

EGYETEMI DOKTORI (PhD) ÉRTEKEZÉS TÉZISEI

SZISZTÉMÁS LUPUS ERYTHEMATOSUSOS BETEGEK KÖVETÉSÉVEL SZERZETT TAPASZTALATAIM KÜLÖNÖS TEKINTETTEL AZ ANTIFOSZFOLIPID ANTITESTEK JELENTŐSÉGÉRE

DR TARR TÜNDE

2007.



Témavezető: Dr. Kiss Emese egyetemi docens

Programvezető: Dr. Zeher Margit egyetemi tanár

Debreceni Egyetem Orvos-és Egészségtudományi Centrum,

Belgyógyászati Intézet, III. sz. Belgyógyászati Klinika

Klinikai Immunológiai Tanszék

Bevezetés

Az antifoszfolid szindróma (APS) olyan autoimmun kórkép, melyet visszatérő artériás és vénás trombózisok, valamint patológiás terhességek jól meghatározott csoportja jellemez. Ezek háttérében anionos, vagy semleges foszfolidokkal reagáló ún. antifoszfolid antitestek (aPL) állnak. Legismertebbek e heterogén antitest családból az elsőként leírt lupus antikoaguláns és az anti-kardiolipin antitest. Igazolódott azonban, hogy ezen antitestek nem közvetlenül foszfolidok ellen irányulnak, hanem olyan foszfolid-protein komplexek ellen, amelyek kulcsfontosságú szerepet töltenek be a véralvadás folyamatában. Legismertebb protein kofaktor a béta-2-glikoprotein I (β 2GPI), mely normál körülmények között antikoaguláns hatású. A ritkábban előforduló antifoszfolid antitestek közül az antifosfatidilszerint (aPS) 1987-ben azonosították. Későbbi tanulmányokban felvetették, hogy mérése az aKL meghatározás mellett, ill. annak alternatívájaként hasznos lehet, mert jelenléte specifikusabb az APS-ra, mint az aKL-né. Több csoport számolt be LA pozitív betegekről, akiknél hipoprotrombinémia igazolódott, melyért a protrombin-aPT komplexek gyors eliminációja volt felelős. Az annexin V egy Ca^{2+} dependens foszfolid kötő protein, mely nagy mennyiségben fordul elő vérrel érintkező sejtekben, így pl. trombociták, trofoblast és endotél sejtekben. Az annexin V gátolja a véralvadást, és valószínűleg szerepe van több sejtszintű funkcióban. Az annexin V elleni autoantitestek (aANX) jelenléte az APS klinikai jellemzőivel jár még más aPL-k hiányában is. Ezen antitestek feltehetőleg a magzati halálózással állnak szoros kapcsolatban.

Az anti-foszfolid antitestek hatásmechanizmusa nem mindenben tisztázott, de ismert, hogy több ponton is beavatkoznak a véralvadási rendszerbe. A fokozott trombo- és aterogenezis a vénás vagy artériás rendszer elzáródásához, valamint a terhességek kóros kimeneteléhez, vagyis antifoszfolid szindrómához vezet.

Az APS lehet önálló szisztémás autoimmun megbetegedés, ilyenkor primer APS-ről beszélünk (PAPS). A tünet együttes azonban szekunder formában (SAPS) kísérhet más

kórképet, köztük fertőzéseket, malignus betegségeket, illetve egyéb szisztémás autoimmun kórképeket. Kifejezetten szoros kapcsolat áll fenn az aPL-ek és a SLE között olyannyira, hogy az aKL és/vagy LA pozitivitás bekerült az SLE jelenlegi klasszifikációs kritériumai közé, amelyet az Amerikai Reumatológiai Kollégium (ACR) 1997-ben revideált.

Számos munkacsoport vizsgálta hogy az aPL antitestek jelenléte hogyan hat a trombótikus tünetek gyakoriságára, milyen gyakran fordulnak elő SLE-ben, továbbá azt, hogy ezen antitestek jelenléte rizikófaktornak tekinthető-e a kardiovaszkuláris betegségek kialakításában, befolyásolja-e a betegek morbiditását és mortalitását. Továbbra sem tisztázott azonban, hogy az aPL-ek jelenlétében milyen gyakran kell számítanunk klinikai szövődmények jelentkezésére. Nincs egyértelmű adat arra vonatkozóan sem, hogy indokolt-e az aPL pozitív betegek kezelése klinikai tünetek hiányában, illetve az, hogy a primer profilaxis milyen eredménnyel gátolja a trombótikus események kialakulását. Az utóbbi években vált ismertté, hogy aPL-ek jelenléte már a lupus klinikai tüneteinek megjelenése előtt évekkel kimutatható, de az nem ismert, hogy definitív SLE-s betegekben milyen gyakran kell számolnunk újabb aPL megjelenésével, és ez milyen következményekkel jár. Szintén csak néhány irodalmi adat létezik arra vonatkozóan, hogy az antifoszfolipid szindróma megelőzheti szisztémás autoimmun kórkép, ezen belül is SLE jelentkezését. Nem kellően jellemzett azon SLE-s betegpopuláció sem, akinek a betegsége primer APS-ként indul és csak évekkel később jelennek meg lupusra jellemző klinikai tünetek.

Célkitűzések

1. Munkám során célul tűztem ki, hogy egy nagy létszámú hazai SLE-s betegpopulációban:

- a) Keresztmetszeti képet állítsak fel, ebben elemezzem az antifosfolipid antitestek és a jelenlétükkel összefüggésbe hozható trombotikus klinikai események előfordulási gyakoriságát.
- b) Elemezzem, hogy növekszik-e a trombózis kockázata, ha többféle antifosfolipid antitest egyszerre van jelen.
- c) Keressem azokat a rizikótényezőket, amelyek antifosfolipid antitest pozitív SLE-s betegekben hozzájárulnak a trombotikus tünetek kifejlődéséhez.
- d) A betegek követése során prospektív módon regisztráljam az 5 év alatt újonnan megjelenő aPL-eket és trombotikus klinikai tüneteket.
- e) Megvizsgáljam a primer vagy szekunder prevencióként alkalmazott antitrombotikus, trombocita aggregáció gátló kezelés jelentőségét is.

2. A fent említett vizsgálat során nyilvánvalóvá vált, hogy nemcsak az antifosfolipid antitestek, hanem az antifosfolipid szindróma is bizonyos esetekben megelőzheti a lupus jelentkezését.

- a. Így vizsgálataim második részében ezen SLE-s betegek kórtörténetének a feldolgozását tűztem ki célul.
- b. Célom volt, hogy ebben a PAPS-sel induló SLE-s betegcsoportban vizsgáljam a trombotikus és SLE-vel asszociált tünetek gyakoriságát, összehasonlítva az antifosfolipid szindrómával nem szövődött esetekkel és azon formával, ahol a szekunder antifosfolipid szindróma a lupus diagnosztizálását követően fejlődött ki.

3. Munkám harmadik részében a napi gyakorlatban még rutinszerűen nem vizsgált ritkább antifoszfolipid antitestek kimutatását tűztem ki célul.

a/ Vizsgálni kívántam a foszfatidil-szerin, az annexin V és a protrombin elleni antitestek előfordulását lupusos betegekben.

b./ Összefüggést kerestem a hagyományos aPL antitestekkel, valamint az APS klinikai tüneteivel.

Betegek, módszerek

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

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

A mélyvénás trombózis, pulmonális embólia, iszkémiás szívbetegség, miokardiális infarktus, TIA, stroke diagnózisát a megfelelő laboratóriumi (D-dimer, CK, LDH, Troponin I), képalkotó (Doppler szonográfia, ventillációs/perfúziós szcintigráfia, angiográfia, EKG, echokardiográfia, MRI), ill. hisztopatológiai módszerekkel a szakmai ajánlások alapján

állítottam fel. A terhes patológiai szövődményeket az APS diagnosztikai kritériumaiban meghatározott elvek szerint állapítottam meg.

Laboratóriumi módszerek

1. Lupus antikoaguláns kimutatása (LA)

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

2. Foszfolipid/kofakor elleni autoantitestek kimutatása

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

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

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

3. Egyéb laboratóriumi vizsgálatok

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

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

4. Statisztika

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

Eredmények

I. Szekunder antifoszfolipid szindrómával szövődött SLE-s betegek követésével szerzett tapasztalatok.

1. Kiindulási eredmények

1999-ben induló vizsgálatom során 272 gondozott SLE-s beteg adatait dolgoztam fel. A keresztmetszeti elemzés során aPL antitest (aKL és/vagy a β 2GPI és/vagy LA) 165 betegben (60,7%) volt kimutatható. A betegeket három csoportba soroltam. 1. csoport: 107 betegben (39,3%) aPL nem volt kimutatható sem a vizsgálatba vonáskor, sem azt megelőzően (aPL- csoport). 2. csoport: 81 betegben (29,8%) antifoszfolipid antitest jelen volt a vizsgálatba vonáskor vagy azt megelőzően, amelyet azonban trombótikus szövödmény nem kísért (aPL+ csoport). 3. csoport: szekunder antifoszfolipid szindróma a Sapporoi kritériumok értelmében 84 esetben (30,9%) igazolódott, ezen betegek közül 80-an a revideált Sydney klasszifikációs kritériumok értelmében is APS-s volt (APS csoport). Ezek alapján azt állapítottam meg, hogy az aPL antitestek jelenlétét az esetek közel felében (84/165) kíséri trombótikus esemény.

Az antifoszfolipid antitestek közül leggyakrabban-148 esetben (89.7%)-aKL volt kimutatható. Ezt követte az anti- β 2GPI-76 (46%) beteg-pozitívítás. LA 35 (21,2 %) esetben igazolódott. Habár az LA bizonyult a legritkább aPL-nek, jelenléte szignifikánsan gyakoribb volt a definitív APS-s betegcsoportban, vagyis a trombótikus klinikai szövödményekkel ez mutatott leginkább összefüggést.

Az APS és aPL+ csoportokban az aKL és béta2-glikoprotein elleni IgG és IgM izotípusú antitestek között szignifikáns és erős pozitív korrelációt találtam. Ez azt igazolja, hogy az estek nagy részében az anti-kardiolipin kofaktor függő módon jelenik meg.

Az aPL antitestek több esetben is társultan jelentek meg ugyanazon betegben. Leggyakrabban - 50 betegben (30,3 %) - aKL és anti- β 2GPI volt együtt kimutatható. Az aKL

és LA együttes előfordulását 9 (5,5 %) esetben észleltem, LA és a β 2GPI 1 betegben társultak. Mindhárom típusú antitest együttes jelenléte 17 betegben (10,3 %) volt kimutatható.

Mindhárom aPL együttes jelenléte az izolált aKL antitest pozitivitáshoz képest (a β GPI és LA nélkül) szignifikáns mértékben növelte a mély vénás trombózis gyakoriságát. Vagyis mindhárom aPL együttes jelenléte fokozott kockázatot jelent a trombótikus eseményekre nézve.

Szignifikáns különbségeket találtam az aPL pozitív és negatív betegcsoportok között az APS diagnosztikus kritériumrendszerében szereplő trombótikus szövődmények és az APS-hez asszociált klinikai tünetek gyakoriságában. Az aPL pozitív betegek között szignifikánsan gyakrabban fordult elő mélyvéna trombózis, pulmonális embólia, stroke. Miokardiális infarktus az aPL - betegek között nem volt, míg az aPL+ csoportban 13 betegnek volt akut koronária szindrómája. 151 aPL pozitív nő közül 23-nál fordult elő koraszülés vagy spontán vetélés, a 97 aPL negatív közül 9-nél. A több mint kétszeres arány ellenére a különbség statisztikai tekintetben nem volt szignifikáns, de biológiai tekintetben mindenképpen figyelmet érdemel.

Az anti-kardiolipin antitest különböző izotípusainak jelenlétében nem egyforma gyakorisággal alakult ki trombótikus klinikai tünet. Az aKL IgG és aKL IgG+IgM jelenlétével gyakrabban társult trombótikus klinikai eltérés, ahhoz képest, mint azon betegekben, akik csak IgM típusú aKL pozitívak voltak.

2. Követés során észlelt eltérések

Öt éven keresztül prospektív módon követtem a 272 beteg kórlefolyását, az újonnan megjelenő antifoszfolipid antitestekre és új trombótikus klinikai tünetekre összepontosítva.

Az 5 éves követési idő alatt összesen 15 betegben regisztráltam újonnan megjelenő antifoszfolipid antitestet. A korábban aPL negatív csoportban összesen 8 (7,5 %) beteg esetén

jelent meg aPL antitest (4 a β 2GPI, 2 aKL, 1 LA és 1 aKL+a β 2GPI jelentkező 5 év alatt). A nyolc betegből az új antigének mellett három esetben - a betegek közel felében - alakult ki trombotikus manifesztáció, vagyis e csoport 2,8%-ában alakult ki szekunder APS. Egy betegnél az aKL antitest a mély vénás trombólissal egyidőben jelent meg, míg 2 beteg esetén az a β 2GPI megjelenését követően alakult ki TIA/stroke. A korábban aPL antitest pozitív, de nem APS-s 81 beteg között három esetben (3,7%) észleltem stroke jelentkezését, vagyis ezáltal definitív APS kialakulását új aPL antitest megjelenése nélkül. A három beteg közül egy beteg részesült primer prevencióként szalicilát készítményben, kettő nem. A követési idő alatt a legtöbb új trombotikus manifesztációt a korábban is már APS-s csoportban észleltem annak ellenére, hogy ebben a csoportban csaknem valamennyi beteg részesült szekunder profilaxisban. Két betegnél jelentkezett akut koronária szindróma orális acenokumarol terápiával beállított 2,5-3,0 közötti INR érték ellenére. Öt esetben alakult ki stroke vagy TIA úgy, hogy valamennyi beteg kapott aszpirint, illetve közülük négy orális antikoaguláns kezelést is. A hét betegnek egyéb kardiovaskuláris rizikó tényezői is voltak. Egy közülük erős dohányos, hipertóniás volt, két betegnek volt diabétesze, hipertóniája és hiperlipidémiája, 4 beteg hipertóniás, és hiperlipidémiás volt. Ezen eredmények alapján azt igazoltam, hogy az aPL antitest pozitív SLE-s betegekben újabb trombólis megjelenésére a korábbi trombotikus esemény komoly kockázatot jelent.

Összesítettem az aPL+ és az APS csoportban a primer és szekunder profilaxisként alkalmazott gyógyszeres kezelést. Az aPL antitest pozitív csoportban a betegek 61,7%-a kapott szalicilátot (50 beteg), 1-1 beteg részesült kumarin és clopidogrel kezelésben. A betegek 35,8 %-a (29 beteg) nem részesült primer prevencióban. Jelentősen kevesebb betegben alakult ki klinikai szövődmény az aPL antitest jelenléte ellenére azokban, akik primer prevenció kezelésben részesültek (1/52, 1,9%), azokkal szemben, akik nem kaptak profilaxist (2/29, 6,9%). Az APS-s csoportban 37 (44%) esetben szalicilátot, 23 esetben

(27,4%) kumarint, 2 esetben (2,4%) clopidogrelt kaptak a betegek, míg 17 (20,2 %) betegnél kombinált szalicilát+kumarin kezelés került beállításra. Csak öt beteg nem kapott szekunder profilaxist rossz compliance, vagy kontraindikáció miatt, trombótikus történés közöttük meglepően nem fordult elő. Ezen betegek mindegyike olyan nőbeteg volt, akinek az APS-ja szülészeti manifesztáció alapján lett felállítva a vizsgálat indításakor, továbbá a követési idő során az aPL antitestek titere fluktuál, vagy már nem is lehetett kimutatni. Az aPL pozitív, de nem antifoszfolipid szindrómás betegek körében tehát az aszpirinnel történő primer prevenció jelentősen csökkenti a klinikai szövődmények kialakulását. Az APS-s csoportban ugyanakkor megfelelő antikoaguláns és/vagy trombocita aggregáció gátló kezelés ellenére is kialakulhatnak újabb trombótikus klinikai tünetek, melyek részben annak tulajdoníthatók, hogy ebben a csoportban szignifikánsan magasabb volt az állandóan magas titerben jelenlévő aPL antitestek aránya az aPL pozitívakhoz viszonyítva. Ezen betegcsoportban a jövőben az antifoszfolipid antitestek patomechanizmusának pontosabb megismerése fog lehetőséget teremteni arra, hogy újabb terápiás támadáspontokat ismerhessünk meg, és még hatékonyabb szekunder prevencióban részesíthessük a betegeket.

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

Munkám további részében 362 SLE-s beteg (331 nő és 36 férfi) adatát dolgoztam fel számítógépes adatbázis segítségével. A betegek közül 223 esetben igazolódott antifoszfolipid antitest jelenléte, és az esetek közel felében, 110 betegben definitív antifoszfolipid szindróma diagnózisa is felállítható volt mind a Sapporoi mind a Sydney-i kritériumok alapján. Az APS-s betegek közül 26 (7,2 %) esetben primer antifoszfolipid szindrómával indult a klinikai kórlefordulás és csak évekkal később (medián: 5,5 év min-max: 1-29 év) volt igazolható SLE

(PAPS-SLE 1. csoport). A 252 antifoszfolipid antitestekkel nem rendelkező betegből véletlenszerűen választottam ki korban nemben és betegség fennállási időben, az előző csoporthoz illesztett 26 SLE-s beteget (2. csoport: SLE APS nélkül). Hasonló módon a 84 szekunder antifoszfolipid szindrómás beteg közül is kiválasztottam 26 korban, nemben és betegség fennállási időben illesztett 26 beteget (3. csoport: SLE-SAPS). Ebben a 3. csoportban az APS már az SLE felismerését követően alakult ki.

Az antifoszfolipid szindrómával nem szövődött SLE-s betegek szignifikánsan fiatalabbak voltak mint az APS-sel szövődött csoporthoz képest. Ugyanakkor a PAPS+SLE-s csoportban a trombótikus klinikai tünetek nagyjából azonos életkorban jelentkeztek, mint az SLE tünetei az APS-sel nem szövődött csoportban. A szekunder APS-sel szövődött 3. csoportban mind az SLE mind az APS későbbi életkorban jelentkezett a másik két csoporthoz viszonyítva.

A trombótikus történések a pulmonális embólia és miokardiális infarktus kivételével szignifikánsan gyakoribbak voltak a PAPS-SLE-s csoportban az APS-sel nem szövődött betegekhez képest. A pulmonális embólia és akut miokardiális infarktus mindkét csoportban ritkán fordult elő, ezért az egyébként is kis létszámú csoportok között e tekintetben az elemszám a statisztikai értékelhetőséget jelentősen korlátozta. A PAPS-SLE és SLE-SAPS csoportokban azonos gyakorisággal fordultak elő a trombótikus komplikációk, kivélt a szülészeti szövödmények jelentettek, amelyek viszont a PAPS-SLE-s csoportban szignifikánsabb gyakoribbak voltak az SLE-SAPS csoporthoz viszonyítva. Az SLE-SAPS csoportban az alkalmazott antikoaguláns és trombocita gátló kezelés ellenére magasabb volt a mély vénás trombózis, tüdőembólia, angina pectorisz és szülészeti szövödmények gyakorisága az APS-sel nem szövődött SLE-s csoporthoz képest.

Az SLE klasszifikációs tünetei közül az APS-sel nem szövődött betegek körében szignifikánsabb gyakoribb volt a ISN/RPS III-IV típusú lupus nephritis gyakorisága.

Hasonlóan ebben a csoportban gyakoribb volt az aktív periódusok száma, magasabb adagú metilperdnizolont kaptak, és a PAPS-SLE-s csoporthoz képest szignifikánsabb gyakoribb volt a ciklofoszfamid alkalmazása is. Mindez arra enged következtetni, hogy a primer antifoszfolipid szindróma jelenléte módosíthatja az SLE klinikai lefolyását, csökkentve az SLE gyulladáshoz való aktivitását. Mindezt azonban csak akkor tapasztaljuk, ha az APS megelőzi a lupus kialakulást. Az eredmények felvetik, hogy a primer antifoszfolipid szindróma megelőzheti a lupus jelentkezését, de önálló szisztémás autoimmun kórképként is társulhat hozzá. Ez utóbbi feltevést az is megerősíteni látszik, hogy relatíve hosszabb idő telik el a primer APS és SLE diagnózisa között, ebben a csoportban lényegesen különbözik a kórlefordulás mind az APS-val nem szövődött, mind szekunder APS-sel szövődött SLE-s betegekhez képest. Az SLE és az APS is önálló szisztémás autoimmun kórképnek tekinthető, melyek társulása esetén megváltozik mindkét betegség fenotípusa. Eredményeim és az eddigi irodalmi közlések felhívják a figyelmet arra, hogy a primer APS-s betegek követése immunológiai tekintetben más autoimmun kórkép – különösen SLE - megjelenése irányában fontos főként akkor, ha cerebrovaszkuláris manifesztációval jelentkeznek az APS.

III. Ritka antifoszfolipid antitestek jellemzése

Összesen 85 a DEOEC III. sz. Belgyógyászati Klinika immunológiai szakrendelésén 2004. 05. 01. és 2004. 06. 01. közt jelentkező definitív SLE-s beteg vizsgálatát végeztem el. Közülük 14-nél igazolódott APS társulása az 1999-es Sapporoi kritériumok alapján.

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

Kilenc betegnél igazolódott LA pozitivitás. Anti-aKL IgG 14 esetben, IgM 8 esetben volt pozitív. Az a β 2GPI IgG és IgM pozitív esetek száma 4, ill. 5 volt. Anti-PS IgG 7 betegnél

(8,2%), IgM 9 esetben (10,6%), aPT IgG 9 betegben (10,6%) volt pozitív. Anti-PT IgM, aANX IgG és IgM pozitivitást egyik betegnél sem találtam.

Összehasonlítva a három ritkább antifoszfolipid/kofaktor antitest (azaz aPS, aPT és aANX) IgG és IgM előfordulását (pozitivitása), illetve koncentrációja egymással, valamint a három hagyományos aPL (LA, aKL és ab2GPI) előfordulásával és koncentrációjával azt tapasztaltam, hogy az aPS és aPT antitestek szintje mindkét izotípusban szignifikánsan magasabb volt az LA pozitív esetekben. Antitest pozitivitást a három ritka antitest közül csak az aPS IgG, az aPS IgM és az aPT IgG esetében találtam. Szignifikáns összefüggés igazolódott aPS és az aKL antitestek megfelelő izotípusaiban észlelt pozitív tesztek között, azaz pl. gyakoribb volt aPS IgG pozitívak körében az aKL IgG pozitivitás. A statisztikai elemzésnek a jelen és a korábbi esetekben is a csoportokban lévő kis esetszám határt szab.

A ritka aPL antitestek és az antifoszfolipid szindróma összefüggésének vizsgálatához a betegeket két - APS-val szövődött (SLE/APS+, n=14) és nem szövődött (SLE/APS-, n=71) - csoportba soroltam. Az SLE/APS+ csoportban sokkal gyakoribb volt az aPS IgG, aPS IgM és az aPT IgG pozitív betegek aránya, ha azt összehasonlítottam az SLE/APS- csoportban észleltekkel. Az APS-val szövődött betegek között kevesebben voltak, akiknél egyik ritka antitest sem volt kimutatható. Statisztikailag szignifikáns összefüggés azonban csak az aPS IgG vonatkozásában igazolódott.

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

Klinikai tünetek vonatkozásában a ritka aPL antitestek jelenlétében gyakoribb volt az iszkémiás szívbetegség/infarktus, TIA/Stroke, mély véna trombózis/tüdőembólia, patológiás

terhesség –, illetve az APS-hoz asszociálható klinikai tünetek közül a– valvulopátia, trombotika jelentkezése. A TIA és a spontán vetélés vonatkozásában elsősorban az aPS IgG, míg trombotikánál leginkább az aPT IgG antitest pozitivitás növelte a tünet jelentkezésének valószínűségét. Az összefüggések statisztikai módszerekkel azonban egyik vizsgált ritka antitest vonatkozásában sem bizonyultak szignifikánsnak.

A számszerű adatok azt igazolják, hogy a ritka anti-fosfolipid/kofaktor autoantitestek (jelen esetben konkrétan aPS IgG és IgM, illetve aPT IgG) a klinikai szövödmények gyakoriságát tovább növelték még a hagyományos aPL-ekkel rendelkező betegek körében is. Valószínűleg az egyes antitest pozitív csoportok alacsony elemszáma miatt a részletezett eltérések statisztikai értelemben nem voltak szignifikánsak. Eredményeimet alapján tehát az alábbiak mondhatók: SLE-s betegek szérumában az aPS, aPT és aANX antitestek kimutathatók ugyan, de előfordulásuk alacsonyabb, mint az aKL, a β 2GPI antitesteké és a lupus antikoagulánsé. Legritkábbnak az anti-annexin V bizonyult, szintje egyik betegben sem haladta meg a normál tartomány határát. Ezen ritka antitestek szintje összefügg egymással és elsősorban az aPS a hagyományos antitestekkel is. Az aPS IgG szignifikánsan gyakoribb APS-ban. Ezen antitestek pontos klinikai jelentősége még nem tisztázott, meghatározásuk feltehetőleg hagyományos aPL-k hiányában trombotikus szövödmények jelentkezése esetén nyújthat segítséget a diagnózisban.

Új megállapítások

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

Gyakorlati jelentőség

- SLE-s betegekben javasolt az antifoszfolipid antitestek rendszeres követését, közöttük mind a lupus antikoaguláns, mind az anti-kardiolipin és béta2-glikoprotein meghatározását.
- Tartósan antifoszfolipid antitest pozitív SLE-s betegekben primer profilaxisként való adása ajánlott.
- A primer antifoszfolipid szindrómás betegek immunológiai követése javasolt különösen SLE irányába.
- Ritka antifoszfolipid antitestek meghatározása a hagyományos antifoszfolipid antitestek hiányában fellépő trombótikus szövődmények jelentkezése esetén segíthet a diagnózis felállításában.

Az értekezés alapjául szolgáló in extenso megjelent vagy elfogadott közlemények

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

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

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

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

If: 2,4

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

If: 2,4

6. Tarr T, Lakos G, Bhattoa HP, Muszbek L, Soltesz P, Shoenfeld Y, Szegedi G, Kiss E: Clinical thrombotic manifestations in SLE patients with and without antiphospholipid

antibodies: a five-year follow-up. Közlésre elfogadva Clin.Rev. Aller. Immunol. 2007

If: 1,97

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

Az értekezéshez szorosan nem kapcsolódó in extenso megjelent vagy elfogadott közlemények

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

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

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

If: 3,024

4. **Tarr T**, Zeher M, Szegedi Gy, Kiss E: Ciclosporin A kezeléssel szerzett tapasztalataink szisztémás lupus erythematosusban. Orv. Hetil. 146: 2485-2489, 2005.

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

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

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

If: 2,49

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

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

If.:1,97

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

If: 1,97

11. Barath S, Aleksza M, **Tarr T**, Bhattoa HP, Sipka S, Szegedi G, Kiss E: Measurement of natural (CD4⁺CD25^{high}) and inducible (CD4⁺IL-10⁺) regulatory T-cells in patients with systemic lupus erythematosus. Közlésre elfogadva Lupus 2007.

If: 2,4

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

Közlésre beküldött közlemény:

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

Az értekezéshez nem kapcsolódó közlemények impakt faktora összesen: IF: 11, 854

Kumulatív impakt faktor: IF:18,624

Idézhető absztraktok:

1. Kiss E., Csépany T., Regéczy N., **Tarr T.**, Szegedi Gy.: Neuropszichiátriai szövődmények szisztémás lupus erythematosusos betegeink között. Táplálkozás, Allergia, Diéta 2:30-31, 1999.
2. Kiss E., Szodoray P., **Tarr T.**, Szegedi Gy.: Sneddon- szindróma képében jelentkező protein C deficiencia vagy szeronegatív antifoszfolipid szindróma. Táplálkozás, Allergia, Diéta 2:31, 1999.
3. Kiss E., Buda B., **Tarr T.**, Brúgós B., Lakos G., Szegedi J., Szegedi Gy.: Cardiovasculáris szövődmények és azok kockázati tényezőinek előfordulása szisztémás lupus erythematosusban. Allergológia és Klinikai Immunológia 2:52 2002.
4. **Tarr T.**, Regéczy N., Szegedi A., Kiss E.: Vasculitis előfordulása szisztémás lupus erythematosusban. Allergológia és Klinikai Immunológia 2:60 2002.
5. **Tarr T.**, Kiss E., Zeher M., Szegedi Gy.: Lypoprotein (a) jelentősége szisztémás lupus erythematosusos betegeinkben. Allergológia és Klinikai Immunológia 6:120, 2003.
6. Kiss E, **Tarr T.**, Lakos G, Soltész P, Veres K, Zeher M, Szegedi Gy : A four year follow up of antiphospholipid antibodies in patients with systemic lupus erythematosus Annals of Rheumatic diseases 62:455-455, 2003.
7. **Tarr T.**, Zeher M., Szegedi Gy., Kiss E. : Cyclosporin A kezeléssel szerzett tapasztalataink SLE-ben. Magyar Reum. 3:168, 2004.
8. **Tarr T.**, Lakos G, Soltész P, Zeher M, Szegedi Gy, Kiss E: Antifoszfolipid szindrómával szövődött SLE-s betegek 5 éves követésével szerzett tapasztalataink. Magyar Belorvosi Archívum Supp. 2: 130, 2004.

9. Kiss E, **Tarr T**, Soltész P, Veres K, Lakos G, Zeher M, Szegedi Gy: Primer antifoszfolipid szindrómával induló SLE-s betegek jellemzése. Magyar Belorvos Archívum Supp. 2:80, 2004.
11. Kiss E, **Tarr T**, Bótyik B, Tumpek J, Lakos G, Zeher M, Szegedi Gy: Ritkább phospholipid/protein kofaktor elleni autoantitestek kimutatása szisztémás lupus erythematosusban. Allerg. és Klin. Immunol. 8:71, 2005.
12. Szántó A, Kiss E, **Tarr T**, Szegedi Gy, Zeher M: Szisztémás lupus erythematosus és Sjögren szindróma társulása Allerg. és Klin. Immunol. 8:85, 2005.
13. **Tarr T**, Zeher M, Szegedi Gy, Kiss E: Tumorok előfordulása szisztémás lupus erythematosusos betegek körében Allerg. és Klin. Immunol. 8:88, 2005.
14. Szántó A, Kiss E, **Tarr T**, Szegedi Gy, Zeher M: Sjögren szindróma társulása systemás lupus erythematosussal. Magyar Reum. 46: 151, 2005.
15. Kiss E, **Tarr T**, Lakos G, Zeher M, Szegedi Gy: Primer antifoszfolipid szindrómával induló sytemás lupus erythematosusos betegek jellemzése Magyar Reumatol. 46: 152, 2005.
14. Kiss E, Seres I, **Tarr T**, Kocsis Z, Szegedi Gy, Paragh Gy: Analaysis of Paraoxonase activity and lipid profile in patients with systemic lupus erythematosus
Ann Rheum Dis 64 (Suppl III):225, 2005
15. Kiss E, Baráth S., Aleksza M., **Tarr T**, Sipka S., Szegedi Gy.: Természetes (CD4+CD25^{magas}) és indukálható (CD4+IL-10+) regulatórikus T-sejtek vizsgálata szisztémás lupus erythematosusban. Allerg. és Klin. Immunol. 9:104, 2006.
16. **Tarr T**, Tóth L, Szűcs G, Illés Á, Szegedi Gy, Kiss E: Kutan vasculitis, mint paraneopláziás szindróma két eset kapcsán Allerg. és Klin. Immunol. 9:119, 2006.

17. Kiss E, Soltész P, Dér H, Kocsis Z, **Tarr T**, Paragh Gy, Szegedi Gy: Non-invasive detection of endothelial dysfunction in patients with systemic lupus erythematosus. Ann. Rheum. Dis. 65 (Suppl II): 201, 2006.

SZCIENTOMETRIA

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