

Az autoantitest-vizsgálatok jelentősége szisztémás lupus erythematosusban

T. Kovács Katalin dr.¹ ■ Nagy Gabriella dr.¹
Halda-Kiss Bernadett dr.² ■ Kumánovics Gábor dr.¹

¹Pécsi Tudományegyetem, Általános Orvostudományi Kar, Klinikai Központ,
Reumatológiai és Immunológiai Klinika, Pécs

²Pécsi Tudományegyetem, Általános Orvostudományi Kar, Klinikai Központ,
I. Belgyógyászati Klinika, Infektológiai Tanszék, Pécs

A szisztémás lupus erythematosus (SLE) egy szisztémás autoimmun betegség, amelyben patológiás immunkomplexek és sokféle specifikitású autoantitestek vannak jelen. A B-sejtekből differenciálódó plazmasejtek által termelt, kimutatható patológiás autoantitestek jelentős szereppel bírnak a klinikai diagnosztikában, a klasszifikációban és a differenciáldiagnosztikában, valamint hasznosak a kórkép aktivitásának megítélésében a betegkövetés során. Az autoantitest-vizsgálat fontos a várható szervi érintettségek rizikóbecslésében és alapvető a különböző kockázattal bíró alcsoportok elkülönítéséhez. A megfelelő terápia beállításához szükséges az aktivitás szervenkénti felmérése, valamint a már kialakult károsodások tisztázása, illetve a fenyegető események kockázatának mérlegelése, azok megelőzése. Az SLE-s betegcsoporton belüli gyakoribb prognosztikus alcsoportok kialakításában az anti-Sm- és antifoszfolipid-antitesteknek van a legfontosabb szerepük. A ritkábban előforduló autoantitestek észlelésekor felmerülő szervi érintettség kockázata alapján a kezelés és a követés során végzendő ellenőrző vizsgálatok is változhatnak. Jelen összefoglalónkban az SLE-ben előforduló autoantitestek diagnosztikai és prognosztikai jelentőségét elemezzük. *Orv Hetil.* 2022; 163(43): 1695–1703.

Kulcsszavak: szisztémás lupus erythematosus, autoantitestek, rizikóbecslés

Significance of autoantibody assays in systemic lupus erythematosus

Systemic lupus erythematosus (SLE) is a systemic autoimmune disease characterized by pathological immune complexes and various autoantibodies. Detectable pathological autoantibodies produced by plasma cells differentiated from B cells play a significant role in the establishment of clinical diagnosis, classification, and differential diagnosis as well as assessing the disease activity during patients' follow-up. Autoantibody determination is very important in the risk assessment, it is essential to separate subgroups with different risks during the disease course. The setting of the appropriate therapy, the therapeutic goal may be possible by assessing the activity and organ involvement, by assessing the risk of threatening events. Anti-Sm and antiphospholipid antibodies play a key role in the determination of common prognostic subgroups in SLE. Depending on the risk of organ involvement associated with the less common autoantibodies, monitoring and treatment follow-up may vary. In this review, we primarily assess the diagnostic and prognostic significance of autoantibodies common in SLE.

Keywords: systemic lupus erythematosus, autoantibodies, risk assessment

T. Kovács K, Nagy G, Halda-Kiss B, Kumánovics G. [Significance of autoantibody assays in systemic lupus erythematosus]. *Orv Hetil.* 2022; 163(43): 1695–1703.

(Beérkezett: 2022. június 13.; elfogadva: 2022. július 19.)

Rövidítések

ACR = (American College of Rheumatology) Amerikai Reumatológiai Kollégium; ANA = antinukleáris antitest; a-MOG = myelin-oligodendrocyta glikoprotein elleni antitest; anti-Sm = Smith-antitest; AQP4 = akvaporin-4; B2GPI = béta-2-glikoprotein; BILAG = British Isles Lupus Assessment Group; CCP =

ciklikus citrulinált peptid; dsDNS = (double stranded deoxyribonucleic acid) kettős szálú dezoxiribonukleinsav; ELISA = (enzyme-linked immunosorbent assay) enzimhez kötött immunszorbens próba; EULAR = (European League Against Rheumatism) Európai Reumaellenes Liga; HEp2 = humán epithelioma-2; Ig = immunglobulin; PCNA = (proliferating

cell nuclear antigen) proliferáló sejtmagantigén; RNP = ribonukleoprotein; RNS = ribonukleinsav; SLE = (systemic lupus erythematosus) szisztémás lupus erythematosus; SLEDAI-2K = (systemic lupus erythematosus disease activity index) SLE-betegségaktivitási index; snRNP (small nuclear ribonucleoprotein particles) kis nukleárisribonukleoprotein-részecskék; SSA = Sjögren-szindrómához társuló A-antigén; SSB = Sjögren-szindrómához társuló B-antigén; TNF α = tumornekrózis-faktor-alfa; U1RNP = U1-ribonukleoprotein

A szisztémás lupus erythematosus (SLE) változatos tünetekkel, hullámzó lefolyással járó szisztémás autoimmun kórkép, amely nőkben kb. 10-szer gyakrabban fordul elő. A betegség az esetek kétharmadában 15–55 éves kor között kezdődik, a betegek 20%-ában 16 éves kor előtt [1]. Egy 2000-tól 2015-ig végzett epidemiológiai tanulmány alapján 14–25 éves kor között a 10. leggyakoribb halálok [2]. Az SLE-re jellemző antitestek megjelenése a betegség tüneteinek jelentkezése előtt akár évekkel korábban megfigyelhető [3]. A létrejövő immunológiai működészavar következménye egyrészt a saját antigénnel szembeni tolerancia károsodása, a fokozott autoantitest-termelődés, másrészt a képződő immunkomplexeket és apoptotikus sejteket eltakarító mechanizmusok károsodása [4]. A patológiás immunkomplexek és sejtes mechanizmusok által okozott gyulladásos folyamat és egyes autoantitestek direkt hatása következtében alakulnak ki a kórképre jellemző, változatos klinikai tünetek. Ezek közül kiemelendő a fényérzékenység és a gyulladásos bőrtünetek. A polyarthrit, az ismétlődő pleuritis/pericarditis szintén a kórkép spektrumához tartozik. Súlyos szervi manifesztációnak számít a veseérintettség és a központi idegrendszer érintettsége, továbbá gyakoriak az immuncytopeniák. Az antifoszfolipid-antitestek jelenlétéhez artériás-vénás thrombosisok, thromboemboliás események, illetve terhességi morbiditás köthető. A diagnózis megállapításához az autoantitestek kimutatása alapvetően fontos, különösen az anti-Sm (gyulladásos) tünetek jelenléte is szükséges. Általában több évtizedes gondozásra, a választott terápia hosszú távú kontrolljára kell készülni, ezért a rizikóbecslés kiemelkedő jelentőséggel bír már a betegség kezdetén a kórkép szélsőségesen változatos spektruma miatt. Ehhez nagy segítséget nyújt a különböző antitestek kimutatása. Fontos az SLE-re specifikus, de ritkább antitestek, valamint az SLE-hez asszociálódó antitestek vizsgálata is, hisz ezek szintén jelentős szerepet játszanak a rizikóbecslésben.

Az autoantitestek szerepe a diagnosztikában és a klasszifikációban

A többi szisztémás autoimmun kórképhez hasonlóan SLE-ben sem áll rendelkezésre korszerű diagnosztikus kritériumrendszer. Az EULAR/ACR 2019-ben megújított klasszifikációs kritériumrendszere hasznos: a külön-

böző lupusos kohorszok összehasonlítására szolgál, és a gyógyszervizsgálatok egységes beválasztási kritériumait is segíti. Szenzitivitása magas (96,1%). Az antinukleáris autoantitestek (ANA-k) jelenléte belépési kritérium, a régebben használt „ANA-negatív SLE” ebben a rendszerben már nem szerepel. Az SLE-specifikus autoantitestek, az anti-dsDNS és az anti-Sm pozitivitása az új kritériumok között magas súlypontoszámot jelent; továbbá az antifoszfolipid-antitestek is szerepelnek a kritériumok között. A kritériumrendszerre jellemző magas specificitás (93,4%) alapján differenciáldiagnosztikai szempontból is jól használható [5].

SLE-re jellemző gyakori autoantitestek

Antinukleáris antitest (ANA)

Az ANA a sejtmag különböző elemei ellen irányuló autoantitestek összefoglaló elnevezése; kimutatásának „arany standard”-ja a HEp2- (humán epithelioma-2) sejtvonalon végzett indirekt immunfluoreszcens festés, nagyszámú minta vizsgálatára az automatizálható ELISA- (enzyme-linked immunosorbent assay) teszt alkalmas. Az ANA-pozitivitás kimutatása szisztémás autoimmun betegségek esetén a legfontosabb szűrővizsgálat. ANA alacsony titerben (1 : 40 hígítás) az átlagpopuláció közel egyharmadában kimutatható, kifejezett titeremelkedés (1 : 160 hígítás) az átlagpopuláció 5%-ában észlelhető; szenzitivitása SLE-ben 95%, szisztémás sclerosisban 87%, Sjögren-szindrómában 74% [6]. Az SLE említett 2019. évi kritériumrendszerében 1 : 80 hígításban észlelt pozitívítás szükséges, aktivitás követésére nem alkalmas [5].

Anti-dsDNS

A specifikus autoantitestek közül a kettős szálú dezoxiribonukleinsav ellen irányuló *anti-dsDNS-antitestek* jelenlétének kimutatása a leglényegesebb. Magas specificitása alapján a diagnosztikus és klasszifikációs kritériumok kulcseleme, 70–98%-os észlelhető pozitívítás SLE-ben szenvedő betegekben; ez a patológiás autoantitest 3–9 évvel a betegség diagnózisa előtt is jelen lehet [3].

Széles körben elfogadott, hogy az anti-dsDNS-autoantitestnek, azon belül is az IgG1 és IgG3 izotípusoknak fontos patogenetikai szerepük van a lupus nephritis kialakulásában; az anti-DNS-antitestek mesangialis sejtekkel, proximalis tubularis epithelialis sejtekkel, glomerularis endothelialis sejtekkel és valószínűleg a podocytákkal lépnek interakcióba, emellett immunkomplexek rakódhatnak a glomerularis basalmembránra, és komplement-aktiváción keresztül gyulladásos immunreakció jön létre [7].

Ritkábban egyéb betegségben is mutakozhat anti-dsDNS-pozitivitás, például Sjögren-szindrómában, rheumatoid arthritisben, kevert kötőszöveti betegségben és autoimmun hepatitisben [8]. TNF α -gátló kezelés mel-

lett jelentkezhethet anti-dsDNS-pozitivitás 7–32%-ban, izotípus alapján azonban többnyire alacsony aviditású IgM-típusúak, SLE tünete nélkül jelentkeznek. TNF-antagonista infliximabkezelés mellett 1%-nál kisebb arányban IgG-típusú autoantitesteket is leírtak SLE tüneteivel (bőrtünetek, arthritis, pleuritis), a kezelés felüggesztésével azonban az autoantitestek titere csökken, veseérintettség, idegrendszeri érintettség extrém ritkán alakult ki [9].

Az anti-dsDNS-titer változásának követése jelentős szerepet játszik a betegség aktivitásának megítélésében: magas titer vagy az előzőleg negatívvá vált anti-dsDNS ismételt jelentős emelkedése aktivitást jelezhet, de vigyázni kell az értékeléssel, önmagában csak a szerológiai aktivitást nem szükséges aktívan kezelni [10].

Antinukleoszóma

Az *antinukleoszóma*-antitestek csak a DNS és hisztonok által képzett nukleoszómakomplex konformációs epitópjaival reagálnak; SLE-ben magas prevalenciával jelentkeznek, aktivitással, anti-dsDNS-titerrel, lupus nephritisszel és psychosissal erős korrelációt mutatnak, patogenetikai szerepük is jelentős [11]. Érzékeny diagnosztikai marker, különösen az anti-dsDNS-negatív esetekben fontos az értékelése [12]. Jelenléte nem specifikus SLE-re, kevert kötőszöveti betegségben a betegek 25,3%-a, szisztémás sclerosisban 14,9%-a mutatott antinukleoszóma-pozitivitást egy metaanalízis alapján [13].

Anti-Sm

Az *anti-Sm*-antitest vizsgálata fontos, a súlyosabb belső szervei elváltozásokkal, vese- és idegrendszeri érintettséggel járó lupusra jellemző, emellett arthritis, serositisek, fotoszenzitivitás és hematológiai eltérések megjelenésére is számítani lehet [14]. Anti-dsDNS-negatív esetekben is pozitív lehet, aktivitással nem korrelál [15]. Magas a specificitása, más betegségben nem jellemző az előfordulása, szenzitivitása azonban alacsony, SLE-ben kb. 20%-ban észlelhető [6]. A magasabb titerben pozitívítást mutató anti-Sm-antitest jelenléte, a C3-komplement alacsony koncentrációja és a komplementaktivitás jelei (CH50) együttesen lupus nephritis előjelezői lehetnek [16].

Anti-C1q

Az *anti-C1q*-antitest jelenléte apoptotikus sejtclearance elégtelenségéhez vezethet [17]. Az emelkedett anti-C1q-antitest-titer gyakran együtt jár a lupus nephritis proliferatív formájával, valamint az immunkomplexek subendothelialis depozíciójával. Hasznos mutatója a vesebetegség aktivitásának és progressziójának [18]. Az anti-C1q egyéb autoimmun betegségekben is jelen lehet, például hypocomplementaemiás urticaria vasculitis szindrómában, rheumatoid arthritisben, Felty-szindró-

mában, rheumatoid vasculitisben, Sjögren-szindrómában, membranoproliferatív glomerulonephritisben és IgA-nephropathiában [19].

Az autoantitestek szerepe a betegségaktivitás megállapításában

A betegség tartós aktivitása szervkárosodáshoz vezethet, a kialakult szervkárosodás pedig a legerősebb prediktora a további károsodás kialakulásának [20]. Az aktivitás meghatározása mellett a terápia nemkívánatos hatásait is szükséges szem előtt tartani, mint például az immun-suppresszió következtében kialakuló infekciós szövődeményeket, valamint a tartós szteroidkezelés okozta mellékhatásokat. Számolni kell az alapbetegség kapcsán megnövekedett cardiovascularis betegségek kialakulásának közel kétszeresre növekedett rizikójával [21].

Immunszerológiában az anti-dsDNS-titer emelkedése mutathatja a betegség aktivitását, fellángolását, ez azonban önmagában nem elegendő a betegség aktivitásának igazolásához, a klinikai tünetek együttes értékelése szükséges [10]. Aktivitásra utaló klinikai tünetek lehetnek a bőrtünetek, szájfekélyek, ízületi panaszok (újbóli) megjelenése, laborban gyulladáshoz eltérések, komplement-csökkenés, cytopeniák jelenléte vagy vizeleteltérések (proteinuria, haematuria) megjelenése. Képpalkotó vizsgálatokkal hepatosplenomegalia, mellkasi, pericardialis vagy hasi folyadékgyülemek jelenléte utalhat SLE-s aktivitásra, míg központi idegrendszeri tünetek nem izolált megjelenése esetén is fel kell mérülnie az aktív SLE lehetőségének. Az anti-dsDNS-titer emelkedő tendenciát mutathat az SLE fellángolásakor, néhány esetben azonban emelkedett marad alacsony aktivitás vagy remisszióban lévő SLE esetén is [22].

53 SLE-s beteg szoros követése során az anti-dsDNS-titer emelkedését figyelték meg a betegség aktiválódását megelőzően, viszont az anti-dsDNS-titer csökkenését észlelték a fellángolás során; ez különösen jellemző volt veseérintettség esetén [23]. Irodalmi adatok alapján 2–30% között észlelhető anti-dsDNS-negatív SLE, esetükben gyakoribb a serositis, ritkább a veseérintettség [24].

A klinikai és laboratóriumi eltérések vizsgálatán túl az aktivitási indexek (SLEDAI-2K [systemic lupus erythematosus disease activity index 2000], BILAG- [British Isles Lupus Assessment Group] index) is segítik a több szervrendszerre kiterjedő, egységesített klinikai megítélést. Értékelésük 3 havonta javasolt, tartósan remisszióban lévő esetekben nyújtható az intervallum [25].

A gyakori autoantitestek szerepe az SLE-s alcsoportok definiálásában és a rizikóbecslésben

Hosszú távú prognózis értékelésekor súlyos szervei érintettség, például nephritis, központi idegrendszeri manifesztáció, valamint egyéb, rossz prognózist jelentő té-

nyezők esetében tartós immunmoduláns kezelés szükséges a betegség nyugalomba kerülése esetén is. A szervi károsodás fontos tényezője a kumulatív szteroididózis, az immunmoduláns kezelés további célja a szteroidspórolás. A terápiás stratégia felállításakor életmódi sajátosságokat (dohányzás, személyes higiéné), a betegek edukáció hatékonyságát (napfénykerülésben fegyelmettség) is értékelni szükséges például infekciós vagy felángolási kockázatként.

Rizikóbecslés alapján az egyes esetek alcsoportokba sorolhatók (1. táblázat); ebben az autoantitestek is segíthetnek, az anti-RNP-pozitivitás jobb prognózist valószínűsít, a proteinuria, cytopeniák előfordulása ritkább. Rosszabb prognózis feltételezhető, ha anti-dsDNS-, anti-Ro (anti-SSA)-, anti-La (anti-SSB)-antitest mutatható ki, ezen esetekben magasabb arányban fordul elő nephritis, leukopenia. Thromboticus eseményekre hajlamosít az antikardiolipin-, lupusantikoaguláns- és anti-béta-2-glikoprotein-I-pozitivitás [26].

Szervi manifesztációk szerint is csoportosíthatók a gyakrabban előforduló antitestek (2. táblázat).

SLE-ben gyakori autoantitestek (3. táblázat)

Az anti-SSA (anti-Ro)-antitest előfordulása subacut cutan lupus erythematosusban közel 75%-ban jellemző, SLE-ben 30% körüli, Sjögren-szindrómában 60%-os gyakoriságot mutat, míg primer biliaris cirrhosisban (30%), myositisben (20%), rheumatoid arthritisben (15%) is jelen lehet [27]. A fotoszenzitivitás patogenezisében is valószínűsíthető a szerepe az alapján, hogy az ultraibolya sugárzás az antigén szintézisét indukálhatja a sejtfelszínen [28]; megjelenése megelőzheti a betegség tüneteinek kialakulását [29]. Jelenléte esetén számítani lehet congenitalis szívblokk [4%], valamint neonatalis lupus előfordulására [30].

Az anti-SSA-pozitív SLE-s esetek irodalma nem egységes: egyes vizsgálatok asszociációt írtak le fotoszenzitivitással, subacut cutan lupus erythematosus képével, cutan

vasculitisszel, hematológiai eltérésekkel [31–33], míg más vizsgálatok ez nem tudták megerősíteni [34].

Anti-RNP-, anti-Sm-antitesttel együtt egy sejten belüli struktúra, az snRNP (small nuclear ribonucleoprotein particles) fehérjéi ellen termelődnek; az anti-Sm egy ismétlődő glicin-arginin szekvenciában gazdag, gyűrű alakú fehérje ellen, míg az anti-U1RNP az uridinben gazdag RNS-komplex ellen [35]. Az anti-U1RNP kevert kötőszöveti betegségekre pathognomicus, de SLE-ben is pozitív lehet (25–30%-ban – John Hopkins LUMINA Lupus kohorsz, 13% Euro-Lupus kohorsz) [36]. Az antitest-pozitivitás gyakori asszociációt mutat Raynaud-szindrómával, arthralgiával, arthritisszel [37]; általában kedvezőbb prognózist jelent.

Antiriboszomális P komplex makromolekula (RNS és konzervált, foszforilált protein) ellen képződik. Shi és mtsai metaanalízisének eredménye alapján a bőrtünet, a fotoszenzitivitás, a szájfekélyek és az anti-dsDNS-antitest-pozitivitás szignifikáns asszociációt mutatott az antiriboszomális-P-antitest-pozitivitással, valamint az idegrendszeri eltérések, a májfunkciós eltérések, az anti-Sm-, antikardiolipin-pozitivitás gyakoribb az antiriboszomális-P-antitest-pozitív SLE-s betegekben, míg az arthritis és a veseérintettség nem [38].

Antibiszton-antitestek jelenléte gyógyszerindukált SLE-ben jellemző, prokainamidindukált lupusban 96%-ban [39], penicillamin, izoniazid kiváltotta SLE-ben 100%-ban volt kimutatható [40], metildopa okozta betegség esetén is észlelhető. Specifitása alacsony, szisztémás sclerosisban, Sjögren-szindrómában is pozitív lehet.

Antikardiolipin, anti-B2GPI és lupus-antikoaguláns

Az SLE-s betegek 40%-ában mutatkozik antifoszfolipid-antitest-pozitivitás; becsülhetően ezen betegek 50–70%-ában fordul elő thromboticus esemény, szülészeti szövődmény 20 éves követés során [41]. Ennek rizikóját az antifoszfolipid-antitestek jelenléte mellett egyéb tényezők is növelik, mint az obesitas, a hyperlipidaemia, a do-

1. táblázat | Autoantitestek alapján meghatározható rizikócsoportok SLE-ben

Csoportra jellemző antitestek	Jellemző klinikai eltérések	Prognózis
1. Anti-RNP	Raynaud-szindróma, arthritis	Kedvezőbb
2. Anti-dsDNS, anti-SSA, anti-SSB	Nephritis, leukopenia	Rosszabb
3. Antikardiolipin, anti-béta-2-glikoprotein-I, lupus-antikoaguláns	Thrombosis, embolia	Speciális rizikó Thromboemboliás esemény

dsDNS = kettős szállú dezoxiribonukleinsav; RNP = ribonukleoprotein; SLE = szisztémás lupus erythematosus; SSA = Sjögren-szindrómához társuló A-antigén; SSB = Sjögren-szindrómához társuló B-antigén

2. táblázat | Szervi érintettségekhez kapcsolódó autoantitestek

Szervi-klinikai tünet	Kedvezőtlen rizikótényezők
Lupus nephritis	Magas titerű anti-dsDNS, antinukleoszóma, anti-Sm, anti-C1q
Idegrendszeri manifesztáció	Anti-dsDNS, antiriboszomális protein
Thrombocytopenia	Antifoszfolipid-antitest, thrombocytellenes antitest
Bőrtünetek	Anti-SSA
Arthritis	Anti-Sm, anti-RNP, anti-PCNA, anti-CCP

anti-Sm = Smith-antitest; CCP = ciklikusan citrullinált peptid; dsDNS = kettős szállú dezoxiribonukleinsav; PCNA = proliferáló sejtmagantigén; RNP = ribonukleoprotein; SSA = Sjögren-szindrómához társuló A-antigén

3. táblázat | Az SLE-ben gyakoribb autoantitestek jellemzői

Autoantitest	Az autoantitest jelentősége	Előfordulás	Klinikai asszociáció	Egyéb kórképekben előfordulása
Anti-dsDNS	Aktivitásjelző, patogenetikai szerep	70–98%	Fotoszenzitivitás, cytopeniák, serositis, vesekárosodás	Praelupus, inaktív SLE-ben, autoimmun hepatitis, TNF α -gátlás
Antinukleoszóma	Aktivitásjelző, patogenetikai szerep		Lupus nephritis, psychosis	Kevert kötőszöveti betegség, szisztémás sclerosis
Anti-Sm	SLE-specifikus	20%	Vesekárosodás, arthritis, fotoszenzitivitás, szájfekélyek, cytopeniák, serositis	
Anti-C1q	Vesebetegség-aktivitás mutatója lehet		Lupus nephritis	Hypocomplementaemiás vasculitis, rheumatoid arthritis, Sjögren-szindróma, IgA-nephropathia
Antifoszfolipid-antitestek (antikardiolipin, anti- β 2-glikoprotein, lupus-antikoaguláns)	Szekunder antifoszfolipid-szindróma	50–70%	Thromboemboliás, szülészeti szövődmény	Posztinfekciós állapot
Anti-SSA	A betegség kialakulása előtt is kimutatható (praelupus)		Fotoszenzitivitás, neonatalis lupus, congenitalis szívblokk, serositis, cytopeniák, subcutan lupus erythematosus	Sjögren-szindróma, szisztémás sclerosis, kevert kötőszöveti betegség, rheumatoid arthritis, polymyositis/dermatomyositis, praelupus
Anti-U1RNP	Kedvezőbb prognózis		Raynaud-szindróma, arthralgia, arthritis	Kevert kötőszöveti betegség, szisztémás sclerosis

anti-Sm = Smith-antitest; dsDNS = kettős szálú dezoxiribonukleinsav; SLE = szisztémás lupus erythematosus; SSA = Sjögren-szindrómához társuló A-antigén; TNF α = tumornekrózisfaktor-alfa; U1RNP = U1-ribonukleoprotein

hányzás, valamint rizikótényezőt jelent az SLE közepes vagy nagy aktivitása [42]. Thromboemboliás rizikó szempontjából a lupusantikoaguláns-teszt pozitivitása, illetve a különféle antifoszfolipid-antitestek együttes, többszörös kimutathatósága magas kockázatot jelent, s emellett a kockázat valószínűségét az antitesttiter emelkedése is tovább növeli [43].

Antifoszfolipidantitest-pozitív SLE-ben magasabb a livedo reticularis, a neurológiai érintettség és a perzisztáló thrombocytopenia előfordulása, valamint gyakoribbak a nonthromboticus események, a pleuritis, az interszticiális tüdőbetegség, a myocarditis és a nephritis, mint antifoszfolipid-negatív SLE-ben, egy hazai tanulmány eredménye alapján, bizonyítva az antifoszfolipid-antitestek kedvezőtlen prognosztikai szerepét [44].

Egyéb, ritkán előforduló autoantitestek szerepe az SLE-s alcsoportok definiálásában és a rizikóbecslésben

Anti-PCNA-autoantitest (proliferáló sejtmagantigén elleni antitest) SLE-ben 2–5%-ban fordul elő; magas specificitás, alacsony szenzitivitás jellemzi, veseérintettség, központi idegrendszeri érintettség, thrombocytopenia gyakoribb előfordulását írták le ebben a csoportban [45], továbbá arthritisszel, hypocomplementaemiával is társulást írták le [46].

Anti-CCP (ciklikus citrulinált peptid elleni antitest) a rheumatoid arthritis szenzitív diagnosztikus autoantitestje. Több tanulmány is igazolta, hogy SLE-ben is előfordulhat, jóval alacsonyabb prevalenciával, mint rheumatoid arthritisben (8–13,7%), arthritisszel vagy anélkül [47]. Átlagosan jelentősen alacsonyabb anti-CCP-titer jellemző az anti-CCP-pozitív esetekben SLE-ben, mint rheumatoid arthritisben, és ezen belül magasabb átlagos titer jellemző a ritkán előforduló, erosiv arthritist gyűjtő SLE-s csoportra a nonerosiv csoporttal összehasonlítva [48].

Vörösersejt (vvt) elleni antitestek két csoportra oszthatóan – a „meleg” autoantitestek az IgG- és IgA-csoportba tartoznak, a „hideg” antitestek IgM-osztályúak – gyakran a vvt-Rh-determináns ellen irányulnak, heterogén csoport. *Direkt Coombs*-teszt szolgál a kimutatásukra [49]; az autoimmun haemolyticus anaemia diagnózisát erősítheti, illetve aktív SLE szerológiai jele lehet haemolysis nélkül (4. táblázat).

Thrombocytaelenes autoantitestek SLE-ben is előfordulnak. Krónikus idiopathiás thrombocytopeniában az IgG3-alsztály a jellemző, SLE-ben IgG1–4 fordul elő [50]. A thrombocytopenia egyik magyarázata lehet, másik okként az antifoszfolipid-szindróma merülhet fel.

A *lymphocytaelenes* autoantitestek előfordulása SLE-re jellemző, specificitásuk 96,7%, szenzitivitásuk 42,3%. Lymphopeniával, nagyobb betegségaktivitással, lupus

4. táblázat | Az SLE-ben ritkábban előforduló autoantitestek jellemzői

Ritka autoantitest	Gyakoriság SLE-ben	Klinikai asszociáció
Antiriboszómális	10–20% SLE-specifikus	Neuropszichiátriai tünetek (neuropszichiátriai SLE)
Anti-PCNA (ciklin)	5–10%	Arthritis, hypocomplementaemia, HBV, HCV
Anti-NMDA-receptor (NR2A/NR2B) alegysége	30%?	Neuropszichiátriai SLE (antitest a liquor>szérum), depresszió, kognitív-funkció-zavar, cytopenia (Ca-csatorna-zavar)
Anti-AQP4	1%	Neuromyelitis optica, tünetei nélkül, a neuromyelitis optica indulást megelőzheti
Anti-CCP	8–14%	Arthritis, erosiv arthritis
Anti-topoizomeráz-I (anti-Scl-70)	2–4%	Raynaud-szindróma, enyhébb tünetek
Anticentromer	2%	Raynaud-szindróma, anaemia, későbbi betegségkezdés
Vörösvérsejt elleni antitest (direkt Coombs-teszt pozitivitása)		Autoimmun haemolyticus anaemia; betegség-aktivitás (haemolysis jelei nélkül)
Thrombocytallenes antitest		Immunthrombocytopenia
Fehérvérsejt elleni antitest		Leukocytopenia, lymphocytopenia

AQP4 = akvaporin-4; CCP = ciklikusan citrullinált peptid; HBV = hepatitis B-vírus; HCV = hepatitis C-vírus; PCNA = proliferáló sejtmagantigén; SLE = szisztémás lupus erythematosus

nephritis előfordulásával mutatott asszociáció jelenléte [51].

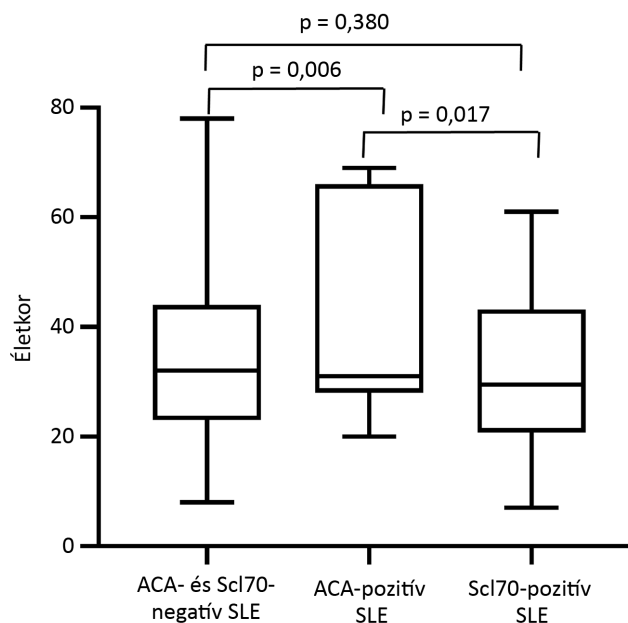
Az *anti-topoizomeráz-I*, más néven anti-Scl-70 szisztémás sclerosis-specifikus antitest; irodalmi adatok szerint lupusban előfordulása 0–25% közötti, a nagy eltérés háttérben metodikai különbség valószínűsíthető [52]. *Simon és mtsai* [53] munkája igazolta, hogy az anti-topoizomeráz-I eltérő epitópja mutat pozitívítást szisztémás sclerosis és SLE esetében. Pécsi kutatás eredményei alapján az anti-topoizomeráz-I-pozitív SLE-s betegek Raynaud-jelenség, enyhébb tünetek voltak jellemzőek, nem volt veseérintettség és idegrendszeri manifesztáció [53]. Egy kínai retrospektív tanulmány 917, SLE-s beteg szerológiai vizsgálata során 25 esetben (2,7%) írt le anti-topoizomeráz-I-pozitívítást, 17 esetben (1,9%) anticentromer-pozitívítást; a klinikai jellemzőket tekintve anaemia és Raynaud-jelenség gyakoribb előfordulásban volt megfigyelhető [54].

Az *akvaporin-4* ellenes autoantitest (AQP4-) pozitívítás egy neuroimmunológiai betegség, a neuromyelitis optica (Devic-szindróma) jellemző eltérése. A neu-

romyelitis optica a központi idegrendszer gyulladással, demielinizációjával járó kórképe, amelyre relapszáló kórfolyás jellemző, és döntően a nervus opticust és a gerincvelőt érinti [55]. A neuromyelitis optica IgG/anti-AQP4 antitestek a neuromyelitis optica/neuromyelitis optica spektrumzavar által érintett betegek 80%-ában jelen vannak, és fontos szerepet töltenek be a többi gyulladással demielinizáló kórképtől való differenciálásban [56]. A neuromyelitis optica társulhat SLE-vel, azonban myelitis transversa SLE-ben is előfordulhat neurológiai manifesztációként; ezen esetekben anti-AQP4-vizsgálat szükséges. A társuló neuromyelitis optica igazolódása a megfelelő immunmoduláns kezelés megválasztását befolyásolja. E két ritka betegség együttes előfordulása (neuromyelitis optica/SLE) 0,1% körüli [57]; a neuromyelitis optica tünetei nélkül anti-AQP4-pozitivitás nem jellemző [58].

Saját SLE-s beteganyagunkban vizsgált anti-topoizomeráz-I-, anticentromer-, anti-AQP4-antitest előfordulása

Ritka autoantitestek előfordulását vizsgáltuk klinikánkon SLE miatt gondozott betegek esetében, akiknél anticentromer- és anti-topoizomeráz-I-antitest vizsgálata is történt. 355, SLE-s beteg (91,5% nő, átlagéletkor: 34,5 ± 13,2 év) összegyűjtött adatainak elemzése alapján 7 (1,9%) anticentromer-pozitív és 11 (3,0%) anti-topoizo-



1. ábra

Az SLE kezdetének átlagéletkori megoszlása szisztémás sclerosis specifikus autoantitestek esetében. 355, SLE-s beteg (91,5% nő, átlagéletkor: 34,5 ± 13,2 év), 7 (1,9%) anticentromer-pozitív és 11 (3,0%) anti-topoizomeráz-I-pozitív; az anticentromer-pozitív betegek átlagéletkora a betegség indulásakor szignifikánsan nagyobb volt

ACA = anticentromer-antitest; Scl70 = scleroderma; SLE = szisztémás lupus erythematosus

meráz-I-pozitív beteget találtunk; 1 esetben mutatkozó szisztémás sclerososis és SLE átfedése az anticentromer-pozitív csoportban. Feltevésünk szerint az anti-topoizomeráz-I-pozitív SLE-s betegek enyhébb tüneteket, kedvezőbb prognózist mutatnak, azonban nem publikált eredményeink alapján a kis esetszámú mintánkban szervi érintettségben nem találtunk szignifikáns különbséget. Az anticentromer-pozitív betegek átlagéletkora a betegség indulásakor szignifikánsan nagyobb volt (1. ábra), ahogy ezt *Nakano és mtsai* is leírták [59].

Egy másik vizsgálatunkban 2000 és 2015 között klinikánkon SLE miatt vizsgált 443 beteg összegyűjtött adatainak áttekintése során 115 esetben mutatkozott neuropszichiátriai manifesztáció (45 esetben migrén, 48 esetben depresszió, 24 esetben epilepszia, 18 esetben cerebrovascularis laesio, 19 esetben kognitív diszfunkció, 8 esetben demyelinisatio, 7 esetben psychosis, 4 esetben mononeuritis multiplex, 3 esetben asepticus meningitis, 3 esetben chorea). 4 esetben SLE és neuromyelitis optica társulása volt ismert, ezek közül 3 esetben AQP4-antitest-pozitivitás volt igazolható, 1 esetben az AQP4- és a-MOG- (myelin-oligodendrocyta glikoprotein elleni) antitestek negatívak voltak. A demyelinisatiós eltérést mutató 8 betegből 7 esetet vizsgáltunk neuromyelitis optica irányában, minden esetben anti-AQP4-negativitás mutatkozott. Az eredményt nem közzeltük.

Következtetés

Az SLE-s betegek gondozása során a legfontosabb célok a túlélés, a szervkárosodások megelőzése, a lehető legacsonyabb aktivitás, remisszió elérése [60]. A pontos diagnózis megállapításához a klinikai tünetek értékelése mellett az autoantitestek kimutatása is szükségszerű. A különböző autoantitestek jelenléte esetén eltérő klinikai manifesztáció és kórlefordulás várható, emiatt ezek elemzése nélkülözhetetlen. A magas rizikójú betegek kiemelésében (központi idegrendszeri és veseérintettség, fiatalkori SLE) segítséget nyújthatnak az immunszerológiai vizsgálatok. Rosszabb prognózist jelez az anti-Sm-, anti-Clq-, magas titerben pozitív anti-dsDNS-, antinukleoszóma-pozitivitás; ezen esetekben magasabb a lupus nephritis előfordulásának esélye. A gondozás során proteinuria és haematuria irányában a vizelet rutin rendszeres monitorozása szükséges.

A thromboticus események kockázata antikardiolipin-, lupusantikoaguláns- és anti-B2GPI-pozitivitás esetén növekszik, melyet a gyulladáshoz vezető aktivitás tovább emelhet, ezért aktív lupusos betegség esetén az antikoaguláns, trombocitaaggregációs kezelés mérlegelendő, különösen komplikáló tényezők (például proteinuria) fennállásakor.

Anti-SSA- és anti-SSB-pozitív, fogamzókorban lévő nőbeteg gyermekvállalása esetén tájékoztatás szükséges a lehetséges magzati cardialis eltérések céljából történő vizsgálatokról, valamint ezen antitestek jelenléte szekun-

der Sjögren-szindrómát vet fel. Az anti-SSA-antitest kimutatása a fotoszenzitivitás, bőrtünetek előfordulását valószínűsíti, az ultraibolya fény elleni védelem hangsúlyozása elengedhetetlen.

Az SLE-ben ritkán előforduló autoantitestek pozitívításának értelmezése is fontos, az antiriboszomális antitest pozitívítása a neuropszichiátriai tünetek esetleges előfordulására hívja fel a figyelmet. Transvers myelitis, neuritis optica esetén az anti-AQP4 vizsgálata javasolt társuló neuromyelitis optica irányában, pozitívítás esetén – tekintettel a relapszáló neuroimmunológiai betegségre – hosszabb távú, hatékony immunmoduláns kezelés szükséges.

A ritkán előforduló anti-CCP-pozitivitás esetén, főként ha magas titer mutatkozik, arthralgia, arthritis értékelése szükséges, ennek megfelelően érdemes hatékony kezelést választani (metotrexát, antimaláriás szerek). SLE-ben ezek mellett számos egyéb autoantitest lehet jelen, áttekintésünk nem teljes körű.

A diagnózis felállítása és a rizikóbesorolás mellett az aktivitás értékelésében is szerepet játszhatnak a szerológiai vizsgálatok; az anti-dsDNS-titer és annak változása segíthet, ám klinikai tünetek, gyulladáshoz vezető laboreremények nélkül önmagában nem alkalmas az aktivitás megítélésére.

Anyagi támogatás: A közlemény megírása anyagi támogatásban nem részesült.

Szerzői munkamegosztás: T. K. K.: Irodalomkutatás, a kézirat szövegeztése. N. G.: Szövegfőmálás, a táblázatok, az ábra szerkesztése. H.-K. B.: Irodalomkutatás. K. G.: Lényegkiemelés, a kézirat véglegesítése. A cikk végleges változatát valamennyi szerző elolvasta és jóváhagyta.

Érdeklőségek: A szerzőknek nincsenek érdeklőségeik.

Köszönetnyilvánítás

Köszönjük *prof. dr. Czirják Lászlónak* és *dr. Varjú Cecéliának* a dolgozat elkészítéséhez nyújtott segítségét.

Irodalom

- [1] Kiss E, Regéczy N, Szegedi G. Systemic lupus erythematosus survival in Hungary. Results from a single centre. *Clin Exp Rheumatol.* 1999; 17: 171–177.
- [2] Yen EY, Singh RR. Brief Report: Lupus – an unrecognized leading cause of death in young females: a population-based study using nationwide death certificates, 2000–2015. *Arthritis Rheumatol.* 2018; 70: 1251–1255.
- [3] Arbuckle MR, McClain MT, Rubertone MV, et al. Development of autoantibodies before the clinical onset of systemic lupus erythematosus. *N Engl J Med.* 2003; 349: 1526–1533.
- [4] Kávai M, Szegedi G. Immune complex clearance by monocytes and macrophages in systemic lupus erythematosus. *Autoimmun Rev.* 2007; 6: 497–502.

- [5] Aringer M, Costenbader K, Daikh D, et al. 2019 European League Against Rheumatism/American College of Rheumatology classification criteria for systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheumatol.* 2019; 71: 1400–1412.
- [6] Tan EM, Feltkamp TE, Smolen JS, et al. Range of antinuclear antibodies in “healthy” individuals. *Arthritis Rheum.* 1997; 40: 1601–1611.
- [7] Yung S, Chan MT. Autoantibodies and resident renal cells in the pathogenesis of lupus nephritis: getting to know the unknown. *Clin Dev Immunol.* 2012; 2012: 139365.
- [8] Nossent JC, Huysen V, Smeenk RJ, et al. Low avidity antibodies to dsDNA as a diagnostic tool. *Ann Rheum Dis.* 1989; 48: 748–752.
- [9] Charles PJ, Smeenk RJ, De Jong J, et al. Assessment of antibodies to double-stranded DNA induced in rheumatoid arthritis patients following treatment with infliximab, a monoclonal antibody to tumor necrosis factor alpha: findings in open-label and randomized placebo-controlled trials. *Arthritis Rheum.* 2000; 43: 2383–2390.
- [10] van Vollenhoven RF, Mosca M, Bertsias G, et al. Treat-to-target in systemic lupus erythematosus: recommendations from an international task force. *Ann Rheum Dis.* 2014; 73: 958–967.
- [11] Bruns A, Bläss S, Hausdorf G, et al. Nucleosomes are major T and B cell autoantigens in systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheum.* 2000; 43: 2307–2315.
- [12] Saisoong S, Eiam-Ong S, Hanvivatvong O. Correlations between antinucleosome antibodies and anti-double-stranded DNA antibodies, C3, C4, and clinical activity in lupus patients. *Clin Exp Rheumatol.* 2006; 24: 51–58.
- [13] Bizzaro N, Villalta D, Giavarina D, et al. Are anti-nucleosome antibodies a better diagnostic marker than anti-dsDNA antibodies for systemic lupus erythematosus? A systematic review and a study of metanalysis. *Autoimmun Rev.* 2012; 12: 97–106.
- [14] Yuan F, Wei F, Huang H, et al. The predictive value of autoantibody spectrum on organ damage in patients with systemic lupus erythematosus. *Arch Rheumatol.* 2018; 34: 157–165.
- [15] Flechsig A, Rose T, Barkhudarova F, et al. What is the clinical significance of anti-Sm antibodies in systemic lupus erythematosus? A comparison with anti-dsDNA antibodies and C3. *Clin Exp Rheumatol.* 2017; 35: 598–606.
- [16] Ishizaki J, Saito K, Nawata M, et al. Low complements and high titre of anti-Sm antibody as predictors of histopathologically proven silent lupus nephritis without abnormal urinalysis in patients with systemic lupus erythematosus. *Rheumatology (Oxford)* 2015; 54: 405–412.
- [17] Bigler C, Schaller M, Perahud I, et al. Autoantibodies against complement C1q specifically target C1q bound on early apoptotic cells. *J Immunol.* 2009; 183: 3512–3521.
- [18] Horváth L, Czirájk L, Fekete B, et al. High levels of antibodies against C1q are associated with disease activity and nephritis but not with other organ manifestations in SLE patients. *Clin Exp Rheumatol.* 2001; 19: 667–672.
- [19] Horváth L, Czirájk L, Fekete B, et al. Levels of antibodies against C1q and 60 kDa family of heat shock proteins in the sera of patients with various autoimmune diseases. *Immunol Lett.* 2001; 75: 103–109.
- [20] Murimi-Worstell IB, Lin DH, Nab H, et al. Association between organ damage and mortality in systemic lupus erythematosus: a systematic review and meta-analysis. *BMJ Open* 2020; 10: e031850.
- [21] Schoenfeld SR, Kasturi S, Costenbader KH. The epidemiology of atherosclerotic cardiovascular disease among patients with SLE: a systematic review. *Semin Arthritis Rheum.* 2013; 43: 77–95.
- [22] Gladman DD, Urowitz MB, Keystone EC. Serologically active clinically quiescent systemic lupus erythematosus: a discordance between clinical and serologic features. *Am J Med.* 1979; 66: 210–215.
- [23] Ho A, Magder LS, Barr SG, et al. Decreases in anti-double-stranded DNA levels are associated with concurrent flares in patients with systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheum.* 2001; 44: 2342–2349.
- [24] Conti F, Ceccarelli F, Perricone C, et al. Systemic lupus erythematosus with and without anti-dsDNA antibodies: analysis from a large monocentric cohort. *Mediators Inflamm.* 2015; 2015: 328078.
- [25] Fanouriakis A, Kostopoulou M, Alunno A, et al. 2019 update of the EULAR recommendations for the management of systemic lupus erythematosus. *Ann Rheum Dis.* 2019; 78: 736–745.
- [26] To CH, Petri M. Is antibody clustering predictive of clinical subsets and damage in systemic lupus erythematosus? *Arthritis Rheum.* 2005; 52: 4003–4010.
- [27] Schulte-Pelkum J, Fritzler M, Mahler M. Latest update on the Ro/SS-A autoantibody system. *Autoimmun Rev.* 2009; 8: 632–637.
- [28] Furukawa F, Kashihara-Sawami M, Lyons MB, et al. Binding of antibodies to the extractable nuclear antigens SS-A/Ro and SS-B/La is induced on the surface of human keratinocytes by ultraviolet light (UVL): implications for the pathogenesis of photosensitive cutaneous lupus. *J Invest Dermatol.* 1990; 94: 77–85.
- [29] Eriksson C, Kokkonen H, Johansson M, et al. Autoantibodies predate the onset of systemic lupus erythematosus in northern Sweden. *Arthritis Res Ther.* 2011; 13: R30.
- [30] Zuppa AA, Riccardi R, Frezza S, et al. Neonatal lupus: follow-up in infants with anti-SSA/Ro antibodies and review of the literature. *Autoimmun Rev.* 2017; 16: 427–432.
- [31] Yoshimi R, Ueda A, Ozato K, et al. Clinical and pathological roles of Ro/SSA autoantibody system. *Clin Dev Immunol.* 2012; 2012: 606195.
- [32] McCauliffe DP. Cutaneous diseases in adults associated with anti-Ro/SS-A autoantibody production. *Lupus* 1997; 6: 158–166.
- [33] Fukuda MV, Lo SC, de Almeida CS, et al. Anti-Ro antibody and cutaneous vasculitis in systemic lupus erythematosus. *Clin Rheumatol.* 2009; 28: 301–304.
- [34] Hervier B, Rimbert M, Colonna F, et al. Clinical significance of anti-Ro/SSA-52 kDa antibodies: a retrospective monocentric study. *Rheumatology (Oxford)* 2009; 48: 964–967.
- [35] Fenning S, Wolff-Vorbeck G, Hackl W, et al. T cell lines recognizing the 70-kD protein of U1 small nuclear ribonucleoprotein (U1snRNP). *Clin Exp Immunol.* 1995; 101: 408–413.
- [36] Dima A, Jurcut C, Baicus C. The impact of anti-U1-RNP positivity: systemic lupus erythematosus versus mixed connective tissue disease. *Rheumatol Int.* 2018; 38: 1169–1178.
- [37] Lundberg I, Nyman U, Pettersson I, et al. Clinical manifestations and anti-(U1)snRNP antibodies: a prospective study of 29 anti-RNP antibody positive patients. *Br J Rheumatol.* 1992; 31: 811–817.
- [38] Shi ZR, Cao CX, Tan GZ, et al. The association of serum anti-ribosomal P antibody with clinical and serological disorders in systemic lupus erythematosus: a systematic review and meta-analysis. *Lupus* 2015; 24: 588–596.
- [39] Rubin RL, Burlingame RW, Arnott JE, et al. IgG but not other classes of anti-[(H2A-H2B)-DNA] is an early sign of procainamide-induced lupus. *J Immunol.* 1995; 154: 2483–2493.
- [40] Salazar-Páramo M, Rubin RL, García-De La Torre I. Systemic lupus erythematosus induced by isoniazid. *Ann Rheum Dis.* 1992; 51: 1085–1087.
- [41] Opatrny L, David M, Kahn SR, et al. Association between antiphospholipid antibodies and recurrent fetal loss in women without autoimmune disease: a metaanalysis. *J Rheumatol.* 2006; 33: 2214–2221.
- [42] Tektonidou MG, Laskari K, Panagiotakos DB, et al. Risk factors for thrombosis and primary thrombosis prevention in patients with systemic lupus erythematosus with or without antiphospholipid antibodies. *Arthritis Rheum.* 2009; 61: 29–36.

- [43] Tektonidou MG, Andreoli L, Limper M, et al. EULAR recommendations for the management of antiphospholipid syndrome in adults. *Ann Rheum Dis.* 2019; 78: 1296–1304.
- [44] Deák M, Bocskai M, Burcsár S, et al. Non-thromboembolic risk in systemic lupus erythematosus associated with antiphospholipid syndrome. *Lupus* 2014; 23: 913–918.
- [45] Yamanaka K, Takasaki Y. Anti-PCNA antibody. *Rinsho byori. Japanese J Clin Pathology* 1993; 41: 888–896.
- [46] Hsu TC, Tsay GJ, Chen TY, et al. Anti-PCNA autoantibodies preferentially recognize C-terminal of PCNA in patients with chronic hepatitis B virus infection. *Clin Exp Immunol.* 2006; 144: 110–116.
- [47] Chan MT, Owen P, Dunphy J, et al. Associations of erosive arthritis with anti-cyclic citrullinated peptide antibodies and MHC Class II alleles in systemic lupus erythematosus. *J Rheumatol.* 2008; 35: 77–83.
- [48] Qing YF, Zhang QB, Zhou JG, et al. The detecting and clinical value of anti-cyclic citrullinated peptide antibodies in patients with systemic lupus erythematosus. *Lupus* 2009; 18: 713–717.
- [49] Coombs RR. Historical note: past, present and future of the antoglobulin test. *Vox Sang.* 1998; 74: 67–73.
- [50] Karpatkin S, Schur PH, Strick N, et al. Heavy chain subclass of human anti-platelet antibodies. *Clin Immunol Immunopathol.* 1973; 2: 1–8.
- [51] Li C, Mu R, Lu XY, et al. Antilymphocyte antibodies in systemic lupus erythematosus: association with disease activity and lymphopenia. *J Immunol Res.* 2014; 2014: 672126.
- [52] Mahler M, Silverman ED, Schulte-Pelkum J, et al. Anti-Scl-70 (topo-I) antibodies in SLE: myth or reality? *Autoimmun Rev.* 2010; 9: 756–760.
- [53] Simon D, Czömpöly T, Berki T, et al. Naturally occurring and disease-associated auto-antibodies against topoisomerase I: a fine epitope mapping study in systemic sclerosis and systemic lupus erythematosus. *Int Immunol.* 2009; 21: 415–422.
- [54] Tang X, Huang Y, Deng W, et al. Clinical and serologic correlations and autoantibody clusters in systemic lupus erythematosus: a retrospective review of 917 patients in South China. *Medicine (Baltimore)* 2010; 89: 62–67.
- [55] Sellner J, Boggild M, Clanet M, et al. EFNS guidelines on diagnosis and management of neuromyelitis optica. *Eur J Neurol.* 2010; 17: 1019–1032.
- [56] Jarius S, Wildemann B, Paul F. Neuromyelitis optica: clinical features, immunopathogenesis and treatment. *Clin Exp Immunol* 2014; 176: 149–164.
- [57] Williams JN, Speyer CB, Kreps DJ, et al. Spinal cord syndromes in patients with systemic lupus erythematosus: differentiating lupus myelitis, neuromyelitis optica, and multiple sclerosis. *Lupus* 2019; 28: 1656–1662.
- [58] Závada J, Nytróvá P, Wandinger KP, et al. Seroprevalence and specificity of NMO-IgG (anti-aquaporin 4 antibodies) in patients with neuropsychiatric systemic lupus erythematosus. *Rheumatol Int.* 2013; 33: 259–263.
- [59] Nakano M, Ohuchi Y, Hasegawa H, et al. Clinical significance of anticentromere antibodies in patients with systemic lupus erythematosus. *J Rheumatol.* 2000; 27: 1403–1407.
- [60] Polner K, Arányi J, Braunitzer H, et al. Outcome of patients with lupus nephritis under long-term immunonephrological care. [Tartós immunonephrológiai gondozásban részesült lupus nephritis betegek hosszú távú kezelési eredményei.] *Orv Hetil.* 2020; 161: 1293–1301. [Hungarian]

(T. Kovács Katalin dr.,
Pécs, Akác u. 1., 7632
e-mail: tkovacs.katalin@pte.hu)

„Mutare quod non possis, ut natum est, feras.”
(Amin nem tudsz változtatni, úgy tórd, ahogy van.)

A cikk a Creative Commons Attribution 4.0 International License (<https://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>) feltételei szerint publikált Open Access közlemény, melynek szellemében a cikk bármilyen médiumban szabadon felhasználható, megosztható és újraközölhető, feltéve, hogy az eredeti szerző és a közlés helye, illetve a CC License linkje és az esetlegesen végrehajtott módosítások feltüntetésre kerülnek. (SID_1)