

# Zespół antyfosfolipidowy – co nowego?

## *Antiphospholipid syndrome – what's new?*

ELŻBIETA SZCZEPANIAK, AGNIESZKA OSMOLA, JANUSZ PROKOP

Katedra i Klinika Dermatologii Akademii Medycznej w Poznaniu,  
kierownik Katedry i Kliniki prof. dr hab. med. Wojciech Silny

### **Abstract**

*Antiphospholipid syndrome is characterized by the presence of heterogenous group of antibodies for which cofactors are  $\beta 2$  glycoprotein-1 ( $\beta 2$  GP I), protrombin, proteins S and C, thrombomodulin and annexin. Clinical picture strictly depends on diameter and type of vessels thrombosis (capillary vessels, veins, arteries) of skin, internal organs or brain. Characteristic symptoms include recurrently obstetrics outcome and thrombocytopenia. The role of phospholipids binding proteins –  $\beta 2$ -GPI as autoantigens in pathogenesis of antiphospholipid syndrome is recently often discussed.*

**Key words:** antiphospholipid syndrome, antiphospholipid antibodies, lupus anticoagulant, anticardiolipin antibodies.

### **Streszczenie**

*Zespół antyfosfolipidowy związany jest z grupą heterogenych przeciwciał, których kofaktorami są:  $\beta 2$  glikoproteina-1 ( $\beta 2$  GP I), protrombina, białko S, białko C, trombomodulina i aneksyna. Objawy kliniczne ściśle wiążą się z powstawaniem zakrzepów naczyń krwionośnych o różnej średnicy i różnego typu (włosowatych, żylnych, tętniczych) skóry, narządów wewnętrznych oraz mózgu. Do objawów charakterystycznych zalicza się również nawracające utraty płodu oraz trombocytopenię. Ostatnio szczególnie często dyskutowana jest rola białek wiążących fosfolipidy, takich jak  $\beta 2$  GPI, jako autoantygenów w patogenezie zespołu antyfosfolipidowego.*

**Słowa kluczowe:** zespół antyfosfolipidowy, przeciwciała antyfosfolipidowe, antykoagulant toczniowy, przeciwciała antykardiolipinowe.

(PDiA 2004; XXI, 6: 286–290)

### **Definicja**

Zespół antyfosfolipidowy – APS (ang. *antiphospholipid syndrome*), nazywany również zespołem Hughesa, charakteryzuje się występowaniem objawów zakrzepicy naczyń, nawrotowych poronień wraz z występowaniem w surowicy przeciwciał o swoistości wobec anionowych fosfolipidów i białek wiążących fosfolipidy [1].

### **Kryteria diagnostyczne**

Kryteria diagnostyczne zespołu antyfosfolipidowego opracowane w Sapporo w 1998 r., zostały następnie opublikowane w *Arthritis and Rheumatism* w 1999 r. [2]. Zespół antyfosfolipidowy można rozpoznać na podstawie co najmniej jednego objawu klinicznego i jednego objawu serologicznego. Do kryteriów klinicznych należą: 1. zakrzepica naczyniowa, 2. samoistne poronienia. Do kryteriów serologicznych zalicza się: 1. występowanie przeciwciał

antyfosfolipidowych w średnim lub wysokim mianie, oznaczanych metodą immunoabsorbcyjną przy pomocy wystandardyzowanej  $\beta 2$  GP I, połączonej z przeciwciałami antykardiolipinowymi lub 2. występowanie antykoagulantu toczniowego, stwierdzone co najmniej 2-krotnie w przeciagu 6 tyg. U ok. 10–15% wszystkich pacjentów z typowymi objawami APS nie stwierdza się jednak ww. przeciwciał (tzw. seronegatywny APS), co może mieć miejsce w trakcie epizodów zamknięcia naczyń, prawdopodobnie z powodu związania przeciwciał w tkankach.

W APS opisywane są również objawy kliniczne – sercowe, neurologiczne i skórne, takie jak sinica marmurkowata (*livedo reticularis*), siniczne zapalenie naczyń, zakrzepowe zapalenie żył, *zawały skórne* i martwica palców, owrzodzenia skóry, guzki i plamki związane z zapaleniem naczyń, martwica skóry, pod paznokciowe linijne krwotoki, toczeń rumieniowaty układu, choroba Degosa [3] oraz zapalenie wsier-

Adres do korespondencji: dr hab. med. Janusz Prokop, Katedra i Klinika Dermatologii, Akademia Medyczna, ul. Przybyszewskiego 49, 60-355 Poznań

dzia typu Libmanna-Sachsa, a także udary niedokrwienne mózgu i padaczka [4, 5].

### Odmiany APS

APS zalicza się do trombofilii nabytych. Może być klasyfikowany jako wtórny (wykrywany w różnych stanach chorobowych) lub występować samoistnie – określane jest wtedy jako pierwotny. Wtórny APS towarzyszy (w większości przypadków) chorobom tkanki łącznej, najczęściej z wyraźnie zaznaczonym odczynem autoimmunologicznym. Występuje u ok. 50% chorych na toczeń rumieniowaty układowy, może towarzyszyć chorym na reumatoidalne zapalenie stawów, twardzinę układową, zapalenie skórno-mięśniowe, zespół Sjögrena, chorobę Takayasu. Stwierdza się go również w zakażeniach bakteryjnych (gruźlica, kiła, trąd), wirusowych (HIV, HBV, HCV, EBV, wirus różyczki), a także w zakażeniach pierwotniakowych (*Pneumocystis carini*). Często APS towarzyszy chorobom nowotworowym (białaczka, chłoniaki), może też być wywołany odczynami polekowymi (chlorpromazyna, fenytolina, prokainamid, hydralazyna, penicylina).

Ostry zespół spowodowany rozległą waskulopatią, występujący u chorych z APS, został nazwany przez Ashersona w 1992 r. katastroficznym zespołem antyfosfolipidowym (ang. *catastrophic antiphospholipid syndrome* – CAPS) [5]. Występuje wówczas zakrzepica w wielu narządach, szczególnie w nerkach, płucach, sercu, przewodzie pokarmowym i często w nadnerczach oraz bardzo wysoki poziom przeciwciał aCL klasy IgG. W CAPS dochodzi do niezapalnego zamknięcia naczyń i często kończy się śmiercią. Śmiertelność w CAPS wynosi ok. 60% i związana jest z wystąpieniem niewydolności mięśnia serca, zaburzeniami centralnego układu nerwowego. CAPS występuje w każdym wieku, również u dzieci, zarówno u mężczyzn jak i kobiet, chociaż w 70% przypadków przeważają kobiety. U 90% chorych choroba rozpoczyna się przed 45. rokiem życia i często wystąpienie tego zespołu prowokuje ciąża. CAPS charakteryzuje się gwałtownym i postępującym przebiegiem i obejmuje równocześnie wiele narządów. Neurologiczne objawy, jak dezorientacja, stupor, śpiączka, spotyka się w 63% przypadków, zmiany w nerkach również w 63% przypadków – są to krwinkomocz, białkomocz i ostra niewydolność nerek. Zmiany skórne występują u 45% chorych, w postaci *livedo reticularis*, sinicy obwodowej i owrzodzeń. Zmiany w układzie oddechowym notuje się u 55% chorych, nadciśnienie tętnicze i trombocytopenię u 63% chorych.

### Podłoże genetyczne

W niektórych przypadkach stwierdza się rodzinne występowanie APS, jest to zwłaszcza związane z obecno-

ścią antygenów zgodności tkankowej HLA DR7, DR4, DQw7, DRw53 [6]. W piśmiennictwie opisywany jest przypadek rodzinnego występowania zespołu antyfosfolipidowego o przebiegu katastroficznym wraz z toczniem trzewnym u matki oraz u córki w postaci zakrzepicy żył głębokich, z obecnością przeciwciał przeciw płytkowych w surowicy, co było podstawą rozpoznania zespołu antyfosfolipidowego. U dziecka nie rozpoznano innej choroby autoimmunologicznej. Matka zmarła w wieku 37 lat z powodu zakrzepicy wielonarządowej z zakrzepem tętnicy płucnej. Od 31. roku życia była leczona ambulatoryjnie kortykosteroidami z powodu małopłytkowości. U pacjentki stwierdzono również niedokrwistość i słabo dodatnie odczyny VDRL. U dziecka choroba rozpoczęła się ograniczeniem ruchomości w zakresie stawu biodrowego prawego oraz utykaniem i bolesnością kończyny dolnej prawej. Następnie stwierdzono zakrzepicę żyły udowej prawej z poszerzeniem powierzchownych naczyń żylnych oraz powstaniem pajęczków naczyniowych na udzie prawym. Stwierdzono wysokie miana przeciwciał antykardiolipinowych w klasie IgG i IgM, przeciwciała przeciwjądrowe z wykorzystaniem linii komórek Hep-2. Nie stwierdzono w surowicy przeciwciał wobec rozpuszczalnych antygenów jądrowych (U1RNP, Sm, SS-A, SS-B) oraz anty-dsDNA [6].

### Charakterystyka przeciwciał antyfosfolipidowych oraz ich białkowe kofaktory

Przeciwciała antyfosfolipidowe (*antiphospholipid antibody* – APLA) są niejednorodną grupą immunoglobulin różnych klas i swoistości: IgG, IgM, IgA, przy czym najczęściej występującą klasą jest IgG (IgG2 i IgG4), najrzadziej IgA [7, 8]. Należą do nich: antykoagulant toczniowy (ang. *lupus anticoagulant* – LAC) i przeciwciała antykardiolipinowe (ang. *anticardiolipin antibodies* – aCL). Miejsca wiążące antygen (paratopy) skierowane są przeciwko fosfolipidom obdarzonym ujemnym ładunkiem elektrycznym. W toczniu rumieniowatym układowym aCL wykrywa się w dużej części przypadków: LAC w 34%, aCL w 44% przypadków [8].

Przeciwciała antykardiolipinowe (aCL) mogą powstawać jako alloprzeciwciała lub autoprzeciwciała. Jako alloprzeciwciała występują najczęściej w chorobach infekcyjnych, a w szczególności w przebiegu kiły. Odkrycie ponad 100 lat temu poinfekcyjnych APLA dało podstawy nieswoistym testom w kierunku kiły, tj. VDRL czy odczyn Wassermana. Alloprzeciwciała wiążą się zarówno z obojętnymi, jak i ujemnie naładowanymi fosfolipidami, tj. fosfatydyloseryną, fosfatydylocholiną, kardiolioliną, fosfatydyloetanoliną, fosfatydyloglicerolem, fosfatydyloinosiolem, kwasem fosfatydowym, nie wymagają białkowego kofaktora i można określić je mia-

nem przeciwciał antyfosfolipidowych prawdziwych. Nie mają one właściwości antykoagulantu *in vitro* i nie wywołują powikłań zakrzepowo-zatorowych i objawów zespołu antyfosfolipidowego [9]. Natomiast autoprzeciwciała spotykane w chorobach autoimmunologicznych wiążą się tylko z ujemnie naładowanymi fosfolipidami, występującymi w formie heksagonalnej. Zawsze potrzebują one kofaktora białkowego do wiązania się z fosfolipidami [10]. Najbardziej znanym kofaktorem przeciwciał antyfosfolipidowych jest  **$\beta 2$  glikoproteina-1 ( $\beta 2$ GP I)**, niezbędna do wiązania się przeciwciał antyfosfolipidowych z kardioliną na mikropłytkach ELISA [11, 12]. Jest to surowicze białko o ciężarze cząsteczkowym ok. 50 kD, występujące w krążeniu w formie niezwiązanej oraz związanej z frakcją lipoprotein o wysokiej gęstości (HDL), znane również jako apolipoproteina H (apoH). Białko to wykazuje silne powinowactwo do ujemnie naładowanych fosfolipidów, takich jak kardiolipina [13]. Jest ono zbudowane z pojedynczego łańcucha peptydowego, złożonego z 260 aminokwasów i ma wewnętrzną budowę domenową. W strukturze polipeptydu tworzącego  $\beta 2$ GP I występuje 5 domen związanych sekwencjami łączącymi, dlatego białko to zaliczane jest do nadrodziny białek CCP (ang. *Complement Controlling Protein – CCP*) [14].  $\beta 2$  GP I posiada *in vitro* aktywność antykoagulantową, włączając w to zdolność do hamowania kontaktowej aktywacji układu krzepnięcia, hamowania płytkowej protrombinazy oraz hamowania zależnej od ADP aktywacji płytek [15]. Ostatnio w literaturze dyskutowana jest rola białek wiążących fosfolipidy, tj.  $\beta 2$  GP I jako autoantygenów w patogenezie zespołu antyfosfolipidowego. Autorzy wskazują na analogię powyższych modeli z modelami tocznia rumieniowatego i rolą przeciwciał anti-dsDNA i białek wiążących, takich jak histony i nukleosomy. Postuluje się rolę czynników infekcyjnych bakteryjnych i wirusowych, których cząsteczki białkowe przypominają pewne domeny  $\beta 2$  GP I na zasadzie mimikry molekularnej. Przeprowadzono eksperymenty ze sztucznie zsyntetyzowanymi peptydami GDKV – sekwencja białkowa homologiczna z miejscem wiążącym fosfolipidy cząsteczki  $\beta 2$  GPI oraz peptydem wirusowym TIFI – homologiczna z sekwencją części wirusa cytomegalii CMV, uzyskując indukcję produkcji aPL (ang. *antiprotrombin antibodies*) o właściwościach patogennych [16].

Innym kofaktorem przeciwciał antyfosfolipidowych jest protrombina [16]. Niektóre przeciwciała antyprotrombinowe mają właściwości antykoagulantu toczniowego, ale ich rola nie jest do dzisiaj oczywista [17]. Nie potwierdzono znaczenia przeciwciał antyprotrombinowych w patogenezie powstawania powikłań zakrzepowych. Ich niejasne działanie może tłumaczyć podwójna rola trombin w układzie krzepnięcia. Z jednej strony

jest ona kluczowym enzymem w procesie tworzenia zakrzepu, zmienia cząsteczki fibrynogeny w monomery fibryny, aktywuje czynnik XII stabilizujący zakrzep i płytki krwi oraz nasila zwrotnie swoją własną produkcję, aktywując czynnik V i VIII. Z drugiej strony, łącząc się na śródbłonku naczyń z trombomoduliną, aktywuje antykoagulacyjny układ białka C.

Rolę kofaktorów w APLA mogą odgrywać także inne białka, takie jak białko S, białko C, trombomodulina i aneksyna V [17].

W zjawisku apoptozy oraz aktywacji komórek na powierzchni błony pojawia się nie kardiolipina, lecz inny ujemnie naładowany fosfolipid – fosfatydyloseryna. Silna korelacja pomiędzy występowaniem przeciwciał antykardiolipinowych i skierowanych przeciwko fosfatydyloserynie świadczy o tym, że to ta ostatnia jest najpewniej rzeczywistym antygenem. Przez przypadek w badaniach posłużono się kardioliną jako antygenem [4]. Z praktycznego punktu widzenia oznaczanie przeciwciał antyfosfolipidowych ma najwyższą użyteczność kliniczną [18]. Przeciwciała antyfosfolipidowe najlepiej korelują z objawami zespołu antyfosfolipidowego, ich oznaczanie jest najlepiej wystandaryzowane. Dopiero 2-krotne stwierdzenie tych przeciwciał upoważnia do potwierdzenia rozpoznania zespołu antyfosfolipidowego. Znamienne wyższe ryzyko powstawania powikłań zakrzepowych występuje przy co najmniej 2-krotnym przekroczeniu normy przeciwciał antyfosfolipidowych. Przeciwciała w klasie Ig G niż IgM wyraźnie częściej korelują z powikłaniami zakrzepowymi i poronieniami [19].

LAC (antykoagulant toczniowy) wykryty został u chorych na SLE w 1952 r. [20, 23]. Obok przeciwciał antykardiolipinowych w klasie IgG jest najbardziej związany z ryzykiem powikłań zakrzepowych. Najprawdopodobniej jest mieszaniną różnych przeciwciał antyfosfolipidowych, w szczególności sposobu interferujących z układem krzepnięcia [20]. Rolę kofaktora dla połączenia przeciwciała LAC z fosfolipidem spełnia protrombina, białko C, białko S, kininogen lub czynnik X [10, 29]. LAC hamują *in vitro* reakcję krzepnięcia krwi zależną od fosfolipidów [10, 29, 30], wydłużają czas częściowej tromboplastyny po aktywacji (APTT), czyli czas kaolinowo-kefalinowy. Wydłużają także czas krzepnięcia w mieszaninie osocza badanego z prawidłowym [10]. Fosfolipidy płytek i fosfatydyloseryna znoszą ten efekt. *In vivo* wykazują efekt prokoagulacyjny, co wiązane jest z uszkodzeniem endotelium przez złożki immunoglobulin, spadek produkcji prostacykliny (PGI 2), zmniejszenie efektu fibrynolizy, wpływ na białko C, trombomodulinę, antytrombinę III [25, 27]. W diagnostyce LAC zalecane jest stosowanie procedury trój etapowej wg zasad ustalonych przez Komitet Standaryzacji Oznaczeń Międzynarodowego Towarzystwa Krzepnięcia Krwi [27, 28]. I etap – testy przesiewowe: próba wykazania przedłużenia czasu krzepnięcia oso-



cza zależnego od fosfolipidów. II etap – testy mieszania osocza badanego i kontrolnego; brak korekcji przedłużonego czasu krzepnięcia po dodaniu osocza prawidłowego (uzupełnienie ewentualnego niedoboru czynników krzepnięcia) dowodzi obecności krążącego antykoagulantu. III etap – testy potwierdzające: ewentualne skrócenie czasu po dodaniu nadmiaru fosfolipidów wskazuje na swoistość antykoagulantu wobec fosfolipidów. W pierwszym etapie należy wykazać przedłużenie co najmniej jednego czasu krzepnięcia APTT (ang. *activated partial thrombin time*), KCT – (ang. *kaolin clotting time*), DRVVT – (ang. *diluted Russel viper venom time*), TT – (ang. *textarin time*), dPT – (ang. *dilute prothrombin time*) [23, 30]. W drugim etapie wykonuje się te same czasy krzepnięcia, co w pierwszym dla mieszaniny osocza badanego i kontrolnego. Całkowita korekcja czasu świadczy o niedoborze czynników krzepnięcia w osoczu badanym. W przypadku obecności LAC korekcja jest częściowa, gdyż antykoagulant hamuje zarówno fosfolipidy osocza badanego, jak i kontrolnego. W trzecim etapie dodanie nadmiaru fosfolipidów sprawia, że działanie antykoagulantu jest przełamane. Korekcja czasu po dodaniu fosfolipidów świadczy o specyficzności antykoagulantu w stosunku do fosfolipidów i jest ostatecznym dowodem obecności LAC [23].

Obecność przeciwciał antykardiolipinowych i/lub LAC zaliczana jest do czynników ryzyka, które decydują o utracie ciąży u chorych z toczniem rumieniowatym układowym. Uważa się jednak, że jeśli ciąża jest zaplanowana i właściwie prowadzona przez doświadczonych specjalistów, może zakończyć się urodzeniem zdrowego dziecka [28, 29].

### Zmiany morfologiczne w naczyniach

APS powoduje przede wszystkim zmiany zakrzepowe w naczyniach różnego kalibru i typu (włosowate, żyłne, tętnicze), w których nie stwierdza się cech zapalenia naczyń. W związku z tym w APS mówi się o waskulopatii niezapalnej, chociaż w pojedynczych przypadkach zespół może towarzyszyć także zmianom zapalnym. Aktywacja śródbłonna wiąże się z odsłanianiem fosfolipidów błony komórkowej, uruchomieniem procesów krzepnięcia oraz cytokin i czynników wzrostu w ścianie naczyniowej. Doświadczenie kliniczno-morfologiczne wskazuje, że niezależnie od rodzaju zmian w naczyniach krwionośnych (zapalne, zakrzepowe, zarostowe) zwykle dochodzi do zwężenia ich światła, dającego objawy niedokrwienia zaopatrywanych przez te naczynia tkanek i narządów. W stanach nieprawidłowej odpowiedzi immunologicznej ustroju lub utrzymującej się przewlekłej stymulacji antygenowej przeciwciała mogą utrzymywać się bardzo długo. Stwierdzane w surowicy przeciwciała antyfosfolipidowe mogą nie dawać żadnych objawów

chorobowych, a częstość ich występowania zwiększa się z wiekiem. Nie ustalono dotychczas, jaki dodatkowy czynnik jest niezbędny do zmanifestowania cech klinicznych tego zespołu (zakrzepica naczyń, straty ciąży, małopłytkowość), podejrzewa się udział kofaktorów, m.in.  $\beta 2$  glikoproteiny 1 oraz protrombiny. Znajomość tego zespołu pozwala w wielu przypadkach na wyjaśnienie pochodzenia zmian w takich stanach chorobowych, jak zespół Budda-Chiariego, nadciśnienie płucne zakrzepowo-zatorowe, objawy niedokrwienne serca u młodych osób, zamknięcie lub zwężenie tętnic nerkowych oraz demencja wielozawałowa. Właściwie każdy z objawów klinicznych, który ma potwierdzony związek z zakrzepicą, jest z dużym prawdopodobieństwem podejrzewany o związek przyczynowy z APS [31, 32].

### Piśmiennictwo

- Hughes GR, Harris NN, Gharavi AE: The anticardiolipin syndrome. *J Rheumatol* 1986; 13: 486-9.
- Wilson WA, Gharavi AE, Koike T, et al.: International consensus statement on preliminary classification for definite antiphospholipid syndrome: report of an international workshop. *Arthritis Rheum* 1999; 42: 1309-11.
- Szczepaniak E, Prokop J: Zespół antyfosfolipidowy. *Post Dermatol* 1997; 16: 357-65.
- Asherson R, Harris E: Anticardiolipin antibodies-clinical associations. *Postgrad Med J* 1986; 62: 1081-7.
- Asherson RA: The catastrophic antiphospholipid syndrome. *J Rheumatol* 1992; 19: 508-12.
- Turowska-Hydel D, Bik-Mulatowski M, Pietrzyk J: Rodzinne występowanie zespołu antyfosfolipidowego. *Reumatologia* 1999; T37: 3.
- Grabowski M, Brzezińska A: Zespół przeciwciał antyfosfolipidowych a wady zastawkowe, choroba niedokrwienna serca i zakrzepica naczyniowa. *Przegl Lek* 2000; 57: 296-9.
- Arnett FC, Olsen ML, Anderson KL, et al.: Molecular analysis of major histocompatibility complex alleles associated with lupus anticoagulant. *J Clin Invest* 1991; 87: 1490-5.
- McNeil HP, Simpson RJ, Chesterman CN, et al.: Anti-phospholipid antibodies are directed against a complex antigen that includes a lipid-binding inhibitor of coagulation: beta 2-glycoprotein I (apolipoprotein H). *Proc Natl Acad Sci USA* 1990; 87: 4120-4.
- Wagenknecht DR, McIntyre JA: Changes in beta 2-glycoprotein I antigenicity induced by phospholipid binding. *Thromb Haemost* 1993; 69: 361-5.
- Ząbek J, Luft S, Reshetniak T i wsp.: Przeciwciała przeciwko  $\beta 2$  glikoproteinie I (Apolipoproteinie H) jako marker zespołu antyfosfolipidowego. *Reumatologia* 2000; 38: 3.
- Kaudiah DA, Krilis SA: Immunology and methods of detection of antiphospholipid antibodies. In: Asherson RA, Cervera R, Piette JC, et al.: *The antiphospholipid syndrome*. CRC Press, USA 1996: 29.
- Valesini G, Shoenfeld Y: A new player in the antiphospholipid syndrome the beta 2 GPI cofactor. *Autoimmunity* 1992; 14: 105-10.
- Gharavi AE, Wilson W, Pierangeli S: The molecular basis of antiphospholipid syndrome. *Lupus* 2003; 12: 579-83.
- Bever EM, Galli M, Barbui T, et al.: Lupus anticoagulant IgG's (LA) are not directed to phospholipids only, but to

- a complex of lipid-bound human prothrombin. *Thromb Haemost* 1991; 66: 629-32.
16. Horbach DA, van Oort E, Derksen RH, et al.: The contribution of anti-prothrombin-antibodies to lupus anticoagulant activity – discrimination between functional and non-functional anti-prothrombin-antibodies. *Thromb Haemost* 1998; 79: 790-5.
  17. Oosting JD, Derksen RH, Bobbink IW, et al.: Antiphospholipid antibodies directed against combination of phospholipids with prothrombin, protein C or protein S: an explanation for their pathogenic mechanism? *Blood* 1993; 81: 2618-25.
  18. Swadźba J, De Clerck LS, Stevens WJ, et al.: Anticardiolipin, anti-beta (2) -glycoprotein I, antiprothrombin antibodies, and lupus anticoagulant in patient with systemic lupus erythematosus with a history of thrombosis. *J Rheumatol* 1997; 24: 1710-5.
  19. Swadźba J, Musiał J, Jankowski M, et al.: Powikłania zakrzepowo-zatorowe we wtórnym zespole przeciwfosfolipidowo-białkowym. *Pol Merkuriusz Lek* 1996; 5: 310.
  20. Conley CL, Hartmann RC. A haemorrhagic disorder caused by circulating anticoagulant in patients with disseminated lupus erythematosus. *J Clin Invest* 1952; 31: 621.
  21. Horbach DA, van Oort E, Donders RC, et al.: Lupus anticoagulant is a strongest risk factor for both venous and arterial thrombosis in patient with systemic lupus erythematosus. Comparison between different assays for the detection of antiphospholipid antibodies. *Thromb Haemost* 1996; 76: 916-24.
  22. Brenner B, Blumenfeld Z, Markiewicz W, et al.: Cardiac involvement in patients with primary antyphospholipid syndrome. *J Am Coll Cardiol* 1991; 18: 931-6.
  23. Musiał J, Swadźba J: Diagnostyka laboratoryjna zespołu antyfosfolipidowego. *Diagnostyka Laboratoryjna* 2000; 36: 165-74.
  24. Cameron JS, Frampton G: The "antiphospholipid syndrome" and the "lupus anticoagulant". *Pediatr Nephrol* 1990; 4: 663-78.
  25. Brandt JT, Triplett DA, Alving B, et al.: Criteria for diagnosis of lupus anticoagulants: an update. *Thromb Haemost* 1995; 74: 1185-90.
  26. Swadźba J, Musiał J, Jankowski M i wsp.: Diagnostyka laboratoryjna antykoagulantu toczniowego. *Pol Merkuriusz Lek* 1996; 5: 359.
  27. Lawrie AS, Mackie IJ, Purdy G, et al.: The sensitivity and specificity of commercial reagents for the detection of lupus anticoagulant show marked differences in performance between photo-optical and mechanical coagulometers. *Thromb Haemost* 1999; 81: 758-62.
  28. Le Huong D, Wechsler B, Vauthier-Brouzes D, et al.: Outcome of planned pregnancies in systemic lupus erythematosus: a prospective study on 62 pregnancies. *Br J Rheumatol* 1997; 36: 772-7.
  29. Lima F, Buchanan NM, Khamashta MA, et al.: Obstetric outcome in systemic lupus erythematosus. *Semin Arthritis Rheum* 1995; 25: 184-92.
  30. Exner T, Triplett DA, Taberner D, et al.: Guidelines for testing and revised criteria for lupus anticoagulant. *Thromb Haemost* 1991; 65: 320-2.
  31. Kaplan SD, Chartash EK, Pizzarello RA, et al.: Cardiac manifestation of the antiphospholipid syndrome. *Am Heart J* 1992; 124: 1331-8.
  32. Wagner T, Prochorec-Sobieszak M, Jędryka-Góral A i wsp.: Zmiany morfologiczne w naczyniach w przebiegu zespołu antyfosfolipidowego. *Reumatologia* 2000; 38: 3.