

# Újabb ismeretek a szisztémás lupus erythematosusról

Kiss Emese, Gergely Péter, Szegedi Gyula

## NOVEL RESULTS ON SYSTEMIC LUPUS ERYTHEMATOSUS

A szisztémás lupus erythematosus (SLE) poliszisztémás autoimmun megbetegedés, napjainkban is a szakmai érdeklődés középpontjában áll. Egyaránt foglalkoztatja a kísérletes immunológiában érdekelt kutatókat, a klinikusokat és a gyógyszerfejlesztéssel foglalkozó szakembereket. A szerzők azokat a legújabb tudományos eredményeket ismertetik, amelyek az SLE etiopatogenezisével, klinikai és laboratóriumi sajátosságaival, a diagnosztika kérdéseivel és a kezelés lehetőségeivel kapcsolatosak. Az egyik legjelentősebb előrelépést az úgynevezett fogékonysági gének mind pontosabb feltérképezése és ezek funkcionális sajátosságainak elemzése jelenti. Egyre mélyebb részleteiben tárulnak fel a természetes és az adaptív immunitás kapcsolatában részt vevő mechanizmusok, a T- és B-lymphocyták együttműködésének és sejten belüli biokémiai folyamatainak rendellenességei, továbbá a citokinek és az infektív ágensek kóroki szerepe. A kórlefolyást illetően a túlélés javulásával előtérbe kerültek a krónikus szervi szövődmények, mint a veseelégtelenség, az osteoporosis és az atherosclerosis. Ez utóbbi kettő kialakulásában egyre több tény bizonyítja a gyulladásos-immunpatológiai folyamatok jelentőségét. A laboratóriumi diagnosztikában továbbra is olyan biokémiai markereket keresünk, amelyek megbízhatóan előrejelzik a lupus kialakulását, prognózisát, aktivitását és szervi manifesztációit, és alkalmasak a kezelés hatékonyságának lemérésére is. Habár a lupus kezelésében az alapvető elvek nem változtak, egyre több új hatásmechanizmusú immunmoduláns szer eredményeiről, biológiai terápiás lehetőségekről és nem gyógyszeres kezelési eljárásokról (például az őssejt-transzplantációról) olvashatunk. Az előttünk álló évek feladata ezek való helyének, jelentőségének megállapítása.

Systemic lupus erythematosus is an autoimmune disorder. It stands at the focus of medical interest: basic scientists, clinicians and innovative biotechnologists all pay attention to lupus. Authors of this article present the novel scientific results on the etiopathogenesis, clinical and laboratory characteristics of SLE. Furthermore, authors discuss diagnostic problems and the possible therapeutic modalities. One of the most important results is the characterisation and mapping of the susceptibility genes as well as the analysis of their functional features. More and more is known about the relationship between natural and adaptive immunity, about the cooperation of T and B cells. The abnormalities of intracellular biochemical processes and signal transduction pathways have been cleared. The importance of cytokine network and infective agents in the pathogenesis of SLE has largely been investigated recently. With regards to the outcome of the disease, there is growing attention paid on chronic organ damages, such as end-stage renal disease, osteoporosis and atherosclerosis – in connection with the increased life expectancy. Evidence accumulates on the importance of immune-inflammatory processes in the initiation and perpetuation of osteoporosis and atherosclerosis. There is an urgent need for validated biomarkers which can predict the susceptibility, prognosis, clinical manifestations, activity and severity of SLE. To follow and measure the effectiveness of treatment is also required. Although the principals of lupus management have not changed, novel immune modulators, biological therapy and non-medical treatments (e.g. stem-cell transplantation) have become available. Further research and clinical observations may help to find the real place of such therapeutics.

**szisztémás lupus erythematosus, patogenezis, diagnosztika, klinikum, terápia**

**systemic lupus erythematosus, pathogenesis, diagnosis, outcome, therapy**

dr. Kiss Emese (levelező szerző/correspondent): Debreceni Egyetem, OEC Belgyógyászati Intézet, III. Sz. Belgyógyászati Klinika, Klinikai Immunológiai Tanszék/University of Debrecen, Medical and Health Science Centre, 3rd Department of Internal Medicine, Clinical Immunology, Debrecen, H-4004 Debrecen, Móricz Zs. krt. 22. E-mail: kiss@iibbel.dote.hu.

dr. Gergely Péter: Semmelweis Egyetem, Központi Immunológiai Laboratórium/Semmelweis University, Central Immunology Laboratory, Budapest

dr. Szegedi Gyula: MTA-DE Autoimmun Kórképek Kutatócsoport, Klinikai Immunológiai és Allergológiai Koordináló Intézet/Research Group of Autoimmune Diseases, Hungarian Academy of Sciences, Debrecen, Department of Coordination on Clinical Immunology and Allergology, Debrecen

Érkezett: 2004. december 13. Elfogadva: 2005. február 22.

A szisztémás lupus erythematosus (SLE) a poliszisztémás autoimmun kórképek prototípusa. Genetikailag fogékony egyéneknél alakul ki, külső és belső környezeti tényezők hatására. Az SLE-t provokáló tényezők közül legismertebbek az ultrabolya sugárzás, infekciók, hormonális hatások, valamint egyes gyógyszerek. E tényezők hatására az immunrendszer működésének komplex zavara alakul ki, ennek legfőbb jellemzője a saját antigénekkal szemben kialakított tolerancia megszűnése és legvégül patológiás autoantitestek megjelenése (1, 2). A nagy affinitású, IgG osztályú patológiás autoantitestek nagyrészt immunkomplex-képződés és komplementaktiváció révén fejtik ki hatásukat. Ugyanakkor az immunkomplexek eltakarítása is károsodott, így fokozottabban érvényesül szövetkárosító hatásuk. A gyulladás bármelyik szervet érintheti: leggyakrabban az ízületeket, bőrt, savós hártyákat, vesét és az idegrendszert. A szervek érintettsége számos kombinációban alakulhat ki, ennek következtében a lupus heterogén betegségecsoport. Tovább módosítják a klinikai sokszínűséget a laboratóriumi eltérések. A gyakori és specifikus tüneteket az Amerikai Reumatológiai Kollégium (ACR) rendszerbe foglalva felállította a diagnózis kritériumait, és ezt legutoljára 1997-ben aktualizálta (3). Az SLE döntően a fogamzóképes korú nőket betegíti meg, de körülbelül 10-10%-ban kezdődhet 20 éves kor alatt és 60 éves kor felett, valamint férfiakban is manifesztálódhat. A demográfiai sajátosságok befolyásolják az SLE kimenetelét és gyakoriságát. A prevalencia átlagosan 50/100 000, évente pedig 5-10 új betegre számíthatunk 100 000 lakos között. A lupus gyakorisága növekszik; ehhez a diagnosztikai és terápiás lehetőségek javulása, ezáltal az enyhébb esetek felismerése és a túlélés javulása is hozzájárul. Jelenleg az 5 és 10 éves túlélés 95%, illetve 85% körüli (4). Ennek következtében nőtt a célszervek idült morfológiai és funkcionális károsodásának jelentősége, ezek jellemzésére – az aktivitás megítéléséhez hasonlóan (5) – pontrendszert dolgoztak ki (6, 7). A krónikus szövödmények közül kiemelkedő jelentőségűek a szív- és érrendszeri betegségek, a thromboemboliás szövödmények, az idült veseelégtelenség és a csontritkulás. Várható a daganatok gyakoribb előfordulása is. Fontos feladat a hagyományos kezelésre nem reagáló betegek kiemelése, a negatív prognosztikai tényezők azonosítása, valamint újabb, hatékonyabb terápiás lehetőségek kidolgozása.

Az utóbbi években a molekuláris biológiai módszerek fejlődése következtében felgyorsultak az SLE-vel kapcsolatos kutatások. Jelen munkában az utóbbi öt-tíz év legújabb eredményeiről adunk számot a legfontosabb területeken. A terjedelem szabta korlátok miatt a hazai szakkönyvekben is elérhető ismereteknek csak az újabb információk megértéséhez nélkülözhetetlen részét elevejtjük fel.

## Genetikai háttér

Az SLE multifaktoriális betegség, kialakulását genetikai tényezők segítik. Korábban epidemiológiai tanulmányok igazolták, hogy az egyetű ikrek között kö-

## RÖVIDÍTÉSEK

ANA: antinukleáris antitest  
 ANCA: antineutrofil citoplazmatikus antitest  
 AP-1: transzkripció faktorokat aktiváló fehérje 1  
 APA: antifoszfolipid antitest  
 APS: antifoszfolipid szindróma  
 AZA: azatioprin  
 BCR: B-sejt-receptor  
 BLyS: B-lymphocyta-stimulátor  
 C1, 2,...n: komplementfehérje-faktorok  
 c-AMP: ciklikus adenozin monofoszfát  
 CD (cluster of differentiation): sejtfelszíni markerek  
 CRP: C reaktív protein  
 CYC: ciklofoszfamid  
 DNS: deoxiribonukleinsav  
 ELISA: enzimhez kapcsolt immunoesszé  
 ENA: extrahálható nukleáris antigén  
 FcyR: IgG-kötő receptor  
 GBM: glomerularis bazálmembrán  
 HDL: nagy sűrűségű lipoprotein  
 HLA: humán leukocyta-antigén  
 HSCT: hemopoetikus őssejt-transzplantáció  
 ICAM-1: intercelluláris adhéziós molekula 1  
 IFN: interferon  
 IgG: immunglobulin G  
 IL: interleukin  
 KL: kardiolipin  
 KR1: komplementreceptor I  
 LDL: kis sűrűségű lipoprotein  
 MHC: major hisztokompatibilitási komplex  
 NF-AT: aktivált T-sejtek nukleáris faktora  
 NF- $\kappa$ B: nukleáris faktor- $\kappa$ B  
 NK-sejt: természetes ölüsejt  
 PARP: poli-ADP-ribóz-szintetáz  
 PDCD1: programozott sejthalál gén 1  
 PKA: proteinkináz A  
 PKC: proteinkináz C  
 RIA: radioimmunoesszé  
 RNS: ribonukleinsav  
 ROI: reaktív oxigén intermedierek  
 SLE: szisztémás lupus erythematosus  
 SAP: szérumamiloid P  
 SERM: szelektív ösztrogénreceptor-modulátor  
 TCR: T-sejt-receptor  
 TGF $\beta$  (transforming growth factor  $\beta$ ): transzformáló növekedési faktor  $\beta$   
 Th: helper T-sejt  
 TLR: toll-like receptor  
 TNF: tumornekrózis faktor  
 UV: ultrabolya  
 VCAM-1: vascularis adhéziós molekula 1

rülbelül 25–40% a konkordancia, az elsőfokú rokonok között előfordulása 1%-ra nő. Adott genetikai háttérű állatmodellekben az emberi lupushoz hasonló betegség fejlődik ki. Az állatmodellekben igazolt „egy gént érintő defektusokkal” ellentétben a humán SLE poligénes. Egyetlen gén sem elegendő önállóan a kórkép manifesztálásához. Legkorábban az MHC I-, II-, III-polimorfizmussal és az örökletes komplementdefektusokkal való társulás jelentőségét igazolták. SLE-re a HLA-DR2 és -DR3, míg a gyógyszerindukált kórformára a HLA-DR4 haplotípus jellemző. Az MHC II gének meghatározhatják az autoantitest-profil, és ezáltal a lupus klinikai arculatát. Ilyen összefüggés igazolt pél-

daként: az anti-DNS jelenléte és a DRB1\*1501, DRB1\*0301, valamint a lupus antikoaguláns és a DQB1\*0301 között (8). Szoros összefüggés igazolható a lupus és az örökletes komplementdefektusok

Az SLE-t provokáló tényezők közül legismertebbek az ultraibolya sugárzás, az infekciók, a hormonális hatások, valamint egyes gyógyszerek.

(gyakoriság alapján C1q > C2 > C4 > C1s/C1r) között is (9). Igazolt a komplement 1-es típusú receptorának (KR1) jelentősége az immunkomplex eltakarításában, ezáltal az SLE patogenezisében. SLE-ben az azonos genotípusú egyénekben kisebb a KR1 komplementkötő kapacitása, és ez korrelációt mutat a lupusnephritis jelenlétével (10). Az eddig felsorolt gének *gyakran együtt öröklődnek, és egy lupusra jellemző fogékonysági komplotípust alkotnak*: HLA A1, B8, DR3, C4A\*Q0.

A molekuláris genetikai módszerek fejlődése lehetővé tette az úgynevezett fogékonysági gének szélesebb körű kutatását. Eddig mintegy 40 gén szerepét valószínűsítették (11). Ezek három nagy funkcionális csoportba sorolhatók:

- az apoptotikus sejtek eltakarításában részt vevő molekulákat kódoló gének (például CRP, C1q),
- a lymphocyták apoptózisát szabályozó gének (például FAS, FASL) és
- a lymphocyták jelátviteli mechanizmusait befolyásoló molekulák (például CD45, PDCD1).

Az SLE multifaktoriális betegség, kialakulását genetikai tényezők segítik.

Az első csoport a sejttermelés felhalmozódása révén fokozott autoantigén-kínálatot teremt, a második csoport defektív apoptózis révén az autoreaktív T- és B-sejtek perzisztálásához vezet, míg a harmadik csoport felerősíti a saját szembeni immunválaszt. Ezek a gének nem random módon, hanem *klaszterekben találhatóak a genomban*.

Az elmúlt néhány év alatt a szemünk láttára fokozatosan tárul fel a humán genom térképe, és nagy tempóban ismerik fel a lupus iránti fogékonyságot meghatározó locusokat (1. táblázat). Emberben a nyolc legjobban bizonyított fogékonysági locus közül három az 1-es kromoszómán található (12). A finom feltérképezést biztosító technikákkal ezen locusokon belül már számos konkrét gént sikerült azonosítani, közülük a legtöbb polimorf génszakasz és valamely allél jelenléte hozható kapcsolatba az SLE létrejöttével. Példaként említjük ezek közül az

IgG-t kötő *Fcγ-receptorokat*. A kodonban egy nukleotideltérés a kódolt receptorokban egy aminosavkülönbséget okoz, és ennek következtében az egyik variáns például kevésbé hatékonyan köti az IgG-t, az immunkomplex-eltakarítás károsodik; mindez körülbelül másfélszeres kockázatot jelent az SLE kialakulására, illetve a lupusnephritis iránti fogékonyság 1,2-szeresre nő. *Számos egyéb gén polimorfizmusának* szerepét is feltételezik az SLE kialakulásában, de ezek még további bizonyításra várnak. Ilyenek például, a teljesség igénye nélkül, a DNS-repairben szereplő PARP gén, a programozott sejtthálalt szabályozó PDCD1, Fas, FasL és Bcl-2 gének, továbbá számos citokin génje (IL-10, IL-6, IL-1Rα, IFNγ, TNFR II) (13).

## Patogenezis

### B-sejtek

Az SLE patogenezisében kulcsszerepet játszanak a B-sejtek: részben autoantitest-termelés, részben ettől független mechanizmusok révén fejtik ki patogén szerepüket (14). Az utóbbi évek során igazolódott, hogy nemcsak az úgynevezett segítő helper T-sejtek (Th-sejtek) befolyásolják a B-sejtek működését, hanem a B-sejtek is szabályozzák a T-lymphocytákat és a dendritikus sejteket, ezenfelül citokineket – például: IL-10, IL-6, IFNγ – is termelnek. A legújabb eredmények azt igazolják, hogy autoreaktív B-sejtek normális körülmények között is körülbelül 20%-ban kerülnek a perifériára, annak ellenére, hogy eliminálásukra – a csontvelőben és a periférián egyaránt – többféle mechanizmus is irányul. *A B-sejt-tolerancia megszűnésének* többféle lehetséges módját igazolták a legutóbbi évek során SLE-ben (például: fokozott Th2-aktivitás, csökkent szuppresszor, regulátor CD4+/CD25+ -aktivitás, a klonális „ignorancia” elmaradása stb.) (2. táblázat). A B-sejt-tolerancia elvesztését T-sejtektől független poliklonális aktiváció is előidézhetheti, ezt a természetes immunitás, közelebbről a dendritikus sejteken megjelenő toll-like receptorok (TLR) és az e sejtek által termelt INFα közvetítik. Feltételezik, *hogy mind mikrobiális, mind emlős eredetű DNS képes megszüntetni* a TLR és a B-sejt-receptor együttes stimulálása révén SLE-ben a B-sejt-toleranciát. Ez egy lehetséges magyarázat a fertőzések lupust provokáló szerepére. Ezenfelül adott citokinek – mint például az 1-es típusú interferonok vagy a B-lymphocytá-stimulátor (BLyS) – excesszív hatása is fokozott B-sejt-aktivációt válthat ki. Egyre több bizonyíték támasztja alá a B-sejt saját zavarainak jelenlétét lupusban. Ezek három csoportba sorolhatók:

- a sejtaktiváció,
- a túlélés,
- az autoantigén feldolgozás zavarai.

Összegezve: A jelenlegi elképzelés szerint az intrinszik zavarral jellemezhető autoreaktív B-sejtek *mikrobiális stimulusok hatására* felszaporodnak, megszűnik a B-sejtek toleranciája. Ezek *mint antigén-*

### 1. TÁBLÁZAT

*A humán szisztémás lupus erythematosusra hajlamosító fontosabb gének és azok kromoszomális elhelyezkedése*

1. kromoszóma	CRP, FCGR2A, FCGR2B, FCGR3A, PARP
2. kromoszóma	PDCD1
6. kromoszóma	MHC I, II, C4Q0, TNFA

## 2. TÁBLÁZAT

*Az autoreaktív B-sejtek fokozott aktivitásához vezető mechanizmusok*

Az autotolerancia elvesztése.

Fokozott helper T-sejt-aktivitás.

A szuppresszor/regulatorikus T-sejt-aktivitás csökkentése.

Intrinszik B-sejt-zavar.

*prezentáló sejtek (APC) megszüntetik a T-sejtek toleranciáját, illetve indukálják a dendritikus sejtekben az IFN $\alpha$  termelését.*

## Alfa-interferon

Korábbi eredmények igazolták, hogy a malignus betegségek vagy a hepatitisfertőzés kezelésében alkalmazott IFN $\alpha$  – hasonlóan a rheumatoid arthritis és más immunpatológiai kórképek biológiai terápiájában alkalmazott TNF $\alpha$ -hoz – lupusra jellemző tüneteket provokálhat. Régóta ismert az is, hogy SLE-ben emelkedett a keringő IFN $\alpha$  szintje. Az elmúlt egy-két évben végzett megfigyelések és vizsgálatok egyértelműen igazolják az IFN $\alpha$  lehetséges kóroki szerepét SLE-ben. A mikrocip-technológia több ezer génszakasz detektálását teszi lehetővé egyszerre. Ilyen módszerrel igazolták, hogy lupusban az interferon indukálta gének fokozottan expresszálódnak a perifériás mononukleáris sejtekben, és ezzel magyarázhatók a korábban e sejtekben kimutatott funkcionális eltérések (15). E citokin termelését immunkomplexek serkentik. A vírusok exogén triggerként szerepet játszanak az interferon-út vonal aktiválásában. Ezt a hatást a toll-like receptorokon keresztül fejtik ki. Az IFN $\alpha$  több lépésben gyakorol kóros hatást: *indukálja az immunrendszer aktiválódását (priming), autoantitestek termelődését váltja ki a magantigénekkal szemben, fokozza az antigénprezentációt, ezáltal az antigénspecifikus immunválaszt.*

## T-sejtek

A kóros sejt immunválaszt a T-lymphocyták közvetítik SLE-ben (16). Már a T-sejtek összetétele is eltérő: fokozott a CD4+, csökkent a CD8+ sejtek előfordulása, megváltozott a Th1/Th2 arány és károsodott a természetes ölósejtek (natural killer, NK) működése. A T-sejtek kóros működése befolyásolja a B-sejtek aktivitását, az IL-2 kifejeződését, az apoptózist és nekrozist, a proteintranzzlációt és a DNS metilációját. Ezeket a funkcionális eltéréseket a jelátvitel zavarával magyarázhatjuk. A jelátvitel zavarai a sejt külsejéről befelé haladva alapvetően három csoportba sorolhatók (3. táblázat). A T-sejt-receptornak (TCR) a T-sejt antigén általi aktivációjához szükséges  $\zeta$ -lánc hiányzik (vagy jelentősen csökkent az expressziója), és ez részben felelős az aktiváció által kiváltott sejthalál elmaradásáért.

## 3. TÁBLÁZAT

*A T-sejten belüli jelátvitel zavarát okozó legfontosabb mechanizmusok*

A T-sejt-receptor  $\xi$ -láncának csökkent vagy teljesen hiányzó megjelenése.

Fokozott és elnyújtott intracelluláris kalciumszint-emelkedés.

A proteinkináz A csökkent aktivitása.

A Fas-receptor és/vagy a Fas-ligand mutációi.

A mitochondrium transzmembrán-potenciáljának megváltozása.

Reaktív oxigénintermedierek képződése.

A transzkripció faktorok működészavara.

Aktivációt követően fokozott és elnyújtott az intracelluláris kalciumszint-  $[Ca^{++}]_i$  emelkedés, és ez a kalcineurinon keresztül közvetve befolyásolja a transzkripció faktorok, mint például az aktivált T-sejtek nukleáris faktora (NF-AT) működését, ezáltal számos gén – például CD154, Fas-ligand, c-myc – átíródását. A háttérben egyik okként a proteinkináz A (PKA) csökkent aktivitása áll. Újabb megfigyelés szerint más proteinkinázok – mint a proteinkináz C (PKC) – expressziója is kóros SLE-ben szenvedők monocytáiban és T-sejtjeiben (17), s ez az említett sejtek működésének megváltozásával jár. A sejten belüli folyamatok közül az autoimmunitás szempontjából kulcsfontosságú a programozott sejthalál szabályozása. SLE-ben az apoptózis többféle zavarát igazolták. Egyrészt adott genetikai háttérrel rendelkező úgynevezett spontán lupusos egerekben kimutatták a Fas-receptor és a Fas-ligand mutációit, amelyek defektív apoptózissal járnak. Ennek következtében az autoreaktív T-sejtek tovább élnek, és a mutációk szoros összefüggésben állnak az autoimmun jelenségekkel. Emberben ezzel szemben a T-sejt-aktiváció mértékének függvényében fokozott az apoptózis. Ennek magyarázataként legújabban igazolták, hogy SLE-ben megváltozik a mitochondrium transzmembrán-potenciálja, fokozódik a mitochondriális hiperpolarizáció és ezzel együtt a reaktív oxigén intermedierek (ROI) termelődése (18); ezek az apoptózis beindulásának korai, de egyúttal visszafordíthatatlan jelei. A fokozott apoptózis következménye a *sejttörmelék megjelenése a keringésben*, amelynek legfontosabb összetevője a hisztonfehérjékből és DNS-ből álló nucleosoma, s ez ismereteink szerint autoantigén-forrásként szolgál. Valóban, SLE-ben *nagy mennyiségben* mutattak ki a keringésben *nucleosomát*, illetve megjelennek nucleosomaspecifikus T-sejtek és nucleosoma elleni autoantitestek; ezek szoros korrelációt mutatnak az SLE-vel, illetve annak aktivitásával, továbbá a lupusnephritis jelenlétével (19) (4. táblázat). Az, hogy a sejten belüli folyamatok több szinten is bonyolult összefüggésben állnak egymással, arra utal, hogy a T-sejtekben kimutatott defektusok egyike sem elegendő önmagában az emberi lupus kiváltásához.

Egyetlen gén sem elegendő önállóan a kórkép manifesztálódásához.

## 4. TÁBLÁZAT

*Szisztémás lupus erythematosusban kimutatható fontosabb autoantitestek*

Az autoantitest elnevezése	Target antigén
Antinatív DNS	dsDNS
Antidenaturált DNS	ssDNS
Antihiszton	H1, H2A, H2B, H3, H4 hisztonfehérjék
Antikromatin	dsDNS, hiszton- és nem hisztonfehérjék
Antinucleosoma	dsDNS és H2A/H2B, H3, H4 fehérjék
a-Sm	U1 SnRNP B/ B', D, E, F, G proteinjei
a-U1RNP	az U1 snRNP komplexből az U1, A és C
a-SS-A	60 és 52 kD tömegű fehérje, Y1-Y5 RNS-sel
a-SS-B	48 kD tömegű protein sRNS-sel
a-Scl70	topoizomeráz I
a-Ku	86 és 66 kD-os fehérjék
PNCA	36 kD-os fehérje
a-riboszomális P protein	P0, P1, P2 foszfoproteinek
RF	IgG
Antifoszfolipid-antitest	anionos foszfolipidek és protein kofaktor (például kardiolipin, anti- $\beta$ 2-glikoprotein I)
ANCA	neutrophilek ritkább citoplazmatikus antigénjei
Vörösvérsejt elleni AT	vörösvértest-felszíni antigének
Thrombocyta és fehérvérsejt elleni AT	sejtfelszíni molekulák
Endothel elleni AT	még nem ismert fehérjék

AT: antitest, RF: reumafaktor

## Klinikai tünetek

A lupust – igen színes klinikumának köszönhetően – nagy imitátorként szokták emlegetni. A gyulladás érintheti a bőrt és valamennyi belső szervet. A bőrtünetek nagyon jellemzőek, ezért jelentős mértékben segítik a diagnózis felállítását. Csaknem valamennyi betegnél észlelhető *arthralgia*, *arthritis*. A betegek körülbelül felében lép föl *pleuritis*, *pericarditis*. Jelentkezhetnek *cardialis* vagy *légzőszervi* manifesztációk, valamint *hematológiai* szövödmények. A prognózist leginkább a vese és a központi idegrendszer érintettsége határozzák meg. Az SLE klinikai tünetei, kórlefolyása nem változtak. Az elmúlt öt-tíz év során revidálták a diagnózis kritériumait, felállították az – SLE-hez is gyakran társuló – antifoszfolipid-szindróma diagnosztikai kritériumait, kidolgozták a bőrtünetek és a neuropszichiátriai szövödmények csoportosításának rendszerét, illetve a vesebiopsziás minták szövettani osztályozását. Ezekről

korábbi hazai összefoglalókban és szakkönyvekben olvashatunk részletesebben (1, 2, 20). Ismereteink bővülésével ezek előbb-utóbb felülvizsgálatra szorulnak. Csak néhány példát kiragadva: a diagnosztikai kritériumok között nem szerepel a vese szövettani eredménye, holott a lupusnephritis WHO szerinti szövettani klasszifikációját 2004-ben revidálták (21). A további eredmények a következő években várhatók e tekintetben.

Az SLE klinikumában a legjelentősebb változást a túlélés hosszabbodása következtében előidézett események jelentik. Ugrásszerűen megnőtt a krónikus szervi szövödmények, mint a csontritkulás, a thromboemboliás szövödmények, a szív- és érrendszeri megbetegedések jelentősége. Igazolódott, hogy az osteoporosis mind a nőket, mind a férfiakat érinti (22). A csontsűrűség az életkorral, a menopauzális állapottal, a korai petefészek-elégtelenséggel, a szteroid kumulatív dóziséval és a gyulladásos citokinek csontanyagcserét is befolyásoló magas koncentrációjával mutat összefüggést. Különös óvatosságot igényel az egyébként hatékony hormonpótló kezelés, mivel az SLE fellebbanásához, thromboticus szövödményekhez és malignus betegségekhez vezethet (23, 24). Nem tisztázott a szelektív ösztrogénreceptor-modulátorok helye a lupusos nők csontritkulásának kezelésében.

A szív- és érrendszeri betegségeknek egyre nagyobb a jelentősége az SLE-ben szenvedő betegek morbiditásában és mortalitásában. Epidemiológiai tanulmányok sora igazolja a kapcsolatot. Kimutatták, hogy menopauza előtt az SLE-ben szenvedő nők 6–20%-ánál jelentkezik akut szívizominfarktus, és az összhalálozás 6–45%-át ischaemiás szívbetegség okozza (25). A 35–44 év közötti lupusos nők infarktuskockázata 50-szeres a Framingham tanulmányba bevont azonos korcsoportú nőkéhez viszonyítva; ez a kockázat akkor is 8,3-szer magasabb maradt, ha kiküszöbölték a hagyományos rizikótényezőket – mint a hipertónia, diabetes mellitus, hyperlipidaemia, obesitas, dohányzás – szerepét (26). Más megfigyelés szerint 18–44 éves kor között az SLE-s nők 2,3-szer nagyobb valószínűséggel igényelnek kórházi kezelést infarktus vagy stroke miatt (27). Ez arra utal, hogy az atherothromboticus szövödmények korábban és gyakrabban jelentkeznek, mint az átlagpopulációban. Az akcelerált atherosclerosis hátterében a hagyományos kockázati tényezők mellett SLE-specifikus tényezők is állnak (28). A szteroidok hatása főként a hagyományos tényezőkre vezethető vissza. Lupusban ismert az atherogen lipidprofil, különösen lupusnephritisese betegek esetében (29). Az antifoszfolipid antitestek prothromboticusak és proatherogének, aktiválják az endothelt és a thrombocytákat. Bár az atherosclerosis multifaktoriális megbetegedés, patogenezisében egyre nagyobb jelentőséget tulajdonítanak a *gyulladásos immunológiai folyamatoknak*; ezek szerepére éppen az idült gyulladásos kórképekben, így például az SLE-ben halmozottan észlelt szív- és érrendszeri szövödmények irányították a figyelmet. Az endothel aktiválódása központi szerepet játszik mind az SLE, mind az atherosclerosis kialakulá-

sában. Ezt okozhatják C1q-t is tartalmazó immun-komplexek vagy a CD40-ligand-pozitív T-sejtek. Mindkét hatásra fokozódik az adhézis molekulák (E-szelektin, VCAM-1, ICAM-1) megjelenése az endothelsejteken és a keringésben oldott formában; ez fontos lépése az atherogenesisnek, mivel fokozza a zsírral telített macrophagok és a T-sejtek beáramlását az érfalba. Ezeknek a megfigyeléseknek az alapján ajánlott az SLE-ben szenvedő betegek *cardiovascularis állapotának követése, a kockázati tényezők szűrése*, valamint – az American Heart Association által a diabeteses betegek szív- és érrendszeri szövődményeinek csökkentése érdekében javasoltakhoz hasonló – agresszív primer prevenció alkalmazása. Ebben helyet kapnak az acetil-szalicilsav, a statinok, az ACE-gátlók és az antimaláriás szerek: mindegyiküknél igazolódott fő hatásukon túl az endothelprotektív hatás is. A gyógyszeres kezeléshez hasonlóan fontos az életmódváltozás, a rendszeres testmozgás és a testsúlykontroll.

Az immunszuppresszív kezelés differenciáltabb alkalmazása és a korai diagnosztika következtében a *lupusnephritis* betegek *túlélése is nőtt* (30). A hosszabb túlélési idő során azonban egyre nagyobb a relapsus lehetősége. Ezenkívül a gyulladási aktivitás lecsendesedése ellenére folyamatosan progrediál a glomerularis sclerosis. Ennek következtében egy nemrég végzett epidemiológiai felmérés szerint a *végstádiumú veseelégtelenség aránya* nem csökken, hanem – érthető módon – nő (31). Sajnos a betegek egy része továbbra sem ragál a hagyományos kezelésre. Ezért is szükséges olyan biomarkerek keresése, amelyek előrejelzik az SLE, vagy az aktivitás, esetleg egyes szervi szövődmények jelentkezését, alkalmasak a betegek klinikai állapotában várhatóan bekövetkező változások becslésére és követésére. Másrészt olyan újabb terápiás lehetőségeket kell felkutatni, amelyek hatékonyabbak, szelektívebbek, kevesebb a mellékhatásuk a jelenlegiekénél, s – a gyulladás fellobbanásának veszélye nélkül – lassítják, esetleg megállítják a krónikus fázist.

## Laboratóriumi diagnosztika

Az SLE felismerését laboratóriumi vizsgálatok is segítik. Legmarkánsabb jellemzői antinukleáris és egyéb antigénnel szembeni autoantitestek (4. táblázat). Ezek közül a diagnosztikai kritériumok között szerepelnek az *antinukleáris antitest (ANA)*, a *kettős szálú DNS elleni* és az *anti-Sm* autoantitest, továbbá a *lupus anti-koaguláns*, illetve az *antikardiolipin*. Az autoantitestek egy részét (anti-Sm) a differenciáldiagnosztikában hasznosíthatjuk. Egyesek adott szervi tünettől mutatnak összefüggést (például antinucleosoma, anti-SS-A, anti-KL), míg mások az aktivitást jelezhetik (anti-dsDNS). Ezek jelentőségét a már diagnosztizált SLE-s betegek esetében ismerjük (1, 2). Egy korábbi megfigyelés igazolta, hogy a tartósan anti-DNS-pozitív egyéneken öt éven belül igen nagy a lupus kifejlődésének valószínűsége. 2003-ban közöltek egy érdekes megfigyelést: az SLE-ben szenvedő betegek 88%-ában

legalább egy autoantitest-pozitivitás kimutatható volt az első klinikai tünetek fellépte előtt átlagosan 3,3 évvel. A diagnózis felállításáig újabb típusú autoantitestek fokozatosan jelentek meg, míg a klinikai tünetek jelentkezése után általában már nem jelent meg újabb antitest (32). Ezek a megfigyelések arra utalnak, hogy az immunreguláció zavarára már évekkkel megelőzi a betegség megjelenését, de egyúttal azt is, hogy a klinikai tünetek manifesztálódásához komplex folyamatok kialakulása szükséges.

A klinikai gyakorlat számára fontos olyan laboratóriumi markerek alkalmazása, amelyek *jól követik*, még inkább *előrejelzik az SLE aktiválódását* (33). Arany standardnak tekinthető a *kettős szálú (ds) DNS elleni autoantitest*. Ennek kimutatására többféle módszert dolgoztak ki: immundiffúzió, RIA, ELISA, immunfluoreszcens *Critidia luciliae*-teszt. A gyakorlatban legtöbbször alkalmazott ELISA technikák esetében gyakori az álpozitív eredmény. A legnagyobb gond az, hogy a betegek egy részének – klinikai aktivitástól függetlenül – folyamatosan magas az anti-dsDNS-titere, míg másoknak nem. Nemrég jelent meg összefoglaló közlemény a többi autoantitest-aktivitást jelző szerepéről (34). Közülük az anti-ssDNS autoantitest szenzitív, de nem specifikus marker. Az anti-ENA-panel tagjai (a-SS-A és -B, a-Sm és a-RNP) nem függenek össze az aktivitással, ezért rendszeres ellenőrzésük indokolatlan. A riboszomális P-proteinek (P0, P1, P2) elleni autoantitestek a neuropszichiátriai tünetekkel és azok aktivitásával mutatnak összefüggést. Érdekes megfigyelés, hogy a topoizomeráz I elleni autoantitest (anti-Scl-70), amely a szisztémás sclerosis szerológiai markere, az SLE-s betegek 25%-ában kimutatható, és jelenléte korrelációt mutat a lupus aktivitásával. Az antikardiolipin szintje is követi a klinikai állapotot. Az újabban felismert autoantitestek közül leggyakrabban a *nucleosoma elleni* és a *C1q elleni autoantitestek*: jelenlétük és koncentrációjuk jól korrelál mind az SLE, mind a lupusnephritis jelenlétével, illetve ezek aktivitásával.

Az autoantitestek mellett az SLE aktivitása hagyományosan jól jellemezhető a *komplementrendszer vizsgálatával*. A komplementvizsgálatok közül leggyakrabban a CH50, C3 és C4 szintjének mérését alkalmazzák a klinikai gyakorlatban. Probléma, hogy ezek kevésbé szenzitívek és specifikusak, mivel a gyulladás során szintézisük és fel-

---

Az SLE patogenezisében kulcsszerepet játszanak a B-sejtek: részben autoantitest-termelés, részben ettől független mechanizmusok révén fejtik ki patogén szerepüket. Szabályozzák a T-lymphocytákat és a dendritikus sejteket, ezenfelül citokineket is termelnek.

---



---

A T-sejtek kóros működése befolyásolja a B-sejtek aktivitását, az IL-2 kifejeződését, az apoptózist és a nekrozist, a proteintransz-lációt és a DNS metilációját.

---

használódásuk is fokozódik. Sokkal alkalmasabbak lehetnek a klasszikus útvonal (C1r, C1s, C1-inhibitor és a C4a-d), valamint az alternatív útvonal (Bb) aktivációját jelző termékek, illetve egyéb hasadási termékek

A sejten belüli folyamatok közül az autoimmunitás szempontjából kulcsfontosságú a programozott sejthalál szabályozása. SLE-ben az apoptózis többféle zavarát igazolták.

(C3a, C5a, terminális komplement komplex: C5b-9) (35). Egyéb, aktivitást jelző biomarkerek lehetnek még a különféle *citokinek* (IL-1R $\alpha$ , IL-2, sIL-2R, IL-4, IL-10, IL-6). Külön hangsúlyozzuk az IL-12, IL-18 és IFN $\gamma$  jelentőségét, mivel korábban egyértelműnek tűnt, hogy az SLE-t, mint autoantitest-mediált betegséget döntően a T-helper2-túlsúly jellemzi. Ezzel szemben egyre több megfigyelés bizonyítja, hogy a *T-helper1* típusú sejtek által termelt citokinek szerepet játszanak az SLE kialakulásában, aktivitásában és különösen a nephritis kiváltásában. Az IFN $\gamma$  közvetve fokozza a B-sejtek túlélését, valamint a T-sejt-independens antitest-termelést.

## Kezelés

Az SLE kezelésében két alapvető cél az aktivitás megszüntetése és az elért remisszió fenntartása. A gyógyszeres kezelésben figyelembe kell vennünk a lupus súlyosságát és szervi manifesztációit. Tekintettel kell lennünk a beteg egyéb kísérő betegségeire, életkorára, nemére, az érintett szervek funkcionális állapotára. Ma is a *kortikoszteroidok* a legfontosabbak az aktív periódus kezelésében. Ennek adagja minor relapsus esetén 0,5 mg/ttkg/nap, major relapsusban 1-2 mg/ttkg/nap. *Súlyos szövődmény* (például diffúz proliferatív glomerulonephritis, autoimmun hemolyticus anaemia, központi idegrendszeri akut szituációk) esetén már *első lépésben ciklofoszfamidot* kell alkalmazni. Jelenleg ez a leghatékonyabb hagyományos immunszuppresszív szer. Sajnos a betegek 10–25%-a ciklofoszfamidra sem reagál, illetve 10–60%-ban relapsus jelentkezik. Problémát jelentenek a ciklofoszfamid súlyos, összdózisfüggő mellékhatásai: csontvelő-depresszió, korai petefészek-elégtelenség, fokozott fertőzési hajlam, a daganatok növekvő kockázata. Az NIH diffúz proliferatív nephritis kezelésére javasolt protokolljában a ciklofoszfamid összdózisa 70 g!

Ugrásszerűen megnőtt a krónikus szervi szövődmények, mint a csontritkulás, a thromboemboliás szövődmények, a szív- és érrendszeri megbetegedések jelentősége.

Ezért fontos olyan adagolási sémák kidolgozása, amelyekben a ciklofoszfamid dózisa vagy alkalmazásának tartama a hatékonyság elvesztése nélkül csökkenthető. Az utóbbi egy-két évben meggyőzően igazolták ezen rövid tartamú, kis adagú terápiás sémák eredményességét (36, 37). A ciklofoszfamid adagjának csökkentésére egyik lehető-

ség a szekvenciális terápia, amelyben mielőbb áttérünk az azatioprin adására. A remisszió indukcióján túl az azatioprin fontos szerepet játszik a relapsusok megelőzésére irányuló fenntartó kezelésben is.

Másik megoldásként kínálkozik újabb hatásmechanizmusú immunmoduláns gyógyszerek, illetve a patogenezis egyes lépéseit szelektívebben megcélzó biológiai terápia kifejlesztése (38). Legrégbben – a kalcineurin gátlása révén számos citokin, köztük az IL-2 termelését gátló – *cyclosporin A* hatását ismerjük. A gyakorlatban hatékonyan bizonyult a szteroiddependens vagy -refrakter lupusnephritisben, illetve eredményesen alkalmazható cytopeniás betegekben, akik emiatt nem kaphatnak citosztatikumot. Ígéretes a *mikofenolát mofetil*; ez az inozin-monofoszfát dehidrogenáz enzim gátlása révén fejt ki hatását. Hasonlóan hatékonyan találták proliferatív lupusnephritisben, mint a ciklofoszfamid-azatioprin szekvenciális terápiát, azonban hároméves megfigyelés során gyakrabban lépett föl relapsus (39). A *nukleozidanalógokat* eredményesen alkalmazták B-sejtes lymphomákban. Ez adta az ötletet a 2-klór-2'-deoxiadenozin kipróbálására lupusos betegen, a szerrel jelenleg I. fázisú tanulmány foglalkozik. A II.–III. fázis szakaszában tart egy igen ígéretes B-sejtes tolerogén szer – az *LJP394 (abetimus nátrium)* – kipróbálása, eddig 230 lupusnephritiszes betegen alkalmazták kifejezetten jó eredménnyel és biztonságosan (40). A *B-sejtek depletiója* biológiai terápia segítségével is elérhető: ennek során a sejt-sejt közötti kölcsönhatásokat biztosító molekulapárosok egyik tagja ellen termelnek monoklonális antitestet. Eddig a CD20 ellen irányuló egér-, illetve humán kiméraantitestet (rituximab) próbálták ki, amely jelentősen csökkenti a B-sejtek arányát és az anti-dsDNA autoantitest titerét. A *biológiai terápia egyéb célpontjai* a C5a, a CD40/CD40L és a B7/CD28 molekulapárosok, egyes citokinek (például IL-10), illetve azok receptorai. További új lehetőségként kínálkozik a *humán DNáz*. A nagy dózisével *immunglobulinnak* számos immunmoduláns hatása van, és az intravénás bolusban adott ciklofoszfamiddal azonosan hatékonyan találták a proliferatív nephritis fenntartó kezelésében. A *plazmaferézis* gyorsan és hatékonyan távolítja el a keringésből a patogén autoantitesteket és immunkomplexeket, ezenkívül számos egyéb immunmoduláns hatása is igazolható (41, 42). Ennek ellenére nem fokozza a hagyományos ciklofoszfamid-kortikoszteroid kezelés hatékonyságát (43). Ugyanakkor életveszélyes szituációkban – például a katasztrofális antifosfolipid-szindrómában – megmentheti a beteg életét. Új lehetőséget nyit a kezelésben az összejt-transzplantáció (HSCT) (44). Ennek lényege egy intenzifikált, nagy dózisével, úgynevezett immunoablatív kemo- vagy radioterápia, amelynek során kiirtjuk az SLE-t potenciálisan előidéző autoreaktív T-sejteket, majd e memória-T-sejtektől mentes időszakban egészséges haemopoeticus összejtek visszaadásával repopuláljuk a lymphoid sejteket és a csontvelőt. Sikeresen alkalmazták nagy dózisével immunszuppresszív kezelést összejtek visszaadása nélkül is (45). A European League Against Rheumatism (EULAR) és a

European Group for Blood and Marrow Transplantation (EBMT) támogatásával 2004. februárig 466 autoimmun, köztük 63 SLE-s betegnél végeztek összejt-transzplantációt, ezzel az SLE a negyedik leggyakoribb az indikációs listán.

## Következtetések

Az immunológiai alap kutatásokban elért eredmények és a molekuláris biológiai módszerek fejlődése exponenciálisan növelik az SLE-vel kapcsolatos ismereteinket. Egyre részletesebben tárulnak fel a sejteken belüli biokémiai folyamatok és molekuláris szintű eltérések, amelyekről igazolódott, hogy már jóval a klinikai tünetek megjelenése előtt fennállnak. Mind jobban bebizonyosodik, hogy ezek az eltérések sokrétű, bonyolult kapcsolatban állnak egymással. Ez megerősíti azt a korábbi megfigyelést, miszerint a humán SLE *multifaktoriális* megbetegedés, így egyetlen té-

nyező megléte sem elégséges feltétele önmagában a lupus kialakulásának. Ez arra is utal, hogy *egyetlen patológiás folyamat kiküszöbölése, helyreállítása sem jelent elegendő megoldást* a lupus kezelésében. Az SLE a betegek egy részénél a globális túlélés javulása ellenére is korai halálhoz vagy maradandó rokkantsághoz vezet, *magas mortalitással és jelentős morbiditással* járó betegség. Habár egyre jobban kezelhető, továbbra sem gyógyítható betegséggel állunk szemben. Várható azonban, hogy a pontos klinikai megfigyelések, valamint az észlelt eltérések hátterében álló mechanizmusok egyre alaposabb megismerése lehetővé teszik a lupus mind korábbi felismerését, az aktív periódusok előrejelzését, valamint hatékonyabb kezelési módok kidolgozását, ezáltal a mortalitás további csökkenését, illetve a betegek életminőségének javulását.

Az akcelerált atherosclerosis hátterében SLE-specifikus tényezők is állnak.

## IRODALOM

- Gergely P. SLE és rokon kórképek. Klinikai immunológia. Petrányi Gy, et al (ed.) Budapest: Medicina; 2000. p. 429-9.
- Kiss E. Systema lupus erythematosus. In: Szegedi Gy (ed.). Klinikai immunológia. Budapest: Springer; 1998. p. 144-60.
- Hochberg MC. Updating the American College of Rheumatology revised criteria for the classification of systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheum* 1997;40:1725.
- Kiss E, Regécy N, Szegedi Gy. Systemic lupus erythematosus survival in Hungary. Results from a single center. *Clin Exp Rheum* 1999;17:171-8.
- Bombardier C, Gladman DD, Urowitz MB, Caron D, Chang CH and the Committee on Prognosis Studies in SLE. Derivation of the SLE DAI. A disease activity index for lupus patients. *Arthritis Rheum* 1992;35:630-40.
- Gladman D, Ginzler E, Goldsmith C, Fortin P, Liang M, Urowitz M, et al. The development and initial validation of the Systemic Lupus International Collaborating Clinics/American College of Rheumatology damage index for systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheum* 1996;39:363-9.
- Gergely P. Az SLE károsodási index (az ACR/SCLICC által kifejlesztett index, illetve annak validálása). *Magyar Reumatol* 1997;38:14-7.
- Harley JB, Sestak AL, Willis LG, Fu SM, Hansen JA, Reichlin M. A model for disease heterogeneity in systemic lupus erythematosus. Relationship between histocompatibility antigens, autoantibodies, and lymphopenia or renal disorder. *Arthritis Rheum* 1989;32:826-36.
- Yang Y, Lhotta K, Chung EK, Eder P, Neumair F, Yu CY. Complete complement components C4A and C4B deficiencies in human kidney diseases and systemic lupus erythematosus. *J Immunol* 2004;173:2803-14.
- Kiss E, Csipő I, Cohen JHM, Reveil B, Kávai M, Szegedi Gy. CR1 density polymorphism and expression on erythrocytes of patients with systemic lupus erythematosus. *Autoimmunity* 1996;25:53-8.
- Raman K, Mohan C. Genetic underpinnings of autoimmunity – lessons from studies in arthritis, diabetes, lupus and multiple sclerosis. *Curr Opin Rheumatol* 2003;15:651-9.
- Tsao BP. Update on human systemic lupus erythematosus genetics. *Curr Opin Rheumatol* 2004;16:513-21.
- Illei G, Tackey E, Laptewa L, Lipsky PE. Biomarkers in systemic lupus erythematosus. I. General overview of biomarkers and their applicability. *Arthritis Rheum* 2004;50:1709-20.
- Anolik J, Sanz I. B cells in human and murine systemic lupus erythematosus. *Curr Opin Rheumatol* 2004;16:505-12.
- Crow MK, Kirou KA, Wohlgemut J. Microarray analysis of interferon-regulated genes in SLE. *Autoimmunity* 2004;36:481-90.
- Kammer GM, Perl A, Richardson B, Tsokos G. Abnormal T cell signal transduction in systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheum* 2002;46:1139-54.
- Bíró T, Griger Z, Kiss E, Papp H, Aleksza M, Kovács I, et al. Abnormal cell-specific expressions of certain protein kinase C isoenzymes in peripheral mononuclear cells of patients with systemic lupus erythematosus: Effect of corticosteroid application. *Scand J Immunol* 2004;60:421-8.
- Perl A, Gergely P Jr, Nagy G, Koncz A, Banki K. Mitochondrial hyperpolarization: a checkpoint of T-cell life, death and autoimmunity. *Trends Immunol* 2004;25:360-7.
- Kiss E, Lakos G, Németh J, Sipka S, Szegedi Gy. Nucleosoma (kromatin) elleni autoantitestek jelentősége szisztémás lupus erythematosusban. *Orv Hetil* 2001;142:1731-6.
- Kiss E, Zeher M, Szegedi Gy. A szisztémás lupus erythematosus diagnosztikája és klasszifikációja. *Magyar Immunol* 2002;1:38-40.
- Weening JJ, D'Agati VD, Schwartz MM, Seshan SV, Alpers CE, Appel GB, et al. The classification of glomerulonephritis in systemic lupus erythematosus revisited. *J Am Soc Nephrol* 2004;15:241-50.
- Bhattoa HP, Kiss E, Bettembuk P, Balogh A. Bone mineral density, biochemical markers of bone turnover, and hormonal status in men with systemic lupus erythematosus. *Rheumatol Int* 2001;21:97-102.
- Bhattoa HP, Bettembuk P, Balogh A, Szegedi Gy, Kiss E. The effect of 1-year transdermal estrogen replacement therapy on bone mineral density and biochemical markers of bone turnover in osteopenic postmenopausal systemic lupus erythematosus patients: a randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Osteoporosis Int* 2004;15:396-404.
- Petri M. Exogenous estrogens in systemic lupus erythematosus: oral contraceptives and hormone replacement therapy. *Lupus* 2001;10:222-6.
- Aranow C, Ginzler EM. Epidemiology of cardiovascular disease in systemic lupus erythematosus. *Lupus* 2000;9:166-9.
- Manzi S, Meilahn EN, Rairie J, Conte CG, Medsger TA, Jansen-McWilliams I, et al. Age-specific incidence rate of myocardial infarction and angina in women with systemic lupus erythematosus: comparison with the Framingham study. *Am J Epidemiol* 1997;145:408-15.
- Ward MM. Premature morbidity from cardiovascular and cerebrovascular diseases in women with systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheum* 1999;42:338-46.
- Salmon JE, Roman MJ. Accelerated atherosclerosis in systemic lupus erythematosus: implications for patient management. *Curr Opin Rheum* 2001;13:341-4.
- Kiss E, Fazekas B, Tarr T, Muszbek L, Zeher M, Szegedi Gy. Lipidprofil vizsgálata szisztémás lupus erythematosusos betegekben, különös tekintettel a lipoprotein(a) jelentőségére lupusnephritisben. *Orv Hetil* 2004;145:217-22.
- Ruiz-Irastroza G, Khamashta M, Castellino G, Gughes GRV. Systemic lupus erythematosus. *Lancet* 2001;357:1027-32.
- Ward MM. Changes in the incidence of end-stage renal disease

- due to lupus nephritis, 1982–1995. *Arch Intern Med* 2000; 160:3136-40.
32. Arbuckle MR, McClain MT, Ruberton MV, Scofield RH, Dennis GJ, James JA, et al. Development of autoantibodies before the clinical onset of systemic lupus erythematosus. *N Engl J Med* 2003; 349:1526-33.
  33. Illei G, Tackey E, Lapteva L, Lipsky PE. Biomarkers in systemic lupus erythematosus. II. Markers of disease activity. *Arthritis Rheum* 2004;50:2048-65.
  34. Reveille JD. Predictive value of autoantibodies for activity of systemic lupus erythematosus. *Lupus* 2004;13:290-7.
  35. Nagy G, Brózik M, Varga L, Füst G, Kirschfink M, Kiss E, et al. Usefulness of detection of complement activity products in evaluating SLE activity. *Lupus* 2000;9:19-25.
  36. Mok CC, Wong RW, Lai KN. Treatment of severe proliferative lupus nephritis: the current state. *Ann Rheum Dis* 2003;62:799-804.
  37. Houssiau FA, Vasconcelos C, D'Cruz D, Sebastiani GD, Garrido ER, Danieli MG, et al. Immunosuppressive therapy in lupus nephritis. The Euro-lupus Nephritis Trial, a randomised trial of low-dose versus high-dose intravenous cyclophosphamide. *Arthritis Rheum* 2002;46:2121-31.
  38. Ginzler EM, Moldovan I. Systemic lupus erythematosus trials: successes and issues. *Curr Opin Rheumatol* 2004;16:499-504.
  39. Mok CC, Lai KN. Mycophenolate mofetil in lupus glomerulonephritis. *Am J Kidney Dis* 2002;40:447-57.
  40. Alarcon-Segovia D, Tumlin AJ, Furie R, McKay JD, Cardiel MH, Strand V, et al. LJP 394 Investigator Consortium. LJP 394 for the prevention of renal flair in patients with systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheum* 2003;48:442-54.
  41. Csipő I, Kiss E, Soltész P, Antal-Szalmás P, Szegei Gy, Cohen JHM, et al. Effect of plasmapheresis on ligand binding capacity and expression of erythrocyte complement receptor type 1 (CR1) of patients with systemic lupus erythematosus. *Clin Exp Immunol* 1999;118:458-64.
  42. Soltész P, Aleksza M, Antal-Szalmás P, Lakos G, Szegedi Gy, Kiss E. Plasmapheresis modulates Th1/Th2 imbalance in patients with systemic lupus erythematosus according to measurement of intracytoplasmic cytokines. *Autoimmunity* 2002;35:51-6.
  43. Wallace DJ. Apheresis for lupus erythematosus. *Lupus* 1999;8: 174-80.
  44. Traynor AE, Barr WG, Rosa RM, Rodriguez J, Oyama Y, Baker S, et al. Hemopoietic stem cell transplantation for severe and refractory lupus. Analysis after five years and fifteen patients. *Arthritis Rheum* 2002;46:2917-23.
  45. Petri M, Jones RJ, Brodsky RA. High-dose cyclophosphamide without stem cell transplant in systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheum* 2003;48:66-173.



## 10. MÁJNAP

A „Májbetegekért” Alapítvány (Fővárosi Szent László Kórház, III. Sz. Belosztály) a Magyar Gastroenterológiai Társaság támogatásával megrendezi a 10. Májnapot.

*Helyszín:* Semmelweis Egyetem Nagyvárad téri Elméleti Tömb Díszterem, Budapest, IX. kerület, Nagyvárad tér 4–6.

*Időpont:* 2005. május 6.

*Program:*

- 9.30– Krónikus vírushepatitis: új, hatékonyabb kezelési sémák, lehetőségek  
– dr. Fehér János, Semmelweis Egyetem, II. Sz. Belgyógyászati Klinika
- 10.00– Nem alkoholos steatohepatitis: klinikum, terápia  
– dr. Szalay Ferenc, Semmelweis Egyetem, I. Sz. Belgyógyászati Klinika
- 10.30– Diétás tanácsok májbetegeknél – van-e „májvédő étrend”?  
– Lindwurm Györgyné, Szent László Kórház, Budapest
- 11.00– Májbetegségek terhességben, a szülész-nőgyógyász szemével  
– dr. Patkós Péter, Semmelweis Egyetem, I. Sz. Nőgyógyászati Klinika, Budapest
- 11.30– Hematológiai problémák májbetegségekben  
– dr. Masszi Tamás, Országos Gyógyintézeti Központ, Budapest
- 12.00–13.00 Ebédszünet
- 13.00– A májban talált szolid képletek (incidentalomák) kivizsgálása  
– dr. Fornet Béla, Hajnal Imre Egészségtudományi Egyetem, Budapest
- 13.30– Az öregedő máj, a máj geriátriai vonatkozásai  
– dr. Boga Bálint, a Magyar Gerontológiai Társaság alelnöke, Károlyi Sándor Kórház, Budapest
- 14.00– Szűrővizsgálatok májbetegségekben (virologia, okkult vérzés, AFP, ultrahang stb.), helyük a primer és szekunder prevencióban  
– dr. Rókusz László, HM Kórház, Budapest
- 14.30– A Májbetegekért Alapítvány 10 éve  
– dr. Telegdy László, Szent László Kórház, Budapest

Az előadásokat vita követi, moderátor: dr. Telegdy László.

A program végén tesztírás. A regisztrált résztvevők 10 kreditpontot kapnak.

Az előadások kivonatát a programfüzetben, a teljes szöveget az alapítvány weblapján ([www.majbeteg.hu](http://www.majbeteg.hu)) közreadjuk.