típusa	Betegek száma (%)
Lupus antikoaguláns pozitív:	220 (14,48%)
Lupus antikoaguláns negatív:	
IgG aKL antitest:	397 (26,13%)
IgM aKL antitest:	593 (39,03%)
IgG/IgM aKL antitestek:	309 (20,34%)

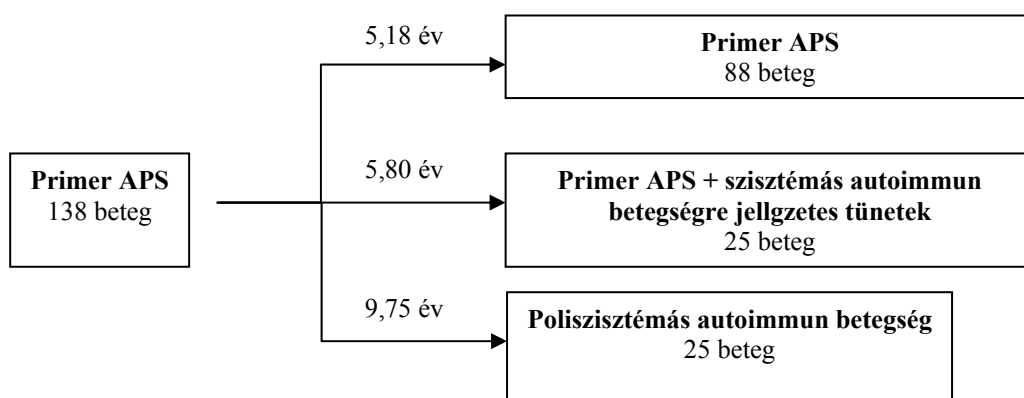
A kezelt illetve gondozott betegek esetében a thromboticus eseményeket és a vetéléseket figyelembe vevő rendszer alapján 218 primer antifoszfolipid szindrómás beteg igazolódott. A betegek számítógépes rögzített megjelenési, vizsgálati illetve kórházi kezelése alapján 138 olyan primer antifoszfolipid szindrómás beteget azonosítottunk, akiknek a betegsége primer APS-sel indult és az ismételt klinikai megjelenések megadták a lehetőségét egy követéses vizsgálatra. A 138 beteg APS diagnózis felállításakor ismert thromboticus manifesztációink csoportosítása a 9. táblázatban látható.

9. táblázat: *A primer antifoszfolipid szindróma diagnózisának felállításakor észlelt thromboticus manifesztációk*

I. típus:	Mélyvéna thrombosis tüdőembóliával vagy anélkül:	49 beteg
II. típus:	Coronaria thrombosis, perifériás artéria thrombosis, aorta thrombosis, carotis artéria thrombosis:	67 beteg
III. típus:	Retina artéria thrombosis, retina véna thrombosis, cerebrovascularis thrombosis, transitoricus agyi ischaemia (TIA):	47 beteg
IV. típus:	I, II, III. típus keveréke:	26 beteg
V. típus:	Habituális vetélés:	27 beteg

A 10. táblázatban foglaljuk össze azon eredményeket, melyeket a primer antifoszfolipid szindrómás betegek klinikumának időbeli követésével nyertünk. A 138 primer antifoszfolipid szindrómás betegből átlagosan 5,18 év (1-20 év) követési idő alatt 88 beteg (63,8 %) maradt primer antifoszfolipid szindrómás. 25 betegnél (18,1 %) átlagosan 5,8 év alatt az antifoszfolipid szindróma mellett megjelentek az alábbi klinikai tünetek közül legalább egy: ízületi panaszok, Raynaud-jelenség, bőrtünetek, sicca szindróma vagy serositis – de figyelembe véve az immunszerológiai és klinikai eltéréseket, definitív poliszisztémás autoimmun betegség nem volt igazolható. 25 betegnél (18,1 %) 9,75 év átlagos követési idő alatt szekunder antifoszfolipid szindrómába váltó alapbetegség jelent meg, úgymint SLE: 11 beteg (44 %), Sjögren szindróma: 5 beteg (20 %), Rheumatoid arthritis: 4 beteg (16 %), Kevert kötőszöveti betegség (MCTD): 3 beteg (12 %), Progresszív szisztémás sclerosis: 1 beteg (4 %), Dermatomyositis/Polymyositis (DM/PM): 1 beteg (4 %).

10. táblázat: *A primer antifoszfolipid szindrómás betegek klinikumának változása*



A következőkben a diagnózis felállításakor talált thromboticus manifesztációk szempontjából vizsgáltuk a különböző betegcsoportokat. A primer APS-ben maradt betegek thromboticus manifesztációiban a vénás thromboemboliás folyamatok (I. csoport) és a coronaria/carotis/aorta/perifériás artéria thrombosisok (II. csoport) közel azonos arányban fordultak elő, 26 % (28 beteg) illetve 25 % (27 beteg) gyakorisággal. Ezzel szemben a szekunder APS-sé alakuló esetekben meghatározó az artériás oldal érintettsége. Átlagosan a betegek 28 %-ánál (7 beteg) találtuk a coronariák, a carotis artériák, az aorta, a perifériás erek érintettségét, szemben a 8 %-nyi (2 beteg) vénás thromboemboliás érintettséggel a szekunder APS-sé alakult esetekben. Szintén lényegesen gyakoribb volt a cerebrovascularis erek thromboticus epizódja a szekunder APS-sé alakult csoportban (11. táblázat).

11. táblázat: *A primer antifoszfolipid szindróma diagnózisának felállításakor meglévő thromboticus események megoszlása a betegcsoportok között*

	I.	II.	III.	IV.	V. típus
Primer APS maradt	28 (26%)	27 (25%)	13 (12%)	12 (11%)	8 (7,5%)
Szekunder APS lett:	2 (8 %)	7 (28 %)	10 (40 %)	0 (0 %)	6 (24 %)

Felvetettük kérdésként, hogy a primer APS diagnózisának felállításakor észlelt aPL antitest típusa (LA vagy IgG/IgM típusú aKL antitest) összefüggésbe hozható-e azzal, hogy a beteg primer antifoszfolipid szindrómás maradt vagy betegsége szekunder formába ment át. A 12. táblázatban részletezett adatok arra utalnak, hogy a szekunder APS-ba transzformálódott betegek LA negatívak és 100%-ban IgG aKL antitest pozitívak a diagnózis felállításakor. Ezzel szemben azok a betegek, akik a követéses periódusban primer antifoszfolipid szindrómások maradtak döntően LA pozitívak voltak.

12. táblázat: *Antifoszfolipid antitestek megoszlása a primer antifoszfolipid szindróma diagnosztizálásakor*

	LA pozitív	LA negatív	
		aKL IgM	aKL IgG
Primer APS maradt	32 (36,4 %)	33 (59 %)	30 (53 %)
Szekunder APS lett:	3 (12 %)	19 (86,4 %)	22 (100 %)

Longitudinális vizsgálatunkban külön szempontként analizáltuk az ismételt thrombosisok arányát, különös tekintettel az újabb thrombosis bekövetkeztekor alkalmazott antithromboticus kezelésre. A 138 primer antifoszfolipid szindrómás betegből 37 esetben (26,8 %) figyeltük meg ismételt thromboticus folyamat kialakulását (13. táblázat).

13. táblázat: *Az első és az ismételt thromboticus események megoszlása*

Első thromboticus esemény	Ismételt thromboticus esemény	
Perifériás artéria	- coronaria thrombosis:	3 beteg
Ischaemiás stroke	- ischaemiás stroke:	4 beteg
Ischaemiás stroke	- coronaria thrombosis:	3 beteg
Coronaria thrombosis	- ischaemiás stroke:	1 beteg
TIA	- TIA:	1 beteg
Ischaemiás stroke	- MVT:	2 beteg
MVT	- coronaria thrombosis:	8 beteg
MVT	- TIA:	1 beteg
MVT	- ischaemiás stroke:	3 beteg
MVT	- MVT:	11 beteg

Az ismételt thromboemboliás folyamatok manifesztációit a megelőzően alkalmazott antithromboticus terápia tükrében a 14. táblázatban foglaljuk össze.

2 beteg vérzéses komplikáció miatt nem részesült antithromboticus kezelésben, 3 beteg esetében a habituális vetélést követően nem került bevezetésre antithromboticus terápia.

Kumarin terápia mellett 4 esetben fordult elő mélyvéna thrombosis, 1 alkalommal akut myocardialis infarctus, mely mélyvéna thrombosisal szövődött, valamint 2 alkalommal került sor kórházi kezelésre instabil angina miatt. A mélyvéna thrombosisok egyike INR = 2,0 mellett, egy másik mélyvéna thrombosis INR = 4,6 mellett következett be.

Szalicilát kezelés mellett 4 thromboemboliás esemény fordult elő, érdekességük, hogy mind a 4 az artériás oldalt érintette - két ischaemiás stroke, egy TIA és egy instabil angina klinikai képében.

A kumarin és szalicilát együttes kezelés mellett is fordultak elő recidív thromboemboliás folyamatok, két ischaemiás stroke és egy instabil angina nem volt kivédhető e kettős antithromboticus kombinációval sem.

14. táblázat: *Az ismételt thromboemboliás folyamatok az antithromboticus terápia tükrében*

Nem kapott antithromboticus kezelést:	5 beteg
Vérzéses szövődmény miatt:	2 beteg
Habituális vetélést követően:	3 beteg
Kumarin terápia mellett thromboticus epizód:	7 beteg
Mélyvéna thrombosis:	4 beteg
Mélyvéna thrombosis + AMI:	1 beteg
Instabil angina:	2 beteg
Szalicilát terápia mellett thromboticus epizód:	4 beteg
Ischaemiás stroke:	2 beteg
TIA:	1 beteg
Instabil angina:	1 beteg
Kumarin + szalicilát terápia melletti thrombosis:	3 beteg
Ischaemiás stroke:	2 beteg
Instabil angina:	1 beteg

2. Prospektív vizsgálatok akut coronaria szindrómában

Prospektív vizsgálatunk keretében 111, Intenzív osztályunkra akut coronaria szindróma (akut myocardialis infarctus, instabil angina) miatt felvett beteg vérében történt lupus antikoaguláns, kardiolipin, valamint β 2GPI elleni antitest meghatározás.

Antifoszfolipid antitestek előfordulási gyakorisága

Lupus antikoaguláns a vizsgált betegek egyikében sem volt kimutatható. Antikardiolipin antitestet 6 betegben tudtunk kimutatni (5,4 %), két esetben IgG, négy esetben IgM típusú ellenanyagot. Tizenhat betegben (14,4 %), összesen 19 esetben találtunk viszont β 2GPI elleni antitestet: 3 esetben IgG, 5 esetben IgA, és 11 esetben IgM típusú ellenanyagot. Három beteg szérumában kettős antitest pozitívitás volt jelen: egy esetben IgG + IgA, két esetben IgA + IgM. A férfiakban nagyobb volt a β 2GPI elleni antitestek gyakorisága (18,1 %), mint a nőkben (8,8 %), de a különbség nem volt szignifikáns ($p = 0,2$). Az egészséges kontrollok között aKL pozitívitás nem fordult elő, míg egy személy szérumában β 2GPI elleni IgM típusú ellenanyagot mutattunk ki (2 %). A β 2GPI elleni antitestek megoszlását a három betegcsoportban a 15. táblázat tartalmazza. Az egyes betegcsoportok között nem volt szignifikáns különbség az antitestek előfordulása tekintetében.

15. táblázat: *A β 2GPI ellenes antitestek izotípus megoszlása a kontroll és a betegcsoportban*

	Kontrollok (n=50)	ST-elevatios AMI (n=47)	Nem-ST- elevatios AMI (n=26)	Instabil angina (n=38)	Összes beteg (n=111)
Anti- β 2GPI IgG	0	3	0	0	3
Anti- β 2GPI IgA	0	3	1	1	5
Anti- β 2GPI IgM	1	4	4	3	11
Összesen	1	10	5	4	19

Bár a β 2GPI elleni antitestek egyes izotípusait külön-külön vizsgálva önmagában egyiknek a jelenléte sem társult szignifikánsan az akut coronaria szindrómához, a három izotípust együttesen tekintve a talált 14,4 %-os β 2GPI elleni antitest gyakoriság az egészséges egyénekben megfigyelt 2 %-hoz képest erősen szignifikáns összefüggést jelent az ellenanyag jelenléte és az akut cardialis történet között ($p < 0,02$)

(16. táblázat).

16. táblázat: β 2GPI elleni antitestek előfordulási gyakorisága akut coronaria szindrómás betegekben és az egészséges kontrollokban

	Gyakoriság akut coronaria szindrómás betegekben	Gyakoriság egészségesekben	p (Fisher exact teszt)
Anti- β 2GPI IgG	3/111	0/50	0,55
Anti- β 2GPI IgA	5/111	0/50	0,32
Anti- β 2GPI IgM	11/111	1/50	0,10
Bármelyik izotípus	16/111	1/50	0,02

Az aKL antitestek alacsonyabb számban fordultak elő, mint az a β 2GPI ellenanyagok (5,4 %). Ennek ellenére a KL és a β 2GPI elleni antitestek előfordulása között szoros korreláció volt: típusonként egy-egy kivételtől eltekintve, a KL elleni antitest pozitív minták β 2GPI elleni antitest pozitívak is voltak. A korreláció ellenére az a β 2GPI ellenanyagok érzékenysége nagyobbak bizonyult akut coronaria szindrómában.

Figyelemre méltó, hogy a vizsgált betegek közül 9 meghalt, és közülük 3 beteg (33,3 %) szérumában mutattunk ki β 2GPI elleni antitestet.

A mortalitási adatok feldolgozása során a 16 β 2GPI elleni antitest pozitív beteg esetén, összevetve a β 2GPI elleni antitest negatív csoporttal a hospitalis halálozás tekintetében nem volt szignifikáns különbség a két csoport között. Ezzel szemben a betegek sorsát tovább követve mind a 30 napos, mind a 6 hónapos mortalitás szignifikánsan gyakoribb volt az a β 2GPI ellenanyag pozitív csoportban (17. táblázat).

17. táblázat: Akut coronaria szindrómás betegek mortalitási adatai

111 akut coronaria szindrómás beteg		
16 aβ2GPI antitest pozitív		95 aβ2GPI antitest negatív
<i>Hospitalis halálozás</i>		
3 beteg	NS	6 beteg
<i>30 napos mortalitás</i>		
5 beteg	p=0,021	8 beteg

<i>6 hónapos mortalitás</i>		
7 beteg	p=0,0029	10 beteg

Megvizsgáltuk az ellenanyagok jelenlétének életkorral való összefüggését is. Tizenhét beteg volt 50 éves, illetve annál fiatalabb. Közöttük a β 2GPI elleni antitestek előfordulási gyakorisága magasabb volt (23,5 %), mint az 50 év felettiekben (12,7 %).

β 2GPI elleni antitestek szintje

Az antitestek előfordulási gyakorisága mellett összehasonlítottuk az IgG, IgA és IgM típusú ellenanyagok szintjét is, betegcsoportonként és összességében is. Eredményeinket a 18. táblázat tartalmazza. Eszerint az IgG típusú ellenanyagok szintje magasabb volt a betegekben, mint az egészséges egyéneknél és ez az összefüggés statisztikailag megközelítette a szignifikáns szintet ($p = 0,05$). Az IgA típusú ellenanyagok mennyisége egyértelműen magasabb volt az akut coronaria szindrómában szenvedőkben ($p = 0,0003$). Bár az IgM ellenanyagszintek ugyancsak jóval magasabbak voltak a betegekben, az összefüggés (valószínűleg az igen nagy szórás miatt) nem bizonyult szignifikánsnak ($p = 0,7$) (18. táblázat).

18. táblázat: *Különböző izotípusú β 2GPI elleni antitestek szintje az egészséges kontrollokban és az akut coronaria szindrómás betegekben*

	Kontrollok (n=50)	ST-elevatios AMI (n=47)	Nem-ST- elevatios AMI (n=27)	Instabil angina (n=38)	Összes beteg (n=111)
Anti- β 2GPI IgG szint Átlag (SD)	9,8 (0,6)	10,7 (4,1) $p=0,1$	10,1 (0,9) $p=0,04$	9,7 (1,8) $p=0,4$	10,2 (2,9) $p=0,05$
Anti- β 2GPI IgA szint Átlag (SD)	13,0 (4,0)	22,5 (21,8) $p=0,0002$	16,5 (8,7) $p=0,16$	19,8 (11,4) $p=0,002$	20,1 (16,1) $p=0,0003$
Anti- β 2GPI IgM szint Átlag (SD)	13,4 (6,3)	17,1 (12,2) $p=0,3$	31,4 (81,5) $p=0,05$	19,0 (19,5) $p=0,2$	21,2 (43,2) $p=0,7$

A KL és β 2GPI elleni antitestek szintje között – a vártnak megfelelően – szoros korrelációt tudunk kimutatni (19. táblázat).

19. táblázat: β 2GPI és KL elleni antitestek szintje és a közöttük lévő összefüggés akut coronaria szindrómás betegekben

(p: szignifikancia szint a Spearman-féle nem parametrikus korrelációanalízis alapján)

	β2GPI elleni antitest szint	KL elleni antitest szint	p
	átlag (SD)	átlag (SD)	
IgG	10,2 (2,9)	5,8 (6,1)	0,007
IgM	21,2 (43,2)	5,1 (8,7)	<0,0001

β 2GPI elleni antitestek összefüggése egyéb betegségekkel

Megvizsgáltuk azon korábbi betegségek előfordulását, amelyek összefüggésben lehetnek az antifoszfolipid elleni antitestek jelenlétével. Tíz beteg anamnézisében szerepelt stroke, 27 beteg előzőleg már átesett myocardialis infarktuson, 7 betegnek volt korábban mélyvénás thrombosisa (pulmonalis emboliával vagy a nélkül). Obliteratív érbetegség és ulcus cruris 16, ill 5 beteg kórelőzményében szerepelt (4. táblázat).

4. táblázat: *A vizsgálatban résztvevő betegek anamnesisében szereplő, foszfolipid ellenes antitestek jelenlétével összefüggésbe hozható betegségek*

Antifoszfolipid antitestekkel összefüggésbe hozható korábbi betegségek	Betegek száma
Stroke	11
Myocardialis infarctus utáni állapot	27
Mélyvénás thrombosis / Pulmonalis embolia	7
Obliteratív érbetegség	16
Ulcus cruris	5
Malignus daganatos betegség	7

Ezek közül a stroke-on és mélyvénás thrombosison átesett betegekben volt magasabb a β 2GPI elleni antitestek előfordulási gyakorisága a többi beteghez viszonyítva (40 % ill. 28,5 %), és ez az

összefüggés a stroke esetén erősen szignifikánsnak bizonyult ($p = 0,008$) (20. táblázat).

20. táblázat: β 2GPI elleni antitestek előfordulási gyakorisága a foszfolipid ellenes antitestek jelenlétével összefüggésbe hozható betegségek esetén

	Betegek száma	Anti-β2GPI pozitívítás (bármely izotípus) gyakorisága az adott kórképben	Anti-β2GPI pozitívítás (bármely izotípus) gyakorisága a többi betegben	p (Fisher exact teszt)
Stroke	10	4/10 (40,0%)	12/101 (11,8%)	0,008
Status post AMI	27	3/27 (11,1%)	13/84 (15,4%)	0,7
MVT/PE	7	2/7 (28,5%)	14/104 (13,4%)	0,14

Nem találtunk ugyanakkor összefüggést a vizsgált rizikófaktorok fennállása (dyslipidaemia, hypercholesterinaemia, obesitas, dohányzás, hypertonia, diabetes mellitus) és a β 2GPI elleni antitestek jelenléte között.

A β 2GPI ellenes antitestek előfordulási gyakorisága az akut coronaria szindróma miatt kezelt betegcsoportban 14,4 %-nak adódott (16/111 beteg). Jelenleg ehhez hasonlítottuk 40 stabil coronaria beteg esetében az a β 2GPI antitestek gyakoriságát, de mindössze 1 pozitívítást észleltünk, hasonlóan az 50 egészséges véradó kontroll csoport esetében észlelt gyakorisághoz (21. táblázat). A β 2GPI elleni ellenanyagok szignifikánsan gyakrabban mutathatók ki akut coronaria szindrómás betegek esetében, mint stabil coronaria betegeknél vagy az egészséges kontroll populációban ($p < 0,05$).

21 táblázat: β 2-glycoprotein I elleni antitestek előfordulási gyakorisága

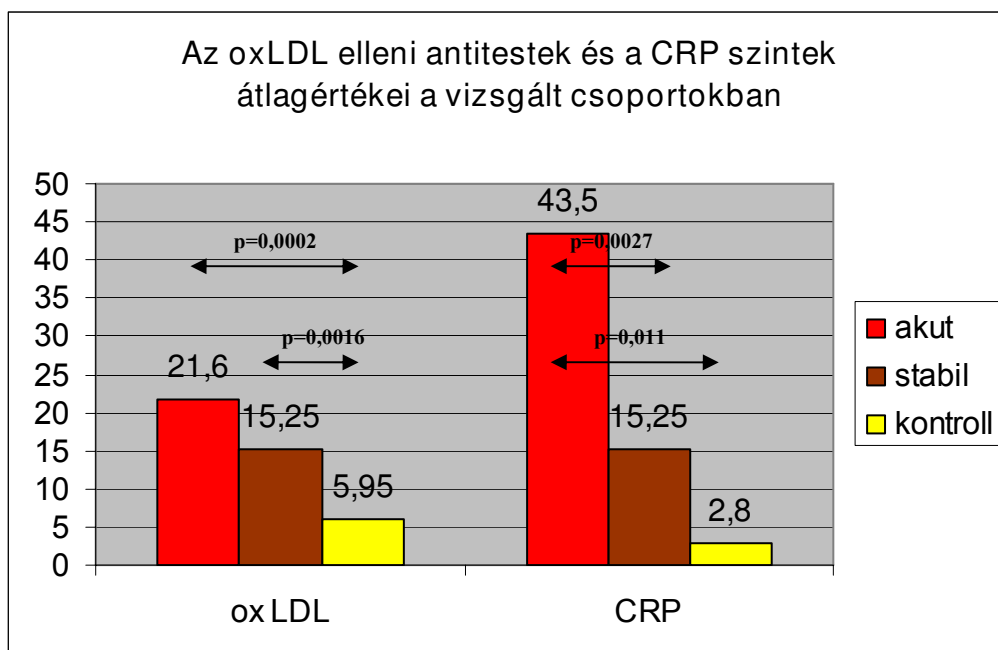
	Akut coronaria betegek (n=111)	Stabil coronaria betegek (n=40)	Egészséges kontrollok (n=50)
IgG	3/111	1/40	0/50
IgA	5/111	0/40	0/50
IgM	11/111	0/40	1/50
Bármelyik izotípus	16/111	1/40	1/50

3. Oxidált LDL ellenes antitestek és CRP-szintek öszevetése akut coronaria szindrómában és stabil coronaria betegségben

Az oxLDL ellenes antitestek vontakozásában mind az akut coronaria szindrómás betegek esetén ($p = 0,0002$), mind a stabil coronaria betegek esetén ($p = 0,0016$) szignifikánsan magasabbnak adódott ezeknek az ellenanyagoknak a szérumszintje a kontroll csoporthoz viszonyítva. A számszerinti adatokat az 1. ábra tartalmazza. Az akut és stabil coronaria szindrómás betegcsoport adatainak öszevetésekor azt találtuk, hogy az akut coronaria szindrómás betegekben magasabb az oxLDL-szint, de ez nem adódott szignifikáns különbségnek.

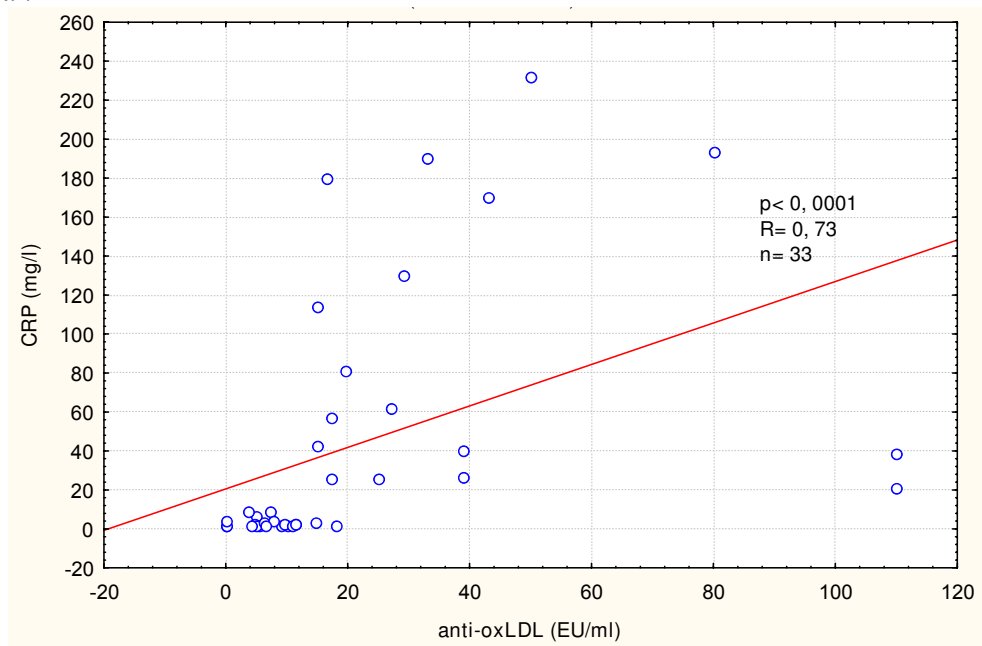
A CRP esetében az akut coronaria szindrómás betegcsoport szérumszintje szignifikánsan magasabb volt, mind a stabil coronaria betegek ($p = 0,0027$), mind a kontroll csoport adataival öszevetve ($p = 0,011$)(1. ábra).

1. ábra: Az oxLDL elleni antitestek (EU/ml) és a CRP-szintek (mg/l) megoszlása a vizsgált csoportokban

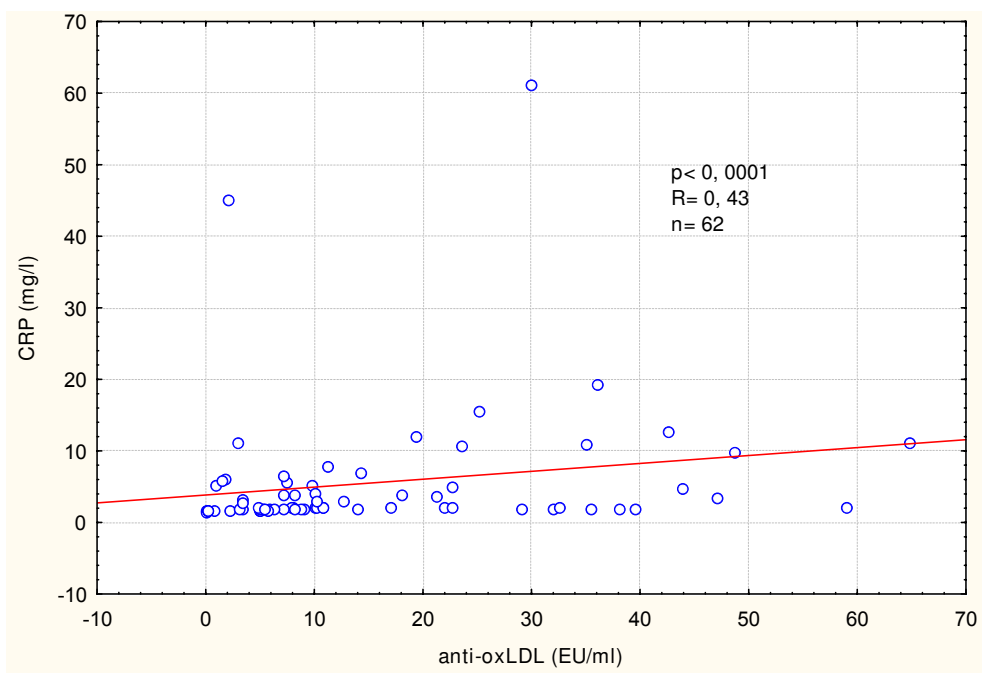


A fent említett két paraméter lineárisan korrelált mind az akut (2. ábra), mind a stabil coronaria betegek esetén (3. ábra). Ez a korreláció az akut coronaria szindrómás betegek esetén erősnek, míg a stabil coronaria betegcsoportban közepesen erősnek adódott.

2. ábra: A CRP-szintek és az oxLDL elleni antitestek korrelációja az akut coronaria szindrómás betegcsoportban



3. ábra: A CRP-szintek és az oxLDL ellenes antitestek korrelációja stabil coronaria betegekben



4. Foszfolipid ellenes antitestek perifériás érbetegségben

A vizsgált 139 perifériás obliteratív érbeteg közül 1 beteg bizonyult lupus antikoaguláns pozitívnek, kardiolipin ellenes antitestet 30 beteg szérumában találtunk, valamint 41 beteg volt β -glycoprotein I ellenes antitest pozitív. Többes pozitivitást 7 beteg esetében észleltünk, melyek közül 6 beteg volt aKL és a β 2GPI antitest pozitív, míg 1 beteg esetében volt hármas pozitivitás kimutatható (22. táblázat). A LA nem gyakoribb, mint az egészséges kontroll csoportban, de az aKL és az a β 2GPI ellenes ellenanyagok aránya jelentősen magasabb perifériás artériás érbetegségben.

22. táblázat: *A különböző antifoszfolipid antitestek előfordulási gyakorisága a perifériás artériás érbetegségben*

	Gyakoriság PAD-ban	Gyakoriság egészségesekben	P
Lupus antikoaguláns	1/139	0/50	NS
Antikardiolipin antitest	30/139	1/50	0,002
Anti-β2GPI antitest	41/139	1/50	0,0002

Az antifoszfolipid antitest pozitív és negatív betegek a nemek arányában nem mutattak lényeges eltérést, a számszerű adatokat a 23. táblázatban tüntettük fel.

23. táblázat: *Az antifoszfolipid antitest pozitív és negatív betegek megoszlása a nemek arányában*

	aPL antitest pozitív (n=64)	aPL antitest negatív (n=75)
Férfi	46	51
Nő	18	24

Vizsgált érbetegeink funkcionális stádiumát az antifoszfolipid antitestek jelenlétével összefüggésben a 24. táblázatban részletezzük. A betegek jelentős része (113 beteg) Fontaine II. stádiumban volt a vizsgálat időpontjában. A Fontaine szerinti stádium beosztást az alábbiak szerint alkalmaztuk [49]:

Fontaine I. stádium: tünetmentes szak, a beteg szubjektív panaszt nem említ, a boka-kar index mérsékelten beszűkülhet.

Fontaine II. stádium: claudicatio intermittens, a tünet lényege, hogy járás közben az érintett végtagban fájdalom keletkezik, emiatt a betegnek meg kell állnia. Megállás után a fájdalom fokozatosan mérséklődik, majd megszűnik. A fájdalom nélkül megtett úthossz (dysbasiás távolság) csökkenése a kórfolyamat súlyosságát jelölheti.

- Fontaine II/a: a dysbasiás távolság 200 m feletti

- Fontaine II/b: a dysbasiás távolság 200 m alatti

Fontaine III. stádium: nyugalmi fájdalom, amely főleg éjszaka jelentkezik, ami a beteget a végtag lógatására készíti.

Fontaine IV. stádium: gangraena, nyilvánvaló szubjektív panaszok mellett trophicus zavarok alakulnak ki.

24. táblázat: *A perifériás érbetegség funkcionális stádiuma aPL antitestek jelenlétével összefüggésben*

	aPL antitest pozitív (n=64)	aPL antitest negatív (n=75)
Fontaine I.	3	6
Fontaine II.	51	62
Fontaine III.	10	7
Fontaine IV.	-	-

A hagyományos rizikófaktorokat illetve rizikóbetegségeket elemezve: azonos arányban fordult elő az aPL antitest pozitív és az aPL antitest negatív csoportban a hypertonia betegség, a cukorbetegség, a hypercholesterinaemia, a kóros LDL-cholesterin szint, a hypertriglyceridaemia, valamint a dohányzás (25. táblázat).

25. táblázat: *Rizikófaktorok, rizikóbetegségek előfordulása aPL antitest pozitív és negatív betegeink esetében*

	aPL antitest negatív (n=75)	P	aPL antitest pozitív (n=64)
Hypertonia	52 (69,3%)	NS	40 (62,5%)
Diabetes mellitus	21 (28%)	NS	14 (21,87%)
Hypercholesterinaemia	52 (69,33%)	NS	40 (62,5%)
Kóros LDL-cholesterin	41 (54,66%)	NS	25 (39%)
Hypertriglyceridaemia	37 (49,43%)	NS	26 (40,62%)

Dohányzás	35 (46,66%)	NS	41 (64,06%)
------------------	-------------	----	-------------

Összefüggést keresve a perifériás érbetegséghez társuló coronaria illetve cerebrovascularis megbetegedések és az antifoszfolipid antitestek jelenléte között azt találtuk, hogy a coronaria érintettség egyik antifoszfolipid antitest csoporttal sem mutat összefüggést, azaz ezen antitestek jelenléte nem növeli a társuló coronaria érintettség valószínűségét. Ezzel szemben az aKL és az aβ2GPI antitest pozitív csoportban is szignifikánsan magasabb a perifériás érbetegséghez társuló cerebrovascularis érintettség. A β2GPI ellenes antitest pozitív csoportban a cerebrovascularis manifesztáción túl a hypertonia betegség és a dohányosok száma is szignifikánsan magasabbnak adódott, így a β2GPI ellenes ellenanyagok jelenlétét, mint önálló tényezőt a magasabb cerebrovascularis társulásban nem tudtuk igazolni. Ezzel szemben az aKL antitest pozitív betegek csoportjában a hypertonia betegség és a dohányzás aránya nem volt magasabb, mint az aKL antitest negatív csoportban, így az aKL antitest pozitivitással bíró csoportban észlelt szignifikánsan magasabb cerebrovascularis társulás hypertóniától és dohányzástól független rizikótényezőnek bizonyult (26. táblázat).

26. táblázat: *Antifoszfolipid antitest pozitivitással összefüggésbe hozható klinikai manifesztációk*

	LA	aKL antitest	aβ2GPI antitest
Coronaria érintettség	1 (NS)	17 (NS)	21 (NS)
Cerebrovascularis érintettség	2 (NS)	23 (p<0,02)	33 (p<0,002)
Hypertonia betegség	2 (NS)	19 (NS)	19 (p<0,001)
Dohányzás	1 (NS)	18 (NS)	27 (p<0,014)

Mivel az aKL és aβ2GPI ellenanyag pozitivitás esetén a cerebrovascularis érintettség fordult elő szignifikánsan gyakrabban a többi klinikai manifesztációhoz képest, ezért ezen elváltozásokat részletesen is elemeztük. A legtöbb betegnél nem szignifikáns, 60% alatti arteria carotis stenosis volt kimutatható (27. táblázat).

27. táblázat: aPL antitestek előfordulási gyakorisága perifériás érbetegeink cerebrovascularis érintettsége esetén

	LA	aKL antitest	aβ2GPI antitest
TIA/Stroke	1	4	3
CT/MRI	-	4	4
Arteria carotis intimasclerosis	1	5	8
Nem szignifikáns arteria carotis stenosis (<60%)	1	14	24
Szignifikáns arteria carotis stenosis (>60%)	-	4	3

5. HELLP szindróma és primer antifoszfolipid szindróma társulása - esetismertetés

Egy 26 éves nőbeteg Nyíregyházán, majd klinikánk Intenzív osztályán állt kezelés alatt második terhessége során kialakult preeclampsia, HELLP szindróma, valamint ekkor igazolt primer antifoszfolipid szindróma miatt. A nemzetközi adatbázisban néhány közlemény található a két szindróma társulásáról. Ismereteink szerint ez az első magyar közlés e társulásról.

Esetismertetés

A 26 éves nőbeteg anamnézisében egy spontán abortus szerepel az első trimeszterben. Második terhességének nyolcadik hetétől imminens panaszok miatt terhespatológiai osztályos kezelése történt. Panaszai miatt intravénás, majd per os tocolysis került alkalmazásra, mely mellett hamar tünet- és panaszmentes lett, UH vizsgálattal a terhességi kornak megfelelő intakt graviditást észleltek. Rutin laborvizsgálat során Wasserman-reakció pozitivitást találtak, ezért bőr-és nemibeteg gondozásba vételre került, a születendő gyermek védelme érdekében penicillin terápiában részesült. Gondozása során több alkalommal történt speciális antitestszűrés, mely mindvégig negatív maradt, így a Wasserman-pozitivitást biológiailag aspecifikus pozititásnak véleményezték, de további antitest vizsgálatok nem történtek.

A 23. terhességi héten bizonytalan mellkasi panaszok, gyógyszeresen egyre nehezebben befolyásolható hypertensio, fejfájás, szédülés és látászavar jelentkezett. Emellett LDH-és GPT-szintje emelkedett (745 U/l illetve 132 U/l), thrombocyta-száma csökkent (99 G/l), valamint a vizeletben a fehérjeürítés fokozódott. A következő 24 órában jelentős progresszió következett be, a klinikai kép preeclapmiához társuló HELLP-szindrómának felelt meg, így endotrachealis narcosisban

császármetszés történt. A műtét során élő, éretlen fiú magzatot emeltek ki Apgar 3/5 értékkel.

A műtét után a beteg intenzív terápiás osztályon került megfigyelésre, ahol Color doppler vizsgálattal a bal véna femoralis communis területén thrombosiszt igazoltak, mely a véna iliaca externába is beterjedt egy 4-5 cm-es szakaszon. APTI-kontroll mellett alkalmazott Na-heparin kezelés indult, valamint centrális vénán keresztüli parenteralis táplálás, antihypertensiv kezelés, anaemiája miatti transfúziók, expectoráns adása, fizioterápia mellett állapota nem javult, LDH-szintje további emelkedést mutatott, GOT és GPT is emelkedett volt, thrombocyta-száma tovább csökkent. Hasi UH és CT, mellkas rtg. vizsgálatok történtek negatív eredménnyel. Echocardiographia során jó bal kamra functio, normális tágasságú szívüregék kerültek leírásra, kóros mennyiségű pericardialis folyadék nem volt. Kezelése során hypertensioja egyre nehezebben volt befolyásolható, papilla-oedema jelentkezett, hypertoniás érjelenségeket találtak. Intenzív osztályos kezelésének negyedik napján dyspnoeja fokozódott, a tüdők felett nedves zörejek jelentek meg, vérgázértékei romlottak, így partialis légzési elégtelenség miatt asszisztált gépi lélegeztetés indult.

A progrediáló klinikai kép a súlyos HELLP szindrómához társuló (LDH 1119 U/l, GPT 163 U/l, thr 62 G/l, Hgb 93 g/l), új tünetekkel súlyosbodó antifoszfolipid szindróma lehetőségét vetette fel, ezért a beteg átvételre került a DE OEC III. sz. Belgyógyászati Klinika Intenzív Osztályára. Átvételkor kombinált antitensiv terápiára is nehezen reagáló hypertensio, haematuria, proteinuria és a légzési elégtelenség tünetei domináltak. A légzési elégtelenség progrediált, ARDS alakult ki. Az antifoszfolipid szindróma további manifesztációjaként ischaemiás opticus laesio alakult ki.

Mellkas rtg. a tüdőben mindkét oldalon transparentia csökkenést, mellkasi CT vizsgálat jelentősen csökkent légtartalmú tüdőket, ARDS-nek megfelelő képet és kétoldali hydrothoraxot mutatott. Hasi CT hepatosplenomegaliát írt és az uterus körül folyadék volt látható. Color doppler vizsgálat során itt is leírásra került a bal oldali véna iliaca externa thrombosisa. A placenta szövettani vizsgálatával multiplex infarctusok igazolódtak (27. táblázat).

Immunszerológiai vizsgálatainkkal kevert típusú IgG/M antikardiolipin antitest pozitivitást (128 GPLU/ml illetve 89 MPLU/ml) és szintén kevert IgG/M β 2-glycoprotein I ellenes antitestszint emelkedést észleltünk (62 SGU illetve 291 U/ml). Ezek magyarázzák korábbi biológiailag fals pozitív VDRL-reakciókat, valamint egyértelműen igazolták az antifoszfolipid szindróma jelenlétét. Egyéb autoantitest vizsgálatok (DNS ellenes, ENA ellenes, SSA és SSA ellenes antitestek) negatív tartományban voltak. IgM-szintje kissé emelkedett (2,64 g/l), komplement 3. és 4. faktor szintje normális, C-reaktív protein szintje magas (54,1 mg/l) volt. CD4 sejtszám aránya mérsékelten emelkedett (49 %), magasabb CD3 sejtszám arányt észleltünk normális CD8 arány mellett. A CD56 sejtszám arány normális.

A respirátor terápia és intenzív szupportáció mellett az antithromboticus kezelését folytattuk, heparin, majd kumarin és aszpirin kombináció került alkalmazásra. Plasmaferezis kezelést végeztünk, melynek során 3 alkalommal 40 ml/tskg plasma került eltávolításra. Nagydózisú intravénás immunglobulin terápiaként 100 g Humaglobint adtunk. A kezelés kezdetén pulzussteroid terápiát kapott, majd plazmaferezis kezelési sorozatát 200 mg cyclophosphamid kezeléssel szinkronizáltuk. E terápia mellett állapota fokozatosan javult, az ARDS meggyógyult, légzési elégtelensége megszűnt. Laborértékei a korábbi maximális értékekhez képest a következő javuló tendenciát mutattak, LDH-értéke 1119 U/l-ről 550 U/l-re, GPT-értéke 207 U/l-ről 28 U/l-re, valamint GOT-értéke 229 U/l-ről 27 U/l-re csökkent. Thrombocyta-száma 62 G/l értékről az élettani 314 G/l értékre emelkedett (28. táblázat). A beállított per os gyógyszerek (enalapril, metoprolol, chlortalidone) mellett hazabocsátásakor normotensios volt. Haematurija megszűnt, proteinurija ++. Tekintettel az antifoszfolipid szindrómára tartós kumarin és aszpirin terápiára állítottuk be. 2 éves követése során végig panaszmentes volt, e terápia mellett újabb thromboticus esemény nem következett be. Az esetleges tünetmentesen bekövetkezett idegrendszeri thromboticus epizód kizárása végett elvégzett koponya MRI organikus eltérést nem talált. Ezzel szemben laborvizsgálatai során konzekvensen észlelhető igen magas titerben aKL IgG és IgM és anti-β2-glycoprotein I IgG és IgM antitestek jelenléte.

27. táblázat: Az antifoszfolipid szindróma klinikai manifesztációi betegünk kórtörténetében

Spontán vetélés első terhességének első trimeszterében
Placentaris infarctusok a megszakított második terhesség placenta szövettanában
Alsó végtagi véna iliaca terjedő mélyvéna thrombosis
Ischaemiás opticus laesio

28. táblázat: A HELLP szindróma laboratóriumi kinetikája a diagnózis felállításától a gyógyulásig

	1. nap	2. nap	3. nap	4. nap	5. nap	6. nap	7. nap	8. nap	14. nap
LDH (U/l)	745	911	1119	927	997	832	644	761	550
Hgb (g/l)	123	92	116	94	102	108	101	93	131
GOT (U/l)	119	163	150	119	229	186	99	94	27
GPT (U/l)	132	165	163	114	200	207	151	150	28
Thr (G/l)	99	86	62	64	80	85	141	158	314

MEGBESZÉLÉS

Az antifoszfolipid szindróma iránti érdeklődés az irodalomban az elmúlt években exponenciálisan növekvő tendenciát mutat. Ennek talán az a magyarázata, hogy az APS egy olyan szisztémás autoimmun kórkép, amelyben jól definiálható az a patológiás autoantitestes mechanizmus (foszfolipid-fehérje struktúrák ellen irányuló autoantitestek heterogén csoportja), melyek az endothel aktivációján keresztül az endothelt olyan proinflammatorikus és prothromboticus állapotba hozza, melynek klinikai következményei a már korábban detektált vénás thromboemboliás folyamatok mellett az atherothrombosis és az akelerált atherosclerosis. Ezeket figyelembe véve az APS-t az akcelerált atherosclerosis autoimmun prototípusának tarthatjuk, mivel az autoimmun regulációs zavar és a vasculatura károsodása közötti kapcsolat közvetlen.

A primer és szekunder APS viszonya egy izgalmas kérdés. Maga az APS leírása a szekunder csoport detektálásával indult (szisztémás lupus erythematosus), de mára kiderült, hogy a primer APS lényegesen gyakrabban fordul elő [50], illetve maga az foszfolipid-fehérje ellenes antitestes mechanizmus, különös tekintettel a β 2GPI fehérje ellen irányuló autoantitestes mechanizmusra, az atherosclerosis immuno-inflammatorikus folyamatának egyik kulcsszereplője. Ezek az előzmények készítettek minket arra, hogy egyfelől adatokat keressünk a primer és szekunder antifoszfolipid szindróma kapcsolatára vonatkozóan. Erre lehetőséget adott az, hogy a DE OEC III. sz. Belgyógyászati Klinikán 1986 óta több mint 1500 aPL antitest pozitívitas került regisztrálásra. 218 beteg esetében került felállításra a primer APS diagnózisa, mely betegek közül 138 beteg tartós gondozása és ismételt dokumentálása lehetőséget adott egy retrospektív módon elvégzett követéses vizsgálat kivitelezésére abból a célból, hogy adatokat nyerjünk a primer APS betegek hosszútávú követése kapcsán jelentkező új klinikai megnyilvánulásokra.

Az elérhető nemzetközi irodalmi adatbázisban az elmúlt évtizedben néhány közlemény jelent meg, mely antifoszfolipid szindrómás betegek követésével foglalkozik. Rosove és mstai 70 beteg retrospektív követése során 53 %-ban észleltek ismétlődő thromboticus eseményeket [51]. Ez a munkacsoport, valamint Tektonidou és mtsai is azt figyelték meg, hogy a bekövetkező klinikai esemény a megelőző eseményhez hasonló (artéria – artéria, véna – véna)[51, 52]. A leghosszabb követéses vizsgálat Mujic és mtsai nevéhez fűződik, akik 12 évig követték nyomon 80 primer antifoszfolipid szindrómás beteg sorsát és ezalatt 3 esetben 10 év alatt SLE fejlődött ki [53]. Krnic-Barrie és mtsai is retrospektív módon vizsgáltak 61 beteget és azt találták, hogy a primer és szekunder antifoszfolipid szindrómás betegcsoportban a visszatérő thrombosisok azonos arányban fordulnak elő, valamint terhesség és gyermekágy alatt a vénás thrombosisok gyakoribbak [54]. Shah és munkacsoportja 1998-ban közölte 52 aKL pozitív beteg 10 éves követése során nyert eredményeit: a kezdetben klinikai tünetek nélküli csoportból 52 %-ban alakult ki APS (31 beteg), ezek 29 %-ában újabb thrombosis is fellépett [55]. Fetoni és mtsai 7 primer antifoszfolipid szindrómás nőbeteg 6 éves követése alatt 3 esetben SLE kifejlődését észlelték [56].

Munkánk során azt találtuk, hogy a 138 primer antifoszfolipid szindrómás beteg közül 88 (63,8 %) az átlagos követés alatt (5,18 év) primer antifoszfolipid szindrómás maradt. A többi 50 beteg közül 25 esetben (18,1 %) egyéb poliszisztémás autoimmun betegségekre utaló jellegzetességek is megjelentek az APS tünetei mellett, Az így létrejött klinikai kép megfelelt a poliszisztémás autoimmun betegségek nem differenciált előfázisának (Nem Differenciált Collagenosis). A többi 25 beteg (18,1 %) esetében az elkövetkező csaknem 10 évben kifejlődött klinikai kép kimerítette valamelyik szisztémás autoimmun kórkép kritériumrendszerét, a legtöbb esetben az SLE-jét. A vizsgálat retrospektív jellegéből adódóan számos nehézséggel kerültünk szembe az eredmények interpretálásakor, ezért csak azokat a tényezőket vehettük figyelembe, melyek az áttekintett időszakban folyamatosan a rendelkezésre álltak: vénás és atherothromboticus folyamatok klinikai megnyilvánulásai, LA jelenléte, IgG és IgM típusú aKL antitestek kimutathatósága, valamint az alkalmazott antithromboticus terápia összefüggésben az ismételt thromboemboliás epizódokkal. Követéses adataink alapján az a következtetés vonható le, hogy azoknál a primer antifoszfolipid szindrómás betegeknél, akiknél a diagnózis megszületésekor meglévő thromboticus folyamat az artériás rendszert érinti illetve cerebrovascularis történések voltak, azoknál gyakrabban lehet számítani szekunder antifoszfolipid szindrómába való átmenetre. Hasonlóan gyakrabban következik be a szekunder APS-ba való átmenet akkor, ha a szerológiai vizsgálatok IgG típusú aKL antitest pozitivitást igazolnak a primer antifoszfolipid szindróma jelentkezésekor. Ezzel szemben a LA jelenléte a primer APS diagnózisának felállításakor erősíti a primer APS-ben maradás valószínűségét.

A szisztémás autoimmun betegségek kialakulásának első momentuma lehet egy olyan patológiás autoantitest megjelenése, mely az endothel antithromboticus funkcióját gyengítve thromboticushoz vezet artériás vagy vénás oldalon. A primer antifoszfolipid szindrómás betegek longitudinális követése arra utal, hogy a betegeknek csak 63,8 %-a marad primer APS-s, 18,1 %-ban megjelennek egyéb szisztémás autoimmun kórképre utaló klinikai tünetek, valamint 18,1 %-ban definitív poliszisztémás autoimmun betegség alakul ki. Ezek alapján a primer antifoszfolipid szindrómát véleményünk szerint egy potenciális előfázisnak kell tekinteni egy szisztémás autoimmun betegségbe torkolló dinamikus patológiai folyamat-együttesben. A betegek rendszeres gondozása során figyelniük kell autoimmun betegségekre utaló tünetekre, mert ezek megjelenése az antithromboticus terápia mellé immunszuppresszív kezelés bevezetését teheti szükségessé.

A primer APS cardiovascularis megnyilvánulásai rendkívül színesek, hisz bármely szervben jelentkezhet vénás thromboemboliás folyamat vagy atherothrombosis, továbbá az általános érlemezésedési folyamat felgyorsulhat, akcelerálódhat illetve egyes esetekben a folyamat több szervet érintve katasztrófális formába (CAPS) mehet át. Ezek késztettek arra, hogy prospektív jellegű vizsgálatot végezzünk akut coronaria szindrómában és perifériás artériás obliteratív érbetegségben. Erre

vonatközön Magyarországon nagy betegszámon készült vizsgálati adatok korábban nem voltak. Ezért célul tűztük ki ezen autoantitestek előfordulási gyakoriságát meghatározni, valamint elemezni kapcsolatukat az atherothrombosis klinikai megnyilvánulásaival.

Az akut coronaria szindróma patofiziológiai alapja a vulnerabilis athero-thromboticus plaque. A plaque instabillá válásában plaque-ruptura illetve a thromboticus folyamatok kialakulása és felgyorsulása áll. Az aPL antitestek aktiválják az endothel sejteket a transcriptios faktor NF κ B útvonalon át. Az antitestek a sejtmembránban megjelenő β 2-glycoprotein I segítségével kötődnek az endothel sejtekhez [2, 3]. Az endotheliumon adhéziós molekulák expresszálódnak (ICAM, VCAM, E-selectin), megváltozik a prostaglandin metabolizmus, fokozódik az IL-6 és a monocyták szöveti faktor termelése. Ezen tényezők hatására hypercoagulatio állapot jön létre [17]. Magának az atheroscleroticus plaque-nak a kialakulásából már logikusan adódik, hogy lokálisan súlyos endothelkárosodás van jelen, melyek következménye az endothel antithromboticus folyamatainak a helyi kiesése, beleértve a prostacyclin (PGI₂) és a szöveti plazminogén aktivátor (tPA) relatív hiányát. A plaque-ban jelenlévő sejt elemek közül a monocyta/macrophag sejtek aktivációja kiemelt jelentőségű. A cytokin termelés révén erősítik a plaque gyulladós folyamatát, a plaque fissurát elősegítő metalloproteinázokat termelnek, kiemelt jelentőségű a szöveti faktor aktivitásuk is.

Áttekintve a rendelkezésre álló irodalmi adatokat Sherer és mtsai típusos és atípusos mellkasi fájdalomra panaszkodó betegekben vizsgálták spirál CT-vel a coronariák kalcium tartalmát, valamint ezzel egyidőben meghatározták az aKL, a β 2GPI és az oxidatív-LDL ellenes antitestek szintjét. A típusos mellkasi fájdalom esetén a CT-vel detektált kalcium mennyisége, valamint az aKL antitestek előfordulása szignifikánsan magasabb volt, mint az atípusos mellkasi fájdalom esetén. Az a β 2GPI és az oxidatív-LDL antitestek szérumszintje nem különbözött szignifikánsan a két betegcsoportban. A típusos mellkasi fájdalom esetén a betegek 35 %-ban egyidejűleg volt magas coronaria kalcium és magas aKL antitest mérhető, míg atípusos fájdalom esetén a két eltérés együttes magas értéke nem fordult elő [57]. Farsi és mtsai írták le, hogy ischaemiás szívbetegségben az a β 2GPI antitestek szintje emelkedett. Instabil anginában szenvedő betegek esetén 45 %-os volt az a β 2GPI antitest pozitivitás, míg effort anginások esetén csak 11,8 %. Ezek alapján valószínűsíthető, hogy a β 2GPI ellenes antitestek jelenléte az atheroscleroticus plaque instabilitását jelzi, valamint a T-sejt aktivációt jelezheti instabil anginás betegekben [58]. Jankowski és mtsai egy 22 éves primer antifoszfolipid szindrómás fiatalember esetét ismertetik (lupus antikoaguláns, kardiolipin és prothrombin ellenes antitest pozitív), akinél myocardialis infarctust követően sikeres coronaria stentelést hajtottak végre [59]. Takeuchi és mtsai egy 20 éves primer antifoszfolipid szindrómás férfi esetét mutatják be, akinél alapbetegségének részeként myocardialis infarctus lépett fel és emiatt sikeres PTCA történt antikoaguláns kezeléssel [60]. Primer antifoszfolipid szindrómás myocardialis infarctusban szenvedő beteg sikeres szöveti plazminogén

aktivátorral történő kezelését közölte Ho és mtsai [61]. Különböző antifoszfolipid antitestek előfordulását vizsgálták Adler és mtsai és keresték ezek kapcsolatát a myocardialis infarctus előfordulásával (102 beteg, 102 egészséges kontroll és 10 antifoszfolipid szindrómás beteg). 2 alkalommal történt ELISA módszerrel antitest meghatározás, az AMI bekövetkezését követő 4 órán belül és 3 hónappal később. 4 különböző antifoszfolipid antitest titer emelkedését találták az infarctusos betegek 6,9 %-ánál. Emelkedett antitest titereket 50 év alatti férfiaknál találtak. A 3 hónapos kontroll vizsgálat során az antitestszintek a normál tartományban voltak. Ezen jelenség magyarázata az lehet, hogy ezt az autoimmun betegségekre jellemző ciklikusság okozhatja [62]. Középkorú férfiak követése során Vaarala és mtsai azt találták, hogy az emelkedett prothrombin ellenes antitestszintek fokozott rizikót jelentenek myocardialis infarctus ill. cardialis halálozás tekintetében. A β 2GPI ellenes antitestek esetében ilyen összefüggést nem tudtak kimutatni [63]. Ames és mtsai emelkedett fibrinogén és von Willebrand faktor szinteket mértek aPL antitest pozitív egyéneknél. Az IgG antikardiolipin szintek korreláltak a von Willebrand faktor szinttel [64].

Prospektív vizsgálatunkban a β 2GPI ellenes antitestek fontosságára hívjuk fel a figyelmet akut coronaria szindrómában. Gyakorisága messze megelőzi az IgG-, IgM-antikardiolipin antitesteket és a lupus antikoagulánst egyaránt. Tekintettel arra, hogy β 2GPI ellenes antitestek kimutatása csak az utóbbi időben vált rutinszerűen elérhetővé, indokolt, hogy felhívjuk a figyelmet lehetséges szerepére az akut coronaria szindróma thromboticus folyamataiban. Ezen thrombophil tényező detektálása az akut coronaria szindróma esetében a szekunder antithromboticus prevenció fontosságára hívja fel a figyelmet, különös tekintettel arra, hogy ezen betegek anamnesisében igen gyakori a megelőző stroke. Felvetődik, hogy az antifoszfolipid antitestek jelenlétével összefüggésbe hozható coronaria thromboticus folyamatok esetén a szekunder prevencióban erélyesebb antithromboticus kezelésre van szükség, tekintettel az esetlegesen több szervet érintő artériás thromboticus folyamatokra, valamint a vénás thromboemboliás folyamatok megnövekedett kockázatára. A mortalitási adatok feldolgozása során a 16 β 2GPI antitest pozitív csoport esetén a betegek követése során mind a 30 napos, mind a 6 hónapos mortalitás tekintetében szignifikánsan gyakoribb volt a halálozás az a β 2GPI antitest pozitív csoportban. Jelenlegi munkánk azt jelzi, hogy β 2GPI ellenes antitestek gyakorisága magas akut coronaria szindrómában és az adatok alapján felvetődik kapcsolata a magasabb halálozási kockázattal is.

Az atherosclerosis egy krónikus gyulladással járó megbetegedés, melyben az immunrendszer aktivációjának mind a lokális, mind a szisztémás elemi fontos szerepet töltenek be. Az oxLDL az egyik elsődleges autoantigén ebben a kórfolyamatban. Ezen antigén elleni emelkedett antitestszintek mutathatóak ki perifériás vascularis betegségekből, súlyos carotis stenosisban, angiographiával igazolt coronaria betegségben [65, 66]. Ezzel ellentétben idős ischaemiás stroke-s betegek szérumában csökkent

ellenanyagszintet mértek [67]. Oxidált LDL-lel történő immunizálással az atherogenesis suppressioja volt elérhető [68, 69], valamint megfigyelték, hogy az oxidált LDL elősegíti a β 2GPI molekula konformációs változását és ezáltal segíti az antifoszfolipid antitestek kötődését [20]. Vaarala és mtsai további munkájuk során megírták, hogy az oxLDL ellenes antitestek fokozzák a makrofágok lipidfelvételét, ezáltal atherogének, elősegítik a carotisok atherosclerosisát és szerepük lehet a myocardialis infarctus létrejöttében [20, 21]. Szintén ezen munkacsoport közölte, hogy az oxidált LDL elleni antitestek nem közvetlenül avatkoznak be a véralvadási rendszerbe, hanem az érfal atheroscleroticus ill. vasculitises gyulladásos folyamataiban vesznek részt.

A cardiovascularis betegségek független rizikó faktora a prognosztikai szereppel is bíró C-reaktív protein [24]. Akut coronaria szindrómás betegnél a CRP-szintek magasabbak, mint stabil anginás betegek esetében [25].

Jelen munkánkban a β 2GPI, az oxLDL elleni antitestek, valamint a C-reaktív protein párhuzamos meghatározásából az alábbi következtetések vonhatóak le: a β 2GPI ellenes antitestek az akut coronaria szindrómában mutatnak jelentős emelkedést a stabil coronaria betegcsoporthoz képest. Ezzel szemben az oxLDL ellenes antitestek szintje szignifikánsan magasabb ugyan akut és stabil coronaria betegekben egyaránt a kontroll csoporthoz képest, de ezen antitestek szintje nem különbözik lényegesen az akut és a stabil coronaria betegekben. A CRP-szint azonban szignifikánsan magasabb az akut coronaria szindrómás betegekben, szemben a stabil coronaria betegcsoporttal. Ezek alapján az vethető fel, hogy az anti-oxLDL antitestek jelenléte magával az coronaria artéria atherothromboticus megbetegedésével függ össze. A β 2GPI ellenes antitestek jelenléte és az emelkedett CRP-szint ezen túl mutat abban az értelemben, hogy az atherosclerosisos alapbetegség atherothromboticosisos klinikai megnyilvánulásával (instabil angina, akut myocardialis infarctus) mutatnak összefüggést. További releváns adat, hogy az a β 2GPI antitestek jelenléte megnövekedett mortalitással hozható összefüggésbe, ugyanerről a CRP vonatkozásában az alacsony exitus szám miatt statisztikai következtetést levonni jelenleg nem tudunk.

Másik prospektív vizsgálatunkban alsó végtagi obliteratív érbetegekben elemeztük az aPL antitestek gyakoriságát és klinikai relevanciáját.

Az aPL antitestek és az atherosclerosis klinikai kapcsolata jól vizsgálható az alsó végtagi artériás obliteratív érbetegségben, számos kísérletes adat ebből a betegpopulációból származik. Ennek ellenére az irodalomban nincs sok nagyszámú beteganyagban végzett olyan klinikai tanulmány, amely a különböző aPL antitestek pontos arányát célozta meghatározni ebben a betegcsoportban, valamint választ keresni arra a kérdésre, hogy önálló rizikó faktorként tekinthetünk-e ezen antitestekre az atherosclerosis progressziójában. Az elektronikus irodalomban elérhető legnagyobb betegszámú vizsgálatot Glueck és mtsai végezték el, akik 864 beteg adatait dolgozták fel kor, koleszterin, triglycerid, lipoprotein (a),

homocystein, IgG és IgM aKL antitest, valamint származás, nem, hypertensio, diabetes és dohányzás vonatkozásában. A vizsgált beteg populációjukban az aKL antitestek jelenléte független rizikótényezőnek bizonyult az atherosclerosis érbetegségek kialakulásában, beleértve a myocardialis infarctust, coronaria arteria bypass graft műtétet, a coronaria angioplasticát, a transiens ischaemiás attackot illetve stroke-ot [70].

A fenti irodalmi adatok ismeretében logikusnak adódott azon célkitűzésünk, hogy perifériás érbetegek között prospektív jelleggel határoztuk meg a LA, az aKL és a β 2GPI ellenes ellenanyagok jelenlétének gyakoriságát.

Lupus antikoaguláns 1 betegben, kardiolipin ellenes antitestek 30 betegben, anti- β 2-glycoprotein I antitest 41 beteg esetében volt kimutatható a 139 beteg adatainak feldolgozása során. Többes pozitivitást 7 beteg esetében találtunk. Az érbetegség multilokularitása szempontjából összefüggést lehet kimutatni a KL és a β 2GPI ellenes antitestek jelenléte és a perifériás érbetegség mellett jelenlévő cerebrovascularis atheroscleroticus manifesztáció között. A β 2GPI elleni antitest pozitív csoportban azonban a hypertonia betegség és a dohányzás szignifikánsan magasabb volt, ezért ezen antitest jelenlétét, mint önálló rizikótényezőt nem definiálhatjuk. Felvetődik azonban az az érdekes további vizsgálatokat involváló kérdés, hogy a dohányzás és a hypertensio – hypothetikus felvetve endothelt károsító hatásuk miatt potenciálisan megjelenő új epitópok lehetőségét – indukálja β 2GPI ellenes ellenanyagok termelődését. A β 2GPI ellenes antitest pozitív csoporttal szemben a KL ellenes antitest csoportban nem volt magasabb a dohányosok és hypertoniás betegek aránya, így ebben a csoportban a KL elleni antitest pozitivitást független rizikótényezőként adhatjuk meg a perifériás érbetegséghez társuló cerebrovascularis atherothrombosis megjelenésében.

Adatainkat lényegesnek tartjuk a perifériás érbetegek hosszú távú antithromboticus kezelése szempontjából. Joggal merül fel, hogy ezen betegek esetében erőteljes antithromboticus – melyen belül kiemelt jelentőségű optimális antikoaguláns – kezelés indokolt. Ezek a betegek ugyanis potenciális jelöltek arra, hogy a vénás oldalon is jelentkezik thromboticus esemény, melynek kivédésére az artériás thromboticus események prevenciójára használt thrombocytá funkció gátló kezelés önmagában nem elegendő. Multicentrikus klinikai vizsgálatok folynak a perifériás érbetegség illetve az antifoszfolipid szindróma optimális tartós antithromboticus kezelésének meghatározására.

Terhesség során fellépő, ismeretlen eredetű kórkép a HELLP-szindróma (*Hemolysis, Elevated Liver enzymes and Low Platelet count*), mely a terhesség életveszélyes komplikációja, preeclampsziával vagy eclampsiával szövődve. A HELLP szindróma a terhesség 2. vagy 3. harmadában vagy postpartum jelentkezik. Jellemző eltérések a haemolysis (LDH > 600 U/l), az emelkedett májenzimértékek (GOT, GPT > 50 U/l) és az alacsony thrombocytá-szám (< 100 G/l). van Pampus és mtsai longitudinális vizsgálatában a betegek 6 %-a halt meg, az átlagéletkor 36 év volt, multiparákban nagyobb volt a

kialakulás kockázata és a hypertonia incidenciája háromszorosa volt az e korhoz illesztett referencia populációhoz képest [71]. A máj szövettani vizsgálata periportalis koagulációs necrosist mutat, emellett fibrinhálóval körül vett, élesen határolt bevérzések észlelhetőek, a májsinusokban fokális leukostasis van, a Kupffer-sejtek megduzzadnak, de nincs gyulladásos infiltrátum és a hepatocyták zsíros transformációja is hiányzik [72]. A subcapsularis haematoma keringésösszeomlást okozó májrupturához vezethet.

A HELLP szindróma a preeclampsia igen súlyos formája, kialakulásának pontos háttere tisztázatlan. Az elérhető nemzetközi adatbázisban néhány olyan eset került ismertetésre, melyben a HELLP szindróma antifoszfolipid szindrómához társult vagy antifoszfolipid antitestek jelenlétével párosult. 1994-ben Ornstein és Rand vetették fel először a HELLP szindróma és az antifoszfolipid antitestek esetleges összefüggését, felvetve a HELLP szindrómát, mint egy új manifesztációját az antifoszfolipid szindrómának [73]. Segal és mtsai Budd-Chiari betegség képében megjelenő antifoszfolipid szindrómát diagnosztizált HELLP szindróma és disszeminált intravascularis coagulatio társulásával [74]. Alsulyman és mtsai 3 esetet közöltek, mely közül kettőben máj-infarctus volt az antifoszfolipid szindróma manifesztációja [75]. Neuwelt és mtsai közöltek először katasztrófális antifoszfolipid szindróma (CAPS) mellett megjelenő HELLP szindrómát [76]. Japán szerzők is ismertettek kettős társulást [77], majd Fehr és mtsai SLE, antifoszfolipid szindróma és HELLP együttesét figyelték meg [78]. A legutóbbi közlés Sinha és mtsai által 2002-ben ismertetett fatális csontvelő necrosis és refrakter HELLP szindróma esete, mely antifoszfolipid katasztrófa szindrómának megfelelő klinikai szituációt okozott [79]. A sikeres kezelések csaknem mindegyike alkalmazta a plasmacsere kezelést, mely mellett nagy dózisú intravénás immunglobulin, intravénás corticosteroid és cyclophosphamid terápiát alkalmaztak az antikoaguláns terápia mellett.

A HELLP szindróma és az antifoszfolipid szindróma klinikai sajátosságai között, ha összefüggést keresünk, akkor a thrombocytopenia, a haemolyticus anaemia és a placentaris infarctusok emelhetőek ki. A thrombocytopenia korábban az antifoszfolipid egyik klinikai sarokpontja volt, de az 1999-es konszenzus [43] hasonlóan az autoimmun haemolyticus anaemiához, a további vizsgálatokat igénylő klinikai entitások közé sorolja. Ezzel szemben az antifoszfolipid szindróma terhességi patológiai vonatkozásai egyértelműek, ezen autoantitestek placentát károsító hatásai megnyilvánulnak a placentaris erek thrombosisában, a trophoblast invázió károsodásában, melyek a placenta nutritív funkciójának elégtelenségéhez vezetnek.

Az általunk ismertetett esetben egyértelmű, hogy az antifoszfolipid szindróma előzetesen már jelen volt (spontán vetélés, konzekvensen jelenlévő biológiailag fals pozitív VDRL-reakció), a HELLP szindróma e mellett, esetleg ennek talaján jött létre. A második terhesség alatt már a preeclampsia szakában két újabb antifoszfolipid antitest szimptóma jelent meg, a bal alsó végtagi mélyvéna

thrombosis és az ischaemiás opticus laesio. További, az antifoszfolipid antitestek patológiai szerepére utaló tény a szövettan által detektált placentaris infarctusok jelenléte. Laboratóriumi vizsgálataink kardiolipin és β 2-glycoprotein I ellenes ellenanyagok egyidejű jelenlétét igazolták az antifoszfolipid szindróma patológiai hátterében. A HELLP szindróma gyógyulását is eredményező terápiás protokollunk lényegében az antifoszfolipid katasztrófa szindróma terápiás protokollja volt. Tettük ezt azért, mert e hármas szervi manifesztáció közelíti a szindróma katasztrófális jellegét. Az agresszív plasmacsere kezeléssel az autoantitest redukciót, a proinflammatorikus cytokinek szintjének csökkentését végeztük, a nagy dózisú intravénás immunglobulinnal az antifoszfolipid antitestek antiidiotípus gátlását céloztuk a párhuzamos T- és B-sejt aktiváció gátlás mellett, valamint erőteljes immunszuppresszív kezelést alkalmaztunk glucocorticoid és cyclophosphamid terápiával. Természetesen azonnali antithromboticus terápia is bevezetésre került a fentiekkel párhuzamosan (intravénás heparin, majd tartós kumarin és szalicilát terápia). A kezelés eredményeként a HELLP szindróma tünetei látványosan javulni kezdtek, a haemolysis megszűnt, a májenzimek normalizálódtak, a thrombocytaszám az élettani szintre emelkedett. A respirátor terápiával a kialakult ARDS is uralhatóvá vált, a beteg extubálhatóvá vált, majd teljes gyógyulás következett be. A hazabocsátást követő harmadik havi kontrollon már antitensív gyógyszereit csökkenteni lehetett, albuminuriája is minimális volt. A fél év múlva, valamint 2 év elteltével elvégzett ellenőrző vizsgálataink során antitensív gyógyszerek nélkül is normotensios, albuminuriája nincs, ellenben konzekvensen meglévő kardiolipin és β 2-glycoprotein I antitest szintek mérhetőek. A fiatal nőbeteg újabb terhességet szeretne vállalni, feladva a leckét, hogy milyen terápiás protokollt válasszunk egy olyan antifoszfolipid szindrómás terhes harmadik terhessége során, akinél az antifoszfolipid szindróma problematikája mellett a HELLP szindróma jelentkezésének nagyobb valószínűségével is számolni kell.

ÚJ EREDMÉNYEK

1. 138 primer antifoszfolipid szindrómás betegek esetében volt lehetőségünk követéses vizsgálatot végezni. 5,18 év átlagos követési idő alatt a betegek 63,8 %-a továbbra is primer antifoszfolipid szindrómás maradt, míg 18,1 % esetén olyan klinikai tünetek jelentkeztek, mely egyéb poliszisztémás autoimmun betegségre jellegzetesek. Az így létrejött klinikai kép megfelelt a poliszisztémás autoimmun betegségek nem differenciált előfázisának (Nem Differenciált Collagenosis). A fennmaradó 18,1 % esetén olyan klinikai és laboratórium elváltozások léptek fel az eltelt évek alatt, melyek kimerítették valamelyik poliszisztémás autoimmun kórkép kritériumrendszerét. Adataink arra utalnak, hogy azon primer antifoszfolipid szindrómás páciensek esetén várható a későbbiekben szekunder antifoszfolipid szindrómába való átmenet, akiknél a kezdeti thromboticus esemény az artériás vagy cerebrovascularis rendszert érinti, vagy a szerológiai vizsgálatokkal IgG típusú antikardiolipin antitest pozitivitás igazolódott a kezdeti időszakban. Ismételt thrombosisok 37 esetben léptek fel (26,8 %) a vizsgált beteganyagban a követéses periódus alatt.

2. Prospektív vizsgálatunk keretében 111 akut coronaria szindrómás betegnél történt az intenzív osztályos felvételkor levett vérmintákból foszfolipid ellenes antitest és lupus antikoaguláns meghatározás. Lupus antikoagulánst a betegek körében nem sikerült igazolni. 5,4 %-ban találtunk kardirolipin elleni antitesteket, ezzel szemben 14,4 %-ban volt kimutatható a β 2-glycoprotein I ellenes antitest valamelyik izotípusa (3 esetben kettős pozitivitás volt jelen). Ez a 14,4 %-os β 2GPI elleni antitest gyakoriság az egészséges populációban észlelt 2 %-hoz képest erősen szignifikáns összefüggést jelent az ellenanyag jelenléte és az akut cardialis történés között ($p < 0,02$). Ezen thrombophil tényező detektálása a szekunder antithromboticus prevenció fontosságára hívja fel a figyelmet az akut coronaria szindrómás betegek esetében, hiszen a betegek anamnesisében gyakori a megelőző stroke, valamint az esetlegesen több szervet érintő artériás thromboticus folyamatok mellett ezeknél a betegeknél nagyobb a vénás thromboemboliás események kockázata.

3. Jelen munkánkban a β 2GPI, az oxLDL elleni antitestek, valamint a C-reaktív protein párhuzamos meghatározásából az alábbi következtetések vonhatóak le: a β 2GPI ellenes antitestek az akut coronaria szindrómában mutatnak jelentős emelkedést a stabil coronaria betegcsoporthoz képest. Ezzel szemben az oxLDL ellenes antitestek szintje szignifikánsan magasabb ugyan akut és stabil coronaria betegekben egyaránt a kontroll csoporthoz képest, de ezen antitestek szintje nem különbözik lényegesen az akut és a stabil coronaria betegekben. A CRP-szint azonban szignifikánsan magasabb az akut coronaria szindrómás betegekben, szemben a stabil coronaria betegcsoporttal. Ezek alapján az

vethető fel, hogy az anti-oxLDL antitestek jelenléte magával az coronaria artéria atherothromboticus megbetegedésével függ össze. A β 2GPI ellenes antitestek jelenléte és az emelkedett CRP-szint ezen túlmutat abban az értelemben, hogy az atherosclerosisos alapbetegség atherothromboticus klinikai megnyilvánulásával mutatnak összefüggést. További releváns adat, hogy az a β 2GPI antitestek jelenléte megnövekedett mortalitással hozható összefüggésbe.

4. 139 alsó végtagi perifériás obliteratív érbetegnél történtek foszfolipid ellenes antitest kimutatások a hagyományos cardiovascularis rizikófaktorok felmérése mellett. Lupus antikoaguláns 1 betegben, kardiolipin ellenes antitestek 30 betegben, anti- β 2-glycoprotein I antitest 41 beteg esetében volt kimutatható. Az érbetegség multilokularitása szempontjából összefüggést lehet kimutatni a KL és a β 2GPI ellenes antitestek jelenléte és a perifériás érbetegség mellett jelenlévő cerebrovascularis atheroscleroticus manifesztáció között. A β 2GPI elleni antitest pozitív csoportban azonban a hypertonia betegség és a dohányzás szignifikánsan magasabb volt, ezért ezen antitest jelenlétét, mint önálló rizikótényezőt nem definiálhatjuk. A β 2GPI ellenes antitest pozitív csoporttal szemben a KL ellenes antitest csoportban nem volt magasabb a dohányosok és hypertoniás betegek aránya, így ebben a csoportban a KL elleni antitest pozitivitást független rizikótényezőként adhatjuk meg a perifériás érbetegséghez társuló cerebrovascularis atherothrombosis megjelenésében. Adatainkat lényegesnek tartjuk a perifériás érbetegek hosszú távú antithromboticus kezelése szempontjából. Ezek a betegek potenciális jelöltek arra, hogy a vénás oldalon is jelentkezik thromboticus esemény, melynek kivédésére az artériás thromboticus események prevenciójára használt thrombocyta funkciógátló kezelés önmagában nem elegendő, így erőteljes antikoaguláns kezelés válhat indokolttá.

5. Egy fiatal primer antifoszfolipid szindrómás nőbeteg terhessége kapcsán egy ritka társulást ismertettem, ahol az antifoszfolipid szindróma mellett HELLP szindróma (*Hemolysis, Elevated Liver enzymes and Low Platelet count*) is fellépett a második terhesség alatt. A beteg intenzív osztályos ellátása során az Antifoszfolipid Katasztrófa Szindróma kezelésének megfelelő terápiát kapta, mely hatására gyógyultan távozott klinikánkról. Tudomásunk szerint ez az első magyar közlés e ritka társulásról.

KÖSZÖNETNYILVÁNÍTÁS

Köszönettel tartozom Dr. Szegedi Gyula akadémikusnak, egyetemi tanárnak, aki lehetővé tette, hogy medikus koromban bekapcsolódjak a klinika tudományos munkájába. Tudományos munkámat mindvégig figyelemmel kísérte, segítette.

Ezúton köszönöm Dr. Zeher Margit professzor asszonynak munkám támogatását, valamint első közleményeihez nyújtott segítségét.

Köszönöm témavezetőmnek, Dr. Soltész Pál tanár úrnak mind a tudományos, mind a belgyógyászati szakmai munkám irányítását, segítségét. Kitartó ösztönzésük nélkülözhetetlen volt e munka megszületésében.

Dr. Sipka Sándor professzor úrnak köszönetet mondok a Regionális Immunológiai Laboratórium által nyújtott segítségért.

Az angol nyelvű publikációkban nyújtott segítségért köszönetemet fejezem ki Szekanecz Tanár Úrnak és Dr. Lakos Gabriellának.

Dr. Csípő Istvánnak, Dr. Gyimesi Editnek, Dr. Tumpek Juditnak és Alexa Magdolnának köszönettel tartozom az egyes laboratóriumi módszerek felhasználásában nyújtott szakmai együttműködésükért és baráti segítségükért.

Köszönettel tartozom a DE OEC Biokémiai és Molekuláris Patológiai Intézet Hemostasis Részleg dolgozóinak, akik a lupus antikoaguláns meghatározásokat végezték.

Megköszönöm a DE OEC III. sz. Belgyógyászati Klinika orvosainak, nővéreinek (külön az Intenzív osztályos nővéreknek), az asszisztenseknek, valamint az Immunológiai Laboratórium dolgozóinak áldozatos munkáját is.

Köszönetet mondok Hodosi Katalinnak és Dr. Dér Henriettának, akik a statisztikai számításokban és Szabóné Kántor Juditnak, aki az adminisztratív teendőkből nyújtottak pótolhatatlan segítséget.

Végezetül családomnak mondok köszönetet, akik szerető biztatásukkal végig mellettem álltak.

IRODALOMI HIVATKOZÁSOK

1. Hughes, G.R.V.: Hughes' syndrome: the antiphospholipid syndrome. A historical review. *Lupus*, 7, S1-S4, 1998.
2. Roubey, R.A.S.: Mechanisms of autoantibody-mediated thrombosis. *Lupus*, 7, S114-S119, 1998.
3. Riboldi, P., Gerosa, M., Raschi, E., Testoni, C., Meroni, P.L.: Endothelium as a target for antiphospholipid antibodies. *Immunobiology*, 207(1), 29-36, 2003.
4. Dunoyer-Geindre, S., de Moerloose, P., Galve-de Rochemonteix, B., Reber, G., Kruithof, E.K.: NFkappaB is an essential intermediate in the activation of endothelial cells by anti-beta(2)-glycoprotein 1 antibodies. *Thromb. Haemost.*, 88(5), 851-857, 2002.
5. Galli, M., Comfurius, P., Maasen, C., Hemker, H.C., de Baets, M.H., Van Breda-Vriesman, P.J.C. és mtsai: Anticardiolipin antibodies (ACA) are directed not to cardiolipin but to a plasma protein cofactor. *Lancet*, 335, 1544-1547, 1990.
6. McNeil, H.P., Simpson, R.J., Chesterman, C.N., Krilis, S.A.: Antiphospholipid antibodies are directed against a complex antigen includes a lipid-binding inhibitor of coagulation: B2-glycoprotein I (apolipoprotein H). *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, 87, 4120-4124, 1990.
7. Gushiken, F.C., Arnett, F.C., Thiagarajan, P.: Primary antiphospholipid antibody syndrome with mutations in the phospholipid binding domain of beta(2)-glycoprotein I. *Am. J. Hematol.*, 65, 160-165, 2000.
8. Del Papa, N., Guidali, L., Sala, A., Buccellati, C., Khamashta, M.A., Ichikawa, K. és mtsai.: Endothelial cells as target for antiphospholipid antibodies: human polyclonal and monoclonal anti-beta2 glycoprotein I antibodies react in vitro with endothelial cells through adherent beta2 glycoprotein I and induce endothelial activation. *Arthritis Rheum.*, 40, 5511-561, 1997.
9. Matsuura, E., Igarashi, M., Igarashi, Y., Katahira, T., Nagare, H., Ichikawa, K. és mtsai.: Molecular studies on phospholipid-binding sites and cryptic epitopes appearing on β 2glycoprotein I structure recognized by anticardiolipin antibodies. *Lupus*, 4, S13-S17, 1995.

10. Raschi, E., Testoni, C., Borghi, M.O., Fineschi, S., Meroni, P.L.: Endothelium activation in the antiphospholipid syndrome. *Biomedicine and Pharmacotherapy*, 57(7), 282-286, 2003.
11. Raschi, E., Testoni, C., Bosisio, D., Borghi, M.O., Koike, T., Mantovani, A. és mtsai.: Role of the MyD88 transduction signaling pathway in endothelial activation by anti-phospholipid antibodies. *Blood*, 101, 3495-3500, 2003.
12. Lien, E., Ingalls, R.R.: Toll-like receptors. *Crit Care M*, 30, S1-S11, 2002.
13. Muzio, M., Bosisio, D., Polentarutti, N., D'Amico, G., Stoppacciaro, A., Mancinelli, R. és mtsai.: Differential expression and regulation of Toll-like receptors (TLR) in human leukocytes: selective expression of TLR3 in dendritic cells. *J. Immunol.*, 164, 5998-6004, 2000.
14. Asherson, R.A., Cervera, R., Piette, J.C., Shoenfeld, Y., Espinosa, G., Petri és mtsai.: Catastrophic antiphospholipid syndrome: clues to the pathogenesis from a series of 80 patients. *Medicine*, 80, 355-377, 2001.
15. Meroni, P.L., Raschi, E., Testoni, C., Tincani, A., Balestrieri, G.: Antiphospholipid antibodies and the endothelium. *Rheum. Dis. Clin. North Am.*, 27, 587-602, 2001.
16. Meroni, P.L., Raschi, E., Testoni, C., Tincani, A., Balestrieri, G., Molteni, R. és mtsai.: Statins prevent endothelial cell ctivation induced by antiphospholipid (anti- β 2 glycoprotein I) antibodies. *Arthritis Rheum.*, 44, 2870-2878, 2001.
17. Pierangeli, S.S., Harris, E.N.: Probing antiphospholipid-mediated thrombosis: the interplay between anticardiolipin antibodies and endothelial cells. *Lupus*, 12(7), 539-545, 2003.
18. Wu, R., Nityanand, S., Berglund, L. és mtsai: Antibodies against cardiolipin and oxidatively modified LDL in 50-year-old men predict myocardial infarction. *Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol.*, 17, 3159-3163, 1997.
19. Stemme, S., Faber, B., Holm, J. és mtsai: T lymphocytes from human atherosclerotic plaques recognize oxidized low density lipoprotein. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, 92, 3893-3897, 1995.

20. Vaarala, O.: Antibodies to oxidised LDL. *Lupus*, 9, 202-205, 2000.
21. Hasunuma, Y., Matsuura, E., Makita, Z. és mtsai: Involvement of beta2-glycoprotein I and antibodies in oxigatively modified low-density lipoprotein uptake by macrophages. *Clin. Exp., Immunol.*, 107, 569-573, 1997.
22. Matsuura, E., Kobayashi, K., Inoue, K. és mtsai: Oxidized LDL/beta2-glycoprotein I complexes: new aspects in atherosclerosis. *Lupus*, 14(9), 736-741, 2005.
23. Labarrere, C.A., Zaloga, G.P.: C-reactive protein: From innocent bystander to pivotal mediator of atherosclerosis. *Am. J. Med.*, 117(7), 499-507, 2004.
24. Biasucci, L.M., Santamaria, M., Liuzzo, G.: Inflammation, atherosclerosis and acute coronary syndrome. *Minerva Cardioangiol.*, 50(5), 475-486, 2002.
25. Auer, J., Berent, R., Lassing, E., Eber, B.: C-reactive protein and coronary artery disease. *Jpn. Heart J.*, 43(6), 607-619, 2002.
26. Mirat, J., Raguz, M., Romic, Z. és mtsai: Inflammation markers in acute coronary syndrome. *Acta Med. Croatica*, 58(2), 115-117, 2004.
27. Levine, J.S., Branch, D.W., Rauch, J.: The antiphospholipid syndrome. *N. Eng. J. Med.*, 346(10), 752-763, 2002.
28. Cosgriff, T.M., Martin, B.A.: Low functional and high antigenic antithrombin III level in patient with the lupus anticoagulant and recurrent thrombosis. *Arthritis Rheumatol.*, 24, 94, 1981.
29. Freysinnet, J.M., Wiesel, M.L., Gauchy, J. és mtsai: An IgM lupus anticoagulant that neutralizes the enhancing effect of phospholipid on purified endothelial thrombomodulin activity – a mechanism for thrombosis. *Thrombosis Haemost.*, 55, 309, 1986.
30. Marciniak, E., Romond, E.H.: Impaired catalytic function of activated protein C: a new in vitro manifestation of lupus anticoagulant. *Blood*, 74, 2426, 1989.

31. Conley, C.L., Hartman, R.C.: A haemorrhagic disorders caused by circulating anticoagulant in patients with disseminated lupus erythematosus. *J. Clin. Invest.*, 31, 621, 1952.
32. Bowie, E.J.W., Thompson, J.H., Cascuzzi, P.A., Owen, G.A.: Thrombosis in SLE despite circulating anticoagulants. *J. Lab. Clin. Med.*, 62, 416, 1963.
33. Feinstein, D.I., Rappaport, S.I.: Acquired inhibitors of blood coagulation. *Prog. Hemost. Thromb.*, 1, 75, 1972.
34. Laurell, A.B., Nilsson, I.M.: Hypergammaglobulinaemia, circulating anticoagulant and biologic false positive Wasserman reaction. *J. Lab. Clin. Med.*, 49, 694-707, 1957.
35. Lechner, K.: Acquired inhibitors in auto- and isoimmune disease. *Thromb. Diat. Haemorrh. Suppl.*, 45, 227-241, 1971.
36. Harris, N., Hughes, G., Gharavi, A.: Antiphospholipid antibodies - a risk factor for thrombosis and fetal loss. *Rheumatology* 85, eds. Brooks, P.M., York, J.R., Elsevier, 137, 1985.
37. Harris, E.N., Gharavi, A.E., Boey, M.L., Patel, B.M., Mackworth-Young, C.G., Loizou, S. et al.: Anticardiolipin antibodies: detection by radioimmunoassay and association with thrombosis in systemic lupus erythematosus. *Lancet*, 2, 1211-1214, 1983.
38. Harris, E.N., Gharavi, A.E., Wasley, G.D., Hughes, G.R.: Use of an enzyme-linked immunosorbent assay and if inhibition studies to distinguish between antibodies to cardiolipin from patients with syphilis or autoimmun disorders. *J. Infect. Dis.*, 157, 23-31, 1988.
39. Asherson, R.A., Khamasta, M.A., Ordi-Ros, J. és mtsai: The primary antifoszfolipid syndrome: Major clinical and serological features. *Medicine (Baltimore)*, 68, 366-374, 1989.
40. Asherson, R.A. és mtsai: Cerebrovascular disease and antiphospholipid antibodies in systemic lupus erythematosus, lupus-like disease and the primary antiphospholipid syndrome. *Am. J. Med.*, 86, 391, 1989.

41. Bick, R.L., Baker, W.F.: Antiphospholipid syndrome and thrombosis. *Seminars Thromb. Haemost.*, 25(3), 333-350, 1999.
42. Erkan, D., Cervera, R., Asherson, R.A.: Catastrophic Antiphospholipid Syndrome. Where do we stand? *Arthritis Rheum.*, 48(12), 3320-3327, 2003.
43. Wilson, W.A., Gharavi, A.E., Koike, T. és mtsai: International consensus statement on preliminary classification criteria for definite antiphospholipid syndrome. *Am. Coll. Rheumatol.*, 42(7), 1309-1311, 1999.
44. Harris, E.N., Gharavi, A.E., Patel, S.P. és mtsai: Evaluation of the anti-cardiolipin antibody test: report of an international workshop held 4 April 1986. *Clin. Exp. Immunol.*, 68, 215-222, 1987.
45. Loizou, S., McCrea, J.D., Rudge, A.C. és mtsai: Measurement of anticardiolipin antibodies by enzyme-linked immunosorbent assay (ELISA). Standardisation and quantitation of results. *Clin. Exp. Immunol.*, 62, 738-745, 1985.
46. Lakos, G., Kiss, E., Zeher, M. és mtsai: Új ELISA módszer β 2-glycoprotein I elleni autoantitestek kimutatására. *Klinikai és Kísérletes Laboratóriumi Medicina*, 25, 73-77, 1998.
47. Lakos, G., Kiss, E., Regéczy, N. és mtsai: Isotype distribution and clinical relevance of anti-B2-glycoprotein I (B2-GPI) antibodies: importance of IgA isotype. *Clin Exp Immunol.*, 117, 574-579, 1999.
48. Brandt, J.T., Triplett, D.A., Alving, B. és mtsai: Criteria for the diagnosis of lupus anticoagulants: an update. *Thromb. Haemost.*, 74, 1185-1190, 1995.
49. Meskó É.: Fontaine szerinti stádiumbeosztás. In.: *Belgyógyászati Angiológia*, szerk.: Meskó É., Farsang Cs., Pécsvárad Zs. *Medicina*, Budapest, 247-249, 1999.
50. Cervera, R. és mtsai: Antiphospholipid syndrome: clinical and immunological manifestations and patterns of disease expression in a cohort of 1000 patients. *Arthritis Rheum.*, 46, 1019-1027, 2002.

51. Rosove, M.H., Brewer, P.M.: Antiphospholipid thrombosis: clinical course after the first thrombotic event in 70 patients. *Ann. Intern. Med.*, 117(4), 303-308, 1992.
52. Tektonidou, M.G., Ioannidis, J.P., Boki, K.A. és mtsai: Prognostic factors and clustering of serious clinical outcomes in antiphospholipid syndrome. *Q. J. M.*, 93(8), 523-530, 2000.
53. Mujic, F., Cuadrado, M.J., Lloyd, M. és mtsai: Primary antiphospholipid syndrome evolving into systemic lupus erythematosus. *J. Rheumatol.*, 22(8), 1589-1598, 1995.
54. Krnic-Barrie, S., O'Connor, C.R., Looney, S.W. és mtsai: A retrospective review of 61 patients with antiphospholipid syndrome. Analysis of factors influencing recurrent thrombosis. *Arch. Intern. Med.*, 157(18), 2101-2108, 1997.
55. Shah, N.M., Khamashta, M.A., Atsumi, T. és mtsa: Outcome of patients with anticardiolipin antibodies: a 10 year follow-up of 52 patients. *Lupus*, 7(1), 3-6, 1998.
56. Fetoni, V., Grisoli, M., Salmaggi, A. és mtsai: Clinical and neuroradiological aspects of Sneddon's syndrome and primary antiphospholipid antibody syndrome. A follow-up study. *Neurol. Sci.*, 21(3), 157-164, 2000.
57. Sherer, Y., Shemesh, J., Tenenbaum, A. és mtsai: Coronary calcium and anti-cardiolipin antibody are elevated in pateints with typical chest pain. *Am. J. Cardiol.*, 86, 1306-1311, 2000.
58. Farsi, A., Domeneghetti, M.P., Fedi, S. és mtsai: High prevalence of anti-beta2 glycoprotein I antibodies in patients with ischaemic heart disease. *Autoimmunity*, 30, 93-98, 1999.
59. Jankowski, M., Dudek, D., Dubiel, J.S. és mtsa: Successful coronary stent implantation in a patient with primary antiphospholipid syndome. *Blood Coagul. Fibrinolysis*, 9, 753-756, 1998.
60. Takeuchi, S., Obayashi, T., Toyama, J.: Primary antiphospholipid syndrome with acute myocardial infarction recanalised by PTCA. *Heart*, 79, 96-98, 1998.

61. Ho, Y.L., Chen, M.F., Wu, C.C. és mtsai: Successful treatment of acute myocardial infarction by thrombolytic therapy in a patient with primary antiphospholipid syndrome. *Cardiology*, 87, 354-357, 1996.
62. Adler, Y., Finkelstein, Y., Zandeman-Goddard, G. és mtsai: The presence of antiphospholipid antibodies in acute myocardial infarction. *Lupus*, 4, 309-313, 1995.
63. Vaarala, O., Puurunen, M., Manttari, M. és mtsai: Antibodies to prothrombin imply a risk of myocardial infarction in middle-aged men. *Thromb. Haemost.*, 75, 456-459, 1996.
64. Ames, P.R., Pyke, S., Iannaccone, L. és mtsa: Antiphospholipid antibodies, haemostatic variables and thrombosis – a survey of 144 patients. *Thromb. Haemost.*, 73, 768-773, 1995.
65. Lehtimäki, T., Lehtinen, S., Solakivi, T. és mtsai: Autoantibodies against oxidised low density lipoprotein in patients with angiographically verified coronary artery disease. *Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol.*, 19, 23-27, 1999.
66. Bui, M.N., Sack, M.N., Moutsatsos, G. és mtsai: Autoantibody titers to oxidized low-density lipoprotein in patients with coronary atherosclerosis. *Am. Heart J.*, 131, 663-667, 1996.
67. Cherubini A., Mecocci P., Senin U. és mtsai: Autoantibodies against oxidized low-density lipoproteins in older stroke patients. *J. Am. Geriatr. Soc.*, 45, 125, 1997.
68. George, J., Afek, A., Gilburd, B. és mtsai: Induction of early atherosclerosis in LDL-receptor-deficient mice immunized with beta2-glycoprotein I. *Circulation*, 98, 1108-1115, 1998.
69. Ameli, S., Hultgardh-Nilsson, A., Regnstrom, J. és mtsai: Effect of immunization with homologous LDL and oxidized LDL on early atherosclerosis in hypercholesterolemic rabbits. *Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol.*, 16, 1074-1079, 1996.
70. Glueck, C.J., Lang, J.E., Tracy, T. és mtsai: Evidence that anticardiolipin antibodies are independent risk factors for atherosclerotic vascular disease. *Am. J. Cardiol.*, 83, 1490-1494, 1999.

71. van Pampus, M.G., Wolf, H. Mayruhu, G. és mtsai: Long-term follow-up in patients with a history of (H)HELLP syndrome. *Hypertens. Pregnancy*, 20, 15-23, 2001.
72. Tsokos, M., Longauer, F., Kardosova, V. és mtsai: Maternal death in pregnancy from HELLP syndrome. A report of three medico-legal autopsy cases with special reference to distinctive histopathological alterations. *Int. J. Legal. Med.*, 116, 50-53, 2002.
73. Ornstein, M.H., Rand, J.H.: An association between refractory HELLP syndrome and antiphospholipid antibodies during pregnancy, a report of 2 cases. *J. Rheumatol.*, 7, 1360-1364, 1994.
74. Segal, S., Shenhav, S., Segal, O. és mtsai: Budd-Chiari syndrome complicating severe preeclampsia in a parturient with primary antiphospholipid syndrome. *Eur. J. Obstet. Gynecol. Reprod. Biol.*, 68, 227-229, 1996.
75. Alsulyman, O.M., Castro, M.A., Zuckerman, E. és mtsai: preeclampsia and liver infarction in early pregnancy associated with the antiphospholipid syndrome. *Obstet. Gynecol.*, 88, 644-646, 1996.
76. Neuwelt, C.M., Daikh, D.I., Linffot, J.A. és mtsai: Catastrophic antiphospholipid syndrome: response to repeated plasmapheresis over three years. *Arthritis Rheum.*, 40, 1534-1539, 1997.
77. Nagayama, K., Izumi, N., Miyasaka, Y. és mtsai: Hemolysis, elevated liver enzymes, and low platelets syndrome associated with primary anti-phospholipid antibody syndrome. *Intern. Med.*, 9, 661-666, 1997.
78. Fehr, T., Cathomas, G., Weber, C. és mtsai: Foetal loss, liver necrosis and acute lupus erythematosus in a patient with antiphospholipid antibody syndrome. *Lupus*, 10, 576-579, 2001.
79. Sinha, J., Chowdhry, I., Sedan, S. és mtsai: Bone marrow necrosis and refractory HELLP syndrome in a patient catastrophic antiphospholipid antibody syndrome. *J. Rheumatol.*, 1, 195-197, 2002.

Az értekezés témakörében megjelent közlemények:

1. Lakos G., Kiss E., Zeher M., Regéczy N., **Veres K.**, Soltész P., Tarján P., Kiss A., Sipka S., Szegedi Gy.: Új ELISA módszer B2-glycoprotein I elleni autoantitestek kimutatására. *Klin. Kísér. Lab. Med.*, 25(2), 73-77, 1998.
2. Lakos G., Kiss E., Zeher M., Regéczy N., **Veres K.**, Tarján P., Soltész P., Kiss A., Sipka S., Szegedi Gy.: A B2-glikoprotein I elleni antitest az antifoszfolipid szindróma specifikus laboratóriumi markere. *Magyar Belorv. Arch.*, 51, 307-310, 1998.
3. **Veres K.**, Lakos G., Kappelmayer J., Zeher M.: Antifoszfolipid antitestek primer Sjögren-szindrómában. *Magyar Reumatol.*, 39, 207-211, 1998.
4. Soltész P., Szekanecz Z., Végh J., Lakos G., Tóth L., Szakáll Sz., **Veres K.**, Szegedi Gy.: Antifoszfolipid katasztrófa szindróma daganatos betegben. *Orv. Hetil.*, 140(52), 2917-2920, 1999.
5. Soltész P., **Veres K.**, Kiss E., Lakos G., Sonkoly I., Muszbek L., Szegedi Gy.: Az antifoszfolipid szindróma klinikai és laboratóriumi jellemzőinek összehasonlító vizsgálata. *Orv. Hetil.*, 141(52), 2821-2825, 2000.
6. P. Soltész, Z. Szekanecz, J. Végh, G. Lakos, L. Tóth, Sz. Szakáll, **K.Verés** and Gy. Szegedi: Catastrophic antiphospholipid syndrome in cancer. *Haematol.*, 30(4), 303-311, 2000.
IF: 0,315
7. Soltész P., Horváth A., **Veres K.**, Gyimesi E., Muszbek L., Szegedi Gy.: Lupus anticoagulans és kardioplipin ellenes antitestek szupprimálása nagy dózisú intravénás immunglobulinnal. *Allergol. Klin. Immunol.*, 4, 74-78, 2001.
8. P. Soltész, **K. Veres**, G. Lakos, E. Kiss, L. Muszbek, Gy. Szegedi: Evaluation of clinical and laboratory features of antiphospholipid syndrome: A retrospective study of 637 patients. *Lupus*, 12(4), 302-307, 2003.
IF: 1,800
9. Soltész P., **Veres K.**, Lakos G., Kerényi A., Szegedi Gy.: Foszfolipid ellenes antitestek akut coronaria szindrómában. *Orv. Hetil.*, 144(10), 461-466, 2003.
10. **Veres K.**, Papp K., Lakos G., Szomják E., Szegedi Gy., Soltész P.: Primer antifoszfolipid szindróma és HELLP szindróma együttes előfordulása. *Orv. Hetil.* 144(27), 1353-1356, 2003.
11. **K. Veres**, G. Lakos, A. Kerényi, Z. Szekanecz, Gy. Szegedi, Y. Shoenfeld, P. Soltész: Antiphospholipid antibodies in acute coronary syndrome: implications for pathogenesis and prognosis. *Lupus*, 13, 423-427, 2004.
IF: 1,800
12. **K. Veres**, K. Papp, G. Lakos, E. Sszomják, Z. Szekanecz, Gy. Szegedi, P. Soltész: Association of HELLP syndrome with primary anti-phospholipid syndrome – case report. (*Clin. Rheumatol.*, közlésre elfogadva, 2006)
IF: 1,154

Az értekezés témakörében közlés alatt álló közlemények:

1. **Veres K.**, Aleksza M., Csípő I., Tumpek J., Szomják E., Kerekes Gy., Dér H., Soltész P.: Oxidált LDL és β 2-glycoprotein I ellenes antitestek akut coronaria szindrómában és stabil coronaria betegségben. (Cardiologia Hungarica, közlésre elküldve, 2006)
2. **Veres K.**, Szomják E., Kerekes Gy., Dér H., Szerdahelyi Sz., Tumpek J., Soltész P.: Foszfolipid ellenes antitestek alsó végtagi perifériás érbetegekben. (Érbetegségek, közlésre elküldve, 2006)
3. H. Dér, Gy. Kerekes, **K. Veres**, J. Tóth, G. Lakos, S. Sipka, L. Muszbek, Gy. Szegedi, P. Soltész: Decreased flow-mediated vasodilatation and increased von Willebrand antigen levels is associated with early sign of atherosclerosis in patients with primary antiphospholipid syndrome. (Atherosclerosis, közlésre elküldve, 2006) *IF: 3,796*

Egyéb közlemények:

1. Soltész P., Szomják E., **Veres K.**, Szegedi Gy.: Plazmaferezis kezelés súlyos hypertriglyceridaemiával járó hyperlipoproteinaemiákban. Magyar Belorv. Arch., 51, 289-293, 1998.
2. **Veres K.**, Haraszi A., Nemes Z., Zeher M.: Granulocita colonia stimuláló faktor terápia mellett kialakuló Sweet-szindróma. Orv. Hetil., 140(19), 1059-1061, 1999.
3. Zeher M., Gál I., **Veres K.**, Szegedi Gy.: Sjögren-szindróma és vasculitis. Magyar Reumatol., 41, 207-210, 2000.
4. Soltész P., Kerényi A., **Veres K.**, Szomják E., Végh J., Muszbek L.: Thrombocyta funkció monitorozása akut myocardialis infarctus thrombolyticus kezelés alatt. Cardiologia Hungarica, 32(4), 217-224, 2002.
5. Kiss E., Aleksza M., Tarr T., **Veres K.**, Soltész P., Zeher M., Szegedi Gy.: Szisztémás lupus erythematosusos betegek plazmaferezisével szerzett klinikai tapasztalataink. Allergol. Klin. Immunol., 6, 15-22, 2003.
6. Szűcs G., Szamosi Sz., Aleksza M., **Veres K.**, Soltész P.: Plazmaferezis kezelés szisztémás sclerosisban. Orv. Hetil., 144(45), 2213-2217, 2003.
7. A. Kerényi., P. Soltész., **K. Veres**, Gy. Szegedi, L. Muszbek: Monitoring platelet function by PFA-100 closure time measurements during thrombolytic therapy of patients with myocardial infarction. Thromb. Res., 116, 139-144, 2005. *IF: 1,710*
8. Kerekes Gy., Bodolay E., Sipka S., Szomják E., **Veres K.**, Zeher M., Szegedi Gy., Soltész P.: Endothel diszfunkció és korai atherosclerosis Nem Differenciált Collagenosisban. Orv. Hetil. 146(17), 791-795, 2005.

Közlés alatt álló egyéb közlemények:

1. Tóth J., **Veres K.**, Szegedi Gy., Muszbek L., Soltész P.: Antiphospholipid syndrome and acquired platelet storage pool disease – case report. (közlésre összeállítva, 2006)

2. Tóth J., Hársfalvi J., Kappelmayer J., Szántó T., Szarvas M., **Veres K.**, Rejtő L., Udvardy M., Muszbek L., Soltész P.: Simultaneous occurrence of polycythaemia vera, antiphospholipid antibodies, acquired platelet storage pool disease and acquired von Willebrand disease. *Blood Coagulation and Fibrinolysis* (közlésre összeállítva, 2006)
3. Dér H., Kerekes Gy., **Veres K.**, Szomják E., Szegedi Gy., Soltész P.: Arteria brachialis flow-mediált vasodilatáció és az augmentációs index (AIx80) összehasonlító vizsgálata. (Érbetegségek, közlésre elküldve, 2006)
4. Szomják E., Dér H., **Veres K.**, Kerekes Gy., Tóth J., Péter M., Bakó Gy., Soltész P.: Perifériás érbetegségeink klinikai adatainak elemzése, különös tekintettel a kor-és nembeli sajátosságokra, valamint az intervenciós radiológiai beavatkozások késői eredményeire. (Magyar Belorv. Arch., közlés alatt, 2006)

Folyóiratban megjelent előadás-kivonatok (absztraktok):

1. Kiss E., Lakos G., Zeher M., Regéczy N., **Veres K.**, Sipka S., Szegedi Gy.: Presence of beta2-glycoproteine antibody in systemic autoimmune disorders. *Rheumatol in Eur.*, 27, Suppl 2., 155, A333, 1998.
2. Antal P., Lakos G., **Veres K.**, Regéczy N., Kulcsár A., Csípő I., Szöllősi I., Kovács I., Ács A., Nagy A., Zeher M., Kiss E., Szegedi Gy., Sipka S.: A krioglobulinok meghatározásának módszere és eredményei a DOTE III. Belklinikán 1996-97-ben. *Klin. Kísér. Lab., Med.*, 25(3), 137, 1998.
3. Csípő I., Lakos G., Nagy A., **Veres K.**, Sipka S., Szegedi Gy.: Tapasztalataink az extrahálható nukleáris antigének (ENA) elleni autoantitestek meghatározásával autoimmune kórképbén. *Klin. Kísér. Lab. Med.*, 26, 108, 1999.
4. Szomják E., Soltész P., Váróczy L., Gergely L., **Veres K.**, Szabó Z., Szegedi Gy.: HIV-asszociált pneumonia miatt kezelt két esetünk diagnosztikus és terápiás tanulságai. *Magyar Belorv. Arch. Suppl.*, 2000/2.
5. **Veres K.**, Soltész P., Lakos G., Szegedi Gy.: Antifoszfolipid antitestek előfordulása akut coronaria szindrómában. *Magyar Belorv. Arch. Suppl.*, 2000/2.
6. Soltész P., Kerényi A., **Veres K.**, Szomják E., Végh J., Muszbek L.: Thrombocyta-funkció monitorozása akut myocardialis infarctus thrombolyticus kezelése alatt. *Magyar Belorv. Arch. Suppl.*, 2001/3.
7. **Veres K.**, Soltész P., Lakos G., Tizedes F., Szegedi Gy.: Foszfolid-ellenes antitestek előfordulása akut coronaria szindrómában. *Magyar Belorv. Arch. Suppl.*, 2001/3.
8. **Veres K.**, Soltész P., Szegedi Gy.: Longitudinális vizsgálatok primer antifoszfolipid szindrómában. *Magyar Belorv. Arch. Suppl.*, 2002/2.
9. Szabó Z., Soltész P., Szűcs G., **Veres K.**, Aleksza M., Csiki Z., Szántó S., Lakos G., Antal-Szalmás P., Szamosi Sz., Szekanecz Z.: Plazmaferezis és intravénás immunglobulin-kezelés progresszív szisztémás sclerosisban – esetismertetés. *Magyar Belorv. Arch. Suppl.*, 2002/2.

10. **K. Veres**, G. Lakos, A. Kerényi, Gy. Szegedi, Z. Szekanecz, P. Soltész: Antiphospholipid antibodies in acute coronary syndrome: implications for pathogenesis and prognosis. *Ann. Rheum. Dis.*, 62, Suppl. 1, 84-85, 2003. *IF: 3,593*
11. **K. Veres**, K. Papp, G. Lakos, E. Szomják, Z. Szekanecz, Gy. Szegedi, P. Soltész: Association of HELLP syndrome with primary antiphospholipid syndrome. *Ann. Rheum. Dis.*, 62, Suppl. 1, 455, 2003. *IF: 3,593*
12. **K. Veres**, G. Lakos, A. Kerényi, Z. Szekanecz, Gy. Szegedi, P. Soltész: Anti-phospholipid Antibodies in Acute Coronary Syndrome: Implications for pathogenesis and Prognosis. *Arthritis & Rheumatism*, No.9., Vol.48, Suppl., 2003. *IF: 7,379*
13. Kerekes Gy., Bodolay E., Sipka S., **Veres K.**, Zeher M., Szegedi Gy., Soltész P.: Endothel-diszfunkció és korai atherosclerosis nem differenciált collagenosisban. *Magyar Belorv. Arch., Suppl.*, 2004/2.
14. Kiss E., Tarr T., Soltész P., **Veres K.**, Lakos G., Zeher M., Szegedi Gy.: Primer antifoszfolipid szindrómával induló SLE-s betegek jellemzése. *Magyar Belorv. Arch., Suppl.*, 2004/2.
15. Soltész P., Kerekes Gy., **Veres K.**, Tóth J., Lakos G., Szegedi Gy.: Arteria brachialis endotheliummal összefüggő és attól függetlenül károsodott vazodilatációja primer antifoszfolipid szindrómában. *Magyar Belorv. Arch., Suppl.*, 2004/2.

Egyéb előadások és poszterek jegyzéke:

1. **Veres K.**, Zeher M., Lakos G., Soltész P., Szegedi Gy.: Antifoszfolipid antitestek előfordulása primer Sjögren szindrómában. *Magyar Belgyógyász Társaság Északkelet Magyarországi Szakcsoportjának Tudományos Ülése*, Miskolc, 1996.
2. **Veres K.**, Zeher M., Haraszi A., Szegedi Gy.: Granulocita colonia stimuláló faktor mellett kialakuló Sweet szindróma. *Magyar Belgyógyász Társaság Északkelet Magyarországi Szakcsoportjának Tudományos Ülése*, Gyöngyös, 1998.
3. Zeher M., **Veres K.**, Gál I., Szodorai P., Szegedi Gy.: A Sjögren-szindróma extraglandularis tünetei, különös tekintettel a neuromuscularis manifesztációkra. *Magyar Reumatológusok Egyesülete Vándorgyűlés*, Debrecen, 1999.
4. Csípő I., Lakos G., **Veres K.**, Sipka S., Szegedi Gy.: Extrahálható nukleáris antigének (ENA) elleni autoantitestek előfordulása autoimmun betegségekben. *Magyar Reumatológusok Egyesülete Vándorgyűlés*, Debrecen, 1999.
5. Szabó Z., Soltész P., Szűcs G., **Veres K.**, Aleksza M., Csiki Z., Szántó S., Lakos G., Antal-Szalmás P., Szamosi Sz., Szekanecz Z.: Plazmaferézis és intravénás immunglobulin kezelés progresszív szisztémás sclerososisban – esetismertetés. *Magyar Belgyógyász Társaság Északkelet Magyarországi Szakcsoportjának Tudományos Ülése*, Eger, *Magyar Belorv. Arch.*, 39, 2002/2.
6. Végyári A., Soltész P., **Veres K.**, Szabó Z., Szűcs G., Szekanecz Z.: Idegrendszeri manifesztációk rheumatoid arthritisben I. Rheumatoid arthritis és Guillain-Barré szindróma társulása. *Magyar Reumatológusok Egyesülete, Északkeleti Szekció Ülése*, Tiszaújváros, 2003.

7. Szekanecz Z., Végvári A., Szabó Z., Soltész P., **Veres K.**, Szűcs G., Csépany T.: Idegrendszeri manifesztációk rheumatoid arthritisben II. Disszeminált központi idegrendszeri demyelinizáció rheumatoid arthritisben. Magyar Reumatológusok Egyesülete, Északkeleti Szekció Ülése, Tiszaújváros, 2003.
8. **Veres K.**, Bodolay E., Lakos G., Muszbek L., Kiss E., Szekanecz Z., Zeher M., Szegedi Gy., Soltész P.: Longitudinalis vizsgálatok primer antifoszfolipid szindrómában. Magyar Reumatológusok Egyesület Vándorgyűlés, Szeged, Magyar Reumatol., 44, 149, 2003.
9. G. Szűcs, S. Szamosi, M. Aleksza, **K. Veres**, P. Soltész, Z. Szekanecz, G. Bakó, G. Szegedi: Plasmapheresis treatment of systemic sclerosis. Ann. Rheum. Dis., 62, Suppl. 1, 0281, 2003.
IF: 3,593
10. **Veres K.**, Aleksza M., Csípő I., Tumpek J., Szomják E., Kerekes Gy., Soltész P.: Anti-oxLDL és anti- β 2GPI ellenes antitestek akut coronaria szindrómában és stabil coronaria betegségben. Magyar Belgyógyász Társaság Északkelet Magyarországi Szakcsoportjának Tudományos Ülése, Nyíregyháza, 2004.
11. Kerekes Gy., Bodolay E., Sipka S., Szomják E., **Veres K.**, Zeher M., Szegedi Gy, Soltész P.: Endothel diszfunkció és korai atherosclerosis nem differenciált collagenosisban. Magyar Belgyógyász Társaság Északkelet Magyarországi Szakcsoportjának Tudományos Ülése, Nyíregyháza, 2004.
12. Soltész P., Kerekes Gy., **Veres K.**, Tóth J., Lakos G., Szegedi Gy.: Artéria brachialis endotheliummal összefüggő és attól független károsodott vasodilatációja primer antifoszfolipid szindrómában. Magyar Belgyógyász Társaság Északkelet Magyarországi Szakcsoportjának Tudományos Ülése, Nyíregyháza, 2004.
13. Tizedes F., Kristóf É., **Veres K.**, Szomják E., Végh J., Édes I., Soltész P.: A 75 év feletti, akut myocardialis infarktus miatt kezelt betegeink klinikumának elemzése. Magyar Belgyógyász Társaság Északkelet Magyarországi Szakcsoportjának Tudományos Ülése, Nyíregyháza, 2004.
14. **Veres K.**, Aleksza M., Csípő I., Tumpek J., Szomják E., Kerekes Gy., Soltész P.: Anti-oxLDL és anti- β 2GPI ellenes antitestek akut coronaria szindrómában és stabil coronaria betegségben. Magyar Reumatológusok Egyesülete Vándorgyűlés, Budapest, 2004.
15. Szekanecz Z., Végvári A., Szabó Z., Szántó S., Csépany T., Szűcs G., Surányi P., **Veres K.**, Soós L., Simon Z., Vánca A., Pákozdi A., Gáspár L., Soltész P.: Central nervous system demyelination in rheumatoid arthritis: common pathogenetic pathways? 4th International Congress of Autoimmunity, Budapest, Autoimmun Rev. 3(2), 131, 2004.
16. L. Gáspár, A. Végvári, Z. Szabó, P. Surányi, P. Soltész, **K. Veres**, Z. Szekanecz: Demyelisation in rheumatoid arthritis: common pathogenetic pathways? 5th Central European Congress in Rheumatology, Budapest, Magya Reumatol., 45(89), 2004.
17. G. Kerekes, Z. Szekanecz, H. Dér, E. Szomják, **K. Veres**, Z. Sándor, G. Szegedi, P. Soltész: Endothelial dysfunction and early atherosclerosis in rheumatoid arthritis. 6th Annual European Congress of Rheumatology, Vienna, Ann. Rheum.Dis., 64(3), 186, 2005.
IF: 3,593
18. Kerekes Gy., Sándor Zs., Soltész P., Seres I., Paragh Gy., Muszbek L., Csípő I., Sipka S., Dér H., **Veres**

K., Szomják E., Szegedi Gy., Szekanecz Z.: Az endothelium-dependens vasodilatatio károsodása és az akcelerált atherosclerosis jelei rheumatoid arthritisben. Magyar Reumatológusok Egyesülete Vándorgyűlése, Sopron, Magyar Reumatol., 46, 144-145, 2005.

19. Kerekes Gy., Szomják E., **Veres K.**, Soltész P.: Akut myocardialis infarctushoz társuló papillaris izom ruptura: a thromboticus thrombocytopeniás purpura fatális cardialis manifesztációja. Magyar Belgyógyász Társaság Északkelet Magyarországi Szakcsoportjának Tudományos Ülése, Debrecen, 2005.
20. Soltész P., Kerekes Gy., **Veres K.**, Péter M., Csányi E., Adamecz Zs.: Anti-prothrombin és anti-annexin antitestek mellett jelentkező, jobb pitvarba terjedő véna cava inferior thrombosis sikeres thrombolitikus kezelése egy tüdőcarcinómában szenvedő beteg esetében. Magyar Belgyógyász Társaság Északkelet Magyarországi Szakcsoportjának Tudományos Ülése, Debrecen, 2005.
21. **Veres K.**, Szomják E., Szegedi Gy., Soltész P.: Toxocara infekció differenciál diagnosztikai problémái egy sikeresen kezelt beteg kapcsán. Magyar Belgyógyász Társaság Északkelet Magyarországi Szakcsoportjának Tudományos Ülése, Debrecen, 2005.
22. Dér H., Kerekes Gy., **Veres K.**, Szomják E., Szegedi Gy., Soltész P.: Artéria brachialis flow-mediált vazodilatáció és az augmentációs index (AL_{X80}) összehasonlító vizsgálata. Magyar Belgyógyász Társaság Északkelet Magyarországi Szakcsoportjának Tudományos Ülése, Debrecen, 2005.
23. Dér H., Kerekes Gy., **Veres K.**, Szomják E., Soltész P.: Az arteria brachialis flow-mediált vasodilatációjának és az augmentációs index összehasonlító vizsgálata. Angiológiai Kongresszus, Pécs, 2005.
24. Szomják E., Dér H., **Veres K.**, Kerekes Gy., Aleksza M., Csípő I., Tumpek J., Soltész P.: Immuno-inflammatorikus eltérések perifériás artériás érbetegségben, acut coronaria szindrómában és stabil coronaria betegségben. Angiológiai Kongresszus, Pécs, 2005.
25. Soltész P., Dér H., Kerekes Gy., **Veres K.**, Lakos G., Tóth J., Kappelmayer J., Szegedi Gy.: Endothel és thrombocytá aktiváció – összefüggésben csökkent flow-mediált vazodilatációval és kóros arteria carotis intima-media falvastagsággal primer antifoszfolipid szindrómában. Angiológiai Kongresszus, Pécs, 2005.
26. G. Szűcs, S. Szamosi, M. Aleksza, **K. Veres**, P. Soltész, Z.Szekanecz: Plasmapheresis treatment in systemic sclerosis. Skin, Rheumatism and Autoimmunity, 24(1), 102, 2006.

Nemzetközi kollaborációs közlések, melyekben mint kutató vettem részt:

1. CURE Study Investigators: The Clopidogrel in Unstable angina to prevent Recurrent Events (CURE) trial programme. Eur. Heart J., 21, 2033-2041, 2000.
2. Yusuf S., Fox K.A.A., Tognoni G. és mtsai: Effects of clopidogrel in addition to aspirin in patients with acute coronary syndromes without ST-segment elevation. New Engl. J. Med., 345 (7), 494-502, 2001.

Teljes terjedelmű közlemények impakt faktora: 6,779

A tézisek megírásához felhasznált idézhető absztraktok impakt faktora: 14,565