

Choroby reumatyczne w pierwszych 6 miesiącach życia

Rheumatic diseases in the first 6 months of life

Piotr Gietka¹, Lidia Rutkowska-Sak¹, Anna Wieteska-Klimczak²

¹Klinika i Poliklinika Reumatologii Wieku Rozwojowego Instytutu Reumatologii im. prof. dr hab. med. Eleonory Reicher w Warszawie, kierownik Kliniki dr hab. med. Lidia Rutkowska-Sak, dyrektor Instytutu prof. dr hab. med. Sławomir Maśliński

²Klinika Pediatrii, Instytut „Pomnik – Centrum Zdrowia Dziecka” w Warszawie, kierownik Kliniki prof. dr hab. med. Janusz Książyk, dyrektor Instytutu dr med. Maciej Piróg

Słowa kluczowe: choroby reumatyczne, noworodek, niemowlę.

Key words: rheumatic diseases, newborns, infant.

Streszczenie

Występowanie chorób reumatycznych w pierwszych 6 mies. życia, a zwłaszcza w okresie noworodkowym, jest sporadyczne. W pracy przedstawiono patogenezę, obraz kliniczny i problemy terapeutyczne dotyczące poszczególnych jednostek chorobowych, z uwzględnieniem podziału na 3 grupy: a) związanych z przechodzeniem przez łożysko matki autoprzeciwciał (toczeń noworodkowy i noworodkowy zespół antyfosfolipidowy), b) uwarunkowanych genetycznie, takich jak przewlekły niemowlęcy zespół neurologiczno-skróno-stawowy, c) innych, takich jak zespół Kawasaki, choroba Behçeta, twardzina ograniczona czy guzkowe zapalenie tętnic.

Toczeń noworodkowy (TN) jest rzadkim zespołem objawów klinicznych, spowodowanym biernym przechodzeniem przez łożysko swoistych matczynych przeciwciał anti-SSA/Ro i SSB/La. Autoprzeciwciała te należą do podklasy immunoglobulin IgG-1 i IgG-3 i mogą być obecne u matek z toczniem rumieniowatym układowym, zespołem Sjögrena, mieszaną chorobą tkanki łącznej, nieodróżnicowaną kolagenozą, rzadziej u kobiet z leukocyto-klastycznym zapaleniem naczyń krwionośnych, a wyjątkowo u chorych na reumatoidalne zapalenie stawów. Sporadycznie u matki dziecka z toczniem noworodkowym stwierdza się obecność przeciwciał anti-U1RNP, przy braku przeciwciał anti-SSA/SSB [1–4]. Niemniej jednak TN może wystąpić u noworod-

Summary

The incidence of rheumatic diseases in first 6 months of life, especially in newborns is rare. The pathogenesis, clinical picture and therapeutic problems, includes 3 groups: a) with connection with transplacental passage of autoantibodies such as neonatal lupus and neonatal antiphospholipid syndrome, b) genetic condition such as chronic infantile neurologic, cutaneous and articular syndrome, c) other such as Kawasaki disease and Behçet's, disease, localized scleroderma, periarteritis nodosa are described.

ków urodzonych przez matki, u których nigdy nie obserwowano objawów choroby autoimmunologicznej, a choroba dziecka może być u nich pierwszym przejawem kolagenozy. Najważniejszą rolę w patogenezie tocznia noworodkowego odgrywiają przeciwciała skierowane przeciwko antygenowi SSA/Ro, obecne u ok. 82% noworodków. Te autoprzeciwciała matczyne reagują z serotoninowym receptorem 5-HT₄ białka 52 serca noworodka, hamują serotoninową aktywację kanału wapniowego typu L, co prowadzi do zmian zapalnych i włóknienia w obrębie węzła przedsionkowo-komorowego serca, zaburzeń rytmu serca z nieefektywną pracą mięśnia sercowego i w konsekwencji do rozwoju zastoinowej niewydolności krążenia. Uszkodzenie serca

Adres do korespondencji:

dr med. Piotr Gietka, Klinika i Poliklinika Reumatologii Wieku Rozwojowego, Instytut Reumatologii im. prof. dr hab. med. Eleonory Reicher, ul. Spartańska 1, 02-637 Warszawa, e-mail: kiplwr@ir.ids.pl

Praca wpłynęła: 22.09.2008 r.

noworodka związane jest nie tylko z obecnością przeciwciał anti-SSA/SSB, ale również z przeciwciałami skierowanymi przeciwko adrenolitycznym i muskarynowym receptorom serca [5, 6].

Toczeń noworodkowy występuje u 2–5% dzieci matek z obecnością ww. przeciwciał, jeśli zespół ten wystąpił u już urodzonego dziecka, ryzyko zachorowania w przypadku następnej ciąży zwiększa się do 16–25%. Toczeń noworodkowy częściej dotyczy płci żeńskiej. Obecność antygenów HLA-B8 i DR3 stanowi predyspozycję genetyczną tej choroby.

W krążeniu płodowym przeciwciała anti-SSA/SSB pojawiają się, począwszy od 12. tyg. ciąży, ze swoim maksimum w 22. tyg., a stany patologiczne związane z obecnością tych przeciwciał to poronienia, obumarcie płodu, obrzęk płodu, bloki serca i niewydolność krążenia [7, 8].

Wyróżnia się trzy postacie kliniczne tocznia noworodkowego – sercową, skórnią i hematologiczną. Mogą one występować oddzielnie lub w dowolnych kombinacjach, przy czym postać skórna i hematologiczna mają charakter przejściowy i są związane z utrzymywaniem się w organizmie dziecka autoprzeciwciał.

Najważniejszą ze względu na prognozę jest postać sercowa, występująca u ok. 50% chorych noworodków, a najgroźniejszym i najczęstszym jej objawem klinicznym jest całkowity blok serca, stwierdzany u 70% chorych, będący często przyczyną zgonu w pierwszych dniach po urodzeniu. Innymi typami zaburzeń rytmu serca dziecka są bloki przedsionkowo-komorowe niższych stopni i bloki zatokowo-przedsionkowe [9, 10].

Wśród innych zaburzeń kardiologicznych u dzieci z TN należy wymienić zapalenie mięśnia sercowego, włóknikowe zapalenie osierdzia, sprężyste zwłóknienie wsierdzia, kardiomiopatię rozstrzeniową i zastoinową niewydolność krążenia. Niektórzy autorzy uważają, iż przetrwały przewod tętniczy również może być związany patogenetycznie z obecnością swoistych przeciwciał matczynych [11–13]. W leczeniu zaburzeń rytmu w okresie płodowym, stwierdzanych na podstawie badań echokardiograficznych i dopplerowskich, stosowane są glikokortykosteroidy niemetabolizowane w łożysku, np. deksametazon, i pochodne fluorowane, np. betametazon [14, 15]. Całkowity blok serca jest nieodwracalny i wymaga stosowania rozrusznika serca. Przyjmuje się, iż do ukończenia 18. roku życia wszczęcia rozrusznika wymaga 87% tych dzieci.

Śmiertelność w przypadku całkowitego bloku serca sięga 20–30%, rozwój kardiomiopatii rozstrzeniowej obserwuje się w 5–11% przypadków, a niewydolności krążenia u 1/5 chorych [16, 17].

Zmiany skórne u ponad 90% chorych noworodków ujawniają się zwykle w pierwszych dniach życia i ustę-

pują ok. 6. mies. Najczęściej są to wysypki wielopostaciowe o typie rumienia obrączkowego i grudek rumieniowych. Rzadziej obserwowane są owrzodzenia, teleangiektazje, tysiennie czy uogólniona hipopigmentacja skóry. Istnieje duża predyspozycja do lokalizacji tych zmian wokół oczodołów, owłosionej skóry głowy, kończyn. Bardzo często zmiany skórne ujawniają się bądź nasilają po ekspozycji na promienie ultrafioletowe, co związane jest ze wzmożoną ekspresją na powierzchni keratocytów przeciwciał anti-SSA/Ro. Zmiany skórne rzadko wymagają leczenia, należy pamiętać o konieczności unikania promieni UV, w cięższych postaciach stosowane są maści steroidowe [18–20].

Objawy hematologiczne najczęściej pojawiają się między 1. a 2. tyg. życia i ustępują ok. 2. mies. Charakteryzują się obecnością anemii hemolitycznej, leukopenii i małopłytkowości. Najczęstsza jest trombocytopenia występująca u 10% dzieci. Zwykle zaburzenia hematologiczne nie wymagają postępowania terapeutycznego, w przypadkach o ciężkim przebiegu stosowane są preparaty immunoglobulin (IVIG) oraz glikokortykosteroidy (GKS) [21, 22].

Do innych objawów klinicznych TN należą zaburzenia czynności wątroby, które dotyczą ok. 15% chorych dzieci. Najczęściej przebiegają one w postaci hepatomegalii z cholestatycznym zapaleniem wątroby oraz zwiększeniem aktywności aminotransferaz i gamma-glutamylotranspeptydazy i bardzo rzadko prowadzą do niewydolności tego narządu.

Znacznie rzadziej obserwuje się splenomegalię, uogólnioną limfadenopatię oraz zmiany zapalne w nerkach, płucach czy ośrodkowym układzie nerwowym [23–27].

Noworodkowy zespół antyfosfolipidowy

Noworodkowy zespół antyfosfolipidowy jest rzadkim schorzeniem charakteryzującym się zakrzepicą naczyniową. Związany jest z biernym przechodzeniem przez łożysko matczynych przeciwciał antyfosfolipidowych. Przeciwciała te należą głównie do podklasy IgG-2 i są nimi przeciwciała antykardiolipinowe, antykoagulant toczeniowy i przeciwciała skierowane przeciwko β 2-glikoproteinie 1 [28–31]. Czynnikiem predysponującym do pojawienia się tego zespołu są wcześniactwo, posocznica, katetyzacja dużych naczyń, wrodzone zaburzenia w układzie krzepnięcia dotyczące syntezy czynników krzepnięcia białka P i S, antytrombiny III, V czynnika Leidena [32, 33].

Objawy kliniczne występujące w tym zespole przedstawiono w tabeli I. Związane są one przede wszystkim z zakrzepicą naczyniową w obrębie ośrodkowego układu nerwowego (OUN) i jamy brzusznej.

Tabela I. Noworodkowy zespół antyfosfolipidowy – objawy kliniczne

Table I. Neonatal antiphospholipid syndrome – clinical features

Objawy kliniczne
• OUN – drgawki, płasawica, zwiększenie ciśnienia śródczaszkowego, udar niedokrwienny, zespół Guillaina-Barrégo, mielopatia
• jama brzuszna – bóle brzucha, krwawienia, martwice, zespół Budda-Chiariego
• zapalenie osierdzia
• małopłytkowość
• anemia hemolityczna
• zmiany skórne (<i>livedo reticularis</i>)
• retinopatia
• dysplazja oskrzelowo-płucna

Tabela II. CINCA – laboratoryjne objawy choroby

Table II. CINCA – laboratory investigations

Objawy
• wzrost wartości OB, zwiększenie stężenia CRP
• niedokrwistość
• nadpłytkowość
• hipergammaglobulinemia poliklonalna
• zwiększenie stężenia IL- β 1
• brak autoprzeciwciał
• plyn mózgowo-rdzeniowy – zwiększenie ciśnienia, pleocytozy, stężenia białka

W leczeniu noworodkowego zespołu antyfosfolipidowego stosuje się heparynę, IVIG i glikokortykosteroidy.

Przewlekły niemowlęcy zespół neurologiczno-skórno-stawowy

Przewlekły niemowlęcy zespół neurologiczno-skórno-stawowy (*chronic infantile neurological cutaneous and articular syndrome* – CINCA) jest chorobą uwarunkowaną genetycznie i charakteryzuje się triadą objawów obejmującą zmiany skórne, przewlekłe zapalenie opon mózgowo-rdzeniowych i artropatię.

Defekt genetyczny stwierdzany u połowy chorych dotyczy mutacji genu *C1A51* zlokalizowanego w obrębie chromosomu 1.

W sporadycznych przypadkach występowania rodzinnego mamy do czynienia z autosomalnym dominującym typem dziedziczenia. Wysoka ekspresja genu *C1A51* widoczna jest przede wszystkim na monocytach, granulocytach wielojądrowych i chondrocytach, a odpowiada on za kontrolę układu immunologicznego.

Gen ten koduje syntezę kriopiryny, a zaburzenia w jego obrębie prowadzą do zwiększonej syntezy interleukiny 1 β , odpowiedzialnej w głównej mierze za objawy kliniczne choroby. W patogenezie CINCA podnoszone są również nieprawidłowości w regulacji produkcji czynnika martwicy guzów TNF- α i interleukiny 10 [34–37]. Przebieg zespołu CINCA jest przewlekły, z nawracającymi stanami gorączkowymi, limfadenopatią, hepatosplenomegalią i charakterystycznymi zmianami skórnymi, stawowymi i neurologicznymi. Uderającą cechą tej choroby jest początek w okresie noworodkowym. Zmiany skórne o typie pokrzywki obecne już przy urodzeniu mają charakter stały, wędrujący. Artropatia pojawia się zwykle w pierwszym roku życia i najczęściej dotyczy stawów kolanowych, łokciowych, nadgarstkowych. Objawy stawowe mogą ograniczać się do łagodnego zapalenia stawów, przypominającego zmiany w przebiegu młodzieńczego idiopatycznego zapalenia stawów, lub też prowadzą do dużych deformacji stawów z typowym obrazem radiologicznym [38–40].

Masywne zniekształcenia dotyczą najczęściej przynasad i nasad kości udowych, promieniowych oraz piszczelowych i przebiegają z przedwczesnym zamknięciem płytek wzrostowych. Bardzo charakterystyczny jest olbrzymi przerost rzepek, z ich kostnieniem, i skrócenie długości kończyn. Typowymi cechami morfologicznymi tej choroby są niskorosłość, powiększenie guzowatości czołowych z niedorozwojem innych struktur twarzy, pogrubienie paliczek palców rąk i stóp, siodełkowaty nos.

W obrębie ośrodkowego układu nerwowego typowymi objawami klinicznymi są aseptyczne zapalenie opon mózgowo-rdzeniowych, bóle głowy, wodogłowie, padaczka, wymioty, porażenia, zwiększone napięcie mięśniowe, uszkodzenie funkcji poznawczych, np. czuciowa głuchota, niedosłuch, zaburzenia widzenia, charakterystyczna chrypka, a w dalszym etapie możliwość opóźnienia rozwoju umysłowego. Rzadko dochodzi do zmian patologicznych w obrębie narządu wzroku – zapalenia błony naczyniowej, retinopatii [41, 42]. Objawy choroby stwierdzone na podstawie wyników badań laboratoryjnych przedstawiono w tabeli II.

W leczeniu CINCA nie dysponujemy terapią przyczynową. W ubiegłych latach stosowano GKS, niesteroidowe leki przeciwzapalne (NLPZ), leki immunosupresyjne,

takie jak metotreksat (MTX), azatiopryna, cyklosporyna, jednakże bez zadowalającej poprawy. Wprowadzenie do terapii tej choroby tzw. leków biologicznych zdecydowanie poprawiło skuteczność i prognozę.

Etanercept, antagonistą TNF- α podawany najczęściej z MTX, powodował wyraźną poprawę w zakresie zmian kostno-stawowych, bez korzystnego wpływu na stany gorączkowe, zmiany skórne i objawy neurologiczne, natomiast skuteczność anakinry, swoistego blokera IL-1, w nielicznych jeszcze doniesieniach oceniana jest wręcz entuzjastycznie [43, 44]. Terapia ta powoduje wyraźną poprawę zarówno wszystkich objawów klinicznych, jak i laboratoryjnych.

Wśród następstw CINCA należy wymienić możliwość rozwoju kalectwa na skutek nieodwracalnych zmian stawowych i/lub narządu wzroku, opóźnienie rozwoju umysłowego, rozwój uogólnionej amyloidozy. Dużym problemem związanym głównie z prowadzoną terapią są nawracające infekcje. Do chwili wprowadzenia terapii biologicznej śmiertelność w tej chorobie wynosiła ok. 20%.

Choroba Kawasaki

Choroba Kawasaki jest nekrotyzującym zapaleniem naczyń małego, czasem również średniego i dużego kalibru, współistniejącym z zapaleniem śluzówkowo-skórno-węzłowym i zmianami w obrębie naczyń wieńcowych.

W okresie noworodkowym zespół ten występuje niezwykle rzadko, np. w Japonii na 106 tys. dzieci z tą chorobą tylko 6 przypadków dotyczyło tego okresu życia, a zachorowania poniżej 3. mies. życia stanowiły jedynie 1,7% wszystkich zachorowań [45–47]. Rzadkie występowanie tej choroby u najmłodszych dzieci jest spowodowane ochronnym wpływem przeciwciał matczyńskich i mniejszym ryzykiem rozwoju infekcji. Charakterystyczną cechą tego schorzenia w tym okresie życia jest jego nietypowy przebieg, z dominującymi objawami kardiologicznymi, z mniej nasilonymi zmianami skórnymi czy śluzówkowymi. Ocenia się, iż u dzieci poniżej 6. mies. życia rozwój tętniaków w obrębie naczyń wieńcowych dotyczy 85% chorych, natomiast u dzieci starszych zmiany patologiczne naczyń wieńcowych stwierdza się w 64% przypadków [48–50]. Leczenie choroby Kawasaki w tym okresie życia nie odbiega od ogólnie przyjętych standardów terapeutycznych.

Choroba Behçeta

Choroba Behçeta jest zapalną, nieziarniniakową chorobą naczyń krwionośnych występującą najczęściej u młodych mężczyzn z basenu Morza Śródziemnego. Charakteryzuje się zmianami w obrębie błon śluzowych i skóry, narządu wzroku, płuc, stawów, narządów

Tabela III. Choroba Behçeta – obraz kliniczny

Table III. Behçet's disease – clinical picture

Objawy kliniczne
• stany gorączkowe
• aftowe zapalenie błony śluzowej jamy ustnej
• owrzodzenia narządów płciowych
• krostkowo-martwicze zmiany skórne
• zaburzenia oddychania – świszczący oddech, rzadko niewydolność oddechowa
• krwiste biegunki
• zakrzepica naczyniowa
• zmiany w OUN – drgawki, padaczka, zapalenie nerwów czaszkowych

płciowych i układu neurologicznego. Objawy choroby pojawiają się w 1. tyg. życia, a następnie ustępują ok. 2. mies., co sugeruje możliwość przechodzenia przez tożysko specyficznych przeciwciał matczyńskich, z tym, że do tej pory nie udało się zdefiniować żadnych zaburzeń immunologicznych [51–54]. We wszystkich opisywanych w literaturze przypadkach tej choroby w tym okresie życia u matek stwierdzano owrzodzenia błony śluzowej i narządów płciowych [55, 56]. Powszechnie obserwowane objawy kliniczne choroby Behçeta u noworodków przedstawiono w tabeli III.

W przypadku małych owrzodzeń leczenie polega na stosowaniu maści steroidowych, natomiast w głębokich i masywnych zmianach skórnych, a tym bardziej narządowych, glikokortykosteroidy stosuje się ogólnie.

Twardzina

Twardzina jest przewlekłą chorobą o podłożu autoimmunologicznym, charakteryzującą się stwardnieniem skóry i tkanek w wyniku nadmiernego gromadzenia kolagenu. Zachorowania w okresie noworodkowym stanowią ok. 0,5% wszystkich zachorowań wśród dzieci i występują tylko w formie ograniczonej. Najczęściej są to zmiany twardzinowe typu *morphea* bądź *linearis*, zdecydowanie rzadziej o charakterze *atrophoderma Pasin-Pierini* [57–59].

Guzkowe zapalenie tętnic

Guzkowe zapalenie tętnic jest układowym nekrotyzującym zapaleniem naczyń średniego i małego kalibru, z oszczędzaniem kłębuszków nerkowych, arterioli, kapilarów i żyłek, którego objawy kliniczne wynikają

z niedokrwienia i zawałów tkanek oraz narządów objętych procesem zapalnym. Guzkowe zapalenie tętnic w okresie noworodkowym jest niezwykle rzadkie. Dotychczas w piśmiennictwie opisano jedynie kilka przypadków i zawsze była to postać skórna tej choroby [60–62]. W obrazie klinicznym dominowały stany gorączkowe, zmiany skórne o charakterze sinicy siateczkowatej, guzki podskórne, owrzodzenia paliczek rąk i stóp, rzadziej objawy polineuropatii. Z uwagi na ciężki toksyczny stan dzieci, w leczeniu stosowano glikokortykosteroidy, a sama choroba miała przebieg przewlekły.

Piśmiennictwo

- Mott M, Tincani A, Lojacono A, et al. Neonatal outcome in patients with rheumatic disease. *Lupus* 2004; 13: 718-723.
- Hassink SG, Goldsmith DP. Neonatal onset multisystem disease. *Arthritis Rheum* 1983; 26: 668-673.
- Dugan EM, Tunnessen WW, Honig PJ, Watson RM. U1RNP antibody-positive neonatal lupus. A report of two cases with immunogenetic studies. *Arch Dermatol* 1992; 128: 1490-1494.
- Borrego L, Rodríguez J, Soler E, et al. Neonatal lupus erythematosus related to maternal leukocytoclastic vasculitis. *Pediatr Dermatol* 1996; 14: 221-225.
- Eftekhari P, Sallé L, Lezoualc'h F, et al. Anti-SSA/Ro52 autoantibodies blocking the cardiac 5-HT4 serotonergic receptor could explain neonatal lupus congenital heart block. *Eur J Immunol* 2000; 30: 2782-2790.
- Buyon JP, Clancy RM. Neonatal lupus: review of proposed pathogenesis and clinical data from the US-based Research Registry for Neonatal Lupus. *Autoimmunity* 2003; 36: 41-50.
- Askanase AD, Friedmina DM, Copel S. Spectrum and profession of condition abnormalities in infant born to mother with anti-SSA/Ro, SSB/La antibodies. *Lupus* 2002; 11: 145-151.
- Lee LA. Neonatal lupus: clinical features and management. *Pediatr Drugs* 2004; 6: 71-78.
- Martin V, Lee LA, Askanase AD, et al. Long-term followup of children with neonatal lupus and their unaffected siblings. *Arthritis Rheum* 2002; 46: 2377-2383.
- Brucato A, Frassi M, Franceshini F, et al. Risk of congenital complete heart block in newborns of mothers with anti-Ro/SSA antibodies detected by counterimmunoelectrophoresis: a prospective study of 100 women. *Arthritis Rheum* 2001; 44: 1832-1835.
- Nield LE, Silverman ED, Taylor GP, et al. Maternal anti-Ro and anti-La antibody associated endocardial fibroelastosis. *Circulation* 2002; 105: 843-848.
- McCue CM, Mantakas ME, Tingelstad JB, Ruddy S. Congenital heart block in newborn o mother with connective tissue disease. *Circulation* 1997; 56: 82-90.
- Boros CA, Spence D, Blaser S, Silverman ED. Hydrocephalus and macrocephaly: new manifestations of neonatal lupus erythematosus. *Arthritis Rheum* 2007; 57: 261-266.
- Jaeggi ET, Fouron JC, Silverman ED, et al. Transplacental fetal treatment improves the outcome of prenatally diagnosed complete atrioventricular block without structural heart disease. *Circulation* 2004; 110: 1542-1548.
- Saleeb S, Macardle PJ, Friedman D, et al. Comparison of treatment with fluorinated glucocorticoids to the natural history of autoantibody-associated congenital heart block: retrospective review of the search registry for neonatal lupus. *Arthritis Rheum* 1999; 42: 2335-2345.
- Callen JP. Neonatal lupus erythematosus. *Pediatr Dermatol* 2000; 17: 75-83.
- Shinohara K, Miyagawa S, Fujita T, et al. Neonatal lupus erythematosus: results of corticosteroid therapy. *Obstet Gynecol* 1999; 3: 517-522.
- Boh EE. Neonatal Lupus erythematosus. *Clin Dermatol* 2004; 22: 125-128.
- Carracosa JM, Ribera M, Bielsa I, et al. *Pediatr Dermatol* 1996; 230-232.
- Lee A, Norris DA, Weston WL, et al. Neonatal lupus end pathogenesis of cutaneous lupus. *Pediatr Dermatol* 1986; 3: 491-493.
- Watson RM, Kang JE, May M, et al. Thrombocytopenia in the neonatal lupus syndrome. *Arch Dermatol*; 1988: 124: 560-563.
- Provost TT, Watson RM, Gammon WR. The neonatal lupus syndrome associated with U1RNP (nRNP) antibodies. *N Engl J Med* 1987; 316: 143-146.
- Laxer RM, Roberts EA, Gross KR, et al. Liver disease in neonatal lupus erythematosus. *J Pediatr* 1990; 116: 263-272.
- Lee A, Sokol RJ, Buyon JP, et al. Hepatobiliary disease in neonatal lupus: prevalence and clinical characteristic in cases enrolled in national registry. *Pediatrics* 2002; 109: E11.
- Lee A, Weston WL. New findings in neonatal lupus syndrome. *Am J Dis Child* 1984; 138: 233-236.
- Erbey F, Çuhaci A, Incecik F, et al. Neonatal lupus erythematosus presenting with cholestatic hepatitis: a case report and review of the literature. *Turk J Pediatr* 2005; 47: 63-66.
- Besson-Leaud L, Cimaz R, Kurien BT, et al. Neonatal lupus erythematosus and neurological involvement: an incidental association? *Arch Pediatr* 2002; 9: 503-505.
- Soares Rolim AW, Castro M, Santiago MB. Neonatal antiphospholipid syndrome. *Lupus* 2006; 15: 301-303.
- Avcin T, Cimaz PL. Recent advances in antiphospholipid antibodies and antiphospholipid syndromes in pediatric populations. *Lupus* 2002; 11: 4-10.
- Navarro F, Doña-Naranjo MA, Villanueva I. Neonatal antiphospholipid syndrome. *J Rheumatol* 1997; 24: 1240-1241.
- Yackov Berkun MD, Gili Kenet MD. Pediatric antiphospholipid syndrome. *IMAJ* 2008; 10: 45-47.
- Kenet G, Sadetzki S, Murand H, et al. Factor V Leiden and antibodies are significant risk factors for ischemic stroke in children. *Stroke* 2000; 31: 1283- 1288.
- Nacinovich R, Galii J, Bomba E, et al. Neuropsychological development of children born to patients with antiphospholipid syndrome. *Arthritis Rheum* 2008; 59: 345-351.
- Saito M, Fujisawa A, Nishikomori R, et al. Somatis mosaicism of CIAS1 in patient with chronic infantile neurologic, cutaneous, articular syndrome. *Arthritis Rheum* 2005; 52: 3579-3585.
- Boshan C, Witt O, Lohse P, et al. Neonatal-onset multisystem inflammatory disease (NOMID) due to a novel S331R mutation of the CIAS1 gene and response to interleukin-1 receptor antagonist treatment. *Am J Med Genet* 2006; 140A: 883-886.

36. Seitz M, Kamgang RK, Simon HU, et al. Therapeutic interleukin (IL) 1 blockade normalizes increased IL 1 β and decreased tumor necrosis factor α and IL 10 production in blood mononuclear cells of a patient with CINCA syndrome. *Ann Rheum Dis* 2005; 64: 1802-1803.
37. Feldman J, Prieur AM, Quartier P, et al. Chronic infantile neurological cutaneous and articular syndrome is caused by mutations in CIAS1, a gene highly expressed in polymorphonuclear cells and chondrocytes. *Am J Hum Genet* 2002; 71: 198-203.
38. Hassik SG, Goldsmith DP. Neonatal onset multisystem inflammatory disease. *Arthritis Rheum* 1983; 26: 668-673.
39. Prieur AM. A recently recognized chronic inflammatory disease of early onset characterized by triad of rash, central nervous system involvement and arthropathy. *Clin Exp Rheumatol* 2001; 19: 103-106.
40. Kaufman RA, Lovell DJ. Infantile-onset multisystem inflammatory disease: radiologic findings. *Radiology* 1986; 160: 741-746.
41. Prieur AM, Griscelli C. Arthropathy with rash, chronic meningitis, eye lesions and mental retardation. *J Pediatr* 1981; 99: 79-83.
42. Reginate D, Amsuini V, Calderelli M, et al. Hydrocephalus in CINCA syndrome treated with anakinra. *Childs Nerv Syst* 2006; 22: 334-337.
43. Federico G, Reginate D, Pugliese AL, et al. Etanercept induces improvement for arthropathy in chronic infantile neurological cutaneous articular (CINCA) syndrome. *Scand J Rheumatol* 2003; 32: 312-314.
44. Granel B, Serratrice J, Disdier P, et al. Dramatic improvement with anakinra in a case of chronic infantile neurological cutaneous and articular (CINCA) syndrome. *Rheumatology* 2005; 44: 689-690.
45. Tsuschida S, Yamanaka T, Tsuschida R, et al. Epidemiology of infant Kawasaki disease with a report the youngest neonatal case ever reported in Japan. *Acta Pediatr* 1996; 85: 995-997.
46. Stanley TV, Grimwood K. Classical Kawasaki disease. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed* 2002; 86: F135-F136.
47. Bhatt M, Anil SR, Sivakumar K, et al. Neonatal Kawasaki disease. *Indian J Pediatr* 2004; 71: 353-355.
48. Limbach HG, Lindinger A. Kawasaki syndrome in the first 6 months of life. *Clin Pediatr* 1991; 203: 133-136.
49. Thapa R, Paramanik S, Dhar S, et al. Neonatal Kawasaki disease with multiple coronary aneurysms and thrombocytopenia. *Pediatr Dermatol* 2007; 24: 662-663.
50. Bolz D, Arbenz U, Fanconi S, et al. Myocarditis and coronary dilatation in the 1st week of life: neonatal incomplete Kawasaki Disease? *Eur J Pediatr* 1998; 15: 589-591.
51. Fam AG, Simonovitch KA, Carrete S, et al. Neonatal Behçet syndrome in a infant of a mother with this disease. *Ann Rheum Dis* 1981; 40: 509-512.
52. Starka AC, Bhakta B, Chamberlain MA, et al. Life-threatening transient neonatal Behçet's disease. *Br J Rheumatol* 1997; 36: 700-702.
53. Jahr RH, Schachner LA. Neonatal dermatologic challenges. *Pediatr Rev* 1997; 18: 86-94.
54. Jog S, Patole S, Koh G, et al. Unusual presentation of neonatal Behçet's disease. *Am J Perinatol* 2001; 18: 287-289.
55. Fain O, Mathieu E, Lachassinne E, et al. Neonatal Behçet's disease. *Am J Med* 1995; 98: 310-311.
56. Borlu M, Uğşal MD, Farahbaş MD, et al. Clinical features of Behçet's disease in children. *Int J Dermatol* 2006; 45: 713-716.
57. Lehman TJ. Systemic and localized scleroderma in children. *Curr Opin Rheumatol* 1996; 8: 576-579.
58. Zulian F, Vallongo C, Feitosa de Oliveira SK, et al. Congenital localized scleroderma. *J Pediatr* 2006; 149: 248-251.
59. Bendek TG, Rodnan GP. The early history and nomenclature of scleroderma and of its differentiation from sclerema neonatorum and scleroedema. *Semin Arthritis Rheum* 1982; 12: 52-67.
60. Miller JJ 3rd, Fries JF. Simultaneous vasculitis in mother and newborns infant. *J Pediatr* 1975; 87: 443-445.
61. Stone MS, Olson RR, Wiesmann DN, et al. Cutaneous vasculitis in the newborn of a mother with cutaneous polyarteritis nodosa. *J Am Acad Dermatol* 1993; 28: 101-105.
62. Savage TR, Smith JF. Polyarteritis nodosa and congenital pyloric hypertrophy in a 3-month-old infant. *J Clin Pathol* 1960; 13: 291-296.