



## Sindromul antifosfolipidic pediatric

**Ninel REVENCO**

## 2.9. SINDROMUL ANTIFOSFOLIPIDIC PEDIATRIC

### Introducere

Sindromul antifosfolipidic (SAFL) este o tulburare sistemică autoimună caracterizată printr-un risc crescut de manifestări trombotice, morbiditate crescută în timpul sarcinii pe fundalul persistenței anticorpilor antifosfolipidici (aFL) pozitivi. Conceptul de „SAFL pediatric” se aplică de obicei atunci când tulburarea apare la persoanele cu vârsta sub 18 ani, deși unii cercetători consideră vârsta de 16 și 21 ca limite alternative [1]. Cu scop de cercetare, clasificarea formală a SAFL se face în baza criteriile Sapporo, actualizate (elaborate în 2006, denumite și criteriile Sydney), care necesită prezența a cel puțin o manifestare clinică și prezența unui test de laborator pozitiv (timp de cel puțin 12 săptămâni).

Manifestările clinice care îndeplinesc aceste criterii includ tromboza vasculară la nivelul arterelor, venelor sau vaselor mici și anumite tipuri de patologii în timpul sarcinii. Criteriile de laborator pot fi îndeplinite de prezența lupusului anticoagulant pozitiv (un test funcțional care depistează aPL), anticardiolipina IgG sau IgM cu titru mediu sau ridicat ( $> 40$  GPL sau/ MPL  $> 99$  percentilă) sau anti-beta-2 glicoproteina I ( $\beta 2$  GPI) IgG sau IgM cu titru  $>$  percentila 99 (Tabelul 1) [2].

### Patogenie

Fiziopatologia SAFL rămâne incomplet elucidată cu anomalii identificate la nivelul celulelor endoteliale, trombocite, monocite, neutrofile și cascada complementului. Potențialul inflamator în cadrul SAFL este evidențiat de patologia placentară, care se manifestă prin vasculopatie, infiltrarea celulelor inflamatorii și depunerea complementului. Subliniind natura inflamatorie a bolii, medicamentele anticoagulante nu manifestă un rol protector universal împotriva evenimentelor trombotice suplimentare, cum ar fi trombocitopenia, disfuncția valvei cardiace și ulcerele gambei.

Anticorpul patogen din SAFL nu vizează de obicei fosfolipidele în sine, ci mai degrabă proteinele care leagă fosfolipidele, cum ar fi  $\beta 2$  GPI și protrombina - care au un rol potențial în activarea celulară atunci când sunt reticulate de aPL. Dincolo de aceste autoantigene, un număr de cofactori de suprafață celulară sunt implicați în activarea celulară de către anticorpii aFL, inclusiv anexin A2, apolipoproteina E receptor 2 (ApoER2), toll-like receptor 2 (TLR2) și TLR4.

În prezent continuă să fie explorate mai multe căi care pot duce la amplificarea inflamației și trombozei în cadrul SAFL. Unele din ele includ semnalizarea paracrină mediată de TLR7 de către celulele endoteliale, celulele T specifice  $\beta 2$  GPI care induc moartea celulară în plăcile aterosclerotice, disfuncția mediată de interferon a progenitorilor endoteliali circulanți, formarea de specii de oxigen reactiv endosomal exuberant în monocite, eliberarea de capcane extracelulare de neutrofile protrombotice (NET) și activarea complementului pe suprafața celulelor endoteliale și a altor tipuri de celule.

În prezent, nu există suficiente date pentru delimitarea fiziopatologiei SAFL la copii versus adulți. Cu toate acestea, la copiii cu SAFL le lipsesc mulți factori de risc trombotic observați la adulți, cum ar fi hipertensiunea arterială, hiperlipidemia, obezitatea și expunerea la tutun, sugerând că factorii moleculari ai SAF la copii pot fi deosebit de severi în declanșarea mecanismelor antitrombotice.

Baza genetică a SAFL a fost explorată în cazurile familiale și non-familiale, cu asocieri consistente găsite cu anumiți antigeni leucocitari umani, haplotipurile (HLA) DR și DQ și alte gene asociate frecvent cu autoimunitatea, cum ar fi STAT4. Măsura în care SAFL pediatric poate fi asociat cu o povară mai mare de factori de risc genetic decât la adulți rămâne incomplet elucidată. Având în vedere cât de mult s-a studiat despre afecțiuni precum lupusul prin studierea cazurilor pediatrice, s-ar părea că o caracterizare suplimentară a stigmatelor genetice și moleculare care definesc SAFL pediatric ar trebui să fie o prioritate crescută pentru comunitatea de cercetare a SAFL.



**Tabelul 1.** Criterii de clasificare pentru sindromul antifosfolipidic. SAFL este prezent dacă sunt îndeplinite cel puțin unul dintre criteriile clinice și unul dintre criteriile de laborator.

Criterii clinice	Tromboza vasculară	≥ 1 episod clinic de tromboză arterială, venoasă sau de vas mic
	Morbiditatea sarcinii	<p>a) ≥ 1 moarte inexplicabilă a unui făt normal morfologic la 10 săptămâni de gestație</p> <p>b) ≥ 1 naștere prematură a unui făt morfologic normal la &lt;34 săptămâni de gestație din cauza:</p> <p>i) Preeclampsie sau eclampsie severă definite conform definiției standard</p> <p>ii) Caracteristici recunoscute ale insuficienței placentare</p> <p>c) ≥ 3 avorturi spontane inexplicabile la &lt;10 săptămâni de gestație, cu factori materni și paterni (anomalii anatomice, hormonale sau cromozomiale) excluși</p>
	Criterii de laborator	<p>Prezența anticorpilor antifosfolipidici la ≥ 2 teste la ≥ 12 săptămâni distanță</p> <p>a) Prezența lupusului anticoagulant în plasmă</p> <p>b) Anticorpii anticardiolipinici Ig G sau Ig M cu titru mediu sau înalt</p> <p>c) Anticorpi anti-beta-2 glicoproteina I (anti- β2GPI) IgG sau IgM cu titru mediu sau înalt</p>

## Epidemiologie și demografie

Epidemiologia SAFL la populația pediatrică este în mare parte nedefinită. Deși fiind considerat un diagnostic rar, este cu siguranță posibil ca SAFL pediatric să fie în schimb subdiagnosticat, mai ales în absența clasificării specifice pediatrice sau a criteriilor de diagnostic. Cea mai mare serie de cazuri raportate este Registrul Ped-S AFL, care include 121 de copii din 14 țări - o colaborare internațională ambițioasă coordonată de Forumul European privind Anticorpii Antifosfolipidici și grupul de lucru asupra Lupusului Sistemic Juvenil al Societății Europene de Reumatologie Pediatrică, care s-a reunit între 2004 și 2007. Cohorta a avut o vârstă medie de debut a SAFL de 10,7 ani și a inclus copiii de la nou-născuți până la adolescenți. Într-adevăr, în alte serii de cazuri mai mici de copii cu SAFL, vârsta medie a fost de obicei similară cu un interval de la 9 la 14 ani. În general, repartizarea copiilor după sex este împărțită aproape în mod egal între băieți și fete la un raport de 1: 1,2. Acest raport este mult mai puțin izbitor decât la adulți, unde raportul dintre bărbați și femei a fost estimat la 1: 5 - probabil legat de predominanța puternică a femeilor în cazurile legate de lupus (ceea ce contrastează cu pre-adolescenții cu lupus unde raportul este în esență 1: 1).

---

**Tabelul 2. Manifestări potențiale non-trombotice ale SAFL raportate la copii**

---

Hematologice	Trombocitopenie Anemie hemolitică autoimună Sindromul Evans Leucopenia Diateza hemoragică (de exemplu sindromul hipoprotrombinemiei anticoagulante lupice)
Neurologice	Migrenă Coreea / atetoză Convulsii / epilepsie Pseudotumor cerebral Tulburarea dispoziției

	Mielită transversă Tulburari cognitive Ischemie oculară Accident vascular cerebral / TIA
Dermatologice	Livedo reticularis Fenomenul Raynaud Purpura fulminans Ulcere cutanate Leziuni pseudovasculitice Urticarie cronică
Cardiace	Boala valvulară Infarct miocardic
Pulmonare	Hipertensiune pulmonara Fibroza interstițială
Renale	Microangiopatie trombotică Nefropatie antifosfolipidică
Endocrine	Insuficiență suprarenală (secundară infarctului suprarenal)

### **Caracteristicile clinice**

Care sunt cele mai frecvente manifestări trombotice la copiii cu SAFL? Așa cum a fost relatat mai sus, caracteristica cardinală a SAF pediatric este tromboza vasculară, deoarece morbiditatea în timpul sarcinii a fost descrisă foarte rar în cazul copiii cu SAFL în literatura de specialitate. Referindu-se din nou la registrul Ped-S AFL efectuat la 121 de copii, cea mai frecventă manifestare a fost tromboza venoasă, prezentă la 60% dintre copii. Tromboza venoasă profundă a membrilor inferioare (TVP) a fost cea mai comună formă unică de manifestare trombotică (40%), care a fost, de asemenea, cel mai frecvent întâlnită (37%) și în cazurile din China.



Celelalte manifestări trombotice venoase care au afectat mai mult de un copil au fost tromboza sinusului venos cerebral (7%), tromboza venei porta (3%), TVP în extremitățile superioare (2%), tromboza venei superficiale (2%) și formarea trombului atrial stâng (2%). Au existat, de asemenea, forme rare de tromboză venoasă descrise la un singur copil, inclusiv implicarea venei jugulare, a venei cave inferioare, a venei renale și a venei retiniene.

Tromboza arterială a afectat 32% dintre copiii, cu accident vascular cerebral ischemic, fiind de departe cel mai frecvent în această categorie (79% din evenimentele arteriale). Alte forme rare de tromboză arterială au fost tromboza arterei periferice, tromboza arterei retiniene, infarctul miocardic (IM), tromboza arterei renale și infarctul splenic. Interesant este că doar 2% dintre copiii au demonstrat concomitent tromboză arterială și venoasă.

Tromboza vaselor mici sub formă de ischemie digitală sau microangiopatie trombotică renală a afectat aproximativ 6% dintre copiii [3].

### **Teste de laborator**

Criteriile de laborator descrise în criteriile Sapporo actualizate sunt de obicei aplicate copiilor în același mod ca și pentru adulți - deși nu este clar dacă intervalele valorilor normale pot fi aplicate cu aceeași sensibilitate și specificitate la copii. Ca parte a inițiativei SHARE (Single Hub and Access point for paediatric Rheumatology in Europe - un efort în dezvoltarea diagnosticului și managementului în cazul copiilor cu boli reumatice), recomandarea privind SAF pediatric cu cele mai puternice dovezi (nivelul 2A / B) a fost că testele următoare trebuie efectuate atunci când se ia în considerare un diagnostic de SAF: lupus anticoagulant, anticardiolipină IgG și IgM și anti-β2GPI IgG și IgM [4].

În revizuirea testelor de laborator din registrul Ped-SAF, a existat o frecvență mai mare de detectare a lupusului anticoagulant la copii comparativ cu adulții (54% față de 40%), dar similară ale anticardiolipinei și anti-β2GPI.

La copii, este, de asemenea, important de reținut că poate exista o prevalență deosebit de mare de testare aPL pozitivă în mod

tranzitor în absența oricărei caracteristici a SAF, cel mai probabil legată de expuneri infecțioase. De exemplu, într-un studiu pe 88 de copii cu infecții ale căilor respiratorii superioare, 30% au avut anticorpi anticardiolipină pozitivi. Pozitivitatea tranzitorie aPL a fost raportată și în cazul varicelei, infecțiilor cu streptococ, vaccinarea împotriva hepatitei B și chiar la expunerea la antigeni nutriționali la copiii cu dermatită atopică. În plus, până la 25% dintre copiii asimptomatici, sănătoși, pot da rezultate pozitive la niveluri scăzute de aPL. Astfel, testarea repetată este întotdeauna recomandată pentru a confirma pozitivitatea durabilă.

### **Abordarea tratamentului**

În general, datele specifice pediatric-SAF sunt destul de limitate. Cele mai multe concepte sunt derivate din mici studii observaționale, extrapolare din date despre adulți sau opinii ale experților.

### **Prevenirea trombozei.**

Când aPL sunt identificate înainte de un eveniment trombotic (acest lucru este cel mai probabil să se întâmple în contextul lupusului), unii ar pleda pentru utilizarea aspirinei cu doze mici ca prevenție primară- deși recunosc că orice regulă care nu ia în considerare atât profilul anticorpului specific (de exemplu, un singur test pozitiv versus numitul „triplă pozitivitate”), cât și alți factori de risc trombotici sau de sângerare este probabil să fie prea simplistă. La copiii cu lupus cu aPL pozitivi, va fi utilizată aproape întotdeauna hidroxiclorochină, care poate oferi și unele proprietăți adjuvante pentru prevenirea complicațiilor SAFL. În general, acesta este un domeniu care are în mod clar nevoie de mai multe cercetări și nu se pot face în acest moment recomandări bazate pe dovezi cu privire la modul de abordare a acestor copii.

**Tratamentul după tromboză.** În cazul trombozei venoase și aPL persistent pozitiv, recomandarea de tratament actuală este cu anticoagulante pe termen lung. Nu există nicio diferență în tratamentul acut al trombozei atribuibil SAFL în comparație cu alte cauze. Tratamentul inițial în contextul acut constă în anticoagulante precum heparina cu greutate moleculară mică (cea mai frecventă în practica clinică actuală) sau heparina



nefracționată. Există experiență în utilizarea oricărui preparat în tratamentul tromboembolismului venos acut la copii.

Copiii sunt cel mai adesea trecuți la un antagonist al vitaminei K, cum ar fi warfarina, cu efect de anticoagulare pe termen lung. Obiectivul INR ar trebui să fie de obicei 2-3 după primul eveniment trombotic venos, deoarece țintele INR mai mari nu s-au dovedit a reduce recurența și prezintă riscuri suplimentare de sângerare în studiile la adulți [5].

În tromboza arterială, poate exista un beneficiu suplimentar în ceea ce privește prevenirea secundară a recidivei prin adăugarea terapiei anti-agregare, cum ar fi doza mică de aspirină. De exemplu, un mic studiu efectuat pe șapte copii cu anticorpi aFL și infarct cerebral acut cu urmărirea de 15,7 luni nu a demonstrat evenimente recurente în cazul aspirinei. Dacă există un eveniment trombotic recurent în timp ce un copil se află pe anticoagulante pe termen lung cu un antagonist al vitaminei K, atunci opțiunile suplimentare includ schimbarea INR țintă la 3-4 sau o terapie alternativă, în special cu heparina cu greutate moleculară mică. Trebuie subliniat faptul că astfel de recomandări provin din studii retrospective la adulți și, prin urmare, pot fi limitate în ceea ce privește capacitatea lor de a îndruma îngrijirea pediatrică.

În acest moment, anticoagulantele orale directe (DOAC) ar trebui probabil evitate (mai ales ca terapie de primă linie) în așteptarea mai multor date. De exemplu, un studiu clinic randomizat recent cu rivaroxaban versus warfarină la adulții cu SAF (toți cu „triplă pozitivitate”) a fost oprit precoce din cauza evenimentelor trombotice arteriale excesive în cazul cu rivaroxaban. Un al doilea studiu randomizat al rivaroxabanului versus warfarină la adulții cu SAF sa concentrat asupra persoanelor cu istoric de tromboză venoasă și cu profiluri aPL cu risc mai redus. Deși nu s-au observat evenimente trombotice pe parcursul celor șase luni ale studiului, potențialul de trombină endogenă la subiecții tratați cu rivaroxaban nu a atins pragul de non-inferioritate, care a fost obiectivul principal al studiului.

Totuși, în cele mai recente recomandări EULAR privind tratamentul SAFL la adulți, un grup a concluzionat că DOAC-urile pot fi luate în considerare la pacienții non-triplu-pozitivi care au

dificultăți în atingerea obiectivelor INR, în ciuda conformității cu un antagonist al vitaminei K sau la cei cu contraindicații față de antagoniștii vitaminei K.

Speranța este că datele suplimentare vor clarifica această problemă în următorii ani. În cele din urmă, nu există dovezi care să susțină utilizarea regulată a tratamentului imunomodulator în SAFL primar, deși unele protocoale în desfășurare evaluează prospectiv hidroxiclороchina în acest context pentru adulți [6].

Astfel, în ciuda potențialului său de a determina morbiditate semnificativă la copii, SAF pediatric este o afecțiune substudiată. Criteriile de clasificare disponibile au fost adaptate pentru adulți, iar dezvoltarea pe viitor a criteriilor specifice pentru copii este clar indicată. SAF pediatric, probabil chiar mai frecvent decât la adulți, se asociază în mod regulat cu diverse manifestări neurologice și hematologice (coreea, trombocitopenia etc.) - atât în contextul lupusului, cât și la copiii cu SAF primar. Prezentările relativ unice de care pediatrul ar trebui să fie conștient, includ potențialul SAFL catastrophic ca primă manifestare a SAFL (în special în contextul infecției) și diateza hemoragică cunoscută sub numele de LAHPS - o afecțiune interesantă care este rar întâlnită la adulții cu SAF. Domeniile care necesită în mod clar mai multe studii includ cum să se aplice cel mai bine testele de laborator legate de aPL la copiii cu SAFL, o mai bună înțelegere generală a modificărilor moleculare care definesc și conduc boala și cum să se trateze în mod specific copiii cu SAFL sau asimptomatici, dar cu aPL pozitivi persistent [7]. Includerea unui copil în tratamentul cu anticoagulante pe tot parcursul vieții este departe de a fi ideală și sunt în mod clar necesare instrumente mai precise pentru prezicerea riscului și definirea prognosticului.

## Indice bibliografic

1. Madison Jacqueline A., Zuo Y, and Knight Jason S. Pediatric antiphospholipid syndrome. *Eur J Rheumatol.* 2020 Feb; 7(Suppl 1): S3–S12. doi: 10.5152/eurjrheum.2019.19160
2. Myones Barry L Pediatric Antiphospholipid Antibody Syndrome. Aug 25, 2021. <https://emedicine.medscape.com/article/1006128-overview>
3. Beata Sarecka-Hujar and Ilona Kopyta. Antiphospholipid syndrome and its role in pediatric cerebrovascular diseases: A literature review *World J Clin Cases.* 2020 May 26; 8(10): 1806–1817. doi: 10.12998/wjcc.v8.i10.1806
4. Avčín Tadej, Cimaz Rolando, Silverman Earl D., Cervera Ricard et al. Pediatric Antiphospholipid Syndrome: Clinical and Immunologic Features of 121 Patients in an International Registry. *Official Journal of American Academy of Pediatrics.* <https://pediatrics.aappublications.org/>
5. Wincup Chris and Ioannou Yiannis. The Differences Between Childhood and Adult Onset Antiphospholipid Syndrome *Front. Pediatr.*, 27 November 2018 | <https://doi.org/10.3389/fped.2018.00362>
6. Myones Barry L. Diagnosis and treatment of antiphospholipid syndrome in childhood. *Blood Cells, Molecules, and Diseases.* 2017, Volume 67 : 34-40
7. Zuo, Yu; Shi, Hui; Li, Chun; Knight, Jason S. Antiphospholipid syndrome: a clinical perspective *Chinese Medical Journal:* 2020 - Volume 133 - Issue 8: 929-940. doi: 10.1097/CM9.0000000000000705