

Stwardnienie rozsiane a zespół antyfosfolipidowy – trudności diagnostyczne

Multiple sclerosis and antiphospholipid syndrome – difficulties in differential diagnostics

Anna Członkowska^{1,2}, Anna Śliwińska¹

¹ II Klinika Neurologii, Instytut Psychiatrii i Neurologii, Warszawa

² Katedra i Zakład Farmakologii Doświadczalnej i Klinicznej, Akademia Medyczna, Warszawa

Streszczenie: Zespół antyfosfolipidowy (Hughesa) jest chorobą autoimmunologiczną charakteryzującą się produkcją przeciwciał skierowanych przeciwko fosfolipidom i białkom wiążącym fosfolipidy w organizmie, co sprzyja występowaniu incydentów zakrzepowych. Klinicznie obserwuje się epizody zakrzepicy żyłnej lub tętniczej oraz powtarzające się poronienia u kobiet. Choroba często manifestuje się nieprawidłowymi objawami z zakresu układu nerwowego, które między innymi mogą przypominać stwardnienie rozsiane. Dlatego w diagnostyce różnicowej stwardnienia rozsianego, zwłaszcza o nietypowym przebiegu i obrazie klinicznym, należy wziąć pod uwagę obecność przeciwciał antyfosfolipidowych.

Słowa kluczowe: diagnostyka różnicowa, przeciwciała antyfosfolipidowe, stwardnienie rozsiane, zespół antyfosfolipidowy

Abstract: Antiphospholipid syndrome (Hughes syndrome) is an autoimmune disorder with production of antibodies against phospholipids and phospholipid binding peptides in human organism, that is associated with thrombotic events. Venous and/or arterial thromboembolism and recurrent pregnancy loss at women are the most frequently observed clinical manifestations. Neurological symptoms are common and they can often mime multiple sclerosis. That is why antiphospholipid antibodies must be concerned in differential diagnostics of multiple sclerosis, particularly with the atypical course and clinical pattern.

Key words: antiphospholipid antibodies, antiphospholipid syndrome, differential diagnostics, multiple sclerosis

Graham Hughes po raz pierwszy opisał objawy zespołu antyfosfolipidowego (*antiphospholipid syndrome* – APS) w 1983 roku. Główne cechy kliniczne to incydenty zakrzepowe, zarówno tętnicze, jak i żyłne (często z odzwierciedleniem w deficytach neurologicznych), kolejne niepowodzenia położnicze u kobiet oraz często niewielka trombocytopenia [1,2]. Zespół może występować jako pierwotny (53%) lub towarzyszyć innym chorobom, zwykle o podłożu autoimmunologicznym, z czego najczęściej współlistnieje z toczeniem rumieniowatym układowym (36%) [3,4].

Przeciwciała antyfosfolipidowe (*antiphospholipid antibodies* – aPL) skierowane są przeciwko ujemnie naładowanym fosfolipidom i kompleksom niektórych białek z fosfolipidami, takich jak β_2 glikoproteina-I, protrombina, białko S, białko C,

trombomodulina, aneksyna. Do grupy tej zalicza się ponadto antykoagulant toczeniowy (*lupus anticoagulant* – LA). Fosfolipidy i związane z nimi białka występują w organizmie człowieka w śródbłonku naczyń krwionośnych, w płytkach krwi oraz w surowicy, dlatego obecność przeciwciał prowadzi do znacznego zwiększenia ryzyka zakrzepowego. Laboratoryjnie wychwytuje się paradoksalny efekt pod postacią przedłużonego czasu częściowej tromboplastyny po aktywacji. Patologiczny wpływ działania przeciwciał nie jest całkowicie jasny, wiadomo natomiast, że na efekt prozakrzepowy składa się kilka mechanizmów. W literaturze pojawiają się również doniesienia na temat bezpośredniego wpływu aPL na neurony [2,5].

Pierwsze kryteria rozpoznawania APS zostały sformułowane w Sapporo w 1998 roku, a opublikowane rok później. W oparciu o nie do rozpoznania konieczne jest wystąpienie co najmniej 1 objawu klinicznego, takiego jak zakrzepica lub poronienie, oraz spełnienie co najmniej 1 kryterium serologicznego, to znaczy obecność przeciwciał antykardiolipinowych (*anticardiolipin antibodies* – aCL) w średnim lub dużym mianie przynajmniej 2-krotnie w ciągu 6 tygodni lub obecność antykoagulantu toczeniowego stwierdzana również przynaj-

Adres do korespondencji:

prof. dr hab. med. Anna Członkowska, II Klinika Neurologii, Instytut Psychiatrii i Neurologii, ul. Sobieskiego 9, 02-957 Warszawa, tel.: 022-458-25-37, fax: 022-842-40-23, e-mail: czlonkow@ipin.edu.pl

Pol Arch Med Wewn. 2007; (Suppl): 28-32

Copyright by Medycyna Praktyczna, Kraków 2007

Tabela 1. Zespoły objawów neurologicznych, w których stwierdza się obecność aPL [11]

Zespół neurologiczny	Pacjenci z aPL n = 55 (%)
objawy związane z zakrzepicą	33 (60)
udar niedokrwienny mózgu	25 (45)
obszar tętnicy środkowej mózgu	17 (31)
obszar tętnicy tylnej mózgu	3 (5)
wzgórze	1 (2)
mózdzek	4 (7)
przemijające niedokrwienie mózgu	7 (13)
zawał tętnic rdzenia kręgowego	1 (2)
objawy niezwiązane z zakrzepicą	22 (40)
zapalenie nerwu przedsionkowego	1 (2)
zapalenie opon mózgowo-rdzeniowych	2 (4)
zapalenie naczyń mózgu	2 (4)
stwardnienie rozsiane	2 (4)
napady padaczkowe	2 (4)
pląsawica	1 (2)
ból pleców w okolicy lędźwiowej	3 (6)
krwawienie podpajęczynówkowe	1 (2)
rozwarstwienie tętnicy szyjnej wewnętrznej	1 (2)
przemijająca niepamięć ogólna	3 (6)
guzy mózgu	4 (8)
wyściółczak	1 (2)
glejak	1 (2)
naczyniak jamisty	1 (2)
przerzuty o nieznanym ognisku pierwotnym	1 (2)
aPL – przeciwciała antyfosfolipidowe	

mniej 2-krotnie w odstępie 6 tygodni. U 10–15% pacjentów pomimo typowych objawów APS nie stwierdza się żadnych wymienionych przeciwciał – jest to tzw. seronegatywny zespół antyfosfolipidowy [6]. W 2004 roku w Sydney zmodyfikowano nieznacznie wcześniej ustalone zasady rozpoznawania APS. Do kryteriów serologicznych włączono również obecność przeciwciał przeciw β_2 glikoproteinie-I oraz wydłużono okres, po jakim należy powtórzyć oznaczenie przeciwciał, do 12 tygodni [7–9].

Epizody zakrzepowe stanowią część definicji zespołu antyfosfolipidowego. Jedynym neurologicznym objawem spełniającym kryteria z Sydney z 2004 roku jest udar niedokrwienny mózgu. Jednak w licznych badaniach na dużych grupach opisano znacznie większą różnorodność deficytów neurologicznych u pacjentów w przebiegu tego zespołu [9,10].

Wśród populacji 1000 pacjentów z potwierdzonym APS badanych przez Cervera i wsp. [4] objawy wynikające z nadkrzepliwości stanowiły 20% wszystkich objawów neurologicznych, zaś u Miesbacha i wsp. [11] w 55-osobowej grupie pacjentów oddziału neurologicznego z wykrytymi aPL – 60% objawów. W przypadku ząjęcia układu nerwowego najczęstszymi

Tabela 2. Profil objawów neurologicznych w grupie 1000 chorych z potwierdzonym APS [4]

Zespoły neurologiczne	Liczba pacjentów (%)
migrena	202 (20,2)
udar niedokrwienny mózgu	198 (19,8)
przemijające niedokrwienie mózgu	111 (11,1)
padaczka	70 (7,0)
otępienie wielozawłowe	25 (2,5)
pląsawica	13 (1,3)
ostra encefalopatia	11 (1,1)
przemijająca niepamięć	7 (0,7)
zakrzepica żył mózgu	7 (0,7)
zespół mózdkowy	7 (0,7)
poprzeczne zapalenie rdzenia	4 (0,7)
hemibalizm	3 (0,7)
APS – zespół antyfosfolipidowy	

objawami są udar niedokrwienny i przemijające niedokrwienie mózgu (Cervera i wsp. – 30,9%, Miesbach i wsp. – 45%). Objawy mogą być spowodowane nie tylko bezpośrednim lokalnym działaniem przeciwciał na naczynia ośrodkowego układu nerwowego (OUN), ale również powstawać z powodu zatorów naczyń materiałem zatorowym pochodzącym z serca (uważa się, że obecność aCL przyczynia się do powstawania vegetacji na zastawce mitralnej) [12]. W materiale własnym [13] u 25,3% kolejno badanych pacjentów z udarem niedokrwiennym mózgu potwierdzono obecność aCL (w grupie kontrolnej zdrowych pacjentów – 6%), uznając aCL za niezależny czynnik ryzyka udaru. W mechanizmie zakrzepowym może również dojść do zatorów tętnic rdzenia kręgowego (i w konsekwencji – do udaru rdzenia). Są to jednak dość rzadkie przypadki – w grupie 55 osób, opisywanej przez Miesbacha, udaru rdzenia kręgowego doznało 2% pacjentów.

W innych chorobach neurologicznych również stwierdza się występowanie aPL. W grupie pacjentów analizowanej przez Miesbacha i wsp. [11] wykryto aPL u osób z chorobami zapalnymi, to jest z zapaleniem nerwu przedsionkowego, zapaleniem opon mózgowo-rdzeniowych, zapaleniem naczyń mózgowych, a także w zespole objawów przypominającym stwardnienie rozsiane, w padaczce oraz pląsawicy. Oprócz tego aPL współistniały również z krwawieniem podpajęczynówkowym, rozwarstwieniem tętnicy szyjnej wewnętrznej, przemijającą niepamięcią ogólną oraz guzami mózgu. Częstotliwość występowania każdego z tych objawów w badanej grupie nie przekraczała 3% (tab. 1). Natomiast w grupie badanej przez Cervera w okresie ewolucji choroby objawy neurologiczne stanowiły 65,8% (współistniejąc z objawami z innych układów). Oprócz epizodów niedokrwienia OUN stwierdzano migrenowe bóle głowy (20,2%), padaczkę (7,0%), otępienie wielozawłowe (2,5%), pląsawicę (1,3%), ostrą encefalopatię (1,1%), a także przemijającą niepamięć, zakrzepicę żył mózgu, poprzeczne zapalenie rdzenia i hemibalizm (<1%) (tab. 2).

Tabela 3. Zmodyfikowane kryteria rozpoznania stwardnienia rozsianego według McDonald [16]

Objawy kliniczne	Dodatkowe wymogi diagnostyczne
≥2 rzuty; objawy kliniczne z 2 ognisk	niewymagane
≥2 rzuty; objawy kliniczne z 1 ogniska	konieczność potwierdzenia rozsiania w przestrzeni MR – rozsiane zmiany* albo ≥2 zmiany w MR i (+) wynik PMR lub oczekiwanie na kolejny rzut o innej lokalizacji w OUN
1 rzut; objawy kliniczne z ≥2 ognisk	konieczność potwierdzenia rozsiania w czasie nowe zmiany w MR w okresie > 30 dni (T2) albo 3 miesiące (Gd+) lub oczekiwanie na kolejny rzut
1 rzut; objawy kliniczne z 1 ogniska	konieczność potwierdzenia rozsiania w przestrzeni MR – rozsiane zmiany* albo co najmniej 2 zmiany w MR i (+) wynik PMR oraz konieczność potwierdzenia rozsiania w czasie nowe zmiany w MR w okresie > 30 dni (T2) albo 3 miesiące (Gd+) lub oczekiwanie na kolejny rzut
progresywne narastanie objawów neurologicznych	progresja objawów w ciągu 1 roku i 2 z 3 warunków: 1) >9 zmian na obrazach MR T2-zależnych lub ≥ 4 zmiany na obrazach T2-zależnych i (+) wynik VEP 2) 2 zmiany na obrazach MR T2-zależnych w rdzeniu kręgowym 3) (+) wynik PMR

(+) wynik PMR – obecne prążki oligoklonalne lub podwyższony indeks IgG (>0,7)

(+) wynik VEP – patologicznie wydłużona latencja wzrokowych potencjałów wywołanych

* Zmiany w MR powinny spełniać kryteria Barkhafa i Tintore.

Gd(+) – obecność ognisk wzmacniających się w badaniu MR po podaniu gadoliny, IgG – immunoglobulina G, MR – badanie za pomocą rezonansu magnetycznego, OUN – ośrodkowy układ nerwowy, PMR – płyn mózgowo-rdzeniowy, T2 – sekwencja T2 w badaniu MR, VEP – wzrokowe potencjały wywołane

W literaturze opisuje się szerokie spektrum objawów neurologicznych u pacjentów z dodatnim mianem aPL. Najwięcej trudności w ustaleniu właściwego rozpoznania sprawia obraz kliniczny APS przypominający stwardnienie rozsiane.

Stwardnienie rozsiane (*multiple sclerosis* – MS) jest najczęstszą, przewlekłą, zapalno-demielinizacyjną chorobą OUN, przebiegającą z uszkodzeniem istoty białej i tworzeniem blizn glejowych (stwardnienie), rozpoczynającą się najczęściej w wieku 20–40 lat. Przyczyna MS pozostaje nieznana; podkreśla się rolę mechanizmów autoimmunologicznych; najnowsze doniesienia wskazują na udział tlenu azotu w patogenie uszkodzenia demielinizacyjnego i aksonalnego. Nie można wykluczyć roli czynników dziedzicznych i środowiskowych, jak również wirusów czy bakterii [14,15].

Najbardziej charakterystyczną cechą MS jest wieloczynność i wielogniskowość zmian patologicznych w OUN. Postawienie diagnozy MS we wczesnym okresie choroby następcza pewne kłopoty, jako że nie ma pewnego testu diagnostycznego. Rozpoznanie ustala się obecnie na podstawie kryteriów McDonald zrewidowanych w 2005 roku (tab. 3), z uwzględnieniem kryteriów Barkhafa i Tintore w neuroobrazowaniu (tab. 4) [16-18].

Objawy, które najczęściej występują w MS to: osłabienie lub drętwienie kończyn, niedowład spastyczny kończyn, zaburzenia czucia głębokiego, zapalenie nerwu wzrokowego, oczopląs (pniowy lub mózdkowy), drżenie i ataksja jako efekt dysfunkcji mózdku, zaburzenia oddawania moczu [14]. Duża różnorodność i zmienność objawów klinicznych MS powoduje, że należy je różnicować z około 100 chorobami o podobnym

Tabela 4. Kryteria MRI Barkhafa i Tintore w diagnostyce stwardnienia rozsianego [17,18]

Do zdiagnozowania stwardnienia rozsianego konieczne jest spełnienie 3 z 4 warunków:

- >1 Gd(+) zmian lub 9 zmian w T2, jeśli nie ma zmiany Gd(+)
- >1 zmiana podnamiotowa
- >1 zmiana podkorowa
- >3 zmiany przykomorowe

zmiana T2 w rdzeniu = zmianie T2 podnamiotowo w mózgu
zmiana Gd(+) w rdzeniu = zmianie Gd(+) w mózgu
zmiany T2 w rdzeniu = zmianom T2 w mózgu przy obliczaniu wymaganych 9 zmian

Skróty jak w tabeli 3

przebiegu klinicznym lub ze zbliżonymi objawami. Wśród nich na 2. miejscu (po wariantach MS) wymienia się choroby o podłożu zapalno-reumatoidalnym, zaś na 3. – choroby naczyniowe [19].

Ferreira i wsp. [3] w swoim podsumowaniu z 2005 przedstawili zestawienie cech wspólnych i różnicujących MS i APS. Obydwie jednostki chorobowe najczęściej dotyczą kobiet w wieku rozrodczym, jednak przewaga kobiet jest większa wśród chorujących na APS (kobiety vs mężczyźni: MS = 2:1, APS = 5:1). Biorąc pod uwagę objawy kliniczne, które często pojawiają się w APS, a nie są charakterystyczne dla MS, wymienić należy epizody zakrzepowe, poronienia, martwe ciąże, ból głowy, napady padaczkowe oraz zajęcie obwodowego

układu nerwowego. Zapalenie nerwu wzrokowego w APS częściej bywa jednostronne o nagłym początku, zaś w MS może być jedno- lub obustronne.

W MS według różnych doniesień częstość występowania aPL waha się pomiędzy 2 a 44%, w większości w postaci przebiegającej z poprzecznym zapaleniem rdzenia [20-22]. Różnice mogą wynikać z doboru grup, protokołów badań, stosowania różnych technik badań laboratoryjnych, typu badanych aPL, a także z różnych norm w zależności od techniki oznaczania. Przeciwciała aPL występują w populacji ogólnej z częstością 2–5%, zwykle w niewielkich mianach i bezobjawowo. Ich związek z chorobami autoimmunologicznymi najlepiej zbadano na przykładzie toczenia rumieniowatego układowego, mogą jednak pojawiać się również w miastennii czy zespole Lamberta i Eatona. Dotychczas nie udało się jednoznacznie ustalić, czy stwierdzenie aPL w MS jest przypadkowe, czy wynika z uszkodzenia układu nerwowego, czy też w ogóle ma jakiekolwiek znaczenie patogenetyczne.

Znaczenie przeciwciał przeciwjądrowych (*antinuclear antibodies* – ANA) w MS nie jest pewne, jednak spotyka się je z częstością 2,5–25% w niskich mianach. Zazwyczaj nie są one wykrywane w APS.

Badanie płynu mózgowo-rdzeniowego stanowi istotny czynnik mogący pomóc w różnicowaniu. Prążki oligoklonalne (*oligoclonal bands* – OCB), obecne w MS w 90–100% przypadków, praktycznie nie występują w APS.

W badaniu rezonansu magnetycznego (*magnetic resonance* – MR) u wielu chorych z APS stwierdza się zmiany hiperintensywne w sekwencji T2 i PD, położone zwykle podkorowo. W przeciwieństwie do MS, rzadko dochodzi do progresji zmian w obrazie MR, a po leczeniu przeciwkrzepliwym mogą nawet się cofać. Charakterystyczne dla MS pląki w badaniu obrazowym mózgowia lokalizują się okołokomorowo, w ciele modzełowatym i pniu mózgu [17,18]. W badaniu Provenzale i wsp. [23] 17% pacjentów miało zmiany hiperintensywne w sekwencji T2, nierzadko sugerujące rozsiane zmiany demielinizacyjne. Zwykle trudno jednoznacznie ocenić, jakiego pochodzenia są ogniska mózgowe widoczne w neuroobrazowaniu, a co za tym idzie, badanie MR niewiele wnosi do rozstrzygnięcia, z którą chorobą mamy do czynienia. Ogniska w rdzeniu kręgowym w APS zajmują typowo odcinek piersiowy, z towarzyszącym obrzękiem i zmianami zanikowymi i obejmują ≥ 4 segmenty. W MS ogniska demielinizacyjne są raczej małe, znajdują się zazwyczaj w odcinku szyjnym i nie powodują obrzęku rdzenia [21,23-26].

Kolejną różnicę można uzyskać w badaniu wzrokowych potencjałów wywołanych, które są zazwyczaj nieprawidłowe w MS (wydłużona latencja). Wynik ten może być przydatny zwłaszcza w przypadku, gdy jest niewiele zmian w obrazie MRI albo są one mało specyficzne.

Ylisaar i wsp. [27] porównali 2 grupy pacjentów z postawioną diagnozą stwardnienia rozsianego, różniące się obecnością prążków oligoklonalnych w płynie mózgowo-rdzeniowym, pod względem występowania u nich przeciwciał antykardiolipinowych. Stwierdzono, że w grupie OCB(–) aCL występu-

ją częściej (18/41 pacjentów) niż wśród pacjentów OCB(+) (33/206 pacjentów). Grupy nie różniły się w sposób istotny pod względem wieku, płci czy punktacji w rozszerzonej skali niewydolności ruchowej. Inne autoprzeciwciała (ANA, przeciwciała przeciwko cytolpazmie neurofilów, przeciwtarczycowe) częściej występowały w grupie OCB(+). Osoby z dodatnim wynikiem aCL nie prezentowały innych objawów APS, natomiast częściej chorowały na postać postępującą MS. Brak jest specyficznego wskaźnika, który pozwoliłby zróżnicować, czy u takich chorych rozpoznać APS, czy szczególną formę MS [23].

Ponieważ najczęstszym obrazem klinicznym APS jest poprzeczne zapalenie rdzenia lub zapalenie nerwu wzrokowego, celowe wydaje się również rozważenie w diagnostyce różnicowej choroby Devica. Obecnie uważana jest ona za odrębną jednostkę chorobową, choć wielu wciąż traktuje ją jako jedną z postaci MS. Jest to idiopatyczna choroba demielinizacyjna, często współistniejąca z innymi chorobami autoimmunologicznymi lub związana z czynnikami infekcyjnymi. W rozpoznawaniu od 2006 roku posługujemy się wytycznymi opisanymi przez Wingerchuka [28], według których u pacjenta oprócz zapalenia nerwu wzrokowego i poprzecznego zapalenia rdzenia powinny występować co najmniej 2 z następujących kryteriów: zmiana patologiczna w MR rdzenia kręgowego obejmująca przynajmniej 3 segmenty, niespełnienie kryteriów MS w MR mózgu oraz obecność specyficznego dla tej jednostki białka NMO-IgG (przeciwciała przeciw akwaporynie 4) w surowicy. W odróżnieniu od MS zespół Devica charakteryzuje się brakiem zmian w mózgu, zaś ognisko w rdzeniu kręgowym powoduje jego obrzęk i rozciąga się na przestrzeni kilku segmentów (podobnie jak w APS). Płyn mózgowo-rdzeniowy w chorobie Devica cechuje się parametrami zapalnymi, często stwierdza się przewagę granulocytów obojętnochłonnych, cytoza jednak zwykle nie przekracza 100 komórek w 1 mm^3 . Charakterystyczny jest natomiast brak OCB. Wszystkie te parametry wyraźnie się różnią w stosunku do wyniku badania płynu osoby chorej na MS [29].

W razie wątpliwości co do diagnozy MS zawsze należy brać pod uwagę APS.

Dobrze zebrany wywiad dotyczący samego pacjenta, jak i jego rodziny, może ułatwić nam ustalenie właściwego rozpoznania. U wielu chorych w badanych grupach dopiero dokładne pogłębiona i uzupełniona rozmowa przynosiła informacje o nawracających bólach głowy, incydentach zakrzepowych lub nawrotowych poronieniach.

Szczególną uwagę należy zwrócić na pacjentów podejrzewanych o MS, którzy przebyli poprzeczne zapalenie rdzenia, zapalenie nerwu wzrokowego, izolowane objawy neurologiczne, skarżą się na uporczywe bóle głowy, mają napady padaczkowe, przedwczesne ośpienie, nietypowy – wolno postępujący przebieg choroby, brak OCB w płynie mózgowo-rdzeniowym, prawidłowe badanie MR mózgu lub niecharakterystyczną lokalizację zmian. U takich osób trzeba rozważyć oznaczenie aPL [3,12,26].

Ostatecznym potwierdzeniem rozpoznania zespołu antyfosfolipidowego jest brak kolejnych „rzutów” objawów neurologicznych po zastosowaniu właściwego leczenia, czyli leków przeciwkrzepiających [21].

PIŚMIENNICTWO

1. Hughes GRV. Thrombosis, abortion, cerebral disease, and the lupus anticoagulant. *BMJ*. 1983; 287: 1088-1089.
2. Black A. Antiphospholipid syndrome: an overview. *Clinical Laboratory Science*. 2006; 19: 144-147.
3. Ferreira S, D'Cruz DP, Hughes GR. Multiple sclerosis, neuropsychiatric lupus and antiphospholipid syndrome: where do we stand? *Rheumatology*. 2005; 44: 434-442.
4. Cervera R, Piette JCh, Font J, et al. Antiphospholipid syndrome – clinical and immunological manifestations and patterns of disease expression in a cohort of 1000 patients. *Arthr & Rheum*. 2002; 46: 1019-1027.
5. Rand JH. Molecular pathogenesis of the antiphospholipid syndrome. *Circ Res*. 2002; 90: 29-37.
6. Hughes GRV, Khamashta MA. Seronegative antiphospholipid syndrome. *Ann Rheum Dis*. 2003; 62: 1127.
7. 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: 1309-1311.
8. Zimmermann-Górska I. Czy ustalenie kryteriów diagnostycznych dla zespołu antyfosfolipidowego jest możliwe? *Ru*. 2006; 44: 87-94.
9. Szczepaniak E, Osmola A, Prokop J. Zespół antyfosfolipidowy – co nowego? *PDia*. 2004; 21: 286-290.
10. Katzav A, Chapman J, Shoenfeld Y. CNS dysfunction in the antiphospholipid syndrome. *Lupus*. 2003; 12: 903-907.
11. Miesbach W, Gilzinger A, Gokpinar B, et al. Prevalence of antiphospholipid antibodies in patients with neurological symptoms. *Clin Neurol Neurosurg*. 2006; 108: 135-142.
12. Sanna G, Bertolaccini ML, Cuadrado MJ, et al. Central nervous system involvement in the antiphospholipid (Hughes) syndrome. *Rheumatology*. 2003; 42: 200-213.
13. Zielińska J, Ryglewicz D, Wierchowska E, et al. Anticardiolipin antibodies are an independent risk factor for ischemic stroke. *Neurol Res*. 1999; 21: 653-657.
14. Stelmasiak Z. Problemy diagnostyczne stwardnienia rozsianego. *Neurol. Neurochir Pol*. 2005; 39: 100-102.
15. Wehman-Tubbs K, Yale SH, Rolak LA. Insight into multi sclerosis. *Clin Med Res*. 2005; 1: 41-44.
16. Polman CH, Reingold SC, Edan G, et al. Diagnostic criteria for multiple sclerosis: 2005 revisions to the “McDonald Criteria”. *Ann Neurol*. 2005; 58: 840-846.
17. Tintore M, Rovira A, Rio J, et al. New diagnostic criteria for multiple sclerosis: application in first demyelinating episode. *Neurology*. 2003; 60: 27-30.
18. Barkhof F, Rocca M, Francis G, et al. Validation of diagnostic magnetic resonance imaging criteria for multiple sclerosis and response to interferon beta 1a. *Ann Neurol*. 2003; 53: 718-724.
19. Rolak LA. Differential diagnosis of MS. *AAN-2005, Syllabus*, 1KP-006: 31-41.
20. IJdo JW, Conti-Kelly AM, Greco P, et al. Anti-phospholipid antibodies in patients with multiple sclerosis and MS-like illnesses: MS or APS? *Lupus*. 1999; 8: 109-115.
21. Hughes GRV. Migraine, memory loss, and “multiple sclerosis”. Neurological features of the antiphospholipid (Hughes') syndrome. *Postgrad Med J*. 2003; 79: 81-83.
22. Karussis D, Leker RR, Ashkenazi A, Abramsky O. A subgroup of multiple sclerosis patients with anticardiolipin antibodies and unusual clinical manifestations: do they represent a new nosological entity? *Ann Neurol*. 1998; 44: 629-634.
23. Provenzale JM, Barboriak DP, Allen NB, Ortel TL. Patients with antiphospholipid antibodies: CT and MR findings of the brain. *AJR Am J Roentgenol*. 1996; 167: 1573-1578.
24. Fernandez-Fernandez FJ, Rivera-Gallego A, de la Fuente-Aguado J, et al. Antiphospholipid syndrome mimicking multiple sclerosis in two patients. *Eur J Intern Med*. 2006; 17: 500-502.
25. Brinar VV, Petelin Z, Brinar M, et al. CNS demyelination in autoimmune diseases. *Clin Neurol Neurosurg*. 2006; 108: 318-326.
26. Theodoridou A, Settas L. Demyelination in rheumatic diseases. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2006; 77: 290-295.
27. Ylisaari J, Wilson M, Niepel G, et al. A comparative audit of anticardiolipin antibodies in oligoclonal band negative and positive multiple sclerosis. *Mult Scler*. 2005; 11: 378-380.
28. Wingerchuk DM, Lennon VA, Pittock SJ, et al. Revised diagnostic criteria for neuromyelitis optica. *Neurology*. 2006; 66: 1485-1489.
29. Lennon VA, Wingerchuk DM, Kryzer TJ, et al. A serum autoantibody marker of neuromyelitis optica: distinction from multiple sclerosis. *Lancet*. 2004; 364: 2106-2112.
30. Brey RL. Differential diagnosis of central nervous system manifestations of the antiphospholipid antibody syndrome. *J Autoimmun*. 2000; 15: 133-138.