Klinikai tanulmány

Antifoszfolipid antitestek primer Sjögren-szindrómában

Veres Katalin dr.[1], Lakos Gabriella dr.[1], Kappelmayer János dr.[2], Zeher Margit dr.[1]

1. Debreceni Orvostudományi Egyetem, III. sz. Belgyógyászati Klinika
2. Debreceni Orvostudományi Egyetem, Klinikai Kémiai Intézet

Az antifoszfolipid antiestek (aPL) csoportjába tartozó immunglobulinok foszfolipidek, az ezekhez kapcsolódó fehérjék, illetve ezek által alkotott komplex ellen irányulnak. A szerzők az aPL antitestek és ennek egy alcsoportját képező cardiolipin ellenes antitestek (aCL) előfordulását és az egyes klinikai tünetekkel való esetleges összefüggését vizsgálták Sjögren szindrómás betegeken.
Megállapították, hogy a különböző aPL antitestek előfordulási gyakorisága magasabb a Sjögren-szindrómás betegcsoportban, mint a normál populációban. Az aPL antitest pozitív Sjögren-szindrómás betegekben az antifoszfolipid szindróma részjelenségeként vénás és artériás thrombosisok és neuropsychiátriai tünetek fordultak elő, míg a Sjögren-szindróma extraglandularis tünetei közül a polyarthritis és a neuropsychiátriai eltérések voltak gyakoribbak.

KULCSSZAVAK: antifoszfolipid antitestek, Sjögren-szindróma, extraglandularis tünetek

ANTIPHOSPHOLIPID ANTIBODIES IN PRIMARY SJÖREN'S SYNDROME

The immunoglobulines of the group of antiphospholipid antibodies (aPL) are targeted against phospholipids, their binding globulins and complexes. The authors examined the appearance of anticardiolipin antibodies (aCL) that constitute a subgroup of aPL antibodies in Sjögren's syndrome and tried to bring them into connection with the clinical picture. They observed that the incidence of different aPL antibodies was higher in the group of patients with Sjögren's syndrome than in the normal population. As part of the antiphospholipid syndrome venous and arterious thromboses and neuro-psychiatric symptoms could be observed in the aPL positive Sjögren's syndrome patients while polyarthritis and neuro-psychiatric disorders were more frequent out of the extraglandular manifestations of Sjögren's syndrome.

KEY-WORDS: Antiphospholipid antibodies, Sjögren's syndrome, Extraglandular manifestations

Bevezetés

Az antifoszfolipid antitestek (aPL) csoportjába olyan immunglobulinok tartoznak, melyek negatív töltésű foszfolipidek ellen irányulnak. Az aPL antitestek közé tartoznak a lupus anticoagulans (LA), a cardiolipin ellenes (aCL) és a fals pozitív syphilis tesztért felelős antitestek. Leggyakrabban autoimmun betegségekben, pl. szisztémás lupus erythematosusban (SLE) fordulnak elő, de kimutatták őket lymphoproliferatív kórképekben, egyes gyógyszerek szedése mellett és az egészséges populációban is [1, 2, 3, 4, 5, 6].
Jelenlétük a szervezetben összefüggésbe hozható artériás, valamint vénás thrombosisokkal; visszatérő vetélésekkel és thrombocytopeniával [7, 8, 9, 10]. Ezeket a tüneteket együttesen „antifoszfolipid szindrómá"-nak nevezzük. Az említett fő tüneteken kívül jellegzetes bőrelváltozásokkal járhat, így livedo reticularissal, melyhez neurológiai tünetek is társulhatnak (Sneddon szindróma) [1, 2]. Ezek valamint a ritkán előforduló súlyos tünet, a bőrnecrosis és a fatális kimenetelű, hirtelen kialakult occlusiv vasculopathia is társulhat az antifoszfolipid szindrómához.
Az aPL antitestek hatásmechanizmusával kapcsolatban feltételezték, hogy ezek direkt kötődnek a negatív töltésű foszfolipidekhez. A legújabb elméletek szerint az antitestek nem közvetlenül a foszfolipidek ellen irányulnak, hanem a foszfolipidekhez kötődő plazmafehérjékhez kapcsolódnak. Ezek a fehérjék szerepet játszanak a véralvadás és az alvadásgátlás rendszerében, így ezen antitestek jelenlétében a haemostasis normális egyensúlya felborulhat [11-24]. Az említett fehérjék közé tartozik a B2-glikoprotein I (B2GPI) is, melyet az utóbbi időben az aPL antitestek kapcsolódásához szükséges, gyakran előforduló kofaktornak tartanak [25, 26, 27, 28, 29, 30]. A B2GPI egy 40 kDa molekulatömegű plazmaprotein, amely elektrosztatikus kölcsönhatás révén kötődik a foszfolipidekhez. Gátolja a véralvadás intrinsic útjának kontakt fázisát, az ADP-dependens thrombocyta-aggregációt és a thrombocyták prothrombináz aktivitását. Mintegy 40%-ban lipoproteinekhez kötődik, ezért apolipoprotein H-nak is nevezik, de szerkezeti hasonlóságot nem mutat a lipoproteinekkel [25, 26, 31, 32, 33].
A fertőző betegségekben előforduló aCL antitestek kötődéséhez nincs szükség kofaktorra, azaz B2GPI-re, sőt, ezekben az esetekben a két fehérje közötti kompetíció gátolja az aCL antitestek kötődését a foszfolipidekhez. Ezek az antitestek kofaktor independensek. Ezen tulajdonságú ellenanyagok jelenléte általában

Szerzők	Primer Sjögren-szindrómás betegek száma	Anticardiolipin antitest pozitív betegek száma és százalékos aránya
A. Jedryka-Goral et al.	31	5 (16%)
RA. Asherson et al.	65	13 (20%)
YL. Pennec et al.	54	24 (44%)

1. táblázat. A nemzetközi irodalomban megjelent, nagyobb primer Sjögren-szindrómás betegcsoportra vonatkozó vizsgálatok eredményei

nem társul thrombosisokkal, vetéléssel. Az autoimmun betegségekben szenvedők szérumából kimutatható aPL antitestek viszont általában kofaktor függőek, tehát a foszfolipidekhez való kapcsolódásuk csak kofaktor-B2GPI jelenlétében megy végbe [34, 35, 36]. Ezekben az esetekben gyakran megtalálható a betegek anamnézisében artériás vagy vénás thrombosis, thrombocytopenia és nők esetében visszatérő vetélések.

A primer Sjögren-szindrómában végzett aPL antitest vizsgálatok nagyrésze egy-egy eset közlésére szorítkozik [37, 38, 39]. Nagyobb tanulmányt eddig három munkacsoport közölt [40, 41, 42]. Ezekben a vizsgálatokban az aPL antitestek előfordulási gyakorisága 10 és 25% közé tehető (*1. táblázat*). Egy másik munkacsoport poliszisztémás autoimmun betegségekben (rheumatoid arthritis, Sjögren-szindróma, szisztémás sclerosis) szenvedő nagyobb betegcsoportot vizsgált, ebben az esetben 45%-ban fordult elő aPL ellenanyag, de a vizsgált Sjögren-szindrómás betegek adatait nem közölték [43]. A szerzők nagy része nem talált szoros összefüggést a thrombosis, vetélés, thrombocytopenia és az aCL antitest pozitivitás között, viszont B2GPI ellenes antitest vizsgálatok nem történtek.

Mivel kevés adat áll rendelkezésre a nemzetközi irodalomban, vizsgáltuk az aPL antitestek Sjögren-szindrómában való előfordulását és esetleges kapcsolatát a kórkép egyes klinikai tüneteivel.

Betegek és módszerek

A vizsgálatba 100 primer Sjögren-szindrómában szenvedő beteget vontunk be (97 nőt és 3 férfit), akik rendszeres gondozás alatt állnak autoimmun betegségük miatt. A betegek kiválasztása random módon történt.

Átlagéletkoruk 53,64 (19-75) év, betegségük átlagos fennállási ideje 5,76 (2-16) év volt.

Minden betegtől vért vettünk haemostasis vizsgálatra (APTI meghatározás és Russel-venom teszt) és a szérumból aCL, aB2GPI antitestek ELISA módszerrel történő kimutatására. A haemostasis vizsgálatok a DOTE Klinikai Kémia Intézet laboratóriumában történtek.

Az antitest kimutatásokat 3 ELISA rendszer összeállításával végeztük:

1. aCL antitest (immunglobulin-G típus) kimutatás,
2. aB2GPI kimutatás,
3. aCL (IgG) + aB2GPI együttes kimutatása.

Az ELISA-vizsgálatok elvégzéséhez steril gamma-irradiált lemezeket használtunk (Greiner Labortechnik, No.650180). Első lépésben az antigének felvitele történt a lemezre. Az aB2GPI antitestek diagnosztizálásához 50 µl, B2GPI-t 20 µg/ml koncentrációban tartalmazó PBS-oldat (pH: 7,4) bemérése volt az első lépés, majd +4 °C-on egy éjszakán át kötődtek az antigének a lemez felszíneihez. Az aCL antitestek és az aCL + aB2GPI ellenes antitestek kimutatására használt ELISA rendszerek esetén első lépésben 50 µl, a kardiolipint 50 µg/ml koncentrációban tartalmazó ethanol bemérése történt, majd +4 °C-on egy éjszakán át kötődött az antigén a lemez felszíneihez. Az aCL + aB2GPI antitestek kimutatásához az első lépést követően 50 µl, a B2GPI-t 20 µg/ml koncentrációban tartalmazó PBS-oldat bemérését végeztük majd 1 órás szobahőmérsékleten történő inkubáció következett.

Mindhárom ELISA rendszer esetén ezután háromszori, 200 µl PBS-sel történő mosás, majd 200 µl 1%-os BSA-PBS eleggyel blokkolás következett két órán keresztül szobahőmérsékleten (BSA: Albumin, bovine, Essentially Fatty Acid Free, SIGMA).

A blokkolás után ismét háromszori mosás, majd a szérumok felvitelét végeztük el. Minden mintát duplikátumban, 1%-os BSA-PBS oldatban 1:100 arányban hígítva alkalmaztunk. A B2GPI ellenes antitestek kimutatására szolgálót szobahőmérsékleten, a másik két ELISA rendszert +4 °C-on inkubáltuk.

Két órás inkubáció után ismét mosás, majd 100 µl, 1% BSA-PBS-ben 1:6000 arányban hígított anti-humán IgG-HRPO felvitele történt (Peroxidase-conjugated rabbit immunglobulins to human IgG – gamma-chains, DAKO). A rendszereket egy órán át szobahőmérsékleten inkubáltuk, majd a mosás megismétlése következett.

Szubsztrátként 100 µl, 0,34 mg/ml koncentrációjú OPD-t (O-phenylene diamine) alkalmaztunk citrát-foszfát pufferben (pH: 5). 15-30 perces sötétben való inkubációt követően a reakciót 4N kénsavval állítottuk le. Az abszorbancia értékeket 492 nm-en, MEDICOR gyártmányú fotométerrel olvastuk le. Minden minta esetében a nem specifikus kötődés mértékét meghatároztuk, antigént nem tartalmazó, úgynevezett háttér lemezeken, és ezeket az értékeket kivontuk a specifikus abszorbancia értékekből.

Kontrollként 25 egészséges egyén szérumát használtuk. Pozitívnak tekintettünk egy mintát, ha az abszorbancia értéke meghaladta a cut off értéket, amit az egészséges kontrollok mintáinak abszorbancia átlaga + 2SD értékben határoztunk meg.

Eredmények

Az általunk vizsgált Sjögren-szindrómában szenvedő betegcsoportban az aPL antitestek előfordulási gyakoriságát 14%-nak találtuk. Egy beteg esetében észleltünk önállóan LA pozitivitást, 5 betegnél sikerült kimutatnunk aCL antitesteket és 8 betegünk esetében

Módszerek	Haemostasis	ELISA	
Antitestek típusa	APTI (LA)	aCL	aCL + aB2GPI
Pozitív betegek száma	1	5	8

2. táblázat. Az aPL antitestek előfordulási gyakorisága az általunk vizsgált Sjögren-szindrómás betegcsoportban (n =100)

RÖVIDÍTÉSEK:

ELISA:	enzyme-linked immuno-sorbent assay
LA:	lupus anticoagulans
aB2GPI:	beta-2 glycoprotein I. ellenes antitest
APTI:	aktivált partialis thromboplastin idő
aCL:	cardiolipin ellenes antitestek
aPL:	foszfolipid ellenes antitestek

Betegek	Nem	Kor (év)	Sjögren-szindróma extraglanduláris tünetei	Antifoszfolipid szindróma tünetei	Antifoszfolipid antitestek típusai
1.	Nő	33	Polyarthritis	Mélyvénás thrombosis	LA pos. aB2GPI pos. aCL pos aCL + aB2GPI pos.
2.	Férfi	67	-	-	LA pos.
3.	Nő	65	Polyarthritis Neuropsychiatriai tünetek	Neuropsychiatriai tünetek	LA pos. aCL + aB2GPI pos.
4.	Nő	42	Polyarthritis	-	aCL pos. aCL + aB2GPI pos.
5.	Nő	53	Polyarthritis Neuropsychiatriai tünetek	a. cerebri media thrombosis Neuropsychiatriai tünetek	aCL + aB2GPI pos.
6.	Nő	40	Polyarthritis	-	aCL pos.
7.	Nő	57	Pleuritis	-	aCL pos.
8.	Nő	66	-	-	aCL pos.
9.	Nő	60	Polyarthritis	-	aCL + aB2GPI pos.
10.	Nő	32	Polyarthritis	Mélyvénás thrombosis	aB2GPI pos. aCL + aB2GPI pos.
11.	Nő	41	-	-	aB2GPI pos. aCL + aB2GPI pos.
12.	Nő	46	Polyarthritis	-	aCL pos.
13.	Nő	59	Neuropsychiatriai tünetek	Neuropsychiatriai tünetek	aCL pos. aCL + aB2GPI pos.
14.	Nő	69	Myositis Neuropsychiatriai tünetek	Neuropsychiatriai tünetek	aCL pos.

3. táblázat. Az aPL antitest pozitív Sjögren-szindrómás betegek klinikai és laboratóriumi paraméterei (n =14)

egyidejűleg aCL és aB2GPI antitestek is jelen voltak a szérumban (*2. táblázat*).

Mivel az aPL antitest kifejezés gyűjtőfogalom, vizsgálatunk során kétféle módszert alkalmaztunk az ellenanyagok detektálására: egyrészt haemostasis teszteket (APTI és Russel-venom teszt), másrészt három különböző ELISA rendszert. Az így kapott eredmények között átfedés van, azaz volt olyan betegünk, akinél többféle pozitivitást észleltünk, tehát ezen betegek szérumában egyidejűleg az aPL ellenanyagok különböző formái vannak jelen. Az aPL pozitivitáson belül az antitestek megoszlási aránya a következő volt: LA pozitivitást 3 beteg esetében észleltünk a haemostasis tesztek (inkorrigábilis APTI megnyúlás és a Russel-venom teszt) alapján. Az aCL immunglobulin kimutatására összeállított ELISA vizsgálat során 8%-ban fordult elő aCL antitest a vizsgált betegcsoportban. Az aPL ellenanyagok kötődéséhez szükséges kofaktor-B2GPI ellenes antitest önmagában 3 beteg szérumában volt detektálható az alkalmazott ELISA rendszerben. Az aCL és B2GPI antitestek egyidejűleg 8 Sjögren-szindrómában szenvedő betegnél voltak kimutathatóak (*3. táblázat*).

Összességében 14 betegnél észleltünk valamilyen típusú aPL antitest jelenlétét. A 14 aPL antitest pozitív beteg esetében 6 betegnél (42,85%) szerepelt az anamnesisben antifoszfolipid szindrómára utaló tünet. Ezen Sjögren-szindrómás betegek esetén az antifoszfolipid szindróma részjelenségeként vénás/artériás thrombosisok és neuropsychiátriai tünetek fordultak elő (*3. táblázat*). Az antifoszfolipid szindróma egyéb jellegzetes tünetei (nők esetében a vetélések és a thrombocytopenia) a vizsgálatban résztvevő betegeken nem mutatkoztak.

A Sjögren-szindróma extraglandularis tünetei közül a polyarthritis (n=8) és a neuropsychiátriai tünetek (n=3) fordultak elő leggyakrabban az aPL ellenanyaggal rendelkező betegcsoportban, míg egyéb extraglandularis tünet nem mutatkozott nagyobb arányban (*3. táblázat*).

Megbeszélés

Megállapítottuk, hogy a különböző típusú aPL antitestek előfordulási gyakorisága eltérő, a normál populációhoz viszonyítva magasabb a Sjögen-szindrómás betegcsoportban. Az irodalmi adatok alapján ezen ellenanyagok a normál populációban 3-5%-ban vannak jelen. Vizsgálataink során az autoimmun szakrendelésünkön gondozott Sjögen-szindrómában szenvedő betegcsoportban a különböző típusú aPL antitestek előfordulási aránya 14%-nak adódott. Ez jól korrelál más szerzők eredményeivel, akik a Sjögren-szindrómás betegek körében 10 és 25% közé teszik az aPL ellenanyagok jelenlétét [40, 41, 43].

Áttekintve a nemzetközi irodalmat, három szerző [40, 41, 43] vizsgálta nagyobb Sjögren- szindrómás betegcsoportban az aDL antitestek előfordulását, de aB2GPI antitest vizsgálatok nem történtek, így érdekesnek ígérkezett ilyen irányú vizsgálatok elvégzése. 8 betegnél kaptunk pozitív eredményt abban az ELISA rendszerben, mely az aCL + aB2GPI együttes kimutatását tette volna lehetővé. Ezek az eredmények alátámasztják az aCL ellenanyagok kofaktor-dependenciáját. A 8 beteg közül 5 beteg esetében volt antifoszfolipid szindrómára utaló tünet a klinikumban, míg 3 beteg esetében nem észleltünk ilyen irányú tüneteket. Nem kizárt, hogy a betegek hosszútávú nyomonkövetése során az ő esetükben is jelentkeznek antifoszfolipid szindrómára jellemző tünetek.

Öt olyan betegünk volt a vizsgált populációban, akiknél csak aCL antitest pozitivitást észleltünk, de aB2GPI nem volt detektálható az ELISA rendszerben. 4 beteg esetében nem volt antifoszfolipid szindrómára

utaló tünet. Ezeknél a betegeknél valószínűleg kofaktor-independens antitestekről van szó. Ismert, hogy az aCL antitestek infekciókhoz társulóan is jelen lehetnek a szérumban, valamint néhány százalékban az egészséges populációban is kimutathatóak [5, 6, 10, 12, 18, 21]. Ilyen esetekben általában nem vonható párhuzam az aPL ellenanyag pozitivitás és a klinikai kép között, nem figyelhető meg a thrombosisok, vetélés, thrombocytopenia nagyobb arányú előfordulása. Az ötödik beteg anamnesisében neuropsychiátrai tünetek fordultak elő, melyek az antiphospholipid szindróma részjelenségének tekinthetők. Ebben az esetben elképzelhető esetleges véletlen társulás. Azonban magyarázható ez a kofaktor-B2GPI alacsony szérumbeli koncentrációjával is. Lehetséges, hogy az ELISA rendszerbe bemért szérumban lévő B2GPI segítségével kötődött az aCL antitest az antigénjéhez, de a kis koncentráció miatt az ELISA vizsgálatban nem kaptunk pozitivitást a kofaktor jelenlétét illetően. Így feltételezhető, hogy ebben az esetben valójában kofaktor-dependens aCL ellenanyagot mutattunk ki és ezeknél nagyobb arányban számíthatunk thrombosis kialakulására.

Összefoglalva eredményeinket, az általunk vizsgált 100 primer Sjögren-szindrómás betegcsoportban az aPL antitestek előfordulási gyakorisága 14% volt. Az irodalomban eddig ilyen nagyszámú Sjögren-szindrómás beteganyagon még nem történtek hasonló vizsgálatok, melyek aPL antitestek, illetve B2GPI ellenes ellenanyagok kimutatására irányultak. Vizsgálatunk során egy alkalommal történt aPL antitest meghatározás a betegek szérumából, ezért a jövőben indokolt ezen betegek ismételt vizsgálata és követése.

Megfigyelésünk klinikai jelentőségét az adja, hogy a kofaktor-dependens aPL antitestek pathogén tulajdonságának ismeretében a kofaktor-B2GPI ellenes immunglobulinok jelenléte a betegek szérumában fokozott rizikót jelent a vénás és az artériás thrombosisok vonatkozásában.

Az aPL antitestek kimutatásának terápiás következményei is lehetnek. Az antithromboticus terápia mellett steroid adása is indokolt lehet, különösen a Sjögren-szindróma bizonyos extraglandularis tüneteinek egyidejű fennállásakor, hiszen ebben az esetben súlyosbodhatnak a neuropsychiátriai tünetek.

Irodalom

[1] Lateiwish, M.A., Kuncz, G., Csurgay, E., Sas, G.: Az antiphospholipid antitestek angiológiai vonatkozásai. Érbetegségek 1995, 3, 9-13.

[2] Deegan, M.J.: Anti-Phospholipid antibodies. Am J Clin Pathol 1992, 98, 390-391.

[3] Carreras, L.O., Machin, S.J., Deman, R. et al.: Arterial thrombosis, intrauterine death and „lupus" anticoagulant: Detection of immunglobulin interfering with prostacyclin formation. Lancet 1981, 1, 244-246.

[4] Keeling, D.M., Wilson, A.J.G., Mackie, LJ., Isenberg, D.A., Machin, S.J.: Lupus anticoagulant activity of some antiphospholipid antibodies against phospholipid bound B2- glycoprotein I. J Clin Pathol 1993, 46, 665-667.

[5] Qamar, T., Levy, R.A., Sammaritano, L., Grahavi, A.E., Lockshin, M.D.: Characteristics of high-titer IgG antiphospholipid antibody in Systemic Lupus Erythematosus patients with and without fetal death. Arthritis Rheum 1990, 33, 501-504.

[6] Straub, H.L., Harris, E.N., Khamashata, M.A. et al.: Antibody to phosphatidylethanolamine in patients with lupus anticoagulant and thrombosis. Ann Rheum Dis 1989, 48, 166-169.

[7] Lockshin, M.D., Letendre, C.H.: Antiphospholipid antibodies/Lupus anticoagulant workshop. Arthritis Rheum 1992, 35, 1234-1237.

[8] Santoro, S.A.: Antiphospholipid antibodies and thrombotic predisposition: Underlying pathogenetic mechanisms. Blood 1994, 83, 2389-2391.

[9] Varga, L, Szabó, O., Gergely, P., Papp, Z.: Antiphospholipid syndromás habituális vetélő nő sikeres terhességének esete. Orv Hetil 1994, 135, 413-414.

[10] Ferro, D., Saliola, M., Quintarelli, C. et al.: Methods for detecting lupus anticoagulants and their relation to thrombosis and miscarriage in patients with Systemic Lupus Erythematosus. J Clin Pathol 1992, 45, 332-338.

[11] Tsakiris, D.A., Marbet, G.A., Makris, P.E., Settas, L., Duckert, F.: Impaired fibrinolysis as an essential contribution to thrombosis in patients with lupus anticoagulant. Thromb Haemostasis 1989, 61, 175-177.

[12] Francis, R.B. Jr., Neely, S.: Effect of the lupus anticoagulant on endothelial fibrinolytic activity in vitro. Thromb Haemostasis 1989, 61, 314-317.

[13] Francis, R.B., McGehee, W.G., Feinstein, D.L: Endothelial-dependent fibrinolysis in subjects with the lupus anticoagulant and thrombosis. Thromb Haemostasis, 1988, 59, 412-414.

[14] Carreras, L.O., Vermylen, J.G.: „Lupus" anticoagulant and thrombosis – possible role of inhibition of prostacyclin formation. Thromb Haemostasis 1982, 48, 38-40.

[15] Lellouche, F., Martinuzzo, M., Said, P., Maclouf, J., Carreras, L.O.: Imbalance of thromboxane/prostacyclin biosynthesis in patients with lupus anticoagulant. Blood 1991, 78, 2894- 2899.

[16] Schorer, A.E., Wickham, N.W.R., Watson, K.V.: Lupus anticoagulant induces a selective defect in thrombin-mediated endothelial prostacyclin release and platelet aggregation. Brit J Haematol 1989, 71, 399-407.

[17] Cosgriff, T.M., Martin, B.A.: Low functional and high antigenic antithrombin III. level in a patient with the lupus anticoagulant and recurrent thrombosis. Arthritis Rheum 1981, 24, 94-96.

[18] Shibata, S., Harpel, P.C., Gharavi, A., Raud, J., Fillit, H.: Autoantibodies to heparin from patients with antiphospholipid antibody syndrome inhibit formation of antithrombin III-thrombin complexes. Blood 1994, 83, 2532-2540.

[19] Pötzsch, B., Kawamura, H., Preissner, K.T., et al.: Acquired protein C dysfunction but not decreased activity of thrombomodulin is a possible marker of thrombophilia in patients with lupus anticoagulant. J Lab Clin Med 1995, 125, 56-65.

[20] Marciniak, E., Romond, E.H.: Impaired catalytic function of activated protein C: A new in vitro manifestation of lupus anticoagulant. Blood, 1989, 74, 2426-2432.

[21] Tsakiris, D.A., Settas, L., Makris, P.E., Marbet, G.A.: Lupus anticoagulant – Antiphospholipid antibodies and thrombophilia. Relation to protein C-protein S-thrombomodulin. J Rheumatol 1990, 17, 784-789.
[22] Freysinnet, J.M., Wiesel, M.L., Gauchy, J., Boneu, B., Cazenave, J.P.: An IgM lupus anticoagulant that neutralizes the enhancing effect of phospholipid on purified endothelial thrombomodulin activity – a mechanism for thrombosis. Thromb Haemostasis 1986, 55, 309-313.
[23] Out, H.J., de Groot, P.G., van Vliet, M. et al.: Antibodies to platelets in patients with anti-phospholipid antibodies. Blood 1991, 12, 2655-2659.
[24] Galli, M., Bevers, E.M., Comfurins, P., Barbui, T., Zwaal, R.F.A.: Effect of antiphospholipid antibodies on procoagulant activity of activated platelets and platelet-derived microvesicles. Brit J Haematol 1993, 83, 466-472.
[25] Koike, T.: Anticardiolipin antibodies and B2-glycoprotein I. Clin Immunol Immunop 1994, 72, 187-192.
[26] Ichikawa, K., Khamashta, M.A., Koike, T., Matsuura, E., Hughes, G.R.V.: B2-glycoprotein I reactivity of monoclonal anticardiolipin antibodies from patients with the Antiphospholipid Syndrome. Arthritis Rheum 1994, 37, 1453-1461.
[27] Gharavi, A.E., Hamis, E.N., Sammuritano, L.R., Pierangeli, S.S., Wen, J.: Do patients with Antiphospholipid Syndrome have autoantibodies to B2-glycoprotein I? J Lab Clin Med 1993, 122, 426-431.
[28] Martinuzzo, M.E., Forastiero, R.R., Catreras, L.O.: Anti-B2-glycoprotein I antibodies: detection and association with thrombosis. Br J Haematol 1995, 89, 397-402.
[29] Viard, J., Amoura, Z., Bach, J.: Association of anti-B2-glycoprotein I antibodies with lupus-type circulating anticoagulant and thrombosis in Systemic Lupus Erythematosus. Am J Med 1992, 93, 181-86.
[30] Lauer, S.A., Hempel, U., Gries, A., Frank, K.H.: Amino acid sequence of the region of B2-glycoprotein I (gp I) which mediates binding of autobodies to the cardiolipin-gp-I complex in humans. Immunology 1993, 80, 22-28.
[31] Roubey, R.A.S.: Autoantibodies to phospholipid-binding plasma proteins: A new view of lupus anticoagulants and other „antiphospholipid" auotantibodies. Blood 1994, 84, 2854-2867.
[32] Nimpf; J., Wurm, H., Kostner, G.M.: B2-glycoprotein I (apo-H) inhibits the release reaction of human platelets during ADP-induced aggregation. Atherosclerosis 1987, 63, 109-114.
[33] Grahavi, A.E., Sammaritano, L.R., Wen, J., Elkon, K.B.: Induction of antiphospholipid autoantibodies by immunization with B2-glycoprotein I (Apolipoprotein H). J Clin Invest 1992, 90, 1105-1109.
[34] Pierangeli, S.S., Harns, E.N.; Davis, S.A., DeLorenzo, G.: B2-glycoprotein I enhances cardiolipin binding activity but is not the antigen for antiphospholipid antibodies. Br J Haematol 1992, 82, 565-70.
[35] Arvieux, J., Roussel, B., Jacob, M.C., Colomb, M.G.: Measurement of anti-phospholipid antibodies by ELISA using B2-glycoprotein I as an antigen. J Immunol Methods 1991, 143, 223- 229.
[36] Matsuda, J., Satoih, N., Goichi, K., Gotoh, M., Tsukamoto, M.: Detection of B2-glycoprotien I dependent antiphospholipid antibodies and anti-B2-glycoprotein I antibody in patients with Systemic Lupus Erythematosus and in patients with Syphilis. Int Arch Allergy Immunol 1994, 103, 239-244.
[37] Rosler, D.H., Conway, M.D., Anaya J.M. et al.: Ischemic optic neuropathy and high- level anticardiolipin antibodies in primary Sjögren's syndrome. Lupus 1995, 4, 155-157.
[38] Biyajima, S., Osada, T., Daidoji, H. et al.: Pulmonary hypertension and antiphospholipid antibody in a patient with Sjögren's syndrome. Intern Med 1994, 33, 768-772.
[39] Yamanishi, Y., Taooka, Y., Mukuzono, H. et al.: Cyclophosphamide-responsive subclinical Sjögren's syndrome in a patient with initial peripheral and central nervous system involvement. Ryumachi 1994, 34, 633-638.
[40] Jedryska-Goral, A., Jagiello, P., Cruz, D.P.D. et al.: Isotype profile and clinical relevance of anticardiolipin antibodies in Sjögren's syndrome. Ann Rheum Dis 1992, 51, 889-891.
[41] Asherson, R.A., Staub, H.M., Khamashta, M.A., Hughes, G.R., Fox, R.L: Antiphospholipid antibodies and HLA association in primary Sjögren's syndrome. Ann Rheum Dis 1992, 51, 495-498.
[42] Pennec, Y.L., Magadur, G., Jouquan, J., Youinou, P.: Serial measurements of anticardiolipin antibodies in primary Sjögren's syndrome. Clin Exp Rheumatol 1991, 9, 165-167.
[43] Cerda, C., Neira, O., Palma, S. et al.: Anticardiolipin antibodies in connective tissue diseases. Rev Med Chil 1992, 120, 239-243.

Levelezési cím: Veres Katalin dr., DOTE. III. sz. Belgyógyászati Klinika, 4004 Debrecen, Móricz Zsigmond krt. 22.

„Az emlékezés rokona az igazságnak, de nem ikertestvére."

(Angol közmondás)