

Charakterystyka chorych na reumatoidalne zapalenie stawów z obecnymi przeciwciałami antyfosfolipidowymi

Characteristics of patients with rheumatoid arthritis positive for antiphospholipid antibodies

Ewa Walewska¹, Robert Rupiński¹, Bożena Wojciechowska², Anna Filipowicz-Sosnowska¹

¹Klinika Reumatologii, Instytutu Reumatologii im. Eleonory Reicher w Warszawie,

kierownik Kliniki prof. dr hab. med. Anna Filipowicz-Sosnowska, dyrektor Instytutu prof. dr hab. med. Sławomir Maśliński

²Zakład Diagnostyki Laboratoryjnej Instytutu Reumatologii, kierownik Zakładu dr farm. Bożena Wojciechowska, dyrektor Instytutu prof. dr hab. med. Sławomir Maśliński

Słowa kluczowe: reumatoidalne zapalenie stawów, przeciwciała antyfosfolipidowe (aPL), przeciwciała antykardiolipinowe (aCL), zespół antyfosfolipidowy, infekcje, blokery TNF α .

Key words: rheumatoid arthritis, antiphospholipid antibodies (aPL), anticardiolipin antibodies (aCL), antiphospholipid syndrome, infections, anti-TNF α therapy.

Streszczenie

Celem pracy była retrospektywna ocena częstości występowania przeciwciał antykardiolipinowych (aCL) u chorych na reumatoidalne zapalenie stawów (RZS) oraz analiza klinicznego przebiegu choroby w zależności od obecności przeciwciał aCL.

Materiał i metody: Przeanalizowano 3 grupy chorych na RZS:

- aCL(+) – z obecnymi w surowicy przeciwciałami aCL (n=7);
- aCL(-) – bez obecności przeciwciał aCL (n=32);
- aCL(o) – grupa kontrolna (n=142), w której nie wykonywano oznaczeń przeciwciał antyfosfolipidowych.

U wszystkich chorych analizowano dane uzyskane z wywiadów, istotne dane z badania przedmiotowego, wyniki badań laboratoryjnych oraz dane dotyczące leczenia.

Wyniki: Oznaczenia przeciwciał antyfosfolipidowych nie są wykonywane rutynowo u chorych na RZS. Najczęstszym wskazaniem do wykonywania oznaczeń aCL były dane z wywiadów dotyczących powikłań zakrzepowo-zatorowych i strat ciąży (łącznie prawie 65% przypadków). U chorych z obecnymi przeciwciałami aCL stwierdzano późniejszy okres zmian radiologicznych oraz wyższe miano przeciwciał przeciwjądrowych w surowicy. U chorych aCL(+) i aCL(-) nie stwierdzono istotnych statystycznie różnic w zakresie wieku, płci, czasu trwania choroby, liczby bolesnych i obrzękniętych stawów, DAS 28 i HAQ, wartości wskaźników stanu zapalnego, morfologii krwi obwodowej i stężenia czynnika

Summary

The aim of the study was to estimate the prevalence of anticardiolipin antibodies (aCL) in patients suffering from rheumatoid arthritis (RA) and to analyse clinical course of RA according to development of aCL.

Methods: We retrospectively analysed 3 groups of patients with rheumatoid arthritis:

- aCL(+) – positive for antiphospholipid antibodies (n=7);
- aCL(-) – negative for aCL (n=32);
- aCL(o) – control group (n=142), in which aCL were not estimated.

In every case we analysed clinical features from history, physical examination, laboratory data and treatment.

Results: Antiphospholipid antibodies are not routinely estimated in patient with RA. The most common reason for examination was data obtained from history concerning thrombo-occlusive events and miscarriages (about 65% of cases). Patients positive for aCL have more advanced radiological changes and higher titers of antinuclear antibodies. There was no significant difference found between aCL(+) and aCL(-) groups in respect to age, sex, duration of the disease, number of swollen and tender joints, DAS 28 and HAQ, laboratory values of sedimentation rate and CRP, morphology and rheumatoid factor. Antiphospholipid antibodies are associated with clinical signs of infections and vasculitis.

Adres do korespondencji:

lek. Ewa Walewska, Klinika Reumatologii, Instytut Reumatologii im. prof. dr hab. med. E. Reicher, ul. Spartańska 1, 02-637 Warszawa

Praca wpłynęła: 4.11.2005 r.

reumatoidalnego. Przeciwciała aCL występowały częściej u chorych z klinicznymi objawami infekcji i zapalenia naczyń.

Wnioski: Wydaje się, że wskazania do oznaczania przeciwciał antykardiolipinowych należy rozszerzyć o grupę z obecnością przeciwciał przeciwdrożdżowych, zaawansowanymi zmianami radiologicznymi (wykładnik czasu trwania i aktywności choroby) oraz chorych z klinicznymi objawami zapalenia naczyń. Szczególnej kontroli wymagają chorzy leczeni blokerami TNF α , u których nasiloną odpowiedzi immunologiczną, a także zwiększoną częstość infekcji może predysponować do występowania przeciwciał aCL.

Wstęp

Przeciwciała antyfosfolipidowe (aPL) należą do grupy autoprzeciwciał, dla których antygenem jest kompleks ujemnie naładowanych fosfolipidów i białek, pełniących tu rolę kofaktora. W praktyce klinicznej najczęściej dokonuje się oznaczeń przeciwciał antykardiolipinowych (aCL) lub antykoagulantu toczeniowego (LA), ale należy pamiętać, że do anionowych fosfolipidów należą również m.in. fosfatydyloglicerol, fosfatydyloseryna, fosfatydyloinozitol, fosfatydylocholina, aneksyna V, a odpowiadające im przeciwciała mogą być również przyczyną nabytych trombofilii [1]. Laboratoryjną metodą z wyboru jest oznaczanie przeciwciał antykardiolipinowych w klasach IgG, IgM oraz IgA testem ELISA [2]. Rzadko obecnie stosowane testy wykrywające przeciwciała przeciw β_2 -glikoproteinie (anty- β_2 GPI) oraz innym fosfolipidom mogą w przyszłości zyskać na znaczeniu w diagnostyce powikłań zakrzepowo-zatorowych. Wydaje się, że charakteryzują się one większą specyficznością w porównaniu z wykonywanymi rutynowo oznaczeniami przeciwciał aCL [3, 4]. Przeciwciała antyfosfolipidowe mogą pojawiać się w przebiegu układowych zapalnych chorób tkanki łącznej i schorzeń o podłożu autoimmunologicznym, mogą towarzyszyć chorobom nowotworowym, szczególnie chłoniakom, ale mogą występować także u ludzi zdrowych [5]. Częstość występowania przeciwciał antyfosfolipidowych w populacji ogólnej (dawcy krwi) jest oceniana na 2–6% [6]. U osób starszych, po 70. roku życia, częstość ta zwiększa się do 12% [7]. Częstość występowania przeciwciał antyfosfolipidowych u chorych na reumatoidalne zapalenie stawów (RZS) jest większa niż w ogólnej populacji, wg niektórych badaczy może dochodzić nawet do 49% [8].

Obecność przeciwciał antyfosfolipidowych jest jednym z kryteriów diagnostycznych zespołu antyfosfolipidowego, którego tradycyjna definicja obejmuje takie objawy kliniczne, jak zakrzepica naczyniowa (tętnicza lub żylna) i/lub powtarzające się utraty ciąży [9].

Cel pracy

Celem pracy była retrospektywna ocena częstości występowania przeciwciał antykardiolipinowych (aCL)

Conclusion: We suggest that antiphospholipid antibodies should be measure in a wider groups of patients: positive for antinuclear antibodies, with advanced radiological changes (exponent of duration and activity of the disease), and patients with signs of vasculitis. Patients treated with TNF α antagonists demands especially precise control because immunological response and higher frequency of infections can induce anticardiolipin antibodies.

w surowicy chorych na RZS oraz analiza klinicznego przebiegu choroby u pacjentów z obecnością oraz bez obecności przeciwciał aCL, hospitalizowanych w Klinice Reumatologii Instytutu Reumatologii od stycznia 2003 r. do grudnia 2004 r. (2 lata).

Populacja chorych i metody badań

Spośród 395 chorych z rozpoznaniem RZS, hospitalizowanych w Klinice od stycznia 2003 r. do grudnia 2004 r., u 39 chorych wykonano oznaczenia przeciwciał aCL, potwierdzając ich obecność u 7 pacjentów, co stanowiło 17,9% badanych. W analizie uwzględniono dodatkowo grupę kontrolną – aCL(o), którą stanowiło 142 kolejnych pacjentów z RZS, hospitalizowanych w Klinice od maja do grudnia 2004 r. Z grupy kontrolnej wykluczono chorych po wykonanym teście na obecność przeciwciał antyfosfolipidowych.

Oznaczenie przeciwciał antykardiolipinowych wykonywano zgodnie z protokołem testu ELISA (przyjętym w Zakładzie Mikrobiologii i Serologii Instytutu Reumatologii), opartym na metodzie HARRISA [10].

Oznaczenie przeciwciał aCL wykonywano u chorych na RZS, u których zarówno wywiady, jak i objawy kliniczne sugerowały możliwość współistnienia zespołu antyfosfolipidowego (tabela I). W wywiadach uwzględniano poronienia, żylną chorobę zakrzepowo-zatorową, ostre incydenty sercowo-naczyniowe, udary mózgu, przejściowe napady niedokrwienia mózgu (TIA – *transient ischemic attacks*), zakrzepicę siatkówki, obciążające wywiady rodzinne; w badaniu przedmiotowym: zmiany typu *live-do reticularis* i inne zmiany skórne, charakterystyczne np. dla zespołu pozakrzepowego lub zapalenia naczyń.

Zebrane dane analizowano za pomocą programu komputerowego Statistica. Za różnice istotne statystycznie uznano wartość $p < 0,05$.

Wyniki badań

Dane demograficzne i kliniczne chorych przedstawiono w tabeli II.

Większość badanych stanowiły kobiety. Nie wykazano statystycznie istotnych różnic badanych grup pod

Tabela I. Wskazania do oznaczania przeciwciał antyfosfolipidowych w badanej grupie chorych na RZS**Table I.** Indications for assessment of antiphospholipid antibodies in RA patients

Wskazanie	aCL(+) (n=7)	aCL(-) (n=32)	aCL(o) (n=142)
poronienia w wywiadzie	1	3	–
zapalenie żył głębokich kończyn dolnych	2	4	–
zapalenie naczyń	2	4	3*
choroba wieńcowa	1	3	19
zawał mięśnia sercowego	1	0	–
zespół suchości	2	2	16
infekcje (układ moczowy i oddechowy, skóra, WZW B)	6	2**	–
<i>livedo reticularis</i>	2	5	–
guzki	4	9	35

* $p < 0,0002$, w porównaniu z aCL(+)** $p < 0,0004$, w porównaniu z aCL(+)

względem wieku, czasu trwania choroby, współczynnika HAQ i okresu funkcjonalnego.

Maksymalną częstość występowania przeciwciał aCL w całej badanej populacji chorych na RZS można oszacować na 17,9%. Mimo że nie stwierdzono statystycznie istotnych różnic w zakresie czasu trwania choroby, u chorych z obecnymi w surowicy przeciwciałami aCL stwierdzano wyższy okres radiologiczny zaawansowania zmian stawowych w porównaniu z grupą aCL(-) i grupą kontrolną aCL(o), co niewątpliwie odzwierciedla większą aktywność RZS.

U chorych na RZS z obecnymi przeciwciałami aCL nie wykazano większej – w odniesieniu do grup aCL(-) i aCL(o) – liczby poronień oraz incydentów zakrzepowazatorowych, w tym zakrzepicy żyłnej, choroby wieńcowej wraz z zawałem mięśnia sercowego, udarów mózgu czy przejściowych napadów niedokrwiennych (TIA). We wszystkich grupach równie często obserwowano cechy wtórnego zespołu suchości. Znamienne statystycznie różnice dotyczyły natomiast częstości infekcji, które rozpoznawano u większości chorych z grupy aCL(+). Wśród powikłań infekcyjnych najczęściej rozpoznawano zakażenia układu moczowego i dróg oddechowych.

U chorych z dodatnimi przeciwciałami antyfosfolipidowymi częściej występowały zmiany skórne o typie zapalenia naczyń, natomiast nie wykazano statystycz-

Tabela II. Populacja chorych – dane demograficzne i ważniejsze dane z badania przedmiotowego układu ruchu**Table II.** Population of patients – demographic data and most important findings from physical examination

Określenie grupy	aCL(+) (n=7)	aCL(-) (n=32)	Grupa kontrolna (n=142)
kobiety (%)	6 (86%)	23 (72%)	125 (88%)
wiek (śr. \pm SD)	52 \pm 18	53 \pm 12	56 \pm 14
czas trwania choroby (śr. \pm SD)	11 \pm 7	9 \pm 9	11 \pm 11
HAQ (mediana)	1,25	–	1,75
okres funkcjonalny (mediana)	2	2	2
okres radiologiczny wg Steinbrockera (mediana)	IV	II*	III**
dawka steroidów stosowana w leczeniu (w przeliczeniu na prednizon – średnio mg/dobę)	6,4	7,3	5,5
liczba stawów bolesnych (śr. \pm SD)	11,6 \pm 6,5	11,4 \pm 6,5	11,4 \pm 7,0
liczba stawów obrzękniętych (śr. \pm SD)	4,8 \pm 3,5	4,9 \pm 3,3	4,7 \pm 3,9
DAS 28 (śr. \pm SD)	5,4 \pm 1,0	5,4 \pm 0,8	5,3 \pm 1,1

* $p < 0,001$, w porównaniu z aCL(+)** $p < 0,02$, w porównaniu z aCL(+)

nie istotnych różnic w występowaniu guzków reumatoidalnych ani zmian skórnych typu *livedo reticularis*.

Ze względu na możliwość wpływu stosowanych metod terapii na wyniki oznaczeń przeciwciał aCL, przeanalizowano przebieg leczenia. Nie wykazano różnic w zakresie rodzaju i dawek stosowanych leków modyfikujących przebieg choroby. Grupy nie różniły się istotnie również pod względem dawek stosowanych glikokortykosteroidów.

W badaniu przedmiotowym układu ruchu nie stwierdzono istotnych statystycznie różnic w zakresie liczby stawów bolesnych i obrzękniętych.

Wyniki badań laboratoryjnych wykonywanych w wymienionych grupach chorych nie wykazywały istotnych różnic w zakresie wartości OB i CRP, morfologii krwi obwodowej, liczby płytek krwi oraz stężenia

czynnika reumatoidalnego. W surowicach chorych aCL(+) przeciwciała przeciwjądrowe występowały natomiast w wyższym mianie niż u chorych z grup aCL(-) i aCL (o), przy czym różnica znamienista statystycznie dotyczyła tylko grupy kontrolnej (tabela III).

Dyskusja

Mimo wielu prac doświadczalnych i klinicznych, nadal nie udało się znaleźć odpowiedzi na pytania o przyczyny prowadzące do wystąpienia zespołu antyfosfolipidowego (APS – *antiphospholipid syndrome*) ani mechanizmy odpowiedzialne za występowanie typowych dla APS objawów klinicznych [11]. Wciąż prowadzone są badania, których celem jest ustalenie przyczyn pojawienia się samych przeciwciał antyfosfolipidowych. Część badaczy sugeruje przyczyny infekcyjne. Należy jednak podkreślić, że nie wszystkie indukowane infekcjami przeciwciała antyfosfolipidowe odgrywają rolę w patogenezie zmian zakrzepowo-zatorowych. Przykładem mogą być pojawiające się okresowo i w niskim mianie aPL (najczęściej w klasie IgM), towarzyszące infekcjom bakteryjnym (kiła), wirusowym bądź pasożytniczym [12]. Również przeciwciała aPL indukowane rozmaitymi lekami (np. hydralazyną, prokainamidem, chlorpromazyną, chinidyną) oraz towarzyszące nowotworom złośliwym (w tym zespołom limfoproliferacyjnym) rzadko prowadzą do wystąpienia zakrzepicy i związanych z nią objawów klinicznych [13].

W populacji ogólnej występowanie aCL jest skojarzone z występowaniem zmian zakrzepowo-zatorowych, lecz ich kliniczne znaczenie u chorych na RZS nie jest jasne [14]. W grupie chorych na RZS, mimo obecności przeciwciał antyfosfolipidowych, nie obserwuje się

zwiększonej częstości incydentów naczyniowych. Obecność przeciwciał antyfosfolipidowych może więc być rozważana jako niespecyficzny marker aktywacji układu immunologicznego [15]. Ocena dodatkowych czynników ryzyka zakrzepicy żyłnej pozwala dopiero ustalić korelację występowania przeciwciał antyfosfolipidowych z epizodami zakrzepowo-zatorowymi. Jednym z ważniejszych wydaje się związek ze zmianami profilu lipidowego oraz podwyższonym stężeniem homocysteiny, które w wyraźny sposób zwiększają ryzyko naczyniowe u chorych z obecnością przeciwciał aCL [16, 17]. Wyniki wielu badań wskazują na obecność dodatkowych czynników ryzyka zakrzepicy u osób z zespołem antyfosfolipidowym. Do najważniejszych należą: palenie tytoniu, okres okołoperacyjny, przedłużające się unieruchomienie, okres ciąży i porodu, stosowanie hormonalnych środków antykoncepcyjnych, hormonalna terapia zastępcza, zespół nerczycowy, podeszły wiek oraz tradycyjne czynniki ryzyka miażdżycy, takie jak nadciśnienie tętnicze i hiperlipidemia [18].

U pacjentów leczonych w Klinice Reumatologii w latach 2003–2004 stosowano tradycyjne leki modyfikujące przebieg choroby. Wprowadzenie do leczenia RZS nowych, biologicznych form terapii za pomocą leków blokujących TNF α (*tumour necrosis factor*) wiąże się z możliwością indukcji odpowiedzi immunologicznej i zwiększonej częstości występowania przeciwciał przeciwjądrowych oraz przeciwciał dla natywnego DNA [18]. Obserwacje kliniczne, dotyczące przeciwciał antyfosfolipidowych u chorych na RZS leczonych lekami biologicznymi, są niejednoznaczne. Podczas gdy jedne z prac nie wskazują na zmiany w częstości występowania przeciwciał aCL [19], inne wykazują zwiększającą się częstość aCL, skorelowaną z gorszą odpowiedzią na leczenie, większą częstością powikłań terapii oraz zwiększoną częstością incydentów zatorowo-zakrzepowych [20]. Zwiększona częstość występowania przeciwciał antyfosfolipidowych w trakcie terapii inhibitorami TNF α jest tłumaczona obserwowanym w czasie leczenia zwiększeniem stężenia interleukiny-10, która aktywuje limfocyty B do produkcji auto-przeciwciał. Obniżone stężenie TNF α prowadzi również do mobilizacji limfocytów Th2 pobudzających limfocyty B na drodze uwalniania innych swoistych cytokin [20].

U pacjentów leczonych lekami biologicznymi wykazano możliwość indukcji przeciwciał antyfosfolipidowych w trakcie infekcji bakteryjnych [21]. U chorych leczonych etanerceptem (w przeciwieństwie do chorych leczonych metotreksatem w skojarzeniu z cyklosporyną bądź chlorochiną) wraz z pojawieniem się przeciwciał aCL stwierdzono objawy infekcji górnych dróg oddechowych (*Staphylococcus aureus*) lub infekcje układu moczowego (*Escherichia coli*). Po zastosowaniu antybioty-

Tabela III. Wyniki badań laboratoryjnych
Table III. Laboratory results

Badania laboratoryjne	aCL(+) (n=7)	aCL(-) (n=32)	Grupa kontrolna (n=142)
OB – mm/h (śr. \pm SD)	50 \pm 39	38 \pm 25	43 \pm 25
CRP – mg/l (śr. \pm SD)	30 \pm 26	23 \pm 17	28 \pm 24
Hb – g/dl (śr. \pm SD)	11,3 \pm 1,5	12,4 \pm 1,7	11,9 \pm 1,4
trombocyty – 103/ml (śr. \pm SD)	280 \pm 71	311 \pm 94	306 \pm 98
RF – j.m./ml (mediana)	214	105	181
przeciwciała przeciwjądrowe (mediana)	1:160	1:80	1:80*

* $p < 0,02$, w porównaniu z aCL(+)

koterapii u większości chorych uzyskano normalizację miana przeciwciał aCL. U żadnego z pacjentów, mimo obecności wysokiego lub średniego miana aCL, nie obserwowano klinicznych objawów zespołu antyfosfolipidowego. Autorzy wysuwają wniosek, że przyczyną pojawienia się aCL jest nieswoista przejściowa aktywacja limfocytów B wskutek infekcji bakteryjnych.

Zakładanym celem prowadzonej pracy była charakterystyka chorych, u których występują przeciwciała antyfosfolipidowe, a także ocena częstości ich występowania. Niewątpliwą słabością przedstawionej analizy jest wynikająca z jej retrospektywnego charakteru niemożność dokładnego wyliczenia częstości pojawiania się przeciwciał aCL u chorych na RZS. Częstość ta zawiera się w szerokim przedziale od 1,8 do 17,9%. Wartość maksymalna opiera się na założeniu, że w całej populacji częstość jest taka sama jak w grupie, w której wykonano oznaczenia (błąd przeszacowania). Wartość minimalna zakłada, że wszyscy pacjenci z przeciwciałami aCL z całej populacji chorych na RZS znaleźli się w grupie aCL(+) (błąd niedoszacowania).

Wyjaśnienia wymaga także liczebność grupy kontrolnej. Obejmuje ona 142 pacjentów, tj. 36% całej populacji chorych na RZS hospitalizowanych w Klinice Reumatologii w ciągu 2 lat. Ilościowe ograniczenie tej grupy jest związane z dostępnością informacji w bazie danych Kliniki Reumatologii. Należy jednak przyjąć, że grupa (ponad 1/3 całości) dobrze odzwierciedla sytuację demograficzno-kliniczną w całej populacji.

Podsumowanie i wnioski

Maksymalna częstość występowania przeciwciał aCL w badanej grupie chorych na RZS wyniosła 17,9%. Najczęstszym wskazaniem do wykonywania oznaczeń aCL były dane z wywiadów (łącznie prawie 65% przypadków). U chorych, u których wykazano występowanie przeciwciał aCL, stwierdzano także późniejszy okres zmian radiologicznych oraz wyższe miano przeciwciał przeciwjądrowych w surowicy.

U chorych aCL(+) i aCL(-) nie wykazano istotnych statystycznie różnic w wartościach wskaźników stanu zapalnego, takich jak OB i CRP oraz zmian w morfologii krwi obwodowej czy też w zakresie liczby płytek i stężenia czynnika reumatoidalnego. W badanych grupach chorych nie stwierdzono również istotnych statystycznie różnic dotyczących liczby bolesnych i obrzękniętych stawów, wieku, płci, czasu trwania choroby, DAS 28 i HAQ.

Przeciwciała aCL występowały częściej u chorych z klinicznymi objawami infekcji i zapalenia naczyń.

Oznaczenia przeciwciał antyfosfolipidowych w grupie chorych na RZS nie są wykonywane rutynowo. Wydaje się, że wskazania do oznaczania przeciwciał anty-

kardiolipinowych należy rozszerzyć o grupę chorych z wysokimi mianami przeciwciał przeciwjądrowych i zaawansowanymi zmianami destrukcyjnymi stawów (wykładnik czasu trwania i aktywności choroby) oraz chorych z zapaleniem naczyń.

Szczegółnej kontroli wymagają chorzy leczeni blokerami TNF α , u których zwiększona częstość infekcji może predysponować do występowania przeciwciał aCL. Wydaje się, że u chorych rozpoczynających leczenie biologiczne, u których wykazano obecność przeciwciał antyfosfolipidowych, należy prowadzić szerszą diagnostykę mikrobiologiczną w poszukiwaniu utajonych ognisk infekcji. Eradykacja bakterii, takich jak *Staphylococcus aureus* stwierdzany w wymazach z nosa czy *Escherichia coli* w posiewach moczu, może przynieść chorym dodatkowe korzyści.

Pojawienie się przeciwciał antyfosfolipidowych może mieć znaczenie prognostyczne gorszej reakcji na leczenie biologiczne, dlatego chorzy rozwijający odpowiedź immunologiczną w zakresie przeciwciał antyfosfolipidowych wymagają intensywniejszego nadzoru. Dodatkowo, oprócz standardowej oceny ryzyka powikłań zakrzepowo-zatorowych, u chorych z obecnymi przeciwciałami aCL należy prowadzić szerszą diagnostykę, obejmującą również pełną ocenę lipidogramu oraz ocenę stężenia homocysteiny, które wykazują silnie dodatnią korelację z częstością incydentów naczyniowych. Takie postępowanie, mające na celu wyodrębnienie chorych wysokiego ryzyka, pozwoli na wcześniejsze rozpoczęcie leczenia przeciwzakrzepowego, jeszcze przed wystąpieniem klinicznych objawów zespołu antyfosfolipidowego.

Piśmiennictwo

1. Gharavi AE, Harris EN, Asherson RA. Anticardiolipin antibodies: isotype distribution and phospholipids specificity. *Ann Rheum Dis* 1987; 46: 1-6.
2. Loizou S, Mc Crea JD, Rudge AC, et al. Measurement of anticardiolipin antibodies by an enzyme-linked immunosorbent assay (ELISA): standardization and quantitation of results. *Clin Exp Immunol* 1985; 62: 738-45.
3. Wahl DG, De Maistre E, Guillemin F. Antibodies against phospholipids and beta-2 glycoprotein I increase the risk of recurrent venous thromboembolism in patients without systemic lupus erythematosus. *QJM*, 1998, 91: 125-30.
4. Martinuzzo ME, Forastiero RR, Carreras LO. Anti-beta-2-glycoprotein I antibodies: detection and association with thrombosis. *Br J Haematol* 1995; 89: 397-402.
5. Asherson RA, Harris EN, Gharavi AE. Arterial occlusions associated with antibodies to cardiolipin [abstract]. *Arthritis Rheum* 1985; 28: 594-5.
6. Shi W, Krilis SA, Chong BH, et al. Prevalence of lupus anticoagulant and cardiolipin antibodies in healthy population. *Aust NZ J Med* 1990; 20: 231-6.

7. Fields RA, Toubbeh H, Searles RP, et al. The prevalence of anticardiolipin antibodies in healthy elderly population and its association with antinuclear antibodies. *Br J Rheumatol* 1987; 26: 346-50.
8. Keane A, Woods R, Dowding V, et al. Anticardiolipin antibodies in rheumatoid arthritis. *Br J Rheumatol* 1987; 26: 346-50.
9. Wilson WA, Gharavi AE, Koike T, et al. International consensus statement on preliminary classification criteria for definite antiphospholipid syndrome: report of an international workshop. *Arthritis Rheum* 1999; 42: 1309-11.
10. Harris EN, Gharavi AE, Patel SP, et al. Evaluation of cardiolipin antibodies test: report of an international workshop. *Clin Exp Immunol* 1987; 68: 215-22.
11. Bick RL. Antiphospholipid thrombosis syndromes. *Hematol Oncol Clin N Am* 2003; 17: 115-47.
12. Vaarala O, Palosuo T, Kleemola M. Anticardiolipin response in acute infections. *Clin Immunol Immunopathol* 1986; 41: 8-15.
13. Asherson RA, Harris EN. Anticardiolipin antibodies: clinical associations. *Postgrad Med J* 1986; 62: 1081-97.
14. Erkan D, Lockshin M. What is antiphospholipid syndrome? *Curr Rheumatol Rep* 2004; 6: 451-57.
15. Wolf P, Gretles J, Aghas F, et al. Anticardiolipin antibodies in rheumatoid arthritis: their relation to rheumatoid nodules and cutaneous vascular manifestations. *Br J Dermatol* 1994; 131: 48-51.
16. Seriola B, Fasciolo D, Sulli A, et al. Homocysteine and antiphospholipid antibodies in rheumatic arthritis patients: relationships with thrombotic events. *Clin Exp Rheumatol* 2001; 19: 561-4.
17. Seriola B, Accardo S, Fasciolo D. Lipoproteins, anticardiolipin antibodies and thrombotic events in rheumatoid arthritis. *Clin Exp Rheumatol* 1996; 14: 593-9.
18. Meissner M, Butkiewicz L, Chwalińska-Sadowska H. Zespół antyfosfolipidowy pierwotny i wtórny do tocznia rumieniowatego układowego a miażdżycy tętnic. *Reumatologia* 2005; 43: 48-56.
19. Eriksson C, Engstrand S, Sundqvist KG. Autoantibody formation in patients with rheumatoid arthritis treated with anti-TNF α . *Ann Rheum Dis* 2005; 64: 403-7.
20. Jonsdottir T, Forsslid J, Van Vollenhoven A, et al. Treatment with tumour necrosis factor α antagonists in patients with rheumatoid arthritis induces anticardiolipin antibodies. *Ann Rheum Dis* 2004; 63: 1075-8.
21. Ferraccioli G, Mecchia F, Di Poi E, et al. Anticardiolipin antibodies in rheumatoid patients treated with etanercept or conventional combination therapy: direct and indirect evidence for a possible association with infections. *Ann Rheum Dis* 2002; 61: 358-61.