



Antifoszfolipid-szindróma

– fókuszban a gyermekkori kórforma

Kálovics Tamás, Ponyi Andrea, Bense Tamás, Müller Judit,
Dankó Katalin, Fekete György, Constantin Tamás

Az antifoszfolipid-szindrómára ismétlődő thromboemboliás események, illetve a szérumban foszfolipidekkel reagáló autoantitestek jelenléte jellemző. A kórkép mortalitását és morbiditását a klinikai manifesztáció határozza meg. A leggyakrabban kialakuló szindrómák: mélyvénás thrombosis, cerebrovascularis események, myocardialis infarktus, pulmonalis embolia, artériás thrombosisok a végtagokban, ismétlődő spontán vetélések, illetve koraszülések. A közlemény az antifoszfolipid-szindróma patogenezt, klinikai jellemzőit, a terápiás lehetőségeket tekinti át, különös tekintettel a gyermekkori kórformára.

antifoszfolipid szindróma,
antifoszfolipid antitest

Antiphospholipid syndrome – focused on the childhood form

Antiphospholipid syndrome is an autoimmune disorder characterized by recurrent thromboembolic events with concurrent presence of antiphospholipid antibodies in the sera.

The morbidity and mortality of the syndrome is defined by the clinical manifestations: deep vein thrombosis, cerebrovascular events, myocardial infarct, pulmonary embolism, recurrent pregnancy losses and prematurity. The authors reviewed the pathogenesis, the clinical course and the treatment of the antiphospholipid syndrome focused on the childhood form.

Magy Immunol/Hun Immunol 2006;5(1):6–14.

antiphospholipid syndrome,
antiphospholipid antibody

DR. KÁLOVICS TAMÁS, DR. PONYI ANDREA, DR. BENSE TAMÁS, DR. MÜLLER JUDIT, DR. FEKETE GYÖRGY, DR. CONSTANTIN TAMÁS (levelező szerző/correspondent), Semmelweis Egyetem, II. Sz. Gyermekgyógyászati Klinika, Nefrológia-Immunológia Osztály, 1094 Budapest, Tűzoltó u. 7–9.

E-mail: ctamas@gyer2.sote.hu

DR. DANKÓ KATALIN, Debreceni Egyetem, Orvos- és Egészségtudományi Centrum, Klinikai Immunológiai Tanszék, III. Sz. Belgyógyászati Klinika

Érkezett: 2005. augusztus 5. Elfogadva: 2005. december 21.

Az antifoszfolipid-szindróma autoimmun megbetegedés; a szérumban jelen lévő foszfolipid-ellenes antitestekkel, illetve a szindróma legalább egy klinikai manifesztációjával, legtöbbször valamilyen artériás vagy vénás thrombosisal, vagy annak következményeivel jellemezhető^{1–6}. Ugyanezen klinikai állapotot antifoszfolipid kofaktor szindrómaként is szokás emlegetni, mivel az antitestek célpontjai többnyire foszfolipidekhez kötődő kofaktor proteinek, továbbá – a tünetegyüttesre jellemző klinikai mechanizmusok felderítője és első leírója iránti tiszteletadás-ként – Hughes-szindrómaként is számon tartják^{7, 8}.

Amennyiben a szindróma önmagában jelentkezik, primer antifoszfolipid-szindrómáról beszélhetünk^{9, 10}; ha a tünetegyüttes valamilyen kötőszöveti betegséghez társulva jön létre, akkor szekunder antifoszfolipid-szindrómával állunk szemben¹¹.

Az antifoszfolipid antitestek az autoantitestek igen heterogén csoportját alkotják. Ezeknek az autoantitesteknek célpontjai lehetnek:

- negatív töltésű foszfolipidek,
- plazmaprotein-foszfolipid komplexek, illetve
- csupán a plazmaproteinek¹².

Meg kell jegyezni, hogy ezeknek az antitesteknek

egy része nem feltétlenül patogén. Számtalan szituációban jelen lehetnek a szérumban:

- infekciók során,
- gyulladásos kórképekben,
- daganatos megbetegedésekben,
- gyógyszerek, illetve egyéb drogok használata esetén.

Megjegyzendő, hogy mindemellett thromboticus eseményektől mentes egészséges egyének 3-4%-ában is kimutathatók¹³.

Antifoszfolipid antitestek jelenléte azonban mindenekelőtt autoimmun betegségekre jellemző. Ezek közül a legjelentősebb az SLE, de egyéb szisztémás autoimmun kórképekben – Sjögren-szindróma, szisztémás sclerososis, rheumatoid arthritis, kevert kötőszöveti betegség – is számolni kell megjelenésükkel.

Antigének és antitestek

Az antifoszfolipid antitestek a kimutatásukra használt módszerek szerint két fő csoportra oszthatók: az antikardiolipin antitestekre és a lupus anticoagulansra. Az antikardiolipin antitesteket rutinszerűen ELISA-technikával mutatjuk ki, a kitekben antigénként a negatív töltésű kardiolipin szerepel. Ezzel a módszerrel azonban az antitestek heterogén csoportja detektálható. A reakció legtöbbször a szérumban jelen lévő antifoszfolipid-kötő fehérjék, úgynevezett kofaktorok ellen irányul, csak igen ritka esetekben vesz részt a reakcióban maga a foszfolipid^{14–18}. A leggyakoribb ilyen kofaktor protein a β_2 -glikoprotein I, ez a negatív töltésű foszfolipidekhez ellenkező előjelű töltése következtében kapcsolódik. A fehérje 326 aminosavból épül fel, öt ismétlődő SCR (short consensus repeat) szekvenciából áll^{19, 20}. A protein struktúrájából adódik, hogy a foszfolipid a kötést – kettőslánccal – az ötödik SCR-domén kationos töltésének köszönhetően képes létrehozni²⁰. Az antitestek a proteint valószínűleg az I és II domén területén ismerik fel és kötik meg¹⁹. A β_2 -glikoprotein I fiziológiai szerepe mind ez ideig ismeretlen, néhányan in vivo antikoaguláns szerepet tulajdonítanak neki; mindezt a képességével magyarázzák, hogy kötődni tud a negatív töltésű foszfolipidekhez, ezzel megakadályozza az intrinsic koagulációs út kontakt aktivációs lépését^{21–25}. Veleszületett β_2 -glikoprotein I-deficiens egyénekben nem találtak thrombosis fokozott rizikójára utaló jeleket^{26, 27}. A β_2 -glikoprotein I az autoimmun antifoszfolipid antitestek egyik fő célpontja. Egyéb proteinek is szerepelhetnek kofaktorként az antifoszfolipid antitestek kötődésekor: a protrombin, a protein C, a protein S és az annexin V5. A foszfolipid kofaktorokat célba vevő antitestek mellett találkozhatunk közvetlenül a negatív töltésű foszfolipidek ellen

irányuló „valódi” antifoszfolipid antitestekkel is. Ezek különböző fertőzések megbetegedésekben szenvedő betegeken fordulnak elő: szifiliszben^{28, 29}, AIDS-ben³⁰, mononucleosis infectiosában^{31, 32}, továbbá bizonyos gyógyszer-expozíciók következtében³³. Általános nézet, hogy ezeknek az antitesteknek általában nincsen semmilyen klinikai következménye, bár már írtak le antifoszfolipid-szindrómát thrombosisal, varicellafertőzés következtében^{34, 35}. Fontos tény, hogy a rutin antikardiolipin-teszt nem tud különbséget tenni e két csoportba tartozó antitestek között.

Az antifoszfolipid antitestek másik típusa a lupus anticoagulans^{2, 3}. A lupus anticoagulans identifikációjára nemzetközileg is elismert kritériumok vannak:

1. Legalább egy foszfolipidfüggő koagulációs teszt (például dilute Russel Viper Venome Time) megnyúlása, amely

2. normálplazma hozzáadásával sem korrigálható,

3. ugyanakkor in vitro foszfolipid hozzáadásával a normális koaguláció kiváltható³⁶.

A lupus anticoagulansért felelős autoantitestek az esetek többségében protrombin vagy β_2 -glikoprotein I ellen irányulnak, vagyis a lupus anticoagulans csoport sem homogén^{37, 38}. Fontos tudatosítani azt a tényt, hogy az aCL (antikardiolipin antitest) és a lupus anticoagulans antitestcsoportok között átfedés áll fenn. Ennek az az oka, hogy amíg az aCL-teszt antigén-antitest reakción alapuló immunoesszé, addig a lupus anticoagulans vizsgálat funkcionális véralvadási teszt. Elképzelhető, hogy egy β_2 -glikoprotein I elleni antitest egyrészt kimutatható az aCL-teszttel, de ugyanakkor lupus anticoagulans aktivitással is rendelkezik. Más esetekben viszont lehet, hogy míg egy β_2 -glikoprotein I elleni antitest reagál az aCL-tesztben, addig egy protrombin elleni antitestet mutatunk ki a lupus anticoagulans vizsgálatl. Egy betegen tehát többféle antitest jelenléte is észlelhető, ezeknek nemcsak antigénspecificitása, de funkcionális tulajdonságai is eltérőek lehetnek; ezért antifoszfolipid-szindróma gyanúja esetén nem elegendő csak az egyik vagy másik kimutatási módot alkalmazni, mindig teljes körű laboratóriumi kivizsgálást kell végezni.

Klasszifikációs kritériumok

A definitív antifoszfolipid-szindróma diagnózisának feltételeit 1998-ban foglalták össze. Így lehetővé vált, hogy az egységes klasszifikációs kritériumok birtokában összevethetővé válhassanak a kutatási eredmények³⁹. Hogy az úgynevezett Sapporo-kritériumok teljesüljenek, a betegek anamnézisében valamilyen thromboticus eseménynek vagy spontán vetélésnek kell jelen lennie, továbbá igazolni kell antifoszfolipid antitestek jelenlétét a szérumban antikardiolipin anti-

testek kimutatásával, vagy pozitív lupus anticoagulans teszttel (1. táblázat). Az antitestek közepes vagy magas titerben kell, hogy jelen legyenek, legalább két alkalommal kell kimutatni ezeket, a két próba között legalább hat hét különbséggel; ezzel különíthető el a tartós autoimmun antitestek jelenléte a csupán átmeneti – infekció vagy gyógyszerhatás által okozott – antitest-felzaporodástól. E klasszifikációs kritériumok szenzitivitása 71%, specificitása 98%⁴⁰. Ez mutatja, hogy a kritériumok által kiemelt csoportban a szindróma tényleges előfordulása igen magas százalékat képvisel. Vannak azonban betegek, akik antifoszfolipid-szindrómában szenvednek, ám ennek ellenére náluk – a szokatlan klinikai kép következtében – nem teljesülnek a Sapporo-kritériumok. Ilyen klinikai manifestációk:

- livedo reticularis,
- a szívbillentyű megbetegedései,
- tranziens cereberalis ischaemia,
- migrén,
- epilepszia,
- aszeptikus csontnekrózis,
- haemolyticus anaemia és thrombocytopenia.

Bármely, akár szokatlan lokalizációjú artériás és vénás (például arteria vagy vena centralis retinae) thromboticus esemény vagy ismeretlen eredetű vetélés hátterében antifoszfolipid-szindrómát is kell keresni. Ismeretlen eredetű thrombocytopenia és haemolyticus anaemia esetén is vizsgálendő a beteg immun-szerológiai statusa antifoszfolipid antitest irányában.

Patogenezis

A szindrómában szenvedő betegeknél a thrombosishoz vagy magzatelhaláshoz vezető teljes mechanizmus egyelőre ismeretlen. Az azonban tény, hogy az antitestek közvetlen ok-okozati összefüggésben állnak a tünetek kialakulásával. Erre indirekt bizonyítékként szolgál az a tény, hogy a magas antitestszint nagyobb rizikót jelent, illetve válságos szituációkban terápiás hatású az antitestek eltávolítása plazmaferézissel vagy gátlásuk intravénás immunglobulinnal. Direkt bizonyítékot azok az állatmodellek szolgáltatnak, ahol antifoszfolipid antitestek passzív átvitelével, vagy β_2 -glikoproteinnel való aktív immunizációval kiválthatók a szindróma tünetei^{41–44}.

Lehetséges patomechanizmusok

Az antifoszfolipid antitestek beavatkoznak a normális koagulációs kaszkádba és úgynevezett prokoagulációs állapotot hoznak létre⁴⁵. Mindezt az aktivált protein C és az antitrombin III út gátlásával, a fibrinolízis gátlásával, továbbá a szöveti faktor aktivitásának serkentésével hozzák létre. Mint azt már említettük, a β_2 -glikoprotein I feltehetőleg in vivo antikoagulánsként működik. Miután az antitestek hozzákötődnek, már nem képes e szerepe ellátására⁴⁶. A koaguláció regulálásában egyéb fehérjék is igen fontos szerepet játszanak. A protein C, a protein S és az annexin V szin-

1. táblázat. Az antifoszfolipid-szindróma diagnosztikus kritériumrendszere³⁹

Kritériumok	Módszerek
Klinikai tünetek	
Thrombosis	Egy vagy több képalkotó vizsgálattal igazolt vénás, artériás, illetve kisereket érintő thrombosis.
Terhespatológia	– Egy vagy több ismeretlen eredetű intrauterin elhalás 10 hétnél idősebb gestációs korban. – Egy vagy több, a 34. hét előtt bekövetkezett koraszülés praeclampsia, eclampsia, illetve placentaris elégtelenség következtében. – Három vagy több ismeretlen eredetű spontán vetélés.
Laboratóriumi tünetek	
aCL autoantitest-pozitivitás két vagy több alkalommal (az egyes vizsgálatok között minimum hat hétnek kell eltelnie)	Felnőttek esetében β_2 GPI-dependens ELISA módszer segítségével kell kvantitatívan meghatározni, gyermekkori APS esetén az egyes autoantitest emelkedett titerének specificitása, illetve szenzitivitása még pontosan nem ismert.
Lupus anticoagulans-pozitivitás két vagy több alkalommal, az egyes vizsgálatok között minimum hat hétnek kell eltelnie.	A foszfolipid-dependens alvadási paraméterek (aPTT, KCT, DRVVT) emelkedése jelzi.

Az APS diagnózisához minimum egy klinikai és minimum egy laboratóriumi kritériumtünetnek kell teljesülnie.

APS: antifoszfolipid-szindróma, aPPTT: aktivált parciális tromboplastinidő, DRVVT: dilute Russel Viper venom test, KCT: kaolin clotting time

tén az antifoszfolipid antitestek célpontjaként szerepelhetnek, és ugyanúgy – gátlás alá kerülve – elveszíthetik eredeti funkciójukat⁴⁵. További bizonyítékok ismertek arra, hogy az antifoszfolipid antitestek közvetlenül gátolják az annexin V kötődését a prokoaguláns felülethez^{47, 48}.

Számos tanulmány említi az interakciót, amely a β_2 -glikoprotein I-gyel reagáló antitest és az endothelsejt között in vitro játszódik le. A β_2 -glikoprotein I kötődését az endothelsejhez felületének negatív töltése idézi elő, ezért az aktiváció, illetve az apoptózis miatt a sejtfelszínen megjelenő negatív töltésű foszfatidilszerin felelős. Emellett, egyes adatok szerint az annexin II a β_2 -glikoprotein I receptoraként szerepel az endothelsejt felszínén^{49, 50}. Az antifoszfolipid antitestek a β_2 -glikoprotein I segítségével az endothelsejtek felszínéhez kötődnek és – feltehetőleg Fc-receptorokon keresztül – az endothelsejtek aktivációját okozzák. Ennek következtében a sejtfelületi adhéziós molekulák és a szöveti faktor fokozott expressziója jön létre^{51, 52}, miáltal az aktivált endothelsejt prokoaguláns felszínként szerepel. Mindez igen pontos magyarázat a szindróma patogenezisére⁵³. Bizonyítékok állnak rendelkezésre arról is, hogy az antifoszfolipid antitestek a thrombocyták aktivációját és aggregációját is elősegítik⁴⁵.

Valószínűleg egyéb (például lokális) faktorok is szerepet játszanak annak meghatározásában, hogy az

egyes betegeknél milyen klinikai manifesztációk alakulnak ki. Ezek a faktorok egyelőre kutatás tárgyát képezik. Gyanúba fogták már az endothel traumáját, mint egy nem immun prokoaguláns mechanizmust, továbbá az infekció által okozott fokozott citokin-produkció okozta endothelsejt-aktivációt is⁵⁴.

Klinikai megjelenési formák

Számos klinikai szindrómában megfigyelték az antifoszfolipid autoantitestek jelenlétét. Sok esetben bizonytalan az antitestek patogenetikai szerepe. Ezt figyelembe véve a továbbiakban ismertetjük az eddig leírt leggyakoribb asszociációkat.

Thromboticus események

Az antifoszfolipid-szindróma leggyakoribb klinikai megjelenési formája a thrombosis, ez gyakorlatilag bármely szerv ereiben létrejöhet (2. táblázat). Az antifoszfolipid-szindrómás betegek 59%-ánál radiológiailag kimutatható elzáródás található a vénás rendszerben, 28%-uknak thrombosisa van az artériás hálózatban, 13%-ban mindkét rendszerben találhatunk elváltozásokat^{55, 56}. Az antikardiolipin antitest inkább artériás, a lupus anticoagulans jelenléte inkább vénás

2. táblázat. Az antifoszfolipid-szindróma klinikai és laboratóriumi tünetei 1000 primer és szekunder antifoszfolipid-szindrómában szenvedő beteg esetében⁵⁵

Klinikai tünet	Százalék	Laboratóriumi tünet	Százalék
Mélyvénás thrombosis	31,7	aCL aat,	87,9,
Thrombocytopenia	21,9	IgG és IgM,	32,1,
Livedo reticularis	20,4	csak IgG,	43,6,
Stroke	13,1	csak IgM	12,2
Superficialis thrombophlebitis	9,1	LAC	53,6
Embolia pulmonum	9,0	önmagában	12,1
Spontán vetélés	8,3	aCL autoantitesttel	41,5
TIA	7,0	ANA aat	59,7
Haemolyticus anaemia	6,6	aDNA aat	29,2
Artériás thrombosis a lábokban	4,3	aSSA aat	14,0
Ulcus cutis	3,9	aSSB aat	5,7
Epilepszia	3,4	aRNP aat	5,9
Vénás thrombosis a karokban	3,4	aSm aat	5,5
Myocardialis infarktus	2,8	RF	7,8
Artériás thrombosis a karokban	2,7	Cryoglobulinok	3,6
GIT (oesophagus, jejunum, ileum) ischaemiás infarktusa	1,5		

aat: autoantitest, **aCL:** antikardiolipin antitest, **aDNA:** DNS elleni antitest, **ANA:** antinuclearis antitest, **aRNP:** anti-ribonucleoprotein antitest, **aSm:** Sm nuclearis antigén elleni antitest, **aSSA:** anti-SSA antinuclearis antitest, **aSSB:** anti-SSB antinuclearis antitest, **GIT:** gastrointestinalis tumor, **LAC:** lupus anticoagulans, **RF:** reumafaktor, **TIA:** tranzienis ischaemiás faktor

thrombosisra hajlamosít⁵⁷. A szindrómában szenvedők vénás thrombosisa 55%-ban az alsó végtagban jön létre, ezen esetek fele tüdőembóliával is szövődik^{58, 59}. Az artériás thrombosis az esetek 50%-ában az agyban keletkezve hozza létre következményeit, tranziens ischaemiás attackot, stroke-ot, epilepsziát. Az artériás thrombosisok 25%-ban coronariaelzáródást okoznak, a fennmaradó 25%-ban pedig a szem, a vese vagy a perifériás artériák záródnak el^{58, 59}. Ér-elzáródás embolisatióból is származhat, ez a mitralis vagy az aortabillentyűn keletkező vegetációból ered és a szindrómában szenvedők 4%-ánál találkozhatunk vele⁵⁹. A betegek közel kétharmadánál szembe-sülünk echokardiográfiával igazolható elváltozásokkal, ezek azonban csak igen ritkán okoznak klinikai eltéréseket⁵⁹.

Autoimmun megbetegedések

Az SLE az az autoimmun megbetegedés, ahol a leginkább számíthatunk az antifoszfolipid antitestek jelenlétére. A klinikai manifesztációk egész sorát írták már le antitestpozitív SLE-s betegeken: artériás és vénás thrombosisokat, különböző neurológiai eltéréseket, cytopeniákat. Pozitív lupus anticoagulans esetén gyakrabban számíthatunk thrombosisok megjelenésére⁶⁰.

Felnőttkorban a szindróma egyéb autoimmun megbetegedések mellé is társulhat, úgymint immun thrombocytopeniák, myasthenia gravis⁶¹, Basedow-Graves-kór⁶², autoimmun haemolyticus anaemiák, Evans-szindróma⁶³, progresszív szisztémás sclerosis⁶⁴; óriássejtes arteritisben⁶⁵, Takayasu-arteritisben és polyarteritis nodosában szintén emelkedett antifoszfolipid-antitesttiterrel találkozhatunk.

Thrombocytopenia

A thrombocytopenia legtöbbször csupán mérsékelt, csak ritkán okoz közvetlenül szövődményeket, megtalálható azonban a szindrómában szenvedők 20–40%-ánál⁶⁶. Az immunmediált thrombocytopeniák közel 70%-ában megtalálhatóak az antifoszfolipid antitestek is a thrombocytellenes antitestek mellett⁶⁷.

Antifoszfolipid katasztrófa szindróma

Az antifoszfolipid-szindrómában megbetegedettek általában egyidejűleg csupán egyetlen artériás vagy vénás thromboticus eseménytől szenvednek. A betegek egy kis százalékánál azonban sokszervi elégtelenség-gel találkozunk halmozott thrombosisok következté-

ben (catastrophic antiphospholipid syndrome, CAPS). Ezek az esetek általában rapidan alakulnak ki és fatális végeredménnyel járnak. Erre utal a „katasztrófális” elnevezés is. Az antifoszfolipid katasztrófa szindrómát először 1992-ben definiálták mint az antifoszfolipid-szindróma életet közvetlenül veszélyeztető variánsát⁶⁸. Első leírója után ismert az Asherson-szindróma elnevezés is. Bár nem ismert, hogy az egyes betegeknél mi váltja ki a multiplex thrombosisokat, az antifoszfolipid katasztrófa szindróma esetében viszonylag gyakran azonosítható egy olyan trigger (például infekció vagy tumor), amely kapcsolatban állhat a véralvadási rendszer egyensúlyának felborulásával.

Idegrendszeri betegségek

Antifoszfolipid antitestek számtalan neurológiai elváltozással hozhatók összefüggésbe, úgymint a demencia és egyéb kognitív diszfunkciók, migrén, chorea, myelitis és különböző pszichiátriai kórképek.

Epilepsziás betegek szérumában ugyancsak találhatunk antifoszfolipid antitesteket. Antikardiolipin antitestek 20–30%-ban vannak jelen epilepsziás betegeknél, akiknél nem találkozhatunk az antifoszfolipid-szindróma, illetve egyéb kötőszöveti megbetegedés klinikai jeleivel^{69, 70}. A kevés és egymásnak nem egyszer ellentétes eredményekre jutó vizsgálatok alapján bizonytalan az antitestek patogenetikai szerepe epilepsziabetegségben^{71, 72}. Tovább színezi a képet, hogy epilepsziás rohamok is lehetnek az SLE első jelei, továbbá SLE kialakulhat antiepileptikus gyógyszerek szedésének hosszú távú következményeként is⁷³.

Gyermeckori manifesztáció

A szindróma legtöbb klinikai manifesztációja már gyermekkorban megjelenhet. Ezekről azonban idáig csupán esetbemutatók, illetve kis esetszámú vizsgálatok tudósítottak. Multicentrikus vizsgálatok a gyermeckori antifoszfolipid-szindrómáról még hiányoznak az irodalomból.

Amennyiben az antifoszfolipid-szindróma jelen van a terhesség során, anyai és fetális komplikációkkal számolhatunk: az első és a második trimeszterben a magzat elvesztése, praeclampsia, intrauterin növekedési elmaradás és koraszülés. Bizonyos szövődmények elkerülésére elengedhetetlen a szindrómában szenvedő terhesek szoros monitorozása és megfelelő kezelése, hiszen megfelelő terápia mellett többnyire elkerülhető az intrauterin retardáció, illetve a koraszülés⁷⁴. Bizonyított tény, hogy a terhes nők placentája átjárható az

antikardiolipin antitestek számára, és az antifoszfolipid-szindrómában szenvedő anyák magzatának köldökzsinórjából sikerült is kimutatni ezeket az antitesteket^{75, 76}. A szindrómában szenvedő anyák gyermekeinek születésüktől kezdett három hónapos követése során megfigyelték, hogy az újszülöttek szérumban az antikardiolipin antitestek titere erőteljesen csökkent, hat hónap elteltével már nem is detektáltak ilyen antitesteket⁷⁵. Az újszülöttek vérében jelenlévő antifoszfolipid antitestek általában nem alakítják ki a szindrómára jellemző klinikai képet, csupán a koraszülés és annak neurológiai, pulmonális, szemészeti szövődményei sújthatják őket^{75, 77-79}. Azonban esetbemutatók számtalan izolált újszülöttkori antifoszfolipid-szindrómás esetről számolnak be, ahol az anyák néha szintén a szindrómában szenvedtek. Leírtak már cerebrális ischaemiát artériás thrombus miatt^{80, 81}, masszív mellékvesevérzést⁸², aortathrombosis^{83, 84}, vesevénathrombosis⁸⁵, mesenterialis thrombosis⁸⁶, továbbá katasztrofális antifoszfolipid-szindrómát multiplex thromboticus eseményekkel⁸⁷. Ezek az esetek mutatják, hogy a szindrómával már újszülöttkorban is számolni kell, számuk azonban igen csekély.

A felnőtt populációhoz hasonlóan gyermekeknél is találkozunk antifoszfolipid antitestekkel a szérumban autoimmun megbetegedésekben, bizonyos infekciók során, illetve kis számban egészségeseknél is. A gyermekkori antifoszfolipid-szindróma patogenezisének pontos mechanizmusa még nem ismert, valószínű azonban, hogy hasonló a felnőttkori formához⁸⁸. Különbség észlelhető azonban a specifikus klinikai megjelenési formák frekvenciájában, mivel a gyermekeknél hiányoznak bizonyos, a thrombosisra predisponáló tényezők: atherosclerosis, dohányzás, orális kontraceptívumok szedése. Bizonyosnak látszik, hogy a fejlődésben lévő immunrendszer az antigénekre más, alternatív immunválasszal reagálhat, ennek eredményeképpen specifikus antifoszfolipidantitest-produkció jöhet létre⁸⁸. Az egészséges gyermekek szérumban jelen lévő antifoszfolipid antitesteket legtöbbször egy korábban zajlott fertőzés vagy vakcináció következményének tartják^{89, 90}.

Ez idáig ismeretlen a primer antifoszfolipid-szindróma aktuális prevalenciája a gyermekpopulációban, bár a felnőttkorihoz képest mindenképpen kisebbnek látszik⁵⁵. A szindróma leggyakrabban tapasztalt szövődménye az alsó végtagi mélyvénás thrombosis, a tüdőembolia és a központi idegrendszer thromboticus eseményei^{91, 92}. A thrombosisok incidenciája szignifikánsan kisebb gyermekeknél, mint felnőttkorban, a thrombosisoknak viszont sokkal nagyobb hányada hozható kapcsolatba antifoszfolipid antitestek jelenlétével⁹³. Sajnos a szindróma klasszifikációs kritériumai nem illeszthetők teljesen a gyermekkorra, mivel a diagnózishoz szükséges thrombosisok gyermekkor-

ban ritkábbak, a terhességi szövődményekkel pedig nem is lehet számolni. Számos adat utal arra, hogy a gyermekkori antifoszfolipid-szindróma szoros összefüggésben áll a kórkép egyéb, a diagnosztikus kritériumok között nem szereplő klinikai manifesztációival: a migrénnel, az epilepsziával, a choreával, a thrombocytopeniával és a haemolyticus anaemiával⁸⁸.

Társulás más autoimmun megbetegedésekkel

A felnőttekkel ellentétben a gyermekkorban jelentkező antifoszfolipid-szindróma sokkal gyakoribb SLE-vel vagy egyéb lupusszerű megbetegedésekkel társultan, mint önálló primer formában. Fontos azt is tudni, hogy egyes gyermekeknél a szindróma először primer formában mutatkozik, a későbbiekben ebből alakul ki az SLE⁹⁴.

Több tanulmány is említést tesz az antifoszfolipid antitestek jelenlétéről idiopathiás juvenilis arthritisben. A juvenilis idiopathiás arthritisben szenvedő gyermekek mintegy 30%-ánál mutattak ki kardiolipin-ellenes antitesteket, bár nem találtak konkrét összefüggést az antitestek jelenléte és a betegség lefolyása között⁹⁵. Csupán két szerző számolt be idáig thrombosisról juvenilis idiopathiás arthritisben megbetegedetteknél^{96, 97}. Ezek szerint juvenilis idiopathiás arthritis esetén, bár az antitestek igen nagy százalékban jelen vannak, még sem kell számítani thrombosis megjelenésére. Mivel SLE-ben a kardiolipin-ellenes antitestek közvetlen összefüggésbe hozhatóak a thrombosisok kialakulásával, juvenilis idiopathiás arthritisben az antitestek más patogénikus potenciálja feltételezhető⁸⁸. Érdekes megfigyelés, hogy juvenilis idiopathiás arthritisben szenvedő betegek körében a β_2 -GPI és a lupus anticoagulans frekvenciája sokkal alacsonyabbnak, 11% körülnek mutatkozik⁹⁸.

Társulás idegrendszeri betegségekkel

A központi idegrendszer érintettsége gyakran fordul elő mind primer, mind szekunder antifoszfolipid-szindrómás gyermekek között. Az antitestekkel összefüggésbe hozható agyi ischaemiák prevalenciája 16–76%-ig tehető^{99, 100}.

Ötvennyolc gyermekén végzett vizsgálat szerint a gyermekkori ischaemiás stroke kialakulásáért a thrombophilia markerei közül csupán a Leiden-mutáció és az antifoszfolipid-szindróma tehető bizonyítottan felelőssé¹⁰⁰. Gyermekkori sinus venosus thrombosisokat vizsgálva a kardiolipin antitesteket találták a legfontosabb thromboticus faktoroknak¹⁰¹. Mind ezen eredmények birtokában gyermekkori stroke

esetében indokoltnak látszik az antifoszfolid szindróma keresése.

A stroke-on kívül egyéb neurológiai eltérés, valamint az antifoszfolid-szindróma összefüggésére kiterjedt vizsgálatok hiányában ez idáig kevés bizonyíték van gyermekkorban. Azonban néhány megfigyelés a choreát, az epilepsziát és a migrént is összefüggésbe hozza az antifoszfolid-szindrómával^{102, 103}.

Terápia

Mivel a gyermekkorban előforduló antifoszfolid-szindrómáról is keveset tudunk, még viták folynak a kezelés körül. Néhány kérdésben azonban már konszenzus alakult ki. Mivel csak igen ritka esetben találkozunk thrombosisal a tünetmentes, antifoszfolid antitestre pozitív gyermekeknél a jövőben, az ő preventív gyógyszeres kezelésüktől eltekintünk^{92, 104}. Nem ismertek adatok a tünetmentes gyermekek szalicilát-prevenciójának hasznosságáról, ismert azonban a gyógyszeres kezelés fokozott vérzéses rizikója játék, illetve sport közben. Subcutan heparin profilaktikus adása csupán egyéb indok – hosszú immobilizáció, műtéti előkészítés – esetén kerül szóba.

Adolescens korúak rizikójának elemzése során mindig figyelembe kell venni az esetleges dohányzást vagy orális kontraceptívumok szedését.

SLE vagy egyéb autoimmun megbetegedések egyidejű jelenléte esetén a thrombosiskészséget az alap-

betegség is fokozza⁵⁵. Ilyen esetekben indokolt a kis dózisu (napi 3–5 mg/ttkg) acetilszalicilsav adása, még enyhe haemolyticus anaemia vagy thrombocytopenia mellett is⁸⁸.

A manifeszt antifoszfolid-szindróma, thrombosisban szenvedő gyermekek kezelése nem különbözik a felnőttektől. A betegeket ilyenkor antikoagulálásban kell részesíteni. Ez heparinnal kezdhető, majd orális szerre váltandó. Egyetértés van abban, hogy ilyen esetekben a hosszú távú antikoaguláns terápia igen eredményes a későbbi thromboticus epizódok megelőzésében, ennél fogva minden ilyen esetben alkalmazandó. Nem ilyen nagy az egyetértés viszont abban, hogy ez a terápia vajon mennyi ideig szükséges, illetve milyen dózisokat alkalmazzunk. Mérlegelve a thrombosisok visszatérésének kis valószínűségét, valamint a vérzéses szövődmények fokozott lehetőségét, közepes erősségű antikoaguláns terápia javasolható, 2–2,5-es INR-értéket megcélolva^{92, 104}. Az antikoaguláció hosszáról még megoszlanak a vélemények.

Az antifoszfolid katasztrófa szindróma terápiaja a vascularis okklúziók kiterjedésétől, valamint a szisztémás gyulladási reakció fokától függ. A kezelés alapját a folyamat progressziójának minden lehetséges ponton való fékezése alkotja, így az alapbetegség adekvát kezelése mellett hatékony antikoaguláns terápia, továbbá plazmaferézis, illetve intravénás immunoglobulin adása¹⁰⁵. A kezeléshez tartozik még az intenzív monitorozás, a létfenntartó kezelés – légzésés keringéstámogatás –, a hemodialízis¹⁰⁶.

IRODALOM

1. McNeil HP, Chesterman CN, Krilis SA. Immunology and clinical importance of antiphospholipid antibodies. *Adv Immunol* 1991; 49:193-280.
2. Krilis SA, Hunt JE. Immunology of antiphospholipid antibodies. In: Panayi GS, editor. *Immunology of connective tissue diseases* (Immunology and Medicine series). Boston: Kluwer Academic; 1993. p. 279-304.
3. Roubey RA. Autoantibodies to phospholipid-binding plasma proteins: a new view of lupus anticoagulants and other "antiphospholipid" autoantibodies. *Blood* 1994;84:2854-67.
4. Love PE, Santoro SA. 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;112:682-98.
5. Roubey RA. Immunology of the antiphospholipid antibody syndrome. *Arthritis Rheum* 1996;39:1444-54.
6. Shapiro SS. The lupus anticoagulant/antiphospholipid syndrome. *Annu Rev Med* 1996;47:533-53.
7. Vianna JL, Khamashta MA, Ordi-Ros J, Font J, Cervera R, Lopez-Soto A, et al. Comparison of the primary and secondary antiphospholipid syndrome: A European multicenter study of 114 patients. *Am J Med* 1994;96:3-9.
8. Krnic-Barrie S, O'Connor CR, Looney SW, Pierangeli SS, Harris N. A retrospective review of 61 patients with antiphospholipid syndrome. Analysis of factors influencing recurrent thrombosis. *Arch Intern Med* 1997;157:2101-8.
9. Asherson RA, Khamashta MA, Ordi-Ros J, Derksen RH, Machin SJ, Barquinero J, et al. The "primary" antiphospholipid syndrome: major clinical and serological features. *Medicine Baltimore* 1989; 68:366-74.
10. Alarcon-Segovia D, Sanchez-Guerrero J. Primary antiphospholipid syndrome. *J Rheumatol* 1989;16:482-8.
11. Alarcon-Segovia D, Deleze M, Oria CV, Sanchez-Guerrero J, Gomez-Pacheco L, Cabiedes J, et al. Antiphospholipid antibodies and the antiphospholipid syndrome in systemic lupus erythematosus. A prospective analysis of 500 consecutive patients. *Medicine (Baltimore)* 1989;68:353-65.
12. Vaarala O. Antiphospholipid antibodies and atherosclerosis. *Lupus* 1996;5:442-7.
13. Ordi J, Selva A, Monegal F, Porcel JM, Martinez-Costa X, Vilardell M. Anticardiolipin antibodies and dependence of serum cofactor. A mechanism of thrombosis. *J Rheumatol* 1993;20:1321-4.
14. Fleck RA, Rapaport SI, Rao LV. Anti-prothrombin antibodies and the lupus anticoagulant. *Blood* 1988;72:512-9.
15. McNeil HP, Simpson RJ, Chesterman CN, Krilis SA. Anti-phospholipid antibodies are directed against a complex antigen that includes a lipid-binding inhibitor of coagulation: β_2 -glycoprotein I (apolipoprotein H). *Proc Natl Acad Sci USA* 1990;87:4120-4.
16. Galli M, Comfurius P, Maassen C, Hemker HC, de Baets MH, van Breda-Vriesman PJ, et al. Anticardiolipin antibodies (ACA) directed not to cardiolipin but to a plasma protein cofactor. *Lancet* 1990; 335:1544-7.

17. Matsuura E, Igarashi Y, Fujimoto M, Ichikawa K, Suzuki T, Sumida T, et al. Heterogeneity of anticardiolipin antibodies defined by the anticardiolipin cofactor. *J Immunol* 1992;148:3885-91.
18. Bevers EM, Galli M. β_2 -glycoprotein I for binding of anticardiolipin antibodies to cardiolipin. *Lancet* 1990;336:952-3.
19. Bouma B, de Groot PG, van den Elsen JM, Ravelli RB, Schouten A, Simmelink MJ, et al. Adhesion mechanism of human $\beta(2)$ -glycoprotein I to phospholipids based on its crystal structure. *EMBO J* 1999;18:5166-74.
20. Schwarzenbacher R, Zeth K, Diederichs K, Gries A, Kostner GM, Laggner P, et al. Crystal structure of human β_2 -glycoprotein I: implications for phospholipid binding and the antiphospholipid syndrome. *EMBO J* 1999;18:6228-39.
21. Schousboe I. Binding of β_2 -glycoprotein I to platelets: effect of adenylate cyclase activity. *Thromb Res* 1980;19:225-37.
22. Schousboe I. β_2 -glycoprotein I: a plasma inhibitor of the contact activation of the intrinsic blood coagulation pathway. *Blood* 1985;66:1086-91.
23. Schousboe I. In vitro activation of the contact activation system (Hageman factor system) in plasma by acidic phospholipids and the inhibitory effect of β_2 -glycoprotein I on this activation. *Int J Biochem* 1988;20:309-15.
24. Nimpf J, Bevers EM, Bomans PH, Till U, Wurm H, Kostner GM, et al. Prothrombinase activity of human platelets is inhibited by β_2 -glycoprotein-I. *Biochim Biophys Acta* 1986;884:142-9.
25. Nimpf J, Wurm H, Kostner GM. β_2 -glycoprotein-I (apo-H) inhibits the release reaction of human platelets during ADP-induced aggregation. *Atherosclerosis* 1987;63:109-14.
26. Yasuda S, Tsutsumi A, Chiba H, Yanai H, Miyoshi Y, Takeuchi R, et al. $\beta(2)$ -glycoprotein I deficiency: prevalence, genetic background and antiphospholipid syndrome 419 effects on plasma lipoprotein metabolism and hemostasis. *Atherosclerosis* 2000;152:337-46.
27. Bancsi LF, van der Linden IK, Bertina RM. β_2 -glycoprotein I deficiency and the risk of thrombosis. *Thromb Haemost* 1992;67:649-53.
28. Moore JE, Mohr CF. Biologically false positive serologic tests for syphilis. *JAMA* 1952;150:467-73.
29. Harris EN, Gharavi AE, Wasley GD, Hughes GR. Use of an enzyme-linked immunosorbent assay and of inhibition studies to distinguish between antibodies to cardiolipin from patients with syphilis or autoimmune disorders. *J Infect Dis* 1988;157:23-31.
30. Gold JE, Haubenstock A, Zalusky R. Lupus anticoagulant and AIDS. *N Engl J Med* 1986;314:1252-3.
31. Hunt JE, McNeil HP, Morgan GJ, Cramer RM, Krilis SA. A phospholipid β_2 -glycoprotein I complex is an antigen for anticardiolipin antibodies occurring in autoimmune disease but not with infection. *Lupus* 1992;1:75-81.
32. Vaarala O, Palosuo T, Kleemola M, Aho K. Anticardiolipin response in acute infections. *Clin Immunol Immunopathol* 1986;41:8-15.
33. Zarrabi MH, Zucker S, Miller F, Derman RM, Romano GS, Hartnett JA, et al. Immunologic and coagulation disorders in chlorpromazine-treated patients. *Ann Intern Med* 1979;91:194-9.
34. Manco-Johnson MJ, Nuss R, Key N, Moertel C, Jacobson L, Meech S, et al. Lupus anticoagulant and protein S deficiency in children with postvaricella purpura fulminans or thrombosis. *J Pediatr* 1996;128:319-23.
35. Barcat D, Constans J, Seigneur M, Guerin V, Conri C. Deep venous thrombosis in an adult with varicella. *Rev Med Interne* 1998;19:509-11.
36. Brandt JT, Triplett DA, Alving B, Scharrer I. Criteria for the diagnosis of lupus anticoagulants: an update. On behalf of the Subcommittee on Lupus Anticoagulant/Antiphospholipid Antibody of the Scientific and Standardisation Committee of the ISTH. *Thromb Haemost* 1995;74:1185-90.
37. Galli M, Beretta G, Daldossi M, Bevers EM, Barbui T. Different anticoagulant and immunological properties of anti-prothrombin antibodies in patients with antiphospholipid antibodies. *Thromb Haemost* 1997;77:486-91.
38. Galli M, Comfurius P, Barbui T, Zwaal RF, Bevers EM. Anticoagulant activity of β_2 -glycoprotein I is potentiated by a distinct subgroup of anticardiolipin antibodies. *Thromb Haemost* 1992;68:297-300.
39. Wilson WA, Gharavi AE, Koike T, Lockshin MD, Branch DW, Piette JC, et al. International consensus statement on preliminary classification criteria for definite antiphospholipid syndrome: report of an international workshop. *Arthritis Rheum* 1999;42:1309-11.
40. Lockshin MD, Sammaritano LR, Schwartzman S. Validation of the Sapporo criteria for antiphospholipid syndrome. *Arthritis Rheum* 2000;43:440-3.
41. Gharavi AE, Aron AL. Experimental models for antiphospholipid studies. *Haemostasis* 1994;24:204-7.
42. Shoenfeld Y. The significance of experimental models of systemic lupus erythematosus and antiphospholipid syndrome induced by idiopathic manipulation. *Isr J Med Sci* 1994;30:10-8.
43. Tartakovsky B, Bermas BL, Sthoeger Z, Shearer GM, Mozes E. Defective maternal-fetal interaction in a murine autoimmune model. *Hum Reprod* 1996;11:2408-11.
44. Shoenfeld Y, Ziporen L. Lessons from experimental APS models. *Lupus* 1998;7 Suppl2:S158-61.
45. Levine JS, Branch DW, Rauch J. The antiphospholipid syndrome. *N Engl J Med* 2002;346:752-63.
46. Kandiah DA, Krilis SA. β_2 -glycoprotein I. *Lupus* 1994;3:207-12.
47. Rand JH, Wu XX, Andree HA, Lockwood CJ, Guller S, Scher J, et al. Pregnancy loss in the antiphospholipid-antibody syndrome – a possible thrombogenic mechanism. *N Engl J Med* 1997;337:154-60.
48. Rand JH, Wu XX, Andree HA, Ross JB, Rusinova E, Gascon-Lema MG, et al. Antiphospholipid antibodies accelerate plasma coagulation by inhibiting annexin-V binding to phospholipids: a "lupus procoagulant" phenomenon. *Blood* 1998;92:1652-60.
49. Bombeli T, Karsan A, Tait JF, Harlan JM. Apoptotic vascular endothelial cells become procoagulant. *Blood* 1997;89:2429-42.
50. Ma K, Simantov R, Zhang JC, Silverstein R, Hajjar KA, McCrae KR. High affinity binding of β_2 -glycoprotein I to human endothelial cells is mediated by annexin II. *J Biol Chem* 2000;275:15541-8.
51. Del Papa N, Meroni PL, Tincani A, Harris EN, Pierangeli SS, Barcellona W, et al. Relationship between anti-phospholipid and anti-endothelial cell antibodies: further characterization of the reactivity on resting and cytokine-activated endothelial cells. *Clin Exp Rheumatol* 1992;10:37-42.
52. Del Papa N, Guidali L, Sala A, Buccellati C, Khamashta MA, Ichikawa K, et al. Endothelial cells as target for antiphospholipid antibodies. Human polyclonal and monoclonal anti- β_2 -glycoprotein I antibodies react in vitro with endothelial cells through adherent β_2 -glycoprotein I and induce endothelial activation. *Arthritis Rheum* 1997;40:551-61.
53. Nawroth PP, Stern DM. Endothelial cell procoagulant properties and the host response. *Semin Thromb Hemost* 1987;13:391-7.
54. Hanly JG. Antiphospholipid syndrome: an overview. *CMAJ* 2003;168:1675-82.
55. Cervera R, Piette JC, Font J, Khamashta MA, Shoenfeld Y, Camps MT, et al. Antiphospholipid syndrome: clinical and immunologic manifestations and patterns of disease expression in a cohort of 1000 patients. *Arthritis Rheum*. 2002;46:1019-27.
56. Provenzale JM, Ortel TL, Allen NB. Systemic thrombosis in patients with antiphospholipid antibodies: lesion distribution and imaging findings. *Am J Roentgenol* 1998;170:285-90.
57. Soltész P, Veres K, Lakos G, Kiss E, Muszbek L, Szegedi G. Evaluation of clinical and laboratory features of antiphospholipid syndrome: a retrospective study of 637 patients. *Lupus* 2003;12:302-7.
58. Asherson RA, Khamashta MA, Ordi-Ros J, Derksen RH, Machin SJ, Barquinero J, et al. The "primary" antiphospholipid syndrome: major clinical and serological features. *Medicine (Baltimore)* 1989;68:366-74.
59. Vianna JL, Khamashta MA, Ordi-Ros J, Font J, Cervera R, Lopez-Soto A, et al. Comparison of the primary and secondary antiphospholipid syndrome: a European multicenter study of 114 patients. *Am J Med* 1994;96:3-9.
60. Caporali R, Ravelli A, De Gennaro F, Neirrotti G, Montecucco C, Martini A. Prevalence of anticardiolipin antibodies in juvenile arthritis. *Ann Rheum Dis* 1991;50:599-601.
61. Shoenfeld Y, Lorber M, Yucel T, Yazici H. Primary antiphospholipid syndrome emerging following thymectomy for myasthenia gravis: additional evidence for the kaleidoscope of autoimmunity. *Lupus* 1997;6:474-6.
62. Hofbauer LC, Spitzweg C, Heufelder AE. Graves' disease associated with the primary antiphospholipid syndrome. *J Rheumatol* 1996;23:1435-7.
63. Frolow M, Jankowski M, Swadzba J, Musial J. Evan's syndrome with antiphospholipid-protein antibodies. *Pol Merkuriusz Lek* 1996;1:344-5.

64. Chun WH, Bang D, Lee SK. Antiphospholipid syndrome associated with progressive systemic sclerosis. *J Dermatol* 1996;23:347-51.
65. Meyer O, Nicaise P, Moreau S, de Bandt M, Palazzo E, Hayem G, et al. Antibodies to cardiolipin and β_2 glycoprotein I in patients with polymyalgia rheumatica and giant cell arteritis. *Rev Rheum Engl Ed* 1996;63:241-7.
66. Galli M, Finazzi G, Barbui T. Thrombocytopenia in the antiphospholipid syndrome. *Br J Haematol* 1996;93:1-5.
67. Lipp E, von Felten A, Sax H, Muller D, Berchtold P. Antibodies against platelet glycoproteins and antiphospholipid antibodies in autoimmune thrombocytopenia. *Eur J Haematol* 1998;60:283-8.
68. Asherson RA. The catastrophic antiphospholipid syndrome. *J Rheumatol* 1992;19:508-12.
69. Verrot D, San-Marco M, Dravet C, Genton P, Disdier P, Bolla G, et al. Prevalence and signification of antinuclear and anticardiolipin antibodies in patients with epilepsy. *Am J Med* 1997;103:33-7.
70. Cimaz R, Romeo A, Scarano A, Avcin T, Viri M, Veggiotti P, et al. Prevalence of anticardiolipin, anti- β_2 glycoprotein I and antiprothrombin antibodies in young patients with epilepsy. *Epilepsia* 2002;43:52-9.
71. Herranz MT, Riviar G, Khamashta MA, Blaser KU, Hughes GR. Association between antiphospholipid antibodies and epilepsy in patients with systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheum* 1994;37:568-71.
72. Levine SR, Brey RL. Neurological aspects of antiphospholipid antibody syndrome. *Lupus* 1996;5:347-53.
73. Mackworth-Young CG, Hughes GR. Epilepsy: an early symptom of systemic lupus erythematosus. *J Neurol Neurosurg Psychiatr* 1985;48:185-92.
74. Backos M, Rai R, Baxter N, Chilcott IT, Cohen H, Regan L. Pregnancy complications in women with recurrent miscarriage associated with antiphospholipid antibodies treated with low dose aspirin and heparin. *Br J Obstet Gynaecol* 1999;106:102-7.
75. Zurgil N, Bakimer R, Tincani A, Faden D, Cohen J, Lorber M, et al. Detection of anti-phospholipid and anti-DNA antibodies and their idiotypes in newborns of mothers with anti-phospholipid syndrome and SLE. *Lupus* 1993;2:233-7.
76. Cohen SB, Goldenberg M, Rabinovici J, Lidor AL, Dulitzky M, Gilburd B, et al. Anti-cardiolipin antibodies in fetal blood and amniotic fluid derived from patients with the anti-phospholipid syndrome. *Hum Reprod* 2000;15:1170-2.
77. Pollard JK, Scott JR, Branch DW. Outcome of children born to women treated during pregnancy for the antiphospholipid syndrome. *Obstet Gynecol* 1992;80:365-8.
78. Botet F, Romera G, Montagut P, Figueras J, Carmona F, Balasch J. Neonatal outcome in women treated for the antiphospholipid syndrome during pregnancy. *J Perinat Med* 1997;25:192-6.
79. Brewster JA, Shaw NJ, Farquharson RG. Neonatal and pediatric outcome of infants born to mothers with antiphospholipid syndrome. *J Perinat Med* 1999;27:183-7.
80. Silver RK, MacGregor SN, Pasternak JF, Neely SE. Fetal stroke associated with elevated maternal anticardiolipin antibodies. *Obstet Gynecol* 1992;80:497-9.
81. de Klerk OL, de Vries TW, Sinnige LG. An unusual cause of neonatal seizures in a newborn infant. *Pediatrics* 1997;100:E8.
82. Teyssier G, Gautheron V, Absi L, Galambrun C, Ravni C, Lepetit JC. Anticorps anticardiolipine, ischemie cerebrale et hemorragie surrenalienne chez un nouveau-ne. *Arch Pediatr* 1995;2:1086-8.
83. Finazzi G, Cortelazzo S, Viero P, Galli M, Barburi T. Maternal lupus anticoagulant and fatal neonatal thrombosis. *Thromb Haemost* 1987;57:238.
84. Sheridan-Pereira M, Porreco RP, Hays T, Burke MS. Neonatal aortic thrombosis associated with the lupus anticoagulant. *Obstet Gynecol* 1988;71:1016-8.
85. Contractor S, Hiatt M, Kosmin M, Kim HC. Neonatal thrombosis with anticardiolipin antibody in baby and mother. *Am J Perinatol* 1992;9:409-10.
86. Navarro F, Dona-Naranjo MA, Villanueva I. Neonatal antiphospholipid syndrome. *J Rheumatol* 1997;24:1240-1.
87. Tabbutt S, Griswold WR, Ogino MT, Mendoza AE, Allen JB, Reznik VM. Multiple thromboses in a premature infant associated with maternal phospholipid antibody syndrome. *J Perinatol* 1994;14:66-70.
88. Avcin T, Cimaz R, Meroni PÉLDÁUL. Recent advances in antiphospholipid antibodies and antiphospholipid syndromes in pediatric populations. *Lupus* 2000;11:4-10.
89. Male C, Lechner K, Eichinger S, Kyrle PA, Kapiotis S, Wank H, et al. Clinical significance of lupus anticoagulants in children. *J Pediatr* 1999;134:199-205.
90. Avcin T, Ambrozic IA, Kuhar M, Kveder T, Rozman B. Anticardiolipin and anti- β_2 glycoprotein I antibodies in sera of 61 apparently healthy children at regular preventive visits. *Rheumatology* 2001;40:565-73.
91. Ravelli A, Martini A. Antiphospholipid antibody syndrome in pediatric patients. *Rheum Dis Clin N Am* 1997;23:657-76.
92. Tucker LB. Antiphospholipid antibodies and antiphospholipid syndromes in children. In: Khamashta MA (ed). *Hughes Syndrome, Antiphospholipid Syndrome*. Springer: London, 2000, pp. 155-66.
93. Manco-Johnson MJ, Nuss R. Lupus anticoagulant in children with thrombosis. *Am J Hematol* 1995;48:240-3.
94. Gattorno M, Buoncompagni A, Molinari AC, Barbano GC, De Bernardi B, Borroni C. Antiphospholipid antibodies in paediatric systemic lupus erythematosus, juvenile chronic arthritis and overlap syndromes: SLE patients with both lupus anticoagulant and high-titre anticardiolipin antibodies are at risk for clinical manifestations related to the antiphospholipid syndrome. *Br J Rheumatol* 1995;34:873-81.
95. Serra CR, Rodrigues SH, Silva NP, Sztajnbock FR, Andrade LE. Clinical significance of anticardiolipin antibodies in juvenile idiopathic arthritis. *Clin Exp Rheumatol* 1999;17:375-80.
96. Caporali R, Ravelli A, Ramenghi B, Montecucco C, Martini A. Antiphospholipid antibody associated thrombosis in juvenile chronic arthritis. *Arch Dis Child* 1992;67:1384-5.
97. Andrews A, Hickling P. Thrombosis associated with antiphospholipid antibody in juvenile chronic arthritis. *Lupus* 1997;6:556-7.
98. Avcin T, Ambrozic A, Bozic B, Accetto M, Kveder T, Rozman B. Estimation of anticardiolipin antibodies, anti- β_2 glycoprotein I antibodies and lupus anticoagulant in a prospective longitudinal study of children with juvenile idiopathic arthritis. *Clin Exp Rheumatol* 2002;20:101-8.
99. Baca V, Garcia-Ramirez R, Ramirez-Lacayo M, Marquez-Enriquez L, Martinez I, Lavalle C. Cerebral infarction and antiphospholipid syndrome in children. *J Rheumatol* 1996;23:1428-31.
100. Kenet G, Sadetzki S, Murad H, Martinowitz U, Rosenberg N, Gitel S, et al. Factor V Leiden and antiphospholipid antibodies are significant risk factors for ischemic stroke in children. *Stroke* 2000;31:1283-8.
101. deVeber G, Andrew M, Adams C, Bjornson B, Booth F, Buckley DJ, et al. Cerebral sinovenous thrombosis in children. *New Engl J Med* 2001;345:417-23.
102. Angelini L, Zibordi F, Zorzi G, Nardocci N, Caporali R, Ravelli A, et al. Neurological disorders, other than stroke, associated with antiphospholipid antibodies in childhood. *Neuropediatrics* 1996;27:149-53.
103. Okun MS, Jummani RR, Carney PR. Antiphospholipid-associated recurrent chorea and ballism in a child with cerebral palsy. *Pediatr Neurol* 2000;23:62-3.
104. Ravelli A, Martini A. Antiphospholipid antibody syndrome in pediatric patients. *Rheum Dis Clin N Am* 1997;23:657-76.
105. Asherson RA, Cervera R, de Groot PG, Erkan D, Boffa MC, Piette JC et al. Catastrophic antiphospholipid syndrome: international consensus statement on classification criteria and treatment guidelines. *Lupus* 2003;12:530-4.
106. Westney GE, Harris EN. Catastrophic antiphospholipid syndrome in the intensive care unit. *Crit Care Clin* 2002;7:325-9.