

Nerki a zespół antyfosfolipidowy

The kidneys and antiphospholipid syndrome

Maria Majdan

Katedra i Klinika Reumatologii i Układowych Chorób Tkanki Łącznej, Akademia Medyczna, Lublin

Streszczenie: Z obserwacji klinicznych oraz danych z piśmiennictwa wynika, że zajęcie nerek w zespole antyfosfolipidowym (*antiphospholipid syndrome* – APS) występuje stosunkowo często. Może przybierać różne obrazy kliniczne, od umiarkowanego po ciężkie nadciśnienie tętnicze, zespół nefrytyczny, zespół nerczycowy, przewlekłą chorobę nerek w różnych stadiach zaawansowania. Nie jest jasny związek między obecnością przeciwciał antyfosfolipidowych (*antiphospholipid antibodies* – aPL) a stopniem zaawansowania nefropatii występującej w przebiegu różnych układowych chorób tkanki łącznej. W pracy podsumowano stan wiedzy na temat związków między APS a nefropatią oraz zasygnalizowano wyniki badań własnych na temat zależności między obecnością aPL a przebiegiem nefropatii w wybranych układowych chorobach tkanki łącznej.

Słowa kluczowe: pierwotny i wtórny zespół antyfosfolipidowy, przeciwciała antyfosfolipidowe, zajęcie nerek

Abstract: There are clinical observations and data from literature showing that kidney involvement is frequently found in antiphospholipid syndrome (APS). The clinical pictures of renal involvement in APS can be different: from modest to severe hypertension, nephritic or nephrotic syndrome and chronic kidney disease at all stages. There is no clear connection between the presence of a significant level of antiphospholipid antibodies (aPL) and advancing of nephropathy especially occurring in course of connective tissue diseases. In the paper the relations between APS, the presence of aPL and nephropathy have been discussed.

Key words: antiphospholipid antibodies, kidney involvement, primary and secondary antiphospholipid syndrome

WPROWADZENIE

Zespół antyfosfolipidowy (*antiphospholipid syndrome* – APS) – przewlekła, autoimmunologiczna, układowa choroba charakteryzująca się nawracającą zakrzepicą żylną i tętniczą, powikłaniami położniczymi i obecnością różnych przeciwciał antyfosfolipidowych (*antiphospholipid antibodies* – aPL). Oryginalne kryteria klasyfikacyjne APS, sformułowane w Sapporo, zostały opublikowane w 1999 roku [1]. Zrewidowano je na konferencji w Sydney w 2004 roku i opublikowano w 2006 roku [2]. Objawy kliniczne uwzględnione w kryteriach klasyfikacyjnych APS nie obejmują zajęcia nerek, mimo że zajęcie nerek w APS było sygnalizowane przez Hughes już w pierwszych opisach choroby [3]. Nerki jako narząd bardzo bogato unaczyniony są często objęte procesem chorobowym w APS. Proces chorobowy może obejmować różne składowe unaczynienia nerek: tętnice nerkowe, tętnice segmentalne, międzypłatowe, łuko-

wate, tętnice międzypłacikowe, doprowadzające kłębuszków, włosniczki kłębuszkowe, tętniczki odprowadzające, włosniczki okołocewkowe, tętniczki odprowadzające nefronów, nerkowy układ żylny. Tak duża liczba różnych naczyń, które mogą być zajęte procesem chorobowym (zakrzepicą), tłumaczy różnorodność klinicznych manifestacji zajęcia nerek w przebiegu APS [4-7]. Może on mieć charakter choroby pierwotnej (*primary APS* – pAPS), ale również może być skojarzony z różnymi innymi schorzeniami autoimmunologicznymi, wówczas mówi się o wtórnym APS (*secondary APS* – sAPS), który najczęściej skojarzony jest z toczniem rumieniowatym układowym (*systemic lupus erythematosus* – SLE), rzadziej z reumatoidalnym zapaleniem stawów, twardziną układową, zespołem Sjögrena [8-11]. Zajęcie nerek w tych schorzeniach może należeć do obrazu klinicznego choroby podstawowej. W jakim stopniu aktywność nefropatii jest uzależniona od współistniejącego APS bądź występowania u chorego wysokiego miana aPL, nie jest jasne. Na wiele pytań dotyczących nefropatii towarzyszących APS oraz zwiększonemu stężeniu aPL nie ma jednoznacznych odpowiedzi [6,7,9-12]. Prowadzone są badania próbujące wyjaśnić te zależności. Uwzględniają one obserwacje kliniczne, wyniki badań histopatologicznych, wpływ stosowanej terapii na progresję choroby. W piśmiennictwie omawiającym

Adres do korespondencji:

prof. dr hab. med. Maria Majdan, Katedra i Klinika Reumatologii i Układowych Chorób Tkanki Łącznej, Akademia Medyczna, ul. dr. Karola Jaczewskiego 8, 20-954 Lublin, tel.: 081-724-47-90, fax: 081-724-45-15, e-mail: maria.majdan@am.lublin.pl
Pol Arch Med Wewn. 2007; 117 (Suppl): 55-58
Copyright by Medycyna Praktyczna, Kraków 2007

problemy nefropatii towarzyszących APS bardzo często postulowane jest uwzględnienie zajęcia nerek w przebiegu choroby w kryteriach klasyfikacyjnych [4-7,10,13]. W przedstawianym opracowaniu na podstawie piśmiennictwa oraz własnych doświadczeń próbuję przedstawić odpowiedź na pytania:

- 1) Co to jest nefropatia związana z APS?
- 2) Jak często nefropatia towarzyszy APS?
- 3) Jakie zmiany morfologiczne pojawiają się w nerkach w przebiegu APS?
- 4) Jakie postacie kliniczne przyjmuje nefropatia APS?
- 5) W jaki sposób nefropatia związana z APS ewoluje do niewydolności nerek?
- 6) Czy wysokie miana aPL mają związek z poważniejszym przebiegiem nefropatii w SLE i innych układowych chorobach tkanki łącznej?
- 7) Terapia APS: czy kwalifikować do zabiegu przeszczepienia (nerki) chorych na APS i przewlekłą chorobę nerek oraz jak ich leczyć po zabiegu?

Nefropatia APS

Jednoznaczne powiązanie zmian histopatologicznych stwierdzanych w nerkach i objawów klinicznych zajęcia nerek towarzyszących APS jest trudne z kilku powodów. W pAPS biopsję nerki wykonuje się rzadko z powodu skąpych objawów klinicznych nerkowych oraz ryzyka związanego z tym zabiegiem u osób z zaburzeniami krzepnięcia. W sAPS natomiast zajęcie nerek może wynikać z choroby podstawowej, może też być pierwszym objawem sugerującym przejście pAPS w SLE z sAPS. Dlatego też najwłaściwszym sposobem oceny zmian nerkowych towarzyszących APS wydaje się ich badanie u chorych na pAPS z klinicznymi objawami zajęcia nerek [6,10,11]. Wyniki dostępnych badań analizujących zmiany histopatologiczne oraz towarzyszące im objawy kliniczne zajęcia nerek w przebiegu APS pozwalają na stwierdzenie, że nefropatia APS jest realnie istniejącą patologią nerkową mającą charakterystyczne cechy histopatologiczne i przebiegającą z określonymi klinicznymi zespołami chorobowymi [4-7,10-12].

Jak często nefropatia towarzyszy APS?

Częstość występowania nefropatii APS jest bardzo trudna do oszacowania. Choroba może przez długi okres manifestować się tylko umiarkowanym nadciśnieniem tętniczym czy niewielkimi zmianami w moczu i dlatego nie jest rozpoznawana we wczesnej fazie. Natomiast w okresie zaawansowanych zmian w kolejnych stadiach przewlekłej choroby nerek trudno jest na podstawie samego obrazu klinicznego ustalić, co było pierwotną przyczyną zmian nerkowych. Z tych powodów wydaje się, że częstość występowania nefropatii związanej z APS jest wyraźnie niedoszacowana. Można przypuszczać nawet, że część chorych leczonych nerkozastępczo, u których pierwotna przyczyna niewydolności nerek pozostaje nieznana (a takich jest około 10–20%), a którzy mają podwyższone miana aPL, mogła wcześniej chorować na nefropatię związaną z APS prze-

biegającym bez objawów pozanerkowych, co być może doprowadziło do schyłkowej niewydolności nerek.

Cervera i wsp. [8] na podstawie badań grupy 1000 chorych na APS stwierdzili obecność zakrzepowych powikłań nerkowych tylko u 2,7% chorych. Ale z powodów wyżej przedstawionych wydaje się, że są to dane bardzo niedoszacowane. W katastrofalnym APS zajęcie nerek stwierdzano bowiem aż u 78% chorych [14].

Według Mossa i Isenberga [9] zmiany w nerkach w przebiegu pAPS i sAPS występują odpowiednio u 30% i 68% chorych i przebiegają pod postacią uszkodzenia kłębuszków nerkowych i tkanki śródmiąższowej z powodu zamknięcia w wyniku zakrzepicy dużych, średnich i małych naczyń krwionośnych. Z ostatnio publikowanych badań wynika również, że znacznie częściej, niż początkowo sądzono, pierwotnej postaci APS towarzyszą różne formy kłębuszkowej choroby nerek [5,6,9-12,15].

Zmiany morfologiczne w nerkach w przebiegu APS

Zmiany histopatologiczne w nerkach u chorych na APS nie różnią się od tych obserwowanych w innych procesach zakrzepowych. Nefropatia naczyńniowa APS (choroba powodująca zamknięcie naczyń – *vaso occlusive disease*) jest charakteryzowana przez 3 główne zmiany morfologiczne: mikroangiopatię zakrzepową, hiperplazję włóknistą błony środkowej (*fibrous intimal hyperplasia* – FIH) oraz zanik niedokrwienny kory nerki. Mikroangiopatia zakrzepowa w przebiegu APS jest następstwem zakrzepicy rozwijającej się w drobnych naczyniach krwionośnych nerek i jest najczęstszą oraz najbardziej charakterystyczną zmianą towarzyszącą nefropatii APS. Zmiany histopatologiczne w tym przypadku są podobne do obserwowanych w chorobach mających podobne podłoże patogenezy: w zespole hemolityczno-mocznicowym, nadciśnieniu złośliwym, płamicy zakrzepowej małopłytkowej czy mikroangiopatii indukowanej przez leki. Zmiany te charakteryzują się niezapalnym zamykaniem światła naczyń przez wewnątrz naczyńniowe, zlokalizowane pod endotelium lub w obrębie medii nagromadzenie fragmentów komórek, leukocytów czy eozynochłonno włóknikowego materiału. Charakterystyczne dla zmian histopatologicznych są także wewnątrz naczyńniowe złoże włóknika bez obecności komórek zapalnych i kompleksów immunologicznych. Zmiany przewlekłe przebiegają z zanikiem komórek nerkowych, włóknieniem i bliznowaceniem.

W przebiegu pAPS opisywano współwystępowanie zmian naczyńniowych będących następstwem zakrzepicy z glomerulopatią błoniastą (najczęściej), glomerulopatią ze zmianami minimalnymi, ogniskowo segmentalnym stwardnieniem kłębuszków nerkowych, mezangialnym rozplemowym zapaleniem kłębuszków nerkowych oraz rozplemowym kłębuszkowym zapaleniem nerek bez złożeń immunologicznych [5,6,9-12,15].

Jakie postacie kliniczne przyjmuje nefropatia APS?

Nerkowe objawy kliniczne APS zależą od typu i kalibru nerkowego naczynia krwionośnego zajętego zakrzepicą oraz od aktywności przebiegu procesu zakrzepowego (ostry czy przewlekły).

Obserwowane w praktyce klinicznej i wymieniane w piśmiennictwie kliniczne manifestacje nefropatii towarzyszącej APS to najczęściej: nadciśnienie tętnicze o różnym stopniu zaawansowania (od łagodnego po ciężkie, a nawet złośliwe), umiarkowany białkomocz, objawy zespołu nefrytycznego (krwinkomocz, nadciśnienie, niewydolność nerek) i zespołu nerczycowego, ostra niewydolność nerek oraz przewlekła niewydolność nerek o różnym stopniu zaawansowania. Do klinicznych obrazów nefropatii APS należy również dodać nefropatię nerki po przeszczepieniu, przebiegającą ze skróconym czasem przeżycia przeszczepu, oraz zakrzepicę naczyniową rozwijającą się w naczyniach nerki przeszczepionej [4-7,9-12,15-18].

Uthman i Khamashta [5] na podstawie danych zawartych w udostępnionym w internecie piśmiennictwie na temat APS do 2005 roku zestawili objawy kliniczne kojarzone z zajęciem nerek w przebiegu APS. Na podstawie analizy 12 opracowań podzielił zespoły kliniczne zajęcia nerek w APS na 6 grup i określił najbardziej przydatne do ustalenia rozpoznania badania diagnostyczne. Wyodrębnione przez autorów postacie kliniczne zajęcia nerek w APS to [5]:

- 1) zajęcie tętnic nerkowych – klinicznie manifestujące się nadciśnieniem tętniczym, zmniejszeniem filtracji kłębuszkowej (*glomerular filtration rate* – GFR). Może przebiegać jako zwężenie proksymalnej bądź dystalnej części tętnicy nerkowej. Najbardziej przydatne badania diagnostyczne w tej postaci choroby to angiografia wykonana metodą rezonansu magnetycznego i badania ultrasonograficzne. Skuteczne leczenie przeciwkrzepliwie może doprowadzić do cofania się zmian i znacznego złagodzenia nadciśnienia tętniczego towarzyszącego zwężeniu
- 2) nadciśnienie tętnicze – objawy kliniczne to nadciśnienie i obniżenie GFR; manifestacja morfologiczna: miażdżycza tętnic, FIH, włókniste i włóknisto-komórkowe zamykanie ściany tętnic. Badania diagnostyczne: ultrasonografia, angiografia metodą rezonansu magnetycznego
- 3) nefropatia APS – objawy kliniczne: nadciśnienie, białkomocz, krwinkomocz, obniżenie GFR; objawy morfologiczne: ogniskowe lub rozlane zmiany mikroangiopatyczne obejmujące całe unaczynienie nerek łącznie z kłębuszkami. Badania diagnostyczne: biopsja nerki
- 4) zakrzepica żył nerkowych – objawy kliniczne: białkomocz, krwinkomocz; zmiany morfologiczne: zakrzepica. Badania diagnostyczne: badanie ultrasonograficzne metodą Dopplera, tomografia komputerowa, wenografia nerkowa
- 5) schyłkowa niewydolność nerek i transplantacja nerki – objawy kliniczne: pogorszenie GFR; objawy morfologiczne: zakrzepica. Badania diagnostyczne: ultrasonografia, angiografia metodą rezonansu magnetycznego

- 6) zespół antyfosfolipidowy i nefropatia toczniowa – objawy kliniczne: białkomocz, krwinkomocz, zmniejszenie GFR; morfologiczne: ogniskowe lub rozlane zmiany o charakterze mikroangiopatii. Rozpoznanie: biopsja nerki.

Kłębuszkowa choroba nerek w przebiegu wtórnego, ale również i pierwotnego APS może się manifestować klinicznie nadciśnieniem tętniczym (czasem złośliwym), przewlekłym białkomoczem, w niektórych przypadkach zespołem nerczycowym, zespołem nefrytycznym oraz ostrą lub przewlekłą niewydolnością nerek [6,7,9-13,15].

W jaki sposób nefropatia związana z APS ewoluuje do niewydolności nerek?

Ostra zakrzepica na poziomie kapilar kłębuszkowych i tętniczek przedkłębuszkowych często daje obraz ostrej niewydolności nerek, niedającej się klinicznie odróżnić od zespołu hemolityczno-mocznicowego, zakrzepowej plamicy małopłytkowej i innych zakrzepowych mikroangiopatii. Zakrzepica kapilar kłębuszkowych i tętniczek okołokłębuszkowych może przebiegać jako proces bardziej przewlekły, dający w następstwie powolne postępujące zniszczenie miąższu nerek. Zajęcie tętniczek łukowatych, międzypłatowych lub głównych tętnic nerkowych prowadzi do zespołu niedokrwienia miąższu nerek klinicznie manifestującego się nadciśnieniem tętniczym, często ciężkim, postępującą utratą czynności nerek w wyniku przewlekłego niedokrwienia, krwotokami wewnątrznerkowymi, martwicą kory nerki bądź zawałami nerki. Nasilenie objawów jest wtórne do rozległości zmian i obszaru zamkniętych naczyń. Klinicznie więc niewydolność nerek może przebiegać w różnym tempie, od ostrego, gwałtownie postępującego procesu, po stosunkowo wolne, nieme klinicznie, stopniowe pogarszanie się czynności nerek.

Czy duże miana aPL mają związek z poważniejszym przebiegiem nefropatii w SLE i innych układowych chorobach tkanki łącznej?

Zagadnienie, czy zwiększone miana aPL bez pozanerkowych objawów zakrzepicy mają związek z rozwojem nefropatii lub cięższym jej przebiegiem, nadal jest przedmiotem badań. Z danych z piśmiennictwa oraz badań własnych wynika, że chorzy na SLE z obecnymi aPL mają cięższy przebieg choroby nerek i szybciej dochodzi u nich do progresji w kierunku niewydolności nerek [10,13,16,19-21,22].

Wstępne wyniki badań własnych prowadzonych w Klinice Reumatologii i Układowych Chorób Tkanki Łącznej, analizujących zależności pomiędzy zwiększonym mianem poszczególnych aPL (przeciwciał antykardiolipinowych, przeciwko β_2 -glikoproteinie I) a uszkodzeniem nerek ocenianym różnymi metodami, wykazały istnienie związku między obecnością aCL a stopniem zaawansowania przewlekłej choroby nerek w SLE oraz w twardzinie układowej [19-23].

Chorych z obecnymi aPL należy uważnie obserwować w kierunku rozwoju jednej z form przewlekłej choroby nerek towarzyszącej APS.

Terapia APS przebiegającego z zajęciem nerek

W celu ustalenia właściwej terapii APS z zajęciem nerek optymalne byłoby wykonanie biopsji nerki, co utrudniają towarzysząca trombocytopenia i stosowane leczenie antykoagulacyjne. Terapia jest zdeterminowana tym, czy mamy do czynienia z pAPS czy sAPS w przebiegu różnych układowych chorób tkanki łącznej. Jeżeli rodzaj zapalenia nerek w przebiegu SLE jest określony według klasyfikacji WHO toczniowego zapalenia nerek, leczenie należy dostosować do zalecanej dla danej klasy zmian kortykoterapii lub immunosupresji. Jeżeli obraz morfologiczny wskazuje na obecność w kłębuszkach zakrzepów czy hiperplazji włóknistej intymy ze zmianami proliferacyjnymi lub bez nich, chory powinien otrzymywać przez całe życie leczenie przeciwkrzepliwie jako uzupełnienie terapii immunosupresyjnej. W pAPS tylko ze zmianami zakrzepowymi w dużych naczyniach nerkowych zaleca się przewlekłe kontynuowanie leczenia przeciwkrzepliwego. Osobnego rozważenia wymaga problem kliniczny: czy i kiedy kwalifikować do przeszczepienia nerki chorych na APS i przewlekłą chorobę nerek oraz jak ich leczyć po zabiegu? W ostatnich latach w piśmiennictwie ukazały się nieliczne opracowania próbujące zmierzyć się z tym trudnym problemem klinicznym [5,6,10-12,16,17]. Niewątpliwie każdy przypadek musi być traktowany indywidualnie. Istnieją przekonujące dane z piśmiennictwa, że przeszczepienie nerki u chorego na APS wiąże się z wyraźnie zwiększonym ryzykiem zakrzepicy naczyń nerkowych, z niewydolnością graftu oraz z ryzykiem rozwoju uogólnionej zakrzepicy. Vaidya [17] opisuje losy 9 chorych na APS, u których wykonano przeszczepienie nerek. Dwóch z nich miało zakrzepicę w obrębie nerki przeszczepionej w ciągu 24 godzin od zabiegu, mimo stosowanego leczenia przeciwkrzepliwego pochodnymi kumaryny. Z dwóch chorych leczonych heparyną drobnocząsteczkową jeden utrzymał przeszczep do 6 lat, natomiast u drugiego doszło do wczesnej zakrzepicy i utraty przeszczepu. Pozostali leczeni pochodnymi kumaryny nie mieli powikłań zakrzepowych bezpośrednio po przeszczepie, natomiast po odstawieniu kumaryny z powodu powikłań krwotocznych u wszystkich trzech doszło do utraty funkcji przeszczepu w przeciągu kilku miesięcy. Dwaj pozostali, którzy kontynuowali przyjmowanie pochodnych kumaryny, zachowali funkcję nerki przeszczepionej przez 3 i 5 lat po przeszczepie. Autor konkluduje, że skuteczna antykoagulacja po przeszczepieniu nerki może ocalić funkcję nerki przeszczepionej u chorych na APS, ale są oni narażeni na 2 zasadnicze zagrożenia: wczesną utratę przeszczepu oraz ryzyko masywnych krwawień.

PIŚMIENNICTWO

1. 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: 309-311.
2. 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: 295-306.
3. Hughes GR, Harris NN, Gharavi AE. The anticardiolipin syndrome. *J Rheumatol.* 1986; 13: 486-489.
4. Amigo MC. Kidney disease in antiphospholipid syndrome. *Rheum Dis Clin North Am.* 2006; 32: 509-522.
5. Uthman I, Khamashta M. Antiphospholipid syndrome and the kidneys. *Semin Arthritis Rheum.* 2006; 35: 360-367.
6. Fakhouri F, Noël LH, Zuber J, et al. The expanding spectrum of renal diseases associated with antiphospholipid syndrome. *Am J Kidney Dis.* 2003; 41: 1205-1211.
7. Nzerue CM, Hewan-Lowe K, Pierangeli S, et al. „Black swan in the kidney”: renal involvement in the antiphospholipid antibody syndrome. *Kidney Int.* 2002; 62: 733-744.
8. Cervera R, Piette JC, Font J, et al. Antiphospholipid syndrome: clinical and immunological manifestations and patterns of disease expression in a cohort of 1000 patients. *Arthritis Rheum.* 2002; 46: 1019-1027.
9. Moss KE, Isenberg A. Comparison of renal disease severity and outcome in patients with primary antiphospholipid syndrome, antiphospholipid syndrome secondary to systemic lupus erythematosus (SLE) and SLE alone. *Rheumatology.* 2001; 40: 863-867.
10. Vlachoyiannopoulos PG, Kanellopoulos P, Tektonidou M, et al. Renal involvement in antiphospholipid syndrome. *Nephrol Dial Transplant.* 2001; 16 (Suppl 6): S60-S62.
11. Levine JS, Rauch J. Renal involvement in the anti-phospholipid syndrome. In: Adu D, Emery P, Madaio M, eds. *Rheumatology and the kidney.* Oxford, University Press, 2001: 132.
12. Cruz DP. Renal manifestations of the antiphospholipid syndrome. *Lupus.* 2005; 14: 45-48.
13. Daugas E, Nochy D, Huong DLT, et al. Antiphospholipid syndrome nephropathy in systemic lupus erythematosus. *J Am Nephrol.* 2002; 13: 42-52.
14. Asherson RA, Cervera R, Piette JC, et al. Catastrophic antiphospholipid syndrome. Clinical and laboratory features of 50 patients. *Medicine (Baltimore).* 1998; 77: 195-207.
15. Bhowmik D, Dadhwal V, Dinda AK, et al. Steroid responsive focal segmental glomerulosclerosis in primary antiphospholipid syndrome with successful pregnancy outcome. *Nephrol Dial Transplant.* 2005; 20: 1726-1728.
16. Moroni G, Ventura D, Riva P, et al. Antiphospholipid antibodies are associated with an increased risk for chronic renal insufficiency in patients with lupus nephritis. *Am J Kidney Dis.* 2004; 43: 28-36.
17. Vaidya S. Management of end stage renal disease patients with antiphospholipid antibody syndrome. *Transplant Proc.* 2005; 37: 650-651.
18. Karim MY, Alba P, Tungekar MF, et al. Hypertension as the presenting feature of the antiphospholipid syndrome. *Lupus.* 2002; 11: 253-256.
19. Dryglewska M, Suszek D, Przygoda-Dreher A, Majdan M. Anti- β 2glycoprotein I antibodies as marker of activity of SLE. *Annales UMCS, Sec. DDD.* 2004; 17: 147-151.
20. Suszek D, Dryglewska M, Chudzik D, Majdan M. Lupus nephritis and antiphospholipid antibodies. *Annales UMCS, Sec. D.* 2005; 60: 263-268.
21. Suszek D, Majdan M, Chudzik D, Dryglewska M. Zależności między nasileniem niedokrwistości a obecnością wybranych przeciwciał antyfosfolipidowych u chorych na tocznię rumieniową. *Pol Arch Med Wewn.* 2006; 115: 426-432.
22. Majdan D, Suszek M, Dryglewska M. Relations between kidney damage in systemic lupus erythematosus and antiphospholipid antibodies. *Ann Rheum Dis.* 2006; 65: 203-204 [Abstract].
23. Majdan M, Wielosz E, Dryglewska M. Antiphospholipid antibodies in patients with systemic sclerosis. 43 Kongres ERA-EDTA, United Kingdom, Glasgow 2006. *Nephrol Dial Transplant.* 2006; 21 (Suppl 4): iv71 [Abstract].