

DOKTORI (PhD) ÉRTEKEZÉS

Dr. Nagy Nikolett

**Klinikai kórlefolyás változása és nem trombotikus
kardiális eltérések vizsgálata SLE-s betegekben**

DEBRECENI EGYETEM

**PETRÁNYI GYULA KLINIKAI IMMUNOLÓGIAI ÉS ALLERGOLÓGIAI DOKTORI
ISKOLA**

Debrecen, 2024

DOKTORI (PhD) ÉRTEKEZÉS

**Klinikai kórlefolyás változása és nem trombotikus
kardiális eltérések vizsgálata SLE-s betegekben**

Dr. Nagy Nikolett

Témavezető: Dr. Tarr Tünde



DEBRECENI EGYETEM

**PETRÁNYI GYULA KLINIKAI IMMUNOLÓGIAI ÉS ALLERGIOLÓGIAI DOKTORI
ISKOLA**

Debrecen, 2024

Tartalomjegyzék

1. Rövidítések jegyzéke.....	1
2. Bevezetés.....	5
3. Irodalmi áttekintés.....	6
3.1. A szisztémás lupus erythematosus epidemiológiai jellemzői.....	6
3.2. A szisztémás lupus erythematosus patogenezise.....	6
3.3. Az SLE diagnosztikája, klinikai manifesztációi.....	9
3.4. Az SLE terápiája.....	11
3.5. Az antifoszfolipid szindróma epidemiológiai jellemzői.....	13
3.6. Az antifoszfolipid szindróma patogenezise.....	14
3.7. Az APS diagnosztikája, klinikai manifesztációi.....	16
3.8. Az APS terápiája.....	18
3.9. Az SLE és APS kapcsolata.....	19
4. Célkitűzések.....	21
5. Betegek és módszerek.....	22
5.1. Az első vizsgálat betegei.....	22
5.2. A második vizsgálat betegei és kardiovaszkuláris vizsgálatai.....	22
5.3. SLE és APS diagnosztikája.....	23
5.4. Krónikus szervi károsodások meghatározása.....	24
5.5. GAPSS score meghatározása.....	24
5.6. Laboratóriumi módszerek.....	24
5.6.1. Lupus antikoaguláns (LA) kimutatása.....	24
5.6.2. Foszfolipid/kofaktor elleni autoantitestek kimutatása.....	24
5.6.3. Egyéb laboratóriumi vizsgálatok.....	25
5.7. Statisztikai módszerek.....	25
6. Eredményeink.....	26
6.1. Az első vizsgálat eredményei.....	26
6.1.1. A vizsgált betegek demográfiai jellemzői.....	26
6.1.2. Az antifoszfolipid antitestek előfordulása.....	26
6.1.3. APS-es trombotikus és szülészeti klinikai tünetek a vizsgált betegek körében.....	27
6.1.4. Antikoaguláns és trombocita aggregáció gátló kezelés az APS-es és APA+ csoportokban.....	28
6.1.5. Klinikai tünetek és laboratóriumi eltérések összehasonlítása az APS-es csoportban 2004 előtt és után.....	28

6.1.6. Klinikai tünetek és laboratóriumi eltérések összehasonlítása az APA+ csoportban 2004 előtt és után	29
6.1.7. Klinikai tünetek és laboratóriumi eltérések összehasonlítása az APA- csoportban 2004 előtt és után	31
6.1.8. Immunmoduláns/immunszuppresszáns terápia összehasonlítása 2004 előtt és után	32
6.1.9. Ismételt trombotikus események és a kórlefolyás összehasonlítása 2004 előtt és után.....	32
6.2. A második vizsgálat eredményei	34
6.2.1. A vizsgált betegek demográfiai adatai	34
6.2.2. Az antifoszfolipid antitestek előfordulása a vizsgált betegcsoportban	34
6.2.3. SLE klinikai tünetei és laboratóriumi eltérések a vizsgált csoportokban	35
6.2.4. Kardiális eltérések a vizsgált betegpopulációban	37
6.2.5. Kardiális eltéréssel rendelkező és nem rendelkező betegek összehasonlítása	38
6.2.6. Valvulopátiával rendelkező és nem rendelkező betegek összehasonlítása	39
6.2.7. APA pozitív betegek elemzése	40
7. Az új eredmények összefoglalása	45
8. Megbeszélés	46
9. Összefoglalás.....	52
10. Summary	54
11. Tárgyszavak	56
12. Köszönetnyilvánítás	57
13. Irodalom	58
14. Saját közlemények jegyzéke	67

1. Rövidítések jegyzéke

a β 2GPI:	anti-béta2-glikoprotein I
aKL:	antikardiolipin
ACR:	American College of Rheumatology
aGAPSS:	adjusted global antiphospholipid syndrome score
AI:	aorta inszufficiencia
AMI:	akut miokardiális infarktus
AnxA5:	annexin A5
Anti-dsDNA:	kettősszalú dezoxiribonukleinsav elleni antitest
Anti-RNP:	ribonukleoprotein elleni antitest
Anti-SS-A:	Sjögren A antigén elleni antitest
Anti-SS-B:	Sjögren B antigén elleni antitest
Anti-Sm:	Smith ellenes antitest
ANA:	anti-nukleáris antitest
ANCA:	antineutrofil citoplazmatikus antitest
AnxA5:	annexin A5
APA:	antifosfolipid antitest
APA- :	antifosfolipid antitest negatív
APA+:	antifosfolipid antitest pozitív
APS:	antifosfolipid szindróma
APTI:	aktivált parciális tromboplasztin idő
ASA:	acetilszalicilsav

AUC:	görbe alatti terület
BAFF:	B-sejt aktiváló faktor
BCR:	B-sejt receptor
C5:	komplement faktor 5
CAR:	kiméra antigén receptor
CAPS:	katasztrófa antifoszfolipid szindróma
CM:	kardiomiopátia
DI:	damage index
DLE:	diszkoid lupus erythematosus
DMARD:	disease-modifying antirheumatic drug
DNS:	dezoxiribonukleinsav
DOAC:	direkt orális antikoaguláns
ELISA:	Enzyme-linked immunosorbent assay
ERK:	extracelluláris szignál regulált kináz
EULAR:	European League Against Rheumatism
GPIIb/IIIa:	glikoprotein IIb/IIIa
HCQ:	hydroxichloroquin
HELLP:	Haemolysis, Elevated Liver enzymes, Low Platelet count
HLA:	humán leukocyta antigén
HLD:	hiperlipidémia
ICAM-I:	intercelluláris adhéziós molekula I
IFN:	interferon
IgG:	immunglobulin G

IgM:	immunglobulin M
IL:	interleukin
ISZB:	iszkémiás szívbetegség
IVIG:	intravénás immunglobulin[
KIR:	központi idegrendszer
LA:	lupus antikoaguláns
LMWH:	alacsony molekulásúlyú heparin
MAPK:	mitogén aktivált protein kináz
NFκB:	nukleáris faktor kappa B
MI:	mitrális inszufficiencia
NO:	nitrogén monoxid
MP:	mitrális prolapszus
mTOR:	Mammalian Target of Rapamycin
MVT:	mélyvénás trombózis
NPV:	negatív prediktív érték
PAH:	pulmonális artériás hipertónia
PF4:	trombocita eredetű 4-es faktor
PI3K:	foszfatidilinozitol 3-kináz
PIR:	perifériás idegrendszer
PPV:	pozitív prediktív érték
RNS:	ribonukleinsav
ROC:	receiver operating characteristic
ROS:	reaktív oxigén gyök

SCLE:	szubakut kután lupus erythematosus
SD:	standard deviáció
SDI:	SLICC Damage Index
SLE:	szisztémás lupus erythematosus
SLICC:	Systemic Lupus International Collaborating Clinics
TF:	szöveti faktor
TI:	trikuspidális inszufficiencia
TLR3:	Toll-like receptor 3
TLR4:	Toll-like receptor 4
TNF- α :	tumor nekrosis faktor- α
Treg:	regulatórikus T-sejt
TXB2:	tromboxán B2
VCAM-I:	vaszkuláris sejt adhéziós molekula I

2. Bevezetés

A szisztémás lupus erythematosus (SLE) az autoimmun betegségek klasszikus képviselője, mely csaknem minden szervet, illetve szervrendszert érinthet. Az SLE multifaktoriális eredetű, klinikai megjelenését tekintve is igen heterogén kórkép, mely döntően fiatal-és középkorúakban jelentkezik, női dominancia jellemzi. A prognózist meghatározó szervi eltérések közé elsősorban a lupus nefritisz, a neuropszichiátriai és a kardiovaszkuláris szövődmények tartoznak. Az SLE gyakran társul más autoimmun kórképekkel, leggyakrabban antifosfolipid szindrómával. Az antifosfolipid szindróma (APS) az artériák, vénák és a kiserek tromboinflammatorikus megbetegedése, melynek kialakulásáért az antifosfolipid antitestek tehetők felelőssé. Gyakoriak a szülészeti komplikációk, úgymint a vetélés, méhen belüli magzat elhalás, préeklampszia és eklampszia miatti koraszülés. Továbbá gyakoriak APS-ben a nem trombotikus klinikai tünetek, mint a trombocitopénia, szívbillentyű megvastagodás, vegetáció, mikrovaszkuláris eltérések is, melyek bekerültek az APS klasszifikációs kritériumai közé. Az antifosfolipid szindróma ritka, de súlyos, gyakran fatális kimenetelű formája az úgynevezett katasztrófa antifosfolipid szindróma (CAPS). Az APS kezelésének legfontosabb eleme a megfelelő antikoaguláns, illetve trombocita aggregáció gátló terápia, kiegészítő terápiaként hatékony lehet a sztatinok, valamint az immunmoduláns, hidroxikloroquin alkalmazása, bizonyos esetekben pedig célzott terápia is szükségessé válhat. Az antikoaguláns kezelésre több társaság is fogalmazott meg ajánlásokat, de az immunszuppresszív szerek helye az APS kezelésében még nem tisztázott.

Az SLE kezelésében is új terápiás célpontok jelentek meg, mely annak köszönhető, hogy a patomechanizmust, ha nem is minden részletében, de egyre jobban ismerjük. Mindezeknek köszönhetően változott az SLE kórlefolyása, jobb a betegek életkilátása, de a kardiovaszkuláris szövődményeket továbbra is a vezető halálokok között tartjuk számon. Az SLE kardiovaszkuláris szövődményei emelkedhetnek antifosfolipid antitestek (APA) jelenléte vagy az antifosfolipid szindróma (APS) társulása esetén, ezért fontos az SLE-s betegek rendszeres kardiológiai szűrővizsgálata, valamint az antifosfolipid antitestek követése.

3. Irodalmi áttekintés

3.1. A szisztémás lupus erythematosus epidemiológiai jellemzői

A szisztémás lupus erythematosus (SLE) multifaktoriális eredetű és megjelenésű, krónikus, szisztémás autoimmun betegség. Az SLE általános globális incidenciája 1,5-11,0/100.000 fő/év, míg az általános globális prevalenciája 13-7713,5/100.000 fő. Ezen jelentős különbségeknek számtalan oka lehetséges, melyek között szerepe van a népességszerkezet különbségeinek, az etnikai hovatartozásnak, a nemek megoszlásának, valamint a környezeti tényezőknek. Irodalmi adatok szerint a fekete, spanyol és ázsiai népesség körében gyakoribb az SLE előfordulása, mint a fehér populációban. (1) Az SLE döntően fiatal-és középkorúakban jelentkezik, 9:1 női dominancia jellemzi.

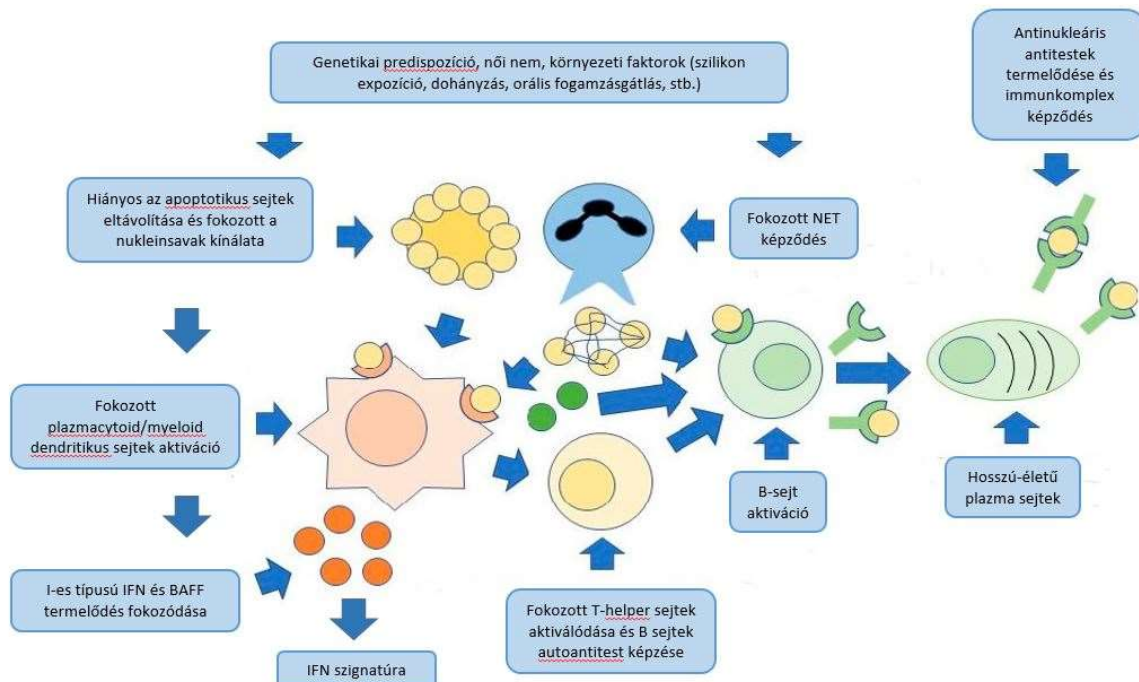
3.2. A szisztémás lupus erythematosus patogenezise

Az SLE patomechanizmusa teljes mértékben mai napig sem tisztázott, kialakulásában genetikai, epigenetikai, környezeti faktorok, hormonális változások, valamint komplex immunológiai folyamatok egyaránt részt vesznek. A környezeti faktorok között fontos megemlíteni a környezetszennyezés hatását, a virális infekciókat (elsődlegesen az Epstein-Barr vírus, citomegalovírus, parvovírus B-19), életmódbeli káros szokásokat, úgymint a dohányzást, valamint bizonyos gyógyszerek (például TNF alfa gátlók) használatát. Az ultraibolya sugárzás, valamint a D vitamin deficiencia szintén fontos predisponáló faktorok az SLE kialakulására. Az infekciók szerepe az SLE inicializálásban már régóta ismert. Elsősorban a virális fertőzések megváltoztatják a normál immunregulációt, melynek egyik lehetséges mechanizmusa a vírus RNS és az egyszálú kötőfehérje közötti komplex képződés, mely a TLR3 receptort TNF- α indukálására serkenti, míg a másik mechanizmus a vírus és SLE antigének közötti molekuláris mimikri. Ezen felül a környezeti stimulusok olyan epigenetikai változásokhoz vezethetnek, melyek a DNS-metil-transzferázok gátlását okozzák, ami a DNS hipometilációjához vezet, különösen a genetikailag hajlamos egyének CD4⁺ T-sejtjeiben. A hipometiláció oxidatív stresszt okozva aktiválja a protein kináz C által közvetített jelátviteli útvonalat, ezáltal csökkenti az extracelluláris szignál-regulált kináz (ERK) szintjét, melynek expressziója csökkent az SLE-s betegek CD4⁺ T-sejtjeiben. (2) Érdekes összefüggést találtak a levegőszennyezés és lupus között, miszerint az autópályák közelében élő SLE-s betegekben hipometilált ubiquitin gén (UBE2U gén) által kódolt enzim mutatható ki, mely az ubiquitinációban és DNS javításban játszik szerepet. (3)

A fentebb említett környezeti faktorok az immuntolerancia elvesztését váltják ki a genetikailag fogékony személyekben és az immunrendszer kóros aktivációjához vezetnek. Jól ismert, hogy számos genetikai tényező befolyásolja az SLE kialakulását és immunbiológiáját, melyek közül a legerősebb genetikai asszociáció a HLA génekkel mutatható ki. A poligénes öröklődési mintázat jól tükrözi az SLE komplexitását és sokszínűségét. Az elmúlt évtizedben egy genom szintű asszociációs vizsgálat (GWAS) több mint 90 SLE-re hajlamosító lókuszt azonosított sok egy nukleotidos polimorfizmussal, amelyek additív módon hatnak, valamint az SLE ritka monogénes formáiról is beszámolt. A 730 SLE-vel kapcsolatos polimorfizmus közül 21 aminosav változáshoz vezet, 484 génkódoló régiókon belül található, a többi pedig intergénikus, ami a génszabályozásra gyakorolt jelentős hatásra utal. A legtöbb SLE-asszociált lókuszt az immunkomplexek clearance-ében, a limfocita és az interferon-I (IFN-I) jelátvitelben szerepet játszó termékek kódoló géneken belül vagy ezen gének közelében helyezkedik el. (4) Sokrétű funkciójuk miatt ezek a gének azonban többféle mechanizmuson keresztül is befolyásolhatják a betegség kialakulását.

Az SLE patogenezisében megfigyelhető komplex immunológiai folyamatokban mind a veleszületett, mind a szerzett immunitás sejtjei és humorális elemei is egyaránt részt vesznek. Az utóbbi évek kutatásai tisztázták, hogy lupusban a veleszületett immunrendszer szinte valamennyi sejtes vagy humorális komponense is szerepet játszik. (5) Ki kell emelni közülük a neutrofil granulociták szerepét, melyek a NETosis révén az autoantigén kínálat egyik legfontosabb forrásai. (6) Másik fontos autoantigén forrás a károsodott apoptózis. Ugyanakkor az apoptózis és a nukleáris törmelék eltávolítása csökkent SLE-ben, mely az autoantigén expozíció növekedéséhez vezet. (7) Normál körülmények között számos út fejlődik ki az endogén sejt-törmelékre adott válaszként az immunaktiváció megakadályozására, de SLE-ben ezek a mechanizmusok is károsodnak. Az innate immunrendszer tagjai közül szintén kitüntetett szerepe van az antigénprezentáló sejteknek, közülük is kiemelendők a plazmocitoid dendritikus sejtek, melyek a TLR7, 9-en keresztül aktiválódnak és nagy mennyiségű I-es típusú interferont bocsátanak ki, melynek számos sejten van hatása és kulcsfontosságú citokin az SLE patogenezisében. (8-10) Mindezekon túlmenően a komplement diszfunkció is felgyorsítja az SLE patogén útvonalainak számos lépését, az apoptotikus törmelék és az immunkomplexek károsodott clearance-e, fokozott autoreaktív T-sejt aktivitás, és a gyulladásos kaskád aktiválódása által okozott szövetkárosodás az immunkomplexek szervekben való lerakódása révén. (4)

Az adaptív immunrendszer részéről számos T-sejt alcsoport játszik jelentős szerepet az SLE patogenezisében, pro-inflammatórikus citokineket szerkretálnak, B-sejtek általi autoantitest termelést indukálnak, továbbá az autoreaktív memória T-sejteken keresztül a betegség fenntartását is elősegítik. A T-sejt alcsoportok aránya és funkciója is abnormálissá válik lupusban. A follikuláris T-helper sejtek kóros expanszióját a T-helper sejtek mieloid antigén prezentáló sejteken expresszált OX40 liganddal való interakciója váltja ki. Az OX40 ligand expresszióját a keringő RNS-t tartalmazó immunkomplexekből származó TLR7 aktiváció indukálja. A follikuláris T-helper sejtek ezen patológiás expansziója hozzájárul a fokozott antitest termeléshez és a tolerancia elvesztéséhez. A lupusban megfigyelhető csökkent IL-2 által előidézett kiegyensúlyozatlan T-sejt citokin profil pedig károsodott Treg sejt fejlődéshez és funkcióhoz vezet. (11, 12) A B-sejtek az antigénekre adott válaszukon és autoantitest termelésen keresztül járulnak hozzá az SLE patogeneziséhez. A B-sejtek rendellenes aktiválásában szerepet játszó útvonalak közé tartozik a B-sejt aktiváló faktor (BAFF) általi stimuláció, a B-sejt receptor (BCR) mediálta aktiváció, valamint a Toll-like receptor (TLR) útvonalon keresztüli stimuláció, mely utóbbi elősegíti a tolerancia elvesztését. (13, 14) Az SLE legfontosabb patogenetikai lépéseit az 1. ábra foglalja össze. (15)



1. ábra: A szisztémás lupus erythematosus patomechanizmusa (Forrás, változtatás nélkül magyarra fordítva: Accapezzato, D. et al.,: *Advances in the Pathogenesis and Treatment of Systemic Lupus Erythematosus. Int. J. Mol. Sci.* 2023, 24, 6578.)

Mindezek alapján elmondható, hogy az SLE patogenezise rendkívül komplex folyamatok összessége, melyek közé tartozik a nukleinsavak károsodott eltávolítása, a fokozott interferon-I válasz, az autoreaktív B-sejtek által okozott megnövekedett autoantitest képződés, az immunkomplexek kialakulása és lerakódása, melyek sokszervi károsodásokat okozhatnak. (15, 16)

3.3. Az SLE diagnosztikája, klinikai manifesztációi

Az SLE szinte minden szervet, illetve szervrendszert érinthet. A kórlefolyásra általában remisszók és relapszusok váltakozása jellemző, a betegség sok esetben akár évekig vagy évtizedekig is nyugalomban lehet.

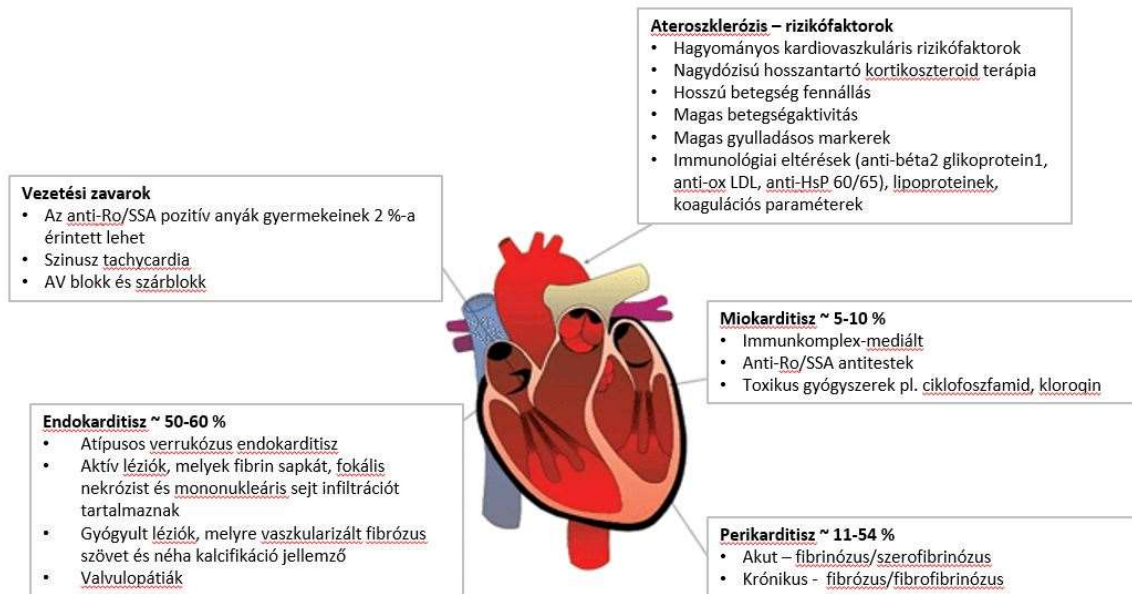
Az SLE diagnózisának felállítása korábban az 1997-es ACR, majd a 2012-es SLICC klasszifikációs kritériumoknak megfelelően történt, jelenleg pedig az EULAR/ACR 2019-es klasszifikációs kritériumokat használjuk. (17-19) Ez utóbbi magában foglalja belépési kritériumként a legalább 1:80-as titerben pozitív ANA tesztet, illetve hét klinikai csoportot, domént (konstitucionális, hematológiai, neuropszichiátriai, veseérintettség, mukokután tünetek, savós hárták érintettsége, muszkuloszkeletális manifesztációk), valamint három immunológiai kritériumot, domént (antifoszfolipid antitestek, komplement fehérjék, SLE-specifikus antitestek jelenléte), melyeket 2-10-ig pontozunk. Egy doménon belül a legmagasabb pontszámot vesszük figyelembe. Tíz vagy afeletti pontszám esetén teljesül az SLE diagnózisa. (19)

A lupus kezdetben gyakran általános tünetekkel kezdődik, úgymint fáradtság, gyengeség, fogyás, hajhullás, hőemelkedés, láz. A szervi manifesztációk közül leggyakoribb a bőr, az ízületek és a savós hárták érintettsége. A bőrtünetek akár a betegek 90%-ában is megjelenhetnek, melyek között megkülönböztethetünk lupus-specifikus (pillangó erythema, diszoid lupus, akut és krónikus cutan lupus erythematodes) és nem lupus-specifikus bőrtüneteket (vaszkulitisz, livedo reticularis, fekélyek). (4) A savós hárták érintettsége (pleuritisz, perikarditisz, peritonitisz) szintén gyakori manifesztációk. (20) Az ízületi érintettség a betegek magas százalékában figyelhető meg, mely elsősorban a kisízületek gyulladása, fájdalma, merevsége formájában jelentkezik, de akár nagyobb ízületek (csukló, térdek) is érintettek lehetnek. (21)

A betegség prognózisát meghatározó manifesztációk a lupus nefritisz és a neuropszichiátriai tünetek. (22, 23) A lupus nefritisz általában a betegség első öt évében jelentkezik, de első

manifesztáció is lehet vagy később is kialakulhat. A klinikai megjelenése eltérő lehet, a szubklinikus csak laborokban észlelhető eltérésektől nefrózis, nefritisz szindróma képében is jelentkezhet. A veseérintettség gyanúja esetén el kell végezni a vesebiopsziát. A szövettani vizsgálattal meghatározható a lupus nefritisz hisztológiai típusa, a gyulladásos jelek alapján az aktivitási pontszám, valamint a károsodási index, melyek meghatározzák a kezelés menetét és prognosztikai jelentőségük lehet. (24) A neuropszichiátriai manifesztációk is változatosak lehetnek. Kialakulásuk hátterében állhat gyulladásos vagy trombotikus történés, érintheti a központi vagy perifériás idegrendszert, lehetnek pszichiátriai tünetek. (25)

A kardiális manifesztációk közül lupusban a leggyakoribb a perikarditisz, mely a betegek akár 11-54%-ában is előfordulhat. (26) Ritkábban mio-és endokarditisz alakulhat ki. Speciális entitás a Libman-Sacks endokarditisz, mely elsődlegesen a bal szívfél billentyűit érinti. Ezeken felül előfordulhatnak egyéb billentyűhibák, szívritmuszavarok, kardiomiopátia, szívelégtelenség, pulmonális artériás hipertónia, valamint az akcelerált ateroszklerózis talaján kialakuló akut koronária szindróma is. (27, 28) Ezek az eltérések kiemelt fontosságúak, mert SLE-ben a kardiovaszkuláris szövődmények a vezető halálokok közé tartoznak. (29) A kardiális manifesztációk kialakulásában számos mechanizmus játszik szerepet SLE-ben, úgymint az endoteliális sejt aktiváció zavara, a TNF- α , IL-6 és IL-12 felszabadulása, a veleszületett és szerzett immunitás zavara, mely utóbbi a T-limfociták túlzott aktivációján keresztül következik be, az IFN-1 jelátviteli útvonalon keresztül elősegítve az érkárosodást és trombus képződést. (30) Az SLE asszociált kardiovaszkuláris eltéréseket és azok kialakulásának okát a 2. ábra foglalja össze.



2. ábra: SLE asszociált kardiovaszkuláris manifesztációk és kialakulásuk (Forrás, változtatás nélkül magyarra fordítva: Luca Di Lullo és mts.: Type-5 Cardiorenal Syndrome (CRS-5): An up to Date, Nephrol. Point of Care, 3(1), e23-e32, 2017)

3.4. Az SLE terápiaja

Az SLE kezelése, az egyénre szabott terápia megválasztása során cél a remisszió vagy az alacsony betegségaktivitás elérése. (31-33) A betegség aktivitásának megítélésében, illetve a terápiás döntések meghozatalában fontos szerepe van a különböző betegségaktivitási indexeknek. (34) Az utóbbi években jelentős előrelépések történtek az SLE kezelésében. Célzott terápiás készítmények és új kalcineurin gátló került törzskönyvezésre SLE-ben és lupus nefritiszben. (35-37) Mindezek miatt új EULAR terápiás ajánlás jelent meg. (38) Az SLE nem gyógyszeres kezelésének részeként nélkülözhetetlen a megfelelő fényvédelem, az infekciók megelőzése, a mozgásterápia alkalmazása, esetenként pszichoterápia is szükségessé válhat. A gyógyszeres kezelést a beteg tünetei, a szervi érintettség típusa és súlyossága, a gyógyszerek okozta hatások, társbetegségek, a progresszív szervkárosodás és a beteg preferenciái együttesen határozzák meg. A hagyományos betegségmódosító gyógyszerek (DMARD-ok) esetén a hidroxikloroquin (HCQ) alkalmazása kontraindikáció hiányában minden SLE-s beteg számára javasolt. A hidroxikloroquin használata hosszútávon is biztonságosnak bizonyult, csökkenti a relapszusok gyakoriságát és a kardiovaszkuláris események előfordulását. (15) A kortikoszteroid terápia alkalmazására általában a betegség fellángolásakor van szükség, de a tartós használat kapcsán kialakuló mellékhatások miatt törekedni kell a szteroid terápia

fokozatos csökkentésére, lehetőség szerinti elhagyására. Azoknak a betegeknek, akik nem reagálnak a HCQ-ra (önmagában vagy glükokortikoiddal kombinálva) vagy a glükokortikoid dózisa krónikus használat esetén elfogadható dózissra nem csökkenthető, további immunszuppresszáns vagy immunmoduláns készítmény (metotrexát, azatioprin vagy mikofenolát mofetil), és/vagy biológiai terápia (belimumab vagy anifrolumab) adása megfontolandó.

Az azatioprin SLE kezelésében régóta használt purin analóg, mely a DNS és RNS szintézist gátolja, valamint tolerogén hatást fejt ki a CD28 által közvetített szignál 2 gátlásával a T-sejtekben. Az azatioprin alkalmazható lupus nefritisz fenntartó kezelésére, valamint extrarenális manifesztációk esetén is. (39) A metotrexát egy antimetabolit, amely interferál a DNS-szintézissel, javítással és replikációval a dihidrofolát-reduktázhoz való irreverzibilis kötődése révén, ezáltal csökkenti a purin szintézist. Az eddigi kutatások alapján a metotrexát csökkenti a betegségaktivitást, lehetővé teszi a szteroid dózis csökkentését, hatékony a bőr-és ízületi manifesztációk esetén, valamint javította az anti-DNS és komplement szinteket. (40) A mikofenolát mofetil depletálja a guanozid nukleotidokat a T-és B-sejtekben, ezáltal gátolva a proliferációt, a limfociták és monociták toborzását a gyulladt szövetbe, továbbá csökkenti a nitrogén-monoxid makrofágok általi szövetkárosító hatását. A mikofenolát alkalmazható lupus nefritisz indukciós és fenntartó kezelésére egyaránt, de egyéb szervi manifesztációk, úgymint hematológiai eltérések, myelitis transversa vagy egyéb gyulladásos központi idegrendszeri manifesztációk kezelésében is hatékony lehet. (41)

A kalcineurin inhibitorok a kalcineurin gátlása révén megakadályozzák bizonyos transzkripciós faktorok transzlokációját, ezáltal a T-sejtek gátlását idézik elő az IL-1b, IFN- γ , IL-6 and IL-10 redukciójával. Ezen túl a B-sejt aktivációja szintén károsodik az osztályváltással és immunglobulin termeléssel együtt. A kalcineurin inhibitorok továbbá direkt módon is hatással vannak a vesére a podociták stabilizálásával, a mezangiális proliferáció csökkentésével és a proteinuria javításával, ezáltal jól alkalmazhatóak lupus nefritisz kezelésére, valamint transzplantált vese rejekeciójának megelőzésére. (42) A kalcineurin gátlók közül a voklosporin, mely kedvezőbb mellékhatás profillal rendelkezik a takrolimuszhoz vagy ciklosporin A-hoz képest, törzskönyvezésre került lupus nefritisz kezelésében mikofenolát mofetillel kombinációban.(43)

A ciklofoszfamid az 1990-es években átütő sikert hozott a lupus nefritisz betegek kezelésében, jelentősen javította a veseérintettek túlélési mutatóit. A ciklofoszfamid magas

toxicitású alkiláló szer, mely gátolja az antitesttermelést. A ciklofoszfamidot széles körben alkalmazzuk lupus nefritisz és egyéb súlyos lupus manifesztációk, főként központi idegrendszeri tünetek kezelésére, de manapság, már ha arra lehetőség van, a kevésbé toxikus immunszuppresszánsok kerülnek előtérbe. (44)

Az intravénás immunglobulin (IVIG) alkalmazása csökkenti a betegségaktivitást, valamint effektívnek bizonyult lupus nefritisz, és egyéb szervi manifesztációk, úgymint a trombocitopénia vagy refrakter neuropszichiátriai lupus és lupus miokarditisz esetén. (45)

Az elmúlt évtizedekben számos kutatás irányult a különböző molekuláris útvonalak pontosabb megismerésére, ezáltal új terápiás célpontok feltérképezésére. Az eddigi vizsgálatok alapján számos biológiai terápiás készítménnyel jó eredményeket sikerült elérni, melyek nagy áttörést jelentenek az SLE kezelésében. (46) Az elsőként alkalmazott biológiai terápiás szer SLE-ben a rituximab volt, mely egy CD20 ellenes monoklonális antitest, amely B-limfocita depléciót okoz, de ez törzskönyvezésre nem került. A belimumab szintén egy monoklonális antitest, melynek targetje a B-sejt túlélését szabályozó BAFF (B-sejt aktiváló faktor), mind középsúlyos, súlyos SLE-ben mind lupus nefritiszben is törzskönyvi indikációja van. (47) Az anifrolumab egy teljesen humán immunglobulin G1 monoklonális antitest, mely az IFN-I receptor 1-es alegységének jelátvitelét gátolja, középsúlyos, súlyos aktív SLE-ben törzskönyvezték. (15) Az SLE-ben ezen túl számos terápiás target került kipróbálásra vagy van fejlesztés alatt. A kinázgátlók tűnnek az egyik legígéretesebbnek. (48)

Terápia refrakter esetekben a betegség korai fázisában szóba jön a CAR T-sejt (kiméra antigén receptor T-sejt) kezelés, melynek sikerességéről német szerzők számoltak be. Vagy a hagyományos őssejt transzplantáció is lehetőség lehet, de ezek SLE-ben való hatékonyságának pontosabb megítélésére további kutatások szükségesek. (15, 49)

3.5. Az antifosfolipid szindróma epidemiológiai jellemzői

Az antifosfolipid szindróma (APS; másnéven Hughes szindróma) korábbi definíció szerint olyan szisztémás trombo-inflammatórikus kórkép, melyre az ismétlődő artériás és/vagy vénás trombózisok, valamint a szülészeti komplikációk meghatározott csoportja jellemző. (50, 51) Mostanra változott a klasszifikáció és a leggyakoribb nem trombotikus manifesztációk is bekerültek a klasszifikációs kritériumok közé. (52)

Az APS hátterében az antifosfolipid antitestek (APA-k) állnak. Az antifosfolipid antitestek jelenléte önmagában azonban nem mindig kóros, átmenetileg megjelenhetnek bakteriális vagy

virális infekciót követően, vagy akár malignus betegségek kapcsán is, sőt az egészséges átlagpopuláció 1-5%-ában is kimutathatók. (53) Az antifoszfolipid szindróma ritka betegségnek tekinthető, de a valódi incidenciája bizonytalan az antifoszfolipid antitest pozitivitás következtelen definíciójának, a különböző antifoszfolipid antitestekkel kapcsolatos klinikai manifesztációknak, a betegség továbbra sem teljes ismeretének, valamint a korlátozott populáción alapuló vizsgálatoknak köszönhetően. Az antifoszfolipid szindróma előfordulási gyakoriságára vonatkozó publikált becslések alapján az APS incidenciája körülbelül 2-80 /100 000 fő/ év. (54)

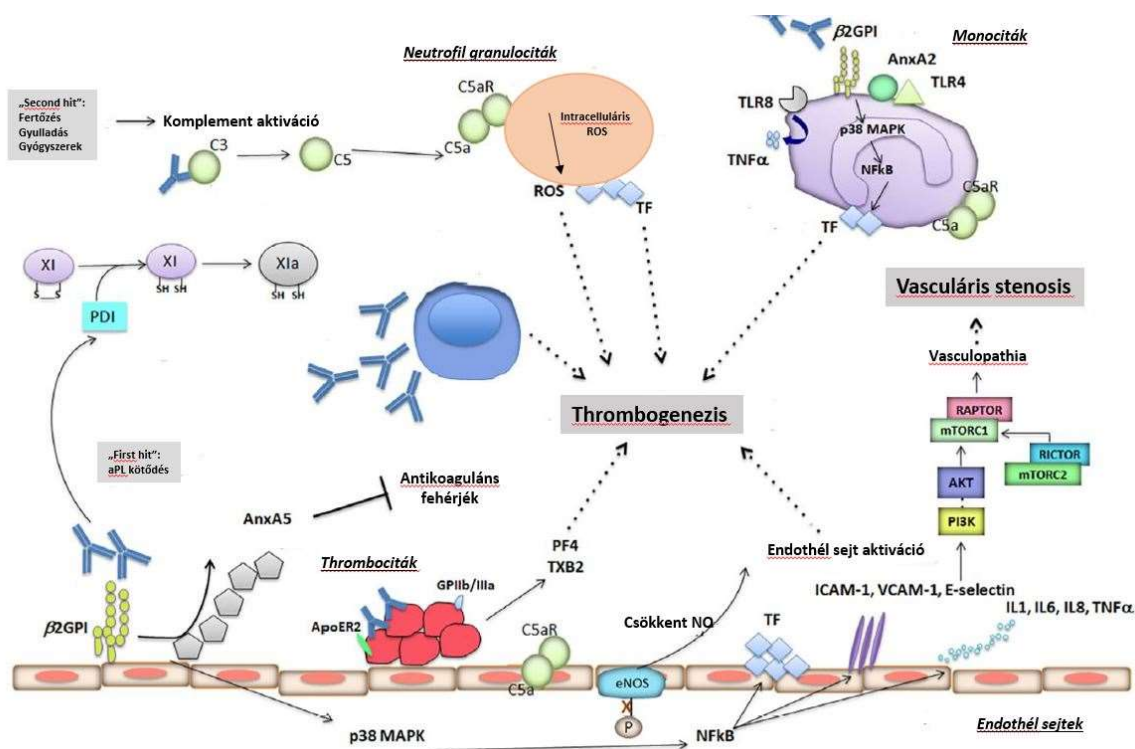
3.6. Az antifoszfolipid szindróma patogenezeise

Számos antifoszfolipid antitest ismert, melyek közül a három leggyakoribb a béta2-glikoprotein-I ellenes antitest (anti- β 2GPI), az antikardiolipin antitest (aKL), valamint a lupus antikoaguláns (LA). Az eddigi kutatások alapján úgy tűnik, hogy az antifoszfolipid antitestek közül mind a trombotikus, mind a szülészeti komplikációk kialakulásában a lupus antikoagulánsnak van a legmeghatározóbb szerepe. (50) A legnagyobb trombózis rizikót azonban a háromszoros antifoszfolipid antitest pozitivitás jelenti. (56, 57)

Az antifoszfolipid antitestek (APA-k) a foszfolipid kötő fehérjék és foszfolipidekhez kötött sejtmembránreceptorok, mitokondriumok, oxidált lipoproteinek és aktivált komplement komponensek ellen irányulnak. Az antifoszfolipid antitestek ezen antigén komplexekhez való kötődése különböző sejteket aktivál, valamint beindulnak a koagulációs és komplement kaskádok, melyek a hemosztázis komplex zavarát okozva trombotikus események és szülészeti komplikációk kialakulásához vezetnek. Ezen bonyolult folyamatok során az antifoszfolipid antitestek növelik a trombin termelést, csökkentik az endotélium antitrombotikus tulajdonságait, fokozzák a vérlemezkék aggregációját, csökkentik a placenta antitrombotikus és fibrinolitikus aktivitását, ezáltal rontják a magzati keringést. Továbbá ismert az aterogén hatásuk is azáltal, hogy fokozzák a lipid-peroxidációt a paraoxonáz aktivitást csökkentik. (55)

Az APS-ben végbemenő trombotikus patogenetikai lépéseket a 3. ábra foglalja össze. (58) A trombogenezis kétlépcsős folyamat. A „first hit” maguk az antifoszfolipid antitestek, melyeket a B-sejtek termelnek. Az antifoszfolipid antitestek képesek a monociták, makrofágok, neutrofil granulociták és trombociták aktiválására. Ezen mechanizmusok egy prokoaguláns állapotot hoznak létre, mely szükséges, de nem elégséges feltétele a trombus kialakulásának. A trombogenezishez szükséges egy „second hit”, vagyis egy második prokoaguláns stimulus,

mint például fertőzések, gyulladás, gyógyszerek hatása. In vivo, ezt gyakran a komplement rendszer aktiválódása is követi. Az antifosfolipid antitestek szöveti faktor (TF) expresszióját indukálják az endotél sejteken, monocitákon és neutrofil granulocitákon a p38 mitogén aktivált protein kináz (MAPK) és nukleáris faktor (NFκB) útvonalakon keresztül. Az antifosfolipid antitestek, elsősorban a β2GPI-hez való kötődés révén egy prokoaguláns, proinflammatorikus típusú endotél sejt képződését indukálják. Az endotél sejt aktivációja, számos gyulladásos citokin kibocsátásához vezet, úgymint interleukin 1 (IL-1), interleukin 6 (IL-6), interleukin 8 (IL-8) és tumor nekrosis faktor alfa (TNFα), mely a leukociták kitapadását fogja eredményezni különböző sejt adhéziós molekulák, mint VCAM-1, ICAM-1, és E-szelektin segítségével. A nitrogén monoxid (NO) termelődése is csökken. Az endotél sejt diszfunkciója a foszfatidilinozitol 3-kináz (PI3K) útvonalon keresztül az mTOR aktivációjához vezet, mely vaszkulopátiát eredményez. Az antifosfolipid antitestek a trombocitákat is aktiválják, mely trombocita eredetű 4-es faktor (PF4) és tromboxán B2 (TXB2) szekrécióját eredményezi, mely a vérlemezkék aggregációját fokozza a GPIIb/IIIa receptor expressziójának fokozásával. Az antifosfolipid antitestek interferálnak a koagulációs kaszkád plazma komponenseivel is olyan módon, hogy a természetes antikoaguláns annexin A5 (AnxA5) kötődését gátolják, mely gátolja az antikoaguláns fehérjéket és érinti a fibrinolízist is. Az aktivált neutrofil granulociták növelik az intracelluláris reaktív oxigén gyökök képzését (ROS). Az antifosfolipid antitestek az annexin A2-vel és a Toll-like receptor 4-gyel (TLR4) közösen kapcsolódnak a monociták felszínéhez, mely TNFα termeléshez és fokozott szöveti faktor (TF) expresszióhoz vezet. Mint látható az antifosfolipid antitestek több ponton beavatkozva, komplex módon vezethetnek a trombogenezishez.



3. ábra: Az antifoszfolipid szindróma patogenetikai lépései (forrás, kisebb változtatásokkal átvéve: Mohammad Hassan A. Noureldine et al: Insights into the diagnosis and pathogenesis of the antiphospholipid syndrome, *Semin Arthritis Rheum*, 2019;48(5):860-866)

3.7. Az APS diagnosztikája, klinikai manifesztációi

Az antifoszfolipid szindróma diagnosztizálásának felállítása hosszú éveken keresztül a 2006-os Sydney-i kritériumok alapján történt, mely a klinikai tünetek megjelenése mellett magában foglalta az IgG/IgM izotípusú, közepes vagy magas titerben pozitív antifoszfolipid antitestek meghatározott időintervallumban való kimutatását is. (51) Az antifoszfolipid szindróma diagnosztizálását jelenleg a 2023-ban megjelent ACR/EULAR klasszifikációs kritériumok alapján lehet kimondani. Ez az új kritériumrendszer magában foglal egy klinikai belépési kritériumot (6 klinikai domén valamelyik tünetét), és legalább egy 3 éven belüli pozitív antifoszfolipid antitest tesztet. A hat klinikai domén különböző klinikai tüneteket tartalmaz, melyet 1-5 között pontozunk (makrovaszkuláris vénás tromboembólia, makrovaszkuláris artériás trombózis, mikrovaszkuláris, szülészeti, kardiális billentyűérintettség és hematológiai), valamennyi doménben csak a legmagasabb pontszámot vesszük figyelembe. Továbbá tartalmaz még két laboratóriumi domént is, melyet 1-7 között pontozunk és itt is a legmagasabb pontszámot kell figyelembe venni (lupus antikoaguláns funkcionális koagulációs vizsgálatok, és szilárd fázisú

enzimhez kötött immunszorbens vizsgálatok az IgG/IgM antikardiolipin és/vagy IgG/IgM anti- β 2GPI ellenanyagok kimutatására). Azon betegek esetében, akik legalább 3-3 pontot kapnak a klinikai és laboratóriumi kritériumok közül kimondható az APS diagnózisa. (52) A makrovaszkuláris eltérések és szülészeti komplikációk egy jól meghatározott csoportja továbbra is része maradt a klasszifikációs kritériumoknak, ugyanakkor a korábbiakhoz képest a mikrovaszkuláris eltérések egy csoportja, a szívbillentyűk megvastagodása és vegetációja, valamint a trombocitopénia került be az újba. Az antifoszfolipid antitestek közül a ritkábban előfordulók továbbra sem szerepelnek a klasszifikációban. Definitív antifoszfolipid szindróma esetén megkülönböztethetünk primer és szekunder APS-t, valamint a ritka, de súlyos, gyakran fatális kimenetelű katasztrófa antifoszfolipid szindrómát. (59)

Az APS klinikai megjelenése még a jelenleg érvényben lévő klasszifikációs kritériumokon túl is heterogénebb lehet. Kétségtelen, hogy a leggyakoribbak a mélyvénás trombózis, pulmonális embólia, sztrók, valamint miokardiális infarktus, terhességi patológia, de ezen túl számos neuropszichiátriai, veseérintettség, szemészeti komplikációk, nem gyógyuló alsó végtagi fekélyek is előfordulhatnak. Nem specifikus tünete lehet a mikroangiopátiás hemolitikus anémia is. Az APS trombotikus kardiális eltérésen túl (miokardialis infarktus és ritkán intrakardiális trombus képződés) nem trombotikus klinikai manifesztációk, úgymint valvulopátiák, dilatatív kardiomiopátia vagy pulmonális artériás hipertónia kialakulásához is hozzájárulhat. (61, 62) Az antifoszfolipid antitestek kardiális manifesztációk kialakulásában betöltött pontos patomechanizmusa minden tekintetben még mindig nem teljesen tisztázott. A valvulopátiák kialakulása során autopsziás minták vizsgálata alapján mononukleáris sejtes infiltráció, endotél sejt proliferáció, trombocita aktiváció és mikrotrombus képződés egyaránt megfigyelhető. (60) Azt feltételezik, hogy az APA pozitívitas növeli a billentyűtrombusok kialakulásának kockázatát, ami magyarázhatja az APA-k asszociációját a billentyű léziókkal. Sőt, a dilatatív kardiomiopátiás APA pozitív betegek boncolási adatai kimutatták a szívizom arteriolák mikrotrombotikus elzáródását, amely potenciálisan hozzájárult a szív diszfunkciójához. (81) Feltehetően hasonló, a billentyűket ellátó artériákban megjelenő mikrotrombotikus elzáródások szintén hozzájárulhatnak az APA pozitív betegek billentyűműködési zavarának kialakulásához. Valószínűleg az APA-k szubendokardiális gyulladást is okozhatnak a billentyűfelületeken lévő antigénnel való kölcsönhatás révén. A trombózis és a gyulladás mechanizmusa ezt követően fibrózishoz és a billentyű deformációjához vezet. (62) Az antifoszfolipid antitestek jelenléte elősegítheti a trombus képződést és immunkomplex lerakódást, hozzájárulva a billentyű károsodásához. (83)

Az antifoszfolipid antitestek ezen túlmenően szerepet játszik az akcelerált ateroszklerózis folyamatában is (60, 61)

3.8. Az APS terápiája

Az APS kezelését illetően nem teljesen egységesek a nemzetközi ajánlások. Számos társaság fogalmazott meg terápiás algoritmust, mint például a Reumatológiai Egyesületek Európai Szövetsége (EULAR), Brit Hematológiai Társaság (BSH), Nemzetközi Hemosztazeológiai Társaság (ISTH), Amerikai Hematológiai Társaság (ASH). (63-66)

A következőkben az EULAR ajánlást ismertetjük. (63) A tünetmentes, de magas rizikójú antifoszfolipid antitest pozitív, de nem definitív APS-s betegek esetében ajánlott a primer profilaxis kis dózísú aszpirinnel. Magas rizikójúnak tekintendő a lupus antikoaguláns jelenléte, a dupla/tripla antifoszfolipid antitest pozitivitás, illetve a tartósan magas titerben kimutatható antitestek. A terhességi komplikációk kivédése érdekében a tünetmentes antifoszfolipid antitest (APA) hordozó nők szoros követése, valamint magas rizikó esetén kis dózísú aszpirin adása javasolt. Azon APA hordozó nők esetében, akiknek kórtörténetében már szerepelt magzati veszteség kis dózísú aszpirin kombinálása javasolt preventív dózísú heparinnal/LMWH-val. Az APA pozitív, korábban trombozison átesett nőknek, vagyis a korábban trombotikus APS-es betegeknek kis dózísú aszpirin és terápiás dózísú LMWH adása javasolt a terhesség ideje alatt. Az APA pozitív nők postpartum kezelése szempontjából, amennyiben nem volt korábban trombotikus esemény, 6 hétig LMWH terápia, amennyiben korábban trombozissal is kialakult, az antikoagulálás folytatása javasolt warfarinnal vagy LMWH-val. (67) A definitív APS-es betegek terápiás antikoagulálása elengedhetetlen. Amennyiben kontraindikáció nem áll fenn, javasolt az APS-es betegek K-vitamin antagonistával való antikoagulálása. Vonatkozik ez az artériás eseményeket követően minden betegre, vénás tromboembóliás eseményt követően a tripla antifoszfolipid antitest pozitív betegekre. Amennyiben a betegnek vénás tromboembóliás eseménye volt, egyszeres és kétszeres antifoszfolipid antitest pozitivitás esetén is a K-vitamin antagonistát az első választandó. Direkt orális antikoaguláns (DOAC) kezelés csak akkor jön szóba, ha a betegnek az INR értéke nem beállítható, nagy a vérzés rizikója vagy K-vitamin antagonistát valamilyen kontraindikációja áll fenn. A direkt orális antikoagulánsokkal (DOAC) végzett vizsgálatokkal az eddigi tapasztalatok alapján magasabb volt az ismétlődő trombozissal aránya, így az APS kezelésében ezek nem javasoltak. (68) Kiegészítő terápiaként hatékony lehet sztatinok, valamint az immunmoduláns hidroxikloroquin alkalmazása. (69) Mivel a hagyományos antikoaguláns kezelés nem minden esetben hatékony az ismétlődő trombotikus

események kivédése, valamint a nem kritérium APS manifesztációk vonatkozásában, számos kutatást folytattak egyéb terápiás targetek felfedezésére, ugyanakkor megoszlanak az irodalmi adatok arról is, hogy mikor szükséges immunszuppresszív kezelés. (69-72) A biológiai terápiás szerek közül az APS-es betegek kezelésében a rituximab hatékonynak bizonyult a súlyos trombocitopénia, hemolítikus anémia, a bőrfekélyek-és nekrozisok, nefropátia és a katasztrófa antifoszfolipid szindróma kezelésében. Az eculizumab egy humanizált monoklonális antitest, melyet atípusos hemolítikus urémiás szindróma és paroxizmális nokturnális hematuria kezelésében alkalmaznak. Az antitest bekötődik a C5 komplementhez, ezáltal megakadályozva a C5 C5a-ra és C5b-re való hasadását. Több tanulmány is alátámasztja az eculizumab hatékonyságát refrakter APS, CAPS és SLE trombotikus mikroangiopátia kezelésben. További kutatások folyamatban vannak a defibrotid és adenozin receptor agonisták APS-ben való hatékonyságával kapcsolatban. (67)

Antifoszfolipid szindróma követése nem egyszerű feladat. Itt nem a klasszikus értelemben vett aktivitás követése szükséges, hanem a fő kérdés, hogy számolhatunk-e ismételt trombotikus és nem trombotikus klinikai manifesztáció kialakulásával. Bár még pontosan nem tisztázott, hogy az APS-es betegeknél ismételt trombotikus manifesztációkkal mikor számolhatunk, az ismételt trombózis rizikóbecslésére szolgál a GAPSS score (Global Antiphospholipid Syndrome Score), mely figyelembe veszi a hagyományos rizikófaktorok közül a hipertóniát és hiperlipidémiát, valamint az antifoszfolipid antitestek jelenlétét (LA, aKL IgG és/vagy IgM, a β 2GPI IgG és/vagy IgM és anti-foszfátidil-szerin/protrombin komplex elleni IgG vagy IgM). Magas, 10 feletti GAPSS esetén nagy a trombotikus esemény kialakulásának valószínűsége, ugyanakkor nincs adat arra vonatkozóan, hogy nem trombotikus APS manifesztációk kialakulására prediktív-e. (73)

3.9. Az SLE és APS kapcsolata

Az APS és SLE kialakulása közötti kapcsolat meglehetősen szoros. Az Euro Phospholipid Project adatai alapján, az APS-es betegek 36%-a szenved SLE-ben. (74) Más eredmények szerint az SLE-s betegek 20-40%-a antifoszfolipid antitest hordozó, akik közül 50-70%-nak definitív APS-e alakul ki 20 éven belül. (75) A két betegség közötti kapcsolatot szintén mutatja az a tény, hogy a primer APS-sel diagnosztizált betegeknél a későbbiekben SLE is kialakulhat. (76) Mindkét betegség spektrumnak számos átfedő klinikai manifesztációja van, úgymint a hemolítikus anémia, trombocitopénia, leuko-limfopénia, neurológiai tünetek, vesekárosodás vagy a livedo reticularis. (77) Azt is kimutatták, hogy mélyvénás trombózis, a pulmonális

embólia, a terhességi morbiditások, a szívbillentyű betegségek, a pulmonális hipertónia, a trombocitopénia, a hemolitikus anémia, a nefropátia és kognitív diszfunkció gyakoribb az APA pozitív lupusos betegekben, mint az APA negatívokban. (78)

Tudjuk, hogy SLE-ben és APS-ben is számos kardiális eltérés előfordulhat. (26, 62) Mindkét betegségben gyakori a különböző valvulopátiák kialakulása. Az echokardiográfia elterjedésével az SLE, APS-hez asszociált valvulopátiák diagnózisa is pontosabbá és korábbá vált. Az előfordulási gyakorisága kohorszonként változó. Az is ismert, hogy a szekunder APS kialakulása a lupusos betegekben rontja a krónikus szervi károsodásokat és növelheti a mortalitást. (79) Mindezek alapján a megfelelő primer vagy szekunder trombózis profilaxis különösen fontos az APA pozitív vagy APS-sel szövődött SLE-s betegek esetében. Mindazonáltal, az APA pozitív SLE-s betegek primer profilaxisával kapcsolatban ellentmondásosak a kutatási eredmények, továbbá, az APS-es betegek immunmoduláns és immunszuppresszív kezelésével kapcsolatban is limitáltak a tanulmányok, ezek csak esettanulmányok. (69, 80) A munkacsoportunk korábban már vizsgálta az SLE és APS közötti kapcsolatot. (57, 76) Az új terápiás ajánlások az elmúlt évtizedekben jelentek meg, melyek javíthattak a betegség lefolyáson és az életminőségen, így munkánk első felében erre koncentráltunk.

A kardiovaszkuláris morbiditások és mortalitások incidenciája emelkedett az SLE-s betegekben összehasonlítva ezt az átlagpopulációval. Az SLE társulása APS-sel vagy antifoszfolipid antitest pozitivitással a kardiális manifesztációk megjelenését növelheti. Számos olyan klinikai tünet ismert, mely mindkét betegségben megjelenhet a kórlefordulás során. A kardiális manifesztációk egy része klinikai tünetet csak későn okoz, emiatt az SLE-s betegek kardiális követése tünetmentes betegekben is indokolt. (81) Jelen munka második felében a nem trombotikus kardiális szövődmények SLE-vel és antifoszfolipid antitestekkel való összefüggéseit vizsgáltuk.

4. Célkitűzések

Munkánk első felében célul tűztük ki, hogy a Debreceni Egyetem Általános Orvostudományi Kar, Klinikai Immunológiai Tanszéken gondozott SLE-s betegekben:

1. Felmérjük az 1989-2019 között SLE-vel diagnosztizált betegekben az antifosfolipid antitestek és APS előfordulási gyakoriságát, az alkalmazott antikoaguláns és trombotika aggregáció gátló kezelést
2. Felmérjük, hogy a 2004-2019 között diagnosztizált betegekben változott-e az SLE kórlefolyása a 2004 előtt diagnosztizált betegekhez képest, az antifosfolipid antitestek jelenléte vagy az antifosfolipid szindróma társulása esetén.
3. A két vizsgálati periódusban felmérjük az SLE szervi manifesztációit, a trombotikus és nem trombotikus klinikai tüneteket, a krónikus szervi károsodásokat, az antitestek előfordulását, a gyógyszeres terápiát, a betegségfolyást.

Mivel SLE-ben az egyik vezető halálok a kardiovaszkuláris mortalitás, melyet az antifosfolipid antitestek jelenléte befolyásolhat, munkánk második felében célul tűztük ki:

1. Nagyszámú SLE miatt gondozott betegünkben felmérjük az antifosfolipid antitestek előfordulását, az SLE és APS trombotikus és nem trombotikus kardiális eseményeit.
2. Összefüggést keressünk az antifosfolipid antitestek jelenléte és a kardiális eltérések között.
3. Összehasonlítsuk a kardiális manifesztációkkal rendelkező és nem rendelkező betegek klinikai és laboratóriumi sajátosságait.
4. Mivel az ismételt trombotikus esemény rizikóját felmérő aGAPSS pontszám az APS asszociált nem trombotikus klinikai tünetek kialakulására való prediktív értéke kevésbé ismert, az aGAPSS pontszám és a kardiális manifesztációk közötti összefüggést is vizsgáljuk.

5. Betegek és módszerek

5.1. Az első vizsgálat betegei

Munkánk első felében végzett kutatásunkba a Debreceni Egyetem Általános Orvostudományi Kar, Klinikai Immunológiai Tanszéken gondozott 554 SLE-s beteget vontunk be, adataikat retrospektíven elemeztük. Az első beteg SLE diagnózisa 1989-es év volt, míg az utolsó beteg diagnózisa 2018-as év volt. A vizsgálatba bevont 554 SLE-s betegünket három csoportba soroltuk az antifoszfolipid antitestek jelenléte és a trombotikus események alapján: a definitív APS-es betegek, az APA+ betegek trombotikus klinikai manifesztációk nélkül, és az APA–betegek, akiknek nem volt kimutatható antifoszfolipid antitestje. Vizsgálatunk során a következő demográfiai és klinikai adatokat elemeztük: nem, kor, diagnóziskori életkor, a betegség időtartam, az SLE klinikai tünetei, szervi manifesztációi, laboratóriumi eredmények, immunszerológiai eltérések, krónikus szervi károsodások és az alkalmazott kezelések a betegségfolyás alatt. A betegek adatait az e-MedSolution rendszerből nyertük, kórlapok, ambuláns lapok és zárójelentések feldolgozása során, majd az összegyűjtött adatokat Excel táblázatba rendeztük. A demográfiai adatok után elemeztük az antifoszfolipid antitestek jelenlétét a betegcsoportokban, vizsgáltuk azok egymással való társulását. Az APS és APA negatív csoportokban összehasonlítottuk a trombotikus és szülészeti komplikációk előfordulási gyakoriságát. Az APS és APA pozitív csoportokban vizsgáltuk a trombocita aggregáció gátló és antikoaguláns kezelési módokat. Összehasonlítottuk a 2004 előtt (1989-2003) és után (2004-2019) diagnosztizált betegek klinikai tüneteit, kezelési módjait továbbá felmértük, hogy milyen új trombotikus események jelentek meg. Az első vizsgált periódust 2003 decemberében lezártuk, hogy a két időszak jobban összehasonlítható legyen, vagyis a korábban diagnosztizált betegek szövődményeit csak 2003. decemberig rögzítettük. Az adatgyűjtés dátuma 2020. január volt.

5.2. A második vizsgálat betegei és kardiovaszkuláris vizsgálatai

Munkánk második felében a Debreceni Egyetem Általános Orvostudományi Kar Klinikai Immunológiai Tanszékén gondozott 369 SLE-s betegünk adatait gyűjtöttük össze retrospektív módon számítógépes adatbázisunk, az e-Medsolution és UDMed rendszer segítségével. A vizsgálatba 369 olyan lupusos beteget vontunk be, akik 1977.01.01. és 2018.12.31. között lettek SLE-vel diagnosztizálva, valamint Klinikánkon rendszeres követés alatt álltak. A követési időszak alatt legalább egy alkalommal történt transztorakális echokardiográfias vizsgálatuk. A

vizsgálatot az Egyetemünk Etikai Bizottsága jóváhagyta (protokoll szám: 4879-2017) és megfelelt a Helsinki Nyilatkozat etikai normáinak.

A vizsgálatba bevont betegeket 2 csoportra osztottuk az antifoszfolipid antitestek jelenléte, illetve hiánya alapján. Az antifoszfolipid antitest negatív (APA negatív) csoportba azok a betegek kerültek, akiknek nem volt kimutatható antifoszfolipid antitestje. Az antifoszfolipid antitest pozitív (APA pozitív) csoportba azon betegeket soroltuk, akiknek antifoszfolipid antitest pozitivitása volt trombotikus tünet nélkül vagy definitív APS-e. A két csoportba tartozó betegek adatait (életkor, nem, laboreredmények, SLE és APS szervi manifesztációi, trombotikus és nem trombotikus kardiális események, hipertónia, hiperlipidémia) táblázatban rendszereztük. A transztorakális echokardiográfia minden beteg esetében a standardizált protokollnak megfelelően kardiológus szakorvos által történt. Az echokardiográfia M-módú, 2-dimenziós és Doppler felvételeket tartalmazott. A billentyű elváltozásokat a billentyű vastagság és/vagy diszfunkció (vegetációk jelenléte vagy hiánya) és pszeudo-infektív endokarditisz alapján osztályoztuk. A billentyű vegetációt egy abnormális lokalizációjú, jól körülhatárolható echodenzitásként határoztuk meg, mely vagy a billentyűn vagy a szubvalvuláris részen helyezkedett el. A transztorakális echokardiográfiával becsültük a bal és jobb szívfél működését, leírtuk a szegmentális zavarok jelenlétét, valamint a pulmonális érrendszeri nyomások becslésére is alkalmaztuk. A kardiomiopátiát olyan progresszív rendellenességként határoztuk meg, mely a kamrák izomzatának szerkezetbeli és/vagy működésbeli eltéréseként definiálható. A hipertónia definíció szerint akkor volt kimondható, ha a szisztolés/diasztolés vérnyomás $\geq 140/90$ Hgmm; míg a hiperlipidémia a vér lipidszintjének megváltozása esetén (trigliceridszint $\geq 1,7$ mmol/l, összkoleszterinszint $\geq 5,2$ mmol/l, LDL-koleszterin $> 3,4$ mmol/l és/vagy HDL-koleszterin $< 1,0$ mmol/L) volt kimondható.

5.3. SLE és APS diagnosztikája

Az SLE diagnózisát az aktuálisan érvényben lévő 1997-es ACR, vagy a 2012-es SLICC klasszifikációs kritériumok alapján állítottuk fel, (17, 18) de ezen felül minden, a vizsgálatunkba bevont beteg teljesítette az SLE 2019-es ACR/EULAR klasszifikációs kritériumait is. (34) Az APS diagnózisát pedig a 2006-os Sydney-i kritériumok alapján állítottuk fel, valamint minden beteg megfelelt a 2023-ban revideált APS ACR/EULAR klasszifikációs kritériumoknak is. (51, 52)

5.4. Krónikus szervi károsodások meghatározása

A krónikus szervi károsodások értékeléséhez a SLICC/ACR károsodási indexet (SDI) használtuk, amely a krónikus szervi károsodások követésére szolgál SLE-s betegekben. A kialakult károsodások az SLE diagnózisát követően számítanak, azok száma az időben nem csökkenhet. (82)

5.5. GAPSS score meghatározása

A GAPSS score segít felmérni az ismétlődő trombotikus események kialakulásának valószínűségét az APS-es betegekben. A GAPSS score számításához a különböző antifosfolipid antitestek (a β 2GPI, aKL, LA, anti-protrombin/anti-foszfátidilszerin), valamint kardiovaszkuláris rizikófaktorként a hipertónia és a hiperlipidémia ismerete szükséges. A 10 vagy afeletti pontszámú GAPSS score esetén nagyobb diagnosztikai pontosság érhető el, ekkor beszélhetünk magas ismételt trombozisz rizikóról. Mivel rutinszerűen nem nézünk minden betegnek anti-protrombin, illetve anti-foszfátidilszerin antitestet, így munkánk során a módosított aGAPSS score-t számoltunk. (73)

5.6. Laboratóriumi módszerek

5.6.1. Lupus antikoaguláns (LA) kimutatása

A LA meghatározását a Debreceni Egyetem Klinikai Központ Laboratóriumi Medicina Intézetben (továbbiakban Laboratóriumi Medicina Intézet) végezték hemosztázis teszttel a szakmai irányelvek szerint. Az aktivált parciális tromboplastin idő (APTI) 10 másodpercet meghaladó, normál trombocita-szegény plazma hozzáadásával nem, de fosfolipid hozzáadásával korrigálható megnyúlását tekintették kórosnak, amennyiben egyéb koagulopátia fennállása kizárható volt. Az APTI mellett az előírásnak megfelelő esetekben hígított protrombin időt mértek és/vagy hexagonális fosfolipid tesztet is alkalmaztak.

5.6.2. Fosfolipid/kofaktor elleni autoantitestek kimutatása

Az IgG és IgM típusú aKL antitest (pozitív >20 U/ml), valamint az IgG és IgM típusú a β 2GPI (pozitív >20 U/ml) meghatározása szintén a Laboratóriumi Medicina Intézetben történt ELISA technikával, illetve immuno-assay-vel.

5.6.3. Egyéb laboratóriumi vizsgálatok

Az autoantitestek meghatározása (ANF, anti-DNS, anti-Sm, anti-SS-A, anti-SSB, anti -RNP) is a Laboratóriumi Medicina Intézetben történt a nemzetközileg elfogadott és kereskedelmi forgalomban lévő ELISA kit-ekkel, valamint ANA immunoblot teszttel.

Az egyéb laboratóriumi vizsgálatok (vérkép, ionok, vese-és májfunkció, lipid panel) meghatározása is a Laboratóriumi Medicina Intézetben történtek.

5.7. Statisztikai módszerek

Munkánk első felében a statisztikai elemzés az IBM SPSS Statistics for Windows Version 20.0-val készült. Pearson-féle Chi-négyzet próba, Fisher teszt, Cramer V tesztet használtunk az elemzés során és $p < 0,05$ -nél tekintettük szignifikánsnak az eltéréseket.

Munkánk második felében a statisztikai elemzések az SPSS Statistics for Windows, Version 28.0 (IBM Corporation, Armonk, NY, USA) és GraphPad Prism version 9.5 for Windows (GraphPad Software, San Diego, California USA) alkalmazásával készültek. Kategorikus adatok esetén gyakoriság (%) számítása, egyes változók közötti összefüggés vizsgálata Pearson-féle χ^2 -próbával és Fisher-féle egzakt teszttel történt. Metrikus adatok esetén átlag és standard deviáció, valamint medián és interkvartilis tartomány számítása történt. Egyes változók összehasonlítására a paraméteres két-mintás t-próbát, vagy nemparaméteres Mann-Whitney U-tesztet használtuk a vizsgált csoportok között. Egyváltozós és többváltozós logisztikai regressziós elemzéseket használtunk az APA pozitivitás és a kardiális manifesztációk közötti asszociációk meghatározására. Az egyes kategorikus (dichotóm) és skála típusú adatsorok közötti összefüggés vizsgálatát rank-biserial korrelációval végeztük. Az aGAPSS-ra, mint (a kardiális eltérésekre) prediktív faktor optimális cut-off érték meghatározása ROC analízissel történt. Kétoldalú statisztikai próbák, a szignifikancia szint $p < 0,05$, mely p-értékként került feltüntetésre.

6. Eredményeink

6.1. Az első vizsgálat eredményei

6.1.1. A vizsgált betegek demográfiai jellemzői

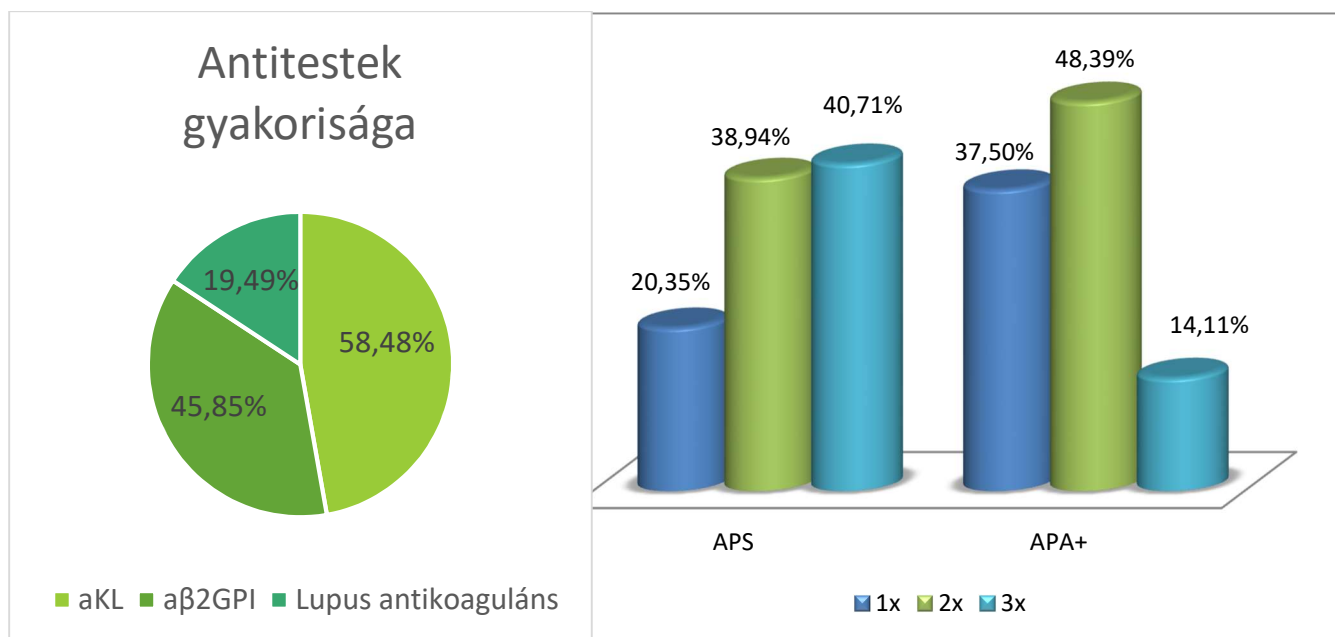
A vizsgálatunkba a DE ÁOK Klinikai Immunológiai Tanszék által gondozott 554 SLE-s beteget vontunk be, akik vizsgálatkori átlagéletkora 53 év, diagnóziskori átlagéletkora pedig 32,5 év volt. A nők aránya 89%, a férfiaké pedig 11% volt. Az antifoszfolipid antitestek jelenléte és a trombotikus események megjelenése alapján soroltuk be a betegeket három csoportba. A definitív antifoszfolipid szindrómás csoportba 113 beteg (20,4 %) került. Az APA+ csoportba az antifoszfolipid antitestekre pozitív, viszont klinikai tekintetben trombotikus eseménnyel nem rendelkező 247 beteg (44,6 %) került besorolásra. Az APA – betegek pedig 194-en voltak (35,0 %). A három csoport demográfiai jellemzői nem különböztek egymástól. (1. táblázat)

Jellemzők	Összes (n = 554)	APA- (n = 194)	APA+ (n = 247)	APS (n = 113)	p-érték
Életkor, évek	52,2 ± 14,46	51,1 ± 15,30	52,6 ± 14,39	54,9 ± 14,49	0,070
Átlagéletkor a diagnóziskor, évek	32,5 ± 12,55	32,7 ± 12,68	32,4 ± 12,55	34,5 ± 11,79	0,252
Betegség átlagfennállási idő, évek	18,3 ± 10,73	17,0 ± 11,79	19,1 ± 10,10	18,5 ± 10,44	0,178
Nem, Nő/Férfi	496/58	172/22	226/21	98/15	0,346

1. táblázat: Demográfiai adatok a vizsgált betegcsoportokban

6.1.2. Az antifoszfolipid antitestek előfordulása

Az antifoszfolipid antitestek előfordulási gyakoriságai a következők voltak: az antikardiolipin (58,48%) a leggyakrabban előforduló antitest, ezt követte az a β 2GPI (45,85%), majd a legritkábban kimutatott a lupus antikoaguláns (19,49%). Egy betegben több antitest is kimutatható volt egyszerre. Az APS-es betegekben egyszeres APA pozitívitás előfordulása 20,35%-os, kétszeres 38,94%-os volt, míg mindhárom antitest a betegek 40,71%-ában volt kimutatható, vagyis a betegek majdnem 80%-a kétszeres vagy háromszoros APA pozitív volt. Az APA pozitív csoportban az egyszeres APA pozitívitás a betegek 37,5%-ában, kétszeres 48,39%-ában, míg háromszoros pozitívitás a betegek 14,11%-ában volt jelen. (4. ábra)



4. ábra: Antifoszfolipid antitestek előfordulása a vizsgált betegpopulációban

6.1.3. APS-es trombotikus és szülészeti klinikai tünetek a vizsgált betegek körében

A trombotikus manifesztációkat vizsgálva az APS-sel szövődött SLE-s betegekben szignifikánsan gyakoribb volt a mélyvénás trombózis, pulmonális embólia, sztrók és az AMI az APA- csoporthoz képest. A terhességi patológia is szignifikánsan gyakrabban fordult elő az APS-es csoportban. A leggyakoribb trombotikus esemény a mélyvénás trombózis volt (61,95 %), ezt követte a sztrók (30,09 %), a terhességi komplikációk (24,78 %), a pulmonális embólia (21,24 %), majd az AMI (8,85 %). (2. táblázat)

Manifesztációk	APA- (n = 194)	APS (n = 113)	p-érték
AMI	1,03 %	8,85 %	p = 0,002
Sztrók	2,58 %	30,09 %	p < 0,0001
MVT	4,12 %	61,95 %	p < 0,0001
Pulmonális embólia	1,55 %	21,24 %	p < 0,0001
Szülészeti komplikációk	8,25 %	24,78 %	p = 0,001

2. táblázat: Trombotikus manifesztációk az APS és APA- betegcsoportokban

Az egyéb, nem trombotikus, gyulladós SLE-s szervi manifesztációk tekintetében nem találtunk szignifikáns eltérést a vizsgált csoportok között. A központi idegrendszeri szövődmények gyakoribbak voltak az APS-sek között, de a különbség nem volt szignifikáns.

6.1.4. Antikoaguláns és trombotocita aggregáció gátló kezelés az APS-es és APA+ csoportokban

Megvizsgáltuk az APA+ és az APS betegcsoportban alkalmazott antikoaguláns és trombotocita aggregáció gátló terápiát. Az eredmények a 3. táblázatban láthatók. Az APA+ csoportban primer prevencióként alacsony dózisu ASA-t (43,72%), vagy clopidogrelt (4,45%) használtunk. Antikoaguláns kezelésnek ebben a csoportban egyéb ok, például pitvarfibrilláció képezték az indikációját. A definitív APS csoportban a betegek 55,75%-a K-vitamin antagonistá kezelését kapott. A betegek 10,61%-a DOAC kezelésben részesült, ezek vagy kisebb rizikójú betegek voltak vagy vérzéses szövődmények miatt részesültek DOAC terápiában. A betegek 8,85%-a LMWH kezelést kapott. Az APS csoportban 22 beteg (19,46%), az APA+ csoportban 7 beteg (2,83%) kapott egyszerre trombotocita aggregáció gátló és antikoaguláns kezelést is.

Terápia	APA+ (n = 247)	APS (n = 113)	p-érték
K-vitamin antagonistá	4,04 %	55,75 %	p < 0,0001
LMWH	1,61 %	8,85 %	p = 0,001
ASA és / vagy Clopidogrel	48,17 %	45,13 %	p = 0,591
Antikoaguláns + TAG	2,83 %	19,46 %	p < 0,0001
DOAC	0,8 %	10,61 %	p < 0,0001

3. táblázat: Antikoaguláns és trombotocita aggregáció gátló kezelés az APS és APA+ betegcsoportokban

6.1.5. Klinikai tünetek és laboratóriumi eltérések összehasonlítása az APS-es csoportban 2004 előtt és után

Munkánk további részében a betegeket tovább osztottuk aszerint, hogy 2004 előtt (1989-2003) vagy után (2004-2019) igazolódott-e az SLE betegségük. Az összehasonlíthatóság miatt a 2004 előtt diagnosztizált betegek kórlefolását 2003. decemberben lezártuk, így átlagosan 10,9 évig követtük ezeket a betegeket. A 2004 után diagnosztizált betegeket átlagosan 9,9 évig követtük.

Az APS-es csoportban trombotikus klinikai tünetek közül az akut miokardiális infarktus nem fordult elő a 2004 után igazolt betegek körében, míg az előtte lévő periódusban 13,2 %-os

gyakoriságú volt (10/76). A mélyvénás trombózis előfordulása 56,6 %-ról 75,7 %-ra nőtt. A klinikai tünetek közül a Raynaud-szindróma (48,7 % vs. 27 % p=0,024), központi idegrendszeri tünetek (52,6 % vs. 27 % p=0,01), poliartritisz (89,5 % vs. 67,6 % p=0,004), perikarditisz gyakorisága (22,4 % vs. 0 % p=0,002) szignifikánsan csökkent. A laboratóriumi eltérések közül a lupus antikoaguláns gyakorisága (42,1 % vs. 62,2 % p=0,045), az anémia (64,5 % vs 83,8 % p=0,034) szignifikánsan magasabb volt a 2004 után diagnosztizált betegek körében (4. táblázat). Egyéb klinikai vagy laboratóriumi paraméterekben nem történt változás.

Manifesztációk	2004 előtt (n=76)	2004 után (n=37)	p-érték
Akut bőrléziók	21 (27,63%)	12 (32,43%)	0,598
DLE	14 (18,42%)	1 (2,7%)	0,21
SCLE	3 (3,95%)	3 (8,11%)	0,355
Pleuritisz	26 (34,21%)	10 (27,03%)	0,442
Perikarditisz	17 (22,4 %)	0 (0,00 %)	0,002
KIR manifesztációk	40 (52,6%)	10 (27,0%)	0,010
PIR manifesztációk	13 (17,11%)	3 (8,11%)	0,198
Pszichiátriai manifesztációk	14 (18,42%)	7 (18,92%)	0,949
Lupus nefritisz	16 (21,05%)	8 (21,62%)	0,945
Poliartritisz	68 (89,5%)	25 (67,6%)	0,004
Raynaud	37 (48,7%)	10 (27,0%)	0,024
AMI	10 (13,2%)	0 (0,00%)	0,021
MVT	43 (56,6%)	28 (75,7%)	0,049
Pulmonális embólia	5 (6,58%)	5 (13,51%)	0,223
Sztrók	26 (34,21%)	8 (21,62%)	0,171
Obliteratív érbetegség	7 (9,21%)	0 (0,00%)	0,057
Anémia	49 (64,5%)	31 (83,8%)	0,034
Leukopénia	44 (57,89%)	24 (64,86%)	0,478
Trombocitopénia	31 (40,79%)	20 (54,05%)	0,184
a β 2GPI	59 (77,63%)	32 (86,49%)	0,265
aKL	72 (94,74%)	31 (83,78%)	0,054
LA	32 (42,1%)	23 (62,2%)	0,045
SDI \geq 1	70 (92,1%)	29 (78,9%)	0,058

4. táblázat: Klinikai tünetek és laboratóriumi eltérések változása az APS csoportban

6.1.6. Klinikai tünetek és laboratóriumi eltérések összehasonlítása az APA+ csoportban

2004 előtt és után

Az APA+ csoportban észlelt változásokat az 5. táblázatban összegeztük. Az APS-es csoporthoz hasonlóan szignifikánsan csökkent a központi idegrendszeri tünetek gyakorisága (29,4 % vs. 16,7 % p=0,028) az antikardiolipin antitest előfordulása csökkent (92,6 % vs. 83,3 % p=0,024). Hematológiai eltérések, úgymint a trombocitopénia (27,6 % vs. 46,4 % p=0,003), az anémia

(60,7 % vs. 85,7 % $p<0,0001$) és a leukopénia (65,6 % vs. 78,6 % $p=0,036$), Coombs pozitivitás (5,5 % vs. 19 % $p<0,001$) mind gyakoribbá váltak ebben a betegcsoportban. A pszichiátriai manifesztációk (28,2 % vs. 11,9 % $p=0,004$), a diszoid lupus (17,8 % vs. 8,3 % $p=0,046$) előfordulása szignifikáns mértékben csökkent, és a krónikus vesebetegség (24,5 % vs. 9,5 % $p=0,005$) is szignifikánsan ritkábban fordult elő. A SLICC károsodási pontszámmal rendelkezők száma szintén szignifikáns csökkenést mutatott. (71,8 % vs. 29,8 % $p<0,0001$)

Manifesztációk	2004 előtt (n=163)	2004 után (n=84)	p-érték
Akut bőrléziók	72 (44,17%)	37 (44,05%)	0,985
DLE	29 (17,8%)	7 (8,3%)	0,046
SCLE	19 (11,66%)	7 (8,33%)	0,420
Pleuritisz	43 (26,38%)	15 (17,86%)	0,134
Perikarditisz	30 (18,40%)	15 (17,86%)	0,916
KIR manifesztációk	48 (29,4%)	14 (16,7%)	0,028
PIR manifesztációk	20 (12,27%)	7 (8,33%)	0,348
Pszichiátriai manifesztációk	46 (28,2%)	10 (11,90%)	0,004
Lupus nefritisz	51 (31,29%)	34 (40,48%)	0,150
Poliarthritisz	146 (89,57%)	72 (85,71%)	0,372
Raynaud	84 (51,53%)	33 (39,29%)	0,068
AMI	4 (2,45%)	0 (0,00%)	0,148
MVT	1 (0,61%)	4 (4,76%)	0,028
Pulmonális embólia	0 (0%)	2 (2,38%)	0,115
Sztrók	4 (2,45%)	2 (2,38%)	1,000
Obliteratív érbetegség	2 (1,23%)	0 (0%)	0,550
Krónikus vesebetegség	40 (24,5%)	8 (9,5%)	0,005
Anémia	99 (60,7%)	72 (85,7%)	<0,0001
Leukopénia	107 (65,6%)	66 (78,6%)	0,036
Trombocitopénia	45 (27,6%)	39 (46,4%)	0,003
a β 2GPI	104 (63,80%)	59 (70,24%)	0,312
aKL	151 (92,6%)	70 (83,3%)	0,024
LA	31 (19,02%)	22 (26,19%)	0,193
SDI \geq 1	117 (71,8%)	25 (29,8%)	<0,0001

5. táblázat: Klinikai tünetek és laboratóriumi eltérések változása az APA+ csoportban

6.1.7. Klinikai tünetek és laboratóriumi eltérések összehasonlítása az APA- csoportban 2004 előtt és után

Az APA – betegcsoportban is csökkent a központi idegrendszeri manifesztációk aránya (20,8 % vs. 8,86 % p=0,025). A hematológiai manifesztációk közül az APA+ csoporthoz hasonlóan az anémia (36,5 % vs. 82,3 % p<0,0001), a trombocitopénia (15,7 % vs. 38 % p=0,0004) és a leukopénia (46,1 % vs. 76 % p<0,0001) aránya nőtt. Az SLE-s tünetek közül a perikarditisz (27 % vs. 7,6 % p=0,001) és a diszoid lupus (23,5 % vs. 11,4 % p=0,033) előfordulása szignifikánsan csökkent, a nyálkahártya fekélyek pedig szignifikánsan gyakoribbá váltak (5,2 % vs. 15,2 % p=0,019). A SLICC károsodási pontszámmal rendelkezők száma ebben a csoportban is szignifikánsan csökkent, 66%-ról 19%-ra, p<0,0001. (6. táblázat)

Manifesztációk	2004 előtt (n=115)	2004 után (n=79)	p-érték
Akut bőrléziók	35 (30,4%)	31 (39,2%)	0,203
DLE	27 (23,5%)	9 (11,4%)	0,033
SCLE	13 (11,3%)	15 (18,98%)	0,135
Pleuritisz	30 (26,09%)	16 (20,25%)	0,348
Perikarditisz	31 (27,0%)	6 (7,6%)	0,001
KIR manifesztációk	24 (20,8%)	7 (8,86%)	0,025
PIR manifesztációk	8 (6,95%)	3 (3,8%)	0,530
Pszichiátriai manifesztációk	18 (15,65%)	6 (7,6%)	0,094
Lupus nefritisz	23 (20,0%)	25 (31,65%)	0,065
Poliarthritisz	99 (86,0%)	63 (79,75%)	0,242
Raynaud	43 (37,4%)	27 (34,2%)	0,647
AMI	1 (0,87%)	0 (0%)	1,000
MVT	14 (12,17%)	6 (7,59%)	0,303
Pulmonális embólia	3 (2,6%)	3 (3,8%)	0,689
Sztrók	5 (4,35%)	0 (0%)	0,081
Obliteratív érbetegség	1 (0,87%)	0 (0%)	1,000
Nyálkahártya fekélyek	6 (5,2%)	12 (15,2%)	0,019
Anémia	42 (36,5%)	65 (82,3%)	<0,0001
Leukopénia	53 (46,1%)	60 (76,0%)	<0,0001
Trombocitopénia	18 (15,7%)	30 (38,0%)	0,0004
SDI ≥ 1	76 (66,0%)	15 (19,0%)	<0,0001

6. táblázat: Klinikai tünetek és laboratóriumi eltérések változása az APA- csoportban

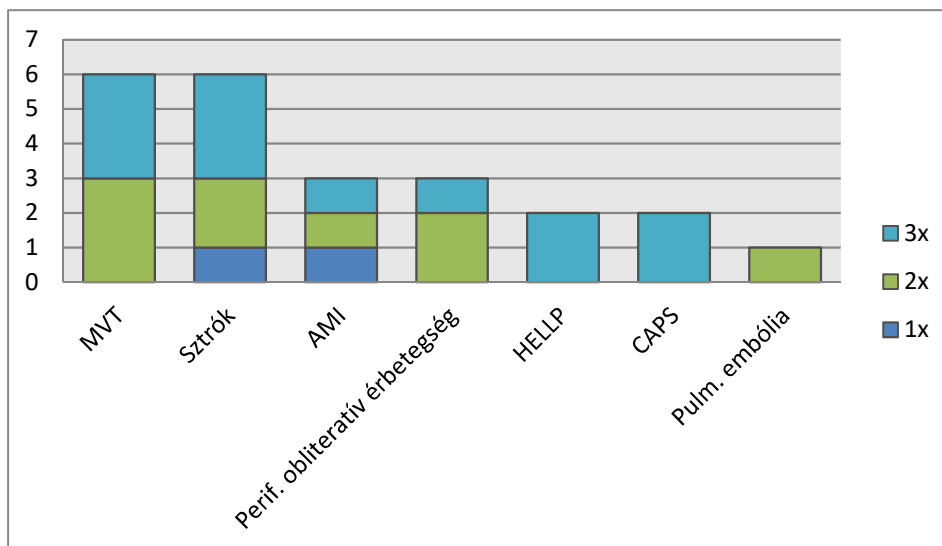
6.1.8. Immunmoduláns/immunszuppresszáns terápia összehasonlítása 2004 előtt és után

Az immunmodulánsok és immunszuppresszánsok használata a következőképpen alakult. A 2004 után diagnosztizált betegeknél szignifikánsan nőtt az antimaláriás szerek (44,9 % vs. 62 % $p < 0,0001$), a mikofenolát mofetil (5,4 % vs. 21,5 % $p < 0,0001$) és a rituximab (1,7 % vs. 6 % $p = 0,049$) használata, ugyanakkor a kortikoszteroid terápia (92,65% vs. 96,5%), az azatioprin (45,48% vs. 53,5%), a ciklofoszfamid (33,33% vs. 35,5%), a metotrexát (16,67% vs. 16%), a plazmaferezis kezelés (11,3% vs. 16%), valamint a ciklosporin A (9,89% vs. 7%) alkalmazása nem változott.

6.1.9. Ismételt trombotikus események és a kórlefolyás összehasonlítása 2004 előtt és után

A betegek kórlefolyása során összesen 21 új trombotikus esemény alakult ki, ebből 19 (19/113; 16,81%) az APS-es csoportban, míg kettő (2/247; 0,8%) az APA pozitív csoportban jelentkezett. A 2004 előtt diagnosztizáltak közül összesen 14-en, míg a 2004 után diagnosztizáltak közül 7-en szenvedtek ismételt trombotikus eseményt. A korábbi APA+ csoportban levő 249 betegből egy betegnek lett mélyvénás trombózis, egynek katasztrófa antifoszfolipid szindrómája, így ők átkerültek az APS csoportba. Mindkét beteg a 2004 előtt diagnosztizált csoportban volt.

Az ismételt trombotikus eseményeket elszenvedő betegek antitest profilját vizsgálva (5. ábra) megállapítottuk, hogy két beteg kivételével a betegek kétszeres vagy háromszoros APA pozitívak voltak. Súlyos szövődmények, úgymint HELLP szindróma vagy katasztrófa antifoszfolipid szindróma csak a háromszoros APA pozitív betegekben fordult elő.



5. ábra: Antifoszfolipid antitest pozitivitás és ismételt APS-es szövődmény jelentkezése

Az új/ismételt trombotikus események kialakulásánál megvizsgáltuk és összegeztük a betegek véralvadásgátló terápiáját. A hat mélyvénás trombózisos beteg esetében: egy kapott warfarint, egy acenokumarolt, egy acenokumarolt ASA-val, egy ASA-t, és két beteg rivaroxabant. A hat sztrók-os beteg közül négy kapott acenokumarolt, egy clopidogrelt és egy rivaroxabant. A három akut miokardiális infarktusos beteg esetében a következőképpen zajlott a prevenció: egy kapott clopidogrelt, egy clopidogrelt és acenokumarolt (ennél a betegnél obliteratív érbetegség is igazolódott), és egy clopidogrelt és ASA-t. A súlyos obliteratív érbetegségben szenvedő három beteg közül egy kapott acenokumarolt, egy acenokumarolt clopidogrel-lel, és egy ASA-t clopidogrel-lel. A terhességben előforduló HELLP szindróma két beteget érintett: egyikük LMWH-val volt antikoagulálva, a másik pedig LMWH-val és ASA-val. Két CAPS-os betegünk egyike LMWH-t kapott, a másik pedig ASA-t. Egy pulmonális embólia fordult elő, az érintett beteg ASA-t szedett.

A 2004 előtt és után diagnosztizált betegek esetében az SDI-t vizsgálva azt találtuk, hogy az APS csoportban az átlagos SDI 2,8-ról 1,2-re csökkent, de a károsodási pontszámmal rendelkező betegek aránya szignifikánsan nem változott (92,1 % vs. 78,9 %). Az APA+ és APA – csoportokban ugyanakkor szignifikánsan csökkent a károsodási ponttal rendelkező betegek száma, az átlag SDI 1,5-ről 0,5-re, illetve 1,3-ról átlag 0,3-ra változott.

Az APS-es betegcsoportban a halálozás a másik két csoporthoz képest szignifikánsan magasabb volt. Az összes APS-s beteg közül összesen 27 (23,7%) beteg hunyt el, ebből 23 fő (30,3 %) a 2004 előtti, 4 beteg (10,8 %) a 2004 utáni periódusból. Az APA+ és az APA – csoport

halálozásában nem volt különbség (9,7 % vs. 8,8 %), de az APA+ csoportban 12,9 %-ról 3,6 %-ra, míg az APA- 14,8 %-ról 0 %-ra változott. Halálokok tekintetében mindhárom csoportban az infekciók, a kardiovaszkuláris események és tumorok voltak a vezető okok. Az APS csoportban az infekciók (33 %), a kardiovaszkuláris mortalitás (29,6 %), valamint a tumoros megbetegedések (18,5 %) következtek sorrendben. Az APA+ csoportban a kardiovaszkuláris események (33,3 %), tumorok (29 %), infekciók (25 %) miatti halálozás volt a sorrend. Az APA- csoportban a tumorok (41 %), majd a kardiovaszkuláris (29 %) események és az infekciók (23,5 %) volt a sorrend.

6.2. A második vizsgálat eredményei

6.2.1. A vizsgált betegek demográfiai adatai

Munkánk második felében vizsgált betegeink demográfiai adatait a 7. táblázat tartalmazza. A vizsgálatunkba bevont 369 betegből 258 beteg (69,9 %) került az APA pozitív csoportba, míg 111 beteg (30,1 %) került az APA negatív csoportba. A női: férfi arány, a betegek átlagéletkora, a diagnóziskori életkora, betegség fennállási ideje nem különbözött az APA negatív és pozitív csoportokban.

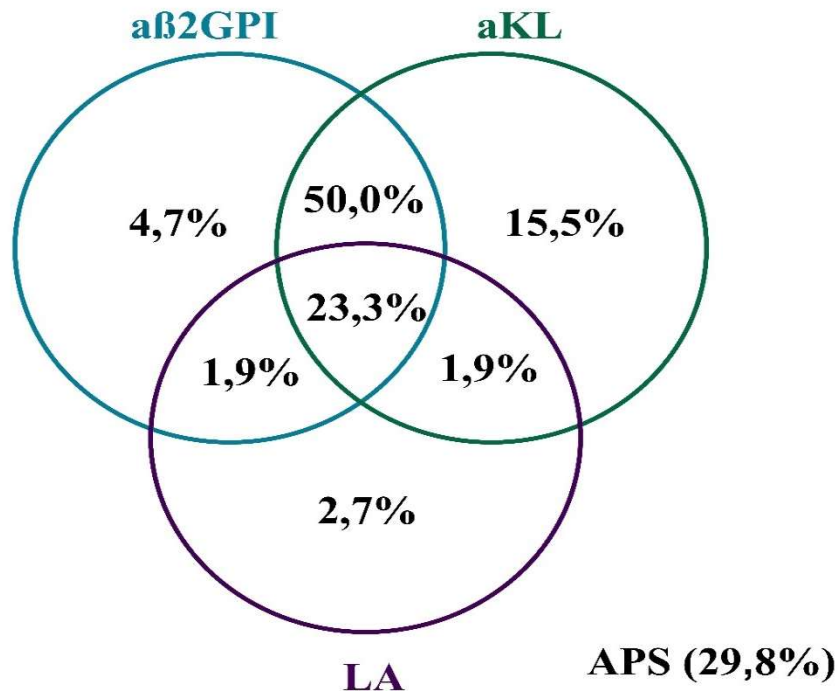
	SLE összes (n=369)	APA- (n=111)	APA+ (n=258)	p-érték
Nem (nő)	336 (91,1)	100 (90,1)	236 (91,5)	0,669
Életkor, évek	49,7±13,4	48,8±14,3	50,1±13,1	0,401
Életkor az SLE kezdetekor, évek	32,3±11,6	32,4±11,9	32,3±11,5	0,998
SLE fennállása, évek	17,3±10,1	16,4±11,8	17,1±9,2	0,310

7. táblázat: Az SLE-s betegek demográfiai adatai az APA- és APA+ csoportokban

6.2.2. Az antifoszfolipid antitestek előfordulása a vizsgált betegcsoportban

Az antifoszfolipid antitestek előfordulási gyakoriságát és azok egymással való társulását az 6. ábra szemlélteti. A leggyakoribb az a β 2GPI+aKL pozitivitás (50,0 %), melyet a β 2GPI+aKL+LA pozitivitás (23,3 %) követ. Izolált aKL pozitivitást 15,5 %-ban, izolált a β 2GPI pozitivitást 4,7 %-ban, izolált LA pozitivitást 2,7 %-ban találtunk. Az a β 2GPI+LA és

aKL+LA pozitívitas 1,9 %-nak adódott. Az összes vizsgált beteg 29,8 %-a volt antifoszfolipid szindrómás.



6. ábra: Antifoszfolipid antitestek gyakorisága az APA+ csoportban

6.2.3. SLE klinikai tünetei és laboratóriumi eltérések a vizsgált csoportokban

Az SLE szervi manifesztációit és laboratóriumi eltéréseit vizsgálva az APA pozitív csoportban szignifikánsan gyakoribb az alopecia (27,9 % vs. 14,4 %), a központi idegrendszeri (28,3 % vs. 12,6 %), a perifériás idegrendszeri (12,4 % vs. 5,4 %) és pszichiátriai (23,3 % vs. 12,6 %) manifesztációk előfordulása. Az SCLE gyakorisága azonban szignifikánsan alacsonyabb az APA pozitív csoportban az APA negatív csoporthoz képest. (7,0 % vs. 20,7 %)

Az APA pozitív csoportban szignifikánsan magasabb volt a medián kumulatív szteroid dózis (19710 mg/kg vs. 11680 mg/kg). A SLICC/ACR SDI pontokat a betegeknél egyesével rögzítettük. Ugyan mindkét csoport medián értéke 1-nek bizonyult, de az APA pozitív csoportban az átlag szignifikánsan magasabb volt (1 pont [0-2] vs. 1 pont [0-1]) az APA negatív betegekhez képest. (8. táblázat)

	SLE összes (n=369)	APA- (n=111)	APA+ (n=258)	p-érték
Akut bőrléziók	151 (40,9)	41 (36,9)	110 (42,6)	0,307
DLE	52 (14,1)	17 (15,3)	35 (13,6)	0,658
SCLE	41 (11,1)	23 (20,7)	18 (7,0)	<0,001
Alopecia	88 (23,8)	16 (14,4)	72 (27,9)	0,005
Fotoszenzitivitás	101 (27,4)	31 (27,9)	70 (27,1)	0,875
Nyálkahártya fekélyek	35 (9,5)	15 (13,5)	20 (7,8)	0,083
Pleuritisz	94 (25,5)	27 (24,3)	67 (26,0)	0,739
Perikarditisz	61 (16,5)	19 (17,1)	42 (16,3)	0,842
KIR manifesztációk	87 (23,6)	14 (12,6)	73 (28,3)	0,001
PIR manifesztációk	38 (10,3)	6 (5,4)	32 (12,4)	0,043
Pszichiátriai manifesztációk	74 (20,1)	14 (12,6)	60 (23,3)	0,019
Lupus nefritisz	114 (30,9)	30 (27,0)	84 (32,6)	0,292
Poliarthritisz	314 (85,1)	92 (82,9)	222 (86,0)	0,434
Kumulatív dózis, mg/kg	17520 (7300-32120)	11680 (4380-27740)	19710 (8760-35030)	0,003
SDI, pontok	1 (0-1)	1 (0-1)	1 (0-2)	0,001

8. táblázat: SLE klinikai manifesztációi az APA – és APA+ csoportban

Az összes vizsgált laborparamétert gyakoribbnak találtuk az APA+ csoportban az APA-csoporthoz képest, szignifikáns eltérést a trombocitopénia (43,0 % vs. 30,6 %), az anémia (82,2 % vs. 64,9 %), az anti-dsDNA (95,7 % vs. 82,0 %), az anti-Sm (41,1 % vs. 22,5 %), az anti-RNP (36,0 % vs. 20,7 %), az anti-SS-A (70,2 % vs. 59,5 %), az ANCA (14,0 % vs. 1,8 %) és cryoglobulin (5,4 % vs. 0,9 %) pozitívítás esetében találtunk. (9. táblázat)

	SLE összes (n=369)	APA- (n=111)	APA+ (n=258)	p-érték
Trombocitopénia	145 (39,3)	34 (30,6)	111 (43,0)	0,025
Leukopénia	269 (72,9)	78 (70,3)	191 (74,0)	0,456
Anémia	284 (77,0)	72 (64,9)	212 (82,2)	<0,001
Anti-dsDNA	338 (91,6)	91 (82,0)	247 (95,7)	<0,001
Anti-Sm	131 (35,5)	25 (22,5)	106 (41,1)	0,001
Anti-RNP	116 (31,4)	23 (20,7)	93 (36,0)	0,004
Anti-SS-A (Ro)	247 (66,9)	66 (59,5)	181 (70,2)	0,045
Anti-SS-B (La)	168 (45,5)	46 (41,4)	122 (47,3)	0,301
ANCA	38 (10,3)	2 (1,8)	36 (14,0)	<0,001
Cryoglobulin	15 (4,1)	1 (0,9)	14 (5,4)	0,046
Coombs teszt pozitívítás	41 (11,1)	10 (9,0)	31 (12,0)	0,399

9. táblázat: Pozitív laboratóriumi eltérések az APA – és APA+ csoportokban

6.2.4. Kardiális eltérések a vizsgált betegpopulációban

A vizsgált betegek közül 171 esetben (46,3%) találtunk nem trombotikus kardiális manifesztációt. A leggyakoribb kardiális eltérésnek a valvulopátiák adódtak. A teljes vizsgált betegpopulációban a mitrális inszufficiencia (MI) a betegek 30,1%-ában, trikuszipidális inszufficiencia (TI) pedig 27,4 %-ában alakult ki. Az iszkémiás szívbetegség (ISZB) előfordulása 7,9 %-os, az aorta inszufficiencia (AI) 6,5 %-os a kardiomiopátia (CM) 5,7 %-os gyakoriságú volt. Az akut miokardiális infarktuson (AMI) átesett betegek aránya 3,5 %-os volt. Az összes kardiális eltérés gyakrabban fordult elő az APA+ csoportban, de szignifikáns különbség csak a trikuszipidális (31,4 % vs. 18,0 %) és mitrális inszufficiencia (33,7 % vs. 21,6 %) esetében volt. Pulmonális hipertónia és Libman-Sacks endokarditisz csak az antifoszfolipid antitest pozitív csoportban fordult elő. (10. táblázat) Egyváltozós és többváltozós logisztikai regressziós elemzéseket végeztünk az APA pozitivitás és a kardiális manifesztációk közötti összefüggések meghatározására. Az egyváltozós elemzés szerint, az APA pozitivitás szignifikáns asszociációt mutatott az MI (esélyhányados = 1,84, 95%-os konfidencia intervallum (CI) 1,10-3,10, p=0,021) és TI (esélyhányados = 2,08, 95% CI 1,20-3,61, p=0,009) kockázatával. Az eredmények nem változtak a nemhez, az SLE diagnosztizálás kori korhoz, az SLE időtartamához, a hiperlipidémiához és hipertóniához való illesztés után sem (MI esélyhányados = 2,17, 95% CI 1,24-3,80, p = 0,007; TI esélyhányados = 2,46, 95% CI 1,37-4,41, p=0,003).

	SLE összes (n=369)	APA– (n=111)	APA+ (n=258)	p-érték
Iszkémiás szívbetegség	29 (7,9)	8 (7,2)	21 (8,1)	0,760
Valvulopátiák	153 (41,5)	38 (34,2)	115 (44,6)	0,064
Aorta inszufficiencia	24 (6,5)	6 (5,4)	18 (7,0)	0,575
Aorta sztenózis	4 (1,1)	0	4 (1,6)	0,320
Pulmonális inszufficiencia	3 (0,8)	0	3 (1,2)	0,557
Mitrális inszufficiencia	111 (30,1)	24 (21,6)	87 (33,7)	0,020
Mitrális prolapszus	61 (16,5)	15 (13,5)	46 (17,8)	0,306
Trikuszipidális inszufficiencia	101 (27,4)	20 (18,0)	81 (31,4)	0,008
Kardiomiopátia	21 (5,7)	5 (4,5)	16 (6,2)	0,519
Pulmonális hipertónia	5 (1,4)	0	5 (1,9)	0,328
Libman-Sacks endokarditisz	2 (0,5)	0	2 (0,8)	1,000
Hiperlipidémia	118 (32,0)	35 (31,5)	83 (32,2)	0,904
Hipertónia	152 (41,2)	52 (46,8)	100 (38,8)	0,148

10. táblázat: Kardiális manifesztációk az APA– and APA+ csoportokban

6.2.5. Kardiális eltéréssel rendelkező és nem rendelkező betegek összehasonlítása

A legalább egy kardiális eltéréssel rendelkező és nem rendelkező betegeket összehasonlítva azt találtuk, hogy a kardiális eltérésekkel rendelkező betegeknél szignifikánsan gyakoribb volt az aKL IgG (16,3 % vs 81,4 %), IgM (14,7 % vs. 78,3 %) valamint az a β 2GPI IgG (17,1 % vs. 74,4 %) és IgM (15,5 % vs. 68,2 %) előfordulási gyakorisága. A kétszeres vagy háromszoros APA pozitivitás nem befolyásolta a kardiális manifesztációk jelentkezését, de a hipertónia (22,2 % vs 63,2 %), hiperlipidémia (16,7 % vs. 49,7 %) előfordulása szignifikánsan gyakoribb volt. A kardiális manifesztációkkal rendelkező betegekben gyakoribb volt a sztrók (3,5 % vs. 10,5 %) előfordulása is. (11. táblázat)

	SLE összes (n=369)	Kardiális manifesztációk nélkül (n=198; 53,7%)	Kardiális manifesztációkkal (n=171; 46,3%)	p-érték
Demográfia				
Nem (nő)	336 (91,1)	180 (90,9)	156 (91,2)	0,915
Életkor az SLE kezdetekor (évek)	32,3 \pm 11,6	31,9 \pm 11,7	32,8 \pm 11,5	0,444
SLE fennállása (évek)	17,3 \pm 10,1	16,4 \pm 9,5	18,4 \pm 10,7	0,068
Autoantitestek				
LA	77 (20,9)	39 (19,7)	38 (22,2)	0,552
aβ2GPI	206 (55,8)	103 (52)	103 (60,2)	0,113
a β 2GPI IgM	108 (41,9)	20 (15,5)	88 (68,2)	<0,001
a β 2GPI IgG	118 (45,7)	22 (17,1)	96 (74,4)	<0,001
aKL	234 (63,4)	119 (60,1)	115 (67,3)	0,155
aKL IgM	120 (46,5)	19 (14,7)	101 (78,3)	<0,001
aKL IgG	126 (48,8)	21 (16,3)	105 (81,4)	<0,001
Egyszeres antitest pozitivitás	59 (16)	28 (14,1)	31 (18,1)	0,297
LA	7 (1,9)	3 (1,5)	4 (2,3)	0,709
a β 2GPI	12 (3,3)	5 (2,5)	7 (4,1)	0,397
aKL	40 (10,8)	20 (10,1)	20 (11,7)	0,623
Kétszeres antitest pozitivitás	139 (37,7)	70 (35,4)	69 (40,4)	0,323
LA+a β 2GPI	5 (1,4)	2 (1,0)	3 (1,8)	0,666
LA+aKL	5 (1,4)	3 (1,5)	2 (1,2)	1,000
a β 2GPI+aKL	129 (35,0)	65 (32,8)	64 (37,4)	0,356
Háromszoros antitest pozitivitás	60 (16,3)	31 (15,7)	29 (17)	0,735
Kardiovaszkuláris rizikófaktorok				
Hiperlipidémia	118 (32,0)	33 (16,7)	85 (49,7)	<0,001
Hipertónia	152 (41,2)	44 (22,2)	108 (63,2)	<0,001
APS	77 (20,9)	36 (18,2)	41 (24,0)	0,172
Mélyvénás trombózis	68 (18,4)	39 (19,7)	29 (17,0)	0,499

Akut miokardiális infarktus	13 (3,5)	5 (2,5)	8 (4,7)	0,263
Pulmonális embólia	13 (3,5)	7 (3,5)	6 (3,5)	0,989
Sztrók	25 (6,8)	7 (3,5)	18 (10,5)	0,008
Spontán abortusz	49 (13,3)	21 (10,6)	28 (16,4)	0,103
Livedo reticularis	25 (6,8)	11 (5,6)	14 (8,2)	0,316
Trombocitopénia	145 (39,3)	70 (35,4)	75 (43,9)	0,095

11. táblázat: Demográfiai jellemzők, autoantitest profilok, kardiális rizikófaktorok, APS-hez kapcsolódó manifesztációk a kardiális eltérésekkel rendelkező és nem rendelkező betegcsoportokban

6.2.6. Valvulopátiával rendelkező és nem rendelkező betegek összehasonlítása

Mivel a leggyakoribb kardiális eltérésnek a valvulopátiák adódtak, összehasonlítottuk a valvulopátiával rendelkező és nem rendelkező betegeket is. A valvulopátiával rendelkező betegek körében szignifikánsan gyakoribb volt az aKL IgG (23,1 % vs 80,9 %), IgM (21,7 % vs. 77,4 %), aβGPI IgG (23,8 % vs. 73 %), IgM (22,4 % vs. 66,1 %) jelenléte. Szignifikánsan gyakoribbnak találtuk a hipertónia (27,3 % vs. 60,8 %), hiperlipidémia (19 % vs. 50,3 %), iszkémiás szívbetegség (4,2 % vs. 13,1 %), kardiomiopátia (2,8 % vs. 9,8 %) előfordulását is. (12. táblázat)

	SLE összes (n=369)	Valvulopátia nélkül (n=216; 58,5%)	Valvulopátiával (n=153; 41,5%)	p-érték
<i>Demográfia</i>				
Nem (nő)	336 (91,1)	195 (90,3)	141 (92,2)	0,533
Életkor az SLE kezdetekor (évek)	32,3±11,6	32,2±11,9	32,5±11,2	0,831
SLE fennállása (évek)	17,3±10,1	16,9±9,8	17,9±10,5	0,377
<i>Autoantitestek</i>				
LA	77 (20,9)	44 (20,4)	33 (21,6)	0,780
aβ2GPI	206 (55,8)	116 (53,7)	90 (58,8)	0,329
aβ2GPI IgM	108 (41,9)	32 (22,4)	76 (66,1)	<0,001
aβ2GPI IgG	118 (45,7)	34 (23,8)	84 (73,0)	<0,001
aKL	234 (63,4)	133 (61,6)	101 (66,0)	0,383
aKL IgM	120 (46,5)	31 (21,7)	89 (77,4)	<0,001
aKL IgG	126 (48,8)	33 (23,1)	93 (80,9)	<0,001
1x antitest pozitívitas	59 (16,0)	28 (13,0)	31 (20,3)	0,059
LA	7 (1,9)	3 (1,4)	4 (2,6)	0,455
aβ2GPI	12 (3,3)	5 (2,3)	7 (4,6)	0,247
aKL	40 (10,8)	20 (9,3)	20 (13,1)	0,246
2x antitest pozitívitas	139 (37,7)	80 (21,7)	59 (16,0)	0,766
LA+aβ2GPI	5 (1,4)	2 (0,9)	3 (2,0)	0,653
LA+aKL	5 (1,4)	4 (1,9)	1 (0,7)	0,408
aβ2GPI+aKL	129 (35,0)	74 (34,3)	55 (35,9)	0,738
3x antitest pozitívitas	60 (16,3)	35 (16,2)	25 (16,3)	0,972

Anti-dsDNA	338 (91,6)	199 (92,1)	139 (90,8)	0,662
Anti-Sm	131 (35,5)	77 (35,6)	54 (35,3)	0,944
Anti-RNP	116 (31,4)	64 (29,6)	52 (34,0)	0,374
Anti-SS-A (Ro)	247 (66,9)	145 (67,1)	102 (66,7)	0,926
Anti-SS-B (La)	168 (45,5)	98 (45,4)	70 (45,8)	0,942
Kardiális manifesztációk				
Iszkémiás szívbetegség	29 (7,9)	9 (4,2)	20 (13,1)	0,002
Kardiomiopátia	21 (5,7)	6 (2,8)	15 (9,8)	0,004
Carotis sztenózis	5 (1,4)	1 (0,5)	4 (2,6)	0,165
Pulmonális hipertónia	5 (1,4)	2 (0,9)	3 (2,0)	0,653
Libman-Sacks endokarditisz	2 (0,5)	1 (0,5)	1 (0,7)	1,000
Kardiiovaszkuláris rizikófaktorok				
Hiperlipidémia	118 (32,0)	41 (19,0)	77 (50,3)	<0,001
Hipertónia	152 (41,2)	59 (27,3)	93 (60,8)	<0,001
APS	77 (20,9)	43 (19,9)	34 (22,2)	0,590
Mélyvénás trombózis	68 (18,4)	44 (20,4)	24 (15,7)	0,253
Akut miokardiális infarktus	13 (3,5)	7 (3,2)	6 (3,9)	0,727
Pulmonális embólia	13 (3,5)	8 (3,7)	5 (3,3)	0,823
Sztrók	25 (6,8)	10 (4,6)	15 (9,8)	0,051
Spontán abortusz	49 (13,3)	24 (11,1)	25 (16,3)	0,145
Livedo reticularis	25 (6,8)	12 (5,6)	13 (8,5)	0,268
Trombocitopénia	145 (39,3)	80 (37,0)	65 (42,5)	0,291

12. táblázat: Demográfiai jellemzők, autoantitest profilok, kardiális eltérések és rizikófaktorok, APS-hez kapcsolódó manifesztációk, a valvulopátiával rendelkező és nem rendelkező betegekben

6.2.7. APA pozitív betegek elemzése

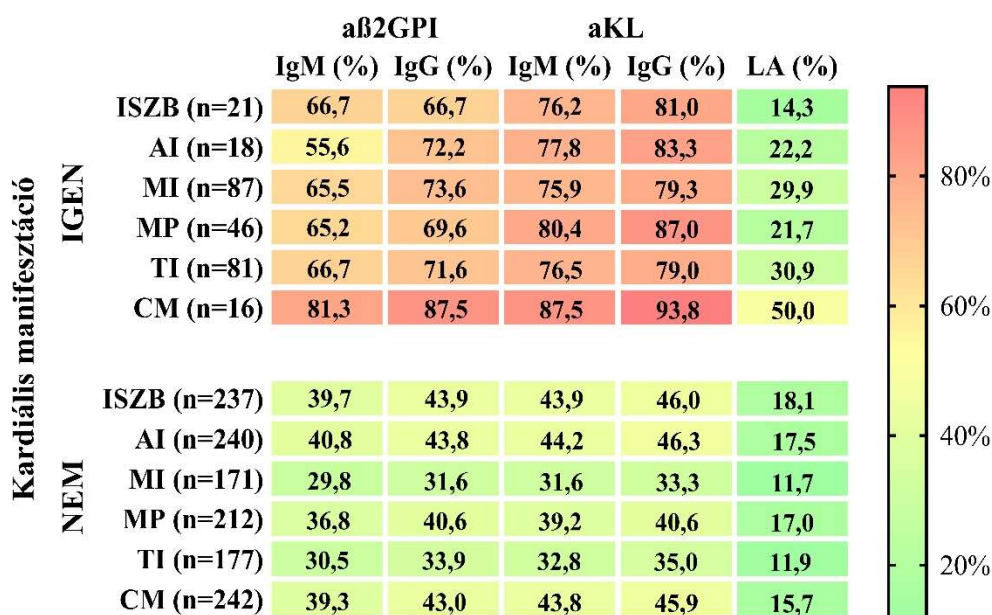
A kétszeres vagy háromszoros APA pozitívítás nem emelte a kardiális manifesztációk előfordulási gyakoriságát. A háromszoros antitest pozitívak körében szignifikánsan több volt a definitív antifoszfolipid szindróma, mélyvénás trombózis gyakorisága. (13. táblázat)

	1x antitest poz. (n=59; 22,9%)	2x antitest poz. (n=139; 53,9%)	p-érték 1x vs. 2x pozitívítás	3x antitest poz. (n=60; 23,3%)	p-érték 3x vs. 1x pozitívítás
Demográfia					
Nem (nő)	57 (96,6)	127 (91,4)	0,188	52 (8,7)	0,095
Életkor az SLE kezdetekor (évek)	34±12,0	31,8±11,4	0,215	32,1±11,3	0,371
SLE fennállása (évek)	17,7±10,5	18,2±8,2	0,722	16,7±10,2	0,606
Kardiális manifesztációk					
Iszkémiás szívbetegség	7 (11,9)	11 (7,9)	0,376	3 (5,0)	0,204
Valvulopátiák	31 (52,5)	59 (42,4)	0,192	25 (41,7)	0,235
Aorta insuficiencia	4 (6,8)	10 (7,2)	1,000	4 (6,7)	1,000
Aorta sztenózis	0 (0)	4 (2,9)	0,320	0 (0)	n.c.

Trikuszipidális insufficiencia	22 (37,3)	37 (26,6)	0,133	22 (36,7)	0,944
Mitrális insuficiencia	23 (39,0)	43 (30,9)	0,272	21 (35,0)	0,653
Pulmonális insufficiencia	1 (1,7)	2 (1,4)	1,000	0 (0)	0,496
Mitrális prolapszus	13 (22,0)	24 (17,3)	0,431	9 (15,0)	0,323
Kardiomiopátia	1 (1,7)	9 (6,5)	0,287	6 (10,0)	0,114
Carotis sztenózis	1 (1,7)	2 (1,4)	1,000	2 (3,3)	1,000
Pulmonális hipertónia	1 (1,7)	1 (0,7)	0,508	3 (5,0)	0,619
Libman-Sacks endokarditisz	0 (0)	2 (1,4)	1,000	0 (0)	n.c.
Kardiovaszkuláris rizikófaktorok					
Hiperlipidémia	18 (30,5)	46 (33,1)	0,722	19 (31,7)	0,891
Hipertónia	19 (32,2)	53 (38,1)	0,428	28 (46,7)	0,107
APS	9 (15,3)	31 (22,3)	0,259	37 (61,7)	<0,001
Mélyvénás trombózis	4 (6,8)	22 (15,8)	0,085	30 (50,0)	<0,001
Akut miokardiális infarktus	3 (5,1)	4 (2,9)	0,427	4 (6,7)	1,000
Pulmonális embólia	1 (1,7)	1 (0,7)	0,508	6 (10,0)	0,114
Sztrók	4 (6,8)	8 (5,8)	0,753	10 (16,7)	0,094
Spontán abortusz	8 (13,6)	16 (11,5)	0,686	14 (23,3)	0,170
Livedo reticularis	3 (5,1)	12 (8,6)	0,560	4 (6,7)	1,000
Trombocitopénia	20 (33,9)	60 (43,2)	0,224	31 (51,7)	0,050

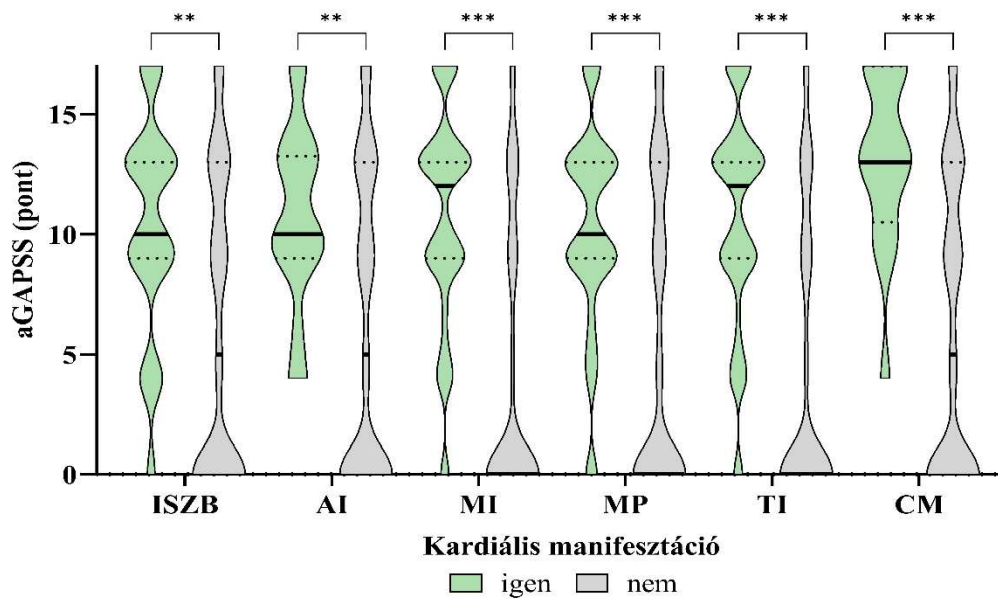
13. táblázat: Demográfiai jellemzők, kardiális eltérések és rizikófaktorok, APS-hez kapcsolódó manifesztációk az 1x, 2x és 3x antifoszfolipid antitest pozitivitás kapcsán.

Az APA+ csoportra vonatkozó elemzésekben az egyes változók közötti összefüggés vizsgálatára alkalmas statisztikai elemzésekbe azokat a kardiális manifesztációkat vettük be, amellyel legalább 10 beteg rendelkezett. Vizsgáltuk az egyes antifoszfolipid antitestek izotípusa és az iszkémiás szívbetegség, a mitrális prolapszus, a mitrális insuficiencia, a trikuszipidális insuficiencia, aorta insuficiencia és kardiomiopátia közötti összefüggéseket. (7. ábra) A hőtérképről leolvasható, hogy az egyes kardiális eltérések fennállása, vagy hiánya esetén a betegek hány százalékánál figyelhetők meg az egyes antitestek. Valamennyi vizsgált kardiális manifesztáció esetén a leggyakoribbnak az antikardiolipin IgG pozitivitást, míg legritkábbnak a lupus antikoaguláns pozitivitást találtuk.

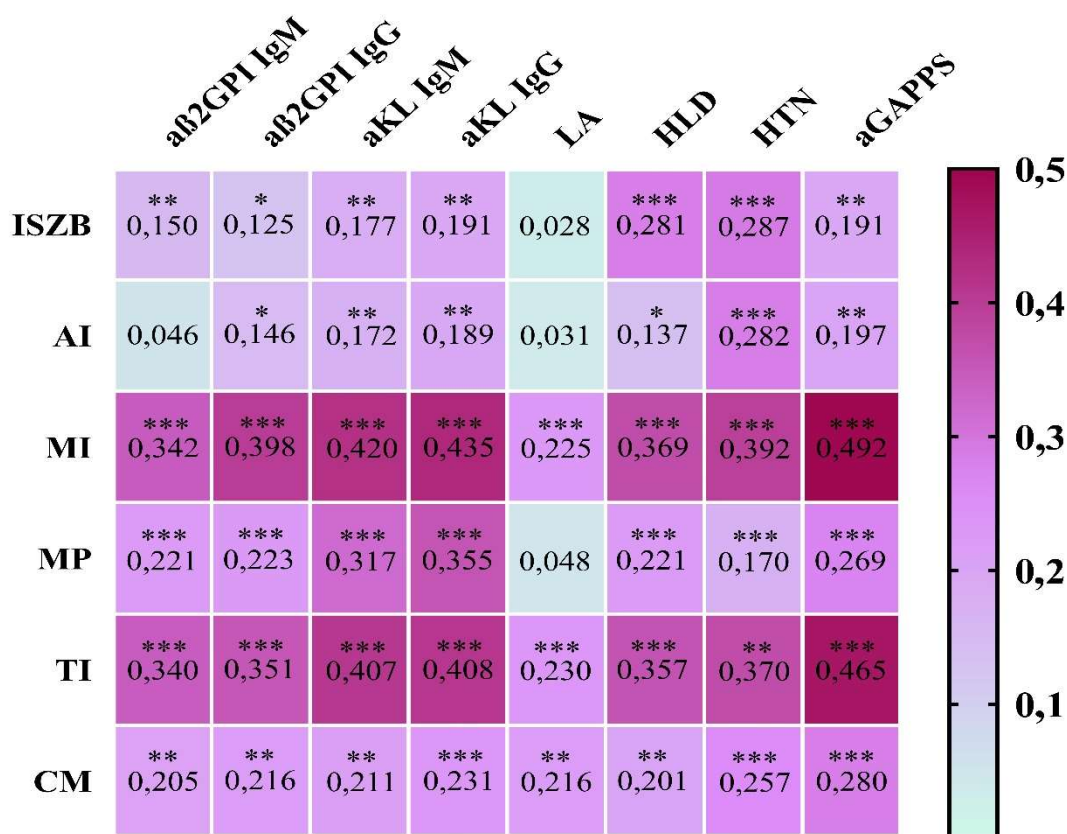


7. ábra: A hő térkép megmutatja az a β 2GPI IgM/IgG, aKL IgM/IgG és a LA gyakoriságát a kardiális manifestációk jelenlétében (IGEN) és hiányában (NEM)

Az aGAPSS score és kardiális eltérések összefüggése a 8. és 9. ábrán láthatók. Az ISZB-s betegek esetében az a β 2GPI és aKL antitest IgM és IgG izotípusa is szignifikánsan gyakoribb volt, de az effect-size kicsi. Lupus antikoaguláns esetén nem volt szignifikáns különbség. Az aGAPSS szignifikáns elhanyagolható korrelációt mutatott az ISZB-vel. Az AI-s betegek esetében az a β 2GPI IgG és aKL IgM/IgG izotípusa szignifikánsan gyakrabban fordult elő, az effect-size kicsi. Az a β 2GPI IgM és LA esetén nem volt szignifikáns különbség. Az aGAPSS szignifikáns elhanyagolható korrelációt mutatott az AI-vel. A TI-s és MI-s betegek esetében az a β 2GPI és aKL antitest IgM és IgG izotípusa, valamint az LA is szignifikánsan gyakoribb volt. Az effect-size ezen antitesteknél közepesnek mutatkozott (az LA kivételével, amely kicsi). Az aGAPSS szignifikáns közepes korrelációt mutatott az TI-vel és MI-vel. Az MP-s betegek esetében az a β 2GPI és aKL antitest IgM és IgG izotípusa is szignifikánsan gyakrabban fordultak elő, az effect-size az a β 2GPI Ig-kre kicsi, az aKL Ig-kre közepes volt. LA esetén nem volt szignifikáns különbség. Az aGAPSS szignifikáns gyenge korrelációt mutatott az MP-vel. A CM-s betegek esetében a β 2GPI és aKL antitest IgM és IgG izotípusa, valamint az LA is szignifikánsan gyakoribb volt, az effect-size kicsinek bizonyult. Az aGAPSS szignifikáns gyenge korrelációt mutatott a CM-mel. Az antitestek közül minden kardiális eltérés esetén a legnagyobb effect-size az aKL IgG-hez volt köthető.



8. ábra: Az aGAPSS szintje a különböző kardiális manifesztációkkal rendelkező betegek között



9. ábra: Korrelációs mátrix a kardiális manifesztációk és aGAPSS kapcsolatáról

Eredményeink alapján próbáltunk olyan aGAPSS pontszámot találni, mely esetében nagyobb valószínűséggel fordul elő nem trombotikus kardiális manifesztáció. Az eredményeket a 14.

táblázat tartalmazza. A kardiomiopátia kivételével minden vizsgált kardiális eltérés esetén a 8,5 pont feletti, míg a kardiomiopátia esetében a 9,5 pont feletti aGAPSS érték látszik prediktívnek az adott kardiális manifesztáció kialakulására. (14. táblázat)

	AUC	P- érték	aGAPSS cut-off érték*	Szenzitivitás	Specificitás	Prevalencia	PPV**	NPV**
ISZB	69,28	0,003	>8,5	80,95	55,27	8,1	13,76	97,05
AI	71,39	0,002	>8,5	83,33	55,00	7,0	12,23	97,77
MI [#]	78,73	<0,001	>8,5	79,31	68,42	33,7	56,07	86,68
MP	69,42	<0,001	>8,5	80,43	59,43	17,8	30,04	93,34
TI [#]	77,69	<0,001	>8,5	79,01	66,67	31,4	52,04	87,40
CM [#]	79,01	<0,001	>9,5	87,50	67,36	6,2	15,05	98,79

14. táblázat: Az optimális határérték meghatározása az aGAPSS-hoz, mint prediktív faktorhoz a kardiális manifesztációkhoz ROC analízis segítségével: Az értékek százalékban (%) vannak megadva, hacsak másként nem jelezzük: *aGAPSS cut-off érték pontként jelenik meg. A félkövér statisztikailag szignifikáns ($p < 0,05$) eredményt jelöl. **

7. Az új eredmények összefoglalása

1. A 2004 után diagnosztizált SLE-s és APS-es betegekben a miokardiális infarktus nem fordult elő, a mélyvénás trombózis előfordulása nőtt, a központi idegrendszeri manifesztációk az antifoszfolipid antitestektől függetlenül ritkábban fordultak elő.
2. A 2004 utáni SLE APA+ és APA- betegcsoportban a SLICC károsodási pontszámmal rendelkezők száma szignifikáns csökkenést mutatott, de APS-sel szövődött SLE-ben nem változott.
3. Az APS-es betegcsoportban a halálozás a másik két csoporthoz képest szignifikánsan rosszabb volt.
4. Az APA+ SLE-s betegekben szignifikánsan gyakoribb a trikuszipidális és mitrális inszufficiencia és minden kardiális eltéréssel legszorosabb összefüggést az aKL IgG mutatja.
5. A valvulopátiával rendelkező betegek körében szignifikánsan gyakoribbnak találtuk a hipertónia, hiperlipidémia, iszkémiás szívbetegség és kardiomiopátia társulását.
6. Az ISZB, AI elhanyagolható, a CM gyenge, míg a TI és MI szignifikánsan közepes korrelációt mutatott az aGAPSS score-ral. A 9,5 pont feletti aGAPSS score a kardiomiopátia tekintetében, míg a 8,5 pont feletti pontszám az egyéb kardiális manifesztáció tekintetében bizonyult prediktívnek.

8. Megbeszélés

A szisztémás lupus erythematosus és az antifoszfolipid szindróma együttes előfordulása régóta ismert, gyakori jelenség. A két spektrumbetegség között számos átfedés van klinikai tünetek és laboratóriumi eltérések tekintetében is. Az APS együttes előfordulása az SLE-vel növeli az SLE-s betegekben az artériás vagy vénás tromboembóliás események számát az átlag SLE-s betegpopulációhoz képest. SLE-ben és antifoszfolipid szindrómában is gyakoriak a kardiális manifesztációk. Mindkét betegségben gyakori a különböző valvulopátiák kialakulása, ezen túl az antifoszfolipid antitestek befolyásolják az akcelerált ateroszklerózis folyamatát és többféle mechanizmus útján vezethetnek kardiovaszkuláris szövődményekhez, mint például az antitrombotikus és plakk stabilizáló hatású annexin-V plazmaprotein endotéliumhoz való kötődésének gátlása révén, de említhetjük akár a fokozott lipid peroxidációt vagy az oxidált foszfolipidek felismerését is. (83, 84)

Az egyes antifoszfolipid antitestek előfordulása tekintetében megoszlanak az irodalmi adatok. Munkánk első felében végzett vizsgálatunkban összességében az antikardiolipin (58,48%) antitest fordult elő leggyakrabban, melyet az a β 2GPI (45,85%), és a lupus antikoaguláns (19,49%) követett. Ugyanakkor, ha összehasonlítottuk a 2004 előtti és utáni időszakot a lupus antikoaguláns gyakorisága beteganyagunkban is szignifikánsan nőtt. Egy kolumbiai tanulmányban lupus antikoaguláns (51,5 %), antikardiolipin, a β 2GPI, míg RELESSER-T spanyol regiszter adatai alapján aKL, LA és a β 2GPI a sorrend. Egy betegben több antitest is kimutatható volt egyszerre. (75, 85, 86) Az APS-es betegek közel 80 %-a kétszeres vagy háromszoros APA pozitív volt, mely megegyezik más munkacsoportok által leírt megfigyeléssel, miszerint a többszörös antitest pozitivitás nagyobb trombózis rizikót jelent, elsősorban mélyvénás trombózis, pulmonális embólia tekintetében. (75, 86) Vizsgált SLE-s betegek közül 20,4%-ot diagnosztizáltunk APS-sel is, további 44,6%-uk volt trombotikus események nélkül APA+, és 35%-ukban nem mutattunk ki antifoszfolipid antitesteket. Egy kolumbiai keresztmetszeti vizsgálat adatai ettől jelentősen különböznek, ahol a három csoport a következőképpen oszlott el: APS 9,3%, APA+ 30,8%, APA– 59,8%, míg a fent említett RELESSER-T vizsgálat eredményei alapján hasonló az egyes csoportok megoszlása. (85, 87) Mint ahogyan az várható volt, valamennyi trombotikus esemény gyakoribb volt az APS-sel szövődött SLE-sek körében, hasonlóan a terhességi komplikációk is. Ez utóbbiak tekintetében ugyanakkor egyéb mechanizmusok is szerepet játszanak a sikertelen terhességek hátterében. (88, 89) Az APS non-criteria tünetekben és egyéb SLE-s szervi manifesztációkban, ellentétben

a RELESSER-T regiszter adataitól eltérően nem találtunk szignifikáns különbséget az egyes csoportok között. (85) Ilgen és munkatársai is azt találták, hogy az SLE-APS és az SLE-APA+ csoportokban egyéb SLE-re specifikus tünetek, úgymint a neurológiai tünetek, a pleuritisz, artritisz, valamint a nukleoláris ANA pozitivitás, és az endokarditisz is gyakoribb az SLE-s csoporthoz képest. Saját adataink nem erősítik meg ezt a megfigyelést. (90)

Az SLE-APS csoportba tartozó betegek nagy része tartós antikoaguláns terápiában részesült, mely megfelel a nemzetközi ajánlásoknak, sőt a betegek közel ötöde antikoaguláns és trombotocita aggregáció gátlót kapott egyszerre. Mindezek ellenére ismételt trombotikus események jelentkeztek a betegek 16,8 %-ában. A PROMISSE tanulmány adatai szerint az APS-es LA-pozitív nők közül 44%-ban fordult elő terhességi, szülészeti komplikáció a hagyományos profilaktikus terápia mellett is. (91)

Saraiva és munkatársai az APS-es populációt vizsgálva azt találták, hogy a bevont betegek 38,4%-ában fordult elő rekurrens trombózis, akik közül 40% volt folyamatosan antikoagulálva. (92) Kérdés, hogy elegendő-e ezen betegek esetében az antikoaguláns és trombotocita aggregáció gátló terápia, vagy egyéb immunszuppresszív kezelés is indokolt. A ma elfogadott APS terápia az élethosszig tartó antikoaguláns és trombotocita aggregáció gátló kezelés, de számos tanulmány vizsgálja immunszuppresszáns gyógyszerek adását, hogy a refrakter eseteket is hatásosan tudjuk kezelni. Szóba jönnek immunmodulátorok és immunszuppresszánsok, pl. a HCQ, adalimumab, belimumab, rituximab, certolizumab, eculizumab, de egyelőre csak kis létszámú esettanulmányok állnak rendelkezésünkre. (92) Egyre több adat van arra vonatkozóan, hogy az antimaláriás készítményeknek kedvező hatása van az antifoszfolipid antitestekre, kedvezően hatnak az ateroszklerotikus eseményekre is. A hidroxikloroquin több ponton képes befolyásolni az ateroszklerózisban részt vevő immunológiai mechanizmusokat. Az endotél diszfunkcióra gyakorolt kedvező hatásáról állatkísérletes eredmények állnak rendelkezésre ezen túl hatása van a Toll-like receptorokra, ezek funkcióját gátolja. Csökkenti számos proinflammatorikus citokin szekrécióját, valamint a T-és B-sejt aktivációt. Ezen túl feltehetően csökkenti a monociták endotél sejtekhez történő adhézióját is. Mindezekon túl a hidroxikloroquinnek jótékony hatásait írták le a hagyományos kardiovaszkuláris rizikófaktorokra, úgymint a diszlipidémia és a diabétesz mellitus. (93)

Az ismételt trombotikus eseményt vagy súlyos APS komplikációt (CAPS, HELLP szindróma) elszenvedő betegek döntő többsége kétszeres vagy háromszoros antitest pozitivitással

rendelkezett, vagyis eredményeink alapján a többszörös antitest pozitivitás nemcsak a legnagyobb trombózis rizikót, de az ismételt trombózis rizikóját is növeli.

Munkánk során abból a feltételezésből indultunk ki, hogy az SLE és APS klinikai lefolyása változott az utóbbi két évtizedben, mely köszönhető a korábbi diagnózisnak, differenciáltabb immunszuppresszív kezelésnek, nemzetközi ajánlásoknak. Mindezek miatt hasonlítottuk össze az utóbbi 15 évet és az azt megelőző időszakot az egyes csoportokban, elsősorban az APS-re fókuszálva. A trombotikus események közül nőtt a mélyvénás trombózis előfordulási gyakorisága, melynek hátterében az állhat, hogy mélyvénás trombózis esetén hamarabb gondolunk APS jelenlétére és így a diagnosztika is pontosabb. Akut miokardiális infarktus az utóbbi 15 évben diagnosztizált betegeknél nem fordult elő, mely összefüggésben állhat azzal, hogy primer prevencióként alacsony dózisu aszpirint alkalmazunk és szignifikánsan nőtt az antimaláriás készítmények alkalmazása is, melynek tudjuk a kedvező hatását az ateroszklerózisra. (94) Egyéb trombotikus vagy nem kritérium tünetek tekintetében változást nem tapasztaltunk.

Az APA+ és az APA– csoportban szignifikánsan nőttek a hematológiai komplikációk, úgymint az anémia, a leukopénia és a trombocitopénia, ugyanakkor az APS csoportban ezt nem észleltük, ez inkább a lupus manifesztációnak, semmint az APS következményének tartható. A teljes vizsgált betegcsoportban szignifikánsan csökkent az utóbbi 15 évben a központi idegrendszeri érintettség és csökkent azon betegek száma, akik krónikus szervi károsodással rendelkeznek, ugyanakkor a legtöbb központi idegrendszeri érintettség és több károsodási ponttal rendelkező beteg az APS-es csoportban volt.

Újabb trombotikus esemény az APS csoportban fordul elő antikoaguláns és trombocita aggregáció gátló kezelés ellenére is. Az SLE-APS-es betegeink közül 19 betegnél fordult elő újabb trombotikus esemény, ami ezen betegcsoport 16,8 %-át érintette, a 2004 előtti időszakban az esetszám dupla a 2004 utánihoz képest, mely azt sugallja, hogy az SLE-APS lefolyása valóban kedvezőbbé vált annak ellenére, hogy ebben a csoportban szignifikánsan több volt az elhunyt betegek száma. A halálokok megegyeztek más centrumok adataival, a kardiovaszkuláris szövődmények, infekciók és a tumorok képezték a leggyakoribb halálokokat. (79, 95)

Munkánk második felében vizsgálatunk célja az volt, hogy SLE-s betegekben felmérjük a nem trombotikus kardiális manifesztációk gyakoriságát, összefüggést keressünk a jelenlévő antifoszfolipid antitestekkel, illetve arra is kíváncsiak voltunk, hogy az aGAPSS pont prediktív-

e a nem trombotikus kardiális manifesztációk kialakulására. Az általunk vizsgált betegpopulációban minden kardiális eltérés gyakoribb volt az antifoszfolipid antitest pozitív csoportban, de szignifikáns eltérést csak a mitrális és trikuszipidális insuficiencia esetében találtunk. Az egy- és többváltozós logisztikai regressziós elemzések is megerősítették az APA pozitívitas és ezen szívbillentyűhibák közötti összefüggést. Hasonló eredményeket korábban már több munkacsoport leírt, míg mások nem találtak összefüggést. (96-99)

Számos munkacsoport vizsgálta az antifoszfolipid antitest izotípusa vagy títtere és valvulopátiák közötti összefüggést. (100, 101) Ebben a tekintetben nem egységesek az irodalmi adatok. Pons és munkatársai a lupus antikoaguláns és dupla antifoszfolipid antitest pozitívitas esetén találták gyakoribbnak a valvuláris manifesztációk kialakulását, valamint azt is leírták, hogy az artériás hipertónia, az APS diagnózisakor észlelt artériás trombózis valamint a livedo reticularis esetén is gyakoribb a valvulopátiák kialakulása. Nem találtak különbséget a primer és SLE-hez társuló szekunder APS-es betegek között. (102) Djokovic és munkatársai pedig összesen 374 beteget elemeztek, közülük 260 primer és 114 SLE-hez társuló szekunder APS-es beteg volt. Azt találták, hogy az SLE-hez társuló APS-es betegekben szignifikánsan gyakoribbak a kardiális eltérések és hasonlóan a mi eredményeinkhez a valvulopátiákat találták a leggyakoribbnak. A valvulopátiák az antikardiolipin IgG-vel, akut szívelégtelenséggel, míg a miokardiális infarktus a lupus antikoagulánssal mutatott korrelációt. (103)

Saját vizsgált betegpopulációnkban a bármilyen kardiális eltéréssel rendelkező betegek körében gyakoribb volt a sztrók előfordulása. Más munkacsoport is gyakoribbnak találta a sztrók kialakulását, elsősorban valvulopátiával rendelkező SLE-s betegek körében. (104) A hagyományos kardiovaszkuláris rizikófaktorok, úgymint hipertónia és hiperlipidémia is gyakoribb volt a kardiális manifesztációkkal rendelkező betegek körében, melyekről tudjuk, hogy betegség-specifikus rizikótényezőkön túl szintén jelentősen hozzájárulnak a kardiovaszkuláris betegségek kialakulásához.

Mi magunk a valvulopátiák esetén gyakoribbnak találtuk az antikardiolipin IgG és IgM, valamint az anti- β 2glikoprotein I antitest IgG és IgM előfordulási gyakoriságát. A lupus antikoaguláns nem befolyásolta a kardiális manifesztációk és ezen belül a valvulopátiák jelentkezését sem. A kétszeres és háromszoros APA pozitívitas és a kardiális manifesztációk között sem találtunk összefüggést. A háromszoros antifoszfolipid antitest pozitívitas között szignifikánsan több volt a definitív APS kialakulása, de ez sem a trombotikus, sem a nem trombotikus kardiális eltérések kialakulását nem befolyásolta. A számításaink szerint a

legerősebb az összefüggés az antikardiolipin IgG antitest jelenléte és a nem trombotikus kardiális manifesztációk között. Egy nemrég publikált metaanalízis eredménye alapján is az antikardiolipin IgG típusú antitesttel rendelkező betegek nyerhetnek a legtöbbet az echokardiográfiás szűrő vizsgálatokból. (60) Ugyanakkor a valvulopátiával rendelkező betegekben szignifikánsan magasabb volt az iszkémiás szívbetegség és a kardiomiopátia előfordulása, mely felhívja arra a figyelmet, hogy a nem trombotikus kardiális manifesztációk nemcsak önállóan, hanem egymással kombinációban is előfordulhatnak.

Vizsgálati populációinkban az iszkémiás szívbetegség, az aorta inszufficiencia és kardiomiopátia előfordulása 10% alatti volt, míg az akut miokardiális infarktuson átesett betegek aránya 3,5 % volt. Nemzetközi adatok szerint az SLE-ben kevesebb, mint 4% a pulmonális artériás hipertónia előfordulási gyakorisága, amit saját adataink is megerősítettek, a teljes betegpopulációban 1,4%-os volt a PAH előfordulása, megjegyezve, hogy ez csak az antifoszfolipid antitest pozitív betegekben fordult elő. (105)

Próbáltunk összefüggést találni az ismétlődő trombózis rizikóbecslésére szolgáló aGAPSS score és a nem trombotikus kardiális manifesztációk kialakulása között. Irodalmi adat kevés áll rendelkezésünkre. Az eddigi vizsgálatok leginkább az aGAPSS score és miokardiális infarktus közötti asszociációra irányultak, és eredményeik alapján a magas aGAPSS score hasznos lehet a miokardiális infarktus rizikóbecslésére. (106) Song és munkatársai iszkémiás sztrók becslése kapcsán vizsgálták az aGAPSS score-t primer APS-es betegeknél. Az találták, hogy 10 pont feletti aGAPSS score szignifikánsan növelte a sztrók kialakulásának valószínűségét. (107) Orosz munkacsoport is csak az ismételt trombózis és szülészeti komplikációk jelentkezésével kapcsolatban végzett vizsgálatot. Eredményeik alapján a 6 pont vagy afeletti GAPSS score alkalmas SLE-s betegekben az ismételt vaszkuláris komplikációk előrejelzésében. (108)

Spanyol munkacsoport pedig azt vizsgálta, hogy az aGAPSS prediktív-e a szülészeti komplikációk kialakulásra antifoszfolipid antitest hordozó betegekben. Azt találták, hogy az aGAPSS pontszám ebben a populációban nem használható rizikóbecslésre, mivel ebben az esetben az antifoszfolipid antitesteken túl számos egyéb terhesség specifikus faktor is befolyásolja a terhesség kimenetelét. (109) Mi magunk az antifoszfolipid antitest pozitív betegeink vizsgálata során pozitív aGAPSS score-t 148 betegnél (57,4 %) észleltünk. Az ISZB, AI elhanyagolható, a kardiomiopátia gyenge, míg a TI és MI szignifikánsan közepes korrelációt mutatott az aGAPSS score-ral. A 9,5 pont feletti aGAPSS score a kardiomiopátia tekintetében, míg a 8,5 pont feletti pontszám a valvulopátiák, iszkémiás szívbetegség tekintetében bizonyult

prediktívnek, mely alapján azt mondhatjuk, hogy a nem trombotikus kardiális manifesztációk kialakulására alacsonyabb pontszám esetén is számolhatunk, mint az ismételt trombózis rizikót jelző 10 pont. Hasonló eredményeket és vizsgálatot az irodalomban nem találtunk.

Összességében első vizsgálatunk eredményei alapján az SLE-APS betegek szoros követése, az antikoaguláns terápia mellett immunmoduláns/immunszuppresszáns kezelése kiemelten fontos, ugyanis a definitív APS előfordulása az SLE-s betegekben a jól beállított antikoagulánsok és trombocita aggregáció gátlók ellenére is rizikó az újabb trombotikus események előfordulására, valamint az APS növeli a mortalitást. Eredményeink alapján a centrumunkban az utóbbi 15 évben szignifikánsan csökkent a neurológiai manifesztációk gyakorisága, akut miokardiális infarktus nem fordult elő, az átlag SDI valamennyi betegcsoportban kedvezően változott, de a krónikus szervi károsodással rendelkező betegek száma az APS-sel szövődött betegcsoportban továbbra is magas maradt. Eredményeink azt sugallják, hogy a lupus és APS kórlefolyása is kedvezőbbé vált. Második vizsgálatunkban a magyar SLE-s populációban megerősítettük, hogy az antifoszfolipid antitestek jelenléte nemcsak a trombotikus kardiális manifesztációk, hanem a valvulopátiák gyakoriságát is növeli. Eredményeik szerint a legerősebb asszociáció a nem trombotikus kardiális manifesztációk és az antikardiolipin IgG antitest között van. Az SLE-s betegek rendszeres követése antifoszfolipid antitestek irányába és echokardiográfiás szűrése mindenképpen javasolt. Az antikardiolipin IgG és 8,5 pont feletti aGAPSS scorrrel rendelkező betegek kardiológiai vonatkozásban nagyobb figyelmet igényelnek. A valvulopátiák észlelésekor gyakrabban kell számolnunk kardiomiopátia, iszkémiás szívbetegség kialakulásával is.

9. Összefoglalás

Az SLE és az APS közötti kapcsolat nagyon szoros. A két betegség klinikai manifesztációit illetően nagyon változatos megjelenésűek lehetnek, köztük számos átfedés figyelhető meg. A szekunder APS kialakulása a lupusos betegekben rontja a krónikus szervi károsodásokat és növeli a mortalitást. Ezen túlmenően az SLE-s betegekben a kardiovaszkuláris komplikációkat a vezető halálokok között tartjuk számon. Az SLE kardiovaszkuláris szövődményei emelkedhetnek antifoszfolipid antitestek (APA) jelenléte vagy az antifoszfolipid szindróma (APS) társulása esetén.

Munkánk első részében összehasonlítottuk a 2004 előtt és után SLE-vel diagnosztizált betegek laboratóriumi és klinikai adatait. A vizsgált betegeket az antifoszfolipid antitestek jelenléte, illetve hiánya alapján 3 csoportba soroltuk: APA negatív, APA pozitív és a definitív APS-es csoportba. Az APS-es csoportban a trombotikus klinikai tünetek közül az akut miokardiális infarktus nem fordult elő a 2004 óta igazolt betegek körében, míg a mélyvénás trombózis előfordulása nőtt. A klinikai tünetek közül a Raynaud-szindróma, a központi idegrendszeri tünetek, a poliartritisz, a perikarditisz gyakorisága szignifikánsan csökkent, míg a laboratóriumi eltérések közül a lupus antikoaguláns gyakorisága, az anémia előfordulása szignifikánsan magasabb volt a 2004 után diagnosztizált betegek körében. Az APA pozitív és APA negatív csoportban a 2004 után diagnosztizált betegek között szignifikánsan csökkent a központi idegrendszeri tünetek gyakorisága, a hematológiai eltérések előfordulási gyakorisága nőtt, de a SLICC károsodási pontszámmal rendelkezők száma mindkét csoportban szignifikánsan csökkent. Az ismételt trombotikus eseményeket elszenvedő betegek kapcsán megállapítottuk, hogy két beteg kivételével a betegek kétszeres vagy háromszoros APA pozitívak voltak. Az APS-es betegcsoportban a halálozás a másik két csoporthoz képest szignifikánsan magasabb volt.

Munkánk második felében a kardiális manifesztációkra fókuszáltunk. Az összes kardiális eltérés gyakrabban fordult elő az APA+ csoportban, de szignifikáns különbség csak a trikuszipidális és mitrális inszufficiencia esetében volt, míg pulmonális hipertónia és Libman-Sacks endokarditisz csak az antifoszfolipid antitest pozitív csoportban fordult elő. A legalább egy kardiális eltéréssel rendelkező és nem rendelkező betegeket összehasonlítva azt találtuk, hogy a kardiális eltérésekkel rendelkező betegeknél szignifikánsan gyakoribb volt az aKL IgG és IgM, valamint az a β 2GPI IgG és IgM előfordulási gyakorisága. A kétszeres vagy háromszoros APA pozitivitás nem befolyásolta a kardiális manifesztációk jelentkezését.

Valvulopátiával szignifikánsan gyakrabban társult hipertónia, hiperlipidémia, iszkémiás szívbetegség és kardiomiopátia. Az APA pozitív betegek vizsgálata során azt találtuk, hogy az aKL IgG antitest bármely nem trombotikus kardiális manifesztációval a legszorosabb összefüggést mutatja. Az ISZB, AI elhanyagolható, a CM gyenge, míg a TI és MI szignifikánsan közepes korrelációt mutatott az aGAPSS score-ral. A 9,5 pont feletti aGAPSS score a kardiomiopátia tekintetében, míg a 8,5 pont feletti pontszám az egyéb kardiális eltérések tekintetében bizonyult prediktívnek.

10. Summary

The relationship between systemic lupus erythematosus and antiphospholipid syndrome is very close. Regarding the clinical manifestations of the two diseases, they might have a very diverse appearance, and many overlaps can be observed between them. The development of secondary APS in lupus patients worsens chronic organ damages and increases mortality. In addition, cardiovascular complications are among the leading causes of death in SLE patients. Cardiovascular complications of SLE might be elevated in the presence of antiphospholipid antibodies (APA) or the association of antiphospholipid syndrome (APS).

In the first part of our work, we compared the laboratory and clinical data of our patients diagnosed with SLE before and after 2004. The examined patients were classified into three groups based on the presence or absence of antiphospholipid antibodies: APA negative, APA positive and the definitive APS group. Among the thrombotic clinical symptoms in the APS group, acute myocardial infarction did not occur among patients confirmed since 2004, while the incidence of deep vein thrombosis increased. Among the clinical symptoms, the frequency of Raynaud's syndrome, central nervous system symptoms, polyarthritis, and pericarditis decreased significantly, while among the laboratory abnormalities, the frequency of lupus anticoagulant and anemia was significantly higher among patients diagnosed after 2004. In the APA positive and APA negative groups, among patients diagnosed after 2004, the frequency of central nervous system symptoms decreased significantly, the frequency of hematological abnormalities increased, but the number of patients with a SLICC impairment score decreased significantly in both groups. Regarding the patients who suffered repeated thrombotic events, we found that, excepting of two patients, the patients were double or triple APA positive. Mortality in the APS patient group was significantly higher compared to the other two groups. In the second part of the work, we focused on cardiac manifestations. All cardiac abnormalities occurred more frequently in the APA+ group, but a significant difference was found only in tricuspid and mitral regurgitation, while pulmonary hypertension and Libman-Sacks endocarditis occurred only in the antiphospholipid antibody positive group. Comparing patients with and without at least one cardiac abnormality, we found that patients with cardiac abnormalities had a significantly higher prevalence of aKL IgG and IgM and a β 2GPI IgG and IgM. Double or triple APA positivity did not influence the occurrence of cardiac manifestations. Hypertension, hyperlipidemia, ischemic heart disease and cardiomyopathy were significantly more often associated with valvulopathy. During the examination of APA positive patients, we found that the aKL IgG antibody shows the closest

correlation with any non-thrombotic cardiac manifestations. The ischemic heart disease, the aortic insufficiency showed negligible, the cardiomyopathy weak, while TI and MI showed a significantly moderate correlation with the aGAPSS score. The aGAPSS score above 9.5 points was predictive of cardiomyopathy, while a score above 8.5 was predictive of other cardiac abnormalities.

11. Tárgyszavak

szisztémás lupus erythematosus, antifosfolipid antitestek, antifosfolipid szindróma, nem trombotikus, kardiális manifesztációk, aGAPSS

systemic lupus erythematosus, antiphospholipid antibodies, antiphospholipid syndrome, non-thrombotic, cardiac manifestations, aGAPSS

12. Köszönetnyilvánítás

Köszönetemet szeretném kifejezni témavezetőmnek, *Dr. Tarr Tünde* Tanárnőnek, aki támogatta és irányította a tudományos munkámat, segítséget nyújtott a PhD munka megtervezésében, az eredmények kiértékelésében és a disszertáció elkészítésében.

Köszönetemet szeretném kifejezni † *Prof. Dr. Zeher Margit* Professzor Asszonynak, a Klinikai Immunológiai Tanszék korábbi vezetőjének, hogy lehetővé tette a tudományos munkában való részvételemet.

Köszönetemet szeretném kifejezni *Dr. Fiák Edit* doktornőnek az echokardiográfiás vizsgálatok elvégzéséért.

Köszönettel tartozom *Dr. Papp Gábornak* a tudományos munkám során, valamint *Bói Bernadettnek* a statisztikai vizsgálatokban nyújtott segítségével.

Köszönetemet szeretném kifejezni a tudományos közleményeim *társszerzőinek*, akik segítettek és támogatták tudományos munkámat.

Hálával tartozom *szüleimnek és barátaimnak*, akik támogattak, türelemmel és szeretettel kísérték végig ezen az úton is.

13. Irodalom

1. Barber MRW, Drenkard C, Falasinnu T, Hoi A, Mak A, Kow NY, et al. Global epidemiology of systemic lupus erythematosus. *Nat Rev Rheumatol*. 2021;17(9):515-32.
2. Akhil A, Bansal R, Anupam K, Tandon A, Bhatnagar A. Systemic lupus erythematosus: latest insight into etiopathogenesis. *Rheumatol Int*. 2023;43(8):1381-93.
3. Gilcrease GW, Padovan D, Heffler E, Peano C, Massaglia S, Roccatello D, et al. Is air pollution affecting the disease activity in patients with systemic lupus erythematosus? State of the art and a systematic literature review. *Eur J Rheumatol*. 2020;7(1):31-4.
4. Ameer MA, Chaudhry H, Mushtaq J, Khan OS, Babar M, Hashim T, et al. An Overview of Systemic Lupus Erythematosus (SLE) Pathogenesis, Classification, and Management. *Cureus*. 2022;14(10):e30330.
5. Herrada AA, Escobedo N, Iruretagoyena M, Valenzuela RA, Burgos PI, Cuitino L, et al. Innate Immune Cells' Contribution to Systemic Lupus Erythematosus. *Front Immunol*. 2019;10:772.
6. Wang M, Ishikawa T, Lai Y, Nallapothula D, Singh RR. Diverse Roles of NETosis in the Pathogenesis of Lupus. *Front Immunol*. 2022;13:895216.
7. Mahajan A, Herrmann M, Muñoz LE. Clearance Deficiency and Cell Death Pathways: A Model for the Pathogenesis of SLE. *Front Immunol*. 2016;7:35.
8. Liu J, Zhang X, Cao X. Dendritic cells in systemic lupus erythematosus: From pathogenesis to therapeutic applications. *J Autoimmun*. 2022;132:102856.
9. Bruera S, Chavula T, Madan R, Agarwal SK. Targeting type I interferons in systemic lupus erythematosus. *Front Pharmacol*. 2022;13:1046687.
10. Oke V, Gunnarsson I, Dorschner J, Eketjäll S, Zickert A, Niewold TB, et al. High levels of circulating interferons type I, type II and type III associate with distinct clinical features of active systemic lupus erythematosus. *Arthritis Res Ther*. 2019;21(1):107.
11. Sharabi A, Tsokos GC. T cell metabolism: new insights in systemic lupus erythematosus pathogenesis and therapy. *Nat Rev Rheumatol*. 2020;16(2):100-12.
12. Li H, Boulougoura A, Endo Y, Tsokos GC. Abnormalities of T cells in systemic lupus erythematosus: new insights in pathogenesis and therapeutic strategies. *J Autoimmun*. 2022;132:102870.
13. Pan L, Lu MP, Wang JH, Xu M, Yang SR. Immunological pathogenesis and treatment of systemic lupus erythematosus. *World J Pediatr*. 2020;16(1):19-30.

14. Parodis I, Gatto M, Sjöwall C. B cells in systemic lupus erythematosus: Targets of new therapies and surveillance tools. *Front Med (Lausanne)*. 2022;9:952304.
15. Accapezzato D, Caccavale R, Paroli MP, Gioia C, Nguyen BL, Spadea L, et al. Advances in the Pathogenesis and Treatment of Systemic Lupus Erythematosus. *Int J Mol Sci*. 2023;24(7).
16. Nandakumar KS, Nündel K. Editorial: Systemic lupus erythematosus - predisposition factors, pathogenesis, diagnosis, treatment and disease models. *Front Immunol*. 2022;13:1118180.
17. Hochberg MC. Updating the American College of Rheumatology revised criteria for the classification of systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheum*. 1997;40(9):1725.
18. Petri M, Orbai AM, Alarcón GS, Gordon C, Merrill JT, Fortin PR, et al. Derivation and validation of the Systemic Lupus International Collaborating Clinics classification criteria for systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheum*. 2012;64(8):2677-86.
19. Aringer M, Costenbader K, Daikh D, Brinks R, Mosca M, Ramsey-Goldman R, et al. 2019 European League Against Rheumatism/American College of Rheumatology Classification Criteria for Systemic Lupus Erythematosus. *Arthritis Rheumatol*. 2019;71(9):1400-12.
20. Mukkera S, Mannem M, Chamarti K, Pillarisetty L, Vulasala SS, Alahari L, et al. Systemic Lupus Erythematosus-Associated Serositis Managed With Intravenous Belimumab: A Case Report. *Cureus*. 2022;14(2):e22639.
21. Ceccarelli F, Govoni M, Piga M, Cassone G, Cantatore FP, Olivieri G, et al. Arthritis in Systemic Lupus Erythematosus: From 2022 International GISEA/OEG Symposium. *J Clin Med*. 2022;11(20).
22. Sarwar S, Mohamed AS, Rogers S, Sarmast ST, Kataria S, Mohamed KH, et al. Neuropsychiatric Systemic Lupus Erythematosus: A 2021 Update on Diagnosis, Management, and Current Challenges. *Cureus*. 2021;13(9):e17969.
23. Gasparotto M, Gatto M, Binda V, Doria A, Moroni G. Lupus nephritis: clinical presentations and outcomes in the 21st century. *Rheumatology (Oxford)*. 2020;59(Suppl5):v39-v51.
24. Anders HJ, Saxena R, Zhao MH, Parodis I, Salmon JE, Mohan C. Lupus nephritis. *Nat Rev Dis Primers*. 2020;6(1):7.
25. Govoni M, Hanly JG. The management of neuropsychiatric lupus in the 21st century: still so many unmet needs? *Rheumatology (Oxford)*. 2020;59(Suppl5):v52-v62.

26. Zigelbaum Ward NK, Linares-Koloffon C, Posligna A, Gandrabur L, Kim WY, Sperber K, et al. Cardiac Manifestations of Systemic Lupus Erythematosus: An Overview of the Incidence, Risk Factors, Diagnostic Criteria, Pathophysiology and Treatment Options. *Cardiol Rev.* 2022;30(1):38-43.
27. Miner JJ, Kim AH. Cardiac manifestations of systemic lupus erythematosus. *Rheum Dis Clin North Am.* 2014;40(1):51-60.
28. Tselios K, Urowitz MB. Cardiovascular and Pulmonary Manifestations of Systemic Lupus Erythematosus. *Curr Rheumatol Rev.* 2017;13(3):206-18.
29. Zen M, Salmaso L, Barbiellini Amidei C, Fedeli U, Bellio S, Iaccarino L, et al. Mortality and causes of death in systemic lupus erythematosus over the last decade: Data from a large population-based study. *Eur J Intern Med.* 2023;112:45-51.
30. Nor MA, Ogedegbe OJ, Barbarawi A, Ali AI, Sheikh IM, Yussuf FM, et al. Systemic Lupus Erythematosus and Cardiovascular Diseases: A Systematic Review. *Cureus.* 2023;15(5):e39284.
31. van Vollenhoven RF, Mosca M, Bertsias G, Isenberg D, Kuhn A, Lerstrøm K, et al. Treat-to-target in systemic lupus erythematosus: recommendations from an international task force. *Ann Rheum Dis.* 2014;73(6):958-67.
32. van Vollenhoven R, Voskuyl A, Bertsias G, Aranow C, Aringer M, Arnaud L, et al. A framework for remission in SLE: consensus findings from a large international task force on definitions of remission in SLE (DORIS). *Ann Rheum Dis.* 2017;76(3):554-61.
33. Polachek A, Gladman DD, Su J, Urowitz MB. Defining Low Disease Activity in Systemic Lupus Erythematosus. *Arthritis Care Res (Hoboken).* 2017;69(7):997-1003.
34. Fanouriakis A, Tziolos N, Bertsias G, Boumpas DT. Update on the diagnosis and management of systemic lupus erythematosus. *Ann Rheum Dis.* 2021;80(1):14-25.
35. Morand EF, Furie R, Tanaka Y, Bruce IN, Askanase AD, Richez C, et al. Trial of Anifrolumab in Active Systemic Lupus Erythematosus. *N Engl J Med.* 2020;382(3):211-21.
36. Rovin BH, Teng YKO, Ginzler EM, Arriens C, Caster DJ, Romero-Diaz J, et al. Efficacy and safety of voclosporin versus placebo for lupus nephritis (AURORA 1): a double-blind, randomised, multicentre, placebo-controlled, phase 3 trial. *Lancet.* 2021;397(10289):2070-80.
37. Furie R, Rovin BH, Houssiau F, Malvar A, Teng YKO, Contreras G, et al. Two-Year, Randomized, Controlled Trial of Belimumab in Lupus Nephritis. *N Engl J Med.* 2020;383(12):1117-28.

38. Fanouriakis A, Kostopoulou M, Andersen J, Aringer M, Arnaud L, Bae SC, et al. EULAR recommendations for the management of systemic lupus erythematosus: 2023 update. *Ann Rheum Dis*. 2024;83(1):15-29.
39. Abu-Shakra M, Shoenfeld Y. Azathioprine therapy for patients with systemic lupus erythematosus. *Lupus*. 2001;10(3):152-3.
40. Sakthiswary R, Suresh E. Methotrexate in systemic lupus erythematosus: a systematic review of its efficacy. *Lupus*. 2014;23(3):225-35.
41. Trevisonno M, Hall A, Rosengarten S, Ginzler EM. Mycophenolate Mofetil for Systemic Lupus Erythematosus: Our 20-Year Experience. *Cureus*. 2023;15(1):e34413.
42. Fava A, Petri M. Systemic lupus erythematosus: Diagnosis and clinical management. *J Autoimmun*. 2019;96:1-13.
43. van Gelder T, Lerma E, Engelke K, Huizinga RB. Voclosporin: a novel calcineurin inhibitor for the treatment of lupus nephritis. *Expert Rev Clin Pharmacol*. 2022;15(5):515-29.
44. Quan XY, Chen HT, Liang SQ, Yang C, Yao CW, Xu YZ, et al. Revisited Cyclophosphamide in the Treatment of Lupus Nephritis. *Biomed Res Int*. 2022;2022:8345737.
45. Athanassiou P, Athanassiou L. Current Treatment Approach, Emerging Therapies and New Horizons in Systemic Lupus Erythematosus. *Life (Basel)*. 2023;13(7).
46. Ruiz-Irastorza G, Bertsias G. Treating systemic lupus erythematosus in the 21st century: new drugs and new perspectives on old drugs. *Rheumatology (Oxford)*. 2020;59(Suppl5):v69-v81.
47. Tsang-A-Sjoe MWP, Bultink IEM. New developments in systemic lupus erythematosus. *Rheumatology (Oxford)*. 2021;60(Suppl 6):vi21-vi8.
48. Venturelli V, Isenberg DA. Targeted Therapy for SLE-What Works, What Doesn't, What's Next. *J Clin Med*. 2023;12(9).
49. Mackensen A, Müller F, Mougiakakos D, Böltz S, Wilhelm A, Aigner M, et al. Anti-CD19 CAR T cell therapy for refractory systemic lupus erythematosus. *Nat Med*. 2022;28(10):2124-32.
50. Petri M. Antiphospholipid syndrome. *Transl Res*. 2020;225:70-81.
51. Miyakis S, Lockshin MD, Atsumi T, Branch DW, Brey RL, Cervera R, et al. International consensus statement on an update of the classification criteria for definite antiphospholipid syndrome (APS). *J Thromb Haemost*. 2006;4(2):295-306.
52. Barbhaiya M, Zuily S, Naden R, Hendry A, Manneville F, Amigo MC, et al. The 2023 ACR/EULAR Antiphospholipid Syndrome Classification Criteria. *Arthritis Rheumatol*. 2023;75(10):1687-702.

53. Sayar Z, Moll R, Isenberg D, Cohen H. Thrombotic antiphospholipid syndrome: A practical guide to diagnosis and management. *Thromb Res.* 2021;198:213-21.
54. Ioannou Y, Beukelman T, Murray M, Erkan D. Incidence of Antiphospholipid Syndrome: Is Estimation Currently Possible? *Eur J Rheumatol.* 2023;10(1):39-44.
55. Green D. Pathophysiology of Antiphospholipid Syndrome. *Thromb Haemost.* 2022;122(7):1085-95.
56. Laurent C, Ricard L, Nguyen Y, Boffa JJ, Rondeau E, Gerotziafas G, et al. Triple positive profile in antiphospholipid syndrome: prognosis, relapse and management from a retrospective multicentre study. *RMD Open.* 2023;9(1).
57. Tarr T, Lakos G, Bhattoa HP, Soltesz P, Shoenfeld Y, Szegedi G, et al. Clinical thrombotic manifestations in SLE patients with and without antiphospholipid antibodies: a 5-year follow-up. *Clin Rev Allergy Immunol.* 2007;32(2):131-7.
58. Noureldine MHA, Nour-Eldine W, Khamashta MA, Uthman I. Insights into the diagnosis and pathogenesis of the antiphospholipid syndrome. *Semin Arthritis Rheum.* 2019;48(5):860-6.
59. Stanescu C, Andronesi AG, Jurcut C, Gherghiceanu M, Vornicu A, Burcea FA, et al. Successful Treatment of Catastrophic Antiphospholipid Syndrome Using Rituximab: Case Report and Review of the Literature. *Medicina (Kaunas).* 2021;57(9).
60. Gartshteyn Y, Bhavne N, Joseph MS, Askanase A, Bernstein EJ. Inflammatory and thrombotic valvulopathies in autoimmune disease. *Heart.* 2023;109(8):583-8.
61. Wade NS, Major AS. The problem of accelerated atherosclerosis in systemic lupus erythematosus: insights into a complex co-morbidity. *Thromb Haemost.* 2011;106(5):849-57.
62. Kolitz T, Shiber S, Sharabi I, Winder A, Zandman-Goddard G. Cardiac Manifestations of Antiphospholipid Syndrome With Focus on Its Primary Form. *Front Immunol.* 2019;10:941.
63. Tektonidou MG, Andreoli L, Limper M, Amoura Z, Cervera R, Costedoat-Chalumeau N, et al. EULAR recommendations for the management of antiphospholipid syndrome in adults. *Ann Rheum Dis.* 2019;78(10):1296-304.
64. Arachchilage DRJ, Gomez K, Alikhan R, Anderson JAM, Lester W, Laffan M, et al. Addendum to British Society for Haematology Guidelines on Investigation and Management of Antiphospholipid syndrome, 2012 (*Br. J. Haematol.* 2012; 157: 47-58): use of direct acting oral anticoagulants. *Br J Haematol.* 2020;189(2):212-5.
65. Zuily S, Cohen H, Isenberg D, Woller SC, Crowther M, Dufrost V, et al. Use of direct oral anticoagulants in patients with thrombotic antiphospholipid syndrome: Guidance from the

Scientific and Standardization Committee of the International Society on Thrombosis and Haemostasis. *J Thromb Haemost*. 2020;18(9):2126-37.

66. Ortel TL, Neumann I, Ageno W, Beyth R, Clark NP, Cuker A, et al. American Society of Hematology 2020 guidelines for management of venous thromboembolism: treatment of deep vein thrombosis and pulmonary embolism. *Blood Adv*. 2020;4(19):4693-738.

67. Zuo Y, Shi H, Li C, Knight JS. Antiphospholipid syndrome: a clinical perspective. *Chin Med J (Engl)*. 2020;133(8):929-40.

68. Pastori D, Menichelli D, Cammisotto V, Pignatelli P. Use of Direct Oral Anticoagulants in Patients With Antiphospholipid Syndrome: A Systematic Review and Comparison of the International Guidelines. *Front Cardiovasc Med*. 2021;8:715878.

69. Tumian NR, Hunt BJ. Clinical Management of Thrombotic Antiphospholipid Syndrome. *J Clin Med*. 2022;11(3).

70. Xourgia E, Tektonidou MG. Management of Non-criteria Manifestations in Antiphospholipid Syndrome. *Curr Rheumatol Rep*. 2020;22(9):51.

71. Andrade D, Tektonidou M. Emerging Therapies in Antiphospholipid Syndrome. *Curr Rheumatol Rep*. 2016;18(4):22.

72. Sevim E, Willis R, Erkan D. Is there a role for immunosuppression in antiphospholipid syndrome? *Hematology Am Soc Hematol Educ Program*. 2019;2019(1):426-32.

73. Sciascia S, Sanna G, Murru V, Roccatello D, Khamashta MA, Bertolaccini ML. GAPSS: the Global Anti-Phospholipid Syndrome Score. *Rheumatology (Oxford)*. 2013;52(8):1397-403.

74. Cervera R, Serrano R, Pons-Estel GJ, Ceberio-Hualde L, Shoenfeld Y, de Ramón E, et al. Morbidity and mortality in the antiphospholipid syndrome during a 10-year period: a multicentre prospective study of 1000 patients. *Ann Rheum Dis*. 2015;74(6):1011-8.

75. Riancho-Zarrabeitia L, Martínez-Taboada V, Rúa-Figueroa I, Alonso F, Galindo-Izquierdo M, Ovalles J, et al. Antiphospholipid syndrome (APS) in patients with systemic lupus erythematosus (SLE) implies a more severe disease with more damage accrual and higher mortality. *Lupus*. 2020;29(12):1556-65.

76. Tarr T, Lakos G, Bhattoa HP, Szegedi G, Shoenfeld Y, Kiss E. Primary antiphospholipid syndrome as the forerunner of systemic lupus erythematosus. *Lupus*. 2007;16(5):324-8.

77. Tincani A, Andreoli L, Chighizola C, Meroni PL. The interplay between the antiphospholipid syndrome and systemic lupus erythematosus. *Autoimmunity*. 2009;42(4):257-9.

78. Ünlü O, Zuily S, Erkan D. The clinical significance of antiphospholipid antibodies in systemic lupus erythematosus. *Eur J Rheumatol*. 2016;3(2):75-84.
79. Ruiz-Irastorza G, Egurbide MV, Ugalde J, Aguirre C. High impact of antiphospholipid syndrome on irreversible organ damage and survival of patients with systemic lupus erythematosus. *Arch Intern Med*. 2004;164(1):77-82.
80. Mormile I, Granata F, Punziano A, de Paulis A, Rossi FW. Immunosuppressive Treatment in Antiphospholipid Syndrome: Is It Worth It? *Biomedicines*. 2021;9(2).
81. Hussain K, Gauto-Mariotti E, Cattoni HM, Arif AW, Richardson C, Manadan A, et al. A Meta-analysis and Systematic Review of Valvular Heart Disease in Systemic Lupus Erythematosus and Its Association With Antiphospholipid Antibodies. *J Clin Rheumatol*. 2021;27(8):e525-e32.
82. Gladman DD, Urowitz MB, Goldsmith CH, Fortin P, Ginzler E, Gordon C, et al. The reliability of the Systemic Lupus International Collaborating Clinics/American College of Rheumatology Damage Index in patients with systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheum*. 1997;40(5):809-13.
83. Amigo MC, García-Torres R. Morphology of vascular, renal, and heart lesions in the antiphospholipid syndrome: relationship to pathogenesis. *Curr Rheumatol Rep*. 2000;2(3):262-70.
84. Tektonidou MG. Cardiovascular disease risk in antiphospholipid syndrome: Thrombo-inflammation and atherothrombosis. *J Autoimmun*. 2022;128:102813.
85. Riancho-Zarrabeitia L, Martínez-Taboada VM, Rúa-Figueroa I, Alonso F, Galindo-Izquierdo M, Ovalles J, et al. Do all antiphospholipid antibodies confer the same risk for major organ involvement in systemic lupus erythematosus patients? *Clin Exp Rheumatol*. 2021;39(3):555-63.
86. Taraborelli M, Lazzaroni MG, Martinazzi N, Fredi M, Cavazzana I, Franceschini F, et al. The role of clinically significant antiphospholipid antibodies in systemic lupus erythematosus. *Reumatismo*. 2016;68(3):137-43.
87. Franco JS, Molano-González N, Rodríguez-Jiménez M, Acosta-Ampudia Y, Mantilla RD, Amaya-Amaya J, et al. The coexistence of antiphospholipid syndrome and systemic lupus erythematosus in Colombians. *PLoS One*. 2014;9(10):e110242.
88. Li HT, Zhang SX, Zhang JQ, Cheng T, Liu Y, Liu HQ, et al. A decreased number of circulating regulatory T cells is associated with adverse pregnancy outcomes in patients with systemic lupus erythematosus. *Immun Inflamm Dis*. 2022;10(12):e731.

89. Li HH, Sai LT, Liu Y, Freel CI, Wang K, Zhou C, et al. Systemic lupus erythematosus dysregulates the expression of long noncoding RNAs in placentas. *Arthritis Res Ther*. 2022;24(1):142.
90. İlgen U, Yayla ME, Ateş A, Okatan İ, Yurteri EU, Torgutalp M, et al. Antiphospholipid antibodies and non-thrombotic manifestations of systemic lupus erythematosus. *Lupus*. 2018;27(4):665-9.
91. Yelnik CM, Laskin CA, Porter TF, Branch DW, Buyon JP, Guerra MM, et al. Lupus anticoagulant is the main predictor of adverse pregnancy outcomes in aPL-positive patients: validation of PROMISSE study results. *Lupus Sci Med*. 2016;3(1):e000131.
92. Saraiva SaS, Custódio IF, Mazetto BeM, Collela MP, de Paula EV, Appenzeller S, et al. Recurrent thrombosis in antiphospholipid syndrome may be associated with cardiovascular risk factors and inflammatory response. *Thromb Res*. 2015;136(6):1174-8.
93. Floris A, Piga M, Mangoni AA, Bortoluzzi A, Erre GL, Cauli A. Protective Effects of Hydroxychloroquine against Accelerated Atherosclerosis in Systemic Lupus Erythematosus. *Mediators Inflamm*. 2018;2018:3424136.
94. Ruiz-Irastorza G, Ramos-Casals M, Brito-Zeron P, Khamashta MA. Clinical efficacy and side effects of antimalarials in systemic lupus erythematosus: a systematic review. *Ann Rheum Dis*. 2010;69(1):20-8.
95. Bultink IEM, de Vries F, van Vollenhoven RF, Lalmohamed A. Mortality, causes of death and influence of medication use in patients with systemic lupus erythematosus vs matched controls. *Rheumatology (Oxford)*. 2021;60(1):207-16.
96. Khamashta MA, Cervera R, Asherson RA, Font J, Gil A, Coltart DJ, et al. Association of antibodies against phospholipids with heart valve disease in systemic lupus erythematosus. *Lancet*. 1990;335(8705):1541-4.
97. Nihoyannopoulos P, Gomez PM, Joshi J, Loizou S, Walport MJ, Oakley CM. Cardiac abnormalities in systemic lupus erythematosus. Association with raised anticardiolipin antibodies. *Circulation*. 1990;82(2):369-75.
98. Cervera R, Font J, Paré C, Azqueta M, Pérez-Villa F, López-Soto A, et al. Cardiac disease in systemic lupus erythematosus: prospective study of 70 patients. *Ann Rheum Dis*. 1992;51(2):156-9.
99. Jouhikainen T, Pohjola-Sintonen S, Stephansson E. Lupus anticoagulant and cardiac manifestations in systemic lupus erythematosus. *Lupus*. 1994;3(3):167-72.
100. Zuily S, Regnault V, Selton-Suty C, Eschwège V, Bruntz JF, Bode-Dotto E, et al. Increased risk for heart valve disease associated with antiphospholipid antibodies in patients

with systemic lupus erythematosus: meta-analysis of echocardiographic studies. *Circulation*. 2011;124(2):215-24.

101. Turiel M, Sarzi-Puttini P, Peretti R, Bonizzato S, Muzzupappa S, Atzeni F, et al. Five-year follow-up by transesophageal echocardiographic studies in primary antiphospholipid syndrome. *Am J Cardiol*. 2005;96(4):574-9.

102. Pons I, Louro J, Sitges M, Vidal B, Cervera R, Espinosa G. Heart Valve Involvement in Patients with Antiphospholipid Syndrome: A Long-Term Follow-Up Study of a Single Centre. *J Clin Med*. 2023;12(8).

103. Djokovic A, Stojanovich L, Stanisavljevic N, Djokic S, Filipovic B, Matic P, et al. Cardiac manifestations in primary antiphospholipid syndrome and their association to antiphospholipid antibodies' types and titers-cross-sectional study of Serbian cohort. *Clin Rheumatol*. 2022;41(5):1447-55.

104. Roldan CA, Gelgand EA, Qualls CR, Sibbitt WL. Valvular heart disease as a cause of cerebrovascular disease in patients with systemic lupus erythematosus. *Am J Cardiol*. 2005;95(12):1441-7.

105. Vonk MC, Vandecasteele E, van Dijk AP. Pulmonary hypertension in connective tissue diseases, new evidence and challenges. *Eur J Clin Invest*. 2021;51(4):e13453.

106. Calcaterra I, Tufano A, Lupoli R, Iannuzzo G, Emmi G, Di Minno MND. Cardiovascular disease and antiphospholipid syndrome: how to predict and how to treat? *Pol Arch Intern Med*. 2021;131(2):161-70.

107. Song X, Fan Y, Jia Y, Li G, Liu M, Xu Y, et al. A novel aGAPSS-based nomogram for the prediction of ischemic stroke in patients with antiphospholipid syndrome. *Front Immunol*. 2022;13:930087.

108. Cheldieva FA, Reshetnyak TM, Shumilova AA, Nurbaeva KS, Cherkasova MV, Lila AM, et al. Global Antiphospholipid Syndrome Score (GAPSS) in Patients with Systemic Lupus Erythematosus. *Dokl Biochem Biophys*. 2023;511(1):227-34.

109. Del Barrio-Longarela S, Martínez-Taboada VM, Blanco-Olavarri P, Merino A, Riancho-Zarrabeitia L, Comins-Boo A, et al. Does Adjusted Global Antiphospholipid Syndrome Score (aGAPSS) Predict the Obstetric Outcome in Antiphospholipid Antibody Carriers? A Single-Center Study. *Clin Rev Allergy Immunol*. 2022;63(2):297-310.

14. Saját közlemények jegyzéke



**DEBRECENI
EGYETEM**

**DEBRECENI EGYETEM
EGYETEMI ÉS NEMZETI KÖNYVTÁR**

H-4002 Debrecen, Egyetem tér 1, Pf.: 400
Tel.: 52/410-443, e-mail: publikaciok@lib.unideb.hu

Nyilvántartási szám: DEENK/94/2024.PL
Tárgy: PhD Publikációs Lista

Jelölt: Nagy Nikolett

Doktori Iskola: Petrányi Gyula Klinikai Immunológiai és Allergológiai Doktori Iskola

A PhD értekezés alapjául szolgáló közlemények

1. **Nagy, N.**, Bói, B., Papp, G., Fiák, E., Gáspár-Kiss, E., Perge, B., Farmasi, N., Tarr, T.:
Antiphospholipid Antibodies Are Major Risk Factors for Non-Thrombotic Cardiac
Complications in Systemic Lupus Erythematosus.
Biomedicines. 12 (3), 1-15, 2024.
DOI: <http://dx.doi.org/10.3390/biomedicines12030530>
IF: 4.7 (2022)
2. **Nagy, N.**, Papp, G., Gáspár-Kiss, E., Diószegi, Á., Tarr, T.: Changes in Clinical Manifestations and
Course of Systemic Lupus Erythematosus and Secondary Antiphospholipid Syndrome over
Three Decades.
Biomedicines. 11 (4), 1-10, 2023.
DOI: <http://dx.doi.org/10.3390/biomedicines11041218>
IF: 4.7 (2022)

További közlemények

3. Szabó, K., Jámbor, I., Pázmándi, K. L., **Nagy, N.**, Papp, G., Tarr, T.: Altered Circulating Follicular T
Helper Cell Subsets and Follicular T Regulatory Cells Are Indicators of a Derailed B Cell
Response in Lupus, Which Could Be Modified by Targeting IL-21R.
Int. J. Mol. Sci. 23 (20), 1-20, 2022.
DOI: <http://dx.doi.org/10.3390/ijms232012209>
IF: 5.6
4. Majai, G., **Nagy, N.**: Egy sokarcú monogénes autoinflammatorikus kórkép, az adenosin-deamináz-
2-deficiencia.
Immunol. Szle. 12 (3), 41-45, 2020.
5. **Nagy, N.**, Tarr, T.: Ismétlődő vetélések, praeclampsia, meddőség: gondoljunk immunológiai
okokra is.
Med. Tribune. 18 (2), 10-11, 2020.





6. Tarr, T., Papp, G., **Nagy, N.**, Cserép, E., Zeher, M.: Chronic high-dose glucocorticoid therapy triggers the development of chronic organ damage and worsens disease outcome in systemic lupus erythematosus.
Clin. Rheumatol. 36 (2), 327-333, 2017.
IF: 2.141

A közlő folyóiratok összesített impakt faktora: 17,141

A közlő folyóiratok összesített impakt faktora (az értekezés alapjául szolgáló közleményekre):

9,4

A DEENK a Jelölt által az iDEa Tudóstérbe feltöltött adatok bibliográfiai és tudományometriai ellenőrzését a tudományos adatbázisok és a Journal Citation Reports Impact Factor lista alapján elvégezte.

Debrecen, 2024.03.14.





Article

Changes in Clinical Manifestations and Course of Systemic Lupus Erythematosus and Secondary Antiphospholipid Syndrome over Three Decades

Nikolett Nagy¹, Gábor Papp¹ , Eszter Gáspár-Kiss¹, Ágnes Diószegi² and Tünde Tarr^{1,*}

¹ Division of Clinical Immunology, Institute of Internal Medicine, Faculty of Medicine, University of Debrecen, H-4032 Debrecen, Hungary; papp.gabor@med.unideb.hu (G.P.)

² Division of Metabolic Disorders, Institute of Internal Medicine, Faculty of Medicine, University of Debrecen, H-4032 Debrecen, Hungary

* Correspondence: tarr.tunde@med.unideb.hu

Abstract: Systemic lupus erythematosus (SLE) is often associated with antiphospholipid syndrome (APS), which potentially results in a more severe disease course and reduced life expectancy. Since the therapeutic guidelines have been refined in the last 15 years, we assumed that the diseases course has become more favorable. In order to shed light on these achievements, we compared the data of SLE patients diagnosed before and since 2004. In our retrospective study, we assessed a wide spectrum of clinical and laboratory data of 554 SLE patients who received regular follow-up care and therapy at our autoimmune center. Among these patients, 247 had antiphospholipid antibodies (APAs) without clinical signs of APS, and 113 had definitive APS. In the APS group, among patients diagnosed since 2004, deep vein thrombosis ($p = 0.049$) and lupus anticoagulant positivity ($p = 0.045$) were more frequent, while acute myocardial infarction was less frequent ($p = 0.021$) compared with patients diagnosed before 2004. Among the APA positive patients without definitive APS, anti-cardiolipin antibody positivity ($p = 0.024$) and development of chronic renal failure ($p = 0.005$) decreased in patients diagnosed since 2004. Our study demonstrates that the disease course has changed in recent years; however, in the presence of APS, we have to expect repeated thrombotic events despite adequate anticoagulant therapy.

Keywords: systemic lupus erythematosus; antiphospholipid syndrome; disease course; therapy



Citation: Nagy, N.; Papp, G.; Gáspár-Kiss, E.; Diószegi, Á.; Tarr, T. Changes in Clinical Manifestations and Course of Systemic Lupus Erythematosus and Secondary Antiphospholipid Syndrome over Three Decades. *Biomedicines* **2023**, *11*, 1218. <https://doi.org/10.3390/biomedicines11041218>

Academic Editors: Sasa Cucnik and David G. Alleva

Received: 28 February 2023

Revised: 30 March 2023

Accepted: 18 April 2023

Published: 19 April 2023



Copyright: © 2023 by the authors. Licensee MDPI, Basel, Switzerland. This article is an open access article distributed under the terms and conditions of the Creative Commons Attribution (CC BY) license (<https://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>).

1. Introduction

Antiphospholipid syndrome (APS) is an autoimmune, thrombo-inflammatory disease characterized by the production of circulating antiphospholipid antibodies (APAs), which play central role in the blood clot formation in arteries, veins and small vessels. APAs are a heterogeneous group of immunoglobulins, including lupus anticoagulant (LA), anti-cardiolipin antibodies (aCL), and anti-b2-glycoprotein-I antibodies (ab2GPI), directed against phospholipids, cofactors or phospholipid-cofactor complexes. The detection of their presence is important in the diagnosis of the syndrome; nevertheless, the presence of APAs without any relevant clinical symptoms does not establish an APS diagnosis. Deep veins, pulmonary vessels, and arteries are the most common sites of thrombosis in APS. Furthermore, pregnancy morbidities such as miscarriage, intrauterine fetal death, preeclampsia and eclampsia resulting in premature birth are also common clinical manifestations. The disease can occur as primary APS, but when associated with a systemic autoimmune disease, most commonly SLE, the syndrome is defined as secondary APS [1–3].

Systemic lupus erythematosus (SLE) is a chronic systemic autoimmune disease potentially affecting various tissues and organ systems such as cutaneous, renal, cardiopulmonary, musculoskeletal, neural, and hematologic systems. The course of the disease usually consists of alternating periods of remission and exacerbation of mild to moderate

severity, which can lead to serious long-term consequences [4,5]. The relationship between the development of APS and SLE is quite close. Based on the Euro Phospholipid Project's data, 36% of APS patients suffer from SLE as well [6]. According to other reports, 20–40% of SLE patients carry antiphospholipid antibodies, out of whom 50–70% will evolve into patients with definitive APS within 20 years [7]. The connection between the two diseases is also shown by the fact that patients diagnosed with primary APS may later develop SLE [8]. Both disease spectrums have several overlapping clinical manifestations, such as hemolytic anemia, thrombocytopenia, leuko-lymphopenia, neurological symptoms, renal impairment or livedo reticularis [9]. It was demonstrated that the development of secondary APS in lupus patients worsens chronic organ damage and increases mortality [10]. The incidence of cardiovascular morbidities and thrombosis is increased in SLE patients compared with the general population, and the accelerated atherosclerosis may be explained by lupus associated risk factors in addition to traditional risk factors. The presence of APAs further increases the chance of vascular diseases. Deep vein thrombosis, pulmonary embolism, pregnancy morbidities, heart valve disorders, pulmonary hypertension, thrombocytopenia, hemolytic anemia, nephropathy and cognitive dysfunction are more prevalent in APA positive lupus patients than in APA negative ones [11]. Therefore, thrombosis prophylaxis is particularly important in SLE patients with associated APS. Nevertheless, the results of studies on primary prophylaxis in APA positive SLE patients are controversial; furthermore, studies on immunomodulant and immunosuppressive treatments in APS patients are limited only to case reports and case series [12,13]. Our workgroup has previously investigated the relationship between SLE and APS [14]; however, new therapeutic recommendations have been introduced in the recent decades, which could improve the course of disease and quality of life.

In order to shed light on the achievements of the last decades, we compared the wide spectrum of laboratory and clinical data of SLE patients diagnosed before and since 2004 in order to determine any changes in the disease course.

2. Materials and Methods

2.1. Study Population

In our retrospective study, we assessed a wide spectrum of clinical and laboratory data of 554 SLE patients who received regular follow-up care and therapy at the Division of Clinical Immunology, Institute of Internal Medicine, Faculty of Medicine, University of Debrecen. The diagnosis of SLE was established on the American College of Rheumatology (ACR) classification criteria (1997) or SLICC (2012) criteria, according to the date of diagnosis [15,16]. Patients diagnosed with SLE before 2012 were revised according to the SLICC criteria for SLE; additionally, all SLE patients enrolled in the present study fulfilled the EULAR/ACR 2019 classification criteria for lupus [17]. The diagnosis of APS was based on the Sapporo (1999) or the Sydney criteria (2006); patients diagnosed with APS before 2006 were revised according to the Sydney criteria [18,19]. The study was approved by the Ethics Committee of our university (protocol number: 4879-2017) and was performed in agreement with the ethical standards of the Declaration of Helsinki.

2.2. Clinical and Laboratory Evaluation

All patients were routinely followed up throughout the studied period, and their medical records contained detailed information on medical history and treatments, as well as clinical symptoms, physical conditions, and laboratory and other findings of each visit. The following demographic and clinical data were analyzed: sex, age, age at diagnosis, disease duration, clinical symptoms and organ manifestations of lupus, comorbidities, laboratory results, immunoserological abnormalities and applied treatments during the disease course. The assessment of chronic organ damage was performed using the SLICC/ACR Damage Index (SDI) to identify chronic organ damage in lupus patients [20]. Routine diagnostic laboratory tests were performed at the Regional Immunology Laboratory of the Division of Clinical Immunology and at the Department of Laboratory Medicine, Faculty of Medicine,

University of Debrecen. The clinical and laboratory data of patients were extracted from medical documentation and records for statistical analyses. The date of data collection was January 2020.

2.3. Statistical Analysis

The IBM SPSS version 22.0 software (SPSS Inc., Chicago, IL, USA) was used for statistical analysis. The Chi-square test and Fisher's exact test were used to discriminate between patient groups, and Cramér's V tests were used to measure the association between two nominal variables. Differences were considered statistically significant at $p < 0.05$.

3. Results

3.1. Main Analyses

The study population consisted of 554 Hungarian patients with SLE (496 women and 58 men) with a mean age \pm standard deviation (SD) of 52.2 ± 14.46 years. Their mean age \pm SD at the time of SLE diagnosis was 32.5 ± 12.55 years. We classified the lupus patients into three different groups: (1) APS patients, (2) APA positive patients not fulfilling APS clinical criteria, and (3) APA negative patients. A total of 113 patients (20.4%) were diagnosed with secondary APS; 247 patients (44.6%) belonged to the APA positive APS negative group, while 194 (35.0%) patients formed the APA negative group. All the patients were white adults, and the demographic characteristics of the patient groups did not differ significantly (Table 1).

Table 1. Demographic characteristics of the subgroups of SLE patients.

Characteristics	Total (n = 554)	APA− (n = 194)	APA+ (n = 247)	APS (n = 113)	p Value
Age, years	52.2 \pm 14.46	51.1 \pm 15.30	52.6 \pm 14.39	54.9 \pm 14.49	n.s.
Age at diagnosis, years	32.5 \pm 12.55	32.7 \pm 12.68	32.4 \pm 12.55	34.5 \pm 11.79	n.s.
Duration of disease, years	18.3 \pm 10.73	17.0 \pm 11.79	19.1 \pm 10.10	18.5 \pm 10.44	n.s.
Sex, Female/Male	496/58	172/22	226/21	98/15	n.s.

Data are displayed as mean \pm standard deviation. APA−, antiphospholipid antibody negative; APA+, antiphospholipid antibody positive without APS; APS, antiphospholipid syndrome; n.s., non-significant.

3.2. The Prevalence of Antiphospholipid Antibodies

Among the antiphospholipid antibodies, anti-cardiolipin (IgG and/or IgM) occurred most frequently (58.48%), followed by anti- β 2-glycoprotein-I (IgG, IgM and/or IgA) (45.85%), and lupus anticoagulants (19.49%). Among the SLE patients with secondary APS, 23 patients (20.35%) were positive for one of the aforementioned markers, 44 (38.94%) had double positivity, and 46 patients (40.71%) were positive for all the three laboratory markers; therefore, nearly 80% of APS patients were double or triple positive. Regarding the APA positive group of lupus patients, 37.5% of them were single positive, 48.39% of them were double positive, and 14.11% of them were triple positive.

3.3. The Prevalence of Clinical Manifestations

As expected, the prevalence of thrombotic manifestations was significantly higher in patients with secondary APS compared with APA negative lupus patients. The prevalence of obstetric complications was also significantly higher in the group of SLE patients with secondary APS; however, it was relatively high also in the group of APA negative lupus patients. Table 2 shows the prevalences of these complications. We observed no significant difference between the three patient groups regarding other, non-thrombotic, inflammatory organ lesions usually common in SLE. Only central nervous system complications were more common in the secondary APS patients, but this difference was not significant compared with the other groups.

Table 2. Prevalence of thrombotic manifestations and pregnancy complications in the groups of APA negative lupus patients and secondary APS patients.

Complications	APA− (n = 194)	APS (n = 113)	p Value
AMI	1.03%	8.85%	p = 0.002
Stroke	2.58%	30.09%	p < 0.0001
DVT	4.12%	61.95%	p < 0.0001
Pulmonary embolism	1.55%	21.24%	p < 0.0001
Obstetric complications	8.25%	24.78%	p = 0.001

Prevalences are given in percentages. APA−, antiphospholipid antibody negative; APS, antiphospholipid syndrome; AMI, acute myocardial infarction; DVT, deep vein thrombosis.

3.4. Anticoagulant and Antiplatelet Therapies

Table 3 shows the anticoagulant and antiplatelet therapies in the groups of APA positive lupus patients without APS and secondary APS patients. Low dose aspirin (43.72%) or clopidogrel (4.45%) were used as primary prevention in the APA positive lupus group. In this group, anticoagulants were given for other indications, such as atrial fibrillation. In the APS group, the largest proportion of patients received vitamin K antagonist therapy. Furthermore, 10.61% of APS patients receiving DOAC therapy were low-risk patients or had bleeding complications.

Table 3. Administration of anticoagulant and antiplatelet therapies in the groups of APA positive lupus patients without APS and secondary APS patients.

Treatment	APA+ (n = 247)	APS (n = 113)	p Value
Vitamin K antagonists	4.04%	55.75%	p < 0.0001
LMWHs	1.61%	8.85%	p = 0.001
ASA/Clopidogrel	48.17%	45.13%	n.s.
Anticoagulant + TAI	2.83%	19.46%	p < 0.0001
DOACs	0.8%	10.61%	p < 0.0001

Prevalences are given in percentages. APA+, antiphospholipid antibody positive without APS; APS, antiphospholipid syndrome; LMWHs, low-molecular-weight heparins; ASA, acetylsalicylic acid; TAI, thrombocyte aggregation inhibitors; DOACs, direct oral anticoagulants; n.s., non-significant.

3.5. Differences between Patients of the APS Group Diagnosed with SLE before and since 2004

As a next step, we formed additional patient groups based on the year of diagnosis in order to compare the disease course of SLE patients diagnosed before and since 2004. For the sake of comparability, we collected the data of patients diagnosed before 2004 until January 2004; therefore, their mean follow-up time was 10.9 years. The patients diagnosed since 2004 were followed-up until January 2020 for an average of 9.9 years.

Table 4 demonstrates the observed differences among secondary APS patients. Acute myocardial infarction did not occur at all in the patients diagnosed since 2004, while it had developed in 10 out of 76 patients diagnosed with lupus before 2004. The prevalence of Raynaud-syndrome, central nervous system manifestations, polyarthritis and pericarditis significantly decreased in patients diagnosed since 2004. On the other hand, the prevalence of deep vein thrombosis and anemia, as well as the frequency of lupus anticoagulant, significantly increased in these patients.

3.6. Differences between Patients of the APA Positive non-APS Group Diagnosed with SLE before and since 2004

Table 5 shows the observed differences. We observed significantly decreased prevalence of central nervous system symptoms, psychiatric manifestations, discoid lupus and chronic kidney disease in patients diagnosed since 2004. The ratio of patients showing damage by SDI score also decreased significantly. However, hematologic pathologies such as leukopenia, anemia and thrombocytopenia became more common phenomena in this patient group.

Table 4. Differences in the clinical symptoms and laboratory findings between patients of the APS group diagnosed with SLE before and since 2004.

Complications	Before 2004 (n = 76)	Since 2004 (n = 37)	p Value
AMI	13.2%	0.00%	p = 0.021
DVT	56.6%	75.7%	p = 0.049
CNS	52.6%	27.0%	p = 0.010
Raynaud syndrome	48.7%	27.0%	p = 0.024
Polyarthritis	89.5%	67.6%	p = 0.004
Pericarditis	22.4%	0.00%	p = 0.002
Lupus anticoagulant	42.1%	62.2%	p = 0.045
Anemia	64.5%	83.8%	p = 0.034

Prevalences are given in percentages. APS, antiphospholipid syndrome; AMI, acute myocardial infarction; DVT, deep vein thrombosis; CNS, central nervous system.

Table 5. Differences in the clinical symptoms and laboratory findings between patients of the APA positive non-APS group diagnosed with SLE before and since 2004.

Complications	Before 2004 (n = 163)	Since 2004 (n = 84)	p Value
CNS	29.4%	16.7%	p = 0.028
Psychiatric disease	28.2%	11.9%	p = 0.004
Discoid lupus	17.8%	8.3%	p = 0.046
Anti-CL antibody	92.6%	83.3%	p = 0.024
Anemia	60.7%	85.7%	p < 0.0001
Leukopenia	65.6%	78.6%	p = 0.036
Thrombocytopenia	27.6%	46.4%	p = 0.003
CKD	24.5%	9.5%	p = 0.005
SDI \geq 1	71.8%	29.8%	p < 0.0001

Prevalences are given in percentages. APA+, antiphospholipid antibody positive without APS; APS, antiphospholipid syndrome; CNS, central nervous system; CL, cardiolipin; CKD, chronic kidney disease; SDI, SLICC/ACR Damage Index.

3.7. Differences between Patients of APA Negative Group Diagnosed with SLE before and since 2004

Table 6 shows the observed differences. Most changes were similar to those observed in the APA positive group. Central nervous system manifestations, discoid lupus and pericarditis became less common, while the development of hematological manifestations, including leukopenia, anemia and thrombocytopenia became more frequent in the patients of the APA negative group diagnosed with lupus since 2004. The proportion of patients showing damage by SDI score also decreased significantly, although the prevalence of mucous ulcers significantly increased.

Table 6. Differences in the clinical symptoms and laboratory findings between patients of the APA negative group diagnosed with SLE before and since 2004.

Complications	Before 2004 (n = 115)	Since 2004 (n = 79)	p Value
CNS	20.8%	8.86%	p = 0.025
Discoid lupus	23.5%	11.4%	p = 0.033
Mucous ulcers	5.2%	15.2%	p = 0.019
Pericarditis	27.0%	7.6%	p = 0.001
Anemia	36.5%	82.3%	p < 0.0001
Leukopenia	46.1%	76.0%	p < 0.0001
Thrombocytopenia	15.7%	38.0%	p = 0.0004
SDI \geq 1	66.0%	19.0%	p < 0.0001

Prevalences are given in percentages. APA-, antiphospholipid antibody negative; CNS, central nervous system; SDI, SLICC/ACR Damage Index.

3.8. Comparison of the Medication and Disease Course of SLE Patients Diagnosed before and since 2004

The use of immunosuppressant drugs also shows significant changes. The administration of anti-malarial drugs (44.9% vs. 62%; p < 0.0001), mycophenolate mofetil

(5.4% vs. 21.5%; $p < 0.0001$) and rituximab (1.7% vs. 6%; $p = 0.049$) significantly increased in SLE patients diagnosed since 2004, while there were no significant changes in the remaining immunosuppressive and immunomodulatory drugs.

During the investigated follow-up period, 21 new thrombotic incidents occurred (14 among patients before 2004, while 7 among patients diagnosed since 2004), from which 19 developed in the APS group, and two in the APA positive group. Among the latter, one developed deep vein thrombosis, while the other developed catastrophic antiphospholipid syndrome (CAPS), so they were transferred to the APS group, leaving 247 patients in the APA positive group out of the original 249. We examined the laboratory profile of the patients suffering from repeated thrombotic manifestations and revealed that all but two patients were double or triple positive for the elements of the APS laboratory criteria, namely lupus anticoagulant, anti-cardiolipin (aCL) and anti-beta2 glycoprotein I antibodies. Severe complications, such as HELLP syndrome or catastrophic antiphospholipid syndrome, appeared in triple positive patients only.

3.9. Comparison of the Mortality and Cause of Death

Mortality in the APS group was significantly higher compared with the other two groups. During the investigated follow-up period, 27 (23.7%) patients died in the APS group, from whom 23 (30.3%) patients were diagnosed before 2004 and 4 (10.8%) patients after 2004. There was no difference in the overall mortality rate between the APA positive and the APA negative groups (9.7% vs. 8.8%); however, when comparing the mortality rate based on the date of diagnosis, a strong improvement was observed in the subgroups of patients diagnosed after 2004, compared with those diagnosed before 2004 (APA positive: 3.6% vs. 12.9%; APA negative: 0.0% vs. 14.8%). Regarding the causes of death, infections, cardiovascular events and tumors were the leading causes in all three groups. The most common cause was infection (33.0%) in the APS group, followed by cardiovascular mortality (29.6%) and tumors (18.5%). In the APA positive group, the leading causes were cardiovascular events (33.3%), tumors (29%) and infections (25%), while in the APA negative group, the order of prevalence was tumors (41.0%), cardiovascular events (29.0%) and infections (23.5%).

4. Discussion

It is well established that the co-occurrence of systemic lupus erythematosus and antiphospholipid syndrome is a common phenomenon. There are numerous overlaps between the two diseases at both the laboratory and clinical levels, and the development of secondary APS increases the number of arterial and venous thromboembolic events in patients with SLE who are already at higher cardiovascular risk. Among our SLE patients, 20.4% suffered from secondary APS, 44.6% were APA positive without fulfilling the criteria of APS, while 35% did not have antiphospholipid antibodies. Of note, these ratios significantly differ from the results of a Colombian cross-sectional study [21], in which the ratio of the three groups appeared as follows: APS 9.3%, APA positive 30.8%, and APA negative 59.8%. However, the characteristics of SLE may differ between different ethnicities, and our ratios are similar to the observations based on the Spanish multicenter, hospital-based, retrospective, SLE registry (RELESSER-T) [7,22,23]. Among the 2398 European patients from the RELESSER-T registry, 1026 (42.8%) were classified into the SLE group, 555 (23.1%) into the SLE-APS group and 817 (34.1%) into the APA positive SLE group [7]. Therefore, our results are in line with the observations of the largest European registry of patients with SLE.

Beside thrombotic events, obstetric pathologies are the main clinical characteristic of APS; however, we also observed a high prevalence of obstetric complications in the group of APA negative lupus patients. The high number of unsuccessful pregnancies in lupus patients may be explained by a number of non-APS-related mechanisms, including complex immunopathological processes, underlying genetic factors, or side effects of previous treatments. Several immune mechanisms play an important role in a normal pregnancy,

but in SLE, these immune mediated processes may change, and the consequential disturbed immune balance can contribute to pregnancy complications. These immunological changes include the loss of immune tolerance to the fetus, decreased absolute numbers of lymphocyte subpopulations, reduced numbers of B and NK cells, dysregulation of neutrophils and B cells, disrupted equilibrium of Th17 and Treg cells, and dysregulation of the TGF- β 1/Treg cell axis [24]. Regarding other factors, the aberrant expression and the potential regulatory function of long noncoding RNAs in the placenta may play roles in the pathomechanism of lupus pregnancies [25]. Furthermore, three predictive gene biomarkers of adverse pregnancy outcomes were identified in pregnant women with SLE (SEZ6, NRAD1, and LPAR4) [26]. Based on these studies, the causes of pregnancy complications in lupus are very diverse and not fully known yet; therefore, further research is needed.

In the present study, we did not find any significant difference in the non-APS-related symptoms and other organ manifestations of SLE between the three groups, contrary to the RELESSER-T register's data. Ilgen et al. also found that symptoms specific to SLE, such as neurological symptoms, pleuritis, arthritis, nucleolar ANA positivity and endocarditis, were more common in the SLE-APS and SLE-APA positive groups than in the APA negative SLE population. Our own data do not confirm these findings [27].

Most of the patients in the SLE-APS group received anticoagulant therapy permanently, which follows the international protocols; moreover, near one fifth of the patients received both anticoagulants and antiplatelet therapy. Despite these measures, repeated thrombotic manifestations appeared in 16.8% of the patients. According to the data of the PROMISSE study, 44% of LA-positive APS women suffered pregnancy or obstetric complications even while taking the conservative prophylactic treatment [28]. Saraiva et al. examined an APS population and found that 38.4% of the patients included in their study developed recurrent thrombosis, of whom 40% were continuously anticoagulated [29]. The question is whether the use of anticoagulants and antiplatelet agents is sufficient in these cases, or whether other immunosuppressive treatment is also justified. Lifelong use of anticoagulants and antiplatelet agents is currently the recommended treatment for APS; however, several studies are ongoing regarding the use of immunosuppressive drugs in refractory cases. Immunomodulators and immunosuppressants can be considered, e.g., hydroxychloroquine, adalimumab, belimumab, rituximab, certolizumab, eculizumab, but currently, there are mainly only case reports available on their effectiveness [13]. There is increasing evidence that antimalarial drugs have a positive effect on antiphospholipid antibodies and also a beneficial effect on atherosclerotic processes, as well as reducing chronic organ damage [30].

Antiphospholipid antibodies play a key role in the development of APS; nevertheless, the data in the literature differ regarding the occurrence of individual antiphospholipid antibodies. The majority of the patients developing recurrent thrombotic events or severe APS complications, such as CAPS or HELLP (hemolysis, elevated liver enzymes and low platelets) syndrome showed double or triple antiphospholipid antibody positivity, indicating that multiple antibody positivity increases not only the thrombosis risk, but also the risk of recurrent thrombosis. This observation is consistent with the data of other studies, which reported that multiple positivity results in a higher risk of thrombosis, primarily deep vein thrombosis and pulmonary embolism [7,22].

Considering the improving diagnostic protocols that lead to earlier diagnoses, the more differentiated novel immunosuppressive therapies and the useful international guidelines, the clinical course of SLE and APS has potentially changed substantially in the past two decades. In our study, we focused on the assessment of these changes in the disease course of lupus, with a special emphasis on secondary APS and APA positivity. Among the thrombotic events, we observed an increase in the prevalence of deep vein thrombosis in the last decades, which could be caused by the fact that more attention is paid to the possibly underlying APS and that the diagnostic procedure of deep vein thrombosis has become more accurate. Acute myocardial infarct did not occur in SLE patients diagnosed in the past 15 years, which could be related to the use of low-dose aspirin as primary prevention and the significant increase in the use of chloroquine, which display beneficial effects on

atherosclerosis [31,32]. We did not observe any changes regarding the further thrombotic or non-APS-criteria symptoms. Based on our results, since 2004, hematological complications such as leukopenia, anemia and thrombocytopenia increased significantly in the APA positive and APA negative patient groups, but not in the APS group; therefore, these are thought to be manifestations of lupus rather than the consequences of APS. Regarding our total SLE population, the prevalence of both central nervous system involvement and chronic organ damage have significantly decreased in the past decades, although the highest rates of central nervous system involvement and organ damage developed in the APS group. New thrombotic events occurred in the APS group in spite of the use of anticoagulants and thrombocyte aggregation inhibitors. Nineteen (16.8%) of our SLE-APS patients developed new thrombotic manifestations. The number of new thrombotic events among patients diagnosed before 2004 is twice as high as the number of cases developed in patients diagnosed after 2004. This suggests that the course of SLE-APS did indeed improve, despite the fact that the mortality rate was significantly higher in this patient group. The causes of death were consistent with the data of other centers where cardiovascular morbidities, infections and tumors were the most common causes [10,33].

5. Conclusions

Close monitoring of SLE patients for thrombotic events and administration of immunomodulant or immunosuppressive treatment alongside anticoagulation treatment of the SLE-APS patients should be of high priority, since the co-occurrence of APS with SLE is a risk factor in the formation of new thrombotic events, in spite of the fine-tuned use of anticoagulants and thrombocyte aggregation inhibitors. Based on our observations, in the last two decades, the prevalence of neurological manifestations and acute myocardial infarction decreased significantly. Moreover, the degree of chronic organ damage became more favorable in all three patient groups; however, the number of patients developing chronic organ damage remained high in the APS group. Overall, the course of SLE and APS has become more favorable, although a prospective, multi-center study is needed to confirm our finding.

Author Contributions: Conceptualization, T.T.; Data curation, N.N. and Á.D.; Investigation, N.N., G.P. and T.T.; Supervision, T.T.; Writing—Original draft, N.N. and E.G.-K.; Writing—Review and editing, G.P. and T.T. All authors have read and agreed to the published version of the manuscript.

Funding: This research was supported by the National Research, Development and Innovation Office (NKFIH), grant number: K 124177 (Hungary).

Institutional Review Board Statement: The study was conducted in accordance with the Declaration of Helsinki, and approved by the Ethics Committee of our university (protocol number: 4879-2017) and the Policy Administration Services of Public Health of the Government Office (protocol number: 1660-4/2018).

Informed Consent Statement: Informed consent was obtained from all subjects involved in the study to publish this paper.

Data Availability Statement: We cannot provide public access to individual data due to participant privacy stipulations in accordance with ethical guidelines. Upon reasonable request, qualifying researchers may apply to access an aggregated dataset by contacting the corresponding author.

Conflicts of Interest: The authors declare no conflict of interest.

References

1. Levy, R.A.; Gómez-Puerta, J.A.; Cervera, R. History, Classification, and Subsets of the Antiphospholipid Syndrome. In *Antiphospholipid Syndrome in Systemic Autoimmune Diseases*, 2nd ed.; Cervera, R., Espinosa, G., Khamashta, M., Eds.; Elsevier: Amsterdam, Netherlands, 2017; pp. 1–16. [\[CrossRef\]](#)
2. Arreola-Díaz, R.; Majluf-Cruz, A.; Sanchez-Torres, L.E.; Hernandez-Juarez, J. The Pathophysiology of The Antiphospholipid Syndrome: A Perspective from The Blood Coagulation System. *Clin. Appl. Thromb. Hemost.* **2022**, *28*, 10760296221088576. [\[CrossRef\]](#) [\[PubMed\]](#)
3. Alijotas-Reig, J.; Esteve-Valverde, E.; Anunciación-Llunell, A.; Marques-Soares, J.; Pardos-Gea, J.; Miró-Mur, F. Pathogenesis, Diagnosis and Management of Obstetric Antiphospholipid Syndrome: A Comprehensive Review. *J. Clin. Med.* **2022**, *11*, 675. [\[CrossRef\]](#)
4. Tarr, T.; Papp, G.; Nagy, N.; Cserep, E.; Zeher, M. Chronic high-dose glucocorticoid therapy triggers the development of chronic organ damage and worsens disease outcome in systemic lupus erythematosus. *Clin. Rheumatol.* **2017**, *36*, 327–333. [\[CrossRef\]](#) [\[PubMed\]](#)
5. Szabó, K.; Jámbor, I.; Pázmándi, K.; Nagy, N.; Papp, G.; Tarr, T. Altered circulating follicular T helper cell subsets and follicular T regulatory cells are indicators of a derailed B cell response in lupus, which could be modified by targeting IL-21R. *Int. J. Mol. Sci.* **2022**, *23*, 12209. [\[CrossRef\]](#)
6. Cervera, R.; Serrano, R.; Pons-Estel, G.J.; Cervera, R.; Serrano, R.; Pons-Estel, G.J.; Ceberio-Hualde, L.; Shoenfeld, Y.; de Ramón, E.; Buonaiuto, V.; Jacobsen, S.; Zeher, M.; Tarr, T.; et al. Morbidity and mortality in the antiphospholipid syndrome during a 10-year period: A multicentre prospective study of 1000 patients. *Ann. Rheum. Dis.* **2015**, *74*, 1011–1018. [\[CrossRef\]](#)
7. Riancho-Zarrabeitia, L.; Martínez-Taboada, V.; Rúa-Figueroa, I.; Alonso, F.; Galindo-Izquierdo, M.; Ovalles, J.; Olivé-Marqués, A.; Fernández-Nebro, A.; Calvo-Alén, J.; Menor-Almagro, R.; et al. Antiphospholipid syndrome (APS) in patients with systemic lupus erythematosus (SLE) implies a more severe disease with more damage accrual and higher mortality. *Lupus* **2020**, *29*, 1556–1565. [\[CrossRef\]](#) [\[PubMed\]](#)
8. Tarr, T.; Lakos, G.; Bhattoa, H.P.; Szegedi, G.; Shoenfeld, Y.; Kiss, E. Primary antiphospholipid syndrome as the forerunner of systemic lupus erythematosus. *Lupus* **2007**, *16*, 324–328. [\[CrossRef\]](#)
9. Tincani, A.; Andreoli, L.; Chighizola, C.; Meroni, P.L. The interplay between the antiphospholipid syndrome and systemic lupus erythematosus. *Autoimmunity* **2009**, *42*, 257–259. [\[CrossRef\]](#) [\[PubMed\]](#)
10. Ruiz-Irastorza, G.; Egurbide, M.V.; Ugalde, J.; Aguirre, C. High Impact of Antiphospholipid Syndrome on Irreversible Organ Damage and Survival of Patients with Systemic Lupus Erythematosus. *Arch. Intern. Med.* **2004**, *164*, 77–82. [\[CrossRef\]](#)
11. Ünlü, O.; Zuily, S.; Erkan, D. The clinical significance of antiphospholipid antibodies in systemic lupus erythematosus. *Eur. J. Rheumatol.* **2016**, *3*, 75–84. [\[CrossRef\]](#)
12. Tumian, N.R.; Hunt, B.J. Clinical management of thrombotic antiphospholipid syndrome. *J. Clin. Med.* **2022**, *11*, 735. [\[CrossRef\]](#) [\[PubMed\]](#)
13. Mormile, I.; Granata, F.; Punziano, A.; de Paulis, A.; Rossi, F.W. Immunosuppressive treatment in antiphospholipid syndrome: Is it worth it? *Biomedicines* **2021**, *9*, 132. [\[CrossRef\]](#)
14. Tarr, T.; Lakos, G.; Bhattoa, H.P.; Soltesz, P.; Shoenfeld, Y.; Szegedi, G.; Kiss, E. Clinical thrombotic manifestations in SLE patients with and without antiphospholipid antibodies: A 5-year follow-up. *Clin. Rev. Allergy Immunol.* **2007**, *32*, 131–137. [\[CrossRef\]](#)
15. Hochberg, M.C. Updating the American College of Rheumatology revised criteria for the classification of systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheumatol.* **1997**, *40*, 1725. [\[CrossRef\]](#)
16. Petri, M.; Orbai, A.M.; Alarcón, G.S.; Gordon, C.; Merrill, J.T.; Fortin, P.R.; Bruce, I.N.; Isenberg, D.; Wallace, D.J.; Nived, O.; et al. Derivation and validation of the systemic lupus international collaborating clinics classification criteria for systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheumatol.* **2012**, *64*, 2677–2686. [\[CrossRef\]](#) [\[PubMed\]](#)
17. Aringer, M.; Costenbader, K.; Daikh, D.; Brinks, R.; Mosca, M.; Ramsey-Goldman, R.; Smolen, J.S.; Wofsy, D.; Boumpas, D.T.; Kamen, D.L.; et al. 2019 European League Against Rheumatism/American College of Rheumatology Classification Criteria for Systemic Lupus Erythematosus. *Arthritis Rheumatol.* **2019**, *71*, 1400–1412. [\[CrossRef\]](#) [\[PubMed\]](#)
18. Wilson, W.A.; Gharavi, A.E.; Koike, T.; Lockshin, M.D.; Branch, D.W.; Piette, J.C.; Brey, R.; Derksen, R.; Harris, E.N.; Hughes, G.R.; et al. International consensus statement on preliminary classification criteria for definite antiphospholipid syndrome: Report of an international workshop. *Arthritis Rheumatol.* **1999**, *42*, 1309–1311. [\[CrossRef\]](#)
19. Miyakis, S.; Lockshin, M.D.; Atsumi, T.; Branch, D.W.; Brey, R.L.; Cervera, R.; Derksen, R.H.; De Groot, P.G.; Koike, T.; Meroni, P.L.; et al. International consensus statement on an update of the classification criteria for definite antiphospholipid syndrome (APS). *J. Thromb. Haemost.* **2006**, *4*, 295–306. [\[CrossRef\]](#) [\[PubMed\]](#)
20. Gladman, D.D.; Goldsmith, C.H.; Urowitz, M.B.; Bacon, P.; Fortin, P.; Ginzler, E.; Gordon, C.; Hanly, J.G.; Isenberg, D.A.; Petri, M.; et al. The Systemic Lupus International Collaborating Clinics/American College of Rheumatology (SLICC/ACR) Damage Index for Systemic Lupus Erythematosus International Comparison. *J. Rheumatol.* **2000**, *27*, 373–376.
21. Franco, J.S.; Molano-González, N.; Rodríguez-Jiménez, M.; Acosta-Ampudia, Y.; Mantilla, R.D.; Amaya-Amaya, J.; Rojas-Villarraga, A.; Anaya, J.M. The coexistence of antiphospholipid syndrome and systemic lupus erythematosus in Colombians. *PLoS ONE* **2014**, *9*, e110242. [\[CrossRef\]](#) [\[PubMed\]](#)
22. Riancho-Zarrabeitia, L.; Martínez-Taboada, V.M.; Rúa-Figueroa, I.; Alonso, F.; Galindo-Izquierdo, M.; Ovalles, J.; Olivé-Marqués, A.; Mena Vázquez, N.; Calvo-Alén, J.; Menor Almagro, R.; et al. Do all antiphospholipid antibodies confer the same risk for major organ involvement in systemic lupus erythematosus patients? *Clin. Exp. Rheumatol.* **2021**, *39*, 555–563. [\[CrossRef\]](#) [\[PubMed\]](#)
23. Taraborelli, M.; Lazzaroni, M.G.; Martinazzi, N.; Fredi, M.; Cavazzana, I.; Franceschini, F.; Tincani, A. The role of clinically significant antiphospholipid antibodies in systemic lupus erythematosus. *Reumatismo* **2016**, *68*, 137–143. [\[CrossRef\]](#)

24. Li, H.T.; Zhang, S.X.; Zhang, J.Q.; Cheng, T.; Liu, Y.; Liu, H.Q.; Hao, M.; Chen, J.W. A decreased number of circulating regulatory T cells is associated with adverse pregnancy outcomes in patients with systemic lupus erythematosus. *Immun. Inflamm. Dis.* **2022**, *10*, e731. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
25. Li, H.H.; Sai, L.T.; Liu, Y.; Freel, C.I.; Wang, K.; Zhou, C.; Zheng, J.; Shu, Q.; Zhao, Y.J. Systemic lupus erythematosus dysregulates the expression of long noncoding RNAs in placentas. *Arthritis Res. Ther.* **2022**, *24*, 142. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
26. Deng, Y.; Zhou, Y.; Shi, J.; Yang, J.; Huang, H.; Zhang, M.; Wang, S.; Ma, Q.; Liu, Y.; Li, B.; et al. Potential genetic biomarkers predict adverse pregnancy outcome during early and mid-pregnancy in women with systemic lupus erythematosus. *Front. Endocrinol.* **2022**, *13*, 957010. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
27. İlgen, U.; Yayla, M.E.; Ateş, A.; Okatan, İ.E.; Yurteri, E.U.; Torgutalp, M.; Keleşoğlu, A.B.D.; Turgay, T.M.; Kınıklı, G. Antiphospholipid antibodies and non-thrombotic manifestations of systemic lupus erythematosus. *Lupus* **2018**, *27*, 665–669. [[CrossRef](#)]
28. Yelnik, C.M.; Laskin, C.A.; Porter, T.F.; Branch, D.W.; Buyon, J.P.; Guerra, M.M.; Lockshin, M.D.; Petri, M.; Merrill, J.T.; Sammaritano, L.R.; et al. Lupus anticoagulant is the main predictor of adverse pregnancy outcomes in aPL-positive patients: Validation of PROMISSE study results. *Lupus Sci. Med.* **2016**, *3*, e000131. [[CrossRef](#)]
29. Saraiva Sda, S.; Custódio, I.F.; Mazetto Bde, M.; Collela, M.P.; de Paula, E.V.; Appenzeller, S.; Annichino-Bizzachi, J.; Orsi, F.A. Recurrent thrombosis in antiphospholipid syndrome may be associated with cardiovascular risk factors and inflammatory response. *Thromb. Res.* **2015**, *136*, 1174–1178. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
30. Floris, A.; Piga, M.; Mangoni, A.A.; Bortoluzzi, A.; Erre, G.L.; Cauli, A. Protective Effects of Hydroxychloroquine Against Accelerated Atherosclerosis in Systemic Lupus Erythematosus. *Mediat. Inflamm.* **2018**, *2018*, 3424136. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
31. Maksimowicz-McKinnon, K.; Magder, L.S.; Petri, M. Predictors of carotid atherosclerosis in systemic lupus erythematosus. *J. Rheumatol.* **2006**, *33*, 2458–2463. [[PubMed](#)]
32. Quintana, R.; Pons-Estel, G.J.; Serrano, R.; Pons-Estel, B.A.; Bruce, I.N. Accelerated atherosclerosis and cardiovascular disease in systemic lupus erythematosus. *Rev. Colomb. Rheumatol.* **2021**, *28*, 21–30. [[CrossRef](#)]
33. Bultink, I.E.M.; de Vries, F.; van Vollenhoven, R.F.; Lalmohamed, A. Mortality, causes of death and influence of medication use in patients with systemic lupus erythematosus vs matched controls. *Rheumatology* **2021**, *60*, 207–216. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]

Disclaimer/Publisher’s Note: The statements, opinions and data contained in all publications are solely those of the individual author(s) and contributor(s) and not of MDPI and/or the editor(s). MDPI and/or the editor(s) disclaim responsibility for any injury to people or property resulting from any ideas, methods, instructions or products referred to in the content.



Article

Antiphospholipid Antibodies Are Major Risk Factors for Non-Thrombotic Cardiac Complications in Systemic Lupus Erythematosus

Nikolett Nagy¹, Bernadett Bói², Gábor Papp¹ , Edit Fiák³, Eszter Gáspár-Kiss¹, Bianka Perge¹, Nikolett Farmasi¹ and Tünde Tarr^{1,*}

- ¹ Division of Clinical Immunology, Institute of Internal Medicine, Faculty of Medicine, University of Debrecen, H-4032 Debrecen, Hungary; nagy.nikolett@med.unideb.hu (N.N.); papp.gabor@med.unideb.hu (G.P.); gaspar.kiss.eszter@med.unideb.hu (E.G.-K.); pergebianka@med.unideb.hu (B.P.); farmasi.nikolett@med.unideb.hu (N.F.)
- ² Department of Public Health and Epidemiology, Faculty of Medicine, University of Debrecen, H-4028 Debrecen, Hungary; boi.bernadett97@gmail.com
- ³ Department of Cardiology, Faculty of Medicine, University of Debrecen, H-4032 Debrecen, Hungary; dr.fiak.edit@med.unideb.hu
- * Correspondence: tarr.tunde@med.unideb.hu

Abstract: In systemic lupus erythematosus (SLE), cardiovascular complications are among the leading causes of death. Cardiovascular risk in SLE is even higher in the presence of antiphospholipid antibodies or secondary antiphospholipid syndrome (APS). The aim of this retrospective, single-center study was to investigate the occurrence of antiphospholipid antibodies and non-thrombotic cardiac manifestations in 369 SLE patients. We also assessed the clinical and laboratory characteristics of the patients to reveal the risk factors for cardiac manifestations. Patients were divided into two groups based on the presence of antiphospholipid antibodies (APA); 258 (69.9%) patients were APA positive, and 111 (30.1%) patients were APA negative. Mitral and tricuspid insufficiency, aortic stenosis and pulmonary arterial hypertension were more common in APA-positive patients. Anticardiolipin IgG showed the strongest correlation with any non-thrombotic cardiac manifestations. Based on our results, the adjusted global antiphospholipid syndrome score (aGAPSS) above 8.5 is predictive of valvulopathies and ischemic heart disease, while aGAPSS above 9.5 is predictive of cardiomyopathies. The presence of antiphospholipid antibodies may affect the development of cardiac manifestations in SLE. Periodic cardiological and echocardiographic screening of patients without cardiac complaints, as well as regular monitoring of antiphospholipid antibodies, have great importance during the treatment of SLE patients.

Keywords: systemic lupus erythematosus; antiphospholipid antibodies; non-thrombotic cardiac manifestations; aGAPSS



Citation: Nagy, N.; Bói, B.; Papp, G.; Fiák, E.; Gáspár-Kiss, E.; Perge, B.; Farmasi, N.; Tarr, T. Antiphospholipid Antibodies Are Major Risk Factors for Non-Thrombotic Cardiac Complications in Systemic Lupus Erythematosus. *Biomedicines* **2024**, *12*, 530. <https://doi.org/10.3390/biomedicines12030530>

Academic Editors: Anna Bazsó and Emese Virág Kiss

Received: 5 January 2024

Revised: 19 February 2024

Accepted: 22 February 2024

Published: 27 February 2024



Copyright: © 2024 by the authors. Licensee MDPI, Basel, Switzerland. This article is an open access article distributed under the terms and conditions of the Creative Commons Attribution (CC BY) license (<https://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>).

1. Introduction

Systemic lupus erythematosus (SLE) is a systemic autoimmune disease affecting several organs, including the cardiovascular system. Among the classification criteria of SLE is also pericarditis, which can occur in up to 11–54% of patients [1]. Myocarditis and endocarditis develop less frequently. Libman–Sacks endocarditis is a special form of nonbacterial thrombotic endocarditis that primarily damages the valves of the left side chamber (mitral followed by aortic), but other valves can be also affected. In addition to these, other valve defects, arrhythmias, cardiomyopathies, heart failure, pulmonary arterial hypertension and acute coronary syndrome arising from accelerated atherosclerosis may also occur in SLE [2,3]. These disorders are of exceptional significance because cardiovascular complications are one of the leading causes of death in SLE [4].

SLE often occurs in association with other autoimmune diseases, most frequently with antiphospholipid syndrome (APS). APS is characterized by recurrent arterial and/or venous thrombotic events and a defined group of obstetric complications [5,6]. Antiphospholipid antibodies (APAs), which can be detected in up to 40% of lupus patients, or can be even higher based on their own results, play a crucial role in the development of these disorders [7]. Several antiphospholipid antibodies are known, of which the three most common are the anti-beta2 glycoprotein I antibodies (a β 2GPI), the anticardiolipin antibodies (aCL) and the lupus anticoagulant (LA). Based on the research so far, it seems that among the antiphospholipid antibodies, the lupus anticoagulant has the most decisive role in the development of both thrombotic and obstetric complications [5]. However, the greatest risk of thrombosis is the triple antiphospholipid antibody positivity [8,9]. It is known that antiphospholipid antibodies affect the development of cardiac manifestations, but the exact pathomechanism is still not fully understood [10]. It is also known that antiphospholipid antibodies contribute not only to the development of thrombotic events, but also to accelerated atherosclerosis [11]. APS may cause cardiac thrombotic events such as myocardial infarction, but in rare cases, intracardial thrombus formation can also occur. Non-thrombotic clinical manifestations can also develop such as valvulopathies, dilated cardiomyopathy or pulmonary arterial hypertension [11,12]. The association of SLE with APS or antiphospholipid antibody positivity may increase the risk of cardiac manifestations. Several clinical symptoms may develop in both diseases during the disease course. Some of the cardiac manifestations cause clinical symptoms only late; therefore, SLE patients should be screened for cardiac damage even in asymptomatic cases [13].

Patients with definitive APS receive anticoagulant therapy; however, the literature data on the primary prevention of antiphospholipid antibody positives without thrombotic symptoms are divided, as well as on when immunosuppressive treatment is necessary [14–17]. It is also not yet fully understood which APS patients we can expect to develop recurrent thrombotic events. The Global Antiphospholipid Syndrome Score (GAPSS) is used to estimate the risk of recurrent thrombosis, which takes into account the traditional risk factors such as hypertension and hyperlipidemia, as well as the presence of antiphospholipid antibodies (LA, aCL IgG and/or IgM, a β 2GPI IgG and/or IgM and anti-phosphatidylserine/prothrombin complex IgG or IgM). In the case of GAPSS above 10, the risk of developing a thrombotic event is high, but there is no data on whether it is predictive of the development of non-thrombotic APS manifestations [18].

The objective of our study was to assess the occurrence of antiphospholipid antibodies, the manifestations of SLE and APS, and, furthermore, the thrombotic and non-thrombotic cardiac morbidities in a large number of our SLE patients.

2. Materials and Methods

2.1. Study Population

The Division of Clinical Immunology, Institute of Internal Medicine, Faculty of Medicine, University of Debrecen is one of the largest tertiary referral centers in Hungary for systemic autoimmune diseases. In our retrospective study, we assessed the data of 369 Hungarian patients with SLE, who were diagnosed between 1 January 1977 and 31 December 2018 and followed up regularly at our center, in which at least one transthoracic echocardiography was performed. All patients enrolled in the study have met the 2019 SLE EULAR/ACR Classification Criteria [19]. Patients diagnosed with secondary APS fulfilled both the 2006 Sydney Classification Criteria and the revised ACR/EULAR APS classification criteria, as well [6,20]. This study was approved by the Ethics Committee of our University (protocol number: 4879-2017) and was performed in agreement with the ethical standards of the Declaration of Helsinki.

2.2. Clinical and Laboratory Evaluation

All patients were routinely followed up with throughout the studied period, and their medical records contained detailed information on medical history, treatments as well as

clinical symptoms, physical conditions and laboratory and other findings of each visit. The following demographic and clinical data were analyzed: age, sex, age at diagnosis, disease duration, organ manifestations of SLE and APS, thrombotic and non-thrombotic cardiac events, hypertension, hyperlipidemia and immunoserological abnormalities during the disease course. Transthoracic echocardiography (TTE) was performed in all patients using a standardized protocol that included M-mode, 2-dimensional (2-D) and Doppler recordings. Valvular lesions were classified by valvular thickness and/or dysfunction (without the presence of vegetations) and pseudo-infective endocarditis. Valvular vegetation was defined as an abnormal localized echodensity with well-defined borders that was either part of or adjacent to valve leaflets, the subvalvular apparatus, or the great vessels. TTE was also used for the assessment of left and right heart function, the presence of segmental disorders in left ventricle kinetics due to coronary artery disease presence, and for the estimation of pressures in the pulmonary vasculature. Cardiomyopathy is defined as the presence of a progressive disorder that impairs the structure and/or function of the muscles in the ventricles of the heart. Data on the history of previous myocardial infarction, episodes of acute heart failure and unstable angina were also collected from patients' medical records. Hypertension was defined as systolic/diastolic blood pressure $\geq 140/90$ mmHg; hyperlipidemia referred to altered levels of blood lipids (triglyceride level ≥ 1.7 mmol/L, total cholesterol level ≥ 5.2 mmol/L, LDL cholesterol > 3.4 mmol/L and/or HDL cholesterol < 1.0 mmol/L). The assessment of chronic organ damage was performed using the SLICC/ACR Damage Index (SDI) to identify chronic organ damage in lupus patients. As we do not routinely check for anti-prothrombin and anti-phosphatidyl-serine antibodies, we used the adjusted aGAPSS score during our studies. Diagnostic laboratory tests, including hemostasis tests for lupus anticoagulant, detection of IgG and IgM type aCL antibodies (positive if $>20U/mL$), and IgG and IgM type a β 2GPI antibodies (positive if $>20U/mL$), detection of autoantibodies (adsDNA, aSm, aSS-A, aSS-B, ENA, ANA, aRNP), as well as other routine laboratory testing (blood count, ions, liver and kidney function, lipid panel, etc.) were performed in the Department of Laboratory Medicine, Faculty of Medicine, University of Debrecen. The clinical and laboratory data of patients were extracted from medical documentation and records (e-Medsolution and UDMed system) for statistical analyses.

2.3. Statistical Analysis

The statistical analysis was performed by using SPSS Statistics for Windows, Version 28.0 (IBM Corporation, Armonk, NY, USA) and GraphPad Prism version 9.5 for Windows (GraphPad Software, San Diego, CA, USA). Kolmogorov–Smirnov and Shapiro–Wilk normality tests were used to determine the distribution of data. In cases of normal distribution, we determined mean \pm standard deviation (SD) values and used a two-sample *t*-test for statistical evaluation of the experimental data. In cases of non-normal distribution, median values and interquartile ranges were calculated, and the Mann–Whitney *U* test was used. The chi-squared test and Fisher's exact test were used to discriminate between patient groups. Univariate and multivariate logistic regression analyses were used to determine the association between APA positivity and cardiac manifestations. The rank biserial correlation was used to assess the relationship between a dichotomous categorical variable and an ordinal variable. We determined the optimal cut-off value for aGAPSS with ROC curve analysis. We used two-sided statistical tests, where the *p* value represented a significance rate of <0.05 .

3. Results

3.1. Main Analyses

The population of our retrospective study consisted of 369 Hungarian patients with SLE (336 women and 33 men; sex ratio = 10.2 to 1). Their age at the time of SLE diagnosis was 32.3 ± 11.6 years and they were followed up with regularly at our Autoimmune Center for 17.3 ± 10.1 years.

Patients were divided into two groups based on APA positivity. Of the 369 patients included in our study, 258 patients (69.9%) were in the APA-positive group, while 111 patients (30.1%) were in the APA-negative group. All patients were white adults and the demographic characteristics of the patients' groups did not differ significantly (Table 1).

Table 1. Demographic characteristics of SLE patients in APA– and APA+ groups.

	SLE Cohort (n = 369)	APA– (n = 111)	APA+ (n = 258)	p-Value
Sex (women, %)	336 (91.1)	100 (90.1)	236 (91.5)	0.669
Age, years	49.7 ± 13.4	48.8 ± 14.3	50.1 ± 13.1	0.401
Age onset SLE, years	32.3 ± 11.6	32.4 ± 11.9	32.3 ± 11.5	0.998
Duration of SLE, years	17.3 ± 10.1	16.4 ± 11.8	17.1 ± 9.2	0.310

Values are presented as number (%), and mean ± SD, p-values were calculated by Pearson's chi-squared test and Student's *t*-test for two samples. Abbreviations: *n*, number of patients; APA–, antiphospholipid antibody and antiphospholipid syndrome negative; APA+, antiphospholipid antibody or antiphospholipid syndrome positive.

3.2. Antiphospholipid Antibodies and Other Laboratory Parameters in APA+ and APA– Patients

Figure 1 demonstrates the prevalence of antiphospholipid antibodies and their association with each other. The aβ2GPI + aCL positivity occurred most frequently (50.0%), followed by aβ2GPI + aCL + LA positivity (23.3%). Isolated aCL positivity was found in 15.5%, isolated aβ2GPI in 4.7% and isolated LA positivity in 2.7% of the cases. The aβ2GPI + LA and aCL + LA combinations were detected in 1.9% of the cases. In total, 29.8% of all patients were diagnosed with APS.

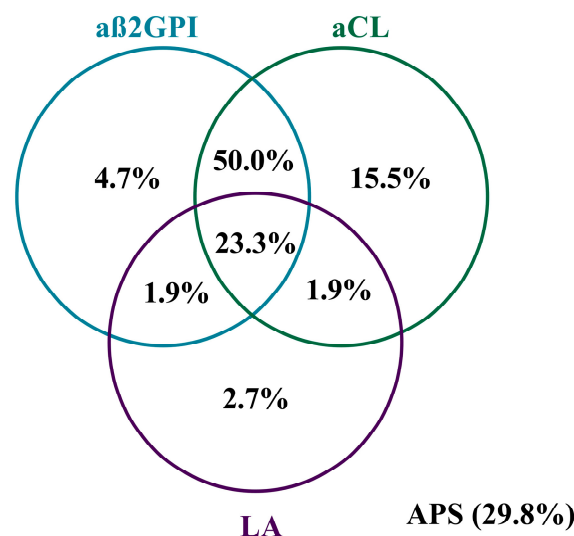


Figure 1. Frequency of antibody positivity in the APA+ group. The Venn diagram shows the frequency of single, double and triple antibody positivity for aβ2GPI, aCL and LA in 258 patients. The frequency of APS is also shown. Abbreviations: APS, antiphospholipid syndrome; LA, lupus anticoagulant; aCL, anticardiolipin antibody; aβ2GPI, anti-β2-glycoprotein-1 antibody.

Several other laboratory abnormalities were found to be more frequent in the APA+ group compared to the APA– group. We observed significant difference in the following parameters: thrombocytopenia (43.0% vs. 30.6%), anemia (82.2% vs. 64.9%), anti-dsDNA (95.7% vs. 82.0%), anti-Sm (41.1% vs. 22.5%), anti-RNP (36.0% vs. 20.7%), anti-SS-A (70.2% vs. 59.5%), ANCA (14.0% vs. 1.8%) and cryoglobulinemia (5.4% vs. 0.9%), as shown in Table 2.

Table 2. Positive laboratory findings in APA– and APA+ groups.

	SLE Cohort (n = 369)	APA– (n = 111)	APA+ (n = 258)	p-Value
Thrombocytopenia	145 (39.3)	34 (30.6)	111 (43.0)	0.025
Leukopaenia	269 (72.9)	78 (70.3)	191 (74.0)	0.456
Anaemia	284 (77.0)	72 (64.9)	212 (82.2)	<0.001
Anti-dsDNA	338 (91.6)	91 (82.0)	247 (95.7)	<0.001
Anti-Sm	131 (35.5)	25 (22.5)	106 (41.1)	0.001
Anti-RNP	116 (31.4)	23 (20.7)	93 (36.0)	0.004
Anti-SS-A (Ro)	247 (66.9)	66 (59.5)	181 (70.2)	0.045
Anti-SS-B (La)	168 (45.5)	46 (41.4)	122 (47.3)	0.301
ANCA	38 (10.3)	2 (1.8)	36 (14.0)	<0.001
Cryoglobulin	15 (4.1)	1 (0.9)	14 (5.4)	0.046
Coombs test positivity	41 (11.1)	10 (9.0)	31 (12.0)	0.399

Values are presented as number (%), p-values were calculated by Pearson's chi-squared test or Fisher's exact test. Bold indicates statistically significant ($p < 0.05$) result. Abbreviations: n, number of patients; APA–, antiphospholipid antibody and antiphospholipid syndrome negative; APA+, antiphospholipid antibody or antiphospholipid syndrome positive; anti-dsDNA, anti-double-stranded DNA; anti-Sm, anti-Smith antibody; anti-RNP, anti-RNP, anti-ribonucleoprotein antibody; anti-SS-A, anti-Sjögren's-syndrome-related antigen A autoantibody; anti-SS-B, anti-Sjögren's-syndrome-related antigen B autoantibody; ANCA, antineutrophil cytoplasmic antibody.

3.3. Clinical Manifestations and Steroid Treatment in APA+ and APA– Patients

Regarding the organ manifestation and laboratory abnormalities of SLE, the occurrence of alopecia (27.9% vs. 14.4%), central nervous system symptoms (28.3% vs. 12.6%), peripheral nervous system symptoms (12.4% vs. 5.4%) and psychiatric disorders (23.3% vs. 12.6%) were significantly more common in the APA-positive group. However, the prevalence of subacute cutaneous lupus (SCLE) was significantly lower in the APA-positive group compared to the APA-negative group (7.0% vs. 20.7%). Furthermore, the SLICC/ACR SDI value [1 (0–2) point vs. 1 (0–1) point] and also the median cumulative steroid dose [197,10 (8760–35,030) mg/kg vs. 11,680 (4380–27,740) mg/kg] were significantly higher in the APA+ group compared to the APA– group (Table 3).

Table 3. Clinical manifestations of SLE in APA– and APA+ groups.

	SLE Cohort (n = 369)	APA– (n = 111)	APA+ (n = 258)	p-Value
Acute skin lesions	151 (40.9)	41 (36.9)	110 (42.6)	0.307
DLE	52 (14.1)	17 (15.3)	35 (13.6)	0.658
SCLE	41 (11.1)	23 (20.7)	18 (7.0)	<0.001
Alopecia	88 (23.8)	16 (14.4)	72 (27.9)	0.005
Photosensitivity	101 (27.4)	31 (27.9)	70 (27.1)	0.875
Mucous ulcer	35 (9.5)	15 (13.5)	20 (7.8)	0.083
Pleuritis	94 (25.5)	27 (24.3)	67 (26.0)	0.739
Pericarditis	61 (16.5)	19 (17.1)	42 (16.3)	0.842
CNS manifestations	87 (23.6)	14 (12.6)	73 (28.3)	0.001
PNS manifestations	38 (10.3)	6 (5.4)	32 (12.4)	0.043
Psychiatric manifestations	74 (20.1)	14 (12.6)	60 (23.3)	0.019
LN	114 (30.9)	30 (27.0)	84 (32.6)	0.292
Polyarthritis	314 (85.1)	92 (82.9)	222 (86.0)	0.434
Cumulative dose of steroid, mg/kg	17,520 (7300–32,120)	11,680 (4380–27,740)	19,710 (8760–35,030)	0.003
SDI, points	1 (0-1)	1 (0-1)	1 (0-2)	0.001

Values are presented as number (%) and median with IQR, p-values were calculated by Pearson's chi-squared and Mann-Whitney U test. Bold indicates statistically significant ($p < 0.05$) result. Abbreviations: n, number of patients; APA–, antiphospholipid antibody and antiphospholipid syndrome negative; APA+, antiphospholipid antibody or antiphospholipid syndrome positive. DLE, discoid lupus erythematosus; SCLE, subacute cutaneous lupus; CNS, central nervous system; PNS, peripheral nervous system; LN, lupus nephritis; SDI, SLICC/ACR Damage Index.

3.4. Cardiac Manifestations in APA+ and APA− Patients

We detected non-thrombotic cardiac manifestations in 171 (43.6%) patients among all the examined patients. Valvulopathies were the most common cardiac abnormality. In the group of all patients, mitral insufficiency (MI) was diagnosed in 29.5% of patients, while tricuspid insufficiency (TI) was found in 26.8% of patients. The prevalence of ischemic heart disease (IHD) was 7.9%, aortic insufficiency (AI) was 6.2% and cardiomyopathy was 5.4%. The proportion of patients who had an acute myocardial infarction (AMI) was 3.5%.

All cardiac manifestations were more common in the APA+ group compared to the APA− group, but a significant difference was only in the case of tricuspid (31.4% vs. 18.0%) and mitral insufficiency (33.7% vs. 21.6%). Pulmonary hypertension and Libman–Sacks endocarditis occurred only in the APA+ group (Table 4). We performed univariate and multivariate logistic regression analyses to determine the association between APA positivity and cardiac manifestations using variables with $p < 0.05$ in the chi-squared test. Univariate analysis revealed that APA positivity was significantly associated with MI (odds ratio (OR) = 1.84, 95% confidence interval (CI) 1.10–3.10, $p = 0.021$) and TI (OR = 2.08, 95% CI 1.20–3.61, $p = 0.009$) risk. The results were not changed after adjustment for gender, age at SLE diagnosis, duration of SLE, hyperlipidemia and hypertonia (MI OR = 2.17, 95% CI 1.24–3.80, $p = 0.007$; TI OR = 2.46, 95% CI 1.37–4.41, $p = 0.003$).

Table 4. Cardiac manifestations in the APA− and APA+ groups.

	SLE Cohort (<i>n</i> = 369)	APA− (<i>n</i> = 111)	APA+ (<i>n</i> = 258)	<i>p</i> -Value
Ischemic heart disease	29 (7.9)	8 (7.2)	21 (8.1)	0.760
Valvulopathy	153 (41.5)	38 (34.2)	115 (44.6)	0.064
Aortic insufficiency	24 (6.5)	6 (5.4)	18 (7.0)	0.575
Aortic stenosis	4 (1.1)	0	4 (1.6)	0.320
Pulmonary insufficiency	3 (0.8)	0	3 (1.2)	0.557
Mitral insufficiency	111 (30.1)	24 (21.6)	87 (33.7)	0.020
Mitral prolapse	61 (16.5)	15 (13.5)	46 (17.8)	0.306
Tricuspid insufficiency	101 (27.4)	20 (18.0)	81 (31.4)	0.008
Cardiomyopathy	21 (5.7)	5 (4.5)	16 (6.2)	0.519
Pulmonary hypertension	5 (1.4)	0	5 (1.9)	0.328
Libman–Sacks endocarditis	2 (0.5)	0	2 (0.8)	1.000
Hyperlipidemia	118 (32.0)	35 (31.5)	83 (32.2)	0.904
Hypertonia	152 (41.2)	52 (46.8)	100 (38.8)	0.148

Values are presented as number (%), *p*-values were calculated by Pearson's chi-squared test or Fisher's exact test. Bold indicates statistically significant ($p < 0.05$) result. Abbreviations: *n*, number of patients; APA−, antiphospholipid antibody and antiphospholipid syndrome negative; APA+, antiphospholipid antibody or antiphospholipid syndrome positive.

3.5. Differences between Patients with and without Cardiac Manifestations

As a next step, we compared the patients with cardiac manifestations with the ones without cardiac diseases. We found that anti-CL IgG (81.4% vs. 16.3%) and anti-CL IgM (78.3% vs. 14.7%), as well as aβ2GPI IgG (74.4% vs. 17.1%) and aβ2GPI IgM (68.2% vs. 15.5%), were significantly more prevalent in the patients who developed some kind of cardiac manifestation. Double and triple APA positivity did not differ between patient groups.

The prevalence of hypertonia (63.2% vs. 22.2%) and hyperlipidemia (49.7% vs. 16.7%) were significantly higher in patients with cardiac manifestations, and the frequency of stroke was also significantly higher in this group (10.5% vs. 3.5%) (Table 5).

Since valvulopathies were the most common cardiac abnormalities, we also compared patients with and without valvulopathy. In the group of patients with valvulopathies, we observed a higher prevalence of aCL IgG (80.9% vs. 23.1%), aCL IgM (77.4% vs. 21.7%), aβ2GPI IgG (73% vs. 23.8%) and aβ2GPI IgM (66.1% vs. 22.4%) positivity. Additionally, we found a higher prevalence of hypertension (50.3% vs. 27.3%), hyperlipidemia (50.3% vs. 19%), ischemic heart disease (13.1% vs. 4.2%) and cardiomyopathy (9.8% vs. 2.8%) in this patient group (Table 6).

Table 5. Demographic characteristics, autoantibodies, cardiovascular risk factors, manifestations of APS in SLE patients with and without cardiac manifestations.

	SLE Cohort (n = 369)	Without Cardiac Manifestations (n = 198; 53.7%)	With Cardiac Manifestations (n = 171; 43.6%)	p-Value
Demographic				
Gender (female)	336 (91.1)	180 (90.9)	156 (91.2)	0.915
Age at SLE onset (years)	32.3 ± 11.6	31.9 ± 11.7	32.8 ± 11.5	0.444
Duration of SLE (years)	17.3 ± 10.1	16.4 ± 9.5	18.4 ± 10.7	0.068
Autoantibodies				
LA	77 (20.9)	39 (19.7)	38 (22.2)	0.552
aβ2GPI	206 (55.8)	103 (52)	103 (60.2)	0.113
aβ2GPI IgM	108 (41.9)	20 (15.5)	88 (68.2)	<0.001
aβ2GPI IgG	118 (45.7)	22 (17.1)	96 (74.4)	<0.001
aCL	234 (63.4)	119 (60.1)	115 (67.3)	0.155
aCL IgM	120 (46.5)	19 (14.7)	101 (78.3)	<0.001
aCL IgG	126 (48.8)	21 (16.3)	105 (81.4)	<0.001
Single antibody positivity				
LA	7 (1.9)	3 (1.5)	4 (2.3)	0.709
aβ2GPI	12 (3.3)	5 (2.5)	7 (4.1)	0.397
aCL	40 (10.8)	20 (10.1)	20 (11.7)	0.623
Double antibody positivity				
LA + aβ2GPI	5 (1.4)	2 (1.0)	3 (1.8)	0.666
LA + aCL	5 (1.4)	3 (1.5)	2 (1.2)	1.000
aβ2GPI + aCL	129 (35.0)	65 (32.8)	64 (37.4)	0.356
Triple antibody positivity				
	60 (16.3)	31 (15.7)	29 (17)	0.735
Cardiovascular risk factors				
Hyperlipidemia	118 (32.0)	33 (16.7)	85 (49.7)	<0.001
Hypertonia	152 (41.2)	44 (22.2)	108 (63.2)	<0.001
APS	77 (20.9)	36 (18.2)	41 (24.0)	0.172
Deep vein thrombosis	68 (18.4)	39 (19.7)	29 (17.0)	0.499
Acute myocardial infarction	13 (3.5)	5 (2.5)	8 (4.7)	0.263
Pulmonary embolism	13 (3.5)	7 (3.5)	6 (3.5)	0.989
Stroke	25 (6.8)	7 (3.5)	18 (10.5)	0.008
Spontaneous abortion	49 (13.3)	21 (10.6)	28 (16.4)	0.103
Livedo reticularis	25 (6.8)	11 (5.6)	14 (8.2)	0.316
Thrombocytopenia	145 (39.3)	70 (35.4)	75 (43.9)	0.095

Values are presented as number (%) and mean ± SD, p-values were calculated by Pearson’s chi-squared test and Student’s t-test for two samples. Bold indicates statistically significant (p < 0.05) result. Abbreviations: n, number of patients; LA, lupus anticoagulant; aβ2GPI, anti-β2-glycoprotein-1 antibody; aCL, anticardiolipin antibody; IgM, immunoglobulin M; IgG, immunoglobulin G; APS, antiphospholipid syndrome.

Table 6. Demographic characteristics, autoantibodies, cardiovascular risk factors, manifestations of APS with and without valvulopathy in patients with SLE.

	SLE Cohort (n = 369)	Without Valvulopathy (n = 216; 58.5%)	With Valvulopathy (n = 153; 41.5%)	p-Value
Demographic				
Gender (female)	336 (91.1)	195 (90.3)	141 (92.2)	0.533
Age at SLE onset (years)	32.3 ± 11.6	32.2 ± 11.9	32.5 ± 11.2	0.831
Duration of SLE (years)	17.3 ± 10.1	16.9 ± 9.8	17.9 ± 10.5	0.377
Autoantibodies				
LA	77 (20.9)	44 (20.4)	33 (21.6)	0.780
aβ2GPI	206 (55.8)	116 (53.7)	90 (58.8)	0.329
aβ2GPI IgM	108 (41.9)	32 (22.4)	76 (66.1)	<0.001
aβ2GPI IgG	118 (45.7)	34 (23.8)	84 (73.0)	<0.001

Table 6. Cont.

	SLE Cohort (n = 369)	Without Valvulopathy (n = 216; 58.5%)	With Valvulopathy (n = 153; 41.5%)	p-Value
aCL	234 (63.4)	133 (61.6)	101 (66.0)	0.383
aCL IgM	120 (46.5)	31 (21.7)	89 (77.4)	<0.001
aCL IgG	126 (48.8)	33 (23.1)	93 (80.9)	<0.001
Single antibody positivity	59 (16.0)	28 (13.0)	31 (20.3)	0.059
LA	7 (1.9)	3 (1.4)	4 (2.6)	0.455
a β 2GPI	12 (3.3)	5 (2.3)	7 (4.6)	0.247
aCL	40 (10.8)	20 (9.3)	20 (13.1)	0.246
Double antibody positivity	139 (37.7)	80 (21.7)	59 (16.0)	0.766
LA + a β 2GPI	5 (1.4)	2 (0.9)	3 (2.0)	0.653
LA + aCL	5 (1.4)	4 (1.9)	1 (0.7)	0.408
a β 2GPI + aCL	129 (35.0)	74 (34.3)	55 (35.9)	0.738
Triple antibody positivity	60 (16.3)	35 (16.2)	25 (16.3)	0.972
Anti-dsDNA	338 (91.6)	199 (92.1)	139 (90.8)	0.662
Anti-Sm	131 (35.5)	77 (35.6)	54 (35.3)	0.944
Anti-RNP	116 (31.4)	64 (29.6)	52 (34.0)	0.374
Anti-SS-A (Ro)	247 (66.9)	145 (67.1)	102 (66.7)	0.926
Anti-SS-B (La)	168 (45.5)	98 (45.4)	70 (45.8)	0.942
Cardiac manifestations				
Ischemic heart disease	29 (7.9)	9 (4.2)	20 (13.1)	0.002
Cardiomyopathy	21 (5.7)	6 (2.8)	15 (9.8)	0.004
Carotid stenosis	5 (1.4)	1 (0.5)	4 (2.6)	0.165
Pulmonary hypertension	5 (1.4)	2 (0.9)	3 (2.0)	0.653
Libman–Sacks endocarditis	2 (0.5)	1 (0.5)	1 (0.7)	1.000
Cardiovascular risk factors				
Hyperlipidemia	118 (32.0)	41 (19.0)	77 (50.3)	<0.001
Hypertonia	152 (41.2)	59 (27.3)	93 (60.8)	<0.001
APS	77 (20.9)	43 (19.9)	34 (22.2)	0.590
Deep vein thrombosis	68 (18.4)	44 (20.4)	24 (15.7)	0.253
Acute myocardial infarction	13 (3.5)	7 (3.2)	6 (3.9)	0.727
Pulmonary embolism	13 (3.5)	8 (3.7)	5 (3.3)	0.823
Stroke	25 (6.8)	10 (4.6)	15 (9.8)	0.051
Spontaneous abortion	49 (13.3)	24 (11.1)	25 (16.3)	0.145
Livedo reticularis	25 (6.8)	12 (5.6)	13 (8.5)	0.268
Thrombocytopenia	145 (39.3)	80 (37.0)	65 (42.5)	0.291

Values are presented as number (%) and mean \pm SD, *p*-values were calculated by Pearson's chi-squared test and Student's *t*-test for two samples. Bold indicates statistically significant (*p* < 0.05) result. Abbreviations: *n*, number of patients; LA, lupus anticoagulant; a β 2GPI, anti- β 2-glycoprotein-1 antibody; aCL, anticardiolipin antibody; IgM, immunoglobulin M; IgG, immunoglobulin G; anti-dsDNA, anti-double-stranded DNA; anti-Sm, anti-Smith antibody; anti-RNP, anti-RNP, anti-ribonucleoprotein antibody; anti-SS-A, anti-Sjögren's-syndrome-related antigen A autoantibody; anti-SS-B, anti-Sjögren's-syndrome-related antigen B autoantibody; APS, antiphospholipid syndrome.

3.6. Characteristics of the APA+ Patients

In the following, we focused on the APA-positive patients (*n* = 258). Among them, lupus anticoagulant (17.8%) was the least frequently detected, while the occurrence of aCL IgM was 44.6%, aCL IgG was 48.5%, a β 2GPI IgM was 41.5% and a β 2GPI IgG was 45.4%. A positive aGAPSS was detected in 148 patients (57.4%). We did not find a significant difference in the prevalence of cardiac manifestations when comparing the single APA-positive group with either the double APA-positive or the triple APA-positive group. Deep venous thrombosis as well as definitive APS were diagnosed significantly more frequently in triple APA-positive patients (Table 7).

In the further analyses for the APA+ group, the cardiac manifestations that at least 10 patients had were included in the statistical analyses suitable for examining the correlation between individual variables. We examined the associations between the isotypes of each antiphospholipid antibody and ischemic heart disease, mitral prolapse, mitral insufficiency, tricuspid insufficiency, aortic insufficiency and cardiomyopathy. Figure 2

shows the occurrence of specific antibodies in the presence or absence of various heart diseases. Anticardiolipin IgG positivity was the most common, while lupus anticoagulant positivity was the least common in the case of all examined cardiac manifestations.

Table 7. Demographic characteristics, autoantibodies, cardiovascular risk factors, manifestations of APA+ patients with single, double or triple APA positivity.

	Single AB Positivity (n = 59; 22.9%)	Double AB Positivity (n = 139; 53.9%)	p-Value Double vs. Single Pos.	Triple AB Positivity (n = 60; 23.3%)	p-Value Triple vs. Single Pos.
Demographic					
Gender (female)	57 (96.6)	127 (91.4)	0.188	52 (86.7)	0.095
Age at SLE onset (years)	34 ± 12.0	31.8 ± 11.4	0.215	32.1 ± 11.3	0.371
Duration of SLE (years)	17.7 ± 10.5	18.2 ± 8.2	0.722	16.7 ± 10.2	0.606
Cardiac manifestations					
Ischemic heart disease	7 (11.9)	11 (7.9)	0.376	3 (5.0)	0.204
Valvulopathy	31 (52.5)	59 (42.4)	0.192	25 (41.7)	0.235
Aortic insufficiency	4 (6.8)	10 (7.2)	1.000	4 (6.7)	1.000
Aorta stenosis	0 (0)	4 (2.9)	0.320	0 (0)	n.c.
Tricuspid insufficiency	22 (37.3)	37 (26.6)	0.133	22 (36.7)	0.944
Mitral insufficiency	23 (39.0)	43 (30.9)	0.272	21 (35.0)	0.653
Pulmonary insufficiency	1 (1.7)	2 (1.4)	1.000	0 (0)	0.496
Mitral prolapse	13 (22.0)	24 (17.3)	0.431	9 (15.0)	0.323
Cardiomyopathy	1 (1.7)	9 (6.5)	0.287	6 (10.0)	0.114
Carotid stenosis	1 (1.7)	2 (1.4)	1.000	2 (3.3)	1.000
Pulmonary hypertension	1 (1.7)	1 (0.7)	0.508	3 (5.0)	0.619
Libman–Sacks endocarditis	0 (0)	2 (1.4)	1.000	0 (0)	n.c.
Cardiovascular risk factors					
Hyperlipidemia	18 (30.5)	46 (33.1)	0.722	19 (31.7)	0.891
Hypertonia	19 (32.2)	53 (38.1)	0.428	28 (46.7)	0.107
APS	9 (15.3)	31 (22.3)	0.259	37 (61.7)	<0.001
Deep vein thrombosis	4 (6.8)	22 (15.8)	0.085	30 (50.0)	<0.001
Acute myocardial infarction	3 (5.1)	4 (2.9)	0.427	4 (6.7)	1.000
Pulmonary embolism	1 (1.7)	1 (0.7)	0.508	6 (10.0)	0.114
Stroke	4 (6.8)	8 (5.8)	0.753	10 (16.7)	0.094
Spontaneous abortion	8 (13.6)	16 (11.5)	0.686	14 (23.3)	0.170
Livedo reticularis	3 (5.1)	12 (8.6)	0.560	4 (6.7)	1.000
Thrombocytopenia	20 (33.9)	60 (43.2)	0.224	31 (51.7)	0.050

Values are presented as number (%) and mean ± SD, p-values were calculated by Pearson’s chi-squared test and Student’s t-test for two samples. Bold indicates statistically significant (p < 0.05) result. Abbreviations: n, number of patients; AB, antibody; APA: antiphospholipid antibodies, APS, antiphospholipid syndrome; n.c., not computable.

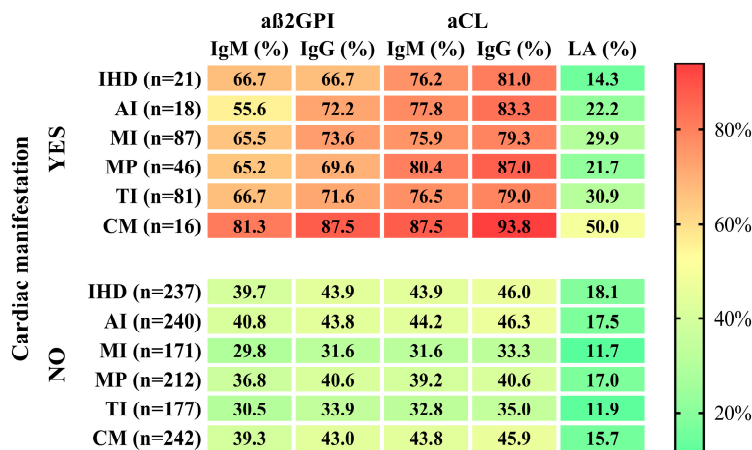


Figure 2. Heat map shows the frequency of aβ2GPI IgM/IgG, aCL IgM/IgG and LA in the presence (YES) and absence (NO) of cardiac manifestation. Abbreviations: IHD, ischemic heart disease; AI, aortic

insufficiency; MI, mitral insufficiency; MP, mitral prolapse; TI, tricuspidal insufficiency; CM, cardiomyopathy; a β 2GPI, anti- β 2-glycoprotein-1 antibody; aCL, anticardiolipin antibody; IgM, immunoglobulin M; IgG immunoglobulin G; LA, lupus anticoagulant.

3.7. The Associations between the APAs and aGAPSS Values and the Specific Cardiac Diseases

The associations between the aGAPSS values and the specific cardiac diseases are shown in Figures 3 and 4.

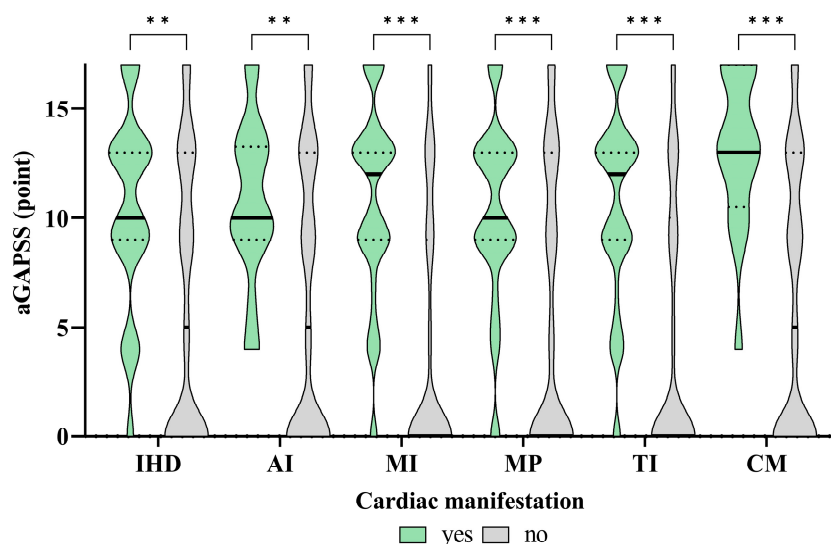


Figure 3. Level of aGAPSS among patients with different cardiac manifestations. On the violin plot black solid line shows the median aGAPSS, and IQR represented by black dotted line. p -values were calculated by Mann–Whitney U test, reported as ** $p < 0.01$, *** $p < 0.001$. Abbreviations: IHD, ischemic heart disease; AI, aortic insufficiency; MI, mitral insufficiency; MP, mitral prolapse; TI, tricuspidal insufficiency; CM, cardiomyopathy; aGAPSS, Adjusted Global Antiphospholipid Syndrome Score.

Regarding IHD, the IgM and IgG isotypes of a β 2GPI and aCL were significantly more prevalent in this condition; however, the effect size is small. There was no significant difference in the case of lupus anticoagulant, while the aGAPSS values show a negligible but statistically significant correlation with IHD. Regarding AI, the a β 2GPI IgG and aCL IgM/IgG isotypes are significantly more prevalent in this disorder, but the effect size is small. There was no significant difference in the case of a β 2GPI IgM and LA, while the aGAPSS values show a negligible but statistically significant correlation with AI. In TI and MI patients, a β 2GPI, aCL IgM and IgG isotypes, as well as LA, were significantly more common, and the effect size is medium–large in the case of these antibodies (apart from LA, in which it is small). The aGAPSS values show a medium–large significant correlation with TI and MI. Regarding MP, the a β 2GPI and aCL IgM and IgG isotypes were significantly more common in this disorder; the effect size for a β 2GPI immunoglobulins is small, while for aCL immunoglobulins it is medium–large. There was no significant difference in the case of LA. The aGAPSS shows a weak, but significant correlation with MP. As for CM patients, the a β 2GPI, aCL IgM and IgG isotypes, as well as LA, were significantly more prevalent; however, the effect size is small. The aGAPSS values show a weak, but significant correlation with CM. Out of all antibodies, the largest effect size was found in aCL IgG in the case of all cardiac manifestations.



Figure 4. Correlation matrix on the relationship between cardiac manifestations and aGAPSS. The relationship between aGAPSS variables and cardiac manifestations is shown by the Cramer’s V value from Pearson’s chi-squared test, while the relationship between aGAPSS and cardiac manifestations is shown by the rrb coefficient from rank-biserial correlation. * $p < 0.05$, ** $p < 0.01$, *** $p < 0.001$. Abbreviations: IHD, ischemic heart disease; AI, aortic insufficiency; MI, mitral insufficiency; MP, mitral prolapse; TI, tricuspidal insufficiency; CM, cardiomyopathy; aβ2GPI, anti-β2-glycoprotein-1 antibody; aCL, anticardiolipin antibody; IgM, immunoglobulin M; IgG, immunoglobulin G; LA, lupus anticoagulant; HLD, hyperlipidemia; HTN, hypertonia; aGAPSS, Adjusted Global Antiphospholipid Syndrome Score.

Based on our results, we tried to find an aGAPSS score in which a non-thrombotic cardiac manifestation is more likely to occur (Table 8). In the case of cardiomyopathy, the aGAPSS value above 9.5 points, while in the case of the other investigated cardiac deviations, the aGAPSS value above 8.5 points seems to be predictive of the development of the given cardiac manifestation.

Table 8. Determination of the optimal cut-off value for aGAPSS as a predictive factor for cardiac manifestations using ROC analysis.

	AUC	p-Value	aGAPSS Cut-off Value *	Sens.	Spec.	Prev.	PPV **	NPV **
IHD	69.28	0.003	>8.5	80.95	55.27	8.1	13.76	97.05
AI	71.39	0.002	>8.5	83.33	55.00	7.0	12.23	97.77
MI #	78.73	<0.001	>8.5	79.31	68.42	33.7	56.07	86.68
MP	69.42	<0.001	>8.5	80.43	59.43	17.8	30.04	93.34
TI #	77.69	<0.001	>8.5	79.01	66.67	31.4	52.04	87.40
CM #	79.01	<0.001	>9.5	87.50	67.36	6.2	15.05	98.79

Values are presented as percentages (%), except indicated otherwise: * aGAPSS cut-off value presented as point. Bold indicates statistically significant ($p < 0.05$) result. ** These values are dependent on disease prevalence. # AUC $\geq 75\%$. Abbreviations: ROC, receiver operating characteristic; AUC, area under the ROC curve; aGAPSS, Adjusted Global Antiphospholipid Syndrome Score; Sens., sensitivity; Spec., specificity; Prev., prevalence; PPV, positive predictive value; NPV, negative predictive value; IHD, ischemic heart disease; AI, aortic insufficiency; MI, mitral insufficiency; MP, mitral prolapse; TI, tricuspidal insufficiency; CM, cardiomyopathy.

4. Discussion

Cardiac manifestations are common in both SLE and antiphospholipid syndrome; nevertheless, only pericarditis is included in the classification criteria of SLE. Formerly, the thrombotic arterial event was the only cardiac manifestation in the criteria for APS, but

the new ACR/EULAR classification criteria for APS include cardiac valve thickening and vegetation as well [20]. In addition to these, many cardiac abnormalities can occur in both diseases [1,12]. Among the non-criteria symptoms, the most common in both diseases is the development of various valvulopathies [1,12]. With the spread of echocardiography, the diagnosis of valvular disorders associated with SLE and APS has become more accurate and earlier. The frequency of occurrence varies by cohort, but it affects approximately 40% of patients, as we also found (41.5%). The pathomechanism of valvulopathies is not yet fully understood. Based on the histological examination of the autopsy samples, mononuclear cell infiltration, endothelial cell proliferation, platelet activation and microthrombus formation can be observed [10]. It has been suggested that APA positivity increases the risk of valve thrombi formation, which may explain the association of APAs with valvular lesions [21]. Moreover, autopsy data on APA-positive patients with dilated cardiomyopathy have shown microthrombotic occlusion of myocardial arterioles, which potentially contributed to the dysfunction of the heart [13]. Presumably, similar microthrombotic occlusions in the arterial supply of valves may also be a contributing factor to the valvular dysfunction in APA-positive patients. Possibly, APAs may also cause subendocardial inflammation through an interaction with antigens on valve surfaces. The mechanisms of thrombosis and inflammation subsequently lead to fibrosis and valve deformation [12].

Previous studies confirmed that antiphospholipid antibodies may be associated with cardiovascular diseases in the general population as well. The presence of APAs impacts accelerated atherosclerosis and may lead to cardiovascular complications through multiple mechanisms, such as inhibition of the attachment of the plaque stabilizing and antithrombotic plasma protein, annexin-V to the endothelium, as well as the increase in lipid peroxidation, or the identification of the oxidated phospholipids [22,23].

The purpose of our present study was to assess the prevalence of non-thrombotic cardiac manifestations in SLE patients and evaluate the connection between these disorders and the presence of specific antiphospholipid antibodies. We were also interested in whether the aGAPPS score is predictive of the development of non-thrombotic cardiac manifestations.

All cardiac diseases were more common in the APA-positive group of our patient population, but a significant difference was found only in the case of mitral and tricuspid insufficiency. Univariate and multivariate logistic regression analyses also confirmed the association between APA positivity and these heart valve defects. Similar results were previously described by several working groups, while others found no correlation [24–27]. Multiple studies examined the relationship between the isotype or titer of antiphospholipid antibodies and valvular diseases [28,29]; however, data in the literature are controversial. Pons and colleagues found that with the presence of lupus anticoagulant or double antiphospholipid antibody positivity, valvular disease has a higher chance of developing. They also found that valvulopathies are more common in arterial hypertension and arterial thrombosis at the diagnosis of APS, as well as in livedo reticularis. They found no difference between the primary APS and secondary SLE-associated APS patients [30]. Djokovic and colleagues analyzed a total of 374 patients, out of whom 260 patients were diagnosed with primary APS and 114 patients had SLE-associated secondary APS. Cardiac manifestations showed a significantly higher prevalence in SLE-associated secondary APS patients according to their results, and they found valvulopathies to be the most common disease, which is in accordance with our results. Valvulopathies showed an association with anticardiolipin IgG and acute heart failure, whereas myocardial infarction was associated with lupus anticoagulants [31].

Analyzing our own patient population, we found that stroke was more common in patients who showed any form of cardiac manifestation. Another working group also found the occurrence of stroke to be more frequent, primarily among SLE patients with valvulopathy [32]. Traditional cardiovascular risk factors such as hypertension and hyperlipidemia were more common among patients with cardiac manifestations, which we know contribute significantly to the development of cardiovascular diseases in addition to disease-specific risk factors.

Our results showed that anticardiolipin IgG and IgM, as well as anti- β 2GPI IgG and IgM, were more common in patients with valvular diseases. Lupus anticoagulant did not affect the occurrence of cardiac manifestations, including valvulopathies. We did not find a correlation between double or triple antiphospholipid antibody positivity and any specific cardiac diseases. Definitive APS was diagnosed significantly more frequently in patients with triple APA positivity; however, this did not have an impact on the development of thrombotic and non-thrombotic cardiac events. Based on our data, we found the strongest association between the presence of anticardiolipin IgG antibodies and non-thrombotic cardiac manifestations. Based on the results of a recently published meta-analysis, patients with anticardiolipin IgG antibodies can benefit the most from echocardiography screening tests [10]. At the same time, the incidence of ischemic heart disease and cardiomyopathy was significantly higher in patients with valvulopathy, which draws attention to the fact that non-thrombotic cardiac manifestations can occur not only independently but also in combination with each other.

In our study population, the incidence of ischemic heart disease, aortic insufficiency and cardiomyopathy was less than 10%, while the proportion of patients with acute myocardial infarction was 3.5%. International data show that pulmonary arterial hypertension develops in less than 4% of SLE patients, which is in accordance with our own observations, as PAH occurred in 1.08% of our patient population, noting that this only occurred in antiphospholipid antibody-positive patients [33].

We evaluated the possible correlations between the GAPSS used to estimate the risk of recurrent thrombosis and the development of non-thrombotic cardiac manifestations. Regarding this question, only a few datasets are available in the literature. Previous studies primarily targeted the association between the aGAPSS and myocardial infarction. A high aGAPSS score may be helpful in assessing the risk of myocardial infarction according to their results [34]. Song et al. investigated the aGAPSS score in primary APS patients in relation to the estimation of ischemic stroke. They found that an aGAPSS above 10 significantly increased the risk of stroke [35]. Furthermore, a Spanish working group examined whether the aGAPSS score is predictive of the development of obstetrical complications in patients with antiphospholipid antibody positivity. They found that the aGAPSS score cannot be used for risk estimation in this population, since in addition to antiphospholipid antibodies, several other pregnancy-specific factors influence pregnancy outcome [36]. In our study, we found a positive aGAPSS in 148 patients (57.4%) within the APA+ patient group. IHD and AI showed a negligible, CM a weak, while TI and MI showed a medium correlation with the aGAPSS values. Based on our results, in the case of cardiomyopathy, the aGAPSS value above 9.5 points, while in the case of the other investigated cardiac deviations, the aGAPSS value above 8.5 points seems to be predictive of the development of the given cardiac manifestation. Similar results and studies were not found in the literature.

In conclusion, our study confirmed that the presence of antiphospholipid antibodies not only increases the occurrence of thrombotic cardiac manifestations, but of valvular diseases also in the Hungarian SLE population. According to our results, the strongest association can be observed between non-thrombotic cardiac manifestations and anticardiolipin IgG antibodies. Regular screening of SLE patients with echocardiography is strongly recommended especially in case of patients presenting anticardiolipin IgG antibodies or having an aGAPSS above 8.5. When detecting valvulopathies, we should also consider the development of cardiomyopathy and ischemic heart disease more often.

Author Contributions: Conceptualization, T.T.; methodology, B.B.; validation, T.T. and G.P.; investigation, N.N. and B.B.; data curation, E.F., E.G.-K., B.P. and N.F.; writing—original draft preparation, N.N. and E.G.-K.; writing—review and editing, T.T. and G.P.; visualization, B.B.; supervision, T.T. All authors have read and agreed to the published version of the manuscript.

Funding: This research was supported by the National Research, Development and Innovation Office (NKFIH), grant number: K 124177 (Hungary).

Institutional Review Board Statement: This study was conducted in accordance with the Declaration of Helsinki, and approved by the Ethics Committee of our University (protocol number: 4879-2017) and the Policy Administration Services of Public Health of the Government Office (protocol number: 1660-4/2018).

Informed Consent Statement: Written informed consent has been obtained from the patients to publish this paper.

Data Availability Statement: We cannot provide public access to individual data due to participant privacy stipulations in accordance with ethical guidelines. Upon reasonable request, qualifying researchers may apply to access an aggregated dataset by contacting the corresponding author.

Conflicts of Interest: The authors declare no conflicts of interest.

References

1. Zagelbaum Ward, N.K.; Linares-Koloffon, C.; Posligua, A.; Gandrabur, L.; Kim, W.Y.; Sperber, K.; Wasserman, A.; Ash, J. Cardiac Manifestations of Systemic Lupus Erythematosus: An Overview of the Incidence, Risk Factors, Diagnostic Criteria, Pathophysiology and Treatment Options. *Cardiol. Rev.* **2022**, *30*, 38–43. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
2. Miner, J.J.; Kim, A.H. Cardiac manifestations of systemic lupus erythematosus. *Rheum. Dis. Clin. N. Am.* **2014**, *40*, 51–60. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
3. Tselios, K.; Urowitz, M.B. Cardiovascular and Pulmonary Manifestations of Systemic Lupus Erythematosus. *Curr. Rheumatol. Rev.* **2017**, *13*, 206–218. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
4. Zen, M.; Salmaso, L.; Barbiellini Amidei, C.; Fedeli, U.; Bellio, S.; Iaccarino, L.; Doria, A.; Saia, M. Mortality and causes of death in systemic lupus erythematosus over the last decade: Data from a large population-based study. *Eur. J. Intern. Med.* **2023**, *112*, 45–51. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
5. Petri, M. Antiphospholipid syndrome. *Transl. Res.* **2020**, *225*, 70–81. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
6. Miyakis, S.; Lockshin, M.D.; Atsumi, T.; Branch, D.W.; Brey, R.L.; Cervera, R.; Derksen, R.H.; DEGroot, P.G.; Koike, T.; Meroni, P.L.; et al. International consensus statement on an update of the classification criteria for definite antiphospholipid syndrome (APS). *J. Thromb. Haemost.* **2006**, *4*, 295–306. [[CrossRef](#)]
7. Nagy, N.; Papp, G.; Gáspár-Kiss, E.; Diószegi, Á.; Tarr, T. Changes in Clinical Manifestations and Course of Systemic Lupus Erythematosus and Secondary Antiphospholipid Syndrome over Three Decades. *Biomedicines* **2023**, *11*, 1218. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
8. Laurent, C.; Ricard, L.; Nguyen, Y.; Boffa, J.J.; Rondeau, E.; Gerotziafas, G.; Elalamy, I.; Deriaz, S.; De Moreuil, C.; Planche, V.; et al. Triple positive profile in antiphospholipid syndrome: Prognosis, relapse and management from a retrospective multicentre study. *RMD Open* **2023**, *9*, e002534. [[CrossRef](#)]
9. Tarr, T.; Lakos, G.; Bhattoa, H.P.; Soltesz, P.; Shoenfeld, Y.; Szegedi, G.; Kiss, E. Clinical thrombotic manifestations in SLE patients with and without antiphospholipid antibodies: A 5-year follow-up. *Clin. Rev. Allergy Immunol.* **2007**, *32*, 131–137. [[CrossRef](#)]
10. Gartshteyn, Y.; Bhave, N.; Joseph, M.S.; Askanase, A.; Bernstein, E.J. Inflammatory and thrombotic valvulopathies in autoimmune disease. *Heart* **2023**, *109*, 583–588. [[CrossRef](#)]
11. Wade, N.S.; Major, A.S. The problem of accelerated atherosclerosis in systemic lupus erythematosus: Insights into a complex co-morbidity. *Thromb. Haemost.* **2011**, *106*, 849–857. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
12. Kolitz, T.; Shiber, S.; Sharabi, I.; Winder, A.; Zandman-Goddard, G. Cardiac Manifestations of Antiphospholipid Syndrome With Focus on Its Primary Form. *Front. Immunol.* **2019**, *10*, 941. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
13. Hussain, K.; Gauto-Mariotti, E.; Cattoni, H.M.; Arif, A.W.; Richardson, C.; Manadan, A.; Yadav, N. A Meta-analysis and Systematic Review of Valvular Heart Disease in Systemic Lupus Erythematosus and Its Association with Antiphospholipid Antibodies. *J. Clin. Rheumatol.* **2021**, *27*, e525–e532. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
14. Espinosa, G.; Cervera, R. Current treatment of antiphospholipid syndrome: Lights and shadows. *Nat. Rev. Rheumatol.* **2015**, *11*, 586–596. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
15. Xourgia, E.; Tektonidou, M.G. Management of Non-criteria Manifestations in Antiphospholipid Syndrome. *Curr. Rheumatol. Rep.* **2020**, *22*, 51. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
16. Andrade, D.; Tektonidou, M. Emerging Therapies in Antiphospholipid Syndrome. *Curr. Rheumatol. Rep.* **2016**, *18*, 22. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
17. Sevim, E.; Willis, R.; Erkan, D. Is there a role for immunosuppression in antiphospholipid syndrome? *Hematol. Am. Soc. Hematol. Educ. Program.* **2019**, *2019*, 426–432. [[CrossRef](#)]
18. Sciascia, S.; Sanna, G.; Murru, V.; Roccatello, D.; Khamashta, M.A.; Bertolaccini, M.L. The global anti-phospholipid syndrome score in primary APS. *Rheumatology* **2015**, *54*, 134–138. [[CrossRef](#)]
19. Aringer, M.; Costenbader, K.; Daikh, D.; Brinks, R.; Mosca, M.; Ramsey-Goldman, R.; Smolen, J.S.; Wofsy, D.; Boumpas, D.T.; Kamen, D.L.; et al. 2019 European League Against Rheumatism/American College of Rheumatology Classification Criteria for Systemic Lupus Erythematosus. *Arthritis Rheumatol.* **2019**, *71*, 1400–1412. [[CrossRef](#)]

20. Barbhuiya, M.; Zuily, S.; Naden, R.; Hendry, A.; Manneville, F.; Amigo, M.C.; Amoura, Z.; Andrade, D.; Andreoli, L.; Artim-Esen, B.; et al. 2023 ACR/EULAR antiphospholipid syndrome classification criteria. *Ann. Rheum. Dis.* **2023**, *82*, 1258–1270. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
21. Amigo, M.C.; García-Torres, R. Morphology of vascular, renal, and heart lesions in the antiphospholipid syndrome: Relationship to pathogenesis. *Curr. Rheumatol. Rep.* **2000**, *2*, 262–270. [[CrossRef](#)]
22. Frostegård, J. Systemic lupus erythematosus and cardiovascular disease. *J. Intern. Med.* **2023**, *293*, 48–62. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
23. Tektonidou, M.G. Cardiovascular disease risk in antiphospholipid syndrome: Thrombo-inflammation and atherothrombosis. *J. Autoimmun.* **2022**, *128*, 102813. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
24. Khamashta, M.A.; Cervera, R.; Asherson, R.A.; Font, J.; Gil, A.; Coltart, D.J.; Vázquez, J.J.; Paré, C.; Ingelmo, M.; Oliver, J.; et al. Association of antibodies against phospholipids with heart valve disease in systemic lupus erythematosus. *Lancet* **1990**, *335*, 1541–1544. [[CrossRef](#)]
25. Nihoyannopoulos, P.; Gomez, P.M.; Joshi, J.; Loizou, S.; Walport, M.J.; Oakley, C.M. Cardiac abnormalities in systemic lupus erythematosus. Association with raised anticardiolipin antibodies. *Circulation* **1990**, *82*, 369–375. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
26. Cervera, R.; Font, J.; Paré, C.; Azqueta, M.; Pérez-Villa, F.; López-Soto, A.; Ingelmo, M. Cardiac disease in systemic lupus erythematosus: Prospective study of 70 patients. *Ann. Rheum. Dis.* **1992**, *51*, 156–159. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
27. Jouhikainen, T.; Pohjola-Sintonen, S.; Stephansson, E. Lupus anticoagulant and cardiac manifestations in systemic lupus erythematosus. *Lupus* **1994**, *3*, 167–172. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
28. Zuily, S.; Regnault, V.; Selton-Suty, C.; Eschwège, V.; Bruntz, J.F.; Bode-Dotto, E.; De Maistre, E.; Dotto, P.; Perret-Guillaume, C.; Lecompte, T.; et al. Increased risk for heart valve disease associated with antiphospholipid antibodies in patients with systemic lupus erythematosus: Meta-analysis of echocardiographic studies. *Circulation* **2011**, *124*, 215–224. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
29. Turiel, M.; Sarzi-Puttini, P.; Peretti, R.; Bonizzato, S.; Muzzupappa, S.; Atzeni, F.; Rossi, E.; Doria, A. Five-year follow-up by transesophageal echocardiographic studies in primary antiphospholipid syndrome. *Am. J. Cardiol.* **2005**, *96*, 574–579. [[CrossRef](#)]
30. Pons, I.; Louro, J.; Sitges, M.; Vidal, B.; Cervera, R.; Espinosa, G. Heart Valve Involvement in Patients with Antiphospholipid Syndrome: A Long-Term Follow-Up Study of a Single Centre. *J. Clin. Med.* **2023**, *12*, 2996. [[CrossRef](#)]
31. Djokovic, A.; Stojanovich, L.; Kontic, M.; Stanisavljevic, N.; Radovanovic, S.; Marisavljevic, D. Association between cardiac manifestations and antiphospholipid antibody type and level in a cohort of Serbian patients with primary and secondary antiphospholipid syndrome. *Isr. Med. Assoc. J.* **2014**, *16*, 162–167.
32. Roldan, C.A.; Gelgand, E.A.; Qualls, C.R.; Sibbitt, W.L., Jr. Valvular heart disease as a cause of cerebrovascular disease in patients with systemic lupus erythematosus. *Am. J. Cardiol.* **2005**, *95*, 1441–1447. [[CrossRef](#)]
33. Vonk, M.C.; Vandecasteele, E.; van Dijk, A.P. Pulmonary hypertension in connective tissue diseases, new evidence and challenges. *Eur. J. Clin. Investig.* **2021**, *51*, e13453. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
34. Calcaterra, I.; Tufano, A.; Lupoli, R.; Iannuzzo, G.; Emmi, G.; Di Minno, M.N.D. Cardiovascular disease and antiphospholipid syndrome: How to predict and how to treat? *Pol. Arch. Intern. Med.* **2021**, *131*, 161–170. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
35. Song, X.; Fan, Y.; Jia, Y.; Li, G.; Liu, M.; Xu, Y.; Zhang, J.; Li, C. A novel aGAPSS-based nomogram for the prediction of ischemic stroke in patients with antiphospholipid syndrome. *Front. Immunol.* **2022**, *13*, 930087. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
36. Del Barrio-Longarela, S.; Martínez-Taboada, V.M.; Blanco-Olavarri, P.; Merino, A.; Riancho-Zarrabeitia, L.; Comins-Boo, A.; López-Hoyos, M.; Hernández, J.L. Does Adjusted Global Antiphospholipid Syndrome Score (aGAPSS) Predict the Obstetric Outcome in Antiphospholipid Antibody Carriers? A Single-Center Study. *Clin. Rev. Allergy Immunol.* **2022**, *63*, 297–310. [[CrossRef](#)]

Disclaimer/Publisher’s Note: The statements, opinions and data contained in all publications are solely those of the individual author(s) and contributor(s) and not of MDPI and/or the editor(s). MDPI and/or the editor(s) disclaim responsibility for any injury to people or property resulting from any ideas, methods, instructions or products referred to in the content.