

บทความพินิจวิชา

Antiphospholipid Syndrome in Children

ชาญชัย ไตรวรารี และ สุดาทิพ ศิริชนะ

¹หน่วยโลหิตวิทยา กองกุมารเวชกรรม โรงพยาบาลพระมงกุฎเกล้า

²กองตรวจโรคผู้ป่วยนอก โรงพยาบาลพระมงกุฎเกล้า

บทนำ

Antiphospholipid syndrome (APS) เป็นกลุ่มอาการที่มีความผิดปกติของระบบภูมิคุ้มกันโรคซึ่งทำให้เกิดลิ่มเลือดอุดตันของเส้นเลือด (thrombosis) โดยอาจจะเป็นที่เส้นเลือดดำหรือเส้นเลือดแดง เกร็ดเลือดต่ำ อาการทางระบบประสาท ผิวน้ำ และหัวใจ ซึ่งอาการในผู้ป่วยแต่ละรายมีความแตกต่างกันไป นอกจากนี้อาจจะมีปัญหาเกี่ยวกับการตั้งครรภ์ เช่น การเกิดภาวะทารกโตช้าในครรภ์ ตั้งแต่อายุครรภ์น้อยๆ การแท้งบุตร การคลอดก่อนกำหนด โดยกลุ่มอาการนี้ประกอบไปด้วย 2 ชนิดคือ primary antiphospholipid syndrome ซึ่ง จะตรวจไม่พบความผิดปกติหรือโรคอื่นๆ รวมด้วย และ secondary antiphospholipid syndrome โดยจะตรวจพบโรคอื่นๆ รวมด้วยและมักจะเป็นโรคที่เกี่ยวกับภูมิคุ้มกันทำอันตรายต่อตนเอง (autoimmune) ที่พบบ่อยที่สุดคือโรค Systemic Lupus Erythematosus (SLE) นอกจากนี้ อาจเกี่ยวข้องกับโรคติดเชื้อ มะเร็ง หรือการได้รับยาบางชนิด

ทั้งนี้ APS ได้รับความสนใจอย่างมากตลอดหลายปีที่ผ่านมา เนื่องจากเป็นสาเหตุที่พบได้บ่อยที่สุดของการเกิดลิ่มเลือดอุดตันที่ไม่ได้เป็นแต่กำเนิด สำหรับภาวะ APS ในเด็กจะเป็นสาเหตุจาก secondary โดยส่วนมากอย่างไรก็ตามยังมีคนไข้ในเด็กจำนวนไม่น้อยที่ไม่ได้รับการวินิจฉัย

เนื่องจากลักษณะทางคลินิกและการวินิจฉัยทางห้องปฏิบัติการที่ยังไม่ชัดเจนซึ่งนำไปสู่การรักษาที่ไม่เพียงพอ ในบทความนี้จะครอบคลุมถึงสาเหตุของการเกิดโรค อาการทางคลินิก การวินิจฉัยทางห้องปฏิบัติการตลอดจนแนวทางการรักษาลิ่มเลือดอุดตันในกลุ่มโรค APS ในเด็ก

สาเหตุของการเกิดโรค

จากการศึกษาในสัตว์ทดลอง และหลอดทดลองสมมติฐานพบว่ากลุ่มอาการดังกล่าวเป็นผลจากแอนติบอดีจับกับฟอสโฟไลปิดบนผิวเซลล์หรือ โปรตีนในพลาสมา การจับตัวกันของแอนติเจนและแอนติบอดี (antigen-antibodies complex) มีผลไปกระตุ้นให้เกิดปฏิกิริยาต่างๆ ตามมา

สำหรับสมมติฐานสาเหตุการเกิดแอนติบอดีเหล่านี้มีการตั้งสมมติฐานไว้หลายข้อด้วยกันประกอบด้วย สมมติฐานว่าเกิดความบกพร่องในกระบวนการกำจัดเซลล์ที่ตายแล้ว (apoptotic cell) ส่งผลให้มีการหลงเหลือของ phosphatidylserine ก่อให้เกิดการสร้าง autoantibody คือ Anti-b₂GPI หรือการกระตุ้นภูมิคุ้มกันของร่างกายตัวเองโดยจากการศึกษาในหลอดทดลองพบว่ามี การกระตุ้น CD4 และ HLA class II-restricted T cell ส่งผลให้สร้าง Anti-b₂GPI นอกจากนี้ อาจเกิดจากการจับระหว่าง Anti-b₂GPI และ receptor หรือที่เรียกว่า the Toll-like receptor hypothesis เช่น ApoER2, annexin A2 และ GPIb alpha จะมี TLR4 เข้ามาเป็นองค์ประกอบรวมในการจับและก่อให้เกิดปฏิกิริยาตามมา รวมถึง Molecular mimicry hypothesis ที่สมมติฐานว่าการสร้าง autoantibody Anti-b₂GPI เป็นผลจากการกระตุ้นของ โมเลกุลที่มีลักษณะคล้ายกับ b₂GPI ซึ่งเกิดจากการติดเชื้อหรือสารเคมีที่เข้าไปในร่างกายเป็นต้น

ทั้งนี้หลังจากที่เกิดแอนติบอดีเหล่านี้ขึ้นมาก็จะมีแอนติเจนที่เป็นเป้าหมายหลักของแอนติบอดีได้แก่ b₂ glycoprotein I (b₂GPI) ซึ่งเป็นสายโปรตีนที่มีลักษณะคล้ายตะขอ ขนาด 50 kDa ประกอบด้วย 326 amino acid จับกันเป็นกลุ่มละ 60 amino acid 5 กลุ่มโดยส่วนที่ 5 ซึ่งเป็น carboxy terminal ทำหน้าที่ในการจับกับฟอสโฟไลปิดประจุลบ จากการศึกษพบว่า Anti-b₂GPI เมื่อจับกับ b₂GPI ส่งผลให้ b₂GPI จับกับ receptor บนผิวเซลล์ต่างๆ ได้ดีขึ้น เช่น ApoER2 receptor บนเกร็ด

ได้รับต้นฉบับเมื่อ 7 กรกฎาคม 2551 ได้ให้ตีพิมพ์เมื่อ 6 สิงหาคม 2551
ต้องการสำเนาต้นฉบับติดต่อ พ.ท.ชาญชัย ไตรวรารี หน่วยโลหิตวิทยา กองกุมารเวชกรรม
โรงพยาบาลพระมงกุฎเกล้า ถนนราชวิถี เขตราชเทวี กทม. 10400

เลือด, annexin A2 receptor บน endothelial เซลล์ และ trophoblast¹ ซึ่งส่งผลให้เกิดการเปลี่ยนแปลงต่างๆ ตามมา

หลังจากเกิดการจับกันระหว่างแอนติเจนและแอนติบอดีที่เกิดขึ้นจนทำให้เป็นสาเหตุการเกิดหลอดเลือดอุดตันและภาวะแทรกซ้อนจากการตั้งครรภ์ โดยกลไกการเกิดยังไม่ทราบเป็นที่แน่ชัด โดยสมมติฐานจากการศึกษา มีดังต่อไปนี้

1. พบการนำเสนอสื่อ tissue factor เพิ่มมากขึ้นบนผิวเซลล์ monocyte และ endothelial ในการตอบสนองต่อ Antiphospholipid antibodies

2. Anti-b₂GPI antibodies มีผลรบกวนการทำงานของ protein C anticoagulant pathway, ยับยั้งกระบวนการ fibrinolysis, protein S และ annexin V² ส่งผลต่อกระบวนการแข็งตัวของเลือด

3. b₂GPI และ Anti-b₂GPI complex กระตุ้นเซลล์เม็ดเลือดขาว endothelium เกร็ดเลือด และ trophoblast ส่งผลกระตุ้นการสร้าง adhesion molecule และ procoagulant protein ทำให้เกิดการตกตะกอนและเกาะกลุ่มกันของเซลล์ อุดตันภายในหลอดเลือด³

4. Anti-b₂GPI antibodies กระตุ้นคอมพลีเมนต์ก่อให้เกิดการอักเสบของหลอดเลือด และเนื้อเยื่อรก (trophoblast)⁴ ก่อให้เกิดการอุดตันของหลอดเลือดและเกิดการอักเสบของ trophoblast ทำให้รกรหลุดลอกส่งผลให้แห้ง

อาการทางคลินิก

ภาวะลิ่มเลือดอุดตันในหลอดเลือด เป็นอาการที่พบบ่อยที่สุด โดยจะพบว่าเป็นที่หลอดเลือดดำมากกว่าหลอดเลือดแดง การอุดตันที่หลอดเลือดดำพบบ่อยที่สุดคือบริเวณขา (Deep vein thrombosis) โดยพบว่า 50% ของผู้ป่วยกลุ่มนี้มีโอกาสกลายเป็นลิ่มเลือดอุดตันในเส้นเลือดแดง (pulmonary embolism) ได้ตั้งจากผล chest x ray ในรูปภาพที่ 1 ก. อาการทางผิวหนังจะตรวจพบมีลักษณะเป็นตาข่ายร่างแหสีม่วงคล้ำๆ โดยพบตามบริเวณต้นขา (livido reticularis) ดังรูปภาพที่ 1 ข. และแผลบนผิวหนังอันเป็นผลจากหลอดเลือดอักเสบ และเกิดเนื้อตายของผิวหนัง ดังรูปภาพที่ 1 ค. สำหรับระบบประสาทและสมอง นอกจากจะพบหลอดเลือดสมองอุดตันก่อให้เกิดอัมพาตดัง CT scan ในรูปภาพที่ 1 ง. แล้วยังสามารถพบอาการอื่นซึ่งไม่สัมพันธ์กับหลอดเลือดอุดตัน เช่น chorea, sensorineural deafness, cogni-

tive impairment, และ transverse myelitis อาการของระบบทางเดินปัสสาวะโดยกลุ่มอาการ APS จะก่อให้เกิดไตอักเสบและหลอดเลือดฝอยในไตอักเสบ แต่อย่างไรก็ตามการวินิจฉัยในกรณีนี้ที่ผู้ป่วยเป็นโรค SLE จำเป็นต้องวินิจฉัยแยกโรคจากไตอักเสบจากโรค SLE ซึ่งอาจต้องใช้การตรวจทางพยาธิวิทยาด้วย อาการระบบหัวใจและหลอดเลือดจะตรวจพบความผิดปกติของลิ้นหัวใจ ลิ้นหัวใจหนา (valve thickening) หรือ Libman-Sachs endocarditis ความผิดปกติทางโลหิตวิทยาโดยจะพบภาวะเกร็ดเลือดต่ำซึ่งมักพบในผู้ป่วยที่เป็นกลุ่มอาการ APS ร่วมกับโรค SLE บ่อยกว่าที่เป็นกลุ่มอาการ APS อย่างเดียว อย่างไรก็ตามในกรณีนี้ที่ผู้ป่วยที่มีเกร็ดเลือดต่ำรวมกับการตรวจพบ Antiphospholipid antibodies (APAs) โดยที่ไม่มีอาการแสดงของกลุ่มอาการ APS สมควรให้การดูแลผู้ป่วยเป็นพิเศษต่างจากผู้ป่วย ITP (idiopathic thrombocytopenic purpura) โดยต้องมีการเฝ้าระวังภาวะลิ่มเลือดอุดตันในหลอดเลือด⁵ นอกจากนั้นผู้ป่วยอาจจะเกิดภาวะ catastrophic antiphospholipid syndrome ซึ่งเป็นภาวะแทรกซ้อนที่อันตรายที่สุดในกลุ่มอาการ APS โดยอัตราการเสียชีวิตสูงถึงร้อยละ 50 เนื่องจากอวัยวะหลายส่วนของร่างกายทำงานล้มเหลวพร้อมกัน อันเป็นผลจากการเกิดหลอดเลือดอุดตันทั่วร่างกาย ในหลายอวัยวะโดย ไตพบบ่อยที่สุดร้อยละ 78 ปอดร้อยละ 66 ประสาทและสมองร้อยละ 66 และผิวหนังร้อยละ 50 การตรวจทางห้องปฏิบัติการจะพบเกร็ดเลือดต่ำ^{6,7} การวินิจฉัยอย่างทันที่ที่สำคัญอย่างยิ่งต่อการดูแลรักษาผู้ป่วย บางครั้งการวินิจฉัยไม่ชัดเจนเนื่องจากอาการ และอาการแสดงคล้ายกับการติดเชื้อในกระแสเลือดรุนแรง และ DIC

การวินิจฉัยทางห้องปฏิบัติการ

สำหรับการตรวจวินิจฉัยทางห้องปฏิบัติการของ antiphospholipid antibodies (APAs) ประกอบไปด้วย 2 phase กล่าวคือ

1. Liquid Phase

โดยปกติการตรวจ liquid phase หรือก็คือการตรวจ lupus anticoagulant (LAC) นั้นเอง โดยหลักการตรวจด้วยวิธี lupus anticoagulant เพื่อตรวจหาว่าผู้ป่วยมี aPL หรือไม่นั้นใช้หลักการของการตรวจการแข็งตัวของเลือด (screening coagulogram) ซึ่งโดยปกติปฏิกิริยาทางห้องทดลองเมื่อมีการขาดหรือบกพร่องของ phospholipid ก็จะทำให้ค่าการแข็งตัวของ



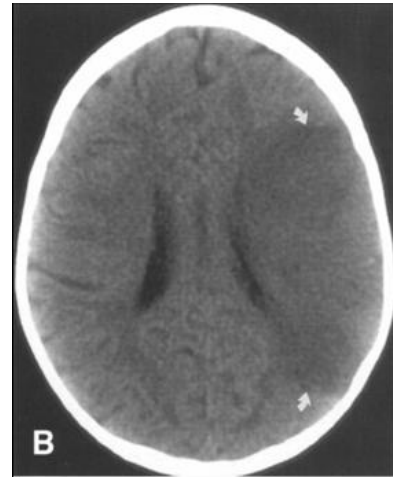
ก. Pulmonary embolism



ข. Levido reticularis



ค. Cutaneous vasculitis



ง. Cerebral arterial infarction

รูปที่ 1 แสดงอาการทางคลินิกของผู้ป่วยที่มีภาวะ Antiphospholipid syndrome (APS)

เลือดยาวนานผิดปกติ ซึ่งทางคลินิกผู้ป่วยจะไม่มีอาการเลือดออกง่ายเลยซึ่งพบได้ในผู้ป่วยที่มีภาวะ APS โดยที่วิธีการตรวจมีหลายชนิดโดยใช้หลักการตรวจของ extrinsic pathway เช่น tissue thromboplastin inhibition หรือการตรวจของ intrinsic pathway เช่น mixing study, kaolin clotting time (KCT), Platelet Neutralization Procedure (PNP) และการตรวจของ common pathway เช่น dilute Russell viper venom test (DRVVT) เป็นต้น

ประเด็นที่สำคัญก็คือว่าเมื่อมีการตรวจโดยวิธีดังกล่าวข้างต้นนั้นควรจะเลือกทำการตรวจชนิดไหน และมีความจำเป็นหรือไม่ที่จะต้องทำการตรวจหลายอันรวมกัน โดยปกติการตรวจ LAC นั้นควรจะประกอบไปด้วย 2 ขั้นตอนใหญ่ๆ คือ ขั้นตอนการตรวจคัดกรอง (screening assays) โดยวิธีการตรวจที่เรานำมา

ใช้ในขั้นตอนการตรวจคัดกรองประกอบด้วยวิธี mixing study, kaolin clotting time (KCT) เป็นต้น สำหรับขั้นตอนการตรวจยืนยัน (confirmatory assays) จะเลือกใช้วิธี platelet neutralization procedure (PNP) เป็นหลัก จะเห็นได้ว่าทั้ง 3 วิธีที่ได้กล่าวมาข้างต้นนั้นเป็นการตรวจโดยใช้หลักการของ intrinsic pathway ดังนั้นเพื่อไม่ให้เกิดการผิดพลาดของการวินิจฉัยทางห้องปฏิบัติ มักจะนิยมตรวจด้วยวิธี dilute Russell viper venom test (DRVVT) ควบคู่ไปด้วยเสมอซึ่งเป็นหลักการของ common pathway โดยจะใช้ DRVVT ในส่วนของตรวจคัดกรองคือระดับ phospholipid ขนาดต่ำและการตรวจยืนยันคือระดับ phospholipid ขนาดสูงทั้งนี้ทั้งนั้นไม่ว่าจะเป็นหลักการของ intrinsic pathway หรือ common pathway ถ้าพบความผิดปกติโดยการทำให้ PNP หรือ DRVVT (high

phospholipid) อย่างใดอย่างหนึ่งก็ถือว่าผู้ป่วยมี lupus anticoagulant (LAC) ตามแผนภูมิที่ 1

ทั้งนี้พบว่าผู้ป่วยที่ตรวจพบมี LAC มีความสัมพันธ์ทางคลินิกต่อการเกิดลิ่มเลือดอุดตันสูงกว่าผู้ป่วยที่ตรวจพบโดยวิธี solid phase เช่น anticardiolipin หรือ anti-b₂GPI เป็นต้น ซึ่งจะกล่าวถึงในลำดับต่อไป^{9,10} แต่เราไม่สามารถที่จะตรวจ LAC อย่างเดียวได้เนื่องจากในการติดตามผลจะมีผู้ป่วยส่วนหนึ่งที่จะต้องได้รับการรักษาต้านการแข็งตัวของเลือดเพื่อป้องกันภาวะลิ่มเลือดอุดตัน ซึ่งจะกล่าวถึงในอันดับต่อไปซึ่งผู้ป่วยที่รับประทานยาในกลุ่มนี้ จะไม่สามารถแปลผลของ LAC ได้จึงมีความจำเป็นที่ยังต้องตรวจทั้งในส่วนของ Liquid phase คือ LAC และ Solid phase คือ b₂GPI และ anticardiolipin ต่อไป

2. Solid Phase

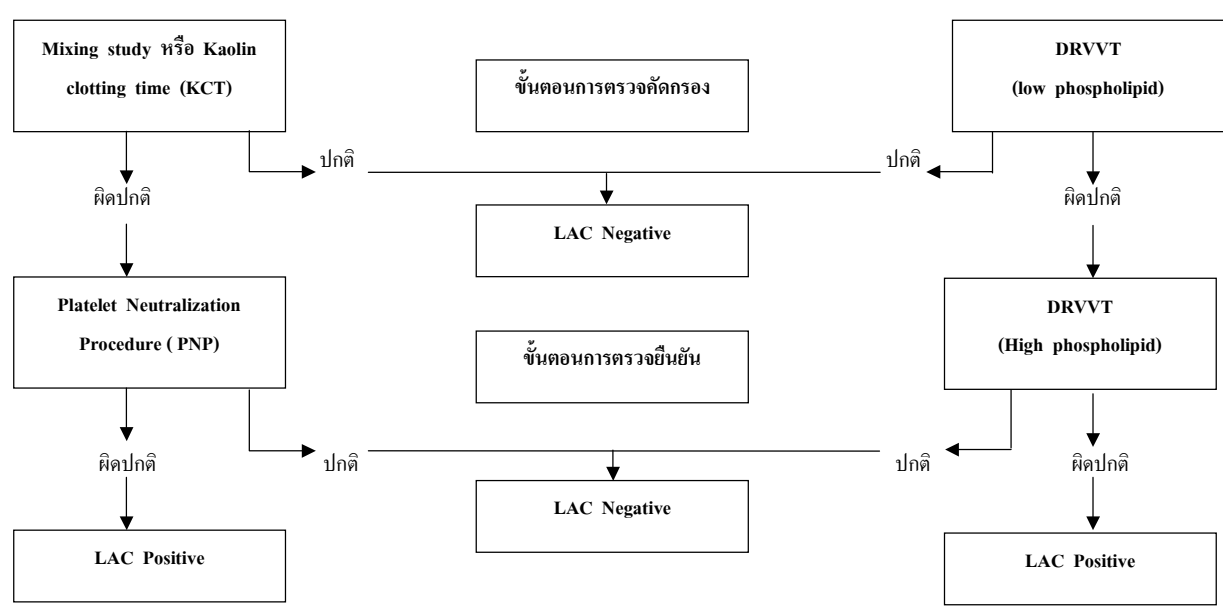
เป็นการตรวจหาแอนติบอดีต่อฟอสโฟไลปิดทั้งนี้ แอนติบอดีที่ตรวจพบจากการศึกษาที่มีหลากหลายชนิดแต่ชนิดที่พบว่ามีสัมพันธ์กับอาการทางคลินิกและมีความสำคัญต่อการวินิจฉัยโรคมียี่ 2 ชนิด ได้แก่

2.1 Anticardiolipin antibodies (aCL) แบ่งตามชนิดของ immunoglobulin ได้แก่ IgG, IgA, IgM, และ IgG subclass 1-4 IgG2 มีความสัมพันธ์ต่อความเสี่ยงในการเกิดลิ่มเลือดอุดตันมากที่สุด ในกรณีที่เป็น aCL ซึ่งเป็นผลจากการติดเชื้อ

มักเป็น IgM และไม่สัมพันธ์กับการเกิดลิ่มเลือดอุดตัน¹¹ สำหรับ IgA aCL พบบ่อยในแอฟริกันผิวดำ มีความสัมพันธ์กับเกร็ดเลือดต่ำ ลิ่มเลือดที่ผิวหนังอักเสบได้เช่นกัน¹² ผลจากการจับของ aCL กับ cardiolipin ก่อให้เกิดผลแตกต่างกัน ในกรณีของ APS จะส่งผลยับยั้งการเปลี่ยน prothrombin เป็น thrombin และนอกจากนั้นยังส่งผลไปกระตุ้นให้เกิด Anti-b₂GPI ได้อีกด้วย ในขณะที่การติดเชื้อซิฟิลิสไม่ก่อให้เกิดผลดังกล่าว¹³ aCL ตรวจพบร้อยละ 80 ในผู้ป่วยกลุ่มอาการ APS ในขณะที่ lupus anticoagulant ตรวจพบร้อยละ 20 แต่จะตรวจพบทั้ง aCL และ LA ร้อยละ 60¹⁴ aCL เป็นการทดสอบที่มีความไวสูงแต่มีความจำเพาะต่ำ เนื่องจากสามารถตรวจพบได้ในภาวะหรือโรคอื่นๆ ได้อีกด้วยเช่น โรคกลุ่มเนื้อเยื่อเกี่ยวพัน, การติดเชื้อซิฟิลิส, ไวรัสตับอักเสบบี¹⁵ และเอดส์¹⁶

2.2 Anti-b₂ glycoprotein I antibodies (Anti-b₂GPI) เป็นแอนติบอดีที่สำคัญที่ตรวจพบว่ามีบทบาทต่อการเกิดพยาธิสภาพ อาการและอาการแสดงต่างๆ มีความจำเพาะต่อ APS มากกว่า aCL ในการวินิจฉัยโรค^{17,18} Anti-b₂GPI มีความสัมพันธ์กับความเสี่ยงต่อการเกิดลิ่มเลือดอุดตัน^{19,20} และ การเกิดภาวะแทรกซ้อนจากการตั้งครรภ์²¹ แต่ก็ยังสามารถตรวจพบผลบวกสูงในกรณีที่มีการติดเชื้อ leptospirosis, leishmaniasis และซิฟิลิส²² ผลจากการที่ Anti-b₂GPI จับกับ receptor ซึ่งพบได้บนเซลล์

แผนภูมิที่ 1: แสดงขั้นตอนการตรวจวินิจฉัย Lupus Anticoagulant (LAC)



หลายชนิดก่อให้เกิดอาการและอาการแสดงต่างๆ มากมาย

ทั้งนี้หลักการของ anti- b_2 GPI ก็ใช้หลักการของวิธี Elisa และได้มีการทำ Kits สำหรับในการตรวจวินิจฉัยโดยวิธีนี้ในหลายสถาบัน อย่างไรก็ตามปัญหาของ anti- b_2 GPI คือระดับค่าที่ผิดปกติเท่าไรถึงจะบอกได้ว่าผู้ป่วยน่าจะมีปัญหาเกี่ยวกับ APS เนื่องจากว่าค่าของ anti- b_2 GPI อาจจะมีพบได้ในคนปกติเช่นกัน ดังนั้นระดับของ anti- b_2 GPI ที่สูงมากๆ ก็เป็นปัจจัยเสี่ยงต่อการเกิดลิ่มเลือดอุดตัน ประเด็นที่ 2 ก็คือชนิดของ anti- b_2 GPI เช่น IgG จะตรวจพบว่ามีปัจจัยเสี่ยงต่อการเกิดลิ่มเลือดอุดตันมากกว่า Ig M ตามรายงานของ Male และคณะ²³ ที่ตรวจพบวาระดับของ anti- b_2 GPI Ig G ที่สูงมากกว่า 10 GPL หรือ anti- b_2 GPI Ig M ที่สูงมากกว่า 20 MPL ถึงจะมีความสำคัญต่อการเกิด APS

อย่างไรก็ตามแอนติบอดีอื่นๆ ที่มีการตรวจพบได้แก่ Anti-prothrombin antibodies ยังไม่ทราบบทบาทที่แน่ชัด มีการศึกษาพบว่ามีความสัมพันธ์กับการเกิดหลอดเลือดปอดอุดตัน (pulmonary embolism) และหลอดเลือดดำใหญ่อุดตัน (deep vein thrombosis)²⁴ เช่นกัน นอกจากนี้ยังมีแอนติบอดีอีกหลายชนิดที่ตรวจพบแต่ยังไม่ทราบความสัมพันธ์ต่ออาการและอาการแสดง

ทั้งนี้จากผลการตรวจวินิจฉัยทางห้องปฏิบัติการของ antiphospholipid antibody ทั้ง solid phase และ liquid phase ที่ได้กล่าวมาแล้วข้างต้นกล่าวโดยสรุปว่า

1. ผู้ป่วยที่ตรวจพบทั้ง LA, aCL, anti- b_2 GPI (triple positivity) น่าจะมีภาวะเสี่ยงต่อลิ่มเลือดอุดตันมากที่สุด^{25,26}
2. ผู้ป่วยที่ตรวจพบ LA เพียงอย่างเดียวมีความสำคัญต่อการเกิดลิ่มเลือดอุดตันมากกว่า aCL และ anti- b_2 GPI⁹
3. ผู้ป่วยที่ตรวจพบ anti- b_2 GPI ชนิด Ig G และ Ig M ในระดับสูงสามารถช่วยแยกได้ว่าผู้ป่วยน่าจะมีสัมพันธ์กับโรคภูมิคุ้มกันมากกว่าเกิดหลังจากการติดเชื้อ²⁷
4. ผู้ป่วยที่ตรวจพบ anticardiolipin antibodies (aCL) อย่างเดียวพบว่าชนิด IgG aCL มีความสำคัญมากกว่า IgA²⁸ ทั้งนี้ก็ต้องพิจารณาจากระดับ titer รวมด้วย

เกณฑ์การวินิจฉัย

กลุ่มอาการ APS มีลักษณะทางคลินิกหลายรูปแบบ การอุดตันของหลอดเลือดดำและ การอุดตันของหลอดเลือดแดง เกร็ดเลือดต่ำ ความผิดปกติของอวัยวะต่างๆ เช่น ผิวหนัง ระบบ

ประสาทระบบหัวใจและหลอดเลือด จะเห็นว่าอาการทางคลินิกไม่จำเพาะ สามารถพบในโรคอื่นได้ ดังนั้นการวินิจฉัยจึงจำเป็นต้องใช้เกณฑ์การวินิจฉัย โดยเกณฑ์การวินิจฉัยประกอบด้วย 2 ส่วน ทั้งนี้เกณฑ์การวินิจฉัยในเด็ก และผู้ใหญ่จะไม่แตกต่างกัน โดยการวินิจฉัยจะต้องมีเกณฑ์การวินิจฉัยทางคลินิกอย่างน้อย 1 ข้อ รวมกับเกณฑ์การวินิจฉัยทางห้องปฏิบัติการ 1 ข้อ โดยทั้งนี้เกณฑ์การวินิจฉัยปรับปรุงแก้ไขเมื่อปี 2006⁵ ดังแสดงในตารางที่ 1 โดยมีการปรับเปลี่ยนรายละเอียดอาการมากขึ้นได้แก่

1. เกณฑ์การวินิจฉัยทางคลินิก

ในกลุ่มอาการหลอดเลือดอุดตันซึ่งสามารถพบได้ในหลอดเลือดดำและแดงทุกขนาด ในหลายอวัยวะต้องมีการตรวจทางพยาธิวิทยานับว่า หลอดเลือดที่อุดตันไม่ได้เป็นผลจากการอักเสบของผนังหลอดเลือด ซึ่งไม่ได้มีการระบุไว้ในเกณฑ์การวินิจฉัยปี 1999²⁹

2. เกณฑ์การวินิจฉัยทางห้องปฏิบัติการ

การวินิจฉัยจะมีความแน่ชัดมากขึ้นหากตรวจพบเกณฑ์การวินิจฉัยทางห้องปฏิบัติการมากกว่า 1 ข้อขึ้นไป การปรับปรุงเกณฑ์การวินิจฉัยปี 2006 มีการเพิ่มเติมรายละเอียดหลายข้อดังนี้ ระยะเวลาในการตรวจพบแอนติบอดี และ Lupus anticoagulant อย่างน้อย 2 ครั้งแต่เดิมในระยะเวลา 6 สัปดาห์ จากการประชุมสรุปให้เพิ่มเป็น 12 สัปดาห์เนื่องจากมีผลบวกวงได้จากหลายสาเหตุ

Anticardiolipin antibodies เดิมกำหนดไว้ว่าจะต้องบวกระดับปานกลางถึงสูงแต่เนื่องจาก มาตรฐานการตรวจของแต่ละห้องปฏิบัติการแตกต่างกัน จึงเพิ่มรายละเอียดของปริมาณ GPL และ MPL มากกว่า 40 ยูนิต หรือมากกว่า 99th percentile และเพิ่มเกณฑ์การวินิจฉัยอีก 1 ข้อคือ Anti- b_2 GPI antibodies IgG หรือ IgM มากกว่า 99th percentile อย่างน้อย 2 ครั้งในระยะเวลา 12 สัปดาห์

อย่างไรก็ตามในการประชุมครั้งนั้นได้มีการวิจารณ์ถึงนิยามของ primary และ secondary antiphospholipid syndrome ว่าบางกรณีไม่สามารถแยกได้อย่างชัดเจน เช่นกรณีที่เป็นโรค SLE ร่วมกับกลุ่มอาการ APS ลักษณะทางคลินิกเหมือนกันในกลุ่มอาการ secondary antiphospholipid syndrome ในโรค SLE แต่ยังไม่ชัดเจน

ตารางที่ 1 เกณฑ์การวินิจฉัย**A) Sapporo criteria for APS (1999)****Clinical**

1. Vascular thrombosis

One or more documented episodes of arterial, venous and / or small vessel thrombosis

Laboratory

1. Anticardiolipin antibody (aCL) of IgG and / or IgM isotype in medium or high titer on 2 or more occasions at least 6 weeks
2. Lupus anticoagulant (LA) present in plasma on 2 or more occasions at least 6 weeks apart

B) Revised criteria for APS (2006)**Clinical**

1. Vascular thrombosis

One or more clinical episodes of arterial, venous, or small vessel thrombosis, in any tissue or organ. Thrombosis must be confirmed by objective validated criteria (i.e. unequivocal findings of appropriate imaging studies or histopathology). For histopathologic confirmation, thrombosis should be present without significant evidence of inflammation in the vessel wall

Laboratory

1. Lupus anticoagulant (LA) present in plasma, on two or more occasions at least 12 weeks apart, detected according to the guidelines of the International Society on Thrombosis and Haemostasis
2. Anticardiolipin (aCL) antibody of IgG and / or IgM isotype in serum or plasma, present in medium or high titer (i.e. > 40 GPL or MPL. or > the 99th percentile), on two or more occasions. At least 12 weeks apart.
3. Anti-b₂ glycoprotein-I antibody of IgG and / or IgM isotype in serum or plasma (in titer > the 99th percentile), present on two or more occasions, at least 12 weeks apart.

การรักษาผู้ป่วยลิ่มเลือดอุดตันใน APS

การดูแลผู้ป่วย APS นั้นความเป็นจริงแล้วคงจะขึ้นอยู่กับภาวะ APS ที่เกิดขึ้นนั้นเป็นสาเหตุจาก primary หรือ secondary ดังได้กล่าวมาข้างต้น ถ้าเป็นสาเหตุจาก secondary เช่นสาเหตุจากโรค SLE ก็มีความจำเป็นที่ต้องใช้ยากดภูมิคุ้มกัน (immunosuppressive drugs) เป็นต้น ทั้งนี้ได้มีการศึกษาโดย Statkute และคณะ³⁰ โดยการนำผู้ป่วย refractory SLE หรือที่มีความรุนแรงมากจำนวน 46 ราย มาทำการปลูกถ่ายไขกระดูกแบบ autologous คือใช้เซลล์ไขกระดูกจากผู้ป่วยเองพบว่าผู้ป่วยเหล่านี้ได้ผลการรักษาที่ดีโดยผู้ป่วยเหล่านี้ทั้งหมดไม่จำเป็นต้องใช้ยาต้านการแข็งตัวของเลือดต่อไปเนื่องจาก APA และอาการของโรค SLE ได้หายไปแล้วหลังจากการปลูกถ่ายไขกระดูกในระยะเวลา 15 เดือน โดยเฉลี่ย

นอกจากนี้ยังมีการใช้ target therapy หรือ anti - CD 20

monoclonal antibody³¹ ก็อาจจะเป็นอีกวิธีที่ใช้รักษาผู้ป่วยเหล่านี้ซึ่งจะไม่ขอกล่าวถึงในบทความนี้

อย่างไรก็ตามประเด็นที่น่าสนใจก็คือ APS ที่เกิดขึ้นนี้จะมีผลต่อการเกิดลิ่มเลือดอุดตันทั้งในเส้นเลือดดำ และเส้นเลือดแดงได้ โดยเฉพาะอย่างยิ่งถ้าไม่ได้รับการรักษาหรือป้องกันด้วยยาต้านการแข็งตัวของเลือด (anticoagulants) ผู้ป่วยก็จะมีลิ่มเลือดอุดตันเพิ่มมากขึ้นหรือลิ่มเลือดอุดตันกลับมาเป็นใหม่ทำให้อาจมีอันตรายถึงแก่ชีวิตได้ ทั้งนี้ในบทความนี้ขอแยกประเด็นแนวทางการรักษาเป็น 3 กลุ่ม ดังต่อไปนี้

1. การรักษาผู้ป่วยที่มี APAs โดยไม่พบลิ่มเลือดอุดตัน มีการศึกษาหลายอย่าง^{32,33} พบว่าในคนปกติที่ตรวจพบ APA จากการมาบริจาคเลือดหรือการตรวจสุขภาพแล้วติดตามผลไปประมาณ 1 ปี ไม่พบว่าคนปกติเหล่านี้มีเส้นเลือดอุดตันเกิดขึ้นในภายหลังอย่างไรก็ตามมีการศึกษาพบว่าในกลุ่มผู้ป่วย SLE

ที่ตรวจไม่พบ APAs กลับพบมีความชุกของลิ้มเลือดอุดตันเพิ่มขึ้น³⁴อย่างไรก็ตามในผู้ป่วยกลุ่ม SLE ที่มี APAs รวมด้วยกับพบลิ้มเลือดอุดตันตามมาภายหลัง 2% ในระยะเวลา 1 ปี³⁵ ดังนั้นจากข้อมูลเบื้องต้นจึงได้ข้อสรุปว่าในผู้ป่วยกลุ่มที่มี APAs แต่ไม่มีลิ้มเลือดอุดตันจึงไม่มีความจำเป็นต้องใช้ยาต้านลิ้มเลือด สำหรับกรณีนี้ผู้ป่วยเป็น SLE อาจจะพิจารณาติดตามผลของ APAs ถ้ายังพบ aPL ในระยะเวลา 12 สัปดาห์ (persistent APAs) อาจจะพิจารณาให้ยาต้านเกร็ดเลือดขนาดต่ำ (low-dose aspirin) หรือใช้การติดตามผลเป็นระยะก็ได้

2. การรักษาผู้ป่วยที่มีลิ้มเลือดอุดตันในเส้นเลือดดำ

มีการศึกษาโดย Ravelli และคณะ³⁶ ได้รายงานไว้ในผู้ป่วยเด็กที่เป็น APS จำนวน 50 ราย พบว่ามีปัญหาของลิ้มเลือดอุดตันในเส้นเลือดดำมากที่สุด ทั้งนี้พบว่าในผู้ป่วยกลุ่มนี้ถ้าไม่ได้รับการป้องกันโดยให้ยาต้านการแข็งตัวของเลือดจะมีโอกาสมีลิ้มเลือดอุดตันกลับมาใหม่ได้ถึง 10% ถึง 67% ภายในระยะเวลา 1 ปี^{37,38} ดังนั้นในผู้ป่วยกลุ่มนี้จึงแนะนำให้ใช้ยาต้านการแข็งตัวของเลือดเป็นหลัก โดยอาจจะเริ่มจากการให้ UFH หรือ LMWH อย่างน้อย 5 วัน และจึงเปลี่ยนเป็น Coumadin สำหรับในผู้ป่วยเด็กที่มีปัญหาเรื่องของการดูดซึมในทางเดินอาหาร การบริหารยาอาจจะพิจารณาใช้ LMWH ต่อไป

ทั้งนี้ผู้เขียนได้รวบรวมแนวทางการใช้และการปรับยา UFH, LMWH และ Coumadin ตามตารางที่ 2, 3 และ 4

ตารางที่ 2 แสดงขนาดยา และการติดตามระดับของยาของ UFH

Unfractionated Heparin (UFH) Loading dose : 75 ยูนิต/กก. ใน 10 นาที (ห้ามใช้ในผู้ป่วย Stroke) หลังจากนั้นให้ maintenance 28 ยูนิต/กก./ช.ม. สำหรับเด็กอายุ < 1 ปี 20 ยูนิต/กก./ช.ม. สำหรับเด็กอายุ > 1 ปี ตรวจสอบ aPTT 4 ช.ม. หลังจากให้ loading dose ในกรณีที่ไม่ได้ให้ loading dose ให้ตรวจ aPTT หลัง 6 ช.ม. ปรับระดับ aPTT ให้อยู่ในช่วง 60 - 85 วินาที หรือให้โคเรระดับ Anti - factor Xa 0.35 ถึง 0.7 ยูนิต/มล.	แนวทางการปรับขนาด UFH			
	aPTT (วินาที)	Anti - factor Xa (ยูนิต)	การเปลี่ยนขนาดยา	ระยะเวลาที่ ควรติดตามผล
< 50	< 0.1	ให้ยาขนาด 50 ยูนิต/กก. และเพิ่มขนาดยา 10%	4 ช.ม.	
50 - 59	0.1 - 0.34	เพิ่มขนาดยา 10%	4 ช.ม.	
60 - 85	0.35 - 0.7	ไม่ต้องปรับยา	24 ช.ม.	
86 - 95	0.71 - 0.89	ลดขนาดยา 10%	4 ช.ม.	
96 - 120	0.9 - 1.2	หยุดยา 30 นาที และลดขนาดยา 10%	4 ช.ม.	
>120	> 1.2	หยุดยา 60 นาที และลดขนาดยา 15%	4 ช.ม.	

สำหรับระยะเวลาการรักษาก็ควรเป็นอีกปัจจัยหนึ่งที่สำคัญ โดยพบว่าความเสี่ยงที่มีลิ้มเลือดอุดตันจะกลับมาใน 6 เดือนแรก³⁹ ดังนั้นจึงมีการแนะนำให้ยาต้านการแข็งตัวของเลือดอย่างน้อยใน 1 ปีแรก ทั้งนี้หลังจาก 1 ปีไปแล้วอาจติดตามผล APAs ถ้ายังตรวจพบอาจพิจารณาให้ยาต้านการแข็งตัวของเลือดต่อไปแต่ถ้าผล APAs กลับมาปกติอาจจะพิจารณาหยุดยา ทั้งนี้ต้องหมายความว่าโรคพื้นฐานของผู้ป่วยเช่น SLE ก็ยังคงควบคุมได้อยู่ด้วย อย่างไรก็ตามข้อมูลตรงส่วนนี้ยังเป็นที่ยกเถียงกันอยู่⁴⁰

3. การรักษาผู้ป่วยที่มีลิ้มเลือดอุดตันในเส้นเลือดแดง

จากการศึกษาของ Berkun และคณะ⁴¹ ในผู้ป่วยเด็ก APS จำนวน 28 ราย พบว่ามีอุบัติการณ์เป็นเส้นเลือดแดงอุดตันสูงถึง 25% เมื่อเปรียบเทียบกับการศึกษาในผู้ใหญ่ที่พบประมาณ 13%⁴² โดยส่วนใหญ่จะพบเป็นเส้นเลือดแดงอุดตันในสมองและเกิดภาวะ Stroke ตามมาถึง 91%

ทั้งนี้การศึกษาในผู้ใหญ่มีการศึกษาโดยเปรียบเทียบการให้ยาต้านเกร็ดเลือด (ASA) ในขนาด 325 mg กับการใช้ยา Coumadin และรักษาระดับ INR 1.4 - 2.8 ในผู้ป่วยจำนวน 1,770 คน พบว่าไม่มีความแตกต่างกันในแง่ของการกลับมาลิ้มเลือดอุดตันใหม่ดังนั้นคำแนะนำในปัจจุบันในการรักษาจึงให้เลือกได้ทั้ง 2 วิธี คือ การให้ยา Coumadin และรักษาระดับ INR 1.4 - 2.8 หรือการให้ยาต้านเกร็ดเลือด ทั้งนี้ผู้ป่วยส่วนใหญ่มักจะนิยมเลือกชนิดที่ 2 เนื่องจากไม่จำเป็นต้องมีการติดตามผลเลือดเป็น

ตารางที่ 3 แสดงขนาดยา และการติดตามระดับของยา LMWH

Enoxaparin			Tinzaparin		
Treatment			Treatment and Prophylaxis		
อายุ	ขนาดของยาที่เริ่มต้น	ขนาดของยาที่สูงสุด	อายุ	ขนาดของยาที่เริ่มต้น	
£ 2 เดือน	1.5 มก./กก./ครั้ง	3 มก./กก./ครั้ง	0 - 2 เดือน	275 ยูนิต/กก./ทุก 24 ชม.	
	ฉีดใต้ผิวหนังทุก 12 ชม.	2 มก./กก./ครั้ง	2 เดือน - 1 ปี	250 ยูนิต/กก./ทุก 24 ชม.	
> 2 เดือน	1 มก./กก./ครั้ง		1 ปี - 5 ปี	240 ยูนิต/กก./ทุก 24 ชม.	
	ฉีดใต้ผิวหนังทุก 12 ชม.		5 ปี - 10 ปี	200 ยูนิต/กก./ทุก 24 ชม.	
			10 ปี - 18 ปี	175 ยูนิต/กก./ทุก 24 ชม.	
Prophylaxis			แนวทางการปรับขนาด LMWH		
อายุ	ขนาดของยาที่เริ่มต้น	ขนาดของยาที่สูงสุด	Anti - factor Xa (ยูนิต / มล.)	การเปลี่ยนขนาดยา	ระยะเวลาที่ควรติดตามผล
£ 2 เดือน	0.75 มก./กก./ครั้ง	10 มก./ครั้ง	< 0.35 ยูนิต/มล.	เพิ่มขนาดยา 25%	ตรวจระดับ Anti-factor ครั้งต่อไปวันรุ่งขึ้น
	ฉีดใต้ผิวหนังทุก 12 ชม. หรือ 1.5 มก./กก./ครั้ง		0.35 - 0.49 ยูนิต/มล.	เพิ่มขนาดยา 10%	ตรวจระดับ Anti-factor ครั้งต่อไปวันรุ่งขึ้น
> 2 เดือน	0.5 มก./กก./ครั้ง	30 มก./ครั้ง	0.5 - 1 ยูนิต/มล.	ไม่ต้องปรับยา	ตรวจระดับ Anti-factor ครั้งต่อไป 1 สัปดาห์
	ฉีดใต้ผิวหนังทุก 12 ชม. หรือ 1 มก./กก./ครั้ง	ทุก 12 ชม.	1.01 - 1.5 ยูนิต/มล.	ลดขนาดยา 20%	ตรวจระดับ Anti-factor ครั้งต่อไปวันรุ่งขึ้น
	ฉีดใต้ผิวหนังทุก 24 ชม.	ทุก 24 ชม.	1.6 - 2.0 ยูนิต/มล.	หยุดยาครั้งถัดไป และปรับยาลง 30%	ตรวจระดับ Anti-factor ครั้งต่อไปวันรุ่งขึ้น
		รวมถึงผู้ป่วยที่มีภาวะอ้วน			

ระยะ สำหรับในกรณีผู้ป่วยที่ได้รับยา Coumadin และยังมีลิ้มเลือดออกดูต้นในสมองอีก อาจพิจารณาปรับระดับของยาและรักษา ระดับ INR ที่ 3 - 4 หรือพิจารณาเพิ่มยาต้านเกร็ดเลือดรวมด้วย สำหรับในกรณีผู้ป่วยมีลิ้มเลือดออกดูต้นในเส้นเลือดแดงนอกสมอง อาจพิจารณาใช้ยาต้านเกร็ดเลือดหรือ LMWH ในระยะแรกและ/หรือเปลี่ยนเป็นยา Coumadin ในระยะยาว ทั้งนี้ยังเป็นข้อถกเถียงกันและยังไม่มีข้อมูลยืนยันชัดเจน

สำหรับในกรณีผู้ป่วย APS ได้มีการดำเนินโรคจนกลายเป็น catastrophic antiphospholipid syndrome (CAPS) ซึ่งแม้ว่าอาจพบได้น้อยกว่า 1% ของผู้ป่วย APS นั้นแต่จะนำไปสู่

อันตรายถึงแก่ชีวิตได้ เนื่องจากผู้ป่วยเหล่านี้จะเกิดภาวะลิ้มเลือดออกดูต้นในหลายอวัยวะในเวลาพร้อมกัน ทั้งนี้การรักษาในผู้ป่วยกลุ่มนี้มีความจำเป็นอย่างยิ่งที่จะต้องใช้ยาต้านการแข็งตัวของเลือด ดังได้กล่าวมาข้างต้นรวมกับการใช้ steroid ขนาดสูงหรือในบางรายอาจมีการใช้ IVIG หรือการทำ plasma exchange⁴³ ทั้งนี้แม้กระทั่งได้รับการรักษาอย่างเต็มที่แล้วผู้ป่วยกลุ่มนี้ก็ยังคงมีอัตราการรอดชีวิตประมาณ 48-50% ดังนั้นสิ่งที่สำคัญที่สุดคือการป้องกันไม่ให้อาการกำเริบ (flare - up) มากขึ้นและป้องกันการติดเชื้อในผู้ป่วยกลุ่มนี้

ตารางที่ 4 แสดงขนาดยา และการติดตามระดับยา Warfarin

Warfarin เริ่มให้หลังจากเริ่ม UFH หรือ LMWH 5 - 7 วัน Loading dose : 0.2 มก./กก./วัน (ขนาดยาสูงสุดไม่ควรเกิน 10 มก.) ตรวจระดับ INR ที่วันที่ 3 - 4 หลังจากได้ยา Warfarin ควรรักษาระดับ INR ให้ได้ 2 - 3 จะพิจารณาให้ Vitamin K 5 หรือ 10 mg เป็น antidote ในกรณีที่ INR ³ 9 เท่านั้น ในกรณีที่ INR > 3 - 8.9 ให้พิจารณาจากตารางด้านขวามือ	แนวทางการปรับขนาด Warfarin ในระยะสั้นหลังจากเริ่มให้ Loading dose ถ้า INR อยู่ระหว่าง 1.1 - 1.3 ให้ยาขนาดเดิม ถ้า INR อยู่ระหว่าง 1.4 - 3.0 ลดยาลง 50% ถ้า INR อยู่ระหว่าง 3.1 - 3.5 ลดยาลง 25% ถ้า INR มากกว่า 3.5 ให้หยุดยาวันรุ่งขึ้นจนกระทั่ง INR < 3.5 แล้วจึงลดยาลง 50% แนวทางการปรับขนาด Warfarin ในระยะยาว ถ้า INR อยู่ระหว่าง 1.1 - 1.4 เพิ่มขนาดยา 20% ถ้า INR อยู่ระหว่าง 1.5 - 1.7 เพิ่มขนาดยา 10% ถ้า INR อยู่ระหว่าง 1.8 - 3.2 ไม่ต้องปรับยา ถ้า INR อยู่ระหว่าง 3.3 - 3.5 ลดขนาดยา 10% ถ้า INR มากกว่า 3.5 ให้หยุดยาวันรุ่งขึ้น จนกระทั่ง INR < 3.5 แล้วจึงลดยาลง 20%
--	--

บทสรุป

กลุ่มอาการ APS เป็นกลุ่มอาการที่มีความซับซ้อนทั้งในแง่ของอาการและการวินิจฉัยที่ถูกต้อง ทั้งนี้ภาวะลิ่มเลือดอุดตันในหลอดเลือดและ store ยังคงเป็นอาการที่พบได้บ่อยที่สุดของ APS ในเด็ก

การรักษาด้วยยา anticoagulant จึงมีความสำคัญอย่างมาก ทั้งนี้ทั้งนั้นการร่วมมือกันเป็นทีม (multidisciplinary) ของกุมารแพทย์ แพทย์แผนกโลหิตวิทยา โรคข้อและไต ตลอดจนนักเทคนิคการแพทย์ผู้มีความเชี่ยวชาญด้าน antiphospholipid antibodies (APAs) ก็จะทำให้การดูแลผู้ป่วย APS ในเด็กดีขึ้นเพื่อพัฒนาคุณภาพชีวิตของผู้ป่วยเหล่านี้ให้สูงขึ้นในอนาคต

เอกสารอ้างอิง

- Giannakopoulos B, Passam F, Rahgozar S, Krills SA. Current concepts on the pathogenesis of the antiphospholipid syndrome. *Blood*. 2007;109:422-30.
- Atsumi T, Khamashta MA, Andujar C, et al. Elevated plasma lipoprotein (a) level and its association with impaired fibrinolysis in patients with antiphospholipid syndrome. *J Rheumatol*. 1998;25:69-73.
- Lockshin MD. Update on antiphospholipid syndrome. *Bull NYU Hosp Jt Dis*. 2006;64:57-9.
- Salmon JE, Girardi G, Lockshin MD. The antiphospholipid syndrome as a disorder initiated by inflammation: implications for the therapy of pregnant patients. *Nat Clin Pract Rheumatol*. 2007;3:140-7.
- Miyakis S, Lockshin MD, Atsumi T, et al. International consensus statement on an update of the classification criteria for definite antiphospholipid syndrome (APS). *J Thromb Haemost*. 2006;4:295-306.
- Asherson RA, Cervera R, Piette JC, et al. Catastrophic antiphospholipid syndrome :Clinical and laboratory features of 50 patients. *Medicine (Baltimore)*. 1998;77:195-207.
- Asherson RA. The catastrophic antiphospholipid syndrome: A review of the clinical features, possible pathogenesis and treatment. *Lupus*. 1998;7:S55-62.
- Greaves M, Cohen H, MacHin SJ, Mackie I. Guidelines on the investigation and management of the antiphospholipid syndrome. *Br J Haematol British*. 2000;109:704-15.
- Galli M, Luciani D, Bertolini G, Barbui T. Lupus anticoagulants are stronger risk factors for thrombosis than anticardiolipin antibodies in the antiphospholipid syndrome: a systematic review of the literature. *Blood* 2003;101:1827-32.

10. Opatrny L, David M, Kahn SR, Shrier I, Rey E. Association between antiphospholipid antibodies and recurrent fetal loss in women without autoimmune disease: a metaanalysis. *J Rheumatol* 2006;33:2214-21.
11. Bertolaccini ML, Hughes GR. Antiphospholipid antibody testing: which are most useful for diagnosis? *Rheum Dis Clin North Am.* 2006;32:455-63.
12. Cucurull E, Gharavi AE, Diri E, et al. IgA anticardiolipin and anti-beta2-glycoprotein I are the most prevalent isotypes in African American patients with systemic lupus erythematosus. *Am J Med Sci.* 1999;318:55-60.
13. Pierangeli SS, Goldsmith GH, Kmic S, Harris EN. Differences in functional activity of anticardiolipin antibodies from patients with syphilis and those with antiphospholipid syndrome. *Infect Immun.* 1994;62:4081-4.
14. Cervera R, Piette JC, Font J, et al. Antiphospholipid syndrome: clinical and immunologic manifestations and patterns of disease expression in a cohort of 1,000 patients. *Arthritis Rheum.* 2002;46:1019-27.
15. Prieto J, Yuste JR, Beloqui O, et al. Anticardiolipin antibodies in chronic hepatitis C: implication of hepatitis C virus as the cause of the antiphospholipid syndrome. *Hepatology.* 1996;23:199-204.
16. Canoso RT, Li Zon, Groopman JE. Anticardiolipin antibodies associated with HTLV-III infection. *Br J Haematol.* 1987;65:495-8.
17. Obermoser G, Bitterlich W, Kunz F, Sepp NT. Clinical significance of anticardiolipin and anti-beta2-glycoprotein I antibodies. *Int Arch Allergy Immunol.* 2004;135:148-53.
18. Detkov, Gil-Aguado A, Lavilla P, et al. Do antibodies to beta2-glycoprotein 1 contribute to the better characterization of the antiphospholipid syndrome? *Lupus.* 1999;8:430-8.
19. Galli M, Luciani D, Bertolini G, Barbui T. Anti-beta 2-glycoprotein I, antiprothrombin antibodies, and the risk of thrombosis in the antiphospholipid syndrome. *Blood.* 2003;102:2717-23.
20. Reber G, de Moerloose P. Anti-beta2-glycoprotein I antibodies —when and how should they be measured? *Thromb Res.* 2004; 114:527-31.
21. Lee RM, Branch DW, and Silver RM. Immunoglobulin A anti-beta2-glycoprotein antibodies in women who experience unexplained recurrent spontaneous abortion and unexplained fetal death. *Am J Obstet Gynecol.* 2001;185:748-53.
22. Santiago M, Martinelli R, Ko A, et al. Anti-beta2 glycoprotein I and anticardiolipin antibodies in leptospirosis, syphilis and Kala-azar. *Clin Exp Rheumatol.* 2001;19:425-30.
23. Male C, Foulon D, Hoogendoorn H, 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;106:4152-58.
24. Ishikura K, Wada H, Kamikura Y, et al. High prevalence of anti-prothrombin antibody in patients with deep vein thrombosis. *Am J Hematol,* 2004;76:338-42.
25. Pengo V, Biasiolo A, Pegoraro C, Cucchini U, Noventa F, Hiceto S. Antibody profiles for the diagnosis of antiphospholipid syndrome. *Thromb Haemost.* 2005;93:1147-52.
26. Tarr T, Lakos G, Bhattoa HP, Shoenfeld Y, Szegedi G, Kiss E. Analysis of risk factors for the development of thrombotic complications in antiphospholipid antibody positive lupus patients. *Lupus.* 2007;16:39-45.
27. Sanmarco M, Soler C, Christides C. Prevalence and clinical significance of IgG isotype anti-beta2-glycoprotein I antibodies in antiphospholipid syndrome: a comparative study with anticardiolipin antibodies. *J Lab Clin Med.* 1997;129:499-506.
28. Sammaritano LR, Ng S, Sobel R, Lo SK, et al. Anticardiolipin IgG subclasses: association of IgG2 with arterial and/or venous thrombosis. *Arthritis Rheum,* 1997;40:1998-2006.
29. Wilson WA, Gharavi AE, Koike T, et al. International consensus statement on preliminary classification criteria for definite antiphospholipid syndrome: report of an international workshop. *Arthritis Rheum.* 1999;42:1309-11.
30. Statkute L, Traynor A, Oyama Y, et al. Antiphospholipid syndrome in patients with systemic lupus erythematosus treated by autologous hematopoietic stem cell transplantation. *Blood* 2005;106:2700-9.
31. Merrill JT. Rituximab in antiphospholipid syndrome. *Curr Rheumatol Rep.* 2003;5:381-2.
32. Vila P, Hernandez MC, Lopez-Fernandez MF, Batlle J. Prevalence, follow-up and clinical significance of the anticardiolipin antibodies in normal subjects. *Thrombosis Haemostasis* 1994;72: 209-13.
33. Runchey SS, Folsom AR, Tsai MY, Cushman M, McHovern PD. Anticardiolipin antibodies as a risk. *Br J Haematol* 2002; 119:1005-10.
34. Long AA, Ginsberg JS, Brill-Edwards P, et al. The relationship of antiphospholipid antibodies to thromboembolic disease in systemic lupus erythematosus: a cross-sectional study. *Thromb Haemost* 1991;66:520-4.
35. Petri M. Thrombosis and systemic lupus erythematosus: the Hopkins Lupus Cohort perspective. *Scand J Rheumatol.* 1996; 25:191-3.
36. Ravelli A, Martini A. Antiphospholipid antibody syndrome in pediatric patients. *Rheum Dis Clin North Am.* 1997;23:657-76.
37. Schulman S, Svenungsson E, Granqvist S, and the Duration of Anticoagulation Study Group. Anticardiolipin Antibodies

- predict early recurrence of thromboembolism and death among patients with venous thromboembolism following anticoagulant therapy. *Am J Med* 1998;104:332-8.
38. Kearon C, Ginsberg JS, Kovacs MJ, et al. Extended low-intensity anticoagulation for thrombo-embolism investigators. Comparison of low-intensity warfarin therapy with conventional-intensity warfarin therapy for long-term prevention of recurrent venous thromboembolism. *N Engl J Med* 2003;349:631-9.
39. Khamashta MA, Cuadrado MJ, Mujic F, et al. The management of thrombosis in the antiphospholipid-antibody syndrome. *N Engl J Med* 1995;332:993-7.
40. Buller HR, Agnelli G, Hull RD, et al. Antithrombotic therapy for venous thromboembolic disease: the Seventh ACCP Conference on Antithrombotic and Thrombolytic Therapy. *Chest* 2004;126:401S-428S.
41. Berkun Y, Elami A, Meir K, Mevorach D, Naparstek Y, Increased morbidity and mortality in patients with antiphospholipid syndrome undergoing valve replacement surgery. *J Thorac Cardiovasc Surg.* 2004;127:414-20.
42. Triplett DA. Antiphospholipid antibodies. *Arch Pathol Lab Med.* 2002;126:1424-9.
43. 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. Review [9 refs]. *Lupus* 2003;12:530-4.

