

Nerkowe aspekty zespołu antyfosfolipidowego

Zespół antyfosfolipidowy (APS) jest co raz częściej rozpoznawaną chorobą autoimmunologiczną charakteryzującą się zakrzepicą tętniczą i żylną oraz niepowodzeniami położniczymi. Przyczyną choroby są przeciwciała skierowane przeciwko białkom związanym z ujemnie naładowanymi fosfolipidami błony komórkowej. Nerki należą do najczęściej zajmowanych narządów w przebiegu choroby. W pracy poruszono kliniczne i morfologiczne konsekwencje nefropatii w przebiegu APS, jak również obecności przeciwciał antyfosfolipidowych w trakcie leczenia nerkozastępczego.

(NEFROL. DIAL. POL. 2008, 12, 104-107)

Renal aspects of antiphospholipid syndrome

Currently antiphospholipid syndrome (APS) is often recognize autoimmune disease associated with arterial and venous thrombosis and pregnancy loss. Is caused by antibodies against proteins combined with cell membrane anionic phospholipids. Kidneys are one of the most often affected organs in course of APS. Paper deals with clinical and morphological aspects of APS nephropathy and consequences of antiphospholipid antibodies presence during renal replacement therapy.

(NEPHROL. DIAL. POL. 2008, 12, 104-107)

Występowanie zespołu objawów klinicznych spowodowanych przeciwciałami antyfosfolipidowymi opisano po raz pierwszy pod koniec lat 80 XX wieku [19]. Obecnie uważa się zespół antyfosfolipidowy (APS) jest przewlekłą chorobą układową, w której przeciwciała antyfosfolipidowe indukują powstawanie zakrzepów tętniczych i żylnych, bez cech zapalenia naczyń oraz odpowiadają również za niepowodzenia położnicze u kobiet. Szczegółowy opis kryteriów rozpoznawania zespołu antyfosfolipidowego, których najnowszą wersję ustalono podczas kongresu w Sydney w 2004 przedstawiono w tabeli I [26]. Przeciwciała antyfosfolipidowe (aPL) stanowią grupę przeciwciał skierowanych przeciwko kompleksom fosfolipidów błon komórkowych z białkami wiążącym fosfolipidy. Do chwili obecnej wykryto i zastosowano kilkanaście rodzajów przeciwciał antyfosfolipidowych nazwanych najczęściej od rodzaju antygeny, dzięki, któremu są wykrywane. Wyróżniamy więc przeciwciała antykardiolipinowe, antyfosfatydyloserynowe, przeciwko protrombinie, przeciwko β_2 glikoproteinie-I i antykoagulant toczniowy, zawdzięczający swoją nazwę paradoksalnie odmiennym właściwością w warunkach in vitro (wydłuża czas krzepnięcia). Zespół antyfosfolipidowy dzieli się na pierwotny, w którym poza typowymi objawami choroby nie stwierdza się cech innej choroby towarzyszącej oraz współistnienie zespołu antyfosfolipidowego (wtórny) z innymi chorobami układowymi. Wyróżnia się również zespół antyfosfolipidowy o przebiegu katastroficznym, którego kryteria rozpoznania to (i) zajęcie minimum 3 narządów, układów i/lub tkanek, (ii) rozwój wszystkich objawów jed-

nocześnie lub kolejno maksymalnie w ciągu tygodnia, (iii) Potwierdzenie histopatologiczne lub obrazowe zamknięcia naczyń w przynajmniej jednym narządzie lub tkance, (iiii) Potwierdzenie laboratoryjne obecności aPL w surowicy (2-krotnie w odstępie >12 tygodni. Do chwili obecnej nie poznano w pełni mechanizmów dzięki którym, przeciwciała antyfosfolipidowe indukują powstawanie zakrzepów naczyniowych. Bez wątplenia kluczową rolę odgrywa oddziaływanie na układ krzepnięcia poprzez hamowanie aktywacji białka C niezbędnego do usuwania aktywnych czynników krzepnięcia (w szczególności Va), aPL aktywują również płytki krwi oraz komórki śródbłonna, zwiększając między innymi ekspresję molekuł adhezyjnych ICAM-1 i VCAM-1 oraz selektyny E. Wskazuje się również na promowanie procesów miażdżycowych przez przeciwciała antyfosfolipidowe co (poza powyżej opisanymi przyczynami) może być związane z wiązaniem się aPL do oksydowanych-LDL -uznanego czynnika aterogennego [20, 23,29]. Jak wynika z definicji stwierdzenie występowania przeciwciał antyfosfolipidowych nie jest równoważne z rozpoznaniem zespołu antyfosfolipidowego. Przeciwciała antyfosfolipidowe wykrywane są średnio u 1-5% młodych zdrowych ludzi a ich częstość wykrywania wzrasta wraz z wiekiem [23]. Należy jednak zauważyć, że ich wykrycie stanowi istotny czynnik ryzyka rozwoju zespołu antyfosfolipidowego w szczególności przy współistnieniu tocznia układowego, wtedy towarzyszący APS rozwija się u 30-50% chorych [23,29]. Częściej aPL wykrywa się również w chorobach wirusowych (wirus ospy, HIV, HCV, CMV, EBV) jak i bo-

Andrzej WIĘCEK

Miłosz ZARZECKI

Klinika Nefrologii, Endokrynologii i Chorób Przemiany Materii, Śląski Uniwersytet Medyczny w Katowicach Kierownik Katedry i Kliniki: Prof. dr hab. Andrzej Więcek

Słowa kluczowe:

- zespół antyfosfolipidowy
- nerki
- dializoterapia
- przeszczep nerki

Key words:

- antiphospholipid syndrome
- kidney
- hemodialysis
- kidney transplantation

Adres do korespondencji:

Prof. dr hab. Andrzej Więcek
Katedra i Klinika Nefrologii, Endokrynologii i Chorób Przemiany Materii
Śląskiego Uniwersytetu Medycznego w Katowicach
40-027 Katowice, ul. Francuska 20-24
Tel. 032 2552695; Fax: 032 2553726
e-mail: awiecek@spskm.katowice.pl

reliozie. Występowanie tych przeciwciał jednak nie wpływa istotnie na zwiększoną częstość zakrzepów w tych jednostkach chorobowych [18,29]. Zespół antyfosfolipidowy jest bez wątpienia jednostką interdyscyplinarną, a mnogość potencjalnych objawów związana jest zajęciem naczyń we wszystkich narządach i układach [39] Wśród najczęstszych objawów klinicznych zespołu antyfosfolipidowego związanych z incydentami zakrzepowymi i wtórnym niedokrwieniem należy wymienić najczęściej występującą (blisko u 1/3 chorych) zakrzepicę żył głębokich, małopłytkowość, *livedo reticularis*, udar mózgu, zatorowość płucną i poronienia [23].

Nefropatia w przebiegu zespołu antyfosfolipidowego (APSN)

Jak wykazano w badaniach ostatnich lat, nerki należą do najczęściej zajmowanych narządów zarówno w pierwotnym jak i wtórnym zespole antyfosfolipidowym. W zespole antyfosfolipidowym o przebiegu katastrofalnym nerki są pierwszym miejscem pod względem częstości zajmowania (78% wszystkich przypadków) [1]. W pierwotnym zespole antyfosfolipidowym nefropatia pojawia się w 25-30% chorych [23,28]. Częściej APSN pojawia się w zespole towarzyszącym innym chorobom układowym wśród, których toceń układowy ma największe znaczenie. Analiza 29 publikacji obejmująca ponad 1000 chorych z SLE wykazała obecność antykoagulantu toczniowego u 34% i przeciwciał antykardiolipinowych u 44% chorych [24]. Również rejestry europejskie obejmujące ponad 500 chorych z SLE wykazywały podobną częstość występowania przeciwciał antykardiolipinowych [5]. *Tektonidou* i wsp. stwierdzili cechy APNS u blisko 40% chorych na SLE, u których wykrywano przeciwciała antyfosfolipidowe i jedynie u 4% bez obecnych przeciwciał. Co ważne pod względem typowych objawów klinicznych związanych z toczniem układowym. Wśród chorych z APSN częściej stwierdzano również nadciśnienie tętnicze oraz *livedo reticularis*. Dalsza analiza tej grupy obejmująca jedynie chorych z przeciwciałami antyfosfolipidowym bez względu na występowanie lub nie APSN wykazała, że w grupie z APSN znamienne częściej stwierdzano antykoagulant toczniowy a przeciwciała antykardiolipinowe w bardzo podobnych proporcjach. W grupie z APSN wykazano również częstsze udary mózgu, zatętnienia i podwyższony poziom kreatyniny w surowicy (w momencie biopsji). W trakcie kilkuletniej obserwacji (średnio 7 lat) nie wykazano jednakże większej częstości progresji do schyłkowej niewydolności nerek u tych chorych. Mogło to być związane z stosunkowo małą kreatyniną w trakcie biopsji ($1,58 \pm 0,18$ mg/dl) oraz leczeniem antykoagulacyjnym po postawionym rozpoznaniu lecz autorzy nie podają danych na temat stosowanego leczenia [37]. Inni badacze wykazywali związek pomiędzy APSN a progresją do niewydolności nerek u chorych z SLE [27,28].

Zmiany morfologiczne w nefropatii związanej z zespołem antyfosfolipidowym

Podstawową triadą objawów obserwowanych podczas badania histopatologiczne-

Tabela I

Kryteria rozpoznania zespołu antyfosfolipidowego (wg [26]).

Diagnostics criteria of antiphospholipid syndrome (based on [26]).

Kryteria kliniczne zespołu antyfosfolipidowego *
<ul style="list-style-type: none"> Jeden lub więcej epizodów w obrębie naczyń żylnych (nie obejmuje zakrzepicy żył powierzchniowych), tętnicznych lub zakrzepica drobnych naczyń potwierdzony obiektywnie, bez cech zapalenia w ścianie naczyń
<p>Powikłania położnicze</p> <ul style="list-style-type: none"> ≥ 1 niewyjaśnione poronienie prawidłowego morfologicznie płodu w ≥ 10 tygodniu ciąży lub ≥ 1 przedwczesny poród do 34 tygodnia ciąży z powodu: <ol style="list-style-type: none"> rzucawki lub ciężkiego stanu przedrzucawkowego, uznanych cech niewydolności łożyska ≥ 3 niewyjaśnione samoistne poronienia do 10. tygodnia ciąży (po wykluczeniu nieprawidłowości anatomicznych i hormonalnych u matki oraz chromosomalnych u obojga rodziców)
Kryteria laboratoryjne zespołu antyfosfolipidowego
<p>(wynik 2 krotnie dodatni w odstępie > 12 tygodni, pomiędzy wystąpieniem objawów klinicznych a oznaczeniami < 5 lat)</p> <ul style="list-style-type: none"> Przeciwciała antykardiolipinowe klasy IgG lub IgM w umiarkowanym lub dużym mianie (> 99 percentyla lub > 40 GPL lub MPL) Przeciwciała przeciwko β_2-glikoproteinie I klasy IgG lub IgM w wysokim mianie (> 99 percentyla) Obecność antykoagulantu toczniowego (wykrywanego zgodnie z zleceniami)

*Rozpoznanie można postawić wówczas, gdy spełnione jest jedno kryterium kliniczne i laboratoryjne

go jest (a) mikroangiopatia zakrzepowa w następstwie zakrzepicy w drobnych naczyniach (b) hiperplazja włóknista (c) oraz zanik niedokrwienno kory nerki. Zmiany podobne są do tych obserwowanych w zespole hemolityczno-mocznicowym oraz nadciśnieniu złośliwym. Istotą procesu jest brak włókników zapalenia ściany naczyń. W świetle drobnych naczyń obserwuje się złogi włóknika pogrubienie i przerost błony środkowej [9,27]. Niezwykle ciekawa wydaje się również obserwacja *Fakhouriego* i wsp., którzy wykazali, obraz kłębuszków nerkowych w mikroskopie świetlnym może przypominać wszystkie typy kłębuszkowych zapleń nerek od zmian minimalnych poprzez błoniaste i ogniskowe szklawiczące aż do gwałtownie postępującego kłębuszkowego zapalenia nerek [9].

Objawy kliniczne zespołu antyfosfolipidowego z zajęciem nerek

Objawy kliniczne często zależą od rodzaju zajętych naczyń. Zakrzepy w naczyniach nerkowych mogą pojawiać się praktycznie we wszystkich rodzajach naczyń, począwszy od naczyń kłębuszka nerkowego aż do głównych tętnic i żył nerkowych. Podstawowym objawem klinicznym jest nadciśnienie tętnicze o różnym stopniu nasilenia indukowane przez niedokrwienie miąższu nerkowego związanego z zwężeniem samej tętnicy bądź tętniczek wewnątrznerkowych. Bardzo częstym objawem jest również białkomoczu o różnym stopniu nasilenia aż do nerczycowego włącznie oraz zmiany w osadzie moczu (tzw. aktywny osad moczu). W przypadku zakrzepów w dużych tętnicach lub żyłach nerkowych bądź masowych zmian w miąższu nerkowym (na przykład w zespole antyfosfolipidowym o przebiegu katastroficznym) pierwszym objawem zespołu antyfosfolipidowego może być zawał nerki ostra niewydolność nerek [23,29,30].

Przeciwciała antyfosfolipidowe w schyłkowej niewydolności nerek

U chorych z ESRD obecność przeciwciał antyfosfolipidowych stwierdza się u 10-30% leczonych powtarzanymi hemodializami [9,22], choć niektórzy badacze donoszą o ponad 50% częstości występowania przeciwciał antykardiolipinowych wśród chorych przewlekle hemodializowanych [31]. Nie wiadomo jednoznacznie dlaczego w tej grupie chorych występuje istotnie wyższy odsetek osób z przeciwciałami antyfosfolipidowymi. Wydaje się, że sam zabieg hemodializy może indukować powstawanie przeciwciał antyfosfolipidowych a świadczą o tym następujące dowody. W grupie chorych z zaawansowaną niewydolnością nerek nie leczonych jeszcze nerkozastępczo stwierdza się mniejszy odsetek przeciwciał antyfosfolipidowych niż u chorych hemodializowanych, chociaż i tak istotnie wyższy niż w populacji ludzi zdrowych [14,21]. Również u chorych dializowanych otrzewnowo rzadziej stwierdza się przeciwciała antyfosfolipidowe w porównaniu do hemodializowanych [21,33]. Wysoki odsetek tych przeciwciał (21%) stwierdza się również wśród dzieci hemodializowanych [34]. Ponadto stężenie przeciwciał antykardiolipinowych rośnie wraz z czasem dializoterapii [31]. Czy stosowane błony dializacyjne mogą przyczynić się do indukcji syntezy przeciwciał antyfosfolipidowych również pozostaje bez odpowiedzi a publikowane wyniki badań często są sprzeczne [29]. Czynnikiem predisponującym do powstawania przeciwciał antyfosfolipidowych może być również użycie sztucznego naczynia do wytworzenia przetoki tętniczo-żylny. Autorzy donoszą, że przeciwciała te wykryto u 16 na 74 chorych hemodializowanych (22%), u których do wytworzenia przetoki użyto sztucznego naczynia. W grupie z klasyczną przetoką tętniczo-żylną przeciwciała stwierdzono jedynie u jednego chorego na 17 badanych. W

grupie z użytym sztucznym naczyniem istotnie częściej dochodziło do zakrzepów przetoki [30]. Pomimo, że u chorych dializowanych otrzewnowo stwierdza się mniejszy odsetek osób z przeciwciałami antyfosfolipidowymi niż wśród chorych hemodializowanych jest on i tak znacznie wyższy niż w populacji ogólnej. Nie można wykluczyć, iż przynajmniej w części przypadków nie sama dializoterapia jest czynnikiem indukującym powstawanie tych przeciwciał lecz ich obecność związana jest z nierozpoznanym zespołem antyfosfolipidowym. Na przykład grupa francuskich badaczy stwierdziła istotnie wyższą częstość występowania przeciwciał antyfosfolipidowych wśród chorych hemodializowanych z nie ustaloną przyczyną nefropatii [4]. Ponadto jak wiadomo, zespół antyfosfolipidowy może przebiegać pod postacią opornego na leczenie nadciśnienia tętniczego i być mylnie interpretowany jako nefropatia nadciśnieniowa, w której rzadko wykonywana jest biopsja nerki. Jak pokazuje badania ostatnich lat wykonanie biopsji nerki również nie gwarantuje prawidłowego rozpoznania ponieważ jak wspomniano obraz kłębuszków nerkowych w zespole antyfosfolipidowym może w zasadzie przypominać wszystkie typy kłębuszkowych zapleń nerek [9]. Wciąż nie podano jednoznacznych dowodów na temat roli przeciwciał antyfosfolipidowych w indukcji incydentów zakrzepowych u hemodializowanych. W większości publikowanych badań autorzy negują związek pomiędzy występowaniem przeciwciał antyfosfolipidowych i zakrzepami u chorych hemodializowanych [25, 17]. Z drugiej jednak strony istnieją dowody na częstsze występowanie zakrzepów przetok tętniczo-żylnych u chorych z wysokimi mianami przeciwciał antyfosfolipidowych [6]. Szczególnie zwiększone ryzyko zakrzepicy obserwowano wśród dializowanych zakażonych wirusem zapalenia wątroby typu C [22]. W większości badań wykrywano przeciwciała antykardiolipinowe. Wydaje się jednak, że obecność antykoagulantu toczniowego lepiej koreluje z incydentami zakrzepowymi w przetokach tętniczo-żylnych. I tak Brunet i wsp. oznaczali u hemodializowanych chorych zarówno antykoagulant toczniowy jak i przeciwciała antykardiolipinowe, stwierdzając jedynie zwiększone ryzyko zakrzepicy przetok tętniczo-żylnych u chorych z antykoagulantem toczniowym [4]. Ostatnio stwierdzono również częstsze zakrzepy cewników dializacyjnych u chorych z obecnym antykoagulantem toczniowym [10]. Być może przyszłe badania z użyciem $\beta 2$ glikoproteinie-1 przyniosą nowe informacje na temat zależności pomiędzy ich występowaniem a ryzykiem zakrzepicy u chorych dializowanych.

Przeciwciała antyfosfolipidowe i zespół antyfosfolipidowy po przeszczepie nerki

Podobnie jak wśród chorych hemodializowanych, u osób po przeszczepie nerki stwierdza się wyższy odsetek przeciwciał antyfosfolipidowych niż w populacji ogólnej. W dużym badaniu obejmującym 178 chorych z przeszczepioną nerką, u których wykluczono toczeń układu jako przyczynę niewydolności nerek występowanie przeciwciał antyfosfolipidowych stwierdzono u 28%

osób. Obecność przeciwciał związana była z zwiększonym ryzykiem zakrzepicy żyłnej i tętniczej. U większości przeciwciała antyfosfolipidowe występowały już w okresie przedtransplantacyjnym (85%) [8]. Forman i wsp. analizując również dużą grupę chorych po przeszczepie nerki (337 pacjentów) stwierdzili obecność przeciwciał antyfosfolipidowych u 18% biorców. W ciągu pierwszego roku po przeszczepie, nie zauważono większej liczby utraty przeszczepionych nerek, jak również pogorszenia funkcji wydalniczej nerek w stosunku do grupy bez przeciwciał antyfosfolipidowych. Warto zauważyć, że w grupie z obecnymi przeciwciałami antyfosfolipidowymi istotnie częściej stosowano leczenie antykoagulacyjne, chociaż w przeprowadzonej analizie uwzględniono ich użycie [13]. Znaczenie może mieć również moment powstawania przeciwciał antyfosfolipidowych, ponieważ jak wykazano przeciwciała powstające *de novo* u biorców przeszczepów wykazywały związek z częstością epizodów ostrego odrzucania, zależności takiej nie stwierdzono natomiast w stosunku do przeciwciał stwierdzanych już w okresie przedtransplantacyjnym. Nie wiadomo czy sam proces odrzucania jest czynnikiem stymulującym powstawanie tych przeciwciał, czy też powstające przeciwciała stymulują ostre odrzucanie [11]. Zauważono również, że przeciwciała antyfosfolipidowe stwierdzone u chorych dializowanych otrzewnowo lepiej korelują z niewydolnością przeszczepionej nerki we wczesnym okresie po transplantacji niż te stwierdzone u hemodializowanych [38]. Transplantacja nerki u chorych z toczniem układowym i zespołem antyfosfolipidowym, niesie za sobą duże ryzyko powikłań zakrzepowych. Wśród 25 takich chorych w trakcie średnio 5 letniej obserwacji 60% z nich miało objawy zespołu antyfosfolipidowego, manifestujące się udarami niedokrwinnymi (4 chorych), zakrzepicą żył głębokich i zatorami płucnymi (6 chorych), zakrzepami tętnicy bądź żyły nerkowej (4 chorych). Dla porównania w grupie kontrolnej (toczeń układowy bez przeciwciał antyfosfolipidowych) incydenty zakrzepowe w trakcie obserwacji stwierdzono jedynie u 5 na 60 chorych [36]. Również w pierwotnym zespole antyfosfolipidowym istnieje bardzo duże ryzyko wczesnej utraty nerki przeszczepionej we wczesnym okresie. W niedawno opublikowanym doniesieniu na 6 przeszczepionych chorych 3 utraciło przeszczepioną nerkę z powodu zakrzepów we wczesnym okresie po przeszczepie nerki. W tej niewielkiej grupie skuteczniejsza okazała się warfaryna w porównaniu do heparyny drobnocząsteczkowej [32]. Podobnie jaka wśród chorych hemodializowanych, gdzie infekcja HCV zwiększa ryzyko zakrzepicy związanej z obecnością przeciwciał antyfosfolipidowych, również po przeszczepie przeciwciała antyfosfolipidowe u chorych zakażonych wirusem HCV wydają się mieć bardziej patogenny charakter niż jest to obserwowane w populacji zakażonych wirusem HCV, lecz bez choroby nerek [2].

Rak nerki i przeciwciała antyfosfolipidowe

Niewiele jest jak dotąd dowodów na związek przeciwciał antyfosfolipidowych z nowotworami a w szczególności rakiem ner-

ki. Wśród wszystkich nowotworów litych przeciwciała antyfosfolipidowe stwierdzano najczęściej w raku jasnokomórkowym nerki oraz rakach gruczołu piersiowego. Najczęściej jednak stwierdza się występowanie przeciwciał aPL w nowotworach układu hematopoetycznego (chłoniaki B komórkowe, białaczka szpikowa, szpiczak mnogi). Przeciwciała antyfosfolipidowe mogą również zanikać po skutecznym leczeniu przeciwnowotworowym. Zbyt mało jest jednak dowodów aby w chwili obecnej traktować przeciwciała antyfosfolipidowe (ewentualnie z typowymi objawami zespołu) jako zespół (objaw) paraneoplastyczny [16]. Należy jednak pamiętać, iż pojawienie się przeciwciał antyfosfolipidowych może być objawem choroby nowotworowej.

Leczenie

Optymalne leczenie osób z obecnością przeciwciał antyfosfolipidowych lub zespołem antyfosfolipidowym nie zostało dotąd ustalone. Nie poruszając tematu leczenia immunosupresyjnego w wtórnych zespołach antyfosfolipidowych trzeba przyznać, iż „arsenał” lekarza praktyka jest bardzo ubogi i obejmuje w zasadzie 2 leki: kwas acetylosalicylowy i doustne antykoagulanty (warfaryna i acenokumarol) oraz u kobiet w ciąży heparynę drobnocząsteczkową [35]. Chorzy z obecnością przeciwciał antyfosfolipidowych bez występowania incydentów zakrzepowych nie wymagają leczenia przeciwzakrzepowego lub innej ukierunkowanej terapii. Uwzględniając stosunkowo duże ryzyko rozwoju APS u chorych z SLE i wysokim mianem przeciwciał antyfosfolipidowych uzasadnione wydaje się u tych chorych leczenie małymi dawkami aspiryny. W przypadku zakrzepów żylnych zarówno w pierwotnym jak i wtórnych APS zaleca się stosowanie antykoagulantów z docelowym INR 2-3 [15], jak wykazano w badaniu WASP chorzy z INR >3 nie odnosili większych korzyści z takiego leczenia a ponadto w tej grupie chorych stwierdzano więcej incydentów krwotocznych [12]. Wartości INR w granicach 3-4 mogą przynosić najwięcej korzyści w przypadku zakrzepicy w obrębie układu tętniczego [3].

Piśmiennictwo

1. Asherson R.A., Cervera R., Piette J. et al.: Catastrophic antiphospholipid syndrome. Clinical and laboratory features of 50 patients. *Medicine (Baltimore)* 1998, 77, 195.
2. Baid S., Pascual M., Williams W.W. Jr et al.: Renal thrombotic microangiopathy associated with anticardiolipin antibodies in hepatitis C-positive renal allograft recipients. *J. Am. Soc. Nephrol.* 1999, 10, 146.
3. Bertias G., Ioannidis J.P., Boletis J. et al.: Task Force of the EULAR Standing Committee for International Clinical Studies Including Therapeutics. EULAR recommendations for the management of systemic lupus erythematosus. Report of a Task Force of the EULAR Standing Committee for International Clinical Studies Including Therapeutics. *Ann. Rheum. Dis.* 2008, 67, 195.
4. Brunet P., Aillaud M.F., San Marco M. et al.: Antiphospholipids in hemodialysis patients: relationship between lupus anticoagulant and thrombosis. *Kidney Int.* 1995, 48, 794.
5. Cervera R., Khamashta M.A., Font J. et al.: Morbidity and mortality in systemic lupus erythematosus during a 5-year period. A multicenter prospective study of 1,000 patients. *European Working Party*

- on Systemic Lupus Erythematosus. *Medicine (Baltimore)*. 1999, 78, 167.
6. **Chuang F.R., Chang H.W., Lin C.L. et al.:** Anticardiolipin antibody and Taiwanese chronic haemodialysis patients with recurrent vascular access thrombosis. *Int. J. Clin. Pract.* 2005, 59, 785.
 7. **D'Cruz D.P.:** Renal manifestations of the antiphospholipid syndrome. *Lupus* 2005, 14, 45.
 8. **Ducloux D., Pellet E., Fournier V. et al.:** Prevalence and clinical significance of antiphospholipid antibodies in renal transplant recipients. *Transplantation*. 1999, 15, 67, 90.
 9. **Fakhouri F., Noël L.H., Zuber J. et al.:** The expanding spectrum of renal diseases associated with antiphospholipid syndrome. *Am. J. Kidney Dis.* 2003, 41, 1205.
 10. **Fernández-Abreu M.C., Diez-Ewald M., Briceno S. et al.:** Frequency and clinical implications of lupus anticoagulant in patients with terminal chronic renal failure in hemodialysis. *Invest. Clin.* 2007, 48, 69.
 11. **Fernández-Fresnedo G., López-Hoyos M., Segundo D.S. et al.:** Clinical significance of antiphospholipid antibodies on allograft and patient outcome after kidney transplantation. *Transplant. Proc.* 2005, 37, 3710.
 12. **Finazzi G., Marchioli R., Brancaccio V. et al.:** A randomized clinical trial of high-intensity warfarin vs. conventional antithrombotic therapy for the prevention of recurrent thrombosis in patients with the antiphospholipid syndrome (WAPS). *J. Thromb. Haemost.* 2005, 3, 848
 13. **Forman J.P., Lin J., Pascual M. et al.:** Significance of anticardiolipin antibodies on short and long term allograft survival and function following kidney transplantation. *Am. J. Transplant.* 2004, 4, 1786.
 14. **García-Martín F., De Arriba G., Carrascosa T. et al.:** Anticardiolipin antibodies and lupus anticoagulant in end-stage renal disease. *Nephrol. Dial. Transplant.* 1991, 6, 543.
 15. **Geaves M., Cohen., Machin S.J. et al.:** Guidelines on the investigation and management of the antiphospholipid syndrome. *Br J. Haematol.* 2000, 109, 704.
 16. **Gómez-Puerta J.A., Cervera R., Espinosa G et al.** Font J. Antiphospholipid antibodies associated with malignancies: clinical and pathological characteristics of 120 patients. *Semin. Arthritis Rheum.* 2006, 35, 322.
 17. **Gültekin F., Alagözülü H., Candan F. et al.:** The relationship between anticardiolipin antibodies and vascular access occlusion in patients on hemodialysis. *ASAIJ*. 2005, 51, 162.
 18. **Harada M., Fujisawa Y., Sakisaka S. et al.:** High prevalence of anticardiolipin antibodies in hepatitis C virus infection: lack of effects on thrombocytopenia and thrombotic complications. *J. Gastroenterol.* 2000, 35, 272.
 19. **Harris E.N., Baguley E., Asherson R.A. et al.:** Clinical and serological features of the "antiphospholipid syndrome". *Br. J. Rheumatol.* 1987, 26, (Suppl. 2), 19.
 20. **Hill G.S., Nochy D.:** Antiphospholipid syndrome in systemic lupus erythematosus. *J. Am. Soc. Nephrol.* 2007, 18, 2461.
 21. **Joseph R.E., Radhakrishnan J., Appel G.B.:** Antiphospholipid antibody syndrome and renal disease. *Curr. Opin. Nephrol. Hypertens.* 2001, 10, 175.
 22. **Lee C.H., Wang I.K., Chen T.C. et al.:** Anticardiolipin antibodies and vascular access thrombosis in Taiwanese haemodialysis patients with chronic hepatitis C: a retrospective study. *Int. J. Clin. Pract.* 2006, 60, 1591.
 23. **Levine J.S., Branch D.W., Rauch J.:** The antiphospholipid syndrome. *N. Engl. J. Med.* 2002, 346, 752.
 24. **Love P.E., Santoro S.A.:** Antiphospholipid antibodies: anticardiolipin and the lupus anticoagulant in systemic lupus erythematosus (SLE) and in non-SLE disorders. Prevalence and clinical significance. *Ann. Intern. Med.* 1990, 112, 682.
 25. **Manns B.J., Burgess E.D., Parsons H.G. et al.:** Hyperhomocysteinemia, anticardiolipin antibody status, and risk for vascular access thrombosis in hemodialysis patients. *Kidney Int.* 1999, 55, 315.
 26. **Miyakis S., Lockshin M.D., 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.
 27. **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.
 28. **Moss K.E., Isenberg D.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 (Oxford)*. 2001, 40, 863.
 29. **Nzerue C.M., Hewan-Lowe K., Pierangeli S. et al.:** Black swan in the kidney": renal involvement in the antiphospholipid antibody syndrome. *Kidney Int.* 2002, 62, 733.
 30. **Prakash R., Miller C.C. 3rd, Suki W.N.:** Anti-cardiolipin antibody in patients on maintenance hemodialysis and its association with recurrent arteriovenous graft thrombosis. *Am. J. Kidney Dis.* 1995, 26, 347.
 31. **Roozbeh J., Serati A.R., Malekhoseini S.A.:** Arteriovenous fistula thrombosis in patients on regular hemodialysis: a report of 171 patients. *Arch. Iran Med.* 2006, 9, 26.
 32. **Rubenwolf P., Lopau K., Gerharz E.W. et al.:** Antiphospholipid antibody syndrome: a priori a contraindication to kidney transplantation? *Aktuelle Urol.* 2007, 38, 132.
 33. **Sitter T., Schiffel H.:** Anticardiolipin antibodies in patients on regular hemodialysis: an epiphenomenon? *Nephron* 1993, 64, 655.
 34. **Skouri H., Gandouz R., Abroug S. et al.:** A prospective study of the prevalence of heparin-induced antibodies and other associated thromboembolic risk factors in pediatric patients undergoing hemodialysis. *Am. J. Hematol.* 2006, 81, 328.
 35. **Skrzypczak J.:** Leczenie zespołu antyfosfolipidowego w ciąży. *Pol. Arch. Med. Wew.* 2007, 117, (Suppl.), 50.
 36. **Stone J.H., Amend W.J., Criswell L.A.:** Anti-phospholipid antibody syndrome in renal transplantation: occurrence of clinical events in 96 consecutive patients with systemic lupus erythematosus.
 37. **Tektonidou M.G., Sotsiou F., Nakopoulou L. et al.:** Antiphospholipid syndrome nephropathy in patients with systemic lupus erythematosus and antiphospholipid antibodies: prevalence, clinical associations, and long-term outcome. *Arthritis Rheum.* 2004, 50, 2569.
 38. **Wagenknecht D.R., Becker D.G., LeFor W.M. et al.:** Antiphospholipid antibodies are a risk factor for early renal allograft failure. *Transplantation*. 1999, 68, 241.
 39. **Zimmermann-Górska I.:** XX-lecie zespołu antyfosfolipidowego. *Pol. Arch. Med. Wew.* 2007, 117, (Suppl.), 8.