

Elżbieta KISIEL¹
Wiesław KRYCZKA^{1,2}

Przeciwciała antyfosfolipidowe w zakażeniu HCV. Niewinne białka, czy czynnik ryzyka?

Antiphospholipid antibodies with HCV infection. Innocent proteins or risk factor?

Wydział Nauk o Zdrowiu
Akademia Świętokrzyska
im. J. Kochanowskiego w Kielcach

²Oddział Obserwacyjno-Zakaźny,
Wojewódzki Szpital Zespolony w Kielcach
Ordynator Oddziału:
Dr n. med. Wiesław Kryczka

Dodatkowe słowa kluczowe:

przeciwciała antyfosfolipidowe (aPL)
zespół antyfosfolipidowy (APS)
Beta-2 glikoproteina I (β 2-GPI)
przeciwciała antykardioliipinowe (aCL)
wirus zapalenia wątroby typu C (HCV)
przewlekle zapalenie wątroby typu C (pzw C)

Additional key words:

antiphospholipid antibodies (aPL)
antiphospholipid syndrome (APS)
Beta-2 glycoprotein I (β 2-GPI)
anticardiolipin antibodies (aCL)
hepatitis C virus (HCV)
chronic hepatitis C (CHC)

W przebiegu zakażenia wirusem C obserwujemy liczne zaburzenia immunologiczne. Przewlekłość zakażenia, zmienna antygenowość, a co za tym idzie zmiana immunogenności sprawiają, że u chorych HCV(+) obserwujemy liczne autoprzeciwciała, rzadko jednak manifestujące się klinicznym zespołem z autoagresji. Przeciwciała antyfosfolipidowe (aPL) to heterogenna grupa immunoglobulin, reagująca z kompleksami fosfolipidów i białek, pełniących rolę kofaktora. Najbardziej istotne z punktu widzenia klinicznego są dwa kofaktory białkowe: beta-2 glikoproteina (β 2-GPI) i protrombina. Zespół antyfosfolipidowy (APS) jest chorobą autoimmunologiczną, charakteryzującą się zakrzepicą żylną lub tętniczą, powikłaniami ciąży i obecnością w surowicy chorych aPL. Obecność aPL obserwowano w wielu zakażeniach bakteryjnych, pasożytniczych, czy wirusowych. Liczne prace wskazują na zwiększoną częstość występowania aPL w zakażeniu HCV, choć większość autorów nie przypisuje im znaczenia klinicznego. Niemniej jednak w niektórych doniesieniach wykazano trombogenne działanie aPL w przebiegu zakażenia wirusem C. Jednoznaczna zatem ocena znaczenia patogenetycznego aPL u chorych HCV(+) wymaga wieloletnich badań prospektywnych.

Infection with hepatitis C virus (HCV) may be associated with a wide spectrum of immunological abnormalities. HCV tends to induce nonspecific autoimmune reactions, as demonstrated by the high prevalence of various autoantibodies, including antiphospholipid antibodies (aPL). The aPL antibodies (lupus anticoagulant and anticardiolipin antibodies) are a heterogeneous family of immunoglobulins reactive with complexes of phospholipids and plasma proteins (cofactors). The most important of these protein cofactors are beta2-glycoprotein (β 2-GPI) and protrombin. The antiphospholipid syndrome (APS) is an autoimmune disorder characterized by arterial or venous thrombosis, recurrent fetal losses in association with the presence of antiphospholipid (aPL) antibodies. Increased prevalence of aPL antibodies in several bacterial, parasitic, and viral infections have been reported. Most of the published data agree that anticardiolipin antibodies are frequently found in patients with chronic HCV infection, but they do not appear to be of clinical importance. Some studies, however, have found an increased incidence of thrombotic disorders in patients with chronic hepatitis C virus (HCV) who manifest aPL positivity. More prospective, long-term studies are required in order to address whether HCV is involved or not in the etiopathogenesis of APS.

Wirus C (HCV) należący do rodziny *Flaviviridae* jest jednym z najczęstszych czynników zakaźnych na świecie. Posiada szczególną właściwość indukowania produkcji autoprzeciwciał.

Patogeneza tego zjawiska nie jest do końca jasna. Najczęściej w przebiegu zakażenia wirusem C spotyka się krioglobuliny, przeciwciała przeciw mięśniom gładkim, przeciwciała przeciwjądrowe, przeciwmitchondrialne, przeciw antygenom mikrosomalnym wątroby i nerek (LKMA), przeciwciała przeciw płytkowe itp. W ciągu ostatnich kilku lat pojawiły się liczne doniesienia na temat przeciwciał antyfosfolipidowych u chorych HCV (+). W większości przypadków miano wykrywanych autoprzeciwciał jest

niskie i nie mają one znaczenia klinicznego, niekiedy jednak są głównym czynnikiem patogenetycznym zespołu z autoagresji (HCV-associated autoimmune disease).

Przeciwciała antyfosfolipidowe

Od 1952 r., kiedy to Conley i Hartmann opisali po raz pierwszy antykoagulant tocznia, dokonał się ogromny postęp w diagnostyce laboratoryjnej, a co za tym idzie ewolucja poglądów na temat przeciwciał antyfosfolipidowych (aPL).

Przeciwciała antyfosfolipidowe to heterogenna grupa immunoglobulin. Najważniejsze z nich to przeciwciała antykardioliipinowe (aCL) i antykoagulant tocznia (LA).

Początkowo sądzono, że APS są swo-

Adres do korespondencji:
Dr n. med. Elżbieta Kisiel
Instytut Hematologii i Transfuzjologii
02-776 Warszawa, ul. Gandhi 14
Tel./Fax: 022 34 96 334 (343)
e-mail: ekisiel@wp.pl

iste dla anionowych fosfolipidów.

W latach 1990-1991 dwie niezależne grupy badaczy udowodniły [7,15] że prawdziwym antygenem dla aCL jest $\beta 2$ glikoproteina ($\beta 2$ -GPI), zaś dla LA – protrombina, białka związane z fosfolipidami i pełniące rolę kofaktorów. Wiadomo już dziś, że rolę taką mogą spełniać również inne białka – białko C, białko S, aneksyna, wielkocząsteczkowy kininogen (HMWK), czynnik XI [27]. W niektórych przypadkach nazwa „przeciwciała antyfosfolipidowe” ma znaczenie wręcz historyczne, albowiem udowodniono, że aPL mogą wiązać się bezpośrednio z białkami, bez udziału fosfolipidów. Dodać należy, że w niewielkim odsetku przypadków notowane są obok aCL przeciwciała przeciwko innym fosfolipidom – fosfatydyloserynie, fosfatydyloetanoloaminie, fosfatydyloinozitolowi [27].

Zespół antyfosfolipidowy

Ogromne zainteresowanie aPL i potrzeba ich dokładnej ich identyfikacji wynikały z obserwacji, że ich występowanie wiąże się z nawracającą zakrzepicą – żylną i tętniczą oraz licznymi powikłaniami ciąży.

W 1987 r. *Harris* wprowadził pojęcie zespołu antyfosfolipidowego (APS), a dwanaście lat później *Wilson* ustalił obowiązujące do dziś kryteria jego rozpoznania.

Pierwotny APS rozpoznajemy u pacjentów bez schorzeń autoimmunologicznych, wtórny natomiast jest zespołem objawów klinicznych towarzyszącym takim jednostkom chorobowym jak toczeń trzewny, zespół toczniopodobny, zapalenie skóry-mięśniowe, twardzina układowa, zespół *Sjögrena*, łuszczycowe zapalenie stawów, choroba *Crohna*.

Przeciwciała antyfosfolipidowe spotyka się w szeregu innych schorzeń – zakażeniach bakteryjnych, wirusowych, pierwotniakowych, nowotworach, w przebiegu leczenia niektórymi lekami (chloropromazyna, prokainami, chlorotiazdy, chinidyna, fenytoina, doustne leki antykoncepcyjne, antybiotyki). Te przeciwciała mają najczęściej charakter alloprzeciwciał i nie przypisuje się im trombogennych właściwości [26].

Ten jednak dość kolokwialny podział nie wytrzymał próby obserwacji klinicznych. Doniesienia na temat powikłań zakrzepowych w przewlekłych zakażeniach wirusowych (HIV, HCV) zaowocowały badaniami tej grupy chorych.

Wydaje się, że szczególnie w przypadku chorych z przewlekłym zakażeniem HCV prace takie mają głęboki sens. Przewlekłość tego zakażenia i jego kliniczne konsekwencje – przynajmniej dwie – martwica komórek wątrobowych i małopłytkowość nasuwają pytanie o udział aPL w patogenezie tych powikłań.

Przeciwciała antyfosfolipidowe w zakażeniach wirusem C

Częstość występowania przeciwciał antykardiolipinowych (aCL) w zakażeniu HCV ocenia się na 3,3% do 46% [25]. Ta duża rozbieżność w jakimś stopniu może być wytłumaczona różnymi metodami diagnostycznymi i brakiem standaryzacji badań w tym zakresie. W licznych pracach wykazano brak prozakrzepowych właściwości aCL

Tabela I

Przeciwciała antyfosfolipidowe (Wisloff F. - Thrombosis Research 2003).

Antiphospholipid antibodies (Wisloff F. - Thrombosis Research 2003).

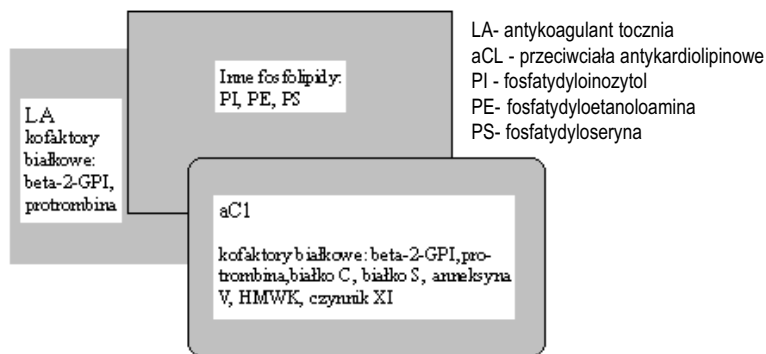


Tabela II

Kryteria diagnostyczne zespołu antyfosfolipidowego (wg Wilsona).

Diagnostic criteria in the antiphospholipid syndrome.

- | |
|---|
| I. Kryteria kliniczne: |
| 1. Zakrzepica: jeden lub więcej epizodów zakrzepicy tętniczej, żyłnej lub drobnych naczyń w jakimkolwiek narządzie lub tkance. Zakrzepica, z wyjątkiem zakrzepicy żył powierzchniowych musi być potwierdzona badaniem obrazowym lub histopatologicznym. |
| 2. Powikłania położnicze: |
| a) jeden lub więcej epizodów obumarcia prawidłowo rozwijającego się płodu w wieku > 10 tyg; prawidłowa morfologia płodu winna być udokumentowana badaniem ultrasonograficznym lub autopsyjnym; |
| b) Jeden lub więcej epizodów przedwczesnego porodu noworodka o prawidłowej budowie ciała w wieku < 34 tyg., który nastąpił z powodu ciężkiego stanu przedrzucawkowego, rzucawki lub ciężkiej niewydolności łożyska. |
| c) Trzy lub więcej kolejnych epizodów niewyjaśnionych poronień przed 10 tyg. ciąży, po wykluczeniu anatomicznych i hormonalnych zaburzeń u matki oraz nieprawidłowości chromosomalnych u matki i ojca. |
| II. Kryteria laboratoryjne: |
| 1. Obecność we krwi przeciwciał antykardiolipinowych klasy IgG i/lub IgM o mianie średnim lub wysokim, wykazana w dwóch lub więcej oznaczeniach, wykonanych w odstępie co najmniej 6 tygodni, przy użyciu wystandaryzowanego testu immunoenzymatycznego do pomiaru przeciwciał antykardiolipinowych, zależnych od beta2-glikoproteiny |
| 2. Obecność w osoczu antykoagulantu tarczina, potwierdzona co najmniej dwoma badaniami, wykonanymi w odstępie co najmniej 6 tygodni, zgodnie z zaleceniami International Society on Thrombosis and Hemostasis. |

Do rozpoznania zespołu antyfosfolipidowego niezbędne jest współistnienie co najmniej jednego kryterium klinicznego i jednego kryterium laboratoryjnego.

(są one niezależne od kofaktora białkowego) stwierdzanych u chorych HCV(+).

Wykrywano je najczęściej w niskim bądź średnim mianie i nie wiązały się z objawami klinicznymi [5, 9,17,22]. *Mangia A.* i wsp. [12] badali znaczenie aPL w chorobach wątroby. Badaniem objęto 372 chorych z uszkodzeniem wątroby o różnej etiologii – 136 pacjentów HCV(+), 139 HBV(+), 69 z marskością poalkoholową i 28 z kryptogennym zapaleniem wątroby. ACL wykryto u 18,8% badanych pacjentów, podczas gdy odsetek ten w grupie kontrolnej zdrowych chorych wynosił 4,4%. Wykazano większy odsetek aCL u pacjentów HBV(+) i w grupie z marskością poalkoholową w porównaniu do chorych HCV(+). Znacznie częściej stwierdzano aCL w marskości wątroby, oraz u chorych z przeciwciałami przeciw mięśniom gładkim (ASMA). U 24 chorych (6,4%) zanotowano epizody zakrzepicy – były one związane z zaawansowanym wiekiem, rozwojem raka wątroby, częściej występowały w grupie HBV(+). Tylko u 1 pacjenta spośród 5 z udokumentowaną zakrzepicą żyły wrotnej wykryto aCL. Wg autorów, obecność

aPL u chorych z przewlekłymi zapaleniami wątroby jest epifenomenem, bez istotnego znaczenia klinicznego.

Argumentem, popierającym ten pogląd mogą być obserwacje *Ordi-Rosa* [17].

Porównując grupę 243 HCV(+) pacjentów i 100-osobową grupę kontrolną zdrowych, stwierdził aCL w 3,3% w pierwszej grupie i 0% w grupie kontrolnej. We wszystkich przypadkach aCL były niezależne od beta2glikoproteiny i nie wiązały się z występowaniem zakrzepicy. Nie wykazano korelacji między częstością występowania aCL i obecnością krioglobulin w surowicy chorych, podobnie jak w innych badaniach [4].

Interesujące badania przeprowadzono w grupie chorych HCV(+) z małopłytkowością [9]. Częstość występowania aCL w tej grupie była znamiennej wyższa w porównaniu z chorymi na pierwotną marskość żółciową i chorymi HBV(+). Porównano częstość epizodów zakrzepicy w grupie chorych HCV(+) z aCL i grupie chorych HCV(+) bez przeciwciał antykardiolipinowych, nie stwierdzając znamiennej różnicy. Ciekawych danych dostarczyła publikacja *Vincenta Leroya* [10].

W 115 osobowej grupie chorych HCV(+) i takiej samej liczebnie grupie kontrolnej zdrowych dawców krwi oceniano częstość występowania przeciwciał antykardiolipinowych, przeciw β -2glikoproteinie i przeciw protrombinie. 29 chorych z grupy badanej miało przynajmniej jedno z wyżej wymienionych przeciwciał. Odpowiednio uzyskano wyniki: aCL – 21% w grupie badanej versus 3,5% w grupie kontrolnej. W zakresie pozostałych dwóch badanych przeciwciał nie stwierdzono istotnej różnicy statystycznej między obiema grupami: anty β -2-GPI – 0,9% versus 2,0% i przeciwciała p/ protrombinie 5,2% versus 4,0%. Porównując pacjentów HCV(+) z aCL oraz HCV(+) bez przeciwciał wykazano większą częstość występowania małopłytkowości w pierwszej grupie (16% versus 5%). Epizody zakrzepicy rozpoznano u dwóch chorych z aCL.

Badania przeprowadzone przez *Zachou* i wsp. [28] potwierdzają niewielką częstość występowania anty β -2-GPI wśród chorych z wirusowym zapaleniem wątroby, mimo znacznego odsetka pacjentów aCL(+). Badano 174 chorych HCV(+) oraz 50 HBV(+). ACL stwierdzono odpowiednio: w 21,3% w I grupie, w 14% w II grupie, podczas gdy anty- β -2-GPI w 2,3% w grupie I i w 2% w grupie 2. Nie znaleziono związku z między obecnością p/ciał w surowicy tych chorych, a występowaniem epizodów zakrzepicy, aczkolwiek autorzy podkreślają konieczność dłuższej obserwacji badanej populacji. Badania z Grecji także nie dostarczyły dowodu na związek HCV z APS [5]. Spośród 75 osobowej grupy chorych HCV(+) aż w 37,3% wykryto aCL bez klinicznych objawów zakrzepicy w wywiadzie. U żadnego natomiast z 36 chorych ze zdiagnozowanym APS nie stwierdzono w surowicy HCV-RNA. Opublikowane przez *Rodrigueza* wyniki są podobne [16]. Badając 88 pacjentów z APS, tylko w 2,2% wykrył przeciwciała anty-HCV, w żadnym zaś przypadku HCV-RNA. Odpowiedź na pytanie, czy wirus C jest może być czynnikiem etiopatogenetycznym APS nie jest jednak prosta. Taką możliwość sugeruje w swoich pracach *Prieto* i wsp. [20] Spośród 100 badanych pacjentów HCV(+) aż 22% posiadało aCL (versus 1,9% grupa kontrolna). Badając 73 chorych z chorobą zatorowo-zakrzepową w wywiadzie (bez cech uszkodzenia wątroby) w 36 przypadkach (I grupa) stwierdzono aCL, w 37 (II grupa) ich nie wykryto. W obu grupach pacjentów wykonano badanie HCV-RNA. W I grupie HCV-RNA stwierdzono w 16,7% przypadków, natomiast w grupie II u żadnego z pacjentów. Interesujące dane przedstawił w swojej pracy *Baid* [2], obserwując chorych po przeszczepie nerek. Spośród 18 chorych HCV(+) u 5 stwierdzono aCL. Wszyscy rozwinięli ciężką postać zakrzepowej mikroangiopatii nerek i zmarli w ciągu 5 lat. Natomiast w grupie pozostałych 13 chorych u których nie wykazano aCL, tylko u jednego pacjenta obserwowano mikroangiopatię zakrzepową. Na uwagę zasługuje przypadek APS z jednoczesnym zapaleniem wątroby typu C [18]. Autorzy sugerują wpływ HCV na dramatyczny obraz choroby pacjentki – mnogie zatępienie mózgu i wegetację na zastawce dwudzielnej. Podobny przypadek przedstawił *Malnick* i wsp. [13] – u chorego

HCV(+) z udarem mózgu stwierdzono wysokie miano aCL.

Mechanizm indukcji aCL w zakażeniu wirusem C

Istnieje kilka hipotez, usiłujących wyjaśnić to zjawisko [1,5,10]. Jedną z nich zakłada, że antygen wirusa na powierzchni hepatocytu stymuluje limfocyty T helper, co z kolei doprowadza do przewlekłej proliferacji limfocytów B. Przeciw takiej teorii przemawia praca, w której nie wykazano zależności między mianem aCL, a mianem IgG w surowicy chorych.

Zakłada się również, że uszkodzenie wątroby, poprzez apoptozę hepatocytów może doprowadzić do ekspresji fosfolipidów na błonie komórkowej i indukcji zapalnych cytokin, a w konsekwencji produkcji aCL. Wreszcie, wyjaśnieniem może być zjawisko mimikry [1] antygenowej wirusa. Efektem takiej mimikry jest indukcja autoprzeciwciał.

Interferon (IFN) a przeciwciała antyfosfolipidowe

U chorych z przewlekłym zakażeniem HCV stwierdza się liczne autoprzeciwciała. W trakcie leczenia interferonem często obserwuje się wzrost miana lub pojawienie się nowych przeciwciał. Niekiedy manifestuje się klinicznie zespołem z autoagresji. Opisano przypadki niedoczynności tarczycy, zapalenia stawów czy cukrzycy [6,19]. Znanne są także przypadki pojawienia się przeciwciał przeciw korze nadnerczy [24]. Niewiele jest prac oceniających wpływ leczenia interferonem na przeciwciała antyfosfolipidowe u chorych z przewlekłym zapaleniem wątroby typu C.

V. Leroy [10], badając chorych HCV (+) przed i po leczeniu interferonem stwierdził, że aCL zniknęły tylko u 2 chorych aCL pozytywnych przed leczeniem, pojawiły się natomiast u 13 pacjentów uprzednio negatywnych. W efekcie odsetek aCL pozytywnych pacjentów wzrósł z 21 do 31% po terapii interferonem. Podobne wyniki uzyskano w leczeniu interferonem czerniaka złośliwego – tu odsetek pacjentów aCL pozytywnych wzrósł o 41% po zakończonej terapii [3].

Matsuda [14] oceniając obecność aPL u 56 chorych przed leczeniem stwierdził odpowiednio: przeciwciała antykardiolipinowe – aCL 7/56 (13%), przeciwciała przeciw fosfatydyloserynie – aPS 12/56 (21%), przeciwciała przeciw kwasowi fosfatydowemu – aPA 13/56 (23%), natomiast po leczeniu interferonem aPS pojawiły się u 6, aPA u 9 uprzednio seronegatywnych chorych, zniknęły natomiast u 6 uprzednio aPS dodatnich pacjentów i u 2 uprzednio aPA dodatnich pacjentów. Żaden z pacjentów posiadających przeciwciała antyfosfolipidowe nie manifestował objawów klinicznych.

Interesujący przypadek zawału mózgu u pacjenta aCL (+) w przebiegu zakażenia HCV opisał *Malnick* [13]. W wyniku leczenia interferonem uzyskano nie tylko normalizację transaminaz i ujemny wynik HCV-RNA, ale także eliminację aCL.

Niektórzy autorzy wyrażają pogląd, że obecność takich autoprzeciwciał przed leczeniem jak ANA, PCA, SMA związana jest z gorszą odpowiedzią na leczenie interfero-

nem [8,23].

Dotychczas nie wiadomo, czy i jak obecność aPL przed leczeniem lub ich pojawienie się w trakcie leczenia IFN, wpływa na skuteczność leczenia. Konieczne są badania większej grupy chorych. Wydaje się natomiast, że oznaczanie aPL na etapie kwalifikacji do leczenia przeciwwirusowego, powinno być standardem u wszystkich chorych z jakimkolwiek epizodem zatorowo-zakrzepowym w wywiadzie.

Podsumowanie

Zdaniem większości autorów aCL u chorych HCV(+) stwierdzane są znamienne częściej, niż w zdrowej populacji, niemniej w większości przypadków są niezależne od kofaktora białkowego. Takie „nietrombogene” przeciwciała nie wiążą się więc z objawami klinicznymi. Duże jednak wątpliwości co do tej opinii budzą liczne prace, wykazujące związek HCV i APS. Należy podkreślić, że w większości to badania retrospektywne, bądź doniesienia kazuistyczne. Czy przeciwciała antykardiolipinowe do końca życia chorego pozostają „niewinne”? *Shah* i wsp. [21] obserwując grupę chorych z kolagenozą i aCL, bez jakichkolwiek objawów klinicznych zakrzepicy w chwili podjęcia obserwacji, w ciągu 10 lat stwierdzili u 50% badanych objawy kliniczne zespołu antyfosfolipidowego.

Biorąc pod uwagę przewlekłość zakażenia HCV, dużą zmienność antygenową wirusa, zdolność indukowania reakcji autoimmunologicznych, niezbędne wydaje się przeprowadzenie wieloletnich badań prospektywnych tej populacji.

Piśmiennictwo

1. *Asherson R., Shoenfeld Y.*: The role of infection in the pathogenesis of catastrophic antiphospholipid syndrome: molecular mimicry? *J. Rheumatol.* 2000, 27, 12.
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. *Becker J.C., Winkler B., Klingert S.*: Antiphospholipid syndrome associated with immunotherapy for patients with melanoma. *Cancer* 1994, 73, 1621.
4. *Cacoub P., Musset L., Amoura Z. et al.*: Anticardiolipin, antiB2glycoprotein I, and antinucleosome antibodies in hepatitis C virus infection and mixed cryoglobulinemia. *J. Rheumatol.* 1997, 24, 2139.
5. *Dalekos G.N., Kistis K.G., Boumba D.S. et al.*: Increased incidence of anti-cardiolipin antibodies in patients with hepatitis C is not associated with aetiopathogenetic link to anti-phospholipid syndrome. *Eur. J. Gastroenterol. Hepatol.* 2000, 12, 67.
6. *Floreani A., Chiaramonte M., Greggio N.A. et al.*: Organ-specific autoimmunity and genetic predisposition in interferon-treated HCV-related chronic hepatitis patients. *Ital. J. Gastroenterol. Hepatol.* 1998, 30, 71.
7. *Galli M., Comfurius P., Maassen C. et al.*: Anticardiolipin antibodies (ACA) directed not to cardiolipin but to a plasma protein cofactor. *Lancet* 1990, 335, 1544.
8. *Gatselis N.K., Georgiadou S.P., Tassopoulos N. et al.*: Impact of parietal cell autoantibodies and non-organ-specific autoantibodies on the treatment outcome of patients with hepatitis C virus infection: A pilot study. *World J. Gastroenterol.* 2005, 28, 11, 482.
9. *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.
10. *Leroy V., Arvieux J., Jacob M. et al.*: Prevalence

- and significance of anticardiolipin, anti- β 2glyco-protein I and antiprothrombin antibodies in chronic hepatitis C. *Br. J. Haematol.* 1998, 101, 468.
11. **Lunel.**: Treatment of autoimmune and extra-hepatic manifestations of HCV infection. *Ann. Med. Interne (Paris)*. 2000, 151, 58.
 12. **Mangia A., Margaglione M., Cascavilla I. et al.**: Anticardiolipin antibodies in patients with liver disease. *Am. J. Gastroenterol.* 1999, 94, 2983.
 13. **Malnick S.D., Abend Y., Evron E., Sthoeger Z.M.**: HCV hepatitis associated with anticardiolipin antibody and a cerebrovascular accident. Response to interferon therapy. *J. Clin. Gastroenterol.* 1997, 24, 40.
 14. **Matsuda J., Saitoh N., Gotoh M. et al.**: High prevalence of anti-phospholipid antibodies and anti-thyroglobulin antibody in patients with hepatitis C virus infection treated with interferon-alpha. *Am. J. Gastroenterol.* 1995, 90, 1138.
 15. **McNeil H.P., Simpson R.J., Chesterman C.N., Krilis S.A.**: Antiphospholipid antibodies are directed against a complex antigen that includes a lipid-binding inhibitor of coagulation: β 2-glycoprotein I (apolipoprotein H). *PNAS (USA)* 1990, 87, 4120.
 16. **Munoz-Rodriguez F.J., Tassies D., Font J. et al.**: Prevalence of hepatitis C virus infection in patients with antiphospholipid syndrome. *J. Hepatol.* 2001, 34, 965.
 17. **Ordi-Ros J., Villarreal J., Monegal F.**: Anticardiolipin antibodies in patients with chronic hepatitis C virus infection: characterization in relation to anti-phospholipid syndrome. *Clin. Diagn. Lab. Immunol.* 2000, 7, 241.
 18. **Pamuk O.N., Cakir N., Soy M. et al.**: Mitral valve vegetation and cerebral emboli in a primary antiphospholipid syndrome patient who had hepatitis C virus infection: report of a case and review of the literature. *Clin. Rheumatol.* 2003, 22, 136.
 19. **Pittau E., Bogliolo A., Tinti A. et al.**: Development of arthritis and hypothyroidism during alpha-interferon therapy for chronic hepatitis C. *Clin. Exp. Rheumatol.* 1997, 15, 415.
 20. **Prieto J., Yuste J.R., Beloqui O. et al.**: Anti-cardiolipin antibodies in chronic hepatitis C: implication of hepatitis C virus as the cause of the antiphospholipid syndrome. *Hepatology* 1996, 23, 199.
 21. **Shah N.M., Khamashta M.A., Atsumi T., Hughes G.R.**: Outcome of patients with anticardiolipin antibodies: a 10 year follow-up of 52 patients. *Lupus* 1998, 7, 3.
 22. **Sthoeger Z.M., Fogel M., Smirov A.**: Anticardiolipin auto-antibodies in serum samples and cryoglobulins of patients with chronic hepatitis C infection. *Ann. Rheum. Dis* 2000, 59, 483.
 23. **Wasmuth H.E., Stolte C., Geier A. et al.**: The presence of non-organ-specific autoantibodies is associated with a negative response to combination therapy with interferon and ribavirin for chronic hepatitis C. *BMC Infect. Dis.* 2004, 4, 4.
 24. **Wesche B., Jaeckel E., Trautwein C. et al.**: Induction of autoantibodies to the adrenal cortex and pancreatic islet cells by interferon alpha therapy for chronic hepatitis C. *Gut* 2001, 49, 596.
 25. **Wilson W.A., Gharavi A.E., Koike T.**: International consensus statement on preliminary classification criteria for definite antiphospholipid syndrome. *Arthritis Rheum.* 1999, 42, 1309.
 26. **Windyga J.**: Zespół antyfosfolipidowy: występowanie, aspekty kliniczne i leczenie przeciwzakrzepowe. *Act. Haematol. Pol.* 2002, 33, (Supl.1), 43.
 27. **Wisloff F., Jacobsen E., Liestol S.**: Laboratory diagnosis of the antiphospholipid syndrome. *Thromb. Res.* 2003, 108, 263.
 28. **Zachou K., Liaskos C., Christodoulou D.K. et al.**: Anti-cardiolipin antibodies in patients with chronic viral hepatitis are independent of beta2-glycoprotein I cofactor or features of antiphospholipid syndrome. *Eur. J. Clin. Invest.* 2003, 33, 161.