

XX-lecie zespołu antyfosfolipidowego

20th anniversary of the antiphospholipid syndrome

Irena Zimmermann-Górska

Katedra i Klinika Reumatologiczno-Rehabilitacyjna i Chorób Wewnętrznych, Uniwersytet Medyczny im. Karola Marcinkowskiego, Poznań

Zespół antyfosfolipidowy (*antiphospholipid syndrome* – APS) objawia się głównie zakrzepicą żylną lub tętniczą i niepowodzeniami położniczymi. Obecne określenie choroby zostało wprowadzone w 1987 roku [1], zastępując wcześniejsze – „zespół antykardiolipinowy” [2]. Wiedza dotycząca APS postępuje w ostatnich latach lawinowo, uznano go za jedną z częstszych chorób autoimmunologicznych i, obok AIDS, najczęstszą chorobą końca XX wieku. Niezwykle dynamicznie rozwijają się badania doświadczalne mające na celu poznanie etiopatogenezy zespołu i opracowanie nowych metod leczenia, a także obserwacje kliniczne. W ciągu minionych 20 lat odbyło się 11 kongresów międzynarodowych oraz bardzo wiele innych spotkań poświęconych zagadnieniom związanym z przeciwciałami antyfosfolipidowymi (*antiphospholipid antibodies* – aPL).

Kryteria zespołu antyfosfolipidowego

Pierwsze kryteria diagnostyczne APS obejmowały objawy zakrzepicy żyłnej lub tętniczej (przynajmniej jeden epizod), utratę ciąży (przynajmniej 2-krotną) oraz obecność w surowicy antykoagulantu toczniowego (*lupus anticoagulant* – LA) lub przeciwciał przeciwkardiolipinowych (*anticardiolipin antibodies* – aCL) należących do IgG (GCL) albo IgM (MCL) w stężeniu odpowiadającym przynajmniej 20 j. Każde z oznaczeń należało wykonać 2-krotnie w odstępie przynajmniej 8 tygodni [1].

Powyższe kryteria stosowano przez około 10 lat – stopniowo wykazywano jednak związane z nimi ograniczenia. Na ich podstawie nie można było w przypadkach przejściowego niedokrwienia narządów wysunąć podejrzenia o APS, trudno było także ustalać zależność powikłań występujących w przebiegu ciąży od istnienia zespołu. Niemożliwe było również ujednoczenie metod wykrywania aPL w poszczególnych ośrodkach. Wylonił się ponadto problem rozpoznawania i różnicowania pierwotnej i wtórnej postaci zespołu.

Kolejne kryteria – określone jako „wstępne kryteria klasyfikacyjne” APS – zaproponowano podczas 8. Międzynarodowego Sympozjum na temat aPL (Sapporo, 1998) [3]. Sprecyzowano

w nich określenie „zakrzepicy naczyń” (1. kryterium kliniczne), stwierdzając, że zajęte może być każde naczynie, a zakrzepica powinna zostać potwierdzona metodą obrazową, Dopplera lub histopatologicznie. Zmianom zakrzepowym nie powinno towarzyszyć zapalenie ściany naczynia. W kryterium dotyczącym niepowodzeń położniczych (2. kryterium kliniczne) podano dokładnie określone sytuacje, gdy objawy te można kojarzyć z APS. W kryteriach laboratoryjnych zmieniono odstęp dzielący 2 oznaczenia aPL z 8 na 6 tygodni, zalecono ponadto wykonywanie badań metodami opracowanymi przez Międzynarodowe Towarzystwo Zakrzepicy i Hemostazy oraz sprawdzanie wpływu innych czynników ryzyka powstawania zakrzepów, uwzględnianie wielu badań i chorób współistniejących.

Dalsza praca ekspertów zaowocowała modyfikacją kryteriów, która została przedstawiona podczas konferencji poprzedzającej 11. Międzynarodowy Kongres na temat Przeciwciał Przeciwofosfolipidowych (Sydney, 2004). Nową wersję kryteriów przygotowano zgodnie z zasadami medycyny opartej na faktach (*Evidence Based Medicine*) [4].

W kryteriach tych utrzymano podział na „kliniczne” i „laboratoryjne”, zaznaczono jednak, że nie powinno się ich stosować u chorych, u których objawy wystąpiły w okresie krótszym niż 12 tygodni lub dłuższym niż 5 lat od momentu wykrycia aPL w surowicy. Zwrócono uwagę na dodatkowe czynniki ryzyka zakrzepicy.

Do kryteriów klinicznych nie zaliczono zakrzepicy żył powierzchniowych. Sprecyzowano objawy niewydolności łożyska.

Do kryteriów laboratoryjnych włączono obecność przeciwciał przeciwko β_2 glikoproteinie-I. Zaproponowano również określenie stężenia przeciwciał jako istotnego, gdy wartości przekraczają 40 GPL lub MPL lub są powyżej 99. percentyla. Zalecono, aby aPL oznaczać przynajmniej 2-krotnie, w odstępach co najmniej 12 tygodni. Zespół ekspertów stwierdził, że określenie APS „wtórny” należy zastąpić przez „współistnienie” APS z inną chorobą. Dla katastrofalnego zespołu antyfosfolipidowego (*catastrophic APS* – CAPS) opracowano oddzielne kryteria klasyfikacyjne [5]. Ich przydatność dla prowadzenia badań epidemiologicznych wykazano na podstawie obserwacji chorych objętych międzynarodowym rejestrem [6]. Szczegółowa analiza dotychczasowych kryteriów APS była przedstawiona wcześniej [7-9].

Kryteria APS będą niewątpliwie w najbliższym czasie ulegać kolejnym modyfikacjom.

Adres do korespondencji:

prof. dr hab. med. Irena Zimmermann-Górska, Katedra i Klinika Reumatologiczno-Rehabilitacyjna i Chorób Wewnętrznych, Uniwersytet Medyczny im. Karola Marcinkowskiego, ul. 28 czerwca 1956 r. 135/147, 61-545 Poznań, tel./fax: 061-831-02-71, e-mail: zimmermannhorska@hotmail.com
Pol Arch Med Wewn. 2007; 117 (Suppl): 8-12
Copyright by Medycyna Praktyczna, Kraków 2007

Zespół antyfosfolipidowy jako choroba układowa

Przed 4 lata zaproponowano, aby wprowadzić określenie „układowy zespół antyfosfolipidowy” (*systemic antiphospholipid syndrome*) analogicznie do nazw innych chorób tkanki łącznej, w których dochodzi do zajęcia wielu układów i narządów (toczeń rumieniowaty układowy, twardzina układowa) [10].

W przebiegu APS z uwagi na możliwość zajęcia procesem zakrzepowym naczyń tętniczych, żylnych i włosowatych określenie takie byłoby w pełni uzasadnione, na razie jednak nie zostało ono przyjęte.

Zespół antyfosfolipidowy jako problem wielospecjalistyczny

To często używane sformułowanie ma coraz pełniejsze uzasadnienie. Obecnie można wyodrębnić przynajmniej 20 dziedzin medycyny klinicznej obejmujących choroby, których patogeneza jest lub może być związana z działaniem aPL. Najczęstsze z takich zespołów chorobowych przedstawia zestawienie ujęte w tabeli [11-54].

Na szczególną uwagę zasługują najnowsze obserwacje dotyczące roli aPL w chorobach nowotworowych, a także w transplantologii.

Zwiększoną częstość występowania APS u chorych z nowotworami złośliwymi zauważono już dawniej [3,4], dotyczyła ona zwłaszcza CAPS [5]. Obecnie obserwacje te zostały potwierdzone [47,50]. Zauważono ponadto, że pojawienie się aPL może być pierwszą manifestacją nowotworu, szczególnie u osób w podeszłym wieku [48].

Coraz większego znaczenia nabiera sprawdzanie obecności aPL u chorych leczonych za pomocą przeszczepiania narządów. Dotyczy to zarówno przeszczepów alogenicznych tkanek i narządów, jak również przeszczepów szpiku i pomostowania naczyń z zastosowaniem autoprzeszczepów lub protez naczyniowych. Pomimo coraz większej znajomości zjawisk immunologicznych, coraz lepszej techniki wykonywania zabiegów i stale udoskonalanej farmakoterapii, część przeszczepów ulega jednak odrzuceniu. Jedną z przyczyn tych niepowodzeń jest zakrzepica. Zauważono wyraźny związek tego powikłania z obecnością aPL – szczególnie po przeszczepieniu serca, zabiegach dotyczących zastawek serca i pomostowaniu naczyń wieńcowych [44].

Częste są zmiany zakrzepowe w obrębie przeszczepionych nerek i płuc. Natomiast okazało się, że przeszczepienie szpiku może w niektórych przypadkach spowodować zanikanie obecności aPL w surowicy. Zaleca się badanie aPL u wszystkich biorców przeszczepów przed wykonaniem zabiegu, a następnie ich dalszą kontrolę. W razie stwierdzenia obecności omawianych przeciwciał konieczna jest szczególnie staranna profilaktyka przeciwzakrzepowa [44].

Tabela. Dziedziny medycyny klinicznej, w których objawy chorób są prawdopodobnie związane z działaniem przeciwciał antyfosfolipidowych*

Dziedzina medycyny	Najczęstsze objawy kliniczne i odchylenia w wynikach badań laboratoryjnych
1. hematologia	proces zakrzepowy, mikroangiopatia, małopłytkowość, niedokrwistość autoimmunohemolityczna [1,3,4,11-14]
2. położnictwo, ginekologia	powtarzająca się utrata ciąży, stan przedrzucawkowy, endometrioza [1,3,4,11,15-18]
3. reumatologia	ból stawów, zapalenie stawów, jałowa martwica kości [11,19,20]
4. angiologia	zakrzepica żylna i tętnicza, wczesna miażdżycza tętnic [1,3,4,11,21-24]
5. dermatologia	siność siatkowata, owrzodzenia skóry, zgorzel skóry [11]
6. neurologia	przejściowe niedokrwienie mózgu, udar niedokrwienno, padaczka, migrena, zespół podobny do stwardnienia rozsianego, poprzeczne zapalenie rdzenia kręgowego, płasawica [11,25-28]
7. pulmonologia	zator tętnicy płucnej, nadciśnienie płucne, rozlane krwawienie pęcherzykowe, ostra niewydolność oddechowa [11,29,30]
8. kardiologia, kardiokirurgia	zmiany w obrębie zastawek serca, zawał serca, zakrzep w jamach serca, powikłania po angioplastyce [11,31-34]
9. okulistyka	przejściowa utrata wzroku, zakrzepica naczyń siatkówki [11,35]
10. nefrologia	zmiany w tętnicach nerkowych (zakrzepica/niedrożność/zwężenie), mikroangiopatia, zakrzepica żył nerkowych [11,36,38]
11. ortopedia	jałowa martwica kości, nieurazowe złamania kości [11,19,20]
12. laryngologia	nagła utrata słuchu [39]
13. gastroenterologia	niedokrwienie przelyku, niedokrwienie jelit, zwężenie tętnicy trzewnej, zespół Budda i Chiariego [11,40]
14. endokrynologia	zawały nadnerczy (katastrofalny APS), niedoczynność przysadki [11,41]
15. pediatria	zespół antyfosfolipidowy w wieku rozwojowym [42,43]
16. psychiatria	psychozy, zaburzenia funkcji poznawczych, demencja [28]
17. transplantologia	zakrzepica naczyń w przeszczepionym narządzie, skrócony czas przeżycia przeszczepu, wystąpienie katastrofalnego APS po przeszczepieniu narządu [36,44]
18. intensywna terapia	katastrofalny APS, zator tętnicy płucnej [5,6,45,46]

Tabela. Dziedziny medycyny klinicznej, w których objawy chorób są prawdopodobnie związane z działaniem przeciwciał antyfosfolipidowych* – cd.

Dziedzina medycyny	Najczęstsze objawy kliniczne i odchylenia w wynikach badań laboratoryjnych
19. onkologia	występowanie aPL w przebiegu nowotworów złośliwych [47-50]
20. choroby zakaźne	związek wytwarzania aPL z zakażeniem HCV i HIV [51-54]

* Kolejność zgodna z częstością występowania chorób. Skróty: APS – zespół antyfosfolipidowy, aPL – przeciwciała antyfosfolipidowe, HCV – wirus zapalenia wątroby typu C, HIV – wirus ludzkiego niedoboru odporności

Podzespoły zespołu antyfosfolipidowego

Niektórzy autorzy dopatrują się związków między niektórymi objawami APS i tworzeniem przez nie „podzespołów” (*clusters*). Znaczenie takiego zjawiska polegałoby na tym, że wystąpienie jednego objawu należącego do podzespołu mogłoby pozwalać na przewidywanie dalszych i ich odpowiednie leczenie bądź nawet – w przyszłości – profilaktykę.

Najczęściej obserwowano współistnienie zmian w obrębie zastawek serca, siności siatkowatej (*livedo reticularis*) i niedokrwistości hemolitycznej w tych samych przypadkach (18,5%) oraz zapalenia stawów, obniżonej liczby płytek i leukocytów w innych grupach chorych (13,8%) [55].

Przykładem kojarzenia się ze sobą niektórych objawów APS jest zespół Sneddona, w którym *livedo reticularis* towarzyszy udarowi mózgu lub poprzedza go o wiele lat [56].

Patogeneza zespołu antyfosfolipidowego – aktualne hipotezy

Zwrócono ostatnio uwagę, że oprócz procesu zakrzepicy i w powiązaniu z nim, w patogenezie APS musi uczestniczyć szereg innych zjawisk. U chorych ze zmianami w obrębie zastawek serca wykazano między innymi obecność kompleksów immunologicznych w warstwie podśródbłonkowej zastawek. Kompleksy te zawierały aPL i dopełniacz [57]. Aktywację dopełniacza spostrzegano u chorych ze wspomnianym wyżej zespołem Sneddona [56]. Stale pojawiają się nowe obserwacje świadczące o prozakrzepowym działaniu wielu czynników związanych z aktywacją śródbłonka, układu dopełniacza i układu sygnałów wewnątrzkomórkowych (p38MAPK, NFκB), a także indukcji ekspresji czynnika tkankowego na monocytach przez aPL, aneksynę 5 i aneksynę 2 [58-70].

Ostatnio odkryto, że krążące przeciwciała przeciwko transgelinie (białko wiążące aktyne), której zwiększona ekspresja towarzyszy zmianom w obrębie nerek w przebiegu APS, mogą mieć znaczenie patogenne [71].

Wbrew zastrzeżeniom zawartym w aktualnych kryteriach klasyfikacyjnych APS, wiele z powyższych danych – szcze-

gólnie aktywacja śródbłonków i układu dopełniacza – może świadczyć o udziale procesu zapalnego w jego patogenezie.

Nowe możliwości leczenia chorych z zespołem antyfosfolipidowym

Na podstawie stopniowo odkrywanych zjawisk związanych z patogenezą APS poszukuje się stale nowych możliwości terapeutycznych, które są obecnie w okresie prób prowadzonych na modelach zwierzęcych lub wczesnych badań klinicznych.

Najbardziej zaawansowane są obserwacje skuteczności hamowania aktywacji układu dopełniacza. Należy jednak pamiętać, iż nie ma pewności, czy aktywacja ta jest wynikiem zakrzepicy, czy też do niej predysponuje. Pierwsze próby wykorzystania tej drogi leczenia polegają na stosowaniu przeciwciał przeciwko komponentowi C₅ dopełniacza oraz jego inaktywowanym pochodnym [57]. W badaniach na modelu zwierzęcym wykazano, że blokowanie aktywacji dopełniacza, a także neutralizacja czynnika martwicy nowotworów α zapobiegały utracie płodu indukowanej przez aPL [63].

Inną metodą jest wykorzystywanie przeciwciał antyidiotypowych skierowanych przeciwko kompleksowi anty-β₂GPI/β₂GPI, które zawarte są w preparatach immunoglobulin podawanych dożylnie [72,73].

Proponuje się także stosowanie aneksyny 5, która mogłaby w zwiększonej ilości łączyć się ze śródbłonkiem i neutralizować swoje przeciwciała [63]. Potencjalnymi „celami” dla leczenia biologicznego mogłyby być p38MAPK i NFκB.

Wobec dowodów możliwego udziału czynników infekcyjnych w etiopatogenezie APS, może okazać się przydatne leczenie skierowane przeciw drobnoustrojom lub związanym z nimi antygenom [74-77].

Wobec niezwykle dynamicznie prowadzonych badań należy w najbliższej przyszłości spodziewać się rozwiązania wielu problemów dotyczących APS. W obecnej chwili trzeba natomiast położyć nacisk na diagnostykę tego zespołu w poszczególnych dziedzinach medycyny klinicznej.

PIŚMIENICTWO

- Harris EN, Baguley E, Asherson RA, Hughes GRV. Clinical and serological features of the “antiphospholipid syndrome”. Br J Rheumatol. 1987; 26 (Suppl 2): 19.
- Hughes GR, Harris EN, Gharavi AE. The anticardiolipin syndrome. J Rheumatol. 1986; 13: 486-489.
- Wilson WA. Classification criteria for antiphospholipid syndrome. Rheum Dis Clin North Am. 2001; 27: 499-505.
- Miyakis S, Lockshin MD, Atsumi T, et al. International consensus statement on an update of the classification criteria for definite antiphospholipid syndrome (APS). J Thromb Haemost. 2006; 4: 259-306.
- Asherson RA, Cervera R, de Groot PG, et al. Catastrophic antiphospholipid syndrome: international consensus statement on classification criteria and treatment guidelines. Lupus. 2003; 12: 530-538.
- Cervera R, Font J, Gómez-Puerta JA, et al. Validation of the preliminary criteria for the classification of catastrophic antiphospholipid syndrome. Ann Rheum Dis. 2005; 64: 1205-1209.
- Zimmermann-Górska I. Kryteria klasyfikacyjne dla zespołu antyfosfolipidowego – kolejna modyfikacja. Pol Arch Med Wewn. 2006; 115: 396-400.
- Zimmermann-Górska I. Czy ustalenie kryteriów diagnostycznych dla zespołu antyfosfolipidowego jest możliwe? Reumatologia. 2006; 44: 87-94.

9. Zimmermann-Górska I. „Ewolucja” kryteriów klasyfikacyjnych zespołu antyfosfolipidowego. *Pol Arch Med Wewn.* 2006; 116: 1011-1016.
10. Shoenfeld Y. Systemic antiphospholipid syndrome. *Lupus.* 2003; 12: 497-498.
11. Cervera R, Piette JCh, Font J, et al. Antiphospholipid syndrome. Clinical and immunologic manifestations and patterns of disease expression in a cohort of 1.000 patients. *Arthritis Rheum.* 2002; 46: 1019-1027.
12. D’Cruz DP. Antiphospholipid (Hughes) syndrome: an overview. In: Khamashta MA, ed. *Hughes syndrome. Antiphospholipid syndrome.* London, Springer-Verlag, 2006: 9-21.
13. Montelucco C, Caporali R. Hemocytopenias in antiphospholipid syndrome. In: Khamashta MA, ed. *Hughes syndrome. Antiphospholipid syndrome.* London, Springer-Verlag, 2006: 29-40.
14. Zawilska K. Zaburzenia hemostazy w zespole antyfosfolipidowym w świetle nowych badań. *Pol Arch Med Wewn* 2006; 115: 491-499.
15. Francis J, Rai R, Sebire NJ, et al. Impaired expression of endometrial differentiation markers and complement regulatory proteins in patients with recurrent pregnancy loss associated with antiphospholipid syndrome. *Mol Hum Reproduc.* 2006; 12: 435-442.
16. Hahn S, Gupta AK, Troeger C, et al. Disturbances in placental immunology: ready for therapeutic interventions? *Springer Semin Immunopathol.* 2006; 27: 477-493.
17. Porter TF, Silver RM, Branch DW. Obstetric antiphospholipid syndrome. In: Khamashta MA, ed. *Hughes syndrome. Antiphospholipid syndrome.* London, Springer-Verlag, 2006: 181-195.
18. Sammaritano LR. Infertility and antiphospholipid antibodies. In: Khamashta MA, ed. *Hughes syndrome. Antiphospholipid syndrome.* London, Springer-Verlag, 2006: 196-208.
19. Tektonidou MG, Moutsopoulos HM. Osteoarticular manifestations of antiphospholipid syndrome. In: Khamashta MA, ed. *Hughes syndrome. Antiphospholipid syndrome.* London, Springer-Verlag, 2006: 127-139.
20. Tektonidou MG, Moutsopoulos HM. Osteoarticular manifestations of antiphospholipid syndrome. *Rheum Dis Clin North Am.* 2006; 32: 523-535.
21. George J, Haratz D, Shoenfeld Y. Accelerated atheroma, antiphospholipid syndrome. *Rheum Dis Clin North Am.* 2001; 27: 603-610.
22. Matsuura E, Kobayashi K, Tabuchi M, Lopez LR. Accelerated atheroma in the antiphospholipid syndrome. *Rheum Dis Clin North Am.* 2006; 32: 537-551.
23. Meissner M, Chwalińska-Sadowska H, Butkiewicz L, et al. Zespół antyfosfolipidowy pierwotny i wtórny jako czynnik ryzyka miażdżycy. *Twój Mag Med.* 2005; 10: 49-53.
24. Sherer Y, Shoenfeld Y. Atherosclerosis. *Ann Rheum Dis.* 2002; 61: 97-99.
25. Cimaz R, Meroni PL, Shoenfeld Y. Epilepsy as part of systemic lupus erythematosus and systemic antiphospholipid syndrome (Hughes syndrome). *Lupus.* 2006; 15: 191-197.
26. Pattanaik D, Brey RL. Cerebral ischemic in antiphospholipid syndrome. In: Khamashta MA, ed. *Hughes syndrome. Antiphospholipid syndrome.* London, Springer-Verlag, 2006: 53-67.
27. Sanna G. Cerebral disease other than stroke and transient ischemic attack in antiphospholipid syndrome. In: Khamashta MA, ed. *Hughes syndrome. Antiphospholipid syndrome.* London, Springer-Verlag, 2006: 68-85.
28. Sanna G, D’Cruz D, Cuadrado MJ. Cerebral manifestations in the antiphospholipid (Hughes) syndrome. *Rheum Dis Clin North Am.* 2006; 32: 465-490.
29. Piette JCh, Hunt BJ. Pulmonary hypertension and antiphospholipid antibodies. In: Khamashta MA, ed. *Hughes syndrome. Antiphospholipid syndrome.* London, Springer-Verlag, 2006: 117-126.
30. Stojanovich L. Pulmonary manifestations in antiphospholipid syndrome. *Autoimmun Rev.* 2006; 5: 344-348.
31. Font J, Cervera R. Cardiac manifestations in antiphospholipid syndrome. In: Khamashta MA, ed. *Hughes syndrome. Antiphospholipid syndrome.* London, Springer-Verlag, 2006: 41-52.
32. Ostanek L, Brzosko M, Fischer K, Płońska E. Zespół antyfosfolipidowy i przeciwciała antyfosfolipidowe jako czynniki ryzyka choroby wieńcowej i zawału serca u chorych na toczeń rumieniowaty układowy. *Pol Arch Med Wewn.* 2006; 115: 407-413.
33. Sangle SR, D’Cruz DP. Systemic hypertension in antiphospholipid syndrome. In: Khamashta MA, ed. *Hughes syndrome. Antiphospholipid syndrome.* London, Springer-Verlag, 2006: 112-116.
34. Tenedios F, Erkan D, Lockshin MD. Cardiac manifestations in the antiphospholipid syndrome. *Rheum Dis Clin North Am.* 2006; 32: 491-507.
35. Castanon C, Reyes PA. The eye in primary antiphospholipid syndrome. In: Khamashta MA, ed. *Hughes syndrome. Antiphospholipid syndrome.* London, Springer-Verlag, 2006: 147-154.
36. Amigo MC. Kidney disease in antiphospholipid syndrome. *Rheum Dis Clin North Am.* 2006; 32: 509-52.
37. Uthman I, Khamashta M. Antiphospholipid syndrome and the kidneys. *Semin Arthritis Rheum.* 2006; 35: 360-367.
38. Amigo MC, Garcia-Torres R. Kidney diseases in antiphospholipid syndrome. In: Khamashta MA, ed. *Hughes syndrome. Antiphospholipid syndrome.* London, Springer-Verlag, 2006: 99-111.
39. Toubi E, Kessel A. The ear and antiphospholipid syndrome. In: Khamashta MA, ed. *Hughes syndrome. Antiphospholipid syndrome.* London, Springer-Verlag, 2006: 140-146.
40. Sangle SR, Jan W, Lau IS, et al. Coeliac artery stenosis and antiphospholipid (Hughes) syndrome/antiphospholipid antibodies. *Clin Exp Rheumatol.* 2006; 24: 349.
41. Traverse W, Tendler B, Galea C, et al. Neuroendocrine manifestations of phospholipid antibody disease identified by long-term follow-up study of patients with phospholipid antibodies. *Ann NY Acad Sci.* 2006; 1069: 386-390.
42. Cimaz R, Descloux E. Pediatric antiphospholipid syndrome. *Rheum Dis Clin North Am.* 2006; 32: 553-573.
43. Tucker LB, Cimaz R. Antiphospholipid syndrome in children. In: Khamashta MA, ed. *Hughes syndrome. Antiphospholipid syndrome.* London, Springer-Verlag, 2006: 241-257.
44. Wagenknecht DR, McIntyre JA. Transplantation of solid organs, tissues and prosthetic devices in patients with antiphospholipid antibodies. In: Khamashta MA, ed. *Hughes syndrome. Antiphospholipid syndrome.* London, Springer-Verlag, 2006: 209-240.
45. Bucciarelli S, Espinosa G, Cervera R, et al. Mortality in the catastrophic antiphospholipid syndrome: causes of death and prognostic factors in a series of 250 patients. *Arthritis Rheum.* 2006; 54: 2568-2576.
46. Cervera R, Asherson RA, Font J. Catastrophic antiphospholipid syndrome. *Rheum Dis Clin North Am.* 2006; 32: 575-590.
47. de Meis E, Pinheiro VR, Loures MAL, et al. Antiphospholipid detection in lung cancer patients as a thrombosis risk. *Rheum Dis Clin North Am.* 2006; 32: 52-53.
48. Gómez-Puerta JA, Cervera R, Espinosa G, et al. Antiphospholipid antibodies associated with malignancies: clinical and pathological characteristics of 120 patients. *Semin Arthritis Rheum.* 2006; 35: 322-332.
49. Miesbach W, Scharrer I, Asherson R. Thrombotic manifestations of the antiphospholipid syndrome in patients with malignancies. *Clin Rheumatol.* 2006; 25: 840-844.
50. Schiavo N, Lottermann AL, Costa FP, Staub HL. Antiphospholipid antibodies, thrombosis, and adenocarcinoma. *Clinics.* 2005; 60: 257-258.
51. Asherson RA, Cervera R. Antiphospholipid antibodies and infections. *Ann Rheum Dis.* 2003; 62: 388-393.
52. Cervera R, Asherson RA, Acevedo ML, et al. Antibodies syndrome associated with infections: clinical and microbiological characteristics of 100 patients. *Ann Rheum Dis.* 2004; 63: 1312-1317.
53. Leder AN, Flansbaum B, Zandman-Goddard G, et al. Antiphospholipid syndrome induced by HIV. *Lupus.* 2001; 10: 370-374.
54. Ramos-Casals M, Cervera R, Lagrutta M, et al. Clinical features related to antiphospholipid syndrome in patients with chronic viral infections (hepatitis C/HIV infection): description of 82 cases. *HIV/AIDS.* 2004; 38: 1009-1016.
55. Krause I, Leibovici L, Blank M, Shoenfeld Y. Disease patterns of patients with antiphospholipid syndrome demonstrated by factor analysis: autoimmunity reviews. In: Shoenfeld Y, Gershwin ME, eds. *Abstracts of 5th International Congress of Autoimmunity.* Sorrento, 2006. Elsevier, 2006: 114-115.
56. Frances C, Papo T, Wechsler B, et al. Sneddon syndrome with and without antiphospholipid antibodies: a comparative study in 48 patients. *Medicine Baltimore* 1999; 78: 209-19.
57. Asherson RA, Cervera R, Shepshelovich D, Shoenfeld Y. Nonthrombotic manifestations of the antiphospholipid syndrome: away from thrombosis? *J Rheumatol.* 2006; 33: 1038-1044.
58. Hart ML, Ceonzo KA, Shaffer LA, et al. Gastrointestinal ischemia-reperfusion injury is lectin complement pathway dependent without involving C1q. *J Immunol.* 2005; 174: 6373-6380.
59. Ziporen L, Goldberg I, Arad M, et al. Libman-Sacks endocarditis in the antiphospholipid syndrome: Immunopathologic findings in deformed heart valves. *Lupus.* 1995; 5: 196-205.
60. Pierangeli SS, Girardi G, Vega-Ostertag M, et al. Requirement of activation of complement C3 and C5 for antiphospholipid antibody mediated thrombosis. *Arthritis Rheum.* 2005; 52: 2120-2124.
61. Pierangeli SS, Vega-Ostertag M, Liu X, Girardi G. Complement activation: a novel pathogenic mechanism in the antiphospholipid syndrome. *Ann NY Acad Sci.* 2005; 1051: 413-420.
62. Frostergård J, Cederholm A. Cardiovascular disease and antiphospholipid antibodies: a novel potential mechanism: autoimmunity reviews. In: Shoenfeld Y, Gershwin ME, eds. *Abstracts of 5th International Congress of Autoimmunity.* Sorrento, 2006. Elsevier, 2006: 66.
63. Ritis K, Doumas M, Mastellos D, et al. A novel C5a receptor-tissue factor cross-talk in neutrophils links innate immunity to coagulation pathways. *J Immunol.* 2006; 177: 4794-4802.
64. Cesarman-Maus G, Rios-Luna NP, Deora AB, et al. Autoantibodies against the fibrinolytic receptor, annexin 2, in antiphospholipid syndrome. *Blood.* 2006; 107: 4375-4382.
65. Meroni PL, Rashi E, Camera M, et al. Endothelial activation by aPL a potential pathogenic mechanism for the clinical manifestations of the syndrome. *J Autoimmun.* 2000; 15: 237-240.

66. Koike T. Antiphospholipid antibodies: lesson from the bench: autoimmunity reviews. In: Shoenfeld Y, Gershwin ME, eds. Abstracts of 5th International Congress of Autoimmunity. Sorrento, 2006. Elsevier, 2006: 113.
67. Montiel-Manzano G, Liu X, Pierangeli SS. In vivo effects of an inhibitor of nuclear factor Kappa B on thrombogenic properties of antiphospholipid antibodies: autoimmunity reviews. In: Shoenfeld Y, Gershwin ME, eds. Abstracts of 5th International Congress of Autoimmunity. Sorrento, 2006. Elsevier, 2006: 162.
68. Vega-Ostertag M, Ferrara D, Swerlick R, et al. P38 mitogen activated protein kinase activation is involved in upregulation of tissue factor in endothelial cells by antiphospholipid antibodies. *Arthritis Rheum.* 2004; 49 (Suppl): S641.
69. Lopez-Pedraza C, Buendia P, Cuadrado MJ, et al. Antiphospholipid antibodies from patients with the antiphospholipid syndrome induce monocyte tissue factor expression through the simultaneous activation of NF-Kappa B/Rel proteins via the p38 mitogen-activated protein kinase pathway, and of the MEK-1/ERK pathway. *Arthritis Rheum.* 2006; 54: 301-311.
70. Meroni PL, Borghi O, Raschi E, Pierangeli SS. Is anti-phospholipid syndrome an inflammatory disease? Autoimmunity reviews. In: Shoenfeld Y, Gershwin ME, eds. Abstracts of 5th International Congress of Autoimmunity. Sorrento, 2006. Elsevier, 2006: 136.
71. Blank M, Meroni PL, Cervera R, et al. Anti-transgelin antibodies and kidney involvement in antiphospholipid syndrome: autoimmunity reviews. In: Shoenfeld Y, Gershwin ME, eds. Abstracts of 5th International Congress of Autoimmunity. Sorrento, 2006. Elsevier, 2006: 25-26.
72. Blank M, Nur I, Toub O, et al. Toward molecular targeting with specific intravenous immunoglobulin preparation. *Clin Rev Allergy Immunol.* 1995; 29: 213-217.
73. Blank M, Anafi L, Zandman-Goddard G, et al. The efficacy of specific IVIG in antiphospholipid syndrome (APS): trophoblast invasiveness and PAS animal model: autoimmunity reviews. In: Shoenfeld Y, Gershwin ME, eds. Abstracts of 5th International Congress of Autoimmunity. Sorrento, 2006. Elsevier, 2006: 26-27.
74. Blank M, Krause I, Magrini L, et al. Overlapping humoral autoimmunity links rheumatic fever and the antiphospholipid syndrome. *Rheumatology (Oxf).* 2006; 45: 833-841.
75. Shoenfeld Y, Blank M, Cervera R, et al. Infectious origin of the antiphospholipid syndrome. *Ann Rheum Dis.* 2006; 65: 2-6.
76. Ząbek J, Chodyncka B, Luft S, et al. Różnice w swoistości oraz niezbędności β_2 glikoproteiny-I jako kofaktora przeciwciał antyfosfolipidowych występujących w kile, boreliozie i chorobach z autoimmunizacją. *Reumatologia.* 2001; 39: 115-124.
77. Ząbek J, Noworyta J, Brasse-Rumin M, et al. Wstępne badania nad krzyżowo reagującymi przeciwciałami antykardiolipinowymi jako potencjalnymi czynnikami hamującymi endotoksynę. *Pol Arch Med Wewn.* 2006; 115: 452-456.