

Oporny na leczenie zespół antyfosfolipidowy w przebiegu toczenia rumieniowego układowego

Opis przypadku

Therapy resistance antiphospholipid syndrome in the course of systemic lupus erythematosus: case report

Danuta Bobrowska-Snarska, Lidia Ostanek, Beata Trzcińska-Butkiewicz, Marek Brzosko

Klinika Reumatologii, Pomorska Akademia Medyczna, Szczecin

Streszczenie: Zespół antyfosfolipidowy (*antiphospholipid syndrome* – APS) stanowi wiodącą przyczynę choroby zakrzepowo-zatorowej w chorobach układowych tkanki łącznej. Istnieje ścisły związek między występowaniem przeciwciał antyfosfolipidowych a zwiększonym ryzykiem wystąpienia zakrzepicy. Epizody naczyniowe związane z APS mogą mieć różny zakres, od zakrzepicy żył powierzchownych kończyn po rozwijającą się w krótkim czasie zagrażającą życiu wielonarządową zakrzepicę. Przedstawiamy przypadek 21-letniej kobiety, u której zawał serca był 1. objawem toczenia rumieniowego układowego i APS. U chorej przez wiele lat stosowano konsekwentnie leczenie przeciwzakrzepowe i antyagregacyjne, które nie zapobiegło wystąpieniu nawrotu zakrzepicy żyły środkowej siatkówki. Podczas obserwacji stwierdzano nawroty objawów neurologicznych, takich jak bóle głowy, zaburzenia pamięci, koncentracji uwagi i upośledzenia funkcji poznawczych. W czasie 10-letniej obserwacji u chorej wielokrotnie stwierdzano wysokie miana przeciwciał przeciwkardiolipinowych w klasie IgG i IgM, przeciwciał przeciw β_2 glikoproteinie-I i antykoagulantu toczeniowego.

Słowa kluczowe: powikłania kardiologiczne, powikłania neurologiczne, powikłania oczne, toczeń rumieniowaty układowy, zespół antyfosfolipidowy

Abstract: Antiphospholipid syndrome (APS) is one of the most common reasons of thromboembolic complications in the course of connective tissue diseases. There is a strong relationship between presence of antiphospholipid antibodies and the risk of thrombosis. APS related thromboembolic complications range from superficial vein thrombosis up to rapidly developing, life threatening, multi-organ embolism. We present a case of a 21-year old female who presented with myocardial infarction as the first symptom of systemic lupus erythematosus and APS. Afterwards she was consequently treated with antithrombotic and anti-aggregation agents but it did not prevent her from reoccurrence of middle retinal vein. During the 10-year follow up she presented with reoccurring neurological symptoms i.e.: headache, memory deficits, concentration loss and impairment of the cognitive functions. She was found many times to be positive for IgG and IgM anticardiolipin antibodies, anti- β_2 glycoprotein-I antibodies and lupus anticoagulant.

Key words: antiphospholipid syndrome, cardiovascular complications, neurological complications, ophthalmological features, systemic lupus erythematosus

WPROWADZENIE

Zespół antyfosfolipidowy (*antiphospholipid syndrome* – APS) stanowi wiodącą przyczynę choroby zakrzepowo-zatorowej w chorobach układowych tkanki łącznej. Istnieje ścisły związek między występowaniem przeciwciał antyfosfolipidowych (*antiphospholipid antibodies* – aPL) a zwiększonym ryzykiem wystąpienia zakrzepicy [1].

Zaburzenia homeostazy obserwowane u chorych z obecnością aPL wynikają z ich powinowactwa do białek układu

krzepnięcia, aktywacji płytek krwi i bezpośredniego działania na komórki śródbłonna [2,3]. Przeciwciała aPL występują u około 30–50% chorych na toczeń rumieniowaty układowy (*systemic lupus erythematosus* – SLE) [4]. Mogą towarzyszyć

Adres do korespondencji:

lek. Danuta Bobrowska-Snarska, Klinika Reumatologii, Pomorska Akademia Medyczna, ul. Unii Lubelskiej 1, 71-252 Szczecin, tel.: 091-425-33-41, fax: 091-425-33-44, e-mail: danutabs@sci.pam.szczecin.pl
Pol Arch Med Wewn. 2007; 117 (Suppl): 65-69
Copyright by Medycyna Praktyczna, Kraków 2007

innym chorobom autoimmunologicznym, a także nowotworom złośliwym i chorobom zakaźnym, mogą również występować w reakcji na niektóre leki [5]. Stwierdza się je u około 1–5% zdrowych młodych osób, a częstość ich występowania wzrasta z wiekiem [6].

Powikłania kliniczne zmian naczyniowych związane z APS mogą mieć różny zakres: od zakrzepicy żył powierzchownych kończyn po rozwijającą się w krótkim czasie zagrażającą życiu wielonarządową zakrzepicę [1,6,7].

Zakrzepy tętnicze najczęściej pojawiają się w naczyniach mózgowych [5], mogą zajmować tętnice obwodowe, wieńcowe, zaopatrujące siatkówkę, krezkowe, nadnerczowe i powierzchowne [8].

Intensywne leczenie przeciwzakrzepowe należy rozpocząć natychmiast po rozpoznaniu zakrzepicy. Ciągłe toczą się dyskusje dotyczące standardów długości trwania oraz intensywności leczenia przeciwkrzepliwego. W związku z dużym ryzykiem nawrotów powszechnie zaleca się konieczność długotrwałego leczenia przeciwzakrzepowego u chorych z APS po przebytym kolejnym (co najmniej drugim) epizodzie zakrzepicy [9].

Zawał serca występuje u około 16% chorych na SLE [10], jednak jako 1. objaw SLE opisywany jest rzadko.

OPIS PRZYPADKU

21-letnia niepaląca studentka przyjęta została do Kliniki Reumatologii Pomorskiej Akademii Medycznej w Szczecinie w stanie ogólnym ciężkim, z objawami zapalenia naczyń skórnych, skazą małopłytkową, niedokrwistością, osłabieniem siły kończyn dolnych oraz trwającym od 3 dni bólem w okolicy zmostkowej, któremu towarzyszyło upośledzenie tolerancji wysiłku i wymioty. W tym czasie 2-krotnie wystąpiła krótkotrwała utrata przytomności.

Od kilku miesięcy u chorej na podudziach występowały trudno gojące się owrzodzenia oraz zwienne obrzęki stawów rąk i stóp. W tym okresie zaobserwowała u siebie także trudności w nauce, zaburzenia koncentracji, często występowały migrenopodobne bóle głowy. Rok wcześniej stwierdzono u chorej dodatni odczyn VDRL, który nie powtórzył się w kolejnych badaniach.

Na podstawie objawów klinicznych, badania elektrokardiograficznego (EKG) oraz wskaźników biochemicznych rozpoznano świeży zawał serca ściany dolno-bocznej.

W badaniach dodatkowych stwierdzono: małe wartości hemoglobiny (8,4 g%) i płytek krwi (77 G/l), duże wartości OB i stężenia białka C-reaktywnego (*C-reactive protein* – CRP). Czas częściowej tromboplastyny po aktywacji był wydłużony do 132 sekund. Dwustopniową metodą Tripleta potwierdzono obecność antykoagulantu toczniowego (*lupus anticoagulant* – LA). Odczyn VDRL był ujemny. Stężenia frakcji dopełniacza: C₃ (<33 mg/dl) i C₄ (<10 mg/dl) były zmniejszone; stężenie bilirubiny całkowitej wynosiło 2,45 mg/100 ml, z czego związana stanowiła 1,46 mg/100 ml. Wartości gammaglutamylotranspeptydazy (GGTP), aminotransferazy alaninowej

i asparaginianowej 3-krotnie przekraczały normę. Wykonane badanie parametrów gospodarki lipidowej, węglowodanowej oraz stężenia homocysteiny nie wykazały odchyłań od stanu prawidłowego.

Przeciwciała przeciwjadrowe występowały w mianie 1:2560 o typie świecenia plamkowym, obecne były przeciwciała przeciwko cytoplazmie neurofilów w mianie 1:160 o typie okołojądrowym. Przeciwciała przeciwkardiolipinowe (*anti-cardiolipin antibodies* – aCL) w klasie immunoglobuliny G (IgG) i immunoglobuliny M (IgM) występowały w dużym mianie.

W badaniu echokardiograficznym wykonanym w dniu przyjęcia stwierdzono upośledzenie kurczliwości mięśnia sercowego, niewielką hipokinezę ściany dolnej z frakcją wyrzutową około 50%, plyn w worku osierdziowym (separacja osierdza wynosiła 1,4 cm) oraz nieco bardziej echogeniczne blaszki osierdza w okolicy ściany dolnej. W scyntygrafii perfuzyjnej mięśnia sercowego wykonanej w 4. tygodniu hospitalizacji obserwowano trwałe ubytek znacznika w obrębie ściany dolnej.

U chorej na podstawie badania neurologicznego, w którym stwierdzono osłabienie siły mięśniowej w kończynach dolnych, patologiczne osłabienie czucia powierzchownego na obu kończynach dolnych, nasilające się w kierunku odśrodkowym, dodatni objaw Rossolimo i Jacobsona w kończynach górnych oraz dwojenie przy patrzeniu na boki w skrajnych ustawieniach gałek ocznych, wysunięto podejrzenie uszkodzenia ośrodkowego i obwodowego układu nerwowego. Tomografia komputerowa mózgowia nie wykazała zmian. Badanie elektroencefalograficzne wykazało niewielkie zmiany w odprowadzeniach z tylnych części mózgu z lateralizacją na niekorzyść półkuli prawej, badanie elektromiograficzne nie wykazało zmian. W badaniu wzrokowych potencjałów wywołanych występowało wydłużenie potencjału wywołanego P100, wskazujące na uszkodzenie dróg wzrokowych.

W leczeniu zastosowano metyloprednizolon dożylnie w dawce 500 mg przez 3 kolejne dni, drobnocząsteczkowe pochodne heparyny, które następnie zastąpiono syntetyczną pochodną hydroksykumaryny, kwas acetylosalicylowy, azatioprynę i β-bloker.

Kontrolne badania EKG wykazywały cechy ewolucji zawału serca ściany dolno-bocznej, w UKG obserwowano normalizację kurczliwości ściany dolnej z poprawą frakcji wyrzutowej do około 70%, utrzymywał się ślad płynu przed prawą komorą. Rehabilitacja pozawałowa przebiegała bez powikłań. Uzyskano normalizację parametrów hematologicznych, parametrów ostrej fazy (OB, CRP) oraz enzymów wątroby.

Pacjentka pozostawała pod stałą kontrolą Poradni Reumatologicznej. Systematycznie stosowano leczenie przeciwzakrzepowe acenokumarem pod kontrolą wskaźnika protrombinowego, kwas acetylosalicylowy, aztioprynę, metyloprednizolon, profilaktykę osteoporozy i powikłań ze strony przewodu pokarmowego. Po 9 latach leczenia u chorej wystąpiło nadciśnienie tętnicze wymagające stosowania leków hipotensyjnych. Podczas kontroli ambulatoryjnej wielokrotnie stwierdzano występowanie objawów wynikających z zajęcia ośrodkowego i obwodowego układu nerwowego. Dominował nawracający ból głowy z epizodami dwojenia przy patrzeniu na boki, upo-

śledzenie pamięci, koncentracji i funkcji poznawczych, zaburzenia czucia w obrębie kończyn dolnych, okresowo drżenie rąk. W badaniu rezonansu magnetycznego (*magnetic resonance* – MR) mózgowia z kontrastem i scyntygrafii perfuzyjnej mózgu, które w czasie 10-letniej obserwacji chorej wykonywano kilkakrotnie, nie wykazano nigdy zmian. Wielokrotnie wykonywano badania serologiczne: przeciwciała aCL w klasie IgG i IgM występowały w wysokich mianach, obecne były przeciwciała przeciwko β_2 glikoproteinie-I (anty- β_2 GPI) i LA. Nie stwierdzano obecności przeciwciał przeciw rybosomalnemu białku P. Okresowo występowała łagodna małopłytkowość.

W tym czasie modyfikowano kilkakrotnie leczenie immunosupresyjne azatiopryną i cyklofosfamidem, nie zmieniając leczenia przeciwzakrzepowego i antyagregacyjnego. Z powodu krwotocznych miesiączek chora okresowo anemizowała się i wymagała substytucji preparatami żelaza. Leczenie powikłane było krwawieniem z pękniętej torbieli jajnika z wtórnym zapaleniem otrzewnej.

Po 9 latach systematycznego leczenia przeciwzakrzepowego, antyagregacyjnego i immunosupresyjnego u chorej doszło do zakrzepicy żyły środkowej siatkówki oka lewego z wtórną ślepotą.

Od roku występują u chorej biochemiczne cechy uszkodzenia wątroby pod postacią zwiększenia stężenia GGTP i aminotransferaz. Wykluczono wirusowe, toksyczne, polekowe i autoimmunologiczne zapalenie wątroby. Wykonano punkcję diagnostyczną wątroby, uzyskano prawidłowy obraz histopatologiczny biopsatu wątroby.

Pacjentka pozostaje pod stałą kontrolą Poradni Reumatologicznej i Hepatologicznej. Otrzymuje acenocumarol, kwas acetylosalicylowy, małe dawki glikokortykosteroidów.

OMÓWIENIE

Zajęcie układu sercowo-naczyniowego w przebiegu SLE jest coraz częściej podnoszonym problemem i trzecią co do częstości przyczyną zgonów. Badania autopsyjne wykazały, że wczesne zmiany miażdżycowe w naczyniach wieńcowych występują u co najmniej 33% chorych [11].

Badania Manzi i wsp. [12] wykazały, że u kobiet chorych na SLE w okresie przedmenopauzalnym (35–45 lat) ryzyko zawału serca jest o 50% większe niż u kobiet w ogólnej populacji [12].

Podnosi się ryzyko wczesnych powikłań miażdżycy w grupie chorych na SLE. Czynniki ryzyka wczesnej miażdżycy w tej grupie różnią się istotnie od czynników ryzyka w populacji ogólnej [13–16]. Niewątpliwie istotne są zaburzenia gospodarki lipidowej i węglowodanowej oraz nadciśnienie tętnicze, ale decydujące znaczenie u chorych na SLE ma obecność aPL, czas trwania i aktywność choroby oraz leczenie glikokortykosteroidami.

Przedstawiana przez nas pacjentka do chwili wystąpienia zawału serca była osobą zdrową, nie paliła papierosów, nie miała zaburzeń gospodarki lipidowej ani węglowodanowej. Zawał serca należy więc wiązać z patogenetycznym działaniem

występujących u chorej przeciwciał aPL. Trudno gojące się owrzodzenia podudzi, które występowały u chorej kilka miesięcy przed wystąpieniem zawału serca, były prawdopodobnie pierwszymi objawami APS.

Znaczenie przeciwciał aPL w rozwoju okluzyjnych zmian w naczyniach wieńcowych jest dowiedzione na podstawie badań histopatologicznych [17,18], scyntygraficznych [19,20] i licznych obserwacjach klinicznych.

Zawał serca jako objaw APS i SLE opisywano u 8-letniej dziewczynki [21]. Charakterystyczne jest, że zmiany w naczyniach wieńcowych u młodych osób chorych na SLE mogą przebiegać bezobjawowo lub skąpoobjawowo [22,23].

Przyczyną zawałów serca u pacjentów z APS może być niezapalna waskulopatia pod postacią zakrzepicy i aktywacji komórek endotelialnych [24], trombofilia ze współistnieniem mutacji czynnika V Leiden [25], materiał zatorowy pochodzący ze zmian zastawkowych [26]. Dlatego też epizody ostrej niewydolności wieńcowej i zawału serca występują często jako pierwszy objaw APS u młodych ludzi [24,25], podobnie jak u przedstawianej chorej. Ryzyko powikłań jest szczególnie duże, gdy istnieją liczne immunologiczne czynniki ryzyka: przeciwciała aCL, anty- β_2 GPI i LA, tak jak w przypadku prezentowanej chorej [27,28].

W 2003 roku opracowano zalecenia odnośnie do leczenia powikłań kardiologicznych w przebiegu APS [29]. U chorych z okluzyjną chorobą naczyń wieńcowych pod postacią dławicy piersiowej i zawału serca zalecono eliminację wszystkich czynników ryzyka (nadciśnienia tętniczego, hipercholesterolemii, palenia papierosów) z możliwością stosowania kwasu foliowego, witamin z grupy B oraz statyn w przypadku występowania zaburzeń gospodarki lipidowej. Rekomendowane jest leczenie przeciwzakrzepowe z możliwością skojarzenia z leczeniem antyagregacyjnym [29].

U przedstawianej chorej nie stwierdzono zaburzeń gospodarki lipidowej ani węglowodanowej, które byłyby wskazaniem do stosowania statyn. Zastosowano leczenie przeciwzakrzepowe i antyagregacyjne, a ze względu na kliniczne i immunologiczne objawy SLE – leczenie immunosupresyjne skojarzone w leczeniu podtrzymującym z niską dawką glikokortykosteroidów.

Odrębnym problemem u chorej były objawy neurologiczne, które występowały pod postacią bólu głowy, dwojenia przy patrzeniu na boki, zaburzeń pamięci i upośledzenia zdolności uczenia się. Przemijający charakter miały zaburzenia czucia i osłabienie siły kończyn dolnych. Pomimo pełnej diagnostyki obrazowej nie udało się znaleźć ani w badaniu MR, ani badaniach izotopowych mózgowia zmian, które byłyby odbiciem zgłaszanych przez chorą objawów. Niewspółmierność pomiędzy objawami klinicznymi a brakiem zmian w badaniach obrazowych podkreślana jest przez wielu autorów [30–33].

Istnieje ścisły związek pomiędzy występowaniem przeciwciał aPL, aCL, anty- β_2 GPI a występowaniem zmian w ośrodkowym układzie nerwowym [34–37]. Upośledzenie funkcji poznawczych należy do często występujących objawów u chorych na SLE z obecnością aPL [38,39]. Rozważany jest udział przewlekłej korytkoterapii jako czynnika potencjalnie nasilają-

cego ten objaw [38]. W przypadku prezentowanej chorej zaburzenia pamięci i zdolności uczenia się wystąpiły również jako pierwszy objaw APS, jeszcze przed wystąpieniem zawału serca i wdrożonym leczeniem. W wywiadzie uzyskano od chorej informację, że w późniejszym okresie obserwacji zwiększenie dawki glikokortykosteroidów wiązało się z poprawą funkcji pamięci i koncentracji. Ból głowy zgłaszany przez chorą należy do najczęstszych manifestacji neurologicznych u chorych na SLE lub APS. Ryzyko powikłań neurologicznych rośnie u pacjentów z obecnością więcej niż jednego przeciwciała z grupy aPL [40-42]. Takie ryzyko występuje u prezentowanej chorej, u której wielokrotnie stwierdzano obecność przeciwciała aCL, anty- β_2 GPI oraz LA.

U chorej mimo stosowanego leczenia przeciwzakrzepowego i antyagregacyjnego doszło do zakrzepicy żyły środkowej siatkówki. Doprowadziła ona do licznych wylewów przedsiatkówkowych wzdłuż naczyń żylnych z wtórną neowaskularyzacją, do ciężkiej, wtórnej jaskry i wylewu do siatkówki, a w efekcie – do trwałej ślepoty.

Zmiany w narządzie wzroku u chorych na SLE nie należą do częstych objawów, mogą być nieme klinicznie lub skąpoobjawowe, a jednocześnie mogą być przyczyną powikłań prowadzących do ślepoty. Do manifestacji najczęściej spotykanych w przebiegu SLE należy suche zapalenie spojówek i rogówki, ale drugim pod względem częstości miejscem występowania zmian w narządzie wzroku jest siatkówka, w której można obserwować zwężenie naczyń, ogniska miękkie (ogniska kumulacji produktów degeneracji nabłonka barwnikowego siatkówki), wybroczyny, obrzęk i objawy zapalenia naczyń. Zmiany w narządzie wzroku, a zwłaszcza retinopatia, wskazują na zaostření choroby podstawowej, mogą być pierwszym objawem choroby, a faza remisji klinicznej nie wyklucza istnienia zmian okulistycznych. U chorych na APS retinopatia rozwija się w wyniku zamknięcia światła drobnych naczyń siatkówki, może mieć charakter łagodny. Znacznie groźniejsza jest retinopatia waso-okluzyjna, która może prowadzić do zamknięcia światła tętnicy lub żyły środkowej siatkówki [43-46].

Istnieją sprzeczne doniesienia odnośnie do patogenetycznego znaczenia aPL w rozwoju ciężkiej retinopatii u chorych na SLE [46]. Większość autorów podkreśla jednak znaczenie aPL w rozwoju powikłań naczyniowych w narządzie wzroku u chorych na SLE. W przypadku prezentowanej pacjentki nie wchodzi w rachubę inne czynniki rozwoju retinopatii, takie jak cukrzyca czy nadciśnienie tętnicze. Wartości ciśnienia tętniczego krwi u chorej przy stosowanym od 2 lat leczeniu hipotensyjnym było prawidłowe. Należy w związku z tym rozważyć patogenetyczne znaczenie czynników immunologicznych oraz innych czynników trombofilii.

PIŚMIENICTWO

1. Cuadrado MJ. Treatment and monitoring of patients with antiphospholipid antibodies and thrombotic history (Hughes syndrome). *Curr Rheumatol Rep.* 2002; 4: 392-398.
2. Żaluga E, Ostane L, Nowak A, et al. Zmiany skórne w przebiegu zespołu antyfosfolipidowego na przykładzie dwóch przypadków. *Post Derm Alerg.* 2000; 17: 7.
3. Godeau B, Piette JC, Fromont P, et al. Specific antiplatelet glycoprotein autoantibodies are associated with the thrombocytopenia of primary antiphospholipid syndrome. *Br J Haematol* 1997; 98: 873-879.
4. Vaarala O, Manttari M, Manninen V, et al. Anti-cardiolipin antibodies and risk of myocardial infarction in a prospective cohort of middle-aged men. *Circulation.* 1995; 91: 23-27.
5. Zimmermann-Górska I. Zespół antyfosfolipidowy. *Terapia.* 2003; 11 (5): 4-6.
6. Cervera R, Asherson RA. Clinical and epidemiological aspects in the antiphospholipid syndrome. *Immunobiology.* 2003; 207: 5-11.
7. Asherson RA, Piette J-C. The catastrophic antiphospholipid syndrome 1996: acute multi-organ failure associated with antiphospholipid antibodies: a review of 31 patients. *Lupus.* 1996; 5: 414-417.
8. Erkan D. The relation between antiphospholipid syndrome-related pregnancy morbidity and non-gravid vascular thrombosis: a review of the literature and management strategies. *Curr Rheumatol Rep.* 2002; 4: 379-386.
9. Levine JS, Branch DW, Rauch J. The antiphospholipid syndrome. *N Engl J Med.* 2002; 346: 752-764.
10. Rangel A, Lavalle C, Chavez E, et al. Myocardial infarction in patients with systemic lupus erythematosus with normal findings from coronary arteriography and without coronary vasculitis-case reports. *Angiology.* 1999; 50: 245-253.
11. Panchal L, Divave S, Vaideeswar P, Pandit SP. Cardiovascular involvement in systemic lupus erythematosus: an autopsy study of 27 patients in India. *J Postgrad Med.* 2006; 52: 5-10.
12. Manzi S, Meilahn EN, Rairie JE, et al. Age-specific incidence rates of myocardial infarction and angina in women with systemic lupus erythematosus: comparison with the Framingham Study. *Am J Epidemiol.* 1997; 145: 408-415.
13. Rahman P, Urowitz MB, Gladman DD, et al. Contribution of traditional risk factors to coronary artery disease in patients with systemic lupus erythematosus. *J Rheumatol.* 1999; 26: 2363-2368.
14. Svenungsson E, Jensen-Ustad K, Heimbürger M, et al. Risk factors for cardiovascular disease in systemic lupus erythematosus. *Circulation.* 2001; 104: 1876-1877.
15. Doria A, Shoenfeld Y, Wu R, et al. Risk factors for subclinical atherosclerosis in a prospective cohort of patients with systemic lupus erythematosus. *Ann Rheum Dis.* 2003; 62: 1071-1077.
16. Frostegard J. SLE, atherosclerosis and cardiovascular disease. *J Intern Med.* 2005; 257: 485-495.
17. Adler Y, Finkelstein Y, Zandeman-Goddard G, et al. The presence of antiphospholipid antibodies in acute myocardial infarction. *Lupus.* 1995; 4: 309-313.
18. Tincani A, Biasini-Rebaioli C, Cattaneo R, Riboldi P. Nonorgan specific autoantibodies and heart damage. *Lupus.* 2005; 14: 656-659.
19. Lauwerys BR, Lambert M, Vanoverschelde J-L, et al. Myocardial microangiopathy associated with antiphospholipid antibodies. *Lupus.* 2001; 10: 123-125.
20. Sella EM, Sato EI, Leite WA, et al. Myocardial perfusion scintigraphy and coronary disease risk factors in systemic lupus erythematosus. *Ann Rheum Dis.* 2003; 62: 1066-1070.
21. Miller DJ, Maisch SA, Perez MD, et al. Fatal myocardial infarction in an 8-year-old girl with systemic lupus erythematosus, Raynaud's phenomenon, and secondary antiphospholipid antibody syndrome. *J Rheumatol.* 1995; 22: 768-773.
22. Czuszyńska Z, Romanowicz G. Myocardial perfusion in women with systemic lupus erythematosus and no symptoms of coronary artery disease. *Nucl Med Rev Cent East Eur.* 2004; 7: 171-174.
23. Lin CC, Ding HJ, Yen RF, et al. High prevalence of asymptotically poor muscle perfusion of lower extremities measured in type II diabetes patients with abnormal myocardial perfusion. *J Diabetes Complications.* 2003; 17: 365-368.
24. Kattwinkel N, Villanueva AG, Labib SB, et al. Myocardial infarction caused by cardiac microvasculopathy in a patient with the primary antiphospholipid syndrome. *Ann Intern Med.* 1992; 116: 974-976.
25. Dropiński J, Węgrzyn W, Szczeklik W, Krzanowski M. Myocardial infarction as an initial symptom of antiphospholipid syndrome, factor V Leiden mutation, and hyperhomocysteinemia. *Pol Arch Med Wewn.* 2004; 111: 63-67.
26. Hojnik M, George J, Ziporen L, Shoenfeld Y. Heart valve involvement (Libman-Sacks endocarditis) in the antiphospholipid syndrome. *Circulation.* 1996; 93: 1579-1587.
27. Petri M. The lupus anticoagulant is a risk factor for myocardial infarction (but not atherosclerosis): Hopkins Lupus Cohort Thromb Res. 2004; 114: 593-595.
28. Ostane L, Płońska E, Peregud-Pogorzelska M, et al. Zmiany w układzie sercowo-naczyniowym u chorych na toczeń rumieniowaty układowy w oparciu o badania echokardiograficzne. *Pol Merkuriusz Lek.* 2006; 20, 117, 305-308.
29. Lockshin M, Tenedios F, Petri M, et al. Cardiac disease in the antiphospholipid syndrome: recommendations for treatment. Committee consensus report. *Lupus.* 2003; 12: 518-523.
30. Ainiola H, Dastidar P, Loukko J, et al. Cerebral MRI abnormalities and their association with neuropsychiatric manifestations in SLE: a population-based study. *Scand J Rheumatol.* 2005; 34: 376-382.
31. Chen JJ, Shiau YC, Wang JJ, et al. Abnormal regional cerebral blood flow in primary antiphospholipid antibody syndrome patients with normal magnetic resonance imaging findings. A preliminary report *Scand J Rheumatol.* 2002; 31: 89-93.

32. Lass P, Krajka-Lauer J, Koseda-Dragan M, et al. Metody radioizotopowe w ocenie powikłań neurologicznych i psychiatrycznych toczenia rumieniowatego układu. *Probl Med Nukl* 1998; 12: 183-189.
33. Woźniacka A, Kuśmierek J, Andrzejewska I, et al. Zmiany w ośrodkowym układzie nerwowym u chorych na toczeń i metody ich diagnozowania. *Przegl Lek.* 2005; 62: 306-309.
34. Nojima J, Kuratsune H, Suehisa E, et al. Strong correlation between the prevalence of cerebral infarction and the presence of anti-cardiolipin/beta2-glycoprotein I and anti-phosphatidylserine/prothrombin antibodies-Co-existence of these antibodies enhances ADP-induced platelet activation in vitro. *Thromb Haemost.* 2004; 91: 967-976.
35. Caronti B, Pittoni V, Palladini G, Valesini G. Anti-beta 2-glycoprotein I antibodies bind to central nervous system. *J Neurol Sci.* 1998; 156: 211-219.
36. Honczarenko K, Ostanek L, Grzelec H, et al. Neurological deficits in patients with primary and secondary anticardiolipin syndrome. *Neurol Neurochir Pol.* 2001; 35: 395-404.
37. Bobrowska-Snarska D, Ostanek L, Płońska E, Brzosko M. Tetrapareza spastyczna i skrzeplina wewnątrzsercowa u mężczyzny jako pierwsze objawy zespołu antyfosfolipidowego. *Ann Acad Med Stetin.* 2006; 52 (Suppl): 75-79.
38. McLaurin EY, Holliday SL, Williams P, Brey RL. Predictors of cognitive dysfunction in patients with systemic lupus erythematosus. *Neurology* 2005; 64:297-303.
39. Hanly JG, Hong C, Smith S, Fisk JD. A prospective analysis of cognitive function and anticardiolipin antibodies in systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheum.* 1999; 42: 728-734.
40. Abbott NJ, Mendonca LL, Dolman DE. The blood-brain barrier in systemic lupus erythematosus. *Lupus.* 2003; 12, 908-915.
41. Sastre-Garriga J, Montalban X. APS and the brain. *Lupus.* 2003; 12: 877-882.
42. Hanly JG. Neuropsychiatric lupus. *Rheum. Dis Clin North Am.* 2005; 31: 273-298.
43. Brydak-Godowska J. Zmiany oczne w toczeniu trzewnym. *Terapia.* 2002; 10: 34-35.
44. Gerkowicz M, Latańska M, Kosior-Jarecka E, et al. Antiphospholipid syndrome and changes in the eye. *Klin Oczna.* 2005; 107: 143-146.
45. Ushiyama O, Ushiyama K, Koarada S, et al. Retinal disease in patients with systemic lupus erythematosus. *Ann Rheum Dis.* 2000; 59: 705-708.
46. Au A, O'Day J. Review of severe vaso-occlusive retinopathy in systemic lupus erythematosus and the antiphospholipid syndrome: associations, visual outcomes, complications and treatment. *Clin Experiment Ophthalmol.* 2004; 32: 87-100.