

Występowanie przeciwciał antyfosfolipidowych i ich znaczenie kliniczne u chorych na reumatoidalne zapalenie stawów

The prevalence and clinical significance of antiphospholipid antibodies in rheumatoid arthritis

Anna Filipowicz-Sosnowska, Robert Rupiński, Ewa Walewska

Klinika Reumatologii, Instytut Reumatologii im. Eleonory Reicher, Warszawa

Streszczenie: Doniesienie ma na celu zebranie danych o występowaniu przeciwciał antyfosfolipidowych (*antiphospholipid antibodies* – aPL) u chorych na reumatoidalne zapalenie stawów (RZS) i o znaczeniu klinicznym tych przeciwciał. Średnia częstość występowania aPL u chorych na RZS wynosi 28%. W kilku badaniach wykazano zależność między aPL a zakrzepicą, szczególnie przy występowaniu innych czynników ryzyka. Kontrowersyjne są wyniki dotyczące powiązań występowania aPL z objawami neurologicznymi, zespołem Raynauda, objawami pozastawowymi, zmianami nadżerkowymi w stawach, czynnikiem reumatoidalnym i miażdżycą. W niektórych badaniach sugerowane są powiązania występowania przeciwciał antykardiolipinowych (*anticardiolipin antibodies* – aCL) ze stężeniem białka C-reaktywnego, czynnikiem reumatoidalnym i przeciwciałami przeciwwądroowymi. Inhibitory czynnika martwicy nowotworów mogą powodować indukcję aCL, co nie łączy się z występowaniem zmian charakterystycznych dla zespołu antyfosfolipidowego.

Słowa kluczowe: przeciwciała antyfosfolipidowe, przeciwciała antykardiolipinowe, reumatoidalne zapalenie stawów, zespół antyfosfolipidowy

Abstract: Published data were reviewed to evaluate the occurrence of antiphospholipid antibodies (aPL) in rheumatoid arthritis (RA) patients and to investigate their clinical relevance in this population. The mean prevalence of aPL in RA patients was calculated at 28%. Few studies have found a relationship between aPL and thrombosis, particularly in combination with other risk factors. Conflicting results have been reported on the association of anticardiolipin antibodies (aCL) positivity and neurologic symptoms, Reynaoud's phenomenon, radiologic erosions, extra-articular RA manifestations, rheumatoid factor, and atherosclerosis. Some studies, however, suggest that there is a correlation present between those antibodies and C-reactive protein levels, rheumatoid factor (RF) and antinuclear antibodies. Tumor necrosis factor blocking agents may cause an induction of aCL, but it seems like they do not cause any clinical features related to the antiphospholipid syndrome.

Key words: anticardiolipin antibodies, antiphospholipid antibodies, antiphospholipid syndrome, rheumatoid arthritis

WPROWADZENIE

Reumatoidalne zapalenie stawów (RZS) jest chorobą autoimmunologiczną, charakteryzującą się występowaniem heterogennych autoprzeciwciał. Wśród tych autoprzeciwciał przeciwciała antyfosfolipidowe (*antiphospholipid antibodies* – aPL), zwłaszcza przeciwciała antykardiolipinowe (*anticardiolipin antibodies* – aCL) i antykoagulant toczeniowy (*lupus anticoagulant* – LA), są szczególnie istotne, ponieważ mogą być odpowiedzialne za wystąpienie powikłań zakrzepowych oraz innych

objawów pozastawowych. Przeciwciała aPL stanowią jedną rodzinę autoprzeciwciał skierowanych do fosfolipidów lub do fosfolipidów i białek wiążących fosfolipidy – lub do obu tych komponentów równocześnie.

Adres do korespondencji:

prof. dr hab. med. Anna Filipowicz-Sosnowska, Klinika Reumatologii, Instytut Reumatologii im. Eleonory Reicher, ul. Spartańska 1, 02-637 Warszawa, tel.: 022-844-42-41, fax: 022-844-95-22, e-mail: filipowicz@ir.ids.pl
Pol Arch Med Wewn. 2007; 117 (Suppl): 33-38
Copyright by Medycyna Praktyczna, Kraków 2007

Tabela 1. Występowanie aPL u chorych na reumatoidalne zapalenie stawów

Autor badania (rok)	Liczba chorych	Częstość występowania przeciwciał aPL (%)	Częstość występowania izotypów aPL (%)	
			IgG	IgM
Fort i wsp. (1987) [9]	57	33	12	9
Keane i wsp. (1987) [10]	90	49	49	3
Buchanan i wsp. (1989) [11]	110	13	–	–
Wolf i wsp. (1994) [12]	173	32	20	16
Merkel i wsp. (1996) [6]	70	16	13	4
Seriolo i wsp. (1996) [13]	184	19	16	4
Vittecog i wsp. (2000) [7]	102	7	7	2
Del Pino-Montes i wsp. (2004) [8]	37	19	13	5

aPL – przeciwciała antyfosfolipidowe, IgG – immunoglobulina G, IgM – immunoglobulina M

Najczęściej wykrywaniem aPL są LA, aCL i przeciwciała przeciw β_2 glikoproteinie-I (anty- β_2 GPI).

Klasyfikacja aPL oparta jest głównie na laboratoryjnej metodyce oznaczania. Podzielany jest pogląd, że LA są bardziej specyficzne dla zespołu antyfosfolipidowego (*antiphospholipid syndrome* – APS), natomiast aCL są bardziej czułe dla APS.

Specyficzność aCL dla APS wzrasta wraz z ich mianem i jest większa w przypadku przeciwciał izotypu IgG niż IgM. Nie ma jednak wyraźnych powiązań pomiędzy szczególnym podtypem przeciwciał a objawami klinicznymi choroby [1,2]. Ostatnio wzrosło zainteresowanie przeciwciałami antyprotrombinowymi (*antiprotrombin antibodies* – aPT) i antyfosfatydylserynowymi (*antiphosphatidylserine antibodies* – aPS), które należą do rodziny przeciwciał antyfosfolipidowych.

Przeciwciała przeciwko protrombinie wykrywane są u 50–90% chorych z obecnymi aPL [3,4]. Obecność aPL jest skojarzona z APS i takimi objawami, jak zakrzepica naczyń żylnych lub tętniczych, trombocytopenia, nawracające samoistne poronienia oraz inne prawdopodobne objawy kardiologiczne, neurologiczne i dermatologiczne.

Mimo że APS opisany został u chorych na toczeń rumieniowaty układowy (*systemic lupus erythematosus* – SLE), może występować także w przebiegu innych chorób autoimmunologicznych jako wtórny zespół antyfosfolipidowy. Może również występować jako choroba samoistna, tzw. pierwotny zespół antyfosfolipidowy. Występowanie przeciwciał antyfosfolipidowych, takich jak LA i aCL, obserwowane jest w innych niż SLE chorobach tkanki łącznej, chorobach wątroby, nowotworach oraz zakażeniach. Kliniczne następstwa występowania aPL w tych chorobach nie są jasne. Przykładem może być występowanie aCL w przebiegu infekcji, co nie jest skojarzone z występowaniem zakrzepicy [5].

Celem niniejszego doniesienia jest zebranie danych na temat występowania aPL u chorych na RZS i znaczenia klinicznego tych przeciwciał.

Występowanie przeciwciał aPL u chorych na RZS

Przeciwciała aPL, jak aCL i LA, występują u młodych, zdrowych osób z częstością 1–5%. Częstość występowania aPL u osób zdrowych wzrasta z wiekiem i w populacji >65. roku życia wynosi średnio 7%. U chorych na SLE częstość występowania aPL mieści się w zakresie 17–61% i średnio oceniana jest na >30%. W innych chorobach tkanki łącznej aPL występują u 12–16% chorych [6]. Częstość występowania aPL u chorych na RZS oceniana była w szeregu badań. Wyniki tych badań wskazują na znaczne różnice w ocenie częstości występowania tych przeciwciał i zawierają się w zakresie 7–49%, co prawdopodobnie związane jest z doбором grupy badanej, podtypem choroby oraz metodą techniki diagnostycznej (tab. 1).

U 102 chorych na wczesne RZS, u których czas trwania choroby nie przekraczał 2 lat, częstość występowania przeciwciał aCL klasy immunoglobuliny G (IgG) wynosiła 7%, zaś immunoglobuliny M (IgM) – 1%. Nie stwierdzono przeciwciał anty- β_2 GPI [7]. W innym badaniu u 87 chorych na wczesne RZS, u których czas trwania choroby wynosił ≤ 3 lata, częstość występowania aCL wahała się od 14 do 17%. Występowanie aPT oceniano na 17%. Natomiast podobnie jak w badaniu poprzednim nie obserwowano występowania przeciwciał anty- β_2 GPI [8]. Doniesienia wielu autorów [6,9–13] wskazują, że różnice w częstości występowania aPL u chorych na RZS mogą być zależne od wieku chorych, czasu trwania i aktywności choroby oraz występowania objawów pozastawowych. Na podkreślenie zasługuje znacznie częstsze występowanie aPL klasy IgG niż IgM.

Występowanie zakrzepicy u chorych na RZS z obecnymi aPL

Obecność aPL u chorych na choroby autoimmunologiczne wiązana jest z występowaniem powikłań zakrzepowych. W kilku badaniach wykazano, że zwiększone stężenie aCL

Tabela 2. Występowanie zakrzepicy u chorych na RZS z obecnymi aPL

Autor badania (rok)	Liczba chorych	Przeciwciała aPL	Korelacja z zakrzepicą
Keane i wsp. (1987) [10]	90	aCL (IgG i IgM) + LA	slaba
Buchanan i wsp. (1989) [11] ¹	110	aCL (IgG i IgM)	brak
Wolf i wsp. (1994) [12]	175	aCL (IgG i IgM)	brak
Vittecog i wsp. (2000) [7]	102 (wczesne RZS)	aCL (IgG i IgM) + anty- β_2 GPI	brak
Seriolo i wsp. (2001) [15]	138	aCL (IgG i IgM) + LA	slaba
Del Pino-Montes i wsp. (2004) [8]	87 (wczesne RZS)	aCL (IgG i IgM) + anty- β_2 GPI + aPT + aPS	brak

anty- β_2 GPI – przeciwciała przeciwko β_2 glikoproteinie-I, aPS – przeciwciała antyfosfatydyloserynowe, aPT – przeciwciała przeciwko protrombinie, RZS – reumatoidalne zapalenie stawów, pozostałe skróty – patrz tabela 1

u chorych na RZS zwiększa ryzyko powikłań naczyniowych, jak zakrzepica żylna lub tętnicza oraz uogólnione zapalenie naczyń [13,14]. Jednak u wielu chorych na RZS z obecnymi aPL nie obserwuje się powiązań z występowaniem zakrzepicy, jak również innych powikłań narządowych. W tabeli 2 przedstawiono wyniki badań oceniające występowanie zakrzepicy u chorych na RZS z obecnymi przeciwciałami aCL, LA, anty- β_2 GPI, aPT i aPS. Tylko w 2 badaniach wykazano występowanie słabej korelacji między obecnością aCL a zakrzepicą [10,15] – występowała ona tylko u chorych na RZS, u których stwierdzono występowanie LA. Potwierdza to wysoką specyficzność LA dla APS.

W kilku badaniach analizowano korelację między występowaniem aPL a innymi czynnikami ryzyka zakrzepicy i miażdżycy, takimi jak: stężenie lipoprotein, niedobór białka S oraz stężenie homocysteiny.

Seriolo B i wsp. [16] wykazali zwiększone stężenie lipoproteiny (Lp_a) u chorych na RZS z obecnymi aCL w porównaniu z chorymi bez tych przeciwciał. U chorych na RZS z obecnymi aCL i zakrzepicą stężenie Lp_a było istotnie większe niż u chorych, u których obecne były aCL, lecz bez zakrzepicy.

Wyniki tych badań wskazują, że zwiększone stężenie Lp_a jest dodatkowym czynnikiem ryzyka wystąpienia zakrzepicy u chorych na RZS z obecnymi aCL.

Ta sama grupa badaczy [15] oceniała stężenie homocysteiny u chorych na RZS z obecnymi aCL oraz u chorych bez tych przeciwciał. Stężenie homocysteiny było istotnie zwiększone u chorych na RZS z obecnymi aCL w porównaniu z chorymi, u których aCL nie występowały. U chorych z aCL i współistniejącą zakrzepicą stężenie homocysteiny było istotnie większe niż u chorych z aCL i bez zakrzepicy. U chorych na RZS, podobnie jak u chorych na SLE, zwiększone stężenie homocysteiny może być czynnikiem ryzyka wystąpienia zmian zakrzepowych. Istnieją sugestie, że hiperhomocysteinemia może być zaangażowana w zwiększoną śmiertelność u chorych na RZS związaną ze zmianami naczyniowymi.

Innym analizowanym czynnikiem ryzyka występowania zakrzepicy u chorych na RZS z obecnymi aCL było stężenie białka S w surowicy. Białko S wykazuje właściwości naturalnego antykoagulantu, podobnie jak białko C i antytrombina III.

Wykazano istotne zmniejszenie stężenia białka S u chorych na RZS z obecnymi aCL w porównaniu z chorymi bez tych przeciwciał. U chorych aCL(+) z przebytą zakrzepicą stężenie białka S było istotnie mniejsze w porównaniu z chorymi aCL(+) i z negatywnymi wywiadami w kierunku zakrzepicy [17]. Autorzy wnioskują, że zmniejszenie stężenia białka S u chorych z obecnymi aCL może być istotnym czynnikiem ryzyka wystąpienia zakrzepicy.

Aktywność choroby i objawy pozastawowe u chorych na RZS z obecnymi przeciwciałami aPL

Szereg badaczy analizowało aktywność choroby u chorych na RZS z obecnymi przeciwciałami aPL. Keane i wsp. [10] wykazali, że chorzy na RZS, u których występują aPL, różnią się od chorych na RZS bez tych przeciwciał płcią (częściej są to mężczyźni), częstszym występowaniem objawów pozastawowych oraz dużym stężeniem białka C-reaktywnego (*C-reactive protein* – CRP). Nie obserwowano natomiast różnic pod względem wieku chorych na początku choroby, czasu trwania choroby, wydolności funkcjonalnej oraz zaawansowania zmian radiologicznych.

Rebee i wsp. [18] wykazali korelację między wartościami OB i CRP a występowaniem i stężeniem przeciwciał aCL.

Del Pino-Montes i wsp. [8] wykazali korelację między stężeniem CRP a obecnością aCL, natomiast nie obserwowali korelacji z aktywnością choroby ocenianą w DAS28 ani też z nasileniem destrukcyjnych zmian stawowych.

Vittecog i wsp. [7] analizowali korelację między występowaniem przeciwciał aCL i anty- β_2 GPI a innymi parametrami laboratoryjnymi oraz objawami klinicznymi u chorych na wczesne RZS. Wykazano istotną korelację między obecnością aCL a stężeniem CRP. Nie stwierdzono korelacji między objawami klinicznymi i stężeniem czynnika reumatoidalnego a występowaniem aCL, choć chorzy aCL(+) byli częściej seropozytywni. Chorzy z obecnymi aCL mieli istotnie częściej obecne przeciwciała przeciwjądrowe (*antinuclear antibodies* – ANA) w porównaniu z chorymi bez aCL.

Tabela 3. Zmiany pozastawowe/narządowe u chorych na reumatoidalne zapalenie stawów z obecnymi przeciwciałami aPL

Autor badania (rok)	Przeciwciała aPL	Zmiany pozastawowe/narządowe	Korelacja
Buchanan i wsp. (1989) [11]	aCL	zmiany neurologiczne	brak
Del Pino-Montes i wsp. (2004) [8]	aCL i aPS	zmiany neurologiczne	brak
Saraux i wsp. (1998) [20]	aCL	zespół Raynauda	dodatnia
Buchanan i wsp. (1989) [11]	aCL	zespół Raynauda	brak
Wolf i wsp. (1994) [12]	aCL	zmiany naczyniowe (<i>livedo reticularis</i> , <i>thrombophlebitis</i> , leukocyto-klastyczne zapalenie naczyń, guzki reumatoidalne)	dodatnia
Sherer i wsp. (2004) [22]	aCL IgG	miażdżycza (pogrubienie ściany tętnicy szyjnej, zmniejszony przepływ naczyniowy)	dodatnia
Wallberg-Jonsson i wsp. (2002) [23]	aCL	miażdżycza (nasilenie występowania blaszek miażdżycowych)	brak

Skróty jak w tabelach 1 i 2

Badania przeprowadzone w Klinice Reumatologii Instytutu Reumatologii [19] potwierdzają powyższe obserwacje. U chorych na RZS z obecnymi aCL obserwowano częstsze występowanie oraz większe miano ANA oraz obecność bardziej nasilonych zmian destrukcyjnych w stawach. U chorych aCL(+) w porównaniu z aCL(–) nie stwierdzono istotnych statystycznie różnic pod względem wieku, płci, czasu trwania choroby, liczby bolesnych i obrzękniętych stawów, DAS28, wartości OB i CRP, czynnika reumatoidalnego oraz wydolności funkcjonalnej.

Korelacja między występowaniem przeciwciał aCL u chorych na RZS a objawami neurologicznymi analizowana była w 2 badaniach [8,11]. W obu badaniach nie obserwowano powiązań między występowaniem objawów neurologicznych a obecnością aCL i aPS. Saraux i wsp. [20] oraz Buchanan i wsp. [11] przeprowadzili badania nad częstością występowania zespołu Raynauda u chorych na RZS z obecnymi aPL i bez nich. W jednym badaniu stwierdzono istotnie częstsze występowanie zespołu Raynauda u chorych na RZS z obecnymi aCL [20]. Nie stwierdzono natomiast częstego występowania choroby niedokrwiennej serca oraz innych chorób układu sercowo-naczyniowego i nadciśnienia tętniczego w grupach chorych z obecnymi przeciwciałami aCL w porównaniu z chorymi bez tych przeciwciał. Wolf i wsp. [12] analizowali częstość występowania zmian naczyniowych u chorych na RZS z obecnością aCL i bez nich. Autorzy wykazali dodatnią korelację między występowaniem aCL a obecnością guzków reumatoidalnych, *livedo reticularis*, leukocyto-klastycznym zapaleniem naczyń i zakrzepowym zapaleniem żył. Obserwacje te są zgodne z badaniami przeprowadzonymi w Klinice Reumatologii Instytutu Reumatologii [21], w których wykazano częstsze występowanie aCL u chorych na RZS z współistniejącymi uogólnionymi zmianami naczyniowymi. W 2 badaniach analizowano powiązania między występowaniem miażdżycy a obecnością aCL u chorych na RZS. W jednym badaniu [22] wykazano dodatnią korelację między pogrubieniem ściany naczyniowej tętnicy szyjnej i zmniejszeniem przepływu naczyniowego a obecnością przeciwciał aCL klasy IgG. W innym badaniu [23] nie wykazano korelacji między nasileniem występowania

blaszek miażdżycowych w ścianie naczyń, ocenianych metodą ultrasonograficzną, a występowaniem aCL u chorych na RZS (tab. 3).

Przeciwciała antykardiolipinowe u chorych na RZS leczonych inhibitorami czynnika martwicy nowotworów (*tumor necrosis factor* – TNF)

Skuteczność i bezpieczeństwo terapii anty-TNF zostały potwierdzone w licznych randomizowanych badaniach klinicznych. Jednak w szeregu badań wykazano, że inhibitory TNF mogą indukować wystąpienie autoprzeciwciał, w tym również przeciwciał aCL. Obecność tych autoprzeciwciał uważana jest często za wskaźnik złej odpowiedzi na leczenie u chorych na RZS. W przypadku stosowania infliksymabu obecność aCL może łączyć się z częstszym występowaniem reakcji w czasie stosowania leku.

Ferraccioli i wsp. [24] obserwowali wystąpienie aCL i przeciwciał przeciwko jądrowemu DNA u 9 chorych leczonych etanerceptem. U 5 chorych z obecnymi aCL IgG stwierdzono występowanie infekcji, głównie górnych dróg oddechowych, nosa i gardła, wywołanych *Staphylococcus aureus* lub infekcji układu moczowego (*Escherichia coli*). Zastosowanie antybiotyków spowodowało konwersję aCL u 4 chorych, natomiast u 1 pacjenta obserwowano utrzymywanie się przeciwciał. Autorzy sugerują, że utrzymywanie się aCL może być spowodowane obecnością DNA bakterii, który jest silnym stymulatorem odpowiedzi immunologicznej i może indukować wytwarzanie aCL i ANA u chorych na RZS leczonych inhibitorami TNF.

W badaniu STURE określano częstość występowania aCL u 121 chorych na RZS leczonych etanerceptem lub infliksymabem [25]. Częstość występowania aCL IgM i IgG na początku stosowanego leczenia wynosiła 6%, jednak wyraźnie wzrastała już po 3 miesiącach stosowania terapii. Czynniki sprzyjające występowaniu aCL były: zaawansowany wiek, większa liczba uprzednio stosowanych leków modyfikujących przebieg choroby oraz wysoka aktywność choroby w trakcie rozpoczęcia leczenia inhibitorami TNF. U chorych leczonych

Tabela 4. Przeciwciała aCL u chorych na RZS leczonych inhibitorami TNF- α

Autor badania (rok)	Inhibitor TNF	Częstość występowania aCL (%)	Powiązanie kliniczne
Ferraccioli i wsp. (2002) [24]	etanercept	5	infekcje (<i>Staphylococcus aureus</i> , <i>Escherichia coli</i>)
Jonsdottir i wsp. (2004) [25]	infliksymab etanercept	6	wiek ≥ 60 lat wysoka aktywność choroby brak odpowiedzi na LMPCh
Gomez-Puerta i wsp. (2004) [26]	infliksymab	5 (głównie IgM)	brak
Ferraro-Peyret i wsp. (2004) [27]	infliksymab	21 (głównie IgM)	brak

LMPCh – leki modyfikujące przebieg choroby, TNF – czynnik martwicy nowotworów, inne – patrz tabele 1 i 2

infliksymabem wystąpienie aCL łączyło się z gorszą odpowiedzią na leczenie i częstszymi reakcjami alergicznymi w czasie wlewów. Zakrzepica występowała u 7% chorych aCL(+) oraz u 2,6% chorych aCL(-), co nie było różnicą statystycznie istotną.

Przeciwciała antykardiolipinowe określone były w grupie 44 chorych na RZS, leczonych infliksymabem przez rok. Obecność przeciwciał, głównie klasy IgM, obserwowano u 5% chorych. U żadnego chorego nie stwierdzono występowania zakrzepicy. Nie obserwowano również powiązań występowania aCL i objawów klinicznych choroby [26].

Ferraro-Peyret i wsp. [27] przedstawili 2-letnie obserwacje dotyczące występowania aPL u chorych na RZS i zeszytniające zapalenie stawów kręgosłupa (ZZSK) leczonych infliksymabem. Stężenie aPL w obu grupach chorych było istotnie większe niż w grupie kontrolnej. Częstość występowania aPL u chorych na RZS wynosiła 21%, u chorych na ZZSK zaś 27%. Były to głównie przeciwciała izotypu IgM. Nie stwierdzono korelacji między występowaniem tych przeciwciał a manifestacją kliniczną choroby, reakcjami podczas wlewów, występowaniem zespołu toczniopodobnego oraz infekcji.

Przyczyny prowadzące do indukcji autoprzeciwciał u chorych na RZS leczonych inhibitorami TNF nie są dokładnie poznane. Jedną z teorii tłumaczących indukcję aCL u chorych leczonych anty-TNF jest sugestia, że zmniejszenie stężenia TNF- α prowadzi do wzrostu stężenia interleukiny 10, która z kolei aktywuje autoreaktywne komórki B i indukuje produkcję przeciwciał. Alternatywną hipotezą jest sugestia, że zmniejszenie stężenia TNF- α może powodować zwiększenie aktywności komórek Th2 i na drodze uwalniania swoistych cytokin dochodzi do aktywacji komórek B i zwiększonej produkcji autoprzeciwciał. Istnieje również koncepcja, że stężenie aCL w czasie terapii anty-TNF jest wskaźnikiem utajonej infekcji, która może ulec ujawnieniu w czasie kontynuacji leczenia.

PODSUMOWANIE

W podsumowaniu należy podkreślić, że częstość występowania przeciwciał aPL u chorych na RZS jest mniejsza niż u chorych na SLE.

Mechanizm prowadzący do wystąpienia aCL u chorych na RZS nie jest jasny. Chorzy na RZS z obecnymi aCL charakteryzują się większą aktywnością choroby, częstszym występowaniem zmian pozastawowych, jak guzki reumatoidalne i uogólnione zapalenie naczyń, oraz zwiększoną tendencją do rozwoju miażdżycy. Obecność aPL u chorych na RZS można uznać za czynnik zły prognozy – obok innych tego typu czynników, jak: zwiększenie stężenia lipoprotein, homocysteiny oraz zmniejszenie stężenia białka S. Zespół antyfosfolipidowy rzadko występuje u chorych na RZS, co wskazuje na to, że przeciwciała aCL w RZS mogą mieć inną specyficzność niż w SLE. Brak wyraźnej korelacji między występowaniem aCL a APS wskazuje, że występowanie tych przeciwciał w RZS jest niezależne od anty- β_2 GPI. Przeciwciała aCL zależne od anty- β_2 GPI wykrywane są głównie w PAPS oraz w SLE i są powiązane z występowaniem zmian zakrzepowych. Mechanizm indukcji aCL u chorych leczonych inhibitorami TNF nie jest znany. Występowanie tych przeciwciał nie wykazuje powiązań z APS ani z zakrzepicą.

PIŚMIENNICTWO

- Levine JS, Branch WD, Rauch J. The antiphospholipid syndrome. *N Engl J Med*. 2002; 346: 752-763.
- Merrill JT. Which antiphospholipid antibody tests are most useful? *Rheum Dis Clin North Am*. 2001; 27: 525-549.
- Galli M. Should we include anti-prothrombin antibodies in the screening for the antiphospholipid syndrome? *J Autoimmun*. 2000; 15: 101-105.
- Lopez LR, Dier KJ, Lopez D, et al. Anti-beta 2-glycoprotein 1 and antiphosphatidylserine antibodies are predictors of arterial thrombosis in patients with antiphospholipid syndrome. *Am J Clin Pathol*. 2004; 121: 142-149.
- Vaara O, Palosno T, Kleemola M. Anticardiolipin responses in acute infections. *Clin Immunol Immunopathol*. 1986; 41: 8-15.
- Merkel PA, Chang Y, Pierangeli SS, et al. The prevalence and clinical association of anticardiolipin antibodies in the large inception cohort of patients with connective tissue diseases. *Am J Med*. 1996; 101: 576-583.
- Vittecoq O, Jouen-Beades F, Krzanowska K, et al. Prospective evaluation of the frequency and clinical significance of antineutrophil cytoplasmic and anticardiolipin antibodies in community cases of patients with rheumatoid arthritis. *Rheumatology (Oxford)*. 2000; 39: 481-489.
- Del Pino-Montes J, Lopez-Bernus A, Pozo L, et al. Antiphospholipid antibodies in early onset rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis*. 2004; 63 (Suppl 1): S144 [Abstract].
- Fort JG, Cowchock FS, Abruzzo JL, et al. Anticardiolipin antibodies in patients with rheumatic diseases. *Arthritis Rheum*. 1987; 30: 752-760.
- Keane A, Woods R, Dowding V, et al. Anticardiolipin antibodies in rheumatoid arthritis. *Br J Rheumatol*. 1987; 26: 346-350.

11. Buchanan RR, Wardlaw JR, Riglar AG, et al. Antiphospholipid antibodies in the connective tissue diseases: their relation to antiphospholipid syndrome and form fruste disease. *J Rheumatol.* 1989; 16: 757-761.
12. Wolf P, Gretler J, Aglas F, et al. Anticardiolipin antibodies in rheumatoid arthritis: their relation to rheumatoid nodules and cutaneous vascular manifestations. *Br J Dermatol.* 1994; 131: 48-51.
13. Serio B, Accardo S, Fasciolo D, et al. Lipoproteins, anticardiolipin antibodies and thrombotic events in rheumatoid arthritis. *Clin Exp Rheumatol.* 1996; 14: 593-599.
14. Alarcon-Segovia D, Drenkard C. Vasculitis and antiphospholipid syndrome. *Rheumatology.* 2000; 39: 922-923.
15. Serio B, Fasciolo D, Sulli A, et al. Homocysteine and antiphospholipid antibodies in rheumatoid arthritis patients: relationship with thrombotic events. *Clin Exp Rheumatol.* 2001; 19: 561-564.
16. Serio B, Accardo S, Cutolo M. Lipoprotein(a) and other risk factors for thrombosis in rheumatoid arthritis. *J Rheumatol.* 1996; 23: 194-196.
17. Serio B, Accardo S, Garnero A, et al. Anticardiolipin antibodies, free protein S levels and thrombosis: a survey in selected population of rheumatoid arthritis patients. *Rheumatology (Oxford).* 1999; 38: 675-678.
18. Rebee SA, Sallam AM, Aynoub NM, et al. Anticardiolipin antibodies in rheumatoid arthritis. *J Egypt Public Health Assoc.* 1994; 69: 47-63.
19. Walewska E, Rupiński R, Wojciechowska B, et al. Charakterystyka chorych na reumatoidalne zapalenie stawów z obecnymi przeciwciałami antyfosfolipidowymi. *Reumatologia.* 2006; 44: 1-6.
20. Saraux A, Bendaoud B, Guedes C, et al. Antiphospholipid antibodies and Reynaud's phenomenon in rheumatoid arthritis. *Clin Exp Rheumatol.* 1998; 16: 351.
21. Walewska E, Rupiński R, Filipowicz-Sosnowska A, et al. Odległe obserwacje chorych na reumatoidalne zapalenie stawów z obecnymi przeciwciałami antyfosfolipidowymi. *Pol Arch Med Wewn.* 2006; 115: 438-442.
22. Sherer Y, Gerli R, Vaudo G, et al. Thickened carotid artery intima-media in rheumatoid arthritis is associated with anti-cardiolipin antibodies. *Ann Rheum Dis.* 2004; 63 (Suppl 1): S144. [Abstract].
23. Wallberg-Jonsson S, Cvetkovic JT, Sundqvist KG, et al. Activation of the immune system and inflammatory activity in relation to markers of atherothrombotic disease and atherosclerosis in rheumatoid arthritis. *J Rheumatol.* 2002; 29: 875-882.
24. 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: 358-361.
25. Jonsdottir T, Forslid J, van Vollenhoven A, et al. Treatment with tumor necrosis factor alpha antagonists in patients with rheumatoid arthritis induces anticardiolipin antibodies. *Ann Rheum Dis.* 2004; 63: 1075-1078.
26. Gomez-Puerta JA, Hernandez MV, Reverter JC, et al. Anticardiolipin antibodies in patients with rheumatoid arthritis and spondyloarthropathies treated with infliximab. *Ann Rheum Dis.* 2004; 63 (Suppl 1): S327 [Abstract].
27. Ferraro-Peyret C, Coury F, Tebib JC, et al. Infliximab therapy in rheumatoid arthritis and ankylosing spondylitis-induced specific antinuclear and antiphospholipid auto-antibodies without autoimmune clinical manifestations: a two-year prospective study. *Arthritis Res Ther.* 2004; 6: R535-R543.