

Fővárosi Önkormányzat Heim Pál Gyermekkórház Bőrosztály
(főigazgató: Harmat György dr.)¹,
Gottsegen György Országos Kardiológiai Intézet
(főigazgató: Ofner Péter dr.)²,
Semmelweis Egyetem Bőr, Nemikórtani és Bőronkológiai Klinika
(igazgató: Kárpáti Sarolta dr.)³

Neonatalis lupus erythematosus Neonatal lupus erythematosus

SZABÓ ÁGNES DR.¹, KÁDÁR KRISZTINA DR.², HÁRSING JUDIT DR.³,
SZALAI ZSUZSANNA DR.¹

ÖSSZEFOGLALÁS

A neonatalis lupus erythematosus transplacentarisan átjutott anyai ellenanyagok által kiváltott kórkép, melynek két lehetséges legjellemzőbb tünete: a kongenitális szívblokk (CHB) és bőrléziók mellett, egyéb szív, hematológiai vagy hepatobiliaris érintettség is előfordul.

A szerzők egy ikerpár kórtörténetét és 5 éves követését, valamint az érintett családtagok- édesanyjuk és két később született testvérük- gondozását ismertetik. Az eset kapcsán áttekintik ezen újszülött- és csecsemőkori, ritka, még csak részben ismert etiopathogenesisű kórkép jellemzőit, illetve a hosszútávú követés és a társszaxmák együttműködésének fontosságára, a veszélyeztetett csoportok kiszűrésére hívják fel a figyelmet.

Kulcsszavak:
neonatalis lupus erythematosus (NLE) -
veleszületett szívblokk (CHB) -
veleszületett teljes szívblokk (CCHB) -
antiSS - A(Ro), SS-B(La), U1-RNP
ellenanyagok - gondozás

SUMMARY

Neonatal lupus erythematosus is a rare syndrome of newborns and infants defined by the presence of maternal autoantibodies resulting from transplacental passage and the characteristic clinical features. The most commonly reported clinical findings are congenital heart block and cutaneous lesions, however many children present hematological, hepatobiliary, and/or cardiac involvement. While the exact pathogenetic mechanism of this antibody mediated injury remains unknown, a number of contributory factors have recently been recognized. The authors present a case of 4-month-old twins and their 5 year follow-up, following also their affected relatives- their mother and the later borned brother and sister. They review the regarded literature and emphasize the importance of long term follow-up and interdisciplinary collaboration in the management of pregnancies, and children at risk for autoimmune diseases.

Key words:
neonatal lupus - erythematosus -
congenital -heart block - congenital complete
heart block - anti SS-A, SS-B, U1-RNP
antibodies - long term
follow-up

A neonatalis lupus erythematosus (NLE), placentán átjutó anyai ellenanyagok által kiváltott, szerzett autoimmun kórkép, melynek két lehetséges legjellemzőbb tünete a bőrérzettség és a veleszületett szívblokk (CHB).

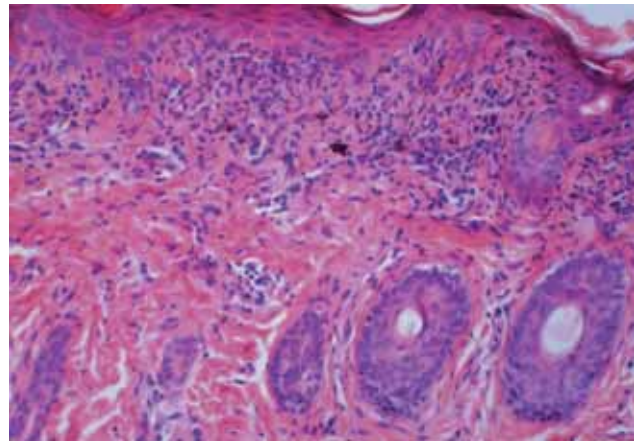
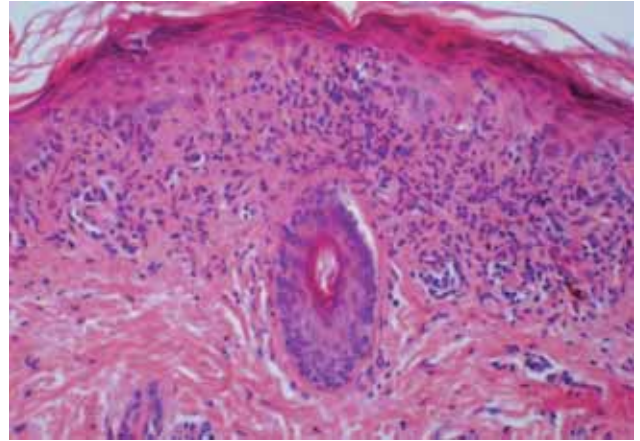
Az anya, az NLE-s utód világrahozatalakor valódi autoimmun betegségben szenved, ismert nem differenciált autoimmun betegsége, vagy tünetmentes. A csecsemők bőr-, belgyógyászati, kardiológiai vizsgálata mellett, a kivizsgálás részét képezi az anya autoimmun betegségének kutatása is.

A tünetmentesedést követően pedig a családok hosszútávú követése a további terhességek kockázatá-

nak felmérését, az anya és/vagy az utódok később kialakuló autoimmun betegségek időbeni diagnosztizálását célozza.

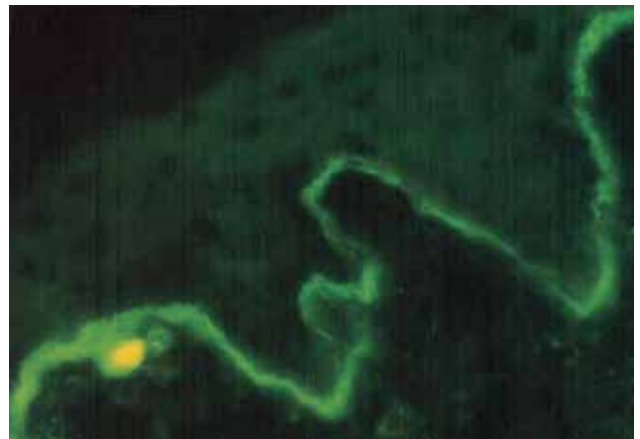
Esetismertetés

A mater anamnézisében jelentősebb betegség, hospitalizáció, vetélés nem szerepel. Szövődménymentes ikerterhességet követően, 38. gestációs héten „A” iker 2720g-al, „B” iker 1960g-al született, perinatalis adaptációjuk rendben zajlott, UV terápiában nem részesültek. Bőrtüneteik 4 hónapos korukban jelentkeztek: az arcon kiterjedt, karéjos, széli részein élénkebb erythemás, apró lemezes hámlást mutató plakkokat (1. és 2. ábra), a végtagokon, a csecsemőkori megjelenésre nem típusos, hosszanti irányba rendeződött, centrálisan kissé atrophias plakkokat láttunk (3. ábra).



1. és 2. ábra
Széli részein élénkebb
erythemás és infiltrált, diszkrétan hámló
arctünetek

4. és 5. ábra
A basalis hámrétegben enyhe hydropicus
degeneratio és néhány necroticus keratinocyta látható.
A dermalis beszűrődés szalagszerű, lymphocytás,
elvéve melanophagokkal tarkított (HE,40x)



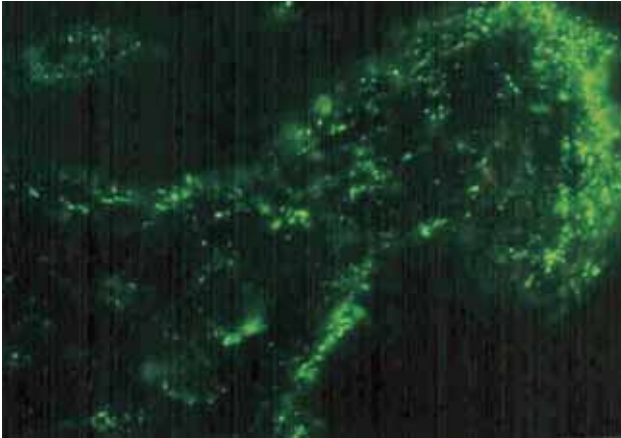
3. ábra
Az alsó végtagon hosszanti irányba rendeződött,
centrálisan atrophias plakkok

6. ábra
„A”ikernél típusos „lupus band”
(IgG,200x)

A rutin szövettan mindkét esetben típusos képet mutatott (4. és 5. ábra), az IF hisztológia „B” iker esetében valószínűsítette (7. ábra). „A” iker esetében alátámasztotta a klinikai diagnózist (6. ábra).

Az elvégzett vérkép és kémiai vizsgálatok negatívak lettek, vizeletvizsgálat, majd tenyésztés uroinfectiót igazolt, kardiológiai vizsgálat (EKG, echocardiographia) során eltérés nem igazolódott, hasi UH „A” ikernél negatív, „B” ikernél jelzett pyelectasia ábrázolódott. Az autoimmun szerológia az ikerpár mindkét tagjánál, és az anyánál is emelkedett anti SS-A titert igazolt (1. táblázat).

gial vizsgálat (EKG, echocardiographia) során eltérés nem igazolódott, hasi UH „A” ikernél negatív, „B” ikernél jelzett pyelectasia ábrázolódott. Az autoimmun szerológia az ikerpár mindkét tagjánál, és az anyánál is emelkedett anti SS-A titert igazolt (1. táblázat).



7. ábra

„B” ikernél C3 festődéssel a BM mentén granuláris fluoreszcencia, a papilláris dermisben több kisfestődés, néhány cytoid body (200x)

A szteroid tartalmú externára nem reagáló, kiterjedt bőrtünetek miatt, rövidtávú p.o. szteroidterápiát indítottunk, húgyúti infekciójuk célzott antibiotikus kezelés mellett szanálódott, „B” iker pyelocystitis miatt néhány hónapig nefrológiai gondozásba került.

Bőrtüneteik 9 hónapos korukban regrediáltak.

Autoellenanyag	„A” iker	„B” iker	Mater
ANA	Gyengén poz. gran	negatív	pozitív
antiDNS	10 IU/ml	10 IU/ml	41 IU/ml
SS-A(Ro)	16,0 U/ml	14,0 U/ml	100,0 U/ml
SS-B(La)	1,0 U/ml	1,0 U/ml	20 U/ml
Sm	1,0 U/ml	1,0 U/ml	1,00 U/ml
RNP	1,0 U/ml	1,0 U/ml	2,00 U/ml
Scl-70	1,0 U/ml	1,0 U/ml	1,00 U/ml
Jo-1	1,0 U/ml	1,0 U/ml	1,00 U/ml

1. táblázat

Az anya nem differenciált autoimmun betegség miatt (emelkedett anti SS-A, majd anti SS-B, U1-RNP titer), rendszeres ellenőrzésre jár, tünetmentes.

„B” iker 18 hónapos korában elmaradt súlygyarapodás, hasi panaszok miatt végzett gastroenterológiai kivizsgálása során EMA pozitivitásra, vékonybélbiopsziával igazolt coeliakiájára derült fény, mely gluténmentes étrend mellett remisszióban van.

A két évvel később született harmadik gyermek (fiú), emelkedett anti SS-A, SS-B, U1-RNP szintek mellett tünetmentes. A negyedik gyermek, az ez év februárjában született leány in utero és perinatalis echocardiographiája is negatív volt. Bőrtünetei, periorbicularis lokalizációban, 4 hónapos korában jelentkeztek, vérképében, vérkémiai vizsgálatok során kóros eltérést nem észleltünk, az autoimmun szerológiai paraméterei közül emelkedett antiSS-A titer (43 IU/ml) emelkedő ki.

Megbeszélés

Aylward 1928-ban már említi CHB előfordulását Sjögren syndromában, de a kórképet később, 1954-ben írta le McCuiston és Schoch. 1980-ban már az anti-Ro antitest a betegség szerológiai markereként ismert.

A ritka kórkép pontos incidenciája nem ismert, azonban az NLE-CHB előfordulása legalább 1:12500 élveszületés-

re becsülhető (annak megfelelően, hogy az összes - 1:15000, CHB-s eset mintegy 80%-a NLE-asszociált) (10).

A kórkép kiváltásáért a placentán átjutó anyai, antiribonukleoprotein ellenanyagok felelősek, melyek leggyakrabban az 52, 60 kDa- Ro-SSA, és a 48kDa- La-SSB, ritkán az U1-RNP antigénstruktúrák ellen termelődnek. Az anti Ro-SSA, 52kDa-os komponense inkább a CHB-vel, míg 60kDa-os komponense a cutan tünetekkel asszociált. Az anti SSA/SSB antitestek együttes előfordulása megnöveli a CHB kockázatát, az U1-RNP ritkán előforduló ellenanyag, enyhébb lefolyású, főként bőrtünetekkel járó NLE-ben detektálható (12, 13, 28).

Azonban ismert tény, hogy ezen ellenanyagok előfordulása egészséges populációban is, kimutatási módszertől függően 0,5-11%, valamint az is hogy, az anti SSA és/vagy anti-SSB pozitív anyák esetében mindössze 1-2% az esély CHB-s utód születésére (5, 18, 22).

Mindezek azt bizonyítják, hogy transzplacentárisan átjutott antiribonukleoprotein antitestek szükséges, de nem elégséges feltételei a betegség manifesztációjának. És bár ma még egészségesben nem ismert ezen ellenanyag-mediált szöveti károsodás pontos patogenetikai mechanizmusa, egyéb anyai, fetális, in utero környezeti tényezők együtthatása feltételezhető (3, 6, 20, 30).

Anyai tényezők közül kiemelendő Spence D. és mtsai által 2006-ban végzett vizsgálat eredménye, miszerint a CHB-vel született csecsemők száma szignifikánsan emelkedett volt az anya hypothyreosisa esetén (23).

Egyre több vizsgálat irányul a fetális, in utero környezeti tényezők felderítésére, megismerésére. A transzplacentárisan átjutott antiribonukleoprotein ellenanyagok főként az 52kDa molekulatömegű Ro antigén p200 epitópjá ellen irányuló k-arrhythmogen hatását a fetális cardiomyocyták felborult calcium homeostasisával magyarázzák (8).

Újabbban végzett in vitro és in vivo vizsgálatok egy patológiás kaszkádot modelleznek, melynek során a cardiocyták felgyorsult apoptosisa miatt felszínre kerülő Ro/La antigének az anyai ellenanyagok számára elérhetővé válnak, és az opszonizációt követően odajutó makrofágokból gyulladásos és profibrotizáló faktorok (pl. TGF α , β) szabadulnak fel, melyek hatására a fibroblastok hegesedő myofibroblastokká alakulnak, az AV csomó fibrosist okozva (3, 4, 7).

Genetikai tényezők jelentőségét bizonyítja, hogy CHB-s utód világrahozatalát követően az anya következő terhességénél már 17-20% az esély CHB-s testvér születésére és legalább 25% az NLE bármilyen tüneteinek manifesztációjára (5, 9, 11). Korábban C4 komplement géndefektusokról számoltak be, újabbban az AV csomó hegesedésében szerepet játszó mediátor, a TGF α génpolymorphismus vizsgálatok irányulnak a kórkép genetikai hátterének felderítésére (4).

Az extrinsic oki tényezők közül a microchimaerismus trigger szerepe, egyéb autoimmun kórképekhez hasonlóan, itt is fölmerül (1). A hipotézis mellett és ellen újabb

irodalmi adatok szólnak (25, 27). Az NLE vonatkozásában megerősítő tény, hogy anyai szívizomsejteket találtak CHB-s magzatok myocardiumában (26).

Bőrtünetek, a korábban elfogadott, főként retrospektív vizsgálatokra támaszkodó statisztika szerint, az NLE-s betegek mintegy felénél jelentkeznek. Egy újabb 128 beteget bevonó, prospektív vizsgálat adatainak megfelelően; cutan léziók az esetek mindössze 16%-ban manifesztálódnak (22).

Típusos esetben az arcon, főként periorbitális régióban, de törzsön, végtagokon is, nemcsak fénylokalizációban, multiplex, anuláris, papulosquamosus, hegeképződést, atrophíát nem mutató plakkokat látunk. A bőrtünetek már születéskor vagy az első hetekben jelentkezhetnek, lányoknál nagyobb gyakorisággal. A Heim Pál Kórház beteganyagában 1989 óta előforduló 16 eset közül 13 lány/3 fiú volt (29).

Nem típusos bőrtünetek az erosív jelenségek, melyek hegesen vagy reziduális teleangiectasiákkal gyógyulnak, ez utóbbi maradványtünet, a típusos, nem erodálódó plakkoknál is előfordul. Sötét bőrűekre vitiligo-szerű vagy morphea-like elváltozások jellemzőek.

A szövettan SCLE-hez hasonló képet mutat a hámréteg elvékonyodásával, a basalis sejtréteg hydropicus degeneratiojával, subepidermális oedemával, az éles határú lymphoid sejtes infiltratum a dermisben, szalagszerűen a hám alatt, és perivasculárisan, illetve a szőrtüszők körül látható. Az IF hisztológia az esetek 50%-ban pozitív, esetünkben „A” ikernél típusos „lupus band” ábrázolódott junctionális lineáris IgG és C3 depozícióval, míg „B” ikernél a BM mentén granuláris IgM és C3 depozíció, C3 festődéssel a papilláris dermisben több kísérőfestődés, néhány cytoid body volt látható.

Az NLE *kardiológiai tünete*i közül, specifikus, a legnagyobb morbiditású és mortalitású (16-30%) a CCHB (III. fokú AV blokk). Prevalenciája 1-2%. Ezenkívül inkomplett CHB (I, II. fokú AV blokk), egyéb vezetési zavarok, szívfejlődési rendellenességek, dilatatív cardiomyopathia, endocardiális fibroelastosis is felléphet.

A két legjellemzőbb tünet együttes előfordulása mindössze 10%.

Egyéb, korábban *ritka tünetekként* ismert elváltozások közül, a haematológiai eltérések (elsősorban neutropenia, anaemia, thrombocytopenia) prevalenciája 27%, a hepatitis tüneteké: (főként májenzimemelkedés, de hepatosplenomegalia, fibrosis, hepatitis is) 26%. Egy 2007 februári vizsgálat adatai szerint hydrocephalus és macrocephalia 8%-os, szignifikánsan magasabb prevalenciáját találták az átlagpopulációhoz (0,048-0,081%) képest, ezért a szerzők NLE-s betegek ezirányú szűrővizsgálatát javasolják (2).

Esettanulmányok szólnak NLE-hez társuló, szerencsére ritka, de súlyos, intenzív beavatkozást igénylő szövődményekről: pneumonitis, aszeptikus meningitis, spasticus paraparesis, pulmonaris haemorrhagiás capillaritis, bilaterális interstitiális fibrosissal (19).

Az extracardiális tünetek általában az anyai ellenanyagok kiürülését követően, legkésőbb 1 éves korig, regredálnak.

A bőrtünetekre fényvédelem mellett, helyileg alkalmazott, nem fluorozott steroid externák általában elegendőek.

A kardiológiai tünetek kezelése tapasztalt gyermekkardiológus feladata, a CHB-s betegek mintegy 2/3-a pacemaker implantációt igényel, röviddel születés után vagy az első élethetekben (16).

Országos Kardiológiai Intézet adatai 1989–2005 között pre vagy perinatalisan diagnosztizált CHB vonatkozásában	
Kongenitális AV blokkok száma	33
Életkor PM beültetésekor	4 h – 28 nap
Testsúly PM beültetésekor	900 g !! – 3200 g
Antitest pozitív anyák száma	16
Bőrtünetek	12
Tünetmentesség	4

2. táblázat

Az OKI-ben 1989–2005 között előforduló, in utero, vagy újszülöttkorban diagnosztizált 33 kongenitális AV blokkos csecsemő átlagéletkora a PM behelyezés időpontjában 7,9 nap volt (Dr. Kádár Krisztina engedélyével)

Az NLE tünetmentesedését követően is fontosnak tartjuk az érintett csecsemők és anyák gondozását, követését.

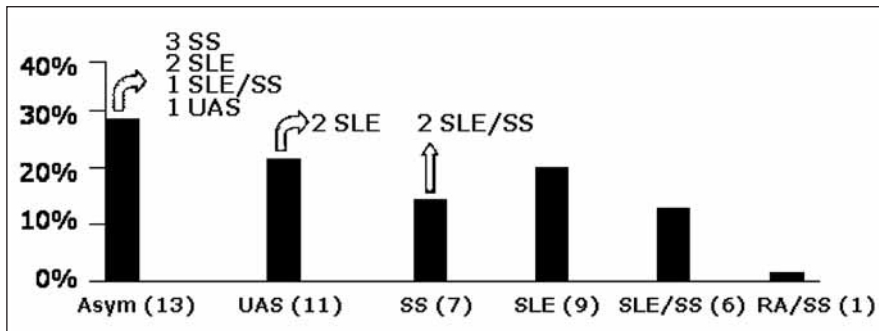
Az anyák esetében, egyrészt, a következő terhességek veszélyeztetettségi fokának megítélése a cél.

Alacsony rizikójú csoportba, a „csak” ellenanyag pozitív anyákat soroljuk, náluk a NLE-CHB-s utód világrahozatalának kockázata 1-2%. Ennél a csoportnál in utero (optimális esetben 16.-24. hétig kéthetente), majd neonatalis echocardiographia javasolt a vezetési zavarok kiszűrésére. Elengedhetetlen az anyák hypothyreosis szűrése, a már említett kockázatnövekedés miatt.

Magas rizikójú csoportba, a korábban CHB-s utódot szült anyák tartoznak. Ez esetben az újabb NLE-CHB kockázata 17-20%. Ezen csoportnál, a fent leírt szűrővizsgálatok mellett, még szorosabb, (optimálisan 16.-26. gestatiois hétig hetente, majd 34. hétig kéthetente végzett) echocardiographiás követés javasolt. Vitatott kérdés, az e csoportnál profilaktikusan bevezetendő IVIG, IVIG és steroid, plazmaferézis terápia (3, 32). Ma még csak kísérleti adat, hogy az anyai anti-Ro antiidiotipikus antitestek védelemet jelentenek NLE kialakulása szempontjából. A jövőben, ezen ellenanyagok kimutatása a kockázat csökkenését jelentené (24).

Az anyák gondozásának másik célja, a már meglévő autoimmun betegség jellegváltozásának nyomonkövetése, társuló autoimmunbetegség diagnosztizálása, illetve az NLE-s utód születésekor még tünetmentes anya kialakuló autoimmun betegségének időbeni felismerése (5, 9, 16, 20).

A 8. ábra 47, NLE-s utódot szült anya 5 éves utánkövetését ábrázolja. A vízszintes tengelyen szerepel az anyák diagnózisa szüléskor, a függőleges tengelyen ezek százalékos eloszlásával, a nyílak az 5 éves követés alatt kialakult vagy megváltozott jellegű betegségekre mutatnak (20).



8. ábra

Neiman A. R., L. A. Lee, V. L. Weston:

Cutaneous manifestations of neonatal lupus. *J Pediatr* (2000) 137, 675.

Az általunk bemutatott esetben, az anya szubklinikus autoimmun betegségére a gyerekek betegsége kapcsán derült fény, 5 évvel az ikrek születését követően, tünetmentes.

Bár kevés hosszútávú követéses vizsgálat áll rendelkezésre, ismert, hogy az NLE nagyobb kockázatot jelent más irányú autoimmunitás kialakulására, SLE, JRA, Hashimotothyreoiditis, központi idegrendszeri vasculopathiák későbbi manifesztációjáról szólnak adatok (3,17). Esetünkben, az ikerpár egyik tagjánál fellépő második autoimmun betegség: coeliakia, dermatitis herpetiformis Duhring tünetei nélkül.

Gondozási javaslatunk: a csecsemők tünetmentesedéséig havi rendszerességgel, majd a laborleletek rendeződéséig (legkésőbb egy éves korig) kéthavonta végzett kontrollvizsgálat, ezt követően feladatunk a gyermekorvos figyelmének felhívása a társuló autoimmun betegségek lehetőségére, tünetmentes anyák esetében fél-egy évente végzett kontroll autoimmun szerológia, gyerekvállaláskor pedig, rizikócsoporthoz megfelelően fent említett szűrővizsgálatok elvégzése indokolt.

IRODALOM

1. Adams K. M., Nelson J. L.: Microchimerism an investigative frontier in autoimmunity and transplantation. *JAMA* (2004) 292, 1127-31.
2. Boros C. A. és mtsai.: Hydrocephalus and macrocephaly: new manifestation of neonatal lupus erythematosus. *Arthritis Rheum* (2007) 57, 261-6.
3. Buyon J. P., Rupel A. és Clancy R. M.: Neonatal lupus syndromes. *Lupus* (2004) 13, 705-712.
4. Buyon J. P., Clancy R. M.: Autoantibody-associated congenital heartblock: TGF beta and the road to scar. *Autoimmun Rev* (2005) 4, 1-7.
5. Brucato és mtsai.: Risk of congenital heart block in newborns of mothers with anti-Ro/SSA antibodies detected by counterimmunoelectrophoresis. *Arthritis Rheum* (2001) 44, 1832-1835.
6. Cimaz R., Duquesne A.: Neonatal lupus syndromes *Arch Pediatr* (2006) 13, 473-478.
7. Clancy R. M., Buyon J. P.: Autoimmune-associated congenital heart block: dissecting the cascade from immunologic insult to relentless fibrosis. *Anat Rec A Discov Mol Cell Evol Biol* (2004) 280, 1027-35.
8. Clancy R. M. és mtsai.: Maternal antibody responses to the 52-kDa SSA/Ro p200 peptide and the development of fetal conduction defects. *Arthritis Rheum* (2005) 52, 3079-3086.
9. Costedoat-Chalumeau N. és mtsai.: Obstetrical management of patients at risk of neonatal syndrome: review of the literature *J Gynecol Obstet Biol Reprod* (2006) 35, 146-156.

10. Erin E. Boh.: Neonatal lupus erythematosus. *Clin Derm* (2004) 22, 125-128.
11. Escobar M. C. és mtsai.: Recurrent congenital heart block in neonatal lupus erythematosus *Clin Rheumatol* (2007) 26, 1161-1163.
12. Fritsch C. és mtsai.: 52kDa Ro/SSA epitops preferentially recognized by antibodies from mothers of children with neonatal lupus and congenital heart block. *Arthritis Res Ther* (2006) 8, R4
13. Gordon P. és mtsai.: Anti-52kDa Ro, anti-60kDa Ro, and anti-La antibody profiles in neonatal lupus. *J Rheumatol* (2004) 31, 2480-2487.
14. Jayaprasad N., Johnson F., Venugopal K.: Congenital complete heart block and connective tissue disease. *Int J Cardiol* (2006) 112, 153-158.
15. Kádár K. és mtsai.: Intrauterin diagnosztizált és újszülöttkorban pacemakerrel ellátott complet AV block esete. *Gyermekgyógyászat* (1993) 44, 488-491.
16. Khamashta M. A.: Systemic lupus erythematosus and pregnancy *Best Pract Res Clin Rheumatol* (2006) 20, 685-694.
17. Martin V. és mtsai.: Long-term follow-up of children with neonatal lupus and their unaffected siblings. *Arthritis Rheum* (2002) 46, 2377-2345.
18. Metskula M. K. és mtsai.: Demonstration of high prevalence of SS-A antibodies in general population: association with HLA-DR and enterovirus antibodies. *Immunol Lett* (2006) 106, 14-18.
19. Morton R. L. és mtsai.: Pulmonary capillaritis and Haemorrhage in neonatal lupus erythematosus. *J Clin Rheumatol* (2004) 10, 130-133.
20. Neiman A. R. és mtsai.: Cutaneous manifestations of neonatal lupus without heart block: Characteristics of mothers and children enrolled in national registry. *J Pediatr* (2000) 137, 674-683.
21. Reed A. és mtsai.: Chimerism in children with juvenile dermatomyositis *Lancet* (2000) 356, 2156-2157.
22. Rolando C. és mtsai.: Incidence and spectrum of neonatal lupus erythematosus: a prospective study of infants born to mothers with anti-Ro antibodies. *J Pediatr* (2003) 142, 678-683.
23. Spence D. és mtsai.: Increased risk of complete congenital heart block in infants born to women with hypothyroidism and anti-Ro and/or anti-La antibodies. *J Rheumatol* (2006) 33, 167-170.
24. Stea E. A. és mtsai.: Anti-La/SSB antiidiotypic antibodies in maternal serum: a marker of low risk for neonatal lupus in an offspring. *Arthritis Rheum* (2006) 54, 2228-2234.
25. Stevens A. M. és mtsai.: Maternal and sibling microchimerism in twins and triplets discordant for neonatal lupus syndrome-congenital heart block. *Rheumatology* (2005) 44, 187-191.
26. Stevens A. M. és mtsai.: Myocardial tissue specific phenotype of maternal microchimerism *Lancet* (2003) 362, 1617-23.
27. Stevens A. M. és mtsai.: Do maternal cells trigger or perpetuate autoimmune disease in children? *Pediatr Rheumatol Onl* (2007) 16, 5-9.
28. Solomon B. A. és mtsai.: Neonatal lupus erythematosus: discordant disease expression of U1 RNP-positive antibodies in fraternal twins Is this a subset of neonatal lupus erythematosus or a new distinct syndrome? *J Am Acad Dermatol* (1995) 32, 858-862.
29. Szalai Zs. és mtsai.: Neonatalis lupus erythematosus. *Bőrgyógyászati és Venerológiai Szemle* (1997) 73, 294-296.
30. Tincani A. és mtsai.: Autoimmunity and pregnancy in rheumatic diseases. *Ann NY Acad Sci* (2006) 1069, 346-352.
31. Tincani A. és mtsai.: Impact of in utero environment on the offspring of lupus patients. *Lupus* (2006) 15, 801-807.
32. Tran H. B. és mtsai.: Intravenous immunoglobulin and placental transport of anti-Ro/La antibodies: comment on the letter by Kala and Julkunen. *Arthritis Rheum* (2004) 50, 337-338.

Érkezett: 2007. X. 29.

Közlésre elfogadva: 2008. VI. 2.