

PEDIATRIC ANTIPHOSPHOLIPID SYNDROME

ANTIFOSFOLIPIDNI SINDROM KOD DECE

Gordana Petrović^{1,2}, Srđan Pašić^{1,2}¹ Univerzitet u Beogradu, Medicinski fakultet, Beograd, Srbija² Institut za zdravstvenu zaštitu majke i deteta Srbije „Dr Vukan Čupić“, Beograd, Srbija

Correspondence: gordana.petrovic.im@gmail.com

Abstract

Antiphospholipid syndrome is a multisystemic autoimmune disease characterized by the appearance of arterial and/or venous thrombosis, often in multiple locations, thrombocytopenia and repeated spontaneous abortions in affected pregnant women, due to the permanent presence of antiphospholipid antibodies. It can also occur in children and manifest itself in any period of childhood, from infancy, due to transplacental transfer of maternal antibodies, or de novo production of autoantibodies, to adolescence. Clinical manifestations described in adults can also occur in children but are modified by age characteristics, such as the immaturity of the immune or other organ systems, greater exposure to viral and bacterial infections, implementation of routine immunization, absence of thrombogenic risk factors common to adults (hypertension, arteriosclerosis, consumption of cigarettes, alcohol and/or oral contraceptives), as well as the absence of pregnancy. Antiphospholipid antibodies most often used in daily clinical work are anticardiolipin antibodies, anti- β 2 glycoprotein I antibodies, and lupus anticoagulants. Pathogenic mechanisms have not been investigated in detail - it is assumed that they are similar to the adult form of the disease. However, there is rare evidence of the existence of specific patterns of immune response to individual antigenic components, which may lead to specific production of antiphospholipid antibodies during childhood. It is also important to note that these antibodies can be found in about 25% of healthy children. The Sapporo criteria are used to diagnose antiphospholipid syndrome in adults. They include clinical (vascular thrombosis, repeated fetal losses) and laboratory parameters (persistent presence of one of the antiphospholipid antibodies) in the IgG and/or IgM class, in medium or high titer. The updated Sapporo criteria also apply to children. They include the same laboratory and clinical criteria, except for pregnancy pathology. The differential diagnosis is very broad and requires extensive diagnostics. Considering the specificity of the disease in childhood, the recommendations valid for adults, modified to a certain degree, apply to the treatment of diseases in children.

Keywords:antiphospholipid
syndrome,
systemic lupus
erythematosus,
children

Sažetak

Antifosfolipidni sindrom je multisistemska autoimunska bolest koju karakterišu pojava arterijskih i/ili venskih tromboza, često multiple lokalizacije, trombocitopenija i ponavljani spontani abortusi obolelih trudnica usled permanentnog prisustva antifosfolipidnih antitela. Može se javiti i kod dece i ispoljiti u bilo kom periodu detinjstva, od novorođenačkog doba, usled transplacentarnog prelaska majčinih, ili *de novo* produkcije autoantitela, do adolescencije. Kliničke manifestacije opisane kod odraslih mogu se javiti i kod dece, ali su modifikovane karakteristikama uzrasta, kao što su nezrelost imunskog ili drugih sistema organa, veća izloženost virusnim i bakterijskim infekcijama, sprovođenje rutinske imunizacije, odsustvo za odrasle uobičajenih trombogenih faktora rizika (hipertenzija, arterioskleroza, konzumiranje cigareta, alkohola i/ili oralnih kontraceptiva), kao i odsustvo trudnoće. Antifosfolipidna antitela najčešće korišćena u svakodnevnom kliničkom radu su antikardiolipinska antitela, anti- β 2 glikoprotein I antitela i lupus antikoagulans. Patogeni mehanizmi nisu detaljno istraženi, pretpostavlja se da su slični adultnom obliku bolesti. Postoje, međutim, retki dokazi o postojanju i specifičnih obrazaca imunološkog odgovora na pojedine antigenske komponente, što može dovesti do specifične proizvodnje antifosfolipidnih antitela tokom detinjstva. Važan je i podatak da se ova antitela mogu naći i kod oko 25% zdrave dece. Za dijagnostikovanje antifosfolipidnog sindroma kod odraslih primenjuju se Saporu (*Sapporo*) kriterijumi. Obuhvataju kliničke (vaskularne tromboze, ponavljani gubici ploda) i laboratorijske parametre (perzistentno prisustvo jednog od antifosfolipidnih antitela) u klasi imunoglobulina G i/ili M (IgG, IgM), u srednjem ili visokom titru. Ažurirani Saporu kriterijumi primenjuju se i kod dece. Podrazumevaju iste laboratorijske i kliničke kriterijume, osim patologije trudnoće. Diferencijalna dijagnoza je veoma široka i zahteva opsežnu dijagnostiku. S obzirom na specifičnosti bolesti u pedijatrijskom uzrastu, preporuke koje važe za odrasle, u određenom stepenu modifikovane, primenjuju za lečenje bolesti kod dece.

Ključne reči:

antifosfolipidni sindrom,
sistemski eritemski lupus,
deca

Uvod

Antifosfolipidni sindrom (APS) je multisistemska autoimunska bolest koju karakterišu pojava arterijskih i/ili venskih tromboza, često multiple lokalizacije, trombocitopenija i ponavljani spontani abortusi obolelih trudnica usled permanentnog prisustva antifosfolipidnih antitela (aPLA). Javlja se ili kao izolovani (primarni) klinički sindrom (PAPS), ili kao sekundarni u nekoj drugoj bolesti (SAPS), najčešće uz sistemski eritemski lupus (SEL). Antifosfolipidni sindrom se može javiti i kod dece. Može se ispoljiti u bilo kom periodu detinjstva, od novorođenačkog doba, usled transplacentarnog prelaska majčinih, ili *de novo* produkcije autoantitela, do adolescencije. Kliničke manifestacije opisane kod odraslih mogu se javiti i kod dece. Klinička ekspresija kod dece je, međutim, modifikovana karakteristikama uzrasta, kao što su nezrelost imunskog ili drugih sistema organa (digestivnog i uspostavljanje oralne tolerancije, razvoj hemostaze, centralnog nervnog sistema), veća izloženost virusnim i bakterijskim infekcijama, sprovođenje rutinske imunizacije, odsustvo za odrasle uobičajenih trombogenih faktora rizika (hipertenzija, arterioskleroza, konzumiranje cigareta, alkohola i/ili oralnih kontraceptiva), kao i odsustvo trudnoće (1-5). Antifosfolipidna antitela najčešće korišćena u svakodnevnom kliničkom radu su antikardiolipinska antitela (aCLA), anti- β 2 glikoprotein I antitela (anti- β 2GPI) i lupus antikoagulans (LA). Ispoljavaju različita patogena svojstva na brojne ćelije kao što su endotelne ćelije, trombociti, monociti, neutrofili,

deluju na sistem komplementa, koagulacionu kaskadu, izazivaju poremećaj fibrinolize, a deluju i na mehanizme urođenog imuniteta. Patogeni mehanizmi pedijatrijskog APS-a nisu detaljno istraženi, ali se pretpostavlja da su slični adultnom (3). Međutim, postoje retki dokazi o postojanju specifičnih obrazaca imunološkog odgovora na pojedine antigenske komponente, što može dovesti do specifične proizvodnje aPLA tokom detinjstva (6).

Za dijagnostikovanje APS kod odraslih primenjuju se Saporu (*Sapporo*) kriterijumi, najpre definisani 1998, a ažurirani 2006. godine (**tabela 1**) (4). Obuhvataju kliničke (vaskularne tromboze, ponavljani gubici ploda) i laboratorijske parametre (perzistentno prisustvo jednog od antifosfolipidnih antitela - lupus antikoagulans, antikardiolipinska antitela i anti- β 2 glikoprotein antitela u klasi imunoglobulina G i/ili M (IgG i/ili IgM), u srednjem ili visokom titru). Ažurirani Saporu kriterijumi primenjuju se za postavljanje dijagnoze APS kod dece. Podrazumevaju iste laboratorijske i kliničke kriterijume, osim patologije trudnoće.

Epidemiologija

Ne postoje precizni podaci o incidenciji i prevalenciji APS u pedijatrijskoj populaciji jer nisu definisani kriterijumi za postavljanje dijagnoze ove bolesti kod dece. Saznanja o APS kod dece potiču iz prikaza slučajeva. Na inicijativu Radne grupe za juvenilni sistemski eritemski lupus Pedijatrijskog reumatološkog evropskog udruženja (PRES) 2004. godine formiran je internacionalni registar

Tabela 1. Aktuelni klasifikacioni kriterijumi za dijagnozu APS kod odraslih prilagođeni za primenu u pedijatriji (*Myakis et al*).

Klinički kriterijumi	Vaskularna tromboza: ≥ 1 klinička epizoda arterijske, venske, ili tromboze malih krvnih sudova, u bilo kom tkivu ili organu, objektivno potvrđena
Laboratorijski kriterijumi	1. Prisustvo LA u plazmi, ≥ 2 uzorka u 12 nedelja 2. Antikardiolipinska antitela, IgG i/ili IgM, u srednjem ili visokom titru (> 40 GPL/MPL ili > 99 . percentil), u ≥ 2 uzorka, u prethodnih 12 nedelja 3. Anti- $\beta 2$ -glikoprotein-I antitela, IgG i/ili IgM, u srednjem ili visokom titru (> 40 GPL/MPL ili > 99 . percentil), u ≥ 2 uzorka, u prethodnih 12 nedelja

APS - antifosfolipidni sindrom; LA - lupus antikoagulans.

pedijatrijskih pacijenata sa APS (*Ped-APS Registry*) (5). Antifosfolipidni sindrom kod dece je uglavnom zabeležen kod pacijenata sa trombozama i ređe u vezi sa izolovanim neurološkim ili hematološkim manifestacijama (6-11).

Pedijatrijski APS je klasifikovan kao primarni, izolovani oblik (PAPS) ili kao sekundarni, kada je povezan sa nekom drugom bolešću, najčešće sistemskim autoimunskim, ređe malignim ili nekim drugim bolestima (SAPS). Ova podela ne mora biti striktna jer pacijenti sa primarnim APS neretko tokom detinjstva mogu da razviju SEL (engl. *childhood-onset systemic lupus erythematosus - cSEL*) (8).

Primarni antifosfolipidni sindrom

Prevalencija primarnog APS-a u pedijatrijskoj populaciji je nepoznata, ali je izgleda manja nego kod odraslih. Podaci iz velikih pedijatrijskih registara sugerišu da primarni, izolovani APS čini 38–50% pedijatrijskih pacijenata sa APS (5,10), što je manje nego kod odraslih sa primarnim APS, prijavljenim u 53–57% svih pacijenata sa APS (12, 13).

Sekundarni antifosfolipidni sindrom

Sistemski eritemski lupus

Sistemski eritemski lupus (SEL) je autoimunska bolest kod koje se aPLA najčešće javljaju. Meta-analiza objavljenih studija koje su istraživale prevalenciju i značaj aPLA u pedijatrijskom SEL pokazala je globalnu prevalenciju od 44% za aCLA, 40% za anti- $\beta 2$ GPI i 22% za LA (14), a raspon učestalosti pojave aPLA kod pedijatrijskih pacijenata sa SEL kretao se od 19% do 87% za aCLA, od 27% do 48% za anti- $\beta 2$ GPI i od 10% do 62% za LA (15-21). Ovakva varijabilnost u učestalosti aPLA prijavljenih kod pedijatrijskog SLE može biti uzrokovana velikom heterogenošću dizajna sprovedenih studija. Prijavljeno je da su različite kliničke manifestacije prisutne kod aPLA pozitivne dece sa SEL, a neke pedijatrijske studije sugerišu značajnu povezanost perzistentne pozitivnosti aPLA sa aktivnošću bolesti SEL i pojavom oštećenja tkiva (16, 22, 23). Velika kanadska studija, koja je obuhvatila 137 dece sa SEL, utvrdila je da je indeks aktivnosti SEL bolesti u korelaciji sa nivoima aCLA i anti- $\beta 2$ GPI, ali nije pronađena povezanost sa ireverzibilnim oštećenjem tkiva (16). Nasuprot tome, retrospektivno francusko istraživanje, sprovedeno na grupi od 58 dece sa SEL, pokazalo je da je rizik od oštećenja kod

aPLA pozitivnih pacijenata tri puta veći nego kod aPLA negativnih pacijenata (22). Ovi nalazi sugerišu da aPLA mogu da modifikuju kliničku sliku i dugoročni ishod pedijatrijskog SEL. Zbog toga se preporučuje da se kod dece sa ovom bolešću testiranje prisustva aPLA sprovede u vreme postavljanja dijagnoze, a zatim najmanje jednom godišnje, kao deo rutinskog skrininga.

Ostale bolesti

Sekundarni APS se znatno ređe može ispoljiti uz juvenilni idiopatski artritis (JIA), kod 7% do 53% (24, 25) obolelih ili uz autoimunske bolesti kao što su Henoch-Šenlajnova (*Henoch-Schönlein*) purpura, idiopatska trombocitopenijska purpura (ITP), hemolitičko-uremijski sindrom (HUS), nodozni poliartritis, Behčetova bolest ili reumatska groznica (4, 5). U većini ovih stanja, kliničke manifestacije povezane sa aPLA su neuobičajene, a značaj prisustva aPLA zahteva dalja istraživanja.

Većina studija nije dokazala povezanost između aktivnosti bolesti i prisustva aPLA kod pacijenata sa JIA (24-26). Ograničeni protrombotički potencijal aPLA, primećen kod pacijenata sa JIA, delimično se može objasniti niskom učestalošću anti- $\beta 2$ GPI i LA, koji su navodno specifičniji za trombozu od aCLA (26).

Značaj prisustva antifosfolipidnih antitela kod dece

Treba imati na umu da se ova antitela mogu naći kod oko 25% zdrave dece. Obično su prisutna u niskom titru i mogu biti posledica prethodnih infekcija ili vakcinacije.

Nije retka pojava detekcije LA u preoperativnom skriningu kod prethodno zdrave dece kod koje je planirana hirurška intervencija kada je primećeno produženo aktivirano parcijalno tromboplastinsko vreme (27). Ipak, rizik od razvoja tromboze je nizak, čak i kada se utvrdi prisustvo aCLA, ali je nakon 12 nedelja potrebno ponoviti određivanje prisustva i nivoa antitela. Procenjena učestalost aCLA kod zdrave dece kreće se od 3% do 28%, što je više nego u zdravoj odrasloj populaciji (28-30). Učestalost anti- $\beta 2$ GPI antitela kod zdrave dece kreće se od 3% do 7%, a čini se da su visoki nivoi anti- $\beta 2$ GPI relativno češći kod dece predškolskog uzrasta nego kod adolescenata i zdravih odraslih (29, 30). Poznato je da određeni periodi u detinjstvu imaju svoje specifičnosti i kada je u pitanju imunski odgovor. To takođe treba uzeti u obzir kada se procenjuje značaj prisustva aPLA kod zdrave dece. Na primer, sve je više dokaza o postnatalnoj sintezi anti- $\beta 2$ GPI

antitela kod odojčadi koja imaju specifičnost za određene domene molekula β 2GPI (IV/V) i izgleda da imaju nizak rizik od tromboze (6, 31). Pretpostavlja se da proizvodnja anti- β 2GPI kod odojčadi može biti povezana sa pojačanim imunološkim odgovorom na nutritivne antigene ili infekcije, a ne sa autoimunom bolešću.

Mnoge virusne i bakterijske infekcije u detinjstvu mogu dovesti do produkcije aPLA. Ova antitela su najčešće tranzitorno prisutna i, prema podacima iz sprovedenih studija, ne dovode do pojave kliničkih manifestacija APS (32, 33). Najčešći infektivni uzročnici su: parvovirus B19, citomegalovirus, varicela-zoster virus, virus humane imunodeficijencije (HIV), streptokokne i stafilokokne infekcije, gram negativne bakterije i *Mycoplasma pneumoniae* (32). S obzirom na to da je veliki broj ovih virusa i bakterija čest uzročnik akutnih i uobičajenih infekcija u detinjstvu, može se očekivati i visok procenat aPLA pozitivnosti u pedijatrijskoj populaciji. Tranzitornost prisustva ovih antitela potrebno je potvrditi ponavljanjem analiza nakon najmanje 12 nedelja, u periodu kada je dete bez znakova akutne infekcije.

Rizik od manifestacija APS sa postinfektivnim aPLA nije u potpunosti odsutan i izgleda da se povećava broj potencijalno "okrivljenih" infektivnih agensa. Postoje pojedinačni izveštaji o slučajevima pojave tromboembolijskih događaja koji su bili povezani sa infekcijom *M. pneumoniae*, koja je čest uzrok vanbolničke pneumonije kod dece (34, 35). I varicela zoster virus se dovodi u vezu sa pojavom tromboze (36, 37), što se objašnjava prisustvom LA i stečenog nedostatka proteina S (38).

Pokazano je da se pojava aPLA i kod dece i kod odraslih može indukovati vakcinacijom. Kod zdrave dece primećena je prolazna indukcija aPLA nakon vakcinacije protiv hepatitisa A (39), a kod dece sa JIA nakon vakcinacije protiv gripa (40). U ovim radovima pokazano je tranzitorno prisustvo aPLA bez razvoja APS. Pojedini autori dokazali su indukciju aPLA nakon vakcinacije protiv gripa i hepatitisa B kod zdravih odraslih osoba (41, 42).

Kliničke manifestacije

Kao i odrasli, i deca mogu imati različite kliničke manifestacije (2, 5).

Postoje, ipak, jasne razlike u učestalosti pojave pojedinih događaja, s obzirom na to da su trombogeni faktori rizika ređe prisutni kod dece. Konkretno, razne izolovane neurološke i hematološke manifestacije mogu se češće javiti u pedijatrijskoj populaciji, dok pojava ponovljenih gubitaka fetusa očigledno nije pedijatrijski problem (ova manifestacija prijavljena je u samo nekoliko izuzetnih slučajeva, kod adolescenata).

Klasične kliničke karakteristike APS-a u pedijatrijskoj populaciji uključuju venske, arterijske i tromboze malih sudova (**tabela 2 i tabela 3**). Vaskularna okluzija se može desiti na bilo kom nivou vaskularnog stabla i u svim sistemima organa i uslovljava različite kliničke manifestacije.

Tabela 2. Venska tromboza u APS.

Krvni sudovi	Kliničke manifestacije
ekstremiteti	duboka venska tromboza
koža	livedo reticularis, superficijalni tromboflebitis, ulceracije
duboke vene	tromboze v. cava sup, inf
pluća	plućna hipertenzija, plućna tromboembolija
mozak	tromboza cerebralnog venskog sinusa
oko	tromboza vene retine
jetra	Bad-Kjarijev (<i>Budd-Chiari</i>) sindrom, porast vrednosti transaminaza
nadbubrežna žlezda	insuficijencija nadbubrega

Tabela 3. Arterijska tromboza u APS.

Krvni sudovi	Kliničke manifestacije
ekstremiteti	ishemija, gangrena
mozak	infarkt, tranzitorni ishemijski atak, ishemijska encefalopatija
oko	tromboza arterije retine
bubreg	tromboza renalne arterije, renalna trombotička mikroangiopatija
srce	infarkt miokarda
jetra	infarkt jetre
creva	tromboza mezenterijalnih arterija
kost	infarkt

Najčešće prijavljivane lokalizacije venskih i arterijskih tromboza povezanih sa aPLA kod dece prikazane su u **tabelama 2 i 3** (1, 5, 10, 11). Poređenjem između različitih podgrupa utvrđeno je da se primarni APS češće javljao u mlađim uzrasnim grupama, uz češću pojavu arterijske tromboze. Sekundarni APS se češće javljao kod starije dece, a tromboza se češće javljala u venskim krvnim sudovima (5).

Netrombotičke manifestacije

Prisustvo aPLA, osim sa vaskularnom trombozom, može biti povezano i sa pojavom brojnih netrombotičkih kliničkih manifestacija, kao što su trombocitopenija, hemolizna anemija, livedo reticularis, Rejnoov (*Raynaud*) sindrom, ulceracije na koži, horea, transverzalni mijelitis, migrena, epilepsija, bolest srčanih zalistaka, avaskularna nekroza kostiju, netraumatske frakture, nekroza koštane srži, Perthesova bolest (43-45) i druge ređe manifestacije. Iako se mnoge od njih nalaze kod dece kod koje je utvrđeno permanentno prisustvo aPLA, one nisu specifične za APS (2, 46). Netrombotičke manifestacije se mogu pojaviti kao izolovani klinički entitet ili zajedno sa trombozom. Iako, prema dosadašnjim podacima, prisustvo LA povećava rizik od tromboze, ovo antitelo je ponekad povezano sa hemoragijskom dijatezom (sindrom stečene hipoprotrombinemije).

Katastrofalni APS (engl. *Catastrophic APS* - CAPS)

je redak, potencijalno životno ugrožavajući oblik bolesti. Ovaj sindrom podrazumeva zahvaćenost najmanje tri organska sistema u veoma kratkom vremenskom periodu (manje od nedelju dana), uz histopatološki dokaz okluzije malih krvnih sudova u najmanje jednom organskom sistemu i laboratorijsku potvrdu prisustva aPLA (47, 48).

Diferencijalna dijagnoza

Diferencijalna dijagnoza pedijatrijskog APS-a je veoma široka i zavisi od zahvatanja ciljnog organa i kliničke ekspresije. I u pedijatrijskom uzrastu brojni faktori rizika mogu dovesti do pojave tromboze. Zbog toga je, u slučaju dijagnostikovanja ovog stanja, potrebno sprovesti opsežno ispitivanje u cilju utvrđivanja ili isključivanja prisustva:

a) urođenih protrombotičkih stanja - protein S, protein C, antitrombin, faktor V Lajden (*Leiden*), mutacija gena protrombina 20210A, hiperhomocistinemija, povišen lipoprotein a, polimorfizam MTHFR gena;

b) stečenih protrombotičkih rizika - infekcija, imobilizacija, operacija, trauma, dehidracija, malignitet, urođena srčana bolest, nefrotski sindrom, sistemski vaskulitis, kateterizacija.

Lečenje

Pristup pacijentu pedijatrijskog uzrasta sa aPLA nije jednostavan s obzirom na specifičnosti ovog životnog doba (različite koncentracije prokoagulantnih i antikoagulantnih proteina u plazmi, veći rizik od krvarenja tokom različitih aktivnosti u detinjstvu), različit patogeni potencijal aPLA podtipova i nedovoljan broj do sada sprovedenih i adekvatno dizajniranih studija. Zbog toga se preporuke koje važe za odrasle, u određenom stepenu modifikovane, primenjuju za lečenje tromboza povezanih sa aPLA kod dece.

Osnovni cilj terapije kod pedijatrijskog APS-a je prevencija ponovne tromboze. Preporuke lečenja prvenstveno su usmerene na sekundarnu trombopofilaksu (4). S obzirom na to da se kod većine pedijatrijskih pacijenata APS ispoljava u periodu adolescencije (5), terapijski plan treba da obuhvati skrining za dodatne protrombotičke faktore rizika, planiranje kontracepcije, praćenje primene terapije i saveta za odgovarajući način života, kao i adekvatnu psihološku podršku kod ovih bolesnika (49-51). Potrebno je sprovesti prevenciju i lečenje faktora rizika za trombozu (gojaznost, poremećaj lipidnog statusa, arterijska hipertenzija, pušenje). Jedno istraživanje kod adolescenata koji boluju od cSEL pokazalo je da 1/3 ispitanika adolescenata konzumira alkohol, uprkos riziku od stvaranja zavisnosti (51). Pošto alkohol može da interferira sa produktima varfarina, ovi podaci posebno su značajni kada su u pitanju pacijenti sa APS (52). Takođe je neophodno sprovesti edukaciju o kontracepciji kod svih adolescenata sa APS s obzirom na to da je APS povezan sa značajnim morbiditetom i trudnice i ploda. Oralni kontraceptivi koji sadrže estrogene povećavaju rizik od tromboze i strogo su zabranjeni za adolescente i odrasle sa ovom autoimunskom bolešću

(49). Pacijenti sa APS koji uzimaju antikoagulanse treba da izbegavaju kontaktne sportove zbog visokog rizika od akutnog krvarenja. Ipak, redovna fizička aktivnost je veoma važna kod bolesnika sa reumatološkim oboljenjima kao što su cSEL i pedijatrijski APS (53).

Dugotrajna primena antikoagulantne terapije može uticati na metabolizam kostiju. Nefrakcionisani heparin, heparin niske molekulske težine (LMVH) i antagonisti vitamina K (VKA) imaju negativan uticaj na mineralnu gustinu kostiju (54). Ukoliko deca i adolescenti sa APS uzimaju ovu terapiju, potrebno je obezbediti adekvatan unos vitamina D i svakodnevnu fizičku aktivnost.

Vakcinacija predstavlja bezbedan i efikasan način za smanjenje rizika od raznih infekcija i trebalo bi da se sprovodi u svakodnevnom kliničkom radu i kada su u pitanju bolesnici sa pedijatrijskim APS. Kada su u pitanju pacijenti sa cSEL, savetuje se imunizacija mrtvim vakcinama, ali se žive atenuisane vakcine ne primenjuju (55). Prospektivno praćenje vakcinacije protiv gripa kod pacijenata sa PAPS pokazalo je da ova vakcinacija ne dovodi do značajne produkcije aPLA i ne uzrokuje veći rizik od pojave tromboze. Povezanost infekcije SARS-CoV-2 i vakcinacije protiv ovog virusa sa pojavom aPLA i tromboembolijskim događajima nije jasno potvrđena i zahteva dopunska istraživanja i praćenja (56).

Profilaksa primarne tromboze

Rizik od buduće tromboze je nizak kod asimptomatske dece, kod koje je slučajno detektovana aPLA pozitivnost, visok među onima kod kojih je već nastupila tromboza i izuzetno visok kod pacijenata sa CAPS. Zaključci oko toga da li se preporučuje profilaktički tretman kod dece koja nikada nisu imala trombozu, ali imaju permanentno prisustvo aPLA su oprečni. S obzirom na iskustva kod odraslih pacijenata, konačnu odluku treba individualizovati i na osnovu aPLA profila (prisustvo više aPLA podtipova, nivo i permanentnost antitela) i prisustvo dodatnih naslednih ili stečenih protrombotičkih faktora rizika. Kod dece sa permanentno visokim vrednostima aPLA može se razmotriti primena niskomolekularnog heparina u situacijama povećanog rizika za razvoj tromboze (hirurška intervencija, imobilizacija) (57, 58).

Hidroksihlorokin, za koji se pretpostavlja da ima skromna antikoagulantna svojstva, može zaštititi od razvoja tromboze kod aPLA pozitivnih pacijenata sa SEL (59). Iako još uvek nema validnih dokaza da je aspirin efikasan u zaštiti od trombotičkih događaja kod pedijatrijskih pacijenata sa autoimunskim bolestima, u ovakvim situacijama se često primenjuje u malim dozama. Kada govorimo o adolescentima sa aPLA, optimalni pristup treba da uključi i izbegavanje ili smanjenje drugih faktora rizika za trombozu, kao što su pušenje, visok krvni pritisak, upotreba oralnih kontraceptiva.

Profilaksa sekundarne tromboze

Lečenje akutnog trombotičkog događaja kod dece sa APS se ne razlikuje od onog kod tromboze izazvane drugim uzrocima i podrazumeva primenu antikoagulantne

terapije.

S obzirom na visoku stopu recidiva tromboze, čini se razumnim razmotriti antikoagulantnu terapiju kod svih pedijatrijskih pacijenata sa dijagnozom APS.

U jednoj kanadskoj studiji, koja je obuhvatila pacijente pedijatrijskog uzrasta sa SEL i pozitivnim LA, nije bilo ponovljenog trombotičkog događaja kod dece na tromboprolaksi (60).

Bolje razumevanje patogenih mehanizama aPLA doprineće efikasnijoj profilaksi i u pedijatrijskoj populaciji.

Lečenje katastrofalnog antifosfolipidnog sindroma

Rizik od ponovne pojave tromboze je izuzetno visok kod pacijenata sa CAPS. Profilaksa ovog neželjenog događaja je kompleksna i podrazumeva eliminaciju mogućih precipitirajućih faktora, lečenje aktuelne tromboze i supresiju citokinskih manifestacija (61). Kombinovani režim lečenja antikoagulantnom terapijom, kortikosteroidima, izmenom plazme i/ili IVIG je bio povezan sa najvećom stopom preživljavanja u jednoj seriji pedijatrijskih pacijenata sa CAPS. Rituksimab je uspešno primenjen kod 15 od 20 (75%) odraslih pacijenata sa CAPS (62). U slučaju postojanja ili razvoja i SEL, preporučuje se i primena pulsnih doza glikokortikoida i ciklofosamid.

Imunosupresivna terapija

Ne postoje čvrsti dokazi koji potvrđuju značajne korisne efekte primene hidroksihlorokina kod pedijatrijskih pacijenata, ali se, pored antiagregacionih agensa kao primarne profilakse, preporučuje i lečenje hidroksihlorokinom kod pacijenata sa cSLE i APS (4). Prema istraživanju iz 2020. godine, hidroksihlorokin je smanjio incidenciju tromboze i bio je povezan sa smanjenjem titra aPLA (63). SHARE preporuke su uključivale rituksimab kao opciju lečenja CAPS kod dece i adolescenata (64). Primena monoklonskih antitela (blokiranje receptora za IFN tip I-anifrolumab, ili C5 komponente komplekta - ekulizumab) još uvek nije potkrepljena istraživanjima u pedijatrijskoj populaciji. Sirolimus sprečava vaskularne lezije kod primalaca pri transplantaciji bubrega (65).

Literatura

- Rosina S, Chighizola CB, Ravelli A, Cimaz R. Pediatric Antiphospholipid Syndrome: from Pathogenesis to Clinical Management. *Curr Rheumatol Rep*. 2021; 23(2):10.
- Aguiar CL, Soybilgic A, Avcin T, Myones BL. Pediatric antiphospholipid syndrome. *Curr Rheumatol Rep*. 2015; 17(4):27.
- Giannakopoulos B, Krilis SA. The pathogenesis of the antiphospholipid syndrome. *N Engl J Med*. 2013; 368(11):1033–44.
- Soybilgic A, Avcin T. Pediatric APS: State of the Art. *Curr Rheumatol Rep*. 2020; 22(3):9.
- Avcin T, Cimaz R, Silverman ED, Cervera R, Gattorno M, Garay S, et al. Pediatric antiphospholipid syndrome: clinical and immunologic features of 121 patients in an international registry. *Pediatrics*. 2008; 122(5):e1100–7.
- Andreoli L, Nalli C, Motta M, Norman GL, Shums Z, Encabo S, et al. Anti- β 2-glycoprotein I IgG antibodies from 1-year-old healthy children born to mothers with systemic autoimmune diseases preferentially target domain 4/5: might it be the reason for their "innocent" profile? *Ann Rheum Dis*. 2011; 70(2):380–3.
- Avcin T, Cimaz R, Meroni PL. Recent advances in antiphospholipid antibodies and antiphospholipid syndromes in pediatric populations. *Lupus*. 2002; 11(1):4–10.
- Barbhaiya M, Zuily S, Ahmadzadeh Y, Amigo M, Avcin T, Bertolaccini ML, et al. Development of new international antiphospholipid syndrome classification criteria phase I/II report: generation and reduction of candidate criteria. *Arthritis Care Res*. 2021; 73(10):1490–501.
- Cervera R, Piette J, Font J, Khamashta MA, Shoenfeld Y, Camps T, et al. Antiphospholipid syndrome: clinical and immunologic manifestations and patterns of disease expression in a cohort of 1,000 patients. *Arthritis Rheum*. 2002; 46(4):1019–27.
- Zamora-Ustaran A, Escarcega-Alarcón RO, Garcia-Carrasco M, Faugier E, Mendieta-Zeron S, Mendoza-Pinto C, et al. Antiphospholipid syndrome in Mexican children. *Isr Med Assoc J*. 2012; 14(5):286–9.
- Berkun Y, Padeh S, Barash J, Uziel Y, Harel L, Mukamel M, et al. Antiphospholipid syndrome and recurrent thrombosis in children. *Arthritis Rheum*. 2006; 55(6):850–5.
- García-Carrasco M, Galarza C, Gómez-Ponce M, Cervera R, Rojas-Rodríguez J, Espinosa G, et al. Antiphospholipid syndrome in Latin American patients: clinical and immunologic characteristics and comparison with European patients. *Lupus*. 2007; 16(5):366–73.
- Ma J, Song H, Wei M, He Y. Clinical characteristics and thrombosis outcomes of paediatric antiphospholipid syndrome: analysis of 58 patients. *Clin Rheumatol*. 2018; 37(5):1295–303.
- Avcin T, Silverman ED. Antiphospholipid antibodies in pediatric systemic lupus erythematosus and the antiphospholipid syndrome. *Lupus*. 2007; 16(8):627–33.
- Ahluwalia J, Singh S, Naseem S, Suri D, Rawat A, Gupta A, et al. Antiphospholipid antibodies in children with systemic lupus erythematosus: a long-term clinical and laboratory followup status study from northwest India. *Rheumatol Int*. 2014; 34(5):669–73.
- Avcin T, Benseler SM, Tyrrell PN, Cucnik S, Silverman ED. A followup study of antiphospholipid antibodies and associated neuropsychiatric manifestations in 137 children with systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheum*. 2008; 59(2):206–13.
- Gattorno M, Buoncompagni A, Molinari AC, Barbano GC, Morreale G, Stalla F, et al. Antiphospholipid antibodies in paediatric systemic lupus erythematosus, juvenile chronic arthritis and overlap syndromes: SLE patients with both lupus anticoagulant and high-titre anticardiolipin antibodies are at risk for clinical manifestations related. *Br J Rheumatol*. 1995; 34(9):873–81.
- Seaman DE, Londino AV, Kwok CK, Medsger TA, Manzi S. Antiphospholipid antibodies in pediatric systemic lupus erythematosus. *Pediatrics*. 1995; 96(6):1040–5.
- Islabão AG, Mota LMH, Ribeiro MCM, Arabi TM, Cividatti GN, Queiroz LB, et al. Childhood-onset systemic lupus erythematosus-related antiphospholipid syndrome: a multicenter study with 1519 patients. *Autoimmun Rev*. 2020; 19(12):102693.
- Shergy WJ, Kredich DW, Pisetsky DS. The relationship of anticardiolipin antibodies to disease manifestations in pediatric systemic lupus erythematosus. *J Rheumatol*. 1988; 15(9):1389–94.
- Miyamae T, Kawabe T. Non-Criteria Manifestations of Juvenile Antiphospholipid Syndrome. *J. Clin. Med*. 2021; 10(6):1240.
- 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(2):183–7.
- 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(2):436–44.
- Caporali R, Ravelli A, De Gennaro F, Neirrotti G, Montecucco C, Martini A. Prevalence of anticardiolipin antibodies in juvenile chronic arthritis. *Ann Rheum Dis*. 1991; 50(9):599–601.
- Chayoua W, Kelchtermans H, Moore GW, Musiał J, Wahl D, de Laat B, et al. Identification of high thrombotic risk triple-positive antiphospholipid syndrome patients is dependent on

- anticardiolipin and anti- β 2glycoprotein I antibody detection assays. *J Thromb Haemost*. 2018; 16(10):2016–23.
26. Avcin T, Ambrozic A, Bozic B, Accetto M, Kveder T, Rozman B. Estimation of anticardiolipin antibodies, anti-beta2 glycoprotein I antibodies and lupus anticoagulant in a prospective longitudinal study of children with juvenile idiopathic arthritis. *Clin Exp Rheumatol*. 2002; 20(1):101–8.
 27. Male C, Lechner K, Eichinger S, Kyrle PA, Kapiotis S, Wank H, et al. Clinical significance of lupus anticoagulants in children. *J Pediatr*. 1999; 134(2):199–205.
 28. Rapizzi E, Ruffatti A, Tonello M, Piccoli A, Calligaro A, Sfriso P, et al. Correction for age of anticardiolipin antibodies cut-off points. *J Clin Lab Anal*. 2000; 14(3):87–90.
 29. Avcin T, Ambrozic A, Kuhar M, Kveder T, Rozman B. Anticardiolipin and anti-beta(2) glycoprotein I antibodies in sera of 61 apparently healthy children at regular preventive visits. *Rheumatology (Oxford)*. 2001; 40(5):565–73.
 30. Cabiedes J, Trejo-Hernández J, Loredó-Abdalá A, Castilla-Serna L, López-Mendoza AT, Cordero-Esperón HA, et al. Anticardiolipin, anti-cardiolipin plus bovine, or human beta(2) glycoprotein-I and anti-human beta(2)glycoprotein-I antibodies in a healthy infant population. *Arch Med Res*. 2002; 33(2):175–9.
 31. Ambrozic A, Avcin T, Ichikawa K, Kveder T, Matsuura E, Hojnik M, et al. Antibeta(2)-glycoprotein I antibodies in children with atopic dermatitis. *Int Immunol*. 2002; 14(7):823–30.
 32. Avcin T, Toplak N. Antiphospholipid antibodies in response to infection. *Curr Rheumatol Rep*. 2007; 9(3):212–18.
 33. Abdel-Wahab N, Lopez-Olivo MA, Siddhanamatha HR, Suarez-Almazor ME. The relationship between infection and antiphospholipid syndrome: a systemic review of case reports. *Ann Rheum Dis*. 2014; 73(2):181–2.
 34. Witmer CM, Steenhoff AP, Shah SS, Raffini LJ. Mycoplasma pneumoniae, splenic infarct, and transient antiphospholipid antibodies: a new association? *Pediatrics*. 2007; 119(1):e292–5.
 35. Brown SM, Padley S, Bush A, Cummins D, Davidson S, Buchdahl R. Mycoplasma pneumonia and pulmonary embolism in a child due to acquired prothrombotic factors. *Pediatr Pulmonol*. 2008; 43(2):200–2.
 36. Losurdo G, Giacchino R, Castagnola E, Gattorno M, Costabel S, Rossi A, et al. Cerebrovascular disease and varicella in children. *Brain Dev*. 2006; 28(6):366–70.
 37. Ferrara M, Bertocco F, Ferrara D, Capozzi L. Thrombophilia and varicella zoster in children. *Hematology*. 2013; 18(2):119–22.
 38. Josephson C, Nuss R, Jacobson L, Hacker MR, Murphy J, Weinberg A, et al. The varicella-autoantibody syndrome. *Pediatr Res*. 2001; 50(3):345–52.
 39. Karali Z, Basaranoglu ST, Karali Y, Oral B, Kilic SS. Autoimmunity and hepatitis A vaccine in children. *J Investig Allergol Clin Immunol*. 2011; 21(5):389–93.
 40. Toplak N, Subelj V, Kveder T, Cucnik S, Prosenc K, Trampus-Bakija A, et al. Safety and efficacy of influenza vaccination in a prospective longitudinal study of 31 children with juvenile idiopathic arthritis. *Clin Exp Rheumatol*. 2012; 30(3):436–44.
 41. Toplak N, Kveder T, Trampus-Bakija A, Subelj V, Cucnik S, Avcin T. Autoimmune response following annual influenza vaccination in 92 apparently healthy adults. *Autoimmun Rev*. 2008; 8(2):134–8.
 42. Martinuc Porobic J, Avcin T, Bozic B, Kuhar M, Cucnik S, Zupancic M, et al. Antiphospholipid antibodies following vaccination with recombinant hepatitis B vaccine. *Clin Exp Immunol*. 2005; 142(2):377–80.
 43. Vasoo S, Sangle S, Zain M, D'Cruz D, Hughes G. Orthopaedic manifestations of the antiphospholipid (Hughes) syndrome. *Lupus*. 2005; 14(5):339–45.
 44. Gorshtein A, Levy Y. Orthopedic involvement in antiphospholipid syndrome. *Clin Rev Allergy Immunol*. 2007; 32(2):167–71.
 45. Ura Y, Hara T, Mori Y, Matsuo M, Fujioka Y, Kuno T, et al. Development of Perthes' disease in a 3-year-old boy with idiopathic thrombocytopenic purpura and antiphospholipid antibodies. *Pediatr Hematol Oncol*. 1992; 9(1):77–80.
 46. Madison JA, Zuo Y, Knight JS. Pediatric antiphospholipid syndrome. *Eur J Rheumatol*. 2019; 7(1):1–10.
 47. Go EJJ, O'Neil KM. The catastrophic antiphospholipid syndrome in children. *Curr Opin Rheumatol*. 2017; 29(5):516–22.
 48. Berman H, Rodríguez-Pintó I, Cervera R, Gregory S, de Meis E, Rodrigues CEM, et al. Pediatric catastrophic antiphospholipid syndrome: descriptive analysis of 45 patients from the "CAPS registry." *Autoimmun Rev*. 2014; 13(2):157–62.
 49. Lourenço B, Kozu KT, Leal GN, Silva MF, Fernandes EGC, França CMP, et al. Contraception for adolescents with chronic rheumatic diseases. *Rev Bras Reumatol*. 2017; 57(1):73–81.
 50. Silva CA. Poor adherence to drug treatment in children and adolescents with autoimmune rheumatic diseases. *Revista Paulista de Pediatr*. 2019; 37(2):138–9.
 51. van Weelden M, Queiroz LB, Lourenço DMR, Kozua K, Lourenço B, Silva CA. Alcohol, smoking and illicit drug use in pediatric systemic lupus erythematosus patients. *Rev Bras Reumatol*. 2016; 56(3):228–34.
 52. Weathermon R, Crabb DW. Alcohol and medication interactions. *Alcohol Res Health*. 1999; 23(1):40–54.
 53. Gualano B, Bonfa E, Pereira RMR, Silva CA. Physical activity for paediatric rheumatic diseases: standing up against old paradigms. *Nat Rev Rheumatol*. 2017; 13(6):368–79.
 54. Signorelli SS, Scuto S, Marino E, Giusti M, Xourafa A, Gaudio A. Anticoagulants and osteoporosis. *Int J Mol Sci*. 2019; 20(21):5275.
 55. Silva CA, Aikawa NE, Bonfa E. Vaccinations in juvenile chronic inflammatory diseases: an update. *Nat Rev Rheumatol*. 2013; 9(9):532–43.
 56. Talotta R, Robertson ES. Antiphospholipid antibodies and risk of post-COVID-19 vaccination thrombophilia: The straw that breaks the camel's back? *Cytokine Growth Factor Rev*. 2021; 60:52–60.
 57. Zuo Y, Barbhaya M, Erkan D. Primary thrombosis prophylaxis in persistently antiphospholipid antibody-positive individuals: where do we stand in 2018? *Curr Rheumatol Rep*. 2018; 20(11):1–12.
 58. Zheng SL, Roddick AJ. Association of aspirin use for primary prevention with cardiovascular events and bleeding events: a systematic review and meta-analysis. *JAMA J Am Med Assoc*. 2019; 321(3):277–87.
 59. Arachchilage DJ, Laffan M, Pericleous C. Hydroxychloroquine as an Immunomodulatory and Antithrombotic Treatment in Antiphospholipid Syndrome. *Int J Mol Sci*. 2023; 24(2):1331.
 60. Pons-Estel GJ, Andreoli L, Scanzi F, Cervera R, Tincani A. The antiphospholipid syndrome in patients with systemic lupus erythematosus. *J Autoimmun*. 2017; 76:10–20.
 61. Rodríguez-Pintó I, Moitinho M, Santacreu I, Shoenfeld Y, Erkan D, Espinosa G, et al. Catastrophic antiphospholipid syndrome (CAPS): descriptive analysis of 500 patients from the International CAPS Registry. *Autoimmun Rev*. 2016; 15(12):1120–4.
 62. Berman H, Rodríguez-Pintó I, Cervera R, Morel N, Costedoat-Chalumeau N, Erkan D, et al. Rituximab use in the catastrophic antiphospholipid syndrome: descriptive analysis of the CAPS registry patients receiving rituximab. *Autoimmun Rev*. 2013; 12(11):1085–90.
 63. Kravvariti E, Koutsogianni A, Samoli E, Sfikakis PP, Tektonidou MG. The effect of hydroxychloroquine on thrombosis prevention and antiphospholipid antibody levels in primary antiphospholipid syndrome: a pilot open label randomized prospective study. *Autoimmun Rev*. 2020; 19(4):102491.
 64. Groot N, De Graeff N, Avcin T, Bader-Meunier B, Dolezalova P, Feldman B, et al. European evidence-based recommendations for diagnosis and treatment of paediatric antiphospholipid syndrome: The SHARE initiative. *Ann Rheum Dis*. 2017; 76(10):1637–41.
 65. Canaud G, Bienaimé F, Tabarin F, Bataillon G, Seilhean D, Noël LH, et al. Inhibition of the mTORC pathway in the antiphospholipid syndrome. *N Engl J Med*. 2014; 371(4):303–12.