

Henoch-Schönlein 자반증에서 항인지질 항체의 임상적 의의

연세대학교 의과대학 소아과학교실[†], 세브란스 어린이병원 소아청소년과[†]
신장질환 연구소[†], 진단검사의학교실[§]

박은정* · † · 백지영* · † · 신재일* · † · † · 이재승* · † · † · 김현숙[§]

= Abstract =

The Clinical Significance of Antiphospholipid Antibodies in Korean Children with Henoch-Schönlein Purpura

Eun Jung Park, M.D.* · †, Ji Young Baek, M.D.* · †, Jae Il Shin, M.D.* · † · †,
Jae Seung Lee, M.D.* · † · † and Hyon Suk Kim, M.D.[†]

The Institute of Kidney Disease, Severance Children's Hospital, Department of Pediatrics
and Laboratory Medicine,[†] Yonsei University College of Medicine, Seoul, Korea*

Purpose : We performed this study to evaluate the incidence and clinical significance of antiphospholipid antibodies (aPL Ab) in Korean children with Henoch-Schönlein purpura (HSP).

Methods : The medical records of 62 patients (31 boys and 31 girls) aged 6.0 ± 3.1 (1-16) years with a clinical diagnosis of HSP based on the EULAR/PreS criteria were reviewed retrospectively. From the years 2007 to 2009, the sera from children with acute HSP were tested for aPL Ab such as LA, anti-cardiolipin antibody and anti- β_2 glycoprotein I antibody.

Results : LA was positive in 18 (29%) of the 62 patients with HSP and We divided the patients into the two groups LA positive group (N=18) and LA negative group (N=44). There were no significant differences between the two groups with regard to abdominal pain, arthralgia and renal involvement, but LA positive group had significantly higher C-reactive protein (4.3 ± 7.2 mg/dL vs. 1.3 ± 1.8 mg/dL, $P=0.035$), erythrocyte sedimentation rate (37.5 ± 26.2 mm/hr vs. 25.1 ± 22.6 mm/hr, $P=0.039$), IgM (148.1 ± 48.4 mg/dL vs. 114.9 ± 41.5 mg/dL, $P=0.024$), C3 (143.1 ± 21.9 mg/dL vs. 129.7 ± 24.5 mg/dL, $P=0.048$) and C4 levels (30.9 ± 6.3 mg/dL vs. 24.9 ± 7.8 mg/dL, $P=0.002$) compared with LA negative group.

Conclusion : We found that the incidence of positive aPL Ab tests was relatively higher in Korean children with HSP and the presence of aPL Ab was associated with acute inflammatory process of HSP. These results suggest that the aPL Ab are involved in the pathogenesis of HSP in children. (*J Korean Soc Pediatr Nephrol* 2009;13:146-152)

Key Words : Henoch-Schönlein purpura, Antiphospholipid antibodies, Lupus anticoagulant

접수 : 2009년 9월 16일, 수정 : 2009년 10월 6일
승인 : 2009년 10월 7일
책임저자 : 이재승, 서울 서대문구 성산로 250
연세대학교 의과대학 소아과학교실
Tel : (02)2228-2054, Fax : (02)393-9118
E-mail : jysonse@yuhs.ac

서 론

Henoch-Schönlein 자반증은 소아의 가장 흔한

혈관염으로 17세 미만의 소아에서 연간 100,000명당 13-20명에서 발생한다고 알려져 있다[1]. 주로 작은 혈관을 침범하는 전신성 혈관염으로 신체 어느 조직이나 침범할 수 있으나 주로 피부, 관절, 위장관 및 신장 등을 침범한다. 조직학적으로는 소혈관에 면역 글로불린 A가 우세한 면역물질이 침착되어 유발되는 백혈구 파쇄성 혈관염(leukocytoclastic angitis)이지만 Henoch-Schönlein 자반증의 정확한 병인은 아직 밝혀지지 않았다. 이 질환은 대부분 임상 증상이 저절로 회복되는 경우가 많으나 일부에서 신장염이 발생할 수 있고, 신장 침범 여부가 예후를 결정하는데 중요하다고 알려져 있다. 그 외에 드물게 뇌출혈, 경기, 폐출혈, 안구 혈종, 뇌혈관 폐색, 발기 지속증이나 급성 복증 등의 합병증을 일으킬 수 있어 주의가 요한다[2].

항인지질 항체 증후군(antiphospholipid antibody syndrome)은 소아에서 가장 흔하게 후천성 과응고 상태를 일으키는 자가면역 질환이다[3]. 이 질환은 항인지질 항체의 지속적인 존재 하에 다양한 임상 증상을 일으키는데 혈전증, 유산, 혈소판 감소증, 그물 울혈반(livedo reticularis) 그리고 여러 신경학적 증상을 일으킬 수 있다. 항인지질 항체는 다양한 단백 인지질 복합체에 반응하는 여러 그룹의 면역글로불린으로 구성되며 루프스 항응고인자(lupus anticoagulant), 항카디오리핀 항체(anti-cardiolipin antibody), 항 β_2 glycoprotein I 항체(항 β_2 GPI 항체)가 대표적이다[4].

최근 Henoch-Schönlein 자반증 환자에서 항인지질 항체와 관련된 연구가 드물게 보고되고 있지만 그 임상적 의미는 아직 모르는 상태이다. Monastiri 등[5]은 루프스 항응고인자, 항카디오리핀 항체 양성인 Henoch-Schönlein 자반증 환자에서 우측 경비골 혈전증(tibiofibular vascular thrombosis)이 발생한 사례를 보고하였고, Abend 등[6]은 15세 Henoch-Schönlein 자반증 환자에서 발생한 정맥동 정맥 혈전증(sinovenous thrombosis) 사례에서 루프스 항응고인자가 증가해 있음을 발견하고 Heno-

ch-Schönlein 자반증과 항인지질 항체 증후군과의 연관성을 제시하였다. 그러나 Henoch-Schönlein 자반증 환자에서 항인지질 항체가 양성인 그룹과 음성인 그룹을 비교하여 연구한 논문은 아직 없는 실정이다. 따라서 한국 소아 Henoch-Schönlein 자반증에서 항인지질 항체 양성인 그룹과 음성인 그룹 사이의 검사 소견, 임상 증상 등을 비교 분석하여 항인지질 항체의 임상적 의의를 알아보고자 본 연구를 시행하였다.

대상 및 방법

2007년 1월부터 2009년 6월까지 신촌 세브란스 병원 소아청소년과에 내원하여 Henoch-Schönlein 자반증으로 진단받은 62명의 환아를 대상으로 하였다. Henoch-Schönlein 자반증의 진단은 European League Against Rheumatism/Pediatric Rheumatology European Society의 진단 기준을 적용하였고[7], 이 기준에 따르면 복통, 급성 관절염 혹은 관절통, 혈뇨나 단백뇨를 보이는 신장 침범, IgA 침착의 4가지 사항 중 1개 이상을 만족하면서 촉지되는 자반이 있는 경우를 Henoch-Schönlein 자반증으로 진단하였고 다른 혈관염이나 자가면역 질환은 연구 대상에서 제외하였다.

본 연구는 의무기록을 후향적으로 조사하여 분석하였고, 환아의 일반적인 특징으로 성별, 나이, 복통, 관절통, 자반증 등의 임상 증상을 조사하였다. 검사 소견으로는 백혈구수, 혈색소, 혈소판수, 호산구수, C-반응 단백, 혈침 속도, 알부민, 혈청 면역 글로불린(IgG, IgA, IgM, IgE), 혈청 보체 (C3, C4), 항핵 항체(ANA), 항인지질 항체(루프스 항응고인자, 항카디오리핀 항체, 항 β_2 GPI 항체)를 조사하였다. 루프스 항응고인자는 direct Russell viper venom time (dRVVT) assay (LA Screen and Confirm, IL ACL 9000; Instrumentation Laboratory Co, Lexington, MA, USA)를 사용하여 검사하였고, 항카디오리핀 항체는 commercial enzyme linked immunosorbent

assay (ELISA; Zeus Scientific, Inc., New Jersey, USA)를 사용하여 검사하였다. 혈침 속도는 Westerngen 방법을 사용하였고, 항핵 항체는 간접 면역형광법으로 FLUORO HEPANA TEST (Medical and Biological Lab. Co, Nagoya, Japan)를 사용하여 검사하였다.

통계 분석은 SPSS 13.0을 사용하여 루프스 항응고인자 양성인 그룹과 음성인 그룹의 혈액 검사 소견을 비교하기 위해 Mann-Whitney U test를 사용하였고, 임상 증세를 비교하기 위해 Chi-Square Test, Fisher's Exact Test를 사용하였다. *P* 값이 0.05 미만인 경우에 통계적으로 유의하다고 판정하였다.

결 과

총 62명의 환자 중 남녀는 각각 31명이었고, 남자의 평균 연령은 6.8 ± 3.5 세, 여자의 평균 연령은 5.1

± 2.4 세였다. 항인지질 항체 검사는 모두 4가지로 루프스 항응고인자 검사는 모든 환아에서 시행하였고, 그 중 18명(29%)에서 양성 소견을 보였다. 항카디오리핀 항체 검사는 모두 42명의 환아에서 시행하였고 그 중 단 1명(2%)에서만 양성 소견을 보였고, 항 β_2 GPI 항체 검사는 7명의 환아에서 시행하였으며 그 중 1명(14%)에서 IgM 항 β_2 GPI 항체 양성 소견을 보였다(Table 1).

항인지질 항체 중 루프스 항응고인자 검사의 결과에 따라 환자를 루프스 항응고인자 양성인 그룹과 음성인 그룹으로 나누어 검사 소견과 임상 증상을 비교하였다. 양성인 그룹과 음성인 그룹 사이에 나이(5.1 ± 2.5 세 vs 6.3 ± 3.3 세, $P=0.189$), 성별(M:F=6:12 vs 25:19, $P=0.161$)의 차이는 없었으며 임상 증상에서 자반증은 모든 환아(100%)에서 나타났고, 복부 통증, 관절통, 신침범에서 두 그룹 사이에 통계적으로 유의한 차이는 없었다(Table 2). 양성인 그룹에서 C-반응단백, 혈침 속도, IgM, C3, C4가 음성인 그룹보다 통계적으로 유의하게 높았다(Table 3).

Table 1. Antiphospholipid Antibodies in Henoch-Schönlein Purpura

	No. of test-performed patients	No. of test-positive patients
LA	62	18 (29%)
aCL Ab	42	1 (2%)
IgM β_2 GPI	7	1 (14%)
IgG β_2 GPI	7	0 (0%)

Abbreviations : LA, lupus anticoagulant; aCL Ab, Anti-cardiolipin antibody; IgM β_2 GPI, IgM anti- β_2 glycoprotein I; IgG β_2 GPI, IgG anti- β_2 glycoprotein I

고 찰

Henoch-Schönlein 자반증은 소아에서 가장 흔한 혈관염이지만 아직 병인에 대해서는 명확히 밝혀지지 않은 상태이다. 성인과 달리 소아의 경우는 계절에 따른 발생 빈도의 차이가 있어 주로 가을과 겨울에 호발하며 자주 상기도 감염이 선행하고 자발적인 증상의 호전을 보인다[2]. 급성기에 보이는 작은 혈관 주위의 IgA 침착, 다형핵 백혈구 침투, IgA와 다

Table 2. Clinical Manifestations in Children with Henoch-Schönlein Purpura

Symptoms	LA positive (N=18)	LA negative (N=44)	Total (N=62)	<i>P</i> value
Purpura	18 (100%)	44 (100%)	62 (100%)	
Abdominal pain	8 (44%)	15 (34%)	23 (37%)	0.564
Arthralgia	14 (22%)	25 (57%)	39 (63%)	0.154
Renal involvement	1 (6%)	11 (25%)	12 (19%)	0.153

Abbreviation : LA, lupus anticoagulant. No differences between the two groups

Table 3. Laboratory Findings between LA Positive and LA Negative Patients

	LA positive (N=18)	LA negative (N=44)	P value
WBC (/ μ L)	1,0720 \pm 3,101	11,724 \pm 4,315	0.681
Hb (g/dL)	12.6 \pm 0.9	12.8 \pm 1.2	0.658
Hct (%)	35.8 \pm 2.3	36.6 \pm 3.2	0.348
Platelet (10^3 / μ L)	433 \pm 90	402 \pm 94	0.172
Eosinophil (/ μ L)	288 \pm 284	237 \pm 213	0.398
CRP (mg/dL)	4.3 \pm 7.2	1.3 \pm 1.8	<0.05
ESR (mm/hr)	37.5 \pm 26.2	25.1 \pm 22.6	<0.05
Albumin (g/dL)	37.5 \pm 26.2	4.3 \pm 0.4	0.166
IgG (mg/dL)	1,360 \pm 425	1,143 \pm 312	0.051
IgA (mg/dL)	190.8 \pm 56.0	211.1 \pm 107.2	0.807
IgM (mg/dL)	148.1 \pm 48.4	114.9 \pm 41.5	<0.05
IgE (mg/dL)	214.2 \pm 256.0	178.3 \pm 256.3	0.738
C3 (mg/dL)	143.1 \pm 21.9	129.7 \pm 24.5	<0.05
C4 (mg/dL)	30.9 \pm 6.3	24.9 \pm 7.8	<0.05
Positive ANA	3/14 (21%)	2/29 (7%)	0.309
Positive stool OB	6/17 (35%)	12/44 (27%)	0.755
Proteinuria	1/18 (6%)	12/44 (27%)	0.086

Abbreviations : LA, lupus anticoagulant; CRP, C-reactive protein; ESR, erythrocyte sedimentation rate; ANA, antinuclear antibody; OB, occult blood

른 염증성 사이토카인의 증가는 Henoch-Schönlein 자반증이 환경적 요인, 특히 감염에 의해 유도되는 특정 면역 매개 질환임을 시사한다. 감염체, 음식, 곤충 교상과 백신 접종 등의 다양한 인자가 Henoch-Schönlein 자반증을 유발한다고 보고되었으나 이러한 인자들과 Henoch-Schönlein 자반증 사이의 인과 관계는 아직 증명되지 않았다[8].

소아에서 많은 바이러스, 세균성 감염이 항인지질 항체의 생성을 유도하나 이것은 일시적인 것으로써 일반적으로 항인지질 항체 증후군의 임상 양상과 관련되지는 않는다[9]. Levi 등[10]은 88명의 소아를 대상으로 한 연구에서 상기도 감염 후 항카디오리핀 항체 양성율이 30%라고 보고하였다[11]. 외국에서는 Henoch-Schönlein 자반증을 비롯한 몇몇 혈관염에서 항인지질 항체 양성이 보고되었고[12-14], 국내에서는 Shin 등[15]이 한국의 Henoch-Schönlein 자반증 환자에서 질병의 급성기에 루프스 항응고인자가 일부 발견됨을 보고하였다.

Henoch-Schönlein 자반증과 항인지질 항체 증후

군의 두 질환 모두 피부, 관절, 소화기계, 신장, 뇌, 고환, 심근과 폐에 영향을 미칠 수 있는 다장기 침범 질환이고, Henoch-Schönlein 자반증은 IgA 항체, 항인지질 항체 증후군은 다양한 항인지질 항체가 관여하는 면역 질환으로 둘 사이에 연관관계가 있을 것으로 생각되나 Henoch-Schönlein 자반증과 항인지질 항체의 양성 소견이 어떤 인과 관계가 있는지에 대해서는 아직 명확히 규명된 바가 없다.

소아에서 인플루엔자 백신 접종 후에 Henoch-Schönlein 자반증이 발생한 예가 몇몇 보고되었는데 그 환자들의 혈액에서 급성기에 루프스 항응고인자, IgG 항카디오리핀 항체가 양성을 보였다[16, 17]. Gharavi 등은 인간 β_2 GPI로 실험 동물을 면역 접종함으로써 항인지질 항체를 유도할 수 있음을 보고하여 예방 접종 같은 바이러스 펩티드 접종이나 바이러스 감염이 항인지질 항체를 유발할 수 있음을 보여주었다[18]. 후천적 감염이 일시적인 무증상의 항인지질 항체를 생성하기 때문에 의미 있는 항인지질 항체를 감별하기 위해서는 적어도 6-12주 후에

검사를 반복해서 시행해야 한다. 그러나 예외적으로 Abend 등[6]은 15세 된 Henoch-Schönlein 자반증 환자에서 발생한 정맥동정맥 혈전증 사례에서 초기에 루프스 항응고인자가 양성이었다가 3개월 후 검사에서는 음성을 나타냈음을 보고하여 일시적으로 나타나는 항인지질 항체 양성에도 주의 깊은 관찰이 필요함을 시사하였다.

소아와 성인 전신 홍반 루프스 환자에서 항인지질 항체가 질병 손상에 중요한 위험 요소로 작용한다는 보고들이 발표되었으며[19, 20], Male 등[21]은 소아 Henoch-Schönlein 자반증 환자에서 여러 항인지질 항체를 조사한 결과 루프스 항응고인자가 혈전증을 일으키는 가장 강한 위험 예측 인자라고 보고하였다. Kawakami 등은 20명의 성인 Henoch-Schönlein 자반증 환자 중 15명(75%)이 IgA 항카디오리핀 항체 양성 소견을 보였고, 증가된 IgA 항카디오리핀 항체는 혈청 IgA, C-반응 단백, 관절통, 단백뇨와 양의 상관 관계가 있다고 보고하였다. 이렇게 Henoch-Schönlein 자반증 환자의 초기 활성화기에 IgA 항카디오리핀 항체가 상승하는 것은 이 항체가 성인 Henoch-Schönlein 자반증 발병에 있어 어느 정도 역할을 하는 것으로 생각되고 따라서 이 항체가 질병 활성화도의 지표로 활용될 수 있음을 보여준다고 할 수 있다[22]. Yang 등은 26명의 소아 Henoch-Schönlein 자반증 환자를 대상으로 한 연구에서 IgA 항카디오리핀 항체가 건강한 대조군에 비해 유의하게 높고 급성기에 항체가 높다가 회복기에 그 역가가 떨어짐을 보고하였으며 급성기에 백혈구수, 혈소판수, C-반응 단백, C3, C4와 IgA도 의미 있게 증가하는 것으로 보고하였다[23]. 또한 Tajima 등[24]은 다양한 교원병을 가진 환자에서 IgA 항카디오리핀 항체가 혈관염에 대한 독립된 위험인자라고 보고하였고, Walh 등[25]은 루프스 항응고인자 양성인 항카디오리핀 항체 양성보다 혈전증에 대한 더 강력한 예측 인자라고 보고하였다.

우리 연구에서는 여러 항인지질 항체 중 루프스 항응고인자에 초점을 맞추었고, 루프스 항응고인자

양성인 그룹과 음성인 그룹 사이의 검사소견과 임상 증상을 비교하였다. 검사 소견상 루프스 항응고인자 양성인 그룹에서 C-반응 단백, 혈청 속도, IgM, C3, C4가 음성군에 비해 유의하게 높게 나타났다. 이는 Yang 등의 연구와 비슷한 결과로서 IgA 항카디오리핀 항체 뿐만 아니라 루프스 항응고인자도 항인지질 항체로서 Henoch-Schönlein 자반증의 초기 염증 과정에 영향을 미침을 시사한다고 볼 수 있다. 또한 Henoch-Schönlein 자반증 초기에 C-반응 단백과 혈청 속도가 증가하는 것은 질병의 발병에 급성 염증 반응이 관여함을 반영한다고 볼 수 있으며, IgM, C3와 C4의 증가는 Henoch-Schönlein 자반증의 병인에 면역학적인 요소가 관련되어 있음을 암시한다고 볼 수 있다. 따라서 소아 Henoch-Schönlein 자반증 환자에서 진단 당시 여러 항인지질 항체를 검사하는 것은 질병의 활성도를 예측하는데 도움이 될 수 있고, 항인지질 항체 증후군의 특성상 임상 양상으로 진단하기 힘들나 치명율이 높은 점에 비추어 볼 때 질병의 조기 진단에도 도움일 될 수 있을 것으로 생각된다. 그러나 항인지질 항체 증후군은 임상 증상(혈전증, 유산)과 더불어 최소 6주 이상 간격을 두고 검사했을 때에도 항인지질 항체가 존재할 때 진단할 수 있으므로 지속적인 항체가의 추적 필요하다고 할 수 있다.

결론적으로 우리 연구는 소아 Henoch-Schönlein 자반증 환자 중 루프스 항응고인자 양성인 그룹과 음성인 그룹을 비교한 최초의 연구로 양성인 그룹이 통계적으로 유의하게 C-반응 단백, 혈청 속도, IgM, C3, C4가 높게 나타남을 발견하였다. 이를 이용하여 Henoch-Schönlein 자반증 환자에서 항인지질 항체를 검사함으로써 질병의 활성도를 예측하고 추적하는데 도움이 될 수 있을 것으로 생각된다. 그러나 질병의 급성기에만 항체가를 측정하고 추적해서 항체가를 조사하지 않은 한계가 있으며 음성인 그룹에 비해 양성인 그룹의 수가 적어 정확한 통계를 기대하기 힘들다는 단점이 있다. 따라서 향후 Henoch-Schönlein 자반증에서 항인지질 항체가 생기는 병

인을 알고 질병의 예후를 예측하는데 결정하는 인자로 사용하기 위해서는 추가적인 연구가 계속 진행되어야 할 것으로 생각된다.

요 약

목적 : Henoch-Schönlein 자반증에서 항인지질 항체에 대한 연구가 외국에서 몇몇 보고되고 있지만 국내에서는 소아 환자를 대상으로 한 연구가 거의 없는 실정이며 또한 항인지질 항체가 양성인 그룹과 음성인 그룹을 비교하여 연구한 논문은 아직 없는 상태이다. 따라서 한국 소아 Henoch-Schönlein 자반증에서 항인지질 항체가 양성인 환자의 항인지질 항체의 임상적 의미를 알아보고자 본 연구를 시행하였다.

방법 : 2007년 1월부터 2009년 6월까지 신촌 세브란스 병원 소아청소년과에 내원하여 Henoch-Schönlein 자반증으로 진단받은 62명의 환자를 대상으로 의무기록을 후향적으로 조사하여 분석하였다. 환자의 일반적인 특징으로 성별, 나이, 보통, 관절통과 자반증 등의 임상 증상을 조사하였고, 검사 소견으로는 백혈구수, 혈색소, 혈소판수, 호산구수, C-반응 단백질, 혈침 속도, 단백질, 대변 잠혈 검사, 혈청 면역 글로불린(IgG, IgA, IgM, IgE), 혈청 보체(C3, C4), 항핵 항체(ANA), 알부민과 항인지질 항체(루프스 항응고인자, 항카디오리핀 항체, 항β2GPI 항체) 등을 조사하였다.

결과 : 총 62명의 환자중 남녀 각각 31명이었고 평균 연령은 6.0±3.1세(범위: 1-16세)였다. 루프스 항응고인자 양성인 그룹과 음성인 그룹으로 나누어 비교한 결과 보통, 자반증, 관절통, 신염 등의 임상 증세에서는 두 그룹 간에 통계적으로 유의한 차이가 없는 걸로 나타났으나 검사 소견을 비교하였을 때 양성인 그룹에서 C-반응 단백질(4.3±7.2 mg/dL vs. 1.3±1.8 mg/dL, $P=0.035$), 혈침 속도(37.5±26.2 mm/hr vs. 25.1±22.6 mm/hr, $P=0.039$), IgM(148.1±48.4 mg/dL vs. 114.9±41.5 mg/dL, $P=$

0.024), C3 (143.1±21.9 mg/dL vs. 129.7±24.5 mg/dL, $P=0.048$), C4 (30.9±6.3 mg/dL vs. 24.9±7.8 mg/dL, $P=0.002$)가 통계학적으로 유의하게 높았다.

결론 : Henoch-Schönlein 자반증에서 루프스 항응고인자는 29%에서 양성 소견을 보였으며 양성인 그룹에서 염증 인자인 C-반응단백, 혈침 속도 그리고 IgM, C3, C4 수치가 유의하게 높게 측정되었다. 이것은 루프스 항응고인자가 Henoch-Schönlein 자반증에서 질병의 활성화와 병인에 어떤 역할을 수행함을 암시한다고 볼 수 있다.

References

- 1) Yang YH, Chuang YH, Wang LC, Huang HY, Gershwin ME, Chiang BL. The immunobiology of Henoch-Schönlein purpura. *Autoimmun Rev* 2008;7:179-84.
- 2) Ballinger S. Henoch-Schönlein purpura. *Curr Opin Rheumatol* 2003;15:591-4.
- 3) Avcin T. Antiphospholipid syndrome in children. *Curr Opin Rheumatol* 2008;20:595-600.
- 4) Briones M, Abshire T. Lupus anticoagulants in children. *Curr Opin Hematol* 2003;10:375-9.
- 5) Monastiri K, Selmi H, Tabarki B, Yacoub M, Mahjoub T, Essoussi AS. Primary antiphospholipid syndrome presenting as complicated Henoch-Schönlein purpura. *Arch Dis Child* 2002;86:132-3.
- 6) Abend NS, Licht DJ, Spencer CH. Lupus anticoagulant and thrombosis following Henoch-Schönlein purpura. *Pediatr Neurol* 2007;36:345-7.
- 7) Ozen S, Ruperto N, Dillon MJ, Bagga A, Barron K, Davin JC, et al. EULAR/PreS endorsed consensus criteria for the classification of childhood vasculitides. *Ann Rheum Dis* 2006;65:936-41.
- 8) Szer IS. Henoch-Schönlein purpura. *Curr Opin Rheumatol* 1994;6:25-31.
- 9) Avcin T, Toplak N. Antiphospholipid antibodies in response to infection. *Curr Rheumatol Rep* 2007;9:212-8.
- 10) Levi M. Measuring activated protein C in plasma to assess its role as a critical modulator of

- coagulation and inflammation. *J Thromb Haemost* 2003;1:643-4.
- 11) Hunt BJ. Pediatric antiphospholipid antibodies and antiphospholipid syndrome. *Semin Thromb Hemost* 2008;34:274-81.
 - 12) Norden DK, Ostrov BE, Shafritz AB, Von Feldt JM. Vasculitis associated with antiphospholipid syndrome. *Semin Arthritis Rheum* 1995;24:273-81.
 - 13) Salhan M, Ahluwalia J, Singh S, Minz RW. Antiphospholipid antibodies in children with Henoch-Schönlein purpura: a prospective study from North India. *Scand J Rheumatol* 2007;36:482-4.
 - 14) Kawakami T, Yamazaki M, Mizoguchi M, Soma Y. High titer of serum antiphospholipid antibody levels in adult Henoch-Schönlein purpura and cutaneous leukocytoclastic angiitis. *Arthritis Rheum* 2008;59:561-7.
 - 15) Shin JI, Lee JS, Kim HS. Lupus anticoagulant and IgM anti-phospholipid antibodies in Korean children with Henoch-Schönlein purpura. *Scand J Rheumatol* 2009;38:73-4.
 - 16) Watanabe T, Onda H. Henoch-Schönlein purpura with antiphospholipid antibodies following an influenza vaccination. *Pediatr Nephrol* 2001;16:458-9.
 - 17) Mormile R, D'Alterio V, Treccagnoli G, Sorrentino P. Henoch-Schönlein purpura with antiphospholipid antibodies after influenza vaccination: how fearful is it in children? *Vaccine* 2004;23:567-8.
 - 18) Gharavi EE, Chaimovich H, Cucurull E, Celli CM, Tang H, Wilson WA, et al. Induction of antiphospholipid antibodies by immunization with synthetic viral and bacterial peptides. *Lupus* 1999;8:449-55.
 - 19) Descloux E, Durieu I, Cochat P, Vital Durand D, Ninet J, Fabien N, et al. Paediatric systemic lupus erythematosus: prognostic impact of antiphospholipid antibodies. *Rheumatology (Oxford)* 2008;47:183-7.
 - 20) Brunner HI, Silverman ED, To T, Bombardier C, Feldman BM. Risk factors for damage in childhood-onset systemic lupus erythematosus: cumulative disease activity and medication use predict disease damage. *Arthritis Rheum* 2002;46:436-44.
 - 21) Male C, Foulon D, Hoogendoorn H, Vegh P, Silverman E, David M, et al. Predictive value of persistent versus transient antiphospholipid antibody subtypes for the risk of thrombotic events in pediatric patients with systemic lupus erythematosus. *Blood* 2005;106:4152-8.
 - 22) Kawakami T, Watabe H, Mizoguchi M, Soma Y. Elevated serum IgA anticardiolipin antibody levels in adult Henoch-Schönlein purpura. *Br J Dermatol* 2006;155:983-7.
 - 23) Yang YH, Huang MT, Lin SC, Lin YT, Tsai MJ, Chiang BL. Increased transforming growth factor-beta (TGF-beta)-secreting T cells and IgA anti-cardiolipin antibody levels during acute stage of childhood Henoch-Schönlein purpura. *Clin Exp Immunol* 2000;122:285-90.
 - 24) Tajima C, Suzuki Y, Mizushima Y, Ichikawa Y. Clinical significance of immunoglobulin A antiphospholipid antibodies: possible association with skin manifestations and small vessel vasculitis. *J Rheumatol* 1998;25:1730-6.
 - 25) Wahl DG, Guillemin F, de Maistre E, Perret-Guillaume C, Lecompte T, Thibaut G. Meta-analysis of the risk of venous thrombosis in individuals with antiphospholipid antibodies without underlying autoimmune disease or previous thrombosis. *Lupus* 1998;7:15-22.