

UNIVERZITET U BEOGRADU
MEDICINSKI FAKULTET

Gordana S. Petrović

**POVEZANOST ANTIFOSFOLIPIDNOG
SINDROMA SA KLINIČKIM
ISPOLJAVANJEM I POJAVOM
KOMPLIKACIJA KOD DECE SA
SISTEMSKIM ERITEMSKIM LUPUSOM**

Doktorska disertacija

Beograd, 2023

UNIVERSITY OF BELGRADE

FACULTY OF MEDICINE

Gordana S. Petrović

**CORRELATION OF ANTIPHOSPHOLIPID
SYNDROME WITH CLINICAL
MANIFESTATIONS AND OCCURRENCE OF
COMPLICATIONS IN CHILDREN WITH
SYSTEMIC LUPUS ERYTHEMATOSUS**

Doctoral Dissertation

Belgrade, 2023

Mentor:

Prof. dr Srđan Pašić

Redovni profesor na Medicinskom fakultetu Univerziteta u Beogradu

Institut za zdravstvenu zaštitu majke i deteta Srbije "Dr Vukan Čupić", Beograd

Članovi komisije:

1. Prof. dr Sanvila Rašković

Redovni profesor na Medicinskom fakultetu Univerziteta u Beogradu

Klinika za alergologiju u imunologiju

Univerzitetski klinički centar Srbije, Beograd

2. Prof. Dr Mirjana Šefik Bukilica

Redovni profesor na Medicinskom fakultetu Univerziteta u Beogradu

Institut za reumatologiju, Beograd

3. Doc. dr Borko Milanović

Docent na Medicinskom fakultetu u Novom Sadu

Institut za zdravstvenu zaštitu dece i omladine Vojvodine, Novi Sad

Datum odbrane:

Zahvalnica

Zahvaljujem se Prof dr Srđanu Pašiću na mentorstvu, nesebično deljenom znanju, strpljenju i pomoći u oblikovanju rada.

Zahvaljujem se Prof. dr Sanvili Rašković na ukazanom poverenju, bezrezervnoj podršci, svim dragocenim savetima i sugestijama u izradi doktorske disertacije, na spremnosti da sa mnom podeli svoje iskustvo i znanje. Hvala na ogromnoj moralnoj podršci.

Zahvaljujem se Prof dr Mariu Abinunu na snažnoj podršci, pomoći u kreiranju istraživačkih ideja i oblikovanju ove disertacije. Pre svega hvala na prilici da svoja razmišljanja delim sa međunarodno priznatim ekspertom u oblasti pedijatrijske imunologije.

Posebno se zahvaljujem Prof dr Tadeju Avčinu na sugestijama, pomoći i konstruktivnim savetima u izradi disertacije i publikovanih radova.

Veliku zahvalnost dugujem i članovima komisije, Prof dr Mirjani Šefik Bukilici i Doc dr Borku Milanoviću, za pomoć u završnoj fazi izrade disertacije.

Zahvaljujem se svojoj dragoj kolegici Kl. Ass. Dr Maji Stojanović za svu podršku, prijateljstvo i pomoć u oblikovanju ideja i rada.

Posebno se zahvaljujem svojim dragim kolegicama NS Dr Gordani Sušić i Ass Dr Dragani Lazarević i kolegi Želimiru Eriću. Hvala na toplom i prijateljskom odnosu, stalnoj podršci, i svim sugestijama koje su mi pomogle u izradi teze.

Zahvaljujem se Doc. dr Ivanu Soldatoviću sa Instituta za medicinsku statistiku i informatiku, i Prof. dr Biljani Miličić sa Stomatološkog fakulteta, Odsek za medicinsku statistiku i informatiku Univerziteta u Beogradu, na statističkoj analizi i tumačenju dobijenih rezultata

Ogromnu zahvalnost dugujem svojim kolegama, lekarima i medicinskim sestrama iz Instituta za majku i dete na pomoći u sakupljanju bioloških uzoraka naših pacijenata.

Zahvaljujem se kolegama i laborantima imunološke laboratorije, laboratorije za transfuziju Instituta za majku i dete i Odeljenja za visokospecijalizovanu in vitro dijagnostiku imunoloških i alergoloških oboljenja Klinike za alergologiju i imunologiju UKCS gde su rađene laboratorijske analize.

Zahvaljujem se pacijentima obolelim od sistemskog eritemskog lupusa i njihovim porodicama na ukazanom poverenju i prilici da učim i napredujem na putu ka zajedničkom cilju da njihova bolest bude adekvatno prepoznata i lečena.

Zahvaljujem se svojoj porodici na bezrezervnoj podršci, ljubavi i poverenju tokom svih ovih godina.

Ovaj rad posvećujem kćerki Katarini

Povezanost antifosfolipidnog sindroma sa kliničkim ispoljavanjem i pojavom komplikacija kod dece sa sistemskim eritemskim lupusom

SAŽETAK

Uvod: Sistemski eritemski lupus (SEL) je hronična, multisistemska autoimunska bolest koja kod 10-15% bolesnika počinje u detinjstvu (cSEL-prevod engleskog naziva childhood-onset systemic lupus erythematosus, nekada nazivan juvenilni ili pedijatrijski SEL). Povezana je sa značajnim morbiditetom uzrokovanim prirodom same bolesti, ali i primenjenom terapijom. Antifosfolipidni sindrom (APS) je sistemska autoimunska bolest koju karakteriše pojava vaskularnih tromboza u prisustvu antifosfolipidnih antitela (aPLA). Antifosfolipidna antitela koja se primenjuju u kliničkoj praksi su lupus antikoagulans (LA), antikardiolipinska antitela (aCLA) i anti beta2 glikoprotein I (β 2GPI) antitela). Za razliku od antifosfolipidnog sindroma, koji je u detinjstvu redak, aPLA se često mogu javiti i kod potpuno zdrave dece, ali i sklopu brojnih bolesti, a najčešće kod cSEL. Većina kliničara pri dijagnostikovanju cSEL primenjuje kriterijume predložene od Američkog koledža za reumatologiju (American College of Rheumatology, ACR), 1997. godine, a za dijagnozu APS i kod dece aktuelni su Sapporo kriterijumi. U praćenju ovih bolesnika primenjuju se laboratorijske analize. Za procenu aktivnosti bolesti i registrovanje pogoršanja najčešće se koristi SLEDAI-2K skor (Systemic Lupus Erythematosus Disease Activity Index), a za procenu oštećenja tkiva skor razvijen od strane internacionalne grupe, SDI (Systemic Lupus International Collaborating Clinics/American College of Rheumatology-Damage Index). Iako je primećena češća pojava pojedinih kliničkih manifestacija kod dece sa cSEL i aPLA, uticaj prisustva ovih antitela nije u potpunosti razjašnjen.

Ciljevi istraživanja: procena učestalosti pojave aPLA kod dece sa cSEL; analiza karakteristika (učestalost, vrednosti koncentracija) svakog od aPLA; analiza povezanosti prisustva aPLA sa ispoljavanjem kliničkih manifestacija i pojavom komplikacija kod bolesnika sa cSEL; utvrđivanje uticaja aPLA na aktivnost bolesti pacijenata obolelih od cSEL.

Pacijenti i metode: ovom studijom obuhvaćeno je 40 bolesnika sa cSEL; dijagnoza bolesti postavljena je na osnovu klasifikacionih kriterijuma Američkog koledža za reumatologiju (American College of Rheumatology, ACR) iz 1997. godine. Praćenje karakteristika krvnih slika sprovedeno je u hematološkoj, a koagulacionog statusa u laboratoriji za transfuziologiju Instituta za majku i dete. Određivanje i praćenje prisustva i vrednosti autoantitela specifičnih za SEL (ANA, anti ds DNA) i vrednosti komponenata komplekta vršeno je u imunološkoj laboratoriji Instituta za majku i dete i u Odeljenju za visokospecijalizovanu in vitro dijagnostiku alergoloških i imunoloških oboljenja Kliničkog centra Srbije.

Analizirani su rezultati dijagnostike antikardiolipinskih (aCLA), antitela protiv β 2 glikoproteina 1 (β 2GPI), lupus antikoagulansa (LA) u trenutku dijagnostikovanja bolesti i tokom praćenja (nakon godinu dana i nakon tri godine). Vrednosti aPLA merene su u Odeljenju za visokospecijalizovanu in vitro dijagnostiku alergoloških i imunoloških oboljenja Kliničkog

centra Srbije. Za detekciju LA antitela primenjivan je razblaženi Russel viper venom test (DRVVT). Antikardiolipinska i β 2GP1 antitela testirana su ELISA tehnikom (Euroimmun, Medizinische Labordiagnostika AG), a rezultati su dati u internacionalnim jedinicama (PLU/ml). Aktivnost bolesti procenjivana je validiranim kliničkim indeksom, SLEDAI skorom (Systemic Lupus Erythematosus Disease Activity Index), a pojava tkivnog oštećenja međunarodno prihvaćenim skorom, SDI (Systemic Lupus International Collaborating Clinics/American College of Rheumatology-Damage Index; SLICC/ACR DI; SDI) u trenutku dijagnostikovanja bolesti, nakon godinu dana, i nakon tri godine praćenja.

Rezultati: Ispitivanjem je obuhvaćeno 40 pacijenata sa cSEL. Kohorta koja je, u momentu dijagnostikovanja sistemskog eritemskog lupusa, imala permanentno prisustvo aPLA (potvrđeno ponovljenim određivanjem nakon 12 nedelja), nazvana aPLA pozitivna, grupa, obuhvatila je 17 dece (42,5%), a grupu dece koja su imala SEL bez aPLA, ili su ona bila tranzitorno prisutna, aPLA negativnu grupu, činila su 23 deteta (57,5%). U obuhvaćenoj grupi ispitanika 77,8% bolesnika bio je ženskog pola, u aPLA pozitivnoj grupi 64,7%, a u aPLA negativnoj 87%. Prosečan uzrast na početku bolesti bio je 12,35 godina, a u vreme postavljanja dijagnoze 12,4 godine. Tok bolesti praćen je kroz kliničke i laboratorijske parametre. Kod naših bolesnika česte su bile konstitucijske tegobe, javile su se kod 75% i mukokutane manifestacije, bile su prisutne kod 87,5% bolesnika. Zahvaćenost hematopoetskog sistema registrovana je kod oko 40%, a pozitivnost Coombs-ovog testa kod 77,5% bolesnika. Leukopenija se češće javljala u aPLA pozitivnoj grupi. Afekcija bubrega uočena je kod 12 bolesnika (30%), a nervnog sistema kod 5% pacijenata.

Praćenjem karakteristika aPLA utvrđeno je da postoji statistički značajna razlika u učestalosti i vrednosti antitela u aPLA pozitivnoj grupi sve vreme praćenja, kada govorimo o aCLA, na početku i nakon godinu dana, kada su u pitanju β 2GP1, i na kraju treće godine kada pratimo LA. Najzastupljenije antitelo bilo je LA. Značajna promena u vrednosti titra antitela tokom praćenja uočena je u IgG izotipu aCLA. Statistički značajna razlika između grupa, kada govorimo o kliničkim manifestacijama bolesti u vreme postavljanja dijagnoze, uočava se samo kada su u pitanju ispoljavanje umora (p 0,026) i artralgiije (p 0,049). Nakon godinu dana praćenja statistički značajna razlika postoji kada govorimo o kožnim manifestacijama (pojava raša) i zahvaćenosti seroza, ali se gubi u daljem praćenju, i nakon tri godine se ne uočava. Naši podaci, ne pokazuju statistički značajnu razliku između grupa ispitanika u vezi sa ispitivanim parametrima koagulacije (PT, aPTT) i d dimera. Međutim, u grupi dece sa aPLA veći je procenat onih kod kojih je uočena produžena vrednost aPTT. Takođe, vrednost d dimera je sve vreme veća u aPLA pozitivnoj grupi.

Nije uočena statistički značajna razlika u verovatnoći pojave lupus nefritisa i neuroloških manifestacija između posmatranih grupa dece. Pojava tromboze registrovana je kod jednog pacijenta u aPLA pozitivnoj grupi. Nije uočena statistički značajna razlika u vrednostima SLEDAI skora između grupa ispitanika, ali je evidentan veći skor u aPLA pozitivnoj grupi, kao i manja vrednost promene skora tokom praćenja kod ovih bolesnika. Analizom povezanosti vrednosti antifosfolipidnih antitela sa SLEDAI skorom, uočena je statistički značajna povezanost

samo na početku bolesti između SLEDAI skora i vrednosti β 2GPIIgM. U aPLA pozitivnoj grupi srednji SDI je bio 3,6, dok je kod aPLA negativnih pacijenata iznosio 1,4. Kod aPLA pozitivne dece rizik od oštećenja je bio dva i po puta veći nego kod aPLA negativnih pacijenata. Poredeći SLEDAI skor, kao pokazatelj aktivnosti bolesti i SDI koji ukazuje na stepen oštećenja tkiva, zaključeno je da je u trećoj godini praćenja postoji statistički značajna povezanost (odnosno korelacija) između ova dva skora u obe grupe pacijenata. Što je veća aktivnost bolesti, to je posledično veće oštećenje tkiva.

Zaključak: Istraživanje u našem centru pokazalo je da pacijenti sa cSEL često imaju konstitucijske, mukokutane i hematološke manifestacije. Afekcija bubrega i nervnog sistema javlja se sa učestalošću sličnom drugim publikacijama. Antifosfolipidna antitela kod ovih pacijenata mogu biti tranzitorna ili permanentno prisutna. Značajna promena u vrednosti titra antitela tokom praćenja uočena je u IgG izotipu aCLA. Prisustvo viših vrednosti IgM izotipa β 2GPI na početku bolesti mogu biti povezane sa većom aktivnošću bolesti, što je u korelaciji sa većim oštećenjem tkiva. Takođe, pokazano je da aPLA pozitivni pacijenti imaju dva i po puta veći rizik od oštećenja tkiva od aPLA negativnih pacijenata. Ipak, s obzirom da cSEL spada u grupu retkih bolesti, da bi se razjasnio uticaj prisustva aPLA na ispoljavanje kliničkih manifestacija, tok i moguću pojavu komplikacija i oštećenja tkiva kod dece sa ovom bolešću potrebne su prospektivne i multicentrične studije.

Ključne reči: Sistemski eritemski lupus, Antifosfolipidni sindrom, Deca, Anti kardiolipinska antitela, Anti β 2GPI antitela, Lupus antikoagulans, tromboza, SLEDAI, SDI

NAUČNA OBLAST: Medicina

UŽA NAUČNA OBLAST: Zapaljenje i autoimunost

UDK br: _____

Correlation of Antiphospholipid syndrome with clinical manifestations and occurrence of complications in children with Systemic Lupus Erythematosus

ABSTRACT

Introduction: Onset systemic lupus erythematosus (SEL) is a prototype of a chronic, multisystemic autoimmune condition which in 10-15% of patients diagnosed starts in childhood (also known as juvenile or pediatric SEL). It is related to significant morbidity caused by the nature of the disease itself, as well as by the prescribed therapy. Antiphospholipid syndrome (APS) is a systemic autoimmune condition characterized by vascular thrombosis in the presence of antiphospholipid antibodies (aPLA). Antiphospholipid antibodies which are applied in clinical practice are lupus anticoagulants (LA), anticardiolipin antibodies (aCLA) and anti $\beta 2$ glycoprotein I ($\beta 2$ GPI antibodies). Unlike Antiphospholipid syndrome, which has low incidence in early childhood, aPLA can often be diagnosed primary in completely healthy children, but also as secondary to numerous diseases, and most frequently in cSEL. The majority of clinicians when diagnosing cSEL apply the criteria recommended by the American College of Rheumatology (ACR), 1997, and when diagnosing APS in children Sapporo criteria are applied. Laboratory analysis are used in order to monitor these patients. To estimate the disease activity and register deterioration SLEDAI-2K Index (Systemic Lupus Erythematosus Disease Activity Index) is commonly used, and for estimate of tissue damage the index used is SDI (Systemic Lupus International Collaborating Clinics/American College of Rheumatology-Damage Index). Although more frequent incidence of certain clinical manifestations is registered in children diagnosed with cSEL and aPLA, the influence of these antibodies has not been clarified completely, so far.

Research objectives: To estimate the frequency of occurrence of aPLA in children diagnosed with cSEL; to analyse characteristics (frequency, concentration value) of each aPLA; to analyse the correlation between aPLA diagnosis and clinical manifestations and complications in patients suffering from cSEL; to determine the influence of aPLA on disease activity in patients diagnosed with cSEL.

Patients and methods: The research was conducted among 40 cSEL patients; the disease diagnosis was established upon classification criteria of the American College of Rheumatology (ACR), 1997. Monitoring of characteristics of blood tests was conducted in a hematology lab, while coagulation tests were run in the blood transfusion lab at the Institute for Mother and Child Health Care of Serbia. Determination and monitoring of the presence and value of autoantibodies specific to SEL (ANA, anti ds DNA) and the values of components of complement were conducted in the immune lab at Institute for Mother and Child Health Care of Serbia as well as at the Department for highly specialized diagnostics of allergological and immune diseases of the University Clinical Center of Serbia. The results of anticardiolipin (aCLA) diagnostics, antibodies against $\beta 2$ glycoproteins 1 ($\beta 2$ GPI), lupus anticoagulants (LA) at the time when the disease was diagnosed and during the monitoring (a year later and three

years later) were analysed. The values of aPLA were measured at the department for highly specialized diagnostics of allergological and immune diseases of the University Clinical Center of Serbia. For detection of LA antibodies a dilute Russell Viper venom test (DRVVT) was used. Anticardiolipin and β 2GPI antibodies were tested by ELISA technique (Euroimmun, Medizinische Labordiagnostica AG), and the results were given in an International System of Units (PLU/ml). The disease activity was estimated by a valid clinical index, SLEDAI index (Systemic Lupus Erythematosus Disease Activity Index), whereas the tissue damage incidence was estimated by an international index, SDI (Systemic Lupus International Collaborating Clinics/American College of Rheumatology-Damage Index; SLICC/ACR DI; SDI) at the time when the disease was diagnosed, a year later and three years following the monitoring.

Results: The research was conducted among 40 cSEL patients. Kohorta, who at the time when they were diagnosed with Systemic Lupus Erythematosus Disease had permanent aPLA presence (confirmed by a repeated test 12 weeks later), classified as aPLA positive group, included 17 children (42,5%), and a group of children diagnosed with SEL without aPLA, or where they were transitory present, aPLA negative group, included 23 children (57,5%). 77,8% of the examinees were female, in the aPLA positive group 64,7% were female, whereas in the aPLA negative group 87% of examinees were female. The average age at the beginning of the disease was 12,35%, and at the time when it was diagnosed 12,4 years of age. The course of the disease was monitored through clinical and laboratory parameters. Our patients had a high incidence of constitutional symptoms, 75% of them, and mucocutaneous manifestations were present in 87,5% of patients. Homeopathic system was affected in 40%, while positive results on the Coombs test were confirmed in 77,5% of the patients. Leukopenia was more common in the aPLA positive group. The kidneys were affected in 12 patients (30%), while the nervous system was affected in 5% of the patients. Monitoring the aPLA characteristics it was determined that there is a statistically significant difference between the occurrence and value of antibodies in the positive aPLA group during the whole monitoring process when it comes to aCLA, at the beginning and a year later, β 2GPI, at the end of the third year when we monitor LA. The highest incidence of antibodies was LA. A significant change in the value of titer antibodies during the monitoring has been detected in IgG isotype aCLA. A statistically relevant difference between the groups, when it comes to clinical manifestations of the disease at the time when it was diagnosed, is seen concerning exhaustion (p 0,026) and arthralgia (p 0,049). After a year-long monitoring a statistically relevant difference is present in skin manifestations (rash occurrence) and the degree to which it affected serosa, but is lost in the further monitoring, and after three years it is not detected. Our data do not show statistically relevant difference between the groups of examinees concerning the tested coagulation parameters and D-dimer. However, in the group of children with aPLA there was a higher percent of those with an extended aPTT value. Moreover, D-dimer value is constantly higher in the positive aPLA group. No statistically significant difference in the lupus nephritis occurrence and neurological manifestations between groups was detected. Thrombosis was registered in one patient in the positive aPLA group. No statistically significant difference in the SLEDAI index value between the groups of examinees

was determined; however, a higher index in the positive aPLA group was determined, along with a slight index change during the monitoring period of these patients. The analysis of the correlation between antiphospholipid antibodies index and SLEDAI index determined a statistically relevant correlation only at the beginning of the disease between the SLEDAI index and β 2GPIIgM values. In the positive aPLA group the middle SDI was 3,6, while in the aPLA negative patients it was 1,4. In the aPLA positive children damage risk was twice as high as in the negative aPLA patients. Comparing SLEDAI index, as an indicator of the disease activity and SDI which indicates the degree of tissue damage, it was concluded that in the third year of monitoring there exists a statistically relevant correlation between the two indexes in both groups of patients. The higher the disease activity, the higher tissue damage.

Conclusion: The research in our center found that patients with cSEL frequently suffer from constitutional, mucocutaneous and hematological manifestations. Kidney and the nervous system affection has a similar incidence as in other similar publications. Antiphospholipid antibodies in these patients can be transitory or permanently present. Significant change in the titer antibody values during the monitoring period was detected in IgG isotype aCLA. The presence of higher IgM isotype β 2GPI values at the beginning of the disease can be related to a higher disease activity, which correlates with tissue damage. Furthermore, it was shown that aPLA positive patients have twice as higher a risk of tissue damage as negative aPLA patients. However, considering the fact that cSEL belongs to a rare disease group, in order to clarify the influence of aPLA presence on the clinical manifestations, course and possible complications, as well as tissue damage, in children suffering from this disease prospective and multicentric studies are necessary.

Keywords: Systemic Lupus Erythematosus, Antiphospholipid syndrome, Children, Anticardiolipin antibodies, Anti β 2 glycoprotein I antibodies, Lupus anticoagulants, Thrombosis, SLEDAI, SDI

SCIENTIFIC FIELD: Medicine

SPECIALISED SCIENTIFIC FIELD: Inflammation and autoimmunity

UDK No: _____

SADRŽAJ:

1 UVOD.....	1
1.1 SISTEMSKI ERITEMSKI LUPUS KOD DECE.....	1
1.1.1 DEFINICIJA	1
1.1.2 EPIDEMIOLOGIJA.....	1
1.1.3 PATOFIZIOLOGIJA	2
1.1.4 KLINIČKE MANIFESTACIJE	3
1.1.4.1 KOŽNE MANIFESTACIJE.....	3
1.1.4.2 MUSKULOSKELETNE MANIFESTACIJE.....	4
1.1.4.3 KARDIOVASKULARNI SISTEM	4
1.1.4.4 PLUĆNE MANIFESTACIJE.....	4
1.1.4.5 GASTROINTESTINALNE MANIFESTACIJE.....	5
1.1.4.6 HEMATOLOŠKI POREMEĆAJI.....	5
1.1.4.7 ANTIFOSFOLIPIDNI SINDROM.....	5
1.1.4.8 LUPUS NEFRITIS	6
1.1.4.9 NEUROPSIHIJATRIJSKE MANIFESTACIJE.....	7
1.1.5 DIJAGNOZA	9
1.1.6 PROCENA AKTIVNOSTI BOLESTI.....	11
1.1.7 DIFERENCIJALNA DIJAGNOZA.....	13
1.1.8 LEČENJE	13
1.2 ANTIFOSFOLIPIDNI SINDROM KOD DECE.....	15
1.2.1 DEFINICIJA.....	15
1.2.2 EPIDEMIOLOGIJA.....	15
1.2.3 PATOGENEZA.....	17
1.2.3.1 β 2 GLIKOPROTEIN 1	17

1.2.3.2 ENDOTELNE ČELIJE I TROMBOCITI.....	19
1.2.3.3 IMUNSKÉ ČELIJE, KOMPLEMENT, INTERFERON...20	
1.2.3.4 INFEKCIJA	20
1.2.4 KLINIČKE MANIFESTACIJE.....	20
1.2.4.1 NETROMBOTIČKE MANIFESTACIJE.....	22
1.2.5 DIFERENCIJALNA DIJAGNOZA	24
1.2.6 LEČENJE.....	24
1.2.6.1 OPŠTE MERE.....	24
1.2.6.2 PROFILAKSA PRIMARNE TROMBOZE.....	25
1.2.6.3 PROFILAKSA SEKUNDARNE TROMBOZE.....	26
1.2.6.4 LEČENJE CAPS-A	27
1.2.6.5 IMUNOSUPRESIVNA TERAPIJA.....	27
2 CILJEVI ISTRAŽIVANJA.....	29
3 MATERIJAL I METODE	30
3.1 DIZAJN STUDIJE.....	30
3.2 ISPITANICI.....	30
3.2.1 MESTO I PERIOD ISTRAŽIVANJA.....	30
3.2.2 SELEKCIJA ISPITANIKA	30
3.2.3 METODOLOGIJA ISPITIVANJA ISHODA.....	30
3.3 STATISTIČKA ANALIZA	32
4 REZULTATI.....	33
4.1 ANALIZA DIJAGNOSTIČKIH PARAMETARA NA OSNOVU KOJIH JE POSTAVLJENA DIJAGNOZA SISTEMSKOG ERITEMSKOG LUPUSA I PRISUSTVA ANTIFOSFOLIPIDNIH ANTITELA	34

4.2 PROCENA UČESTALOSTI aPLA POZITIVNIH I aPLA NEGATIVNIH BOLESNIKA SA SEL.....	34
4.3 ANALIZA INICIJALNIH LABORATORIJSKIH PARAMETARA.....	34
4.4 ANALIZA PROFILA ANTIFOSFOLIPIDNIH ANTITELA KOD aPLA POZITIVNIH I aPLA NEGATIVNIH BOLESNIKA SA SEL.....	36
4.4.1 UČESTALOST aPLA.....	36
4.4.2 JEDNOSTRUKA I VIŠESTRUKA POZITIVNOST aPLA	41
4.4.3 KLINIČKE KARAKTERISTIKE PACIJENATA I aPLA.....	42
4.4.3.1 NAJČEŠĆE KLINIČKE MANIFESTACIJE.....	42
4.4.3.2 POVEZANOST IgG aCLA I ANTI β 2 GPI ANTITELA SA ISPOLJAVANJEM KLINIČKIH MANIFESTACIJA.....	42
4.4.4 ANTIFOSFOLIPIDNA ANTITELA I PROMENE U KRVNOJ SLICI	45
4.5 ANALIZA UČESTALOSTI POJAVE LUPUSNOG NEFRITISA, CNS MANIFESTACIJA I TROMBOZE MEĐU GRUPAMA ISPITANIKA.....	48
4.6 UTVRĐIVANJE UTICAJA PRISUSTVA aPLA NA TEŽINU TOKA BOLESTI NA OSNOVU PROCENE OBJEKTIVNIH SKOROVA (SLEDAI, SDI).....	53
5 DISKUSIJA	57
6 ZAKLJUČCI	73
7 LITERATURA	75

1 UVOD

1.1 SISTEMSKI ERITEMSKI LUPUS KOD DECE

1.1.1 Definicija

Sistemska eritemski lupus (SEL) je sistemska autoimunska bolest. Prisustvo različitih autoantitela, zahvaćenost brojnih organa i progresivan tok su osnovne karakteristike. Kod 10 do 20% pacijenata bolest počinje u detinjstvu. Ovaj oblik bolesti nekada je nazivan juvenilni ili pedijatrijski SEL, a prema najnovijoj nomenklaturi sistemska eritemski lupus sa početkom u detinjstvu (cSEL-prevod engleskog naziva childhood-onset systemic lupus erythematosus) (1-4) Najčešće se javlja u periodu adolescencije, kod osoba ženskog pola, ali se može manifestovati i bilo kada u detinjstvu. Ispoljavanju karakterističnih kliničkih manifestacija mogu prethoditi različiti, nespecifični simptomi koji se mogu javljati mesecima, nekad i godinama pre početka bolesti. Prepoznavanje kliničkih manifestacija i adekvatna laboratorijska dijagnostika su najvažnije pretpostavke za rano dijagnostikovanje, adekvatno lečenje i sprečavanje ireverzibilnih oštećenja. Zahvaljujući unapređenju dijagnostike i lečenja, dužina i kvalitet života ovih bolesnika značajno su poboljšani u prethodnoj deceniji.

1.1.2 Epidemiologija

Prema sadašnjim informacijama koje se odnose na etiologiju i patogenezu SEL, smatra se da se radi o istoj bolesti kod dece i odraslih. Ipak cSEL karakteriše potencijalno teži klinički tok i veći rizik od oštećenja tkiva i organa (5-9). Poznato je da je učestalost ove bolesti značajno uslovljena rasnom i etničkom pripadnošću. Latinoamerikanci, Azijati i afrički narodi obolevaju češće od Evropljana. Globalna incidencija, koja je u porastu, iznosi 0,3 do 2,2/100000 dece godišnje. Procenjena prevalencija je 3,3 do 9,7/100000 dece i adolescenata (10-15). Kao i kod odraslih, i cSEL se značajno češće javlja kod devojčica, odnos je 8:1 u korist ženskog pola. Međutim, razlika među polovima je pre puberteta manje izražena (4:1 u korist devojčica). cSEL može javiti u bilo kom uzrastu, ali je češći nakon pete godine života, a prevalencija značajno raste u drugoj deceniji života.

1.1.3 Patofiziologija

Etiologija bolesti, uprkos aktuelnim i brojnim istraživanjima, nije razjašnjena. Patogeneza je multifaktorijelna. Smatra se da su uključeni genetski, epigenetski, hormonski, imunološki i brojni egzogeni faktori (iz okruženja). Produkcija različitih autoantitela, usmerenih protiv delova citoplazme i jedra sopstvenih ćelija uzrokovana je poremećajima regulatornih mehanizama i urođene i stečene imunosti (16,17). Antitela mogu biti prisutna u cirkulaciji, ili u formi imunskih kompleksa, biti deponovana u raznim organima, uzrokovati potrošnju komponenata komplementa ili produkciju citokina koji dovode do pojave lokalne inflamacije i oštećenja tkiva i organa.

U poslednjoj deceniji ispitivani su epigenetski mehanizmi potencijalno uključeni u patofiziologiju ove bolesti (18-21). Geni koji se povezuju sa predispozicijom za razvoj SEL su brojni, uključeni u kodiranje različitih imunskih komponenti (22-26).

Brojni faktori okruženja mogu doprineti razvoju lupusa. Dobro je poznato da ekspozicija ultravioletnom zračenju, naročito UV-B spektru, može dovesti do egzacerbacije bolesti. Lekovi, infekcije, izloženost duvanskom dimu i stres povećavaju rizik od razvoja bolesti (27-30). Smatra se da postoji poremećaj diferencijacije T limfocita, što dovodi do polarizacije ka Th17 subpopulaciji, i smanjene produkcije IL2. Uprkos globalnoj limfopeniji, primećen je povećan broj autoreaktivnih klonova B limfocita, a odnos između T i B limfocita je poremećen. Osim stečenog, važnu ulogu u patogenezi SEL ima urođeni imunski odgovor, s obzirom da imunski kompleksi predstavljaju najvažniji antigenski stimulus, a dendritične ćelije, koje imaju najvažniju ulogu u produkciji interferona 1 i klirensu nukleinskih kiselina i imunskih kompleksa, pripadaju urođenoj imunosti. Ekscesivna ili oštećena degradacija nukleinskih kiselina iz apoptotičnih ćelija je u korelaciji sa kliničkom ekspresijom bolesti (31-35)

Smatra se da je jedan od najvažnijih događaja u patogenezi lupusa apoptoza. Apoptotične ćelije, kao što su keratinociti eksponirani UV zračenju, oslobađaju potencijalne autoantigene uključujući Ro, La i RNP. Nukleinske kiseline mogu aktivacijom receptora TLR7 i 9 aktivirati dendritične ćelije, a to će dovesti do produkcije značajnih količina interferona tipa 1. U zdravom i antiinflamatornom ("imunološki mirnom") okruženju ove partikule će obložene molekulima

kao što su C1q i IgM pospešiti fagocitozu i odstranjivanje. Deficijencija C1q dovodi do ranog početka SEL kod dece (36)

1.1.4 Kliničke manifestacije

U osnovi bolesti je multisistemska autoimunska inflamacija koja zahvata veliki broj organa. Posledično, kliničke manifestacije mogu biti veoma brojne i različite (1, 9,37,38).

Početak bolesti je često nespecifičan. Konstitucijske tegobe progresivno napreduju nedeljama. Klinički tok cSEL karakteriše pojava nepredvidivih pogoršanja i veoma retko postizanje potpune remisije bolesti. Zahvaćenost velikih organa obično se javlja tokom prve dve do tri godine (38,39). Kod dece sa ranijim početkom dokazana je veća aktivnost bolesti i gora prognoza (38-41)

Konstitucijski simptomi, kao što su febrilnost, gubitak u telesnoj masi, zamorljivost, intenzivno opadanje kose, su često prisutni. Prema aktuelnim podacima, mukokutane manifestacije su prisutne kod 70%, hematološke kod 55 do 70%, muskuloskeletne kod 61% do 64%, zahvaćenost bubrega kod 27 do 59%, a febrilnost se javlja kod 26 do 58% dece koja boluju od SEL (41-47)

1.1.4.1 Kožne manifestacije

Zahvaćenost kože se javlja kod oko 90% bolesnika sa SEL. Kožne manifestacije mogu biti specifične i nespecifične za lupus. Specifične manifestacije su akutni (malarni raš, generalizovani makulopapulozni raš), subakutni (anularni subakutni kutani LE, SCLE) i hronični (diskoidni LE, lupus profundus, chilblain LE) kutani lupus. Distribucija na fotoeksponiranim delovima kože je najtipičnija karakteristika kutanog eritemskog lupusa. Eflorescence se obično javljaju dan nakon izlaganja UV zračenju, prisutne su nedeljama, a njihova pojava može biti povezana sa pojavom sistemskih manifestacija i artralgija. Manifestacije nespecifične za lupus su alopecija, vaskulitis, livedo reticularis i Raynaudov fenomen (tabela 1).

Tabela 1. Kožne manifestacije u SEL

Malarni osip	Makulo-papulozni osip u malarnoj regiji, karakteriše ga fotosenzitivnost, povlači se bez ožiljaka
Alopecija	Obično je blaga, ne ostavlja ožiljke, ali može imati i teži tok
Anularni eritem	Povezan je sa anti-Ro i anti-La antitelima, obično se javlja nakon fotoekspozicije
Diskoidni raš	Retko prisutan u pedijatrijskoj populaciji. Obično se javlja na koži čela. Ostavlja atrofiju i ožiljke
Vaskulitis	Petehije, palpabilna purpura, digitalne ulceracije i periungvalni eritem
Raynaud-ov fenomen	Vida se kod oko 15% bolesnika sa cSEL
Livedo reticularis	Mrežasti osip. Češće se javlja kod bolesnika koji imaju antifosfolipidna antitela

1.1.4.2 Muskuloskeletne manifestacije

Artralgije, mialgije i artritis razvije i do 90% bolesnika sa cSEL. Artritis se može ispoljiti i na sitnim i na velikim zglobovima. Obično je simetričan, neerozivni, ali može dovesti i do pojave deformiteta (ulnarna devijacija-Jaccoud's).

1.1.4.3 Kardiovaskularni sistem

Perikarditis, sa ili bez izliva, se najčešće javlja. Miokarditis i endokarditis (Libman-Sacks) su ređe manifestacije. Koronarna bolest i prematura arterioskleroza mogu biti uzrokovane i dugotrajnom neophodnom primenom terapije.

1.1.4.4 Plućne manifestacije

Iako se često javljaju, utvrđeno je da su prisutne kod oko 75% bolesnika sa cSEL, obično su klinički asimptomatske. Testiranjem plućnih funkcija često se registruje restriktivni poremećaj. Prikazane su u Tabeli 2

Tabela 2. Plućne manifestacije u cSEL

Pleuritis	Najčešća manifestacija. Prezentuje se bolom u grudnom košu i dispnejom
Plućna hemoragija	Kod oko 5% pacijenata. Manifestuje se hemoptizijama ili obilnijom plućnom hemoragijom. Kod dece sa ovim simptomima uvek treba razmotriti cSEL
Shrinking lung syndrome	Dijafragmalna disfunkcija (paraliza dijafragme)
Lupus pneumonitis	Retko kod dece. Manifestuje se bolom u grudima i febrilnošću, a na radiografiji pluća uočava se smanjena transparentnost parenhima ili nodularne promene
Infekcije	Zbog imunske disregulacije i primene imunosupresivne terapije, pacijenti sa cSEL su u većem riziku za razvoj infekcija. Zbog toga je kod dece sa SEL i respiratornim tegobama uvek potrebno razmotriti infekcije.

1.1.4.5 Gastrointestinalne manifestacije

Pacijenti sa cSEL se često žale na bol u stomaku, prijavljuju dijareju. Ukoliko je prisutan gastrointestinalni vaskulitis, postoji rizik za perforaciju creva. Afekcija gastrointestinalnog trakta se može ispoljiti i kao pojava peritonitisa, ascitesa, enteropatije sa gubitkom proteina. Utvrđeno je da oko 50% pacijenata razvije funkcionalne poremećaje jetre, ponekad i hepatomegaliju, bilo zbog same bolesti, bilo zbog primenjene terapije.

1.1.4.6 Hematološki poremećaji

Skoro svi pacijenti sa cSEL imaju hematološke manifestacije. Oko 35% bolesnika ima pozitivan Coombs-ov test, određeni broj razvije i hemoliznu anemiju. Značajno češća je anemija zbog hronične bolesti. U aktivnoj fazi bolesti se često viđa limfopenija. Prisustvo antitrombocitnih antitela može dovesti do trombocitopenije, koja može biti uzrokovana i antifosfolipidnim antitelima.

1.1.4.7 Antifosfolipidni sindrom

Perzistentno prisustvo antifosfolipidnih antitela (aPLA), uz kliničke manifestacije rekurentnih venskih ili arterijskih tromboza, a kod žena patologija trudnoće definisano je kao antifosfolipidni sindrom (APS). Antifosfolipidna antitela od najvećeg kliničkog značaja su lupus

antikoagulans (LAC), antikardiolipinska (aCLA) i anti beta 2 glikoprotein 1 (anti β 2GP1) antitela. Primarni APS se javlja bez prisustva ili povezanosti sa autoimunskim bolestima ili infekcijama, a ukoliko je povezan sa nekom autoimunskom bolešću (najčešće SEL, ređe mešana bolest vezivnog tkiva ili juvenilni idiopatski artritis), definiše se kao sekundarni. Prema podacima iz literature, SEL se može razviti i mnogo godina nakon početka primarnog APS. Smatra se da održavanje visokog titra antinuklearnih antitela ukazuju na veći rizik od razvoja SEL (48). O uticaju aPLA i antifosfolipidnog sindroma na SEL biće više reči u daljem tekstu.

1.1.4.8 Lupus nefritis

Literatura navodi veliki raspon prevalencije zahvaćenosti bubrega, od 29% do 81%, a u najvećem broju istraživanja beleži se da se renalne manifestacije javljaju kod oko 50% pacijenata. Najveći broj bolesnika, 80-90% afekciju bubrega ispolji tokom prve godine bolesti, a najveći broj preostalih u prve tri godine. Ipak, renalne manifestacije, koje predstavljaju važan uzrok pogoršanja bolesti i mortaliteta, mogu se javiti i kasnije (1)

Lupusni nefritis (LN) zahvata i glomerul i tubulointercijum. Bolest je posredovana imunskim kompleksima koji mogu nastati u samom bubrežnom tkivu, ili biti deponovani iz cirkulacije (49). Ovi kompleksi pokreću kaskadu zapaljenskih događaja, uključujući aktivaciju komplementa, aktivaciju Fc receptora na mononuklearnim ćelijama i regrutovanje drugih zapaljenskih ćelija. Imunski kompleksi preko Toll-like receptora (TLR) mogu direktno aktivirati renalne ćelije da proizvode inflamatorne medijatore (50). Ciljni antigeni za ove imunološke komplekse mogu biti delovi ćelijske membrane, proteini bazalne membrane, unutarćelijske komponente, jedarni peptidi ili drugi neidentifikovani antigeni.

Klasifikacija LN usvojena je 1974. godine od strane Svetske zdravstvene organizacije, a revidirana je 2003. godine (International Society of Nephrology/Renal Pathology Society, ISN/RPS) (51) Uzorci tkiva dobijeni biopsijom bubrega mogu se analizirati svetlosnom mikroskopijom (SM), imunofluorescencijom (IF) i, ukoliko je moguće, elektronskom mikroskopijom (EM). Svetlosnom mikroskopijom definišu se strukturne bubrežne lezije, IF utvrđuje prirodu imunskih depozita, a uz pomoć komplementarne, EM, imunski depoziti se mogu precizno lokalizovati i detaljnije analizirati. Korelacija kliničkih i laboratorijskih manifestacija sa patohistološkim nalazom data je u tabeli 3. U cilju izbora najoptimalnije

terapije, 1964. godine uveden je koncept aktivnih i hroničnih lezija u bubrežnom tkivu (52). Indeks hroničnosti procenjuje stepen ireverzibilnog oštećenja tkiva, a aktivnost pokazuje prisustvo aktivne inflamacije i aktivnosti bolesti. Tipične aktivne lezije su endokapilarna i/ili ekstrakapilarna proliferacija, fibrinska nekroza, karioreksa, hijalini trombi, rupturi glomerulske bazalne membrane, prisustvo polumesece (celularnih ili fibrocelularnih). Hronične lezije uključuju segmentnu ili globalnu sklerozu glomerula, fibrinske naslage i polumesece. Visok stepen aktivnosti zahteva primenu agresivne terapije. U situaciji kada je prisutan visok stepen hroničnosti, ni primena citotoksične terapije ne može dovesti do uspešnog lečenja. Procena bubrežne funkcije kod pacijenata sa cSEL vrši se uz pomoć laboratorijskih parametara. Najvažniji su serumska koncentracija uree, kreatinina i elektolita, nalaz u urinu, proteinurija u 24h urinu. Laboratorijski parametri se određuju na svakoj kontroli. Prisustvo glomerulske hematurije (>5 eritrocita u vidnom polju), piurije ili cilindara tipično je za aktivnu bolest. Značajna proteinurija je iznad 500mg/24h. Serološki parametri, nivo C3, C4 komponenata komplementa i manje značajan, titar anti ds DNA antitela mogu pomoći u proceni aktivnosti bolesti.

1.1.4.9 Neuropsihijatrijske manifestacije

Neuropsihijatrijski poremećaji su važan uzrok morbiditeta i trajnog oštećenja, i predstavljaju treći uzrok mortaliteta u cSEL, zbog čega je rano dijagnostikovanje veoma važno. Bolest može zahvatiti i centralni i periferni nervni sistem. Obično se javlja tokom prve godine bolesti. American College of Rheumatology (ACR) je neurološke manifestacije svrstao u 19 definisanih kategorija (Tabela 4). Najčešća neurološka manifestacija je glavobolja. Česti su poremećaji raspoloženja, psihoza, cerebrovaskularna bolest, pojava konvulzivnih napada i periferna neuropatija. Neurokognitivni poremećaji, obuhvataju širok spektar manifestacija, kao što su poremećaj koncentracije, poteškoće sa učenjem, gubitak pamćenja, ali i poremećaj stanja svesti od konfuzije do kome. Javljaju se u 30-60% cSEL.

Tabela 3. Patološki i klinički nalaz kod lupus nefritisa

Klasa	SM	IF/EM (lokalizacija imunskih depozita)	proteinurija	hematurija	hipertenzija
I-minimalni mezangijalni	Normalan nalaz	mezangijum	odsutna	odsutna	odsutna
II-mezangijalni proliferativni	Hipercelularnost i proliferacija mezangijuma	mezangijum	Uobičajena je blago izražena	Može biti prisutna mikroskopska hematurija	retko
III-fokalni proliferativni	Endo ili ekstrakapilarna proliferacija <50% glomerula sa ili bez mezangijumskih promena	Subendotelijalni i mezangijumski depoziti	Može varirati od blage do proteinurije nefroetskog ranga	prisutna	prisutna
IV-difuzni proliferativni	Endo ili ekstrakapilarna proliferacija >50% glomerula ima zadebljanje GBM (“wire loops”)	Subendotelijalni i mezangijumski depoziti	Može varirati od blage do proteinurije nefroetskog ranga	prisutna	prisutna
V- membranski	Zadebljana GBM, celularnost normalna ili lako povišena	Subepitelijalni i mezangijumski depoziti	Može varirati od blage do proteinurije nefroetskog ranga	Može biti prisutna	retko
VI-uznapredovali sklerozirajući	Ireverzibilne uznapredovala bolest, >90% glomerula sklerozirano	Bojenje je pozitivno u poljima skleroze	Može varirati od blage do proteinurije nefroetskog ranga	Retko prisutna	prisutna

Često je veoma teško definisati intenzitet problema, s obzirom na suptilnost i nespecifičnost tegoba.

Standardizovani testovi za procenu kognitivnih oštećenja kod dece za sada ne postoje. Kod 15-25% bolesnika nađena je cerebralna venska tromboza, a češće se viđa kod lupus antikoagulans

pozitivnih pacijenata. Opisani su i slučajevi kod kojih je bolest počela kao pseudotumor, encefalitis sa ataksijom ili horea. Horea je retka, smatra se da je patogeneza povezana sa antifosfolipidnim i antineuronalnim antitelima u likvoru pacijenata. U nekim studijama nađena je povezanost između ribozomalnih P protein antitela i neuropsihijatrijskih manifestacija.

Tabela 4. Neurološke manifestacije SEL

CNS
Aseptični meningitis
Cerebrovaskularna bolest
Demijelinizirajući sindrom
Glavobolja (uključujući migrenu i benignu intrakranijalnu hipertenziju)
Chorea
Mijelopatija
Oduzetosti
Akutno konfuzno stanje
Anksiozna stanja
Kognitivna disfunkcija
Poremećaji raspoloženja/depresija
Psihoza
PNS
Guillain-Barre sindrom
Poremećaji autonomnog nervnog sistema
Mononeuropatija
Myastenia gravis
Neuropatija kranijalnih nerava
Bolesti nervnih pleksusa
Polineuropatija

1.1.5 Dijagnoza

Dijagnostikovanje cSEL podrazumeva ispoljenost kombinacije određenih kliničkih i seroloških manifestacija. Uzimajući u obzir heterogenost kliničkih manifestacija, vremenom je formirano više skupova klasifikacionih kriterijuma koji su primenjivani za istraživačke svrhe. Zbog male senzitivnosti i specifičnosti, nisu primenjivani u dijagnostici bolesnika. Većina kliničara pri dijagnostikovanju ove bolesti primenjuje kriterijume predložene od Američkog koledža za

reumatologiju (American College of Rheumatology, ACR), 1997. godine. Dijagnoza cSEL podrazumeva ispunjenost četiri od jedanaest ACR kriterijuma (Tabela 5). (53,54)

Tabela 5. ACR kriteijumi za dijagnozu SEL

ACR	Kriterijumi	Definicija
1	Leptirasti osip	Makulopapulozni osip na malarnim prominencijama koji šteti nazolabijalne brazde
2	Diskoidni osip	Eritematozni, indurirani plakovi sa hiperkertočnim ljuskama
3	Fotosenzitivnost	Kožni osip izazvan ili pogoršan sunčevom svetlošću
4	Oralne ulceracije	Bezbolne nazofaringealne ili oralne ulceracije
5	Arthritis	Neerozivni artritis koji zahvata dva ili više zgloba
6	Serozitis	a) Pleuritis - anamnestički podatak, ili auskultacijom detektovano pleuralno trenje, prisustvo pleuralnog izliva b) Perikarditis – dokazan EKG-om ili perikardno trenje, ili prisustvo perikardnog izliva
7	Bubrežni poremećaji	a) Proteinurija (>0,5g/24h) i/ili b) ćelijski cilindri (eritrocitni, hemoglobinski, granulirani, tubulski ili mešoviti)
8	Imunološki poremećaji	a) pozitivna anti-dsDNA antitela ili b) pozitivna anti-Sm antitela ili c) pozitivna antifosfolipidna antitela (visok titar IgG ili IgM antikardiolipinskih antitela, pozitivan LA)
9	Neurološki poremećaji	a) epileptični napad (tipa grand mal) i/ili b) psihoza (u odsustvu lekova ili metaboličkih poremećaja, npr ketoacidoza, uremija, elektrolitni poremećaji)
10	Hematološki poremećaji	a) hemolizna anemija sa retikulocitozom ili b) leukopenija manja od 4000/ml (2 ili više merenja, ili c) limfopenija manja od 1500/ml (2 ili više merenja) d) trombocitopenija manja od 100000/ml
11	ANA	pozitivan test na antinuklearna antitela

U cilju postizanja veće senzitivnosti u dijagnostikovanju SEL, kriterijumi su revidirani 2012. godine (od strane Systemic Lupus International Collaborating Clinics, SLICC) (55) SLICC kriterijumi podrazumevaju ispunjenost četiri od sedamnaest kriterijuma, uključujući bar jedan od jedanaest kliničkih i jedan od šest imunoloških kriterijuma (Tabela 6)

EULAR kriterijumi definisani 2018. godine primenjuju se u istraživačke svrhe. Poređenje ovih dijagnostičkih grupa kriterijuma pokazalo je da su senzitivnost i specifičnost EULAR 89% i 90%, ACR 83% i 96%, a SLICC kriterijuma 97% i 84% (56) I meta analiza studija koja je uključila 5236 pacijenata i 1313 kontrola pokazala je da SLICC kriterijumi imaju bolju senzitivnost (94,6% prema 89,6%) i sličnu specifičnost (95,5% prema 98,1%) za dijagnostikovanje SEL kod odraslih u poređenju sa ACR kriterijumima (57).

1.1.6 Procena aktivnosti bolesti

Tok ove hronične bolesti karakterišu varijacije od pogoršanja, postojanja perzistentne aktivnosti bolesti, do postizanja poboljšanja i remisije. U proceni aktivnosti bolesti kod odraslih korišćeni su različiti upitnici (BILAG, British Isles Lupus Assessment Group, ECLAM, European Consensus Lupus Activity Measurement, SLAM, Systemic Lupus Activity Measure), ali primenljivost kod dece nije precizno ispitana. U upitnicima se procenjuje težina simptoma zahvaćenih organa i promene laboratorijskih parametara tako što se svakom od njih dodeli određena ocena. Konačan zbir ocenjuje aktivnost bolesti (što je vrednost veća, bolest je aktivnija, odnosno teža). Danas se, i u istraživačke svrhe, a i za pouzdanu kliničku procenu aktivnosti bolesti, najviše primenjuje SLEDAI (Systemic Lupus Erythematosus Disease Activity Index). To je globalni indeks koji je razvijen i uveden početkom 1985. godine kao klinički indeks za procenu ukupne aktivnosti bolesti. Modifikovana, modernija verzija, SLEDAI-2K je uvedena 2002. godine i omogućava, osim praćenja aktivnosti bolesti, registrovanje i nove aktivnosti bolesti ili pogoršanje. Baziran je na proceni 24 deskriptora (simptoma i laboratorijskih parametara) u devet organskih sistema, a maksimalni totalni skor je 105. Zbir iznad 6 upućuje na aktivnu bolest koja zahteva terapiju (58-61).

Tabela 6. SLICC kriterijumi za dijagnozu SEL

Klinički kriterijumi	
Akutni kutani lupus	Lupus sa leptirastim eritemom, bulozni lupus, toksična epidermalna nekroliza (varijanta SLE), makulopapulozni lupusni osip, fotosenzitivni lupusni osip (u odsustvu dermatomiozitisa)
Hronični kutani lupus	Klasični diskoidni lupus, lokalizovani (iznad vrata) ili generalizovani (iznad i ispod vrata), hipertrofični (verukozni) lupus, lupus panikulitis (profundus), mukozni lupus, eritematozni tumidus lupus, perniciozni lupus, diskoidni lupus/preklapajući lichen planus
Oralne ulceracije	Nepčani, bukalni, jezični ili nazalni ulkusi (u odsustvu drugih uzroka, kao što su vaskulitis, Behcetova bolest, infekcije, zapaljenske bolesti creva, reaktivni artritis i kisela hrana)
Alopecija	Difuzno stanjivanje ili lomljivost kose (u odsustvu drugih uzroka kao što su alopetia areata, nedostatak gvožđa, lekovi, androgena alopecija)
Sinovitis, dva ili više zglobova	Oticanje, izliv ili bolna osetljivost dva ili više zglobova i jutarnja ukočenost koja traje najmanje pola sata
Serozitis	Pleuritis koji traje duže od jednog dana ili pleuralni izliv ili pleuralno trenje Prekordijalni bol (koji se smanjuje naginjanjem prema napred) koji traje duže od jednog dana, ili perikardni izliv, ili perikarditis na EKG-u
Bubrežni	Proteinurija >500 mg/24h ili eritrocitni cilindri u urinu
Neurološki	Konvulzije, psihoza, višestruki mononeuritis (u odsustvu drugih poznatih uzroka, kao što je primarni vaskulitis), mijelitis, periferna ili kranijalna neuropatija (u odsustvu drugih poznatih uzroka kao što je primarni vaskulitis, šećerna bolest ili infekcija), akutno konfuzno stanje (u odsustvu drugih uzroka kao što su toksično-metabolički, uremija, lekovi)
Hemolizna anemija	
Leukopenija limfopenija	<4000/mm ³ bar u jednom merenju (u odsustvu drugih poznatih uzroka kao što su Feltyev sindrom, lekovi ili portna hipertenzija) <1000/mm ³ bar u jednom merenju (u odsustvu drugih poznatih uzroka kao što su kortikosteroidi, lekovi, infekcija)
Trombocitopenija	<100000/mm ³ bar u jednom merenju (u odsustvu drugih poznatih uzroka kao što su lekovi, portna hipertenzija, TTP)
Imunološki kriterijumi	
ANA	
Anti ds DNA	
Anti Sm antitela	
Antifosfolipidna	LAC, aCLA, β2GP1
Komplement, snižen	C3, C4, CH50
Poz. Coombs-ov test	

Systemic Lupus International Collaborating Clinics/American College of Rheumatology-Damage Index (SLICC/ACR DI; SDI) je razvijen 1996. godine od strane internacionalne grupe

autora za procenu oštećenja kod pacijenata sa SEL, koje se dogodilo od početka bolesti. Oštećenje se definiše kao ireverzibilna promena organa ili organskog sistema, koja mora biti prisutna najmanje šest meseci. Ovaj indeks je napravljen prvenstveno za adultne pacijente, ali se primenjuje i kod dece. Obuhvata pojedine bolesti koje se retko javljaju u pedijatrijskoj populaciji (infarkt miokarda, maligniteti i dr), ali ne obuhvata poremećaje koji su karakteristični u detinjstvu (npr zastoj u rasteњу, kašnjenje puberteta) (62).

1.1.7 Diferencijalna dijagnoza

S obzirom na patogenezu bolesti, očekivani spektar kliničkih i laboratorijskih manifestacija je veoma širok, a bilo koja od njih nije specifična samo za cSEL. Zbog toga diferencijalna dijagnoza obuhvata veliki broj različitih bolesti (Tabela 7)

Tabela 7. Diferencijalna dijagnoza cSEL

Maligne bolesti-leukemija, limfom	Mogu se prezentovati konstitucijskim tegobama, citopenijama, febrilnošću. Ipak, ne detektuju se anti ds DNA antitela, a nivo komplementa je normalan
Infekcije, češće virusne	Normalne vrednosti komplementa i odsustvo autoantitela
Juvenilni reumatoidni artritis (JRA)	Normalne vrednosti komplementa i odsustvo autoantitela. Razlika u distribuciji zahvaćenih zglobova
Sistemska vaskulitis (PAN, vasculitis with polyangiitis)	Pacijenti sa ovim vaskulitisima obično su ANA negativni, a neki mogu biti ANCA pozitivni.
Juvenilni dermatomiozitis (JDM)	Ima pozitivna ANA, miozitis kod cSEL je najčešće blag, dok je kod pacijenata sa JDM slabost proksimalne musculature obično intenzivnija. Osim toga, deca sa JDM imaju karakteristične kožne lezije (heliotropni raš, Gottronove papule)
Sistemska skleroza (SSc)	Takođe ima pozitivna ANA. Pacijenti sa SSc imaju anti Scl-70 antitela, izražen Raynaud-ov fenomen i telangiektazije
Serumska bolest	Prisutna je febrilnost, kožne promene, limfadenopatija, artralgijske, snižene vrednosti C3 i C4. Ipak, serumska bolest je samoograničavajuća, a ANA su negativna

1.1.8 Lečenje

Praćenje i lečenje se sprovodi u tercijarnom pedijatrijskom centru. Timski pristup je neophodan u lečenju ove kompleksne bolesti. Terapija cSEL zavisi od stepena aktivnosti bolesti, zahvaćenosti

i oštećenja organa. Najčešće primenjivani lekovi i indikacije za njihovu primenu navedeni su u tabeli 8. Ciljevi lečenja su: održavanje niske aktivnosti bolesti, prevencija oštećenja tkiva i organa i redukovanje rizika od sekundarnih komorbiditeta. Za postizanje ciljeva neophodna je i saradnja od strane pacijenta i porodice.

Tabela 8. Terapija u cSEL

Glikokortikoidi	Većina bolesnika dobija ovu terapiju. Pulsne doze (30mg/kg) primenjuju se kod zahvaćenosti bubrega, CNS ili teških citopenija. Najčešće se primenjuje oralno. Takođe, kod kožnih promena mogu se primenjivati topikalni preparati.
Nesteroidni antiinflamatorni lekovi	Za muskuloskeletne tegobe
Hydroxychloroquine	Antimalarik koji inhibira sintezu nukleinskih kiselina. Uobičajena doza je 4-6mg/kg/24h. Većina, ako ne i svi pacijenti bi trebalo da se leče ovim lekom jer, osim što je bezbedan, smanjuje rizik od pogoršanja i pomaže kod kožnih lezija.
Metotreksat	Može se dati kod rezistentnog artritisa, u dozi od 10-15mg/m ² /nedeljno, p.o. ili s.c
Mycophenolate mofetil	Indikovani kod LN i citopenija. Daje se 600mg/m ² /24h
Cyclophosphamide	Kod LN i CNS manifestacija. Doza iznosi 500mg-1g/m ² /mesečno
Azatioprine	Kod neadekvatnog odgovora na kortikosteroidnu terapiju i značajne zahvaćenosti organa. Daje se u dozi od 1-3mg/kg/24h (max.150mg)
IvIg	Miozitis, citopenije, MAS
Rituximab	Monoklonsko antitelo na CD20 Bly. CNS lupus, LN, rezistentne citopenije. Doza iznosi 750mg/m ² (ponavlja se na 2 nedelje)
Belimumab	Monoklonsko antitelo koje inhibira B ly. Daje se odraslim osobama sa kožnim i muskuloskeletnim manifestacijama, još uvek nije primenjen kod dece.

Veoma važna je preporuka za fotoprotekciju. Takođe, s obzirom da se radi o imunokompromitovanim bolesnicima, zbog prirode bolesti i primenjene terapije, veoma je važno, u adekvatnom momentu, kada stepen imunosupresije dozvoljava, sprovesti vakcinaciju. Pored imunizacije predviđene kalendarom obavezne vakcinacije, savetuje se da prime vakcine i

protiv inkapsuliranih bakterija i sezonskog gripa. Važan cilj terapije kod pacijenata sa antifosfolipidnim antitelima je primarna (bez prethodne tromboze) i sekundarna (sa prethodnom trombozom) profilaksa tromboembolijskih događaja (63).

1.2 ANTIFOSFOLIPIDNI SINDROM KOD DECE

1.2.1 Definicija

Antifosfolipidni sindrom (APS) je multisistemska autoimunska bolest koju karakteriše pojava arterijskih i/ili venskih tromboza, često multiple lokalizacije, trombocitopenija i ponavljani spontani abortusi obolelih trudnica, usled permanentnog prisustva antifosfolipidnih antitela (aPLA). Može se ispoljiti i u bilo kom periodu detinjstva i adolescencije. Prisustvo aPLA kod novorođenčeta može biti posledica transplacentarnog prelaska majčinih, ili de novo produkcije autoantitela. Definiše se kao pedijatrijski antifosfolipidni sindrom ukoliko se javi pre 18. godine života, a prema pojedinim autorima pre 16. godine, ili do 21. godine života (64-66). APS se može definisati kao primarni (PAPS), izolovan, ili sekundarni (SAPS), kada je udružen sa nekim drugim, najčešće autoimunskim, ređe malignim ili nekim drugim bolestima.

Kliničke manifestacije opisane kod odraslih mogu se javiti i kod dece, ali je klinička ekspresija u detinjstvu modifikovana karakteristikama uzrasta, kao što su nezrelost imunskog ili drugih sistema organa (uspostavljanje oralne tolerancije, razvoj hemostaze, digestivnog i centralnog nervnog sistema), češća 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 (67)

1.2.2. Epidemiologija

Pedijatrijski APS se može pojaviti u bilo kom uzrastu tokom detinjstva, najčešće između 9 i 14 godina (68-72). Za razliku od odraslih, gde je odnos među polovima procenjen na 1:5 u korist žena, kod dece sa APS nema razlike u učestalosti između devojčica i dečaka (73,74). U pedijatrijskoj populaciji, nema značajne razlike u učestalosti pojave PAPS i SAPS (75). Takođe, podaci pokazuju da deca koja imaju PAPS, češće, u odnosu na adultnu populaciju, razvijaju SAPS (73). Još češće je prisustvo aPLA bez relevantnih kliničkih događaja, takozvanih asimptomatskih nosilaca aPLA.

Precizni podaci o incidenciji i prevalenciji APS u pedijatrijskoj populaciji ne postoje jer nisu definisani kriterijumi za postavljanje dijagnoze ove bolesti kod dece. Nedavno su zaključene prve dve faze razvoja novih međunarodnih kriterijuma APS klasifikacije zasnovanih na ponderisanom sistemu bodovanja. Predloženo je 27 potencijalnih kandidata podeljenih u šest domena (laboratorijski, makrovaskularni, mikrovaskularni, akušerski, kardiološki i hematološki). Projekat je dizajnirao i sproveo multidisciplinarni tim koji obuhvata 80 lekara, uključujući

pedijatrijske reumatologe (68). Multicentrična prospektivna longitudinalna studija, APS ACTION, u cilju standardizovanja laboratorijske dijagnostike u laboratorijama širom sveta, obezbeđuje odgovarajuće testove validacije (69).

Za sada, za dijagnostikovanje APS kod odraslih primenjuju se Sapporo kriterijumi najpre definisani 1998. a ažurirani 2006. godine (76), tabela 9. 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 IgG i /ili IgM klasi, u srednjem ili visokom titru. Ažurirani Sapporo kriterijumi primenjuju se za dijagnostikovanje APS i kod dece. Podrazumevaju iste laboratorijske i kliničke kriterijume, osim patologije trudnoće.

Saznanja o APS kod dece najčešće potiču iz prikaza slučajeva. Zbog toga je, na inicijativu Radne grupe za juvenilni SEL Pedijatrijskog Reumatološkog Evropskog Udruženja (PRES) 2004. godine formiran internacionalni registar pedijatrijskih pacijenata sa APS, Ped-APS Registry (12). Karakteristike APS kod dece proučavane su još u dve manje serije bolesnika iz Kine i Meksika (70,71).

Tabela 9.	
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	<ol style="list-style-type: none"> 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-β2-glycoprotein-I antitela, IgG i/ili IgM, u srednjem ili visokom titru (>40 GPL / MPL, ili $> 99.$ percentil), u ≥ 2 uzorka, u prethodnih 12 nedelja

Prevalencija primarnog APS-a u pedijatrijskoj populaciji je nepoznata, ali je izgleda manja nego kod odraslih. Podaci iz pedijatrijskih registara sugerišu da primarni APS čini 38–50% pedijatrijskih pacijenata sa APS (69,70,75), dok kod odraslih PAPS čini 53–57% svih pacijenata sa APS (76-78). SEL je autoimunska bolest kod koje se aPLA najčešće javljaju. Prevalencija pozitivnosti aPLA kod dece sa SEL prelazi 50%, što je značajno više nego kod odraslih pacijenata sa lupusom, pri čemu su aCLA najčešća antitela (73, 79-83). Do 21% dece kojoj je inicijalno dijagnostikovano PAPS napreduje u SEL ili bolest nalik lupusu (74,75). S druge strane, pacijenti koji u početku imaju SEL mogu kasnije razviti APS.

Ređe se sekundarni APS može ispoljiti uz juvenilni idiopatski artritis (JIA), kod 7 do 53%, ili autoimunske bolesti kao što su Henoch–Shönlein-ova purpura, idiopatska trombocitopenijska purpura (ITP), hemolitičko-uremijski sindrom (HUS), nodozni poliarteritis, Behčetova bolest ili

reumatska groznica (75,76). Većina studija nije dokazala povezanost između aktivnosti bolesti i prisustva aPLA kod pacijenata sa JIA (70,75,84). Retki su izveštaji o pojavi tromboze povezane sa aPLA kod dece sa JIA. Ograničeni protrombotički potencijal prisutnih aPLA uočen kod pacijenata sa JIA se delimično može objasniti niskom učestalošću anti- β 2GPI i LA, smatra se da su ova antitela specifičnija za trombozu od aCLA (koja se najčešće javljaju, verovatno nakon nekih akutnih infekcija) (84). Kliničke manifestacije povezane sa aPLA kod većine ovih bolesti su neuobičajene, a značaj prisustva ovih autoantitela zahteva dalja istraživanja.

Asimptomatska aPLA pozitivnost

Antikardiolipinska i anti- β 2GPI antitela se mogu naći kod 3–28% i 3–21% inače zdrave dece (66,84,85). Pozitivan LA se može otkriti kod približno 2% naizgled zdrave dece, što se obično otkrije tokom preoperativne procene koagulacije. Ova antifosfolipidna antitela su često prolazna i klinički beznačajna, uglavnom izazvana aktuelnim infekcijama ili vakcinacijom (65).

1.2.3. Patogeneza

Antifosfolipidna antitela najčešće primenjivana u svakodnevnom kliničkom radu su antikardiolipinska antitela (aCLA), anti- β 2glikoprotein I antitela (anti- β 2GPI) i lupus antikoagulans (LA). Njihovim patogenim efektima izložene su brojne ćelije kao što su endotelne, trombociti, monociti, neutrofili, deluju na sistem komplementa, remete koagulacionu kaskadu, izazivaju poremećaj fibrinolize, a deluju i na mehanizme urođenog imuniteta. Patogeni mehanizmi pedijatrijskog APS-a nisu potpuno razjašnjeni, pretpostavlja se da su slični adultnom (64). Međutim, postoje dokazi o postojanju i specifičnih obrazaca imunološkog odgovora na pojedine antigenske komponente, što može dovesti do specifične proizvodnje aPLA tokom detinjstva (65).

1.2.3.1 β 2 glikoprotein 1

Protein β 2GPI je molekul koji, prema novijim saznanjima, ima važnu ulogu u patogenezi APS. Ima visok afinitet za lipide u serumu. Sastoji se iz pet domena. Domen (D) 5 je aberantan zbog alosterične disulfidne veze i pozitivno naelektrisane petlje lizinskih ostataka preko kojih se ostvaruje interakcija sa anjonskim fosfolipidima (PL). Smatra se da u cirkulaciji više od 90% β 2GPI ima kružnu konformaciju, koju formira D1 u interakciji sa D5. Međutim, nakon vezivanja za kardiolipin i LPS, ili nakon promena u pH i oksidativnom stanju, β 2GPI se otvara do konformacije u obliku slova J. U ovoj formi se epitopi koji su inače kriптиčni, ekspimiraju. Naime, glavni epitop β 2GPI se nalazi u N-terminalnom D1 domenu. Nakon ovih konformacionih promena β 2GPI, postaje dostupan za vezivanje antitela (86). Skorašnje istraživanje (Ruben i saradnici, 2020) je ipak pokazalo da se ova otvorena forma može sresti i u fiziološkim uslovima (87) uprkos ranije objavljenim podacima da je uvek patogena (88). U stvari, u serumima pacijenata sa APS, antitela na DI β 2GPI su bila prisutna češće, i u višem titru, kod pacijenata sa trombozom u odnosu na one bez trombotičnih događaja (89). Strukturne promene ovog molekula izazvane glikozilacijom, pH, koncentracijom soli i oksidativnim stanjem takođe mogu uticati na

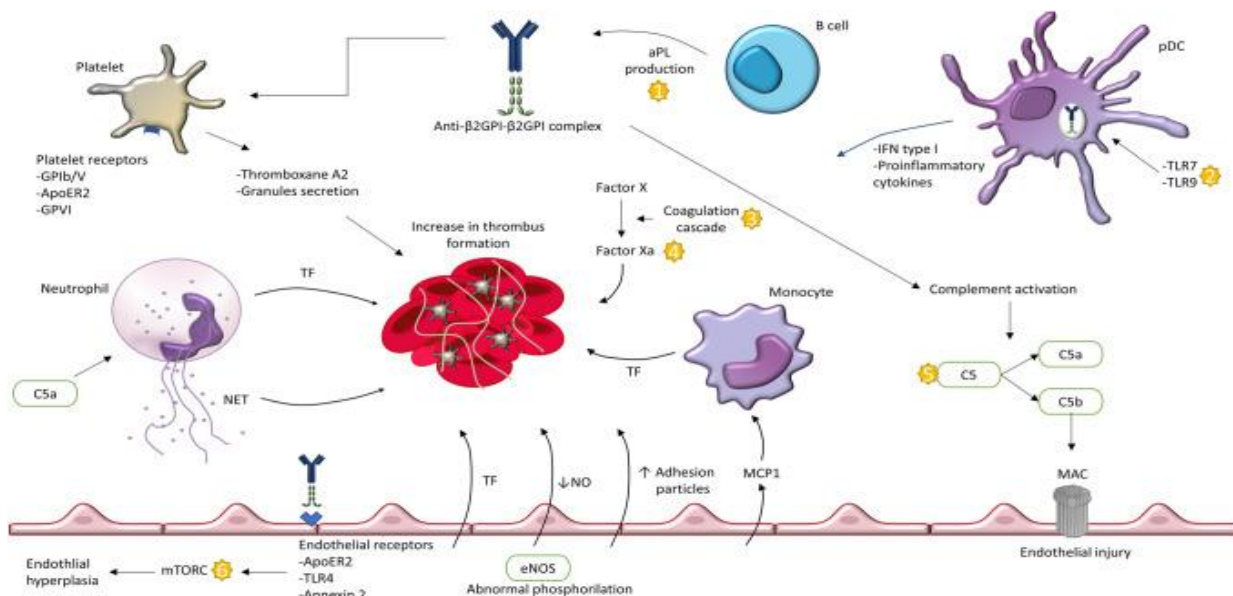
njegovo fiziološko funkcionisanje (88, 90,91). Pokazano je da otvoreni oblik β 2GPI ima značajan protrahovani efekat na formiranje fibrina, protrombinsko vreme (PT) i parcijalno tromboplastinsko vreme (aPTT) (90). Oksidovani oblik β 2GPI je i imunogeniji (92), i prisutan u višim nivoima kod pacijenata sa APS (93).

β 2GPI učestvuje u različitim fiziološkim procesima. Utiče na sistem koagulacione kaskade, ispoljavajući prokoagulantne (inhibira protein C i vezivanje aneksina V, deluje na trombomodulinski kompleks) i antikoagulantne (inhibira aktivaciju trombina, sprečava stvaranje faktora Xa i remeti agregaciju trombocita) efekte (86, 94, 95). Uključen je u klirens lipopolisaharida, čime posredno deluje na urođeni imunski sistem, na koji efekte ostvaruje i putem inhibicije sistema komplementa (86,96)

Koncentracija β 2GPI u krvi je visoka, te je gubitak tolerancije na ovaj molekul malo verovatan. Prema aktuelnim dokazima, post-translacione modifikacije u strukturi β 2GPI (oksidacija, glikozilacija) dovode do formiranja neoepitopa, a zatim i autoantitela. U prilog ovoj tvrdnji ide i podatak da se kod pacijenata sa APS nalazi veća koncentracija ovako modifikovanog β 2GPI. Suprotno, u neoksidovanom obliku β 2GPI ne samo da nije imunogen, već štiti od ćelijskog stresa i ishemijskog oštećenja. Prezentacija β 2GPI kao antigena dešava se i u endotelu, u sklopu MHC II klase, a prisustvo β 2GPI reaktivnih CD4+ T limfocita je češće u aterosklerotskom plaku nego u cirkulaciji (97).

Anti- β 2GPI antitela ispoljavaju svoj prokoagulantni potencijal indukujući proinflamatorni i protrombotički fenotip više grupa ćelija uključenih u koagulaciju (slika 1). Ispoljavaju različita patogena svojstva na brojne ćelije kao što su endotelne ćelije, trombociti, monociti, neutrofilni, deluju na sistem komplementa, koagulacionu kaskadu izazivaju poremećaj fibrinolize, a deluju i na mehanizme urođenog imuniteta.

Skorašnja saznanja otkrivaju kakav je uticaj neutrofila na aPLA-posredovano hiperkoagulabilno stanje. U in vitro reakciji sa anti- β 2GPI antitelima, preko Toll-like receptora (TLR) i aktivacijom adenozin A2A receptora, dolazi do oslobađanja viših nivoa neutrofilnih ekstracelularnih zamki (NET, koje čine segmenti DNK sa histonima i proteinima) (98). NET može direktno aktivirati intrinzični put koagulacije; obezbeđuje intravaskularnu mrežu koja olakšava interakciju između crvenih krvnih zrnaca, trombocita i faktora koagulacije. Kod pacijenata sa APS, degradacija NET je poremećena, a neutrofilni eksprimiraju visoko adhezivni fenotip (98). U ciljnim ćelijama, β 2GPI može da se veže za ćelijsku membranu preko svog D5 domena za anjonski fosfolipid; pored toga, pretpostavlja se da kompleks anti- β 2GPI/ β 2GPI na ciljne ćelije deluje preko nekoliko receptora (slika 1). Većina aktuelnih dokaza favorizuje Aneksin A2 i TLR4, čija aktivacija dovodi do pokretanja intracelularnih medijatora kao što su MiD88, NF κ B i p38MAPK (99).



Slika 1. Patogeneza APS, prilagođeno prema Isabão AG et al, *Pediatric Drugs* 2022

1.2.3.2 Endotelne ćelije i trombociti

Endotelne ćelije, posredstvom endotelne azot monoksid sintetaze (eNOS), proizvode azot monoksid (NO). NO je moćan vazodilatator, a ima i antitrombotičke efekte. Anti-β2GPI antitela se preko Toll-like receptora (TLR) i preko apolipoprotein E2 receptora (apoER2) vezuju za membranu endotelne ćelije i inhibiraju aktivnost eNOS, što dovodi do smanjenja produkcije NO i onemogućavanja vazodilatacije (99, 100). Grupa autora je u istraživanju uzroka vaskularne okluzije kod pacijenata sa PAPS registrovala snižen nivo NO (101). Takođe, primećeno je da antagonizam eNOS izazvan aPLA i apoER2 receptorima potencira adheziju između leukocita i endotelnih ćelija i povećava rizik od formiranja tromba (102). I nedavna studija je, u in vitro uslovima dokazala da antitela na fosfatidilserin/protrombin ispoljavaju slične protrombotičke efekte u endotelnim ćelijama (103).

Prisustvo anti-β2GPI antitela uzrokuje aktivaciju vaskularnih ćelija, što pojačava ekspresiju monocitnog hemoatraktantnog proteina 1. Ovaj molekul stimuliše monocite na produkciju tkivnog faktora (TF) koji predstavlja glavni faktor ekstrinzičnog puta koagulacije. Endotelne ćelije izložene aPLA povećavaju ekspresiju TF i adhezionih molekula kao što je molekul adhezije vaskularnih ćelija-1 (104). Pored toga, pacijenti sa APS mogu imati vaskulopatiju povezanu sa teškom proliferacijom endotelnih ćelija i hiperplazijom intime. Konačno, disfunkcija endotelnih ćelija i interakcija između aPLA i oksidisanog lipoproteina male gustine olakšavaju razvoj aterosklerotskih lezija (105,106). Kompleks anti-β2GPI-β2GPI takođe može da aktivira receptore trombocita kao što su apoER2 i glikoprotein Ib i VI, što dovodi do povećane sinteze tromboksana A2 (91, 105).

1.2.3.3 Imunske ćelije, komplement i interferon

Monociti kod pacijenata sa APS su u aktiviranom stanju i ekspimiraju TF na površini ćelije, verovatno indukovani intracelularnim signalima preko mitogen-aktivirane protein kinaze i aktivacije nuklearnog faktora NF- κ B (107,108), čime se pospešuje intravaskularna tromboza. Neutrofilne ekstracelularne zamke (NET) su splet hromatina i antimikrobnih proteina koje oslobađaju aktivirani neutrofil, koji sadrže DNK, histone i proteine. NET učestvuju u odbrani domaćina, izazivajući ćelijsku smrt. NET oštećuju endotel i aktiviraju koagulacionu kaskadu. U in vitro uslovima, anti- β 2GPI- β 2GPI imuni kompleks je indukovao formiranje NET efikasnije nego sam anti- β 2GPI ili β 2GPI (109). Dokazi potvrđuju da su anti- β 2GPI antitela sposobna da aktiviraju sistem komplementa (110). Aktivacija komplementa, je češća kod pacijenata sa antifosfolipidnim sindromom nego kod pacijenata sa sistemskim eritemskim lupusom i bila je povezana sa trombotičkim događajima (111). Salmon i Girardi (112) su pokazali da blokada aktivacije komplementa, preko inhibitora C3 konvertaze ili genetske delecije C3, štiti mišje modele od komplikacija trudnoće izazvanih aPLA antitelima. Noviji podaci iz literature pokazuju povoljne rezultate u lečenju CAPS anti-C5 monoklonskim antitelom (113).

Povećana ekspresija gena povezanih sa interferonom tipa I (IFN) povezana je sa različitim autoimunskim bolestima (114,115). Dendritična ćelija (DC) je važni izvor IFN tipa I nakon endozomalne TLR7 i TLR9 detekcije imunih kompleksa koji sadrže nukleinsku kiselinu (115). IFN tipa I može stimulisati različite ćelije preko Janus kinaze i doprineti poremećaju u imunološkom sistemu. Nedavne studije su pokazale da je aktivnost IFN tipa I bila viši kod odraslih pacijenata sa PAPS nego kod zdravih kontrola (116, 117) i bila je u pozitivnoj korelaciji sa anti- β 2GPI antitelima (117). Ipak, aktivnost IFN tipa I bila je niža kod pacijenata sa PAPS koji su uzimali hidroksihlorokin (117).

1.2.3.4 Infekcija

Virusne infekcije, mehanizmima molekularne mimikrije, takođe mogu dovesti do produkcije aPLA. Sistematski pregled i metaanaliza virusnih infekcija i rizika od razvoja aPLA i srodne tromboze pokazali su da ova antitela nisu uvek prolazna i da mogu biti povezana sa tromboembolijskim događajima (118). Pojedini autori su pisali o trombozi povezanoj sa infekcijom SARS-CoV-2 virusom. Registrovana aPLA većinom su bila LA (119). Iako brojni dokazi objašnjavaju ulogu aPLA u patofiziologiji tromboembolijskih događaja, samo prisustvo antitela nije dovoljno za formiranje tromba. Antitela mogu biti prisutna kod do 11% zdrave dece (120). Ovaj podatak potvrđuje činjenicu da je za početak formiranja tromba potreban, osim prisustva aPLA, i dodatni događaj-infekcija, trauma, neoplazma, pušenje i dislipidemija, ili nasledni protrombotički faktori.

1.2.4 Kliničke manifestacije

Kao i odrasli, i deca mogu imati različite kliničke manifestacije (65, 75). Obuhvataju trombozu, ali i razne netrombotičke manifestacije

Tabela 10.

Manifestacija	Klinička prezentacija
Trombotične	Arterijska, venska, tromboza malih krvnih sudova
Netrombotične	
Kardiološka	Valvularna vegetacija
Neuropsihijatrijska	Horea, epilepsija, migrena, poremećaji raspoloženja, kognitivna disfunkcija, transverzalni mijelitis
Kožne	Livedo reticularis, Raynaud-ov fenomen, ulceracije na koži, purpura fulminans
Hematološke	Trombocitopenija, autoimuna hemolizna anemija, Evans-ov sindrom, hemoragijska dijateza

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

Klasične kliničke karakteristike APS-a u pedijatrijskoj populaciji podrazumevaju venske, arterijske i tromboze malih sudova. Vaskularna okluzija se može desiti na bilo kom nivou vaskularnog stable i u svim sistemima organa, te dovesti do različitih kliničkih manifestacija.

Tabela 10.1 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	Budd-Chiari sy, porast vrednosti transaminaza
nadbubrežna žlezda	insuficijencija nadbubrega

Tabela 10.2. Arterijska tromboza u APS

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

Etiologija tromboze i razvoja APS u detinjstvu je multifaktorijelna. Tome u prilog govori podatak da se kod dece sa trombozom povezanom sa aPLA često se utvrdi i prisustvo protrombotičkih genskih mutacija. Berkun i saradnici (74) su otkrili nasledne trombofilne defekte kod 45% od 24 dece sa APS. Kod 45% dece u Ped-APS registru utvrđeno je prisustvo jednog ili više naslednih faktora trombofilije. Najčešće se radilo o polimorfizmu metilentetrahidrofolat reduktaze (MTHFR) C677T, mutacija faktora V Leiden, nedostatak proteina S/C, heterozigotnost protrombina G20210A (75).

S obzirom da je utvrđeno da prisustvo faktora za trombofiliju kod pedijatrijskih pacijenata sa APS ukazuje na povećan rizik od pojave rekurentnih tromboza, neophodno je sprovesti testiranje za trombofiliju kod ovih pacijenata.

1.2.4.1 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, horea, transverzalni mijelitis, epilepsija, bolest srčanih zalistaka, i drugih ređih manifestacija. Iako se mnoge od njih nalaze kod dece kod koje je utvrđeno permanentno prisustvo aPLA, one nisu specifične za APS (3,121). Netrombotičke manifestacije se mogu pojaviti kao izolovani klinički entitet, ili zajedno sa trombozom.

Najčešće hematološke manifestacije povezane sa aPLA kod dece su Evansov sindrom, trombocitopenija, autoimuna hemolitička anemija i leukopenija. Trombocitopenija je obično blaga sa brojem trombocita iznad $50 \times 10^9/L$ i klinički benigna.

Tipične neurološke manifestacije APS-a su ishemijski moždani insult i tromboza vena cerebralnog sinusa, obe uzrokovane trombotičkom okluzijom cerebralnih krvnih sudova.

Osim prokoagulantnog efekta aPLA, neurološke manifestacije mogu biti posledica imunski posredovanih događaja, usled direktne interakcije aPLA i nervnog tkiva, ili taloženja imunskih kompleksa u zidu moždanih krvnih sudova (118-120). To su migrena, horea, cerebralna ataksija, konvulzivni napadi, transverzalni mijelitis, periferna neuropatija, psihotični poremećaji

(121). U pojedinim radovima bilo je kontroverznih zaključaka u vezi sa mogućom asocijacijom aPLA i migrene (122). Prema dosadašnjim podacima, povišene vrednosti aPLA uočene su i kod dece sa poremećajima iz spektra autizma (123). Nefropatija povezana sa APS koju karakteriše hipertenzija, akutna bubrežna insuficijencija, proteinurija i poremećaj bubrežne funkcije prijavljeni su kod 16% pacijenata sa SLE sa početkom u detinjstvu, što je bilo značajno manje nego kod odraslih pacijenata sa SLE (41%) (124-126). Zbog vaskularne bolesti abdominalnih krvnih sudova, moguća je afekcija jetre, nadbrega i creva. Zahvaćenost srčanih zalistaka (Libman-Sacks-ov endokarditis) je izgleda značajno ređa u odnosu na odrasle (70,71,125). Kao posledica mikrovaskularne tromboze (izazivana od strane aPLA) koja dovodi do pojave mikroinfarkta kostiju, osteonekroze i preloma, dolazi do razvoja koštano zglobnih poremećaja kao što su avaskularna nekroza kosti, netraumatske frakture, nekroza koštane srži i Perthesova bolest (80,127)

Nema mnogo podataka o povezanosti aPLA i dermatoloških manifestacija, ali prema istraživanju koje je obuhvatilo 123 dece, prisustvo aPLA utvrđeno je kod 21% dece sa primarnim ili sekundarnim Raynaud-ovim fenomenom (128). Najčešće kožne manifestacije kod dece uključene u Ped-APS registar su livedo reticularis (6%), Raynaudov fenomen (6%), i ulceracije na koži (3%) koje se javljaju usled ponavljanih okluzija malih krvnih sudova (75).

Plućna hipertenzija je stanje opasno po život koje može uticati na ishod kod odraslih i pacijenata sa cSLE sa APS i aPLA (129,130). Meta-analiza objavljenih podataka je pokazala da je prevalencija plućne hipertenzije kod adultnih pacijenata sa SEL bila veća kod onih sa aPLA (12,3%) u odnosu na one koji nisu imali antifosfolipidna antitela (7,3%). Rizik od plućne hipertenzije bio je značajno veći kod pacijenata sa LA i IgG aCLA (129). Nasuprot tome, plućna hipertenzija bila je retka manifestacija kod 852 pacijenta sa cSEL (2%) i generalno je bila asimptomatska i povezana sa blagim manifestacijama lupusa. Značajan podatak je da nijedno od dece sa plućnom hipertenzijom nije imalo plućnu tromboemboliju kao manifestaciju pedijatrijskog antifosfolipidnog sindroma (130). Prema podacima jedne studije koja je procenjivala funkciju desne komore, uočena je subkličička sistolna disfunkcija, a ovaj nalaz je bio značajno povezan sa neuropsihijatrijskim manifestacijama kod dece sa aPLA (131).

Katastrofalni APS (CAPS-od engleskog naziva catastrophic APS) je redak (javlja se kod manje od 1% bolesnika), potencijalno životno ugrožavajući oblik bolesti. Ovaj sindrom podrazumeva zahvaćenost najmanje tri organska sistema u veoma kratkom vremenskom periodu (manje od nedelju dana), uz histopatološku radiografsku potvrdu okluzije malih krvnih sudova u najmanje jednom organskom sistemu, i laboratorijsku potvrdu prisustva aPLA (133,134). Tromboza velikih krvnih sudova se ređe javlja. Najčešće zahvaćeni sistemi organa su bubrezi, pluća, centralni nervni sistem, srce i koža (135). U međunarodni CAPS registar uključeno je 45 dece. Većina, 69%, ima primarni APS, a kod 87% je CAPS bio početna prezentacija bolesti (135). Kod 61% je prethodna akutna infekcija bila precipitirajući factor (što je značajno više u odnosu na adultnu populaciju kod koje je u 26% slučajeva infekcija prethodila). Kod više od 70% pacijenata bila je prisutna trombocitopenija, a prijavljena stopa mortaliteta iznosila je između

26% i 33% (135). S obzirom na dosadašnja saznanja, predloženo je izdvajanje podgrupe – mikroangiopatski antifosfolipidni sindrom koji bi obuhvatio hemolizno uremijski sindrom (HUS), trombotično trombocitopenijsku purpuru (TTP), malignu hipertenziju.

Iako redak, važan klinički entitet povezan sa prisustvom aPLA je sindrom LA-hipoprotrombinemije (LA-HPS). Podrazumeva pojavu krvarenja zbog prisustva antitela na protrombin, što uzrokuje produžene vrednosti PT i aPTT . Brzo uklanjanje kompleksa protrombin-anti-protrombin antitela iz cirkulacije dovodi do hipoprotrombinemije i krvarenja. Krvarenje po koži i epistaksa bili su najčešća klinička slika, a trombotičke manifestacije su bile prisutne kod 12% pacijenata (136,137). U jednom istraživanju koje je obuhvatilo 54 bolesnika sa LA-HPS, pojava krvarenja (jedna trećina je imala masivna gastrointestinalna, urogenitalna krvarenja) bila je povezana sa prethodnom virusnom infekcijom ili prisustvom cSEL (ili drugih autoimunskih bolesti) (136,137).

1.2.5 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, factor V 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

Diferencijacija izolovane trombocitopenije povezane sa aPLA od klasične idiopatske trombocitopenične purpure je važna zbog planiranja daljeg praćenja i procene rizika od razvoja buduće tromboze ili progresije u SLE (138).

Diferencijalna dijagnoza CAPS-a podrazumeva različite kliničke entitete, kao što su sepsa, HUS, TTP, sindrom aktivacije makrofaga (MAS), diseminovana intravaskularna koagulacija (DIK) (139,140).

1.2.6 Lečenje

1.2.6.1 Opšte mere

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.

Osnovni cilj terapije kod pedijatrijskog APS-a je prevencija ponovne tromboze, pa su studije i preporuke za lečenje prvenstveno usmerene na sekundarnu tromboprofilaksu (4). S obzirom na to da se kod većine pedijatrijskih pacijenata APS ispoljava u periodu adolescencije (70,75), pristup lečenju 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 (141-144). Potrebno je sprovesti prevenciju i lečenje faktora rizika za trombozu- gojaznosti, poremećaja lipidnog statusa, arterijske hiperetenzije, pušenja. Jedno istraživanje kod adolescenata koji boluju od cSEL pokazalo je da 1/3 ispitanika adolescenata konzumira alkohol, uprkos riziku od stvaranja zavisnosti (144). Pošto alkohol može da interferira sa produktima varfarina, ovi podaci posebno su značajni kada su u pitanju pacijenti sa APS (145). Takođe, neophodno je sprovesti edukaciju o kontracepciji kod svih adolescenata sa APS, s obzirom da je APS povezan sa značajnim morbiditetom i trudnoće i ploda. Oralni kontraceptivi koji sadrže estrogen povećavaju rizik od tromboze i strogo su zabranjeni za adolescente i odrasle sa APS (141). Nedavne smernice i preporuke Američkog koledža za reumatologiju preporučuju intrauterine (levonorgestrel) ili peroralne preparate koji sadrže samo progesteron kod žena sa pozitivnim aPLA (146).

Pacijente sa APS koji koriste antikoagulanse takođe treba savetovati da izbegavaju kontaktne sportove zbog visokog rizika od akutnog krvarenja. Ipak, redovan fizički trening je veoma važan kod bolesnika sa reumatološkim oboljenjima kao što su cSEL i pedijatrijski APS (147). Dugotrajna primena antikoagulantne terapije može uticati na metabolizam kostiju. Nefrakcionisani heparin, heparin male molekulske težine (LMVH) i antagonisti vitamina K (VKA) imaju negativan uticaj na mineralnu gustinu kostiju (148, 149). Zbog toga je kod dece i adolescenata sa APS neophodan adekvatan unos kalcijuma i vitamina D, kao i svakodnevna fizička 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 kod imunosuprimiranih bolesnika (150). 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 CoV2 i vakcinacije protiv ovog virusa sa pojavom aPLA i tromboembolijskim događajima nije jasno potvrđena i zahteva dopunska istraživanja i praćenja (152).

1.2.6.2 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. Visok titar aPLA, posebno prisustvo LA, povećava rizik od tromboze, kao i istovremeno prisustvo naslednih protrombotičkih poremećaja i/ili nekog stečenog trombogenog

faktora. Značajan zaključak velikog istraživanja je da je 21% dece uključene u Ped-APS registar pod dijagnozom primarnog APS, tokom praćenja razvilo jasnu kliničku sliku SEL, što je skoro tri puta više nego kod odraslih pacijenata sa primarnim APS (75)

Definitivan stav u vezi preporuke profilakse kod aPLA pozitivne dece koja nisu imala trombozu još uvek nije formiran. Deca, kod kojih su aPLA slučajno detektovana, retko razvijaju trombotičke komplikacije (153), pretpostavlja se da profilaktički tretman nije indikovano.

Kliničko istraživanje koje se bavilo efikasnošću aspirina kod odraslih osoba sa perzistentno pozitivnim aPLA (iznad 18 godina) nije potvrdilo korisne efekte ovog leka u profilaksi primarne tromboze (154). Takođe, prema zaključcima iz revijalnog istraživanja 2018. godine, podaci iz sprovedenih studija ne podržavaju primenu aspirina kod asimptomatskih ispitanika sa aPLA (155). S druge strane, meta-analiza pet međunarodnih grupa ispitanika koja procenjuje efikasnost aspirina kao profilaktičkog sredstva za primarnu prevenciju tromboze, uključujući i decu, pokazala je smanjen rizik od prve tromboze kod aPLA pozitivnih pacijenata lečenih niskim dozama aspirina. (156). EULAR je 2019. godine razvio preporuke za odrasle pacijente sa APS i savetovao niske doze aspirina za asimptomatske osobe koje imaju visokorizični profil aPLA (stalno prisustvo LA ili dvostruka ili trostruka pozitivnost aPLA) (142).

Rizik od krvarenja tokom fizičke aktivnosti može biti veći, ali do sada nije dokazan benefit od primene malih doza aspirina za prevenciju tromboze. 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 prisustva 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) (157-159)

Hidroksihlorokin, koji ima skromna antikoagulantna svojstva, može zaštititi od razvoja tromboze kod aPLA pozitivnih pacijenata sa SEL (160,161). Iako još uvek nema validnih dokaza da je aspirin efikasan u zaštiti od trombotičkih događaja kod pedijatrijskih pacijenata sa autoimunskim bolestima, često se primenjuje u malim dozama u ovakvim situacijama. Kada govorimo o adolescentima sa aPLA optimalni pristup uključuje i izbegavanje ili smanjenje drugih faktora rizika za trombozu, kao što su pušenje, visok krvni pritisak, upotreba oralnih kontraceptiva.

1.2.6.3 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.

Kod pacijenata uključenih u Ped-APS registar, svi sa venskom trombozom su primarno dugotrajnu antikoagulantnu, ali je samo 40% pacijenata sa arterijskom trombozom primarno antikoagulantnu sa ili bez istovremene antiagregacione terapije (75).

Uprkos dugotrajnoj antikoagulacionoj profilaksi, 19% pedijatrijskih pacijenata sa inicijalnom venskom trombozom i 21% pacijenata sa inicijalnom arterijskom trombozom razvili su rekurentne trombotske događaje, što je više u odnosu na odrasle pacijente sa APS (3–16%) (162-164). S obzirom na ovakve podatke, potrebno je razmotriti antikoagulantnu terapiju kod pacijenata sa pedijatrijskim APS.

U istraživanju kanadskih autora koja je obuhvatila pacijente pedijatrijskog uzrasta sa SEL i pozitivnim LA, nije bilo ponovljenog trombotičkog događaja kod dece na tromboprofilaksi (165).

1.2.6.4 Lečenje CAPS-a

Rizik od ponovne pojave tromboze je izuzetno visok kod pacijenata sa CAPS. Profilaksa ovog neželjenog događaja je kompleksna, i uključuje eliminaciju mogućih precipitirajućih faktora, lečenje aktuelne tromboze i supresiju citokinskih manifestacija (166).

Kombinovani režim lečenja koji je podrazumevao primenu antikoagulantne, kortikosteroidne terapije, izmenu plazme i/ili intravensku primenu visokih doza imunoglobulina je bio povezan sa najvećom stopom preživljavanja u jednoj seriji pedijatrijskih pacijenata sa CAPS (135). Rituksimab je uspešno primenjen kod 15 od 20 (75%) odraslih pacijenata sa CAPS (167). U slučaju postojanja ili razvoja i SEL, preporučuje se i primena pulsni doza glikokortikoida i ciklofosamid.

1.2.6.5 Imunosupresivna terapija

Uloga hidroksihlorokina je dokazana kod pacijenata sa cSEL (168). Prema istraživanju iz 2020. godine, hidroksihlorokin je smanjio incidencu tromboze i bio je povezan sa smanjenjem titra aPLA (169). Ne postoje čvrsti dokazi koji potvrđuju značajne korisne efekte primene hidroksihlorokina kod pedijatrijskih pacijenata, ali se, pored antiagregacionih agenasa kao primarne profilakse, preporučuje i lečenje hidroksihlorokinom kod pacijenata sa cSEL i APS (4). Bezbednost i efikasnost primene specifičnih monoklonskih antitela protiv IFN u APS još uvek nije u potpunosti dokazana. Anifrolumab, monoklonsko antitelo koje blokira receptor za IFN tip I, je u fazi ispitivanja efekata u lečenju SEL i lupus nefritisa (170).

S obzirom da je dokazana uloga aPLA posredovane aktivacije komplementa u patogenezi APS, razmatra se efikasnost inhibicije komplementa ekulizumabom, anti C5 humanizovanog monoklonskog antitela (Radna grupa za antifosfolipidni sindrom i EULAR preporuke) za odrasle pacijente sa refraktornim CAPS i mikroangiopatskim lezijama bubrega refraktornim na konvencionalni tretman (135, 171). Istraživanja koja se odnose na primenu ekulizumaba pedijatrijskoj populaciji još uvek nisu sprovedena (4).

Rituksimab, monoklonsko antitelo protiv CD20 receptora B limfocita, uzrokuje depleciju ovih ćelija koje imaju važnu ulogu u proizvodnji aPLA. Za odrasle pacijente, trenutni podaci ukazuju

da rituksimab može biti alternativna terapija u CAPS ili APS sa mikrotrombotičkim i hematološkim manifestacijama (135, 172, 173). SHARE preporuke su takođe uključivale rituksimab kao opciju lečenja CAPS kod dece i adolescenata (4).

Zanimljivo je da je endotelna proliferacija u APS povezana sa aktivacijom mTORC puta. Sirolimus, mTORC inhibitor, proučavan je kod primalaca transplantiranih bubrega sa APS i povezanom nefropatijom. Izgleda da lečenje sirolimusom sprečava vaskularne lezije pri transplantaciji bubrega (99).

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

2 CILJEVI ISTRAŽIVANJA

U predviđenoj studiji planiramo da prikazemo pregled desetogodišnjeg iskustva (od 2011. do 2020. godine) lečenja dece obolele od SEL u Institutu za majku i dete. Planirana analiza dijagnostike, primenjene terapije i ishoda će imati sledeće ciljeve:

1. Analiza dijagnostičkih kriterijuma na osnovu kojih je postavljena dijagnoza sistemskog eritemskog lupusa (SEL) i prisustva antifosfolipidnih antitela (aPLA)
2. Procena učestalosti aPLA pozitivnih i aPLA negativnih bolesnika sa SEL
3. Analiza inicijalnih laboratorijskih parametara u aPLA pozitivnoj i aPLA negativnoj grupi bolesnika sa SEL.
4. Analiza profila antifosfolipidnih antitela kod aPLA pozitivnih i aPLA negativnih bolesnika sa SEL
5. Analiza učestalosti pojave lupus nefritisa, CNS manifestacija i tromboze među grupama ispitanika
6. Procena uticaja prisustva aPLA na težinu toka bolesti na osnovu procene objektivnih skorova (SLEDAI, Damage Index).

3 MATERIJAL I METODE

3.1 DIZAJN STUDIJE

Predviđena studija je po tipu studije preseka uz retrospektivnu analizu početnih parametara bolesti (kliničkih i laboratorijskih), terapije, ishoda bolesti (lupus nefritis, zahvaćenost centralnog nervnog sistema, tromboza).

Merenja su vršena u trenutku dijagnostikovanja sistemskog lupusa eritematozusa, nakon praćenja od jedne, odnosno tri godine trajanja bolesti.

3.2 ISPITANICI

3.2.1 Mesto i period istraživanja

Studija je obuhvatila bolesnike lečene u desetogodišnjem periodu, od januara 2011. do decembra 2020. godine u Institutu za zdravstvenu zaštitu majke i deteta Srbije “Dr Vukan Čupić”, tercijarnom pedijatrijskom centru u odeljenjima kliničke imunologije, nefrologije, neurologije i pedijatrijske intenzivne nege.

3.2.2 Selekcija ispitanika

Planirana je analiza 65 bolesnika sa SEL, koji su lečeni u Institutu od 2011. do 2020. godine a čija je medicinska dokumentacija bila dostupna istraživaču. Kriterijum za uključivanje u studiju je postojanje zadovoljenih ACR kriterijuma za dijagnozu SEL. Isključujući kriterijum bio je uzrast stariji od 17 godina u vreme postavljanja dijagnoze s obzirom na nemogućnost praćenja bolesnika i nedostupnost dalje medicinske dokumentacije. Broj ispitanika je procenjen na osnovu uvida u medicinsku dokumentaciju.

3.2.3 Metodologija ispitivanja karakteristika ispitanika i ishoda

Studijom će biti obuhvaćene sledeće varijable ispitanika:

A) Demografski podaci

- Pol deteta
- Datum rođenja
- Mesto boravka (selo, grad)

B) Kliničke karakteristike bolesti

- Uzrast u vreme ispoljavanja prvih znakova bolesti
- Uzrast u vreme postavljanja dijagnoze na osnovu ACR kriterijuma

- Upotreba redovne medikamentozne terapije

- Za svakog bolesnika sa SEL biće utvrđen klinički tip bolesti (SEL bez aPLA, ili SEL udružen sa aPLA)

C) Laboratorijski parametri bolesti

- Kompletna krvna slika u vreme postavljanja dijagnoze bolesti i pri redovnim kontrolama i hospitalizacijama. Merenja su vršena u hematološkoj laboratoriji Instituta za majku i dete.

- Koagulacioni status (protrombinsko vreme, PT, parcijalno aktivirano tromboplastinsko vreme, aPTT), d dimer u vreme postavljanja dijagnoze i na kontrolnim pregledima i hospitalizacijama. Vrednosti koagulacionih parametara određivani su u laboratoriji za transfuziologiju Instituta za majku i dete. Referentne vrednosti parametara iznose: PT 70-142%, aPTT 23-35 sec, d dimer < 230 µg/ml

- Antifosfolipidna antitela (aPLA): lupus antikoagulans (LA), anti-β2-glicoprotein-I antitela (anti β2GPI) i antikardiolipinska antitela (ACLA) u vreme postavljanja dijagnoze bolesti i tokom praćenja. Vrednosti aPL merene su u Odeljenju za visokospecijalizovanu in vitro dijagnostiku alergoloških i imunoloških oboljenja Kliničkog centra Srbije.

Za detekciju LA antitela primenjivan je razblaženi Russel viper venom test (DRVVT). Vrednost ≥1,2 smatrana je pozitivnom. Antikardiolipinska i β2GPI antitela testirana su ELISA tehnikom (Euroimmun, Medizinische Labordiagnostika AG), a rezultati su dati u internacionalnim jedinicama (PLU/ml). Definisani su kao pozitivni ukoliko je aCLA (IgM/IgG) >12 PLU/ml. Vrednosti manje od 20 PLU/ml su slabo pozitivne, od 20 do 40 PLU/ml srednje pozitivna, a iznad 40 PLU/ml snažno pozitivna. B2GPI pozitivne vrednosti su bile iznad 10 U/ml

D) U okviru ishoda bolesti biće utvrđeno

- Da li je pacijent živ/umro (uzrok eventualne smrti)

- Procena aktivnosti bolesti validiranim kliničkim indeksom - SLEDAI skorom (Systemic Lupus Erythematosus Disease Activity Index), godinu dana nakon postavljanja dijagnoze

- Procena aktivnosti bolesti SLEDAI skorom i tkivnog oštećenja (Systemic Lupus International Collaborating Clinics/American College of Rheumatology-Damage Index; SLICC/ACR DI; SDI) tri godine nakon postavljanja dijagnoze

- prisustvo i vreme javljanja citopenija tokom praćenja

- prisustvo i vreme javljanja lupusnog nefritisa tokom praćenja

- prisustvo i vreme javljanja CNS manifestacija tokom praćenja

- prisustvo i vreme javljanja tromboze tokom praćenja

3.3 STATISTIČKA ANALIZA

U cilju izvođenja neophodnih statističkih testiranja, korišćen je statistički programski paket SPSS for Windows (27.0).

Na početku istraživanja sve varijable opisane su klasičnim deskriptivnim metodama statistike. Ovde posmatrane numeričke varijable opisane su klasičnim merama centralne tendencije i merama varijabiliteta: aritmetičkom sredinom, standardnom devijacijom. Prikaz dobijenih rezultata dat je tabelarno i grafički.

Za poređenje atributivnih obeležja posmatranja između analiziranih grupa ispitanika (pacijenti sa aPL i pacijenti sa kliničkim SEL) korišćen je Pearson-ov χ^2 test (tablice kontingencije) u slučaju da je posmatrana varijabla imala više od dve kategorije, dok je kod dvokategorijalnih kategorija korišćen Fisher-ov test (obzirom na ukupan broj ispitanika 40).

Kod analize vrednosti numeričkih obeležja posmatranja između posmatranih grupa ispitanika, korišćen je Mann Whitney test obzirom da je raspodele podataka bila različita od normalne kod svih numeričkih obeležja posmatranja. Normalnost raspodele podataka ispitivan je Koglomorov Smirnov-im testom.

Univarijantnom logističkom regresionom analizom određivani su prediktori razlike između posmatranih grupa ispitanika. Logističkom regresijom određivan je unakrsni odnos šansi (odds ratio= $\exp(B)$), za posmatrane faktore i njihova statistička značajnost.

Za određivanje verovatnoća pojave komplikacija tokom desetogodišnjeg perioda praćenja korišćene su modifikovane Kaplan Maier-ove krive. Long Rank testom ispitivana je razlika u verovatnoći pojavljivanja posmatranih komplikacija između grupa ispitanika pacijenti sa aPL i pacijenti sa kliničkim SEL.

Spirmanovim koeficijentom korelacije ispitivana je povezanost između vrednosti SLEDAI scora sa posmatranim antitelima.

Granična vrednost za prihvatanje hipoteze o postojanju razlike između testiranih grupa u analiziranim varijablama postavljena je na $p < 0,05$.

4 REZULTATI

Istraživanje je sprovedeno u Institutu za zdravstvenu zaštitu majke i deteta Srbije “Dr Vukan Čupić”, tercijarnom pedijatrijskom centru u Beogradu. Obuhvatilo je decu kod koje je bolest dijagnostikovana od januara 2011. do decembra 2020. godine. Lečena su u Pedijatrijskoj klinici Instituta, na odeljenjima imunologije, nefrologije, neurologije i odeljenju pedijatrijske intenzivne nege. Tok bolesti praćen je u periodu od šest meseci do deset godina.

U istraživanje su uključena deca koja su ispunjavala kriterijume (ACR iz 1997. godine i SLICC iz 2012. godine) za dijagnozu SEL. Isključujući kriterijum je uzrast stariji od 17 godina u vreme postavljanja dijagnoze s obzirom na nemogućnost daljeg praćenja bolesnika.

Inicijalno je formirana grupa od 65 bolesnika sa SEL. Međutim, kod 25 bolesnika nije meren titar aPLA, te nisu mogli biti uključeni u istraživanje. Konačna grupa ispitanika obuhvatila je 40 pacijenata sa dijagnozom SEL kod kojih je merenjem praćena vrednost aPLA. U tom okviru izdvojili smo kohortnu grupu koja je, u momentu dijagnostikovanja sistemskog eritemskog lupusa, imala permanentno prisustvo aPLA (potvrđeno ponovljenim određivanjem nakon 12 nedelja), aPLA pozitivna, ili aPLA+ grupa, i grupu dece koja su imala SEL bez aPLA, ili su ova antitela bila tranzitorno prisutna (aPLA negativna ili aPLA - grupa). Grupa aPLA pozitivnih SEL bolesnika obuhvatila je 17 dece (42,5%), a 23 dece (57,5%) je činilo aPLA negativnu grupu. Tok bolesti praćen je kroz kliničke i laboratorijske parametre.

Opšte demografske karakteristike ispitanika date su u Tabeli 11.

Tabela 11. Opšte demografske karakteristike ispitanika

Posmatrane varijable	Svi pacijenti	Pacijenti sa SEL,aPLA+	Pacijenti sa SEL, aPLA-	*p vrednost	#p vrednost	Exp B (OR) 95% CI
Pol, devojčice n (%)	31/40 (77,5%)	11/17 (64,7%)	20/23 (87%)	^a p=0,134	p=0,107	0,275 (0,057-1,321)
Uzrast, prosek (SD)	20,68 (4,51)	20,35 (3,86)	20,91 (5,01)	^b p=0,482	p=0,695	1,029 (0,892-1,186)
Mesto stanovanja, grad n (%)	30/40 (75,0%)	13/17 (76,5%)	17/23 (73,9%)	^a p=0,999	p=0,854	1,147 (0,267-4,923)
Uzrast na početku bolesti prosek (SD)	12,35 (2,48)	12,94 (1,89)	11,91 (2,80)	^b p=0,285	p=0,198	0,835 (0,634-1,099)
Uzrast u vreme postavljanja dijagnoze prosek (SD)	12,40 (2,70)	13,00 (1,90)	11,96 (3,13)	^b p=0,339	p=0,230	0,855 (0,663-1,104)
Vreme praćenja med (min-max)	68,50 (24-127)	75,41 (42-120)	66,83 (24-127)	^b p=0,300	p=0,293	0,986 (0,962-1,012)

*poređenje između grupa sa različitim kliničkom slikom; #univarijantna logistička regresija; ^aFisher-ov test; ^bMann Whitney test

Ženski pol obuhvatao je 31 (77,5%), a muški pol 9 (22,5%) pacijenata. U grupi sa aPLA, 11 pacijenata (64,7%) je ženskog pola, dok je u aPLA negativnoj grupi ženski pol činio 87% (njih 20). Srednji uzrast u vreme postavljanja dijagnoze sistemskog eritemskog lupusa u čitavoj grupi ispitanika bio je 12,4 godine (od 9,7 do 15,1). U grupi dece sa aPLA srednji uzrast u vreme dijagnostikovanja SEL bio je 13 godina (od 11,1 do 14,9), a u drugoj grupi dijagnoza lupusa

postavljena je u uzrastu od 11,96 (od 8,83 do 15,09). Srednja dužina praćenja kada je u pitanju cela grupa ispitanika iznosila je 68,5 meseci (24 do 127).

4.1 ANALIZA DIJAGNOSTIČKIH KRITERIJUMA NA OSNOVU KOJIH JE POSTAVLJENA DIJAGNOZA SISTEMSKOG ERITEMSKOG LUPUSA I PRISUSTVA ANTIFOSFOLIPIDNIH ANTITELA

Istraživanjem su bili obuhvaćeni pacijenti koji su ispunjavali ACR kriterijume za dijagnozu SEL (Tabela 5). Kod naših bolesnika česte su bile konstitucijske tegobe i mukokutane manifestacije. Febrilnost su imala 22 pacijenta (55%), umor i gubitak u telesnoj masi 30 pacijenata, što čini 75% ispitanika. Još češće su bile kožne manifestacije. Fotosenzitivnost su ispoljila 34 pacijenta (85%), a raš je imalo 35 bolesnika (87,5%). Prisustvo serozitisa uočeno je kod ukupno 14 pacijenata (35%), tri bolesnika su imala perikarditis, šest je imalo pleuritis, petoro dece je imalo peritonealni izliv. S obzirom da prisustvo neerozivnog artritisa predstavlja jedan od kriterijuma za dijagnostikovanje bolesti, pratili smo zahvaćenost lokomotornog sistema. Jedan bolesnik (2,5%) je imao artritis, artralgijske su se javile kod 21 pacijenta (52,5%), a mialgije kod 14 pacijenata, što čini 35% od naše grupe ispitanika. Zahvaćenost hematopoetskog sistema je uobičajena, i čini kriterijum za dijagnostikovanje bolesti. Trombocitopenija se javila kod 16 bolesnika (40%), leukopenija kod 14 (35%), anemija kod 19 (47,5%), a pozitivnost Coombs-ovog testa kod 31 pacijenta (77,5%). Afekcija bubrega u SEL je česta. U momentu dijagnostikovanja bolesti, u našoj grupi bolesnika, proteinurija se javila kod 12 bolesnika (30%), a prisustvo cilindara u sedimentu urina uočeno je kod 7 pacijenata (17,5%). Od neuroloških manifestacija, psihoza se ispoljila kod dvoje dece (5%), glavobolja kod istog broja pacijenata, a poremećaj koncentracije primećen je kod jednog deteta (2,5%). Svi pacijenti su imali pozitivna antinuklearna i antitela na dvolančanu DNK.

4.2 PROCENA UČESTALOSTI aPLA POZITIVNIH I aPLA NEGATIVNIH BOLESNIKA SA SEL

U našoj grupi ispitanika 17 pacijenata, 42,5% je u trenutku dijagnostikovanja bolesti imalo permanentno pozitivno bar jedno od antifosfolipidnih antitela (prisustvo antitela je potvrđeno testiranjem ponovljenim nakon 12 nedelja). Ova grupa bolesnika je činila aPLA pozitivnu kohortu bolesnika sa SEL. Kod 23 (57,5%) dece sa SEL antifosfolipidna antitela nisu bila detektovana, ili su bila tranzitorno prisutna. Oni su u istraživanju svrstani u aPLA negativnu grupu pacijenata sa SEL.

4.3 ANALIZA INICIJALNIH LABORATORIJSKIH PARAMETARA

Sistemska eritemski lupus je neretko povezan sa poremećajem koagulacionog statusa bolesnika. Usled prisustva LA, može se detektovati produženo parcijalno aktivirano tromboplastinsko vreme (aPTT). Razvoj vaskulitisa dovodi do pojave povišenih vrednosti d dimera. Naši podaci, prikazani u tabeli 12, ne pokazuju statistički značajnu razliku između grupa

ispitanika u vezi sa ispitivanim parametrima (PT, aPTT, d dimer). Međutim, u grupi dece sa aPLA veći je procenat onih kod kojih je uočena produžena vrednost aPTT (35,3%, u odnosu na 21,7%, na početku, 23,5% prema 17% nakon godinu dana, 23,5 prema 8,5% nakon tri godine). Takođe, vrednost d dimera je sve vreme veća u aPLA pozitivnoj grupi (Tabela 12).

Tabela 12. Prikaz koagulacionih parametara i d dimera ispitanika

Vreme merenja	Posmatrane varijable	Svi pacijenti	aPLA +	aPLA -	*p vrednost	#p vrednost	Exp B (OR) 95% CI
Na početku bolesti	PT prosek (SD)	88,6 (20,24)	93,06 (25,91)	85,63 (15,39)	^b p=0,135	p=0,289	0,981 (0,946-1,017)
	PT, snižen n (%)	8/40 (20,0%)	4/17 (23,5%)	4/23 (17,4%)	^a p=0,702	p=0,632	0,684 (0,144-3,240)
	aPTT prosek (SD)	43,53 (46,96)	53,11 (67,34)	36,45 (22,11)	^b p=0,892	p=0,328	0,991 (0,973-1,009)
	aPTT, snižen/povišen n (%)	5/11/40 (12,5%/27,5%)	1/6/17 (5,9%, 35,3%)	4/5/23 (17,4%/21,7%)	^a p=0,428	p=0,579	0,817 (0,401-1,667)
	D dimer prosek (SD)	2504,5 (3504,16)	3168,24 (4089,59)	2013,91 (3002, 02)	^b p=0,498	p=0,313	1,00 (1,00-1,00)
	D dimer, povišen n (%)	31/40 (77,5%)	14/17 (82,3%)	18/23 (78,3%)	^a p=0,248	p=0,893	1,052 (0,498-2,223)
Posle godinu dana	PT prosek (SD)	95,28 (14,31)	96,43 (14,72)	94,43 (14,72)	^c p=0,667	p=0,659	0,990 (0,947-1,035)
	PT, snižen n (%)	1/40 (2,5%)	0/17 (0%)	1/23 (4,3%)	^a p=0,999	p=0,999	1,0 (1,0-1,0)
	aPTT prosek (SD)	27,26 (7,02)	28,12 (9,75)	26,62 (4,15)	^b p=0,766	p=0,512	0,969 (0,881-1,065)
	aPTT, snižen/povišen n (%)	7/1/40 (17,5%/2,5%)	4/1/17 (23,5%/5,9%)	3/0/23 (13,0%/0%)	^d p=0,318	p=0,163	0,356 (0,083-1,519)
	D dimer prosek (SD)	591,97 (696,57)	432,88 (599,72)	709,56 (751,36)	^b p=0,066	p=0,231	1,001 (1,000-1,002)
	D dimer, snižen/povišen n (%)	1/18/40 (2,5%/45%)	0/5/17 (0%/29,4%)	1/13/23 (4,3%/56,6%)	^d p=0,124	p=0,068	1,878 (0,955-3,696)
Posle tri godine	PT prosek (SD)	97,68 (11,06)	97,55 (13,33)	97,77 (9,36)	^b p=0,622	p=0,950	1,002 (0,946-1,061)
	PT normaan, n (%)	40 (100%)	17 (100%)	23 (100%)	/	/	/
	aPTT prosek (SD)	28,36 (8,56)	28,43 (12,22)	28,30 (4,61)	^b p=0,147	p=0,963	0,998 (0,927-1,075)
	aPTT snižen/povišen, n (%)	2/6/40 (5%/15%)	1/4/17 (5,9%/23,5%)	1/2/23 (4,3%/8,7%)	^d p=0,405	p=0,193	0,551 (0,225-1,351)
	D dimer prosek (SD)	645,42 (208,77)	897,88 (728,68)	458,83 (575,50)	^b p=0,594	p=0,289	1,000 (0,999-1,000)
	D dimer, povišen n (%)	14/40 (35,0%)	5/17 (29,4%)	9/23 (39,1%)	^a p=0,739	p=0,525	1,242 (0,636-2,425)

*poređenje između grupa sa različitim kliničkom slikom; #univarijantna logistička regresija; ^aFisher-ov test; ^bMann Whitney test; ^ct-test; ^dχ² test

4.4 ANALIZA PROFILA ANTIFOSFOLIPIDNIH ANTITELA KOD aPLA POZITIVNIH I aPLA NEGATIVNIH BOLESNIKA SA SEL

Sedamnaest pacijenata, 42,5%, imalo je permanentno prisustvo bar jednog od aPLA, i oni su svrstani u aPLA pozitivnu grupu. U aPLA negativnoj grupi antifosfolipidna antitela nisu detektovana, ili je njihovo prisustvo bilo tranzitorno. Učestalost pojave svakog od aPLA, kao i njihove srednje vrednosti date su u tabelama i na grafikonima.

4.4.1 Učestalost aPLA

Kao što se u priloženim grafikonima može videti, u momentu dijagnostikovanja sistemskog lupusa 56,3% dece u aPLA pozitivnoj grupi i 28,6% u aPLA negativnoj grupi imalo je LA, nakon godinu dana 47,1% prema 33,3%, a nakon tri godine, u aPLA pozitivnoj grupi LA je bio prisutan kod 58,8%, a u aPLA negativnoj grupi kod 23,8% (Tabela 13, Grafikon 1)

Praćenjem učestalosti pojave aCLA, utvrđeno je da su, u aPLA pozitivnoj grupi, u IgM klasi bila zastupljena, na početku kod 68,8%, nakon godinu dana kod 49,45%, a nakon tri godine kod 60% bolesnika, a u aPLA negativnoj grupi, na početku kod 4,5%, nakon godinu dana kod 5,6%, a nakon tri godine nisu detektovana kod bolesnika u ovoj grupi. Kada govorimo o IgG klasi ovih antitela, u aPLA pozitivnoj grupi dece, na početku bolesti bila su prisutna kod 56,3%, nakon godinu dana kod 53,3%, a nakon tri godine kod 60% bolesnika, a u aPLA negativnoj grupi 4,5%, 11,1% i 7,7% u momentu dijagnostikovanja, nakon godinu dana, i nakon tri godine praćenja (Tabela 13, Grafikon 2, Grafikon 3).

U grupi dece sa aPLA IgM izotip anti β 2GPI je bio prisutan kod 46,7% na početku bolesti, 46,2% nakon godinu dana, a 30% nakon tri godine. U aPLA negativnoj grupi ova antitela su detektovana kod 15% na početku, 6,7% nakon godinu dana i 23,1% nakon tri godine (Tabela 14, Grafikon 4). IgG klasa ovog antitela je u grupi sa aPLA, na početku i nakon tri godine praćenja uočena kod 20%, a u aPLA negativnoj grupi u momentu dijagnostikovanja ni jedno dete nije imalo ovo antitelo, nakon godinu dana kod 20%, a nakon tri godine bilo je registrovano kod 7,7% ispitanika (Grafikon 5).

Kada govorimo o LA, iz ovih podataka vidi se da ne postoji statistički značajna razlika, između grupa ispitanika, u broju pacijenata kod kojih je ovo antitelo detektovano, sve do treće godine praćenja, kada značajno veći broj dece u aPLA pozitivnoj grupi ima ova antitela, za razliku od antikardiolipinskih antitela kod kojih uočavamo statistički značajnu razliku i što se tiče broja pacijenata, ali i vrednosti antitela i u IgM, i u IgG klasi, skoro sve vreme praćenja (Tabela 13, Grafikon2, Grafikon3). Takođe, uočava se značajan pad vrednosti antikardiolipinskih antitela tokom praćenja. Praćenjem anti β 2GPI antitela, uočava se statistički značajna razlika između grupa bolesnika u broju pacijenata i vrednosti antitela u IgM klasi u trenutku postavljanja dijagnoze SEL, i nakon godinu dana, ali se ova statistička značajnost gubi nakon tri godine praćenja. Nije bilo statistički značajne razlike među grupama ispitanika kada govorimo o IgG klasi anti β 2GPI antitela ni u jednom momentu praćenja.

Tabela 13. Učestalost i srednje vrednosti antitela LA i aCLA tokom praćenja

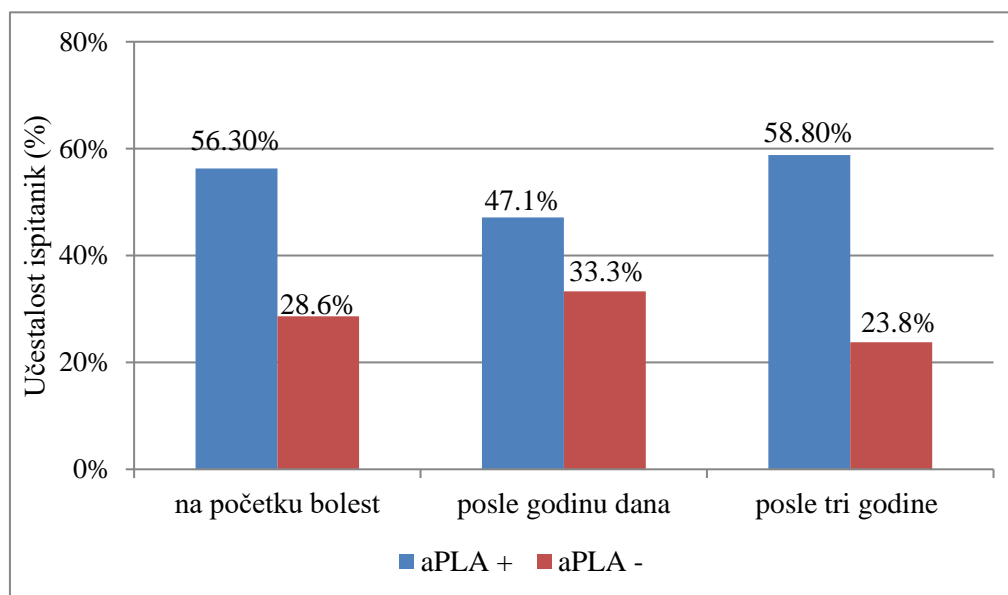
Vreme merenja	Posmatrane varijable	Svi pacijenti	Pacijenti aPLA+	Pacijenti aPLA-	*p vrednost	#p vrednost	Exp B (OR) 95% CI
Na početku bolesti	LA prosek (SD)	1,307 (0,958)	1,276 (1,340)	1,329 (0,578)	^c p=0,459	p=0,866	1,061 (0,531-2,122)
	LA, povišen n (%)	15/37 (40,5%)	9/16 (56,3%)	6/21 (28,6%)	^a p=0,107	p=0,094	0,558 (0,281-1,105)
	ACLA IgM prosek (SD)	13,45 (20,59)	24,94 (28,14)	5,09 (2,74)	^c p=0,000**	p=0,004**	0,740 (0,602-0,910)
	ACLA IgM povišenn (%)	12/38 (31,6%)	11/16 (68,8%)	1/22 (4,5%)	^a p=0,000**	p=0,001**	0,147 (0,047-0,457)
	ACLA IgG prosek (SD)	14,48 (20,02)	25,15 (27,72)	6,72 (2,70)	^c p=0,000**	p=0,010**	0,710 (0,546-0,922)
	ACLA IgG, povišen n (%)	10/38 (26,3%)	9/16 (56,3%)	1/22 (4,5%)	^a p=0,001**	p=0,004**	0,192 (0,063-0,589)
Posle godinu dana	LA prosek (SD)	1,308 (0,513)	1,416 (0,558)	1,221 (0,468)	^c p=0,596	p=0,248	0,462 (0,124-1,715)
	LA, povišen n (%)	15/38 (39,5%)	8/17 (47,1%)	7/21 (33,3%)	^a p=0,509	p=0,391	0,750 (0,389-1,448)
	ACLA IgM prosek (SD)	14,74 (34,32)	25,81 (49,45)	5,52 (2,24)	^c p=0,001**	p=0,014**	0,720 (0,554-0,935)
	ACLA IgM povišen n (%)	10/33 (30,3%)	9/15 (60,0%)	1/18 (5,6%)	^a p=0,001**	p=0,005**	0,198 (0,064-0,615)
	ACLA IgG prosek (SD)	9,25 (5,78)	11,40 (7,50)	7,46 (3,02)	^c p=0,361	p=0,066	0,872 (0,754-1,009)
	ACLA IgG, povišen n (%)	10/33 (30,3%)	8/15 (53,3%)	2/18 (11,1%)	^a p=0,020**	p=0,015**	0,331 (0,135-0,808)
Posle tri godine	LA prosek (SD)	1,349 (0,629)	1,516 (0,679)	1,214 (0,566)	^c p=0,138	p=0,153	0,440 (0,143-1,358)
	LA, povišen n (%)	15/38 (39,5%)	10/17 (58,8%)	5/21 (23,8%)	^a p=0,046**	p=0,033**	0,468 (0,233-0,939)
	ACLA IgM prosek (SD)	10,24 (10,27)	14,41 (12,69)	5,42 (1,62)	^c p=0,011**	p=0,029**	0,774 (0,615-0,974)
	ACLA IgM povišen n (%)	9/28 (32,1%)	9/15 (60,0%)	0/13 (0%)	^d p=0,001**	p=0,999	0,000 (0,000-0,000)
	ACLA IgG prosek (SD)	9,97 (7,19)	12,69 (8,39)	6,84 (3,79)	^c p=0,098	p=0,045**	0,865 (0,751-0,997)
	ACLA IgG, povišen n (%)	10/28 (12,5%)	9/15(60,0%)	1/13 (7,7%)	^a p=0,006**	p=0,013**	0,236 (0,075-0,739)

*poređenje između grupa sa različitim kliničkom slikom; #univarijantna logistička regresija; ^aFisher-ov test; ^cMann Whitney test; **statistički značajna razlika

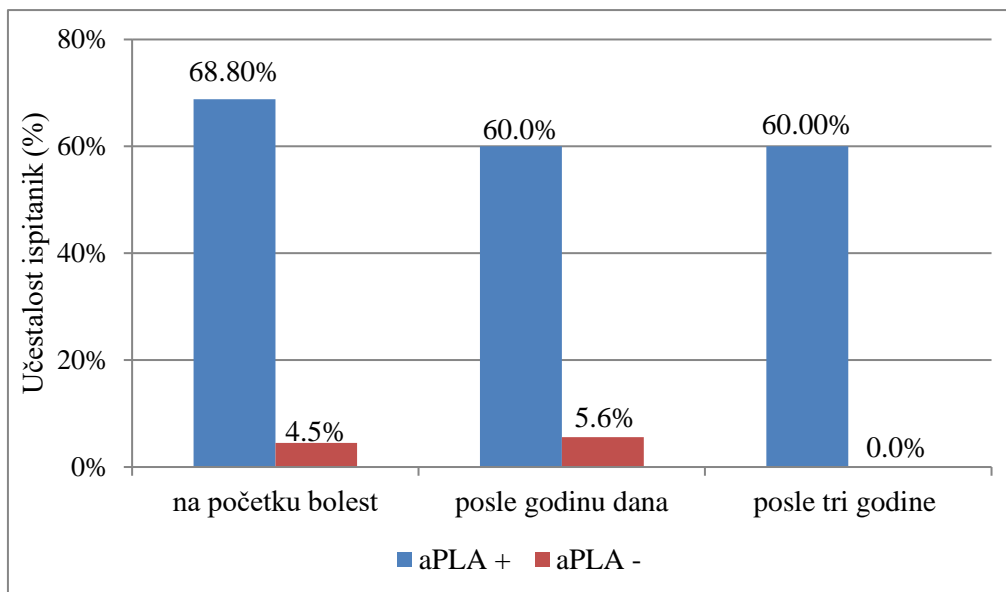
Tabela 14. Učestalost i srednje vrednosti antitela β2GPI tokom praćenja

Vreme merenja	Posmatrane varijable	Svi pacijenti	Pacijenti aPLA +	Pacijenti aPLA -	*p vrednost	#p vrednost	Exp B (OR) 95% CI
Na početku bolesti	β2 GPI IgM prosek (SD)	12,37 (10,05)	17,67 (11,45)	8,58 (6,98)	^c p=0,008**	p=0,016**	0,897 (0,821-0,980)
	β2 GPI IgM povišen n (%)	10/35 (28,6%)	7/15 (46,7%)	3/20 (15,0%)	^a p=0,062	p=0,049**	0,449 (0,203-0,996)
	β2 GPI IgG prosek (SD)	8,85 (6,12)	10,77 (7,70)	7,41 (4,26)	^c p=0,350	p=0,117	0,908 (0,806-1,024)
	β2 GPI IgG, povišen n (%)	3/35 (8,6%)	3/15 (20,0%)	0/20 (0%)	^a p=0,070	p=0,999	0,000 (0,000-0,000)
Posle godinu dana	β2 GPI IgM prosek (SD)	17,53 (36,29)	31,00 (51,92)	6,59 (4,14)	^c p=0,002**	p=0,020**	0,803 (0,668-0,966)
	β2 GPI IgM povišen n (%)	7/28 (25,0%)	6/13 (46,2%)	1/15 (6,7%)	^a p=0,029**	p=0,034**	0,289 (0,091-0,913)
	β2 GPI IgG prosek (SD)	10,61 (7,36)	11,24 (7,76)	9,83 (7,05)	^c p=0,510	p=0,604	1,028 (0,926-1,141)
	β2 GPI IgG, povišen n (%)	4/28 (14,3%)	1/13 (7,7%)	3/15 (20,0%)	^a p=0,600	p=0,370	1,732 (0,522-5,752)
Posle tri godine	β2 GPI IgM prosek (SD)	10,48 (7,01)	12,62 (7,45)	9,05 (6,56)	^c p=0,149	p=0,216	0,926 (0,820-1,046)
	β2 GPI IgM povišen n (%)	6/23 (26,1%)	3/10 (30,0%)	3/13 (23,1%)	^d p=0,999	p=0,708	0,837 (0,329-2,130)
	β2 GPI IgG prosek (SD)	8,74 (7,53)	10,73 (9,14)	7,21 (5,96)	^c p=0,193	p=0,273	0,935 (0,830-1,054)
	β2 GPI IgG, povišen n (%)	3/23 (13,0%)	2/10 (20,0%)	1/13 (7,7%)	^a p=0,560	p=0,401	0,577 (0,160-2,078)

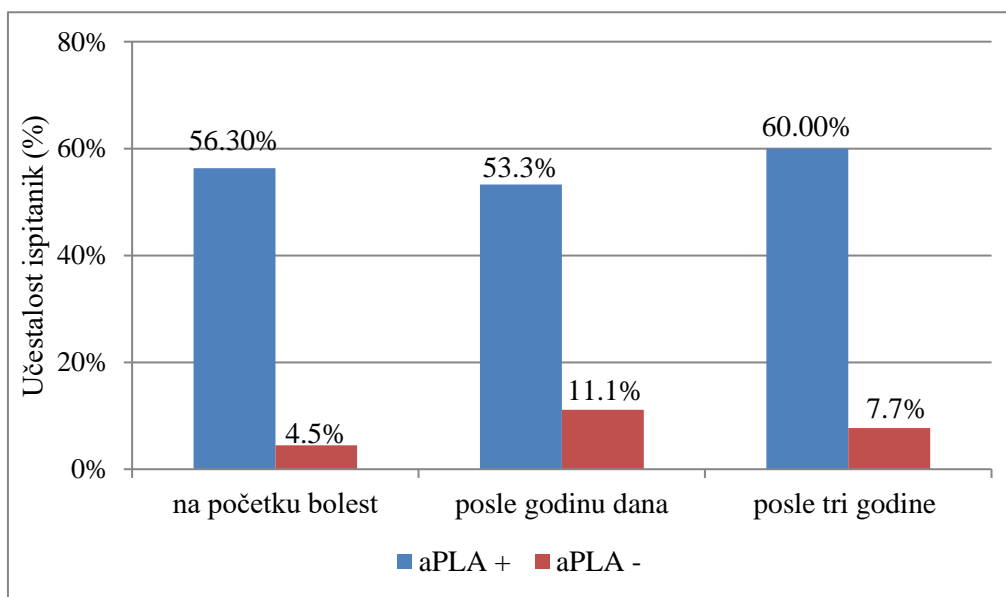
*poređenje između grupa sa različitim kliničkom slikom; #univarijantna logistička regresija; ^aFisher-ov test; ^cMann Whitney test; **statistički značajna razlika



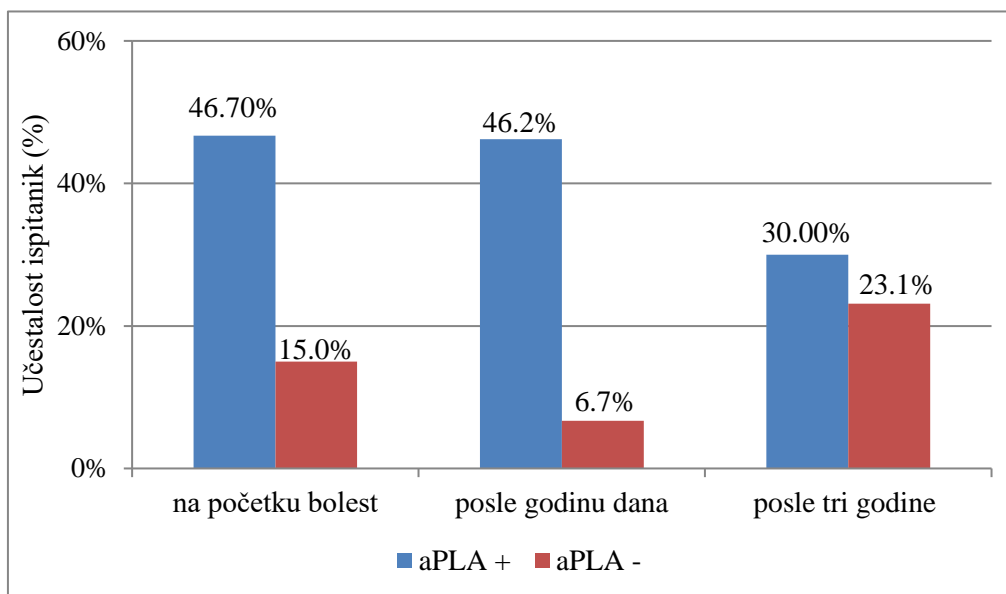
Grafikon 1. Učestalost pojave LA tokom praćenja



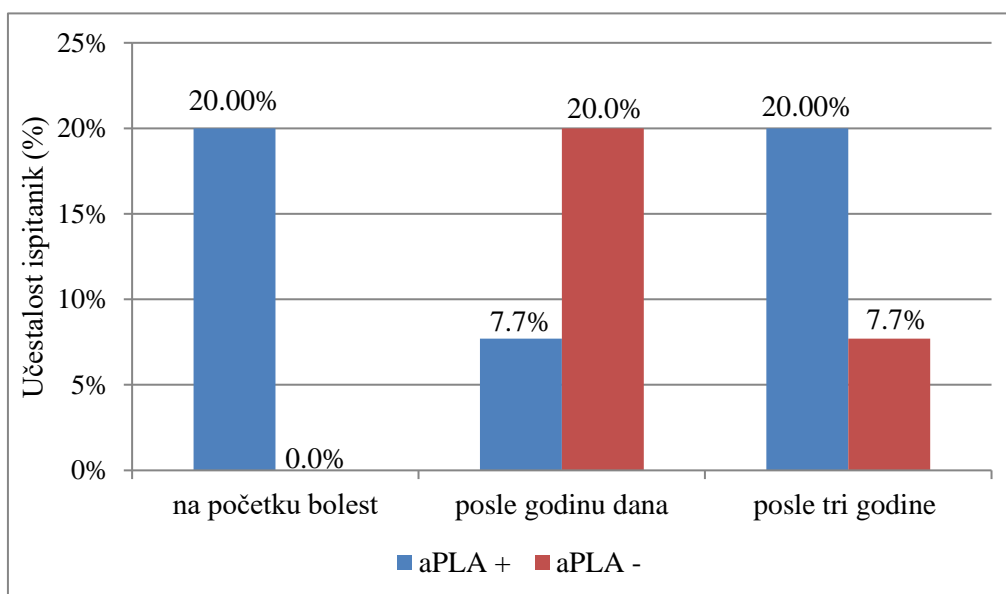
Grafikon 2. Učestalost pojave IgM izotipa aCLA tokom praćenja



Grafikon 3. Učestalost pojave IgG izotipa aCLA tokom praćenja



Grafikon 4. Učestalost pojave IgM izotipa anti β 2GPI antitela tokom praćenja



Grafikon 5. Učestalost pojave IgG izotipa anti β 2GPI antitela tokom praćenja

4.4.2 Jednostruka i višestruka pozitivnost aPLA

Ispitali smo broj pacijenata sa jednostrukom ili višestrukom pozitivnošću antitela (Tabela 15).

U momentu dijagnostikovanja jedno od aPLA imalo je ukupno 13 pacijenata, a najzastupljeniji je LA (6/13, 46,15%). Dva antitela registrovana su kod 11 pacijenata, najčešća je bila udruženost β 2GPI IgM sa aCLA IgM klasom (4/11, tj. 36,36%), veći broj pacijenata je registrovan u aPLA pozitivnoj grupi. Sva tri antitela imala su dva pacijenta, u aPLA pozitivnoj grupi. Kod prvog je LA bio udružen sa β 2GPI(IgM, IgG) i IgG klasom ACLA, drugog sa pozitivnim IgG β 2GPI i ACLA (IgM, IgG).

Nakon godinu dana od postavljene dijagnoze, među pojedinačnim povišenim vrednostima antifosfolipidnih antitela (13), LA je takođe bio najzastupljeniji (7/13, tj. 53,85%), u većem broju prisutan u aPLA negativnoj grupi. Povišene vrednosti dva antifosfolipidna antitela registrovane su kod 7 pacijenata. Svi pacijenti su bili u aPLA pozitivnoj grupi, kod pet pacijenata je LA bio udružen sa aCLA (sa pojedinačnom klasom IgM (2), obe klase (2), odnosno IgG (1)). Kod dva pacijenta je registrovana udruženost povišenih IgM antitela β 2GPI sa IgM aCLA. Sva tri antifosfolipidna antitela registrovana su kod tri pacijenta, dva u aPLA pozitivnoj grupi i jedan u aPLA negativnoj; registrovana je udruženost LA sa IgM klasom β 2GPI i IgM aCLA (kod jednog pacijenta), odnosno IgG aCLA (imao je jedan bolesnik) i LA sa IgG klasom β 2GPI i IgM, IgG klasama aCLA (takođe kod jednog bolesnika).

U trećoj godini praćenja, kod 10 pacijenata je registrovano postojanje po jednog od antifosfolipidnih antitela. Kao i u prethodna dva merenja, LA bio najzastupljeniji (7/10, tj. 70%). Šest pacijenata imalo je po dva antitela, svi u grupi sa aPLA. Najzastupljenije bilo je LA, sa povišenim vrednostima IgM i IgG ACLA (tri pacijenta, tj 50%).Sva tri antitela imala su četiri pacijenta, tri u aPLA pozitivnoj grupi i jedan u aPLA negativnoj grupi.

Tabela 15. Antitela među grupama, jednostruka i višestruka pozitivnost

Broj pacijenata sa antifosfolipidnim antitelima* * LA, β 2GPI (IgM,IgG), ACLA (IgM,IgG)	Grupe pacijenata	Početak bolesti	Prva godina	Treća godina
Jedno antitelo	aPLA +	4	5	4
	aPLA -	9	8	6
Dva antitela	aPLA+	10	7	6
	aPLA -	1	0	0
Tri antitela	aPLA+	2	2	3
	aPLA -	0	1	1
Ukupno antitela	obe grupe	26	23	20

4.4.3 Kliničke karakteristike pacijenata i aPLA

4.4.3.1 Najčešće kliničke manifestacije

U Tabeli 16 prikazali smo kliničke karakteristike naših pacijenata. Slično kao i u literaturi, i naši podaci pokazuju visoku učestalost pojave konstitucijskih tegoba. U aPLA negativnoj grupi umor se javio kod 60,9%, gubitak telesne mase kod 65,2% a u aPLA pozitivnoj grupi umor prijavljuje čak 94,1% ispitanika, a gubitak telesne mase 88,2%. Česte su bile i kožne promene. U aPLA negativnoj grupi raš na koži javio se kod 87%, a fotosenzitivnost kod čak 91,2% bolesnika, a u aPLA pozitivnoj grupi raš je imalo 88,2%, a fotosenzitivnost 76,5% dece. Često opisuje se Raynaudov fenomen. Kod dece sa aPLA skoro kod trećine ispitanika, 29,4%, a u grupi bez aPLA Raynaudov fenomen imalo je 17,4% bolesnika. Livedo reticularis je imalo 17,4% u grupi sa aPLA i 13% u grupi bez ovih antitela. Febrilnost se javlja kod više od polovine bolesnika, u grupi sa aPLA kod 58,8%, i kod 52,2% u kohorti bez antifosfolipidnih antitela. U grupi sa aPLA značajno češća je bila pojava artralgijska na početku bolesti, i javila se kod 70,6% (u odnosu na 39,1% u aPLA negativnoj grupi, p 0,049). Zapravo, statistički značajna razlika između grupa, kada govorimo o kliničkim manifestacijama bolesti u vreme postavljanja dijagnoze, uočava se samo kada su u pitanju ispoljavanje umora (p 0,026) i artralgijska (p 0,049). Nakon godinu dana praćenja statistički značajna razlika postoji kada govorimo o kožnim manifestacijama (pojava raša) i zahvaćenosti seroza, ali se gubi u daljem praćenju, i nakon tri godine se ne uočava (Tabela 17).

4.4.3.2 Povezanost IgG ACLA i anti β 2GPI antitela sa ispoljavanjem kliničkih manifestacija

S obzirom na dosadašnje podatke u literaturi, prema kojima je ispoljavanje pojedinih kliničkih manifestacija, kao što su febrilnost, umor, kožne promene i artralgijska, u vezi sa prisustvom IgG klase aCLA i anti β 2GPI antitela, sprovedi smo ispitivanje u našoj grupi bolesnika. Nije dokazana statistički značajna povezanost prisustva ovih antitela i pojave ovih kliničkih manifestacija (Tabela 18a i 18b)

Tabela 16. Kliničke manifestacije ispitanika

Klinička karakteristika	Odsutvo/prirustvo kliničke karakteristike	Pacijenti sa SEL, aPLA - N (%)	Pacijenti sa SEL, aPLA+ N (%)	p-vrednost
Povišena telesna temperatura	NE	11 (47,8%)	7 (41,2%)	0,676 ^a
	DA	12 (52,2%)	10 (58,8%)	
Umor	NE	9 (39,1%)	1 (5,9%)	0,026 ^b
	DA	14 (60,9%)	16 (94,1%)	
Gubitak telesne mase	NE	8 (34,8%)	2 (11,8%)	0,145 ^b
	DA	15 (65,2%)	15 (88,2%)	
Limfadenopatija	NE	21 (91,3%)	13 (76,5%)	0,373 ^b
	DA	2 (8,7%)	4 (23,5%)	
Prisustvo raša na koži	NE	3 (13,0%)	2 (11,8%)	1,000 ^b
	DA	20 (87,0%)	15 (88,2%)	
Diskoidni lupus	NE	23 (100,0%)	17 (100,0%)	-
Fotosenzitivnost	NE	2 (8,7%)	4 (23,5%)	0,373 ^b
	DA	21 (91,3%)	13 (76,5%)	
Alopecija	NE	23 (100,0%)	17 (100,0%)	-
Sicca sy.	NE	22 (95,7%)	16 (94,1%)	1,000 ^b
	DA	1 (4,3%)	1 (5,9%)	
Ulceracije	NE	23 (100,0%)	17 (100,0%)	-
Raynaud fenomen	NE	19 (82,6%)	12 (70,6%)	0,456 ^b
	DA	4 (17,4%)	5 (29,4%)	
Livedo reticularis	NE	20 (87,0%)	14 (82,4%)	1,000 ^b
	DA	3 (13,0%)	3 (17,6%)	
Artralgije	NE	14 (60,9%)	5 (29,4%)	0,049 ^a
	DA	9 (39,1%)	12 (70,6%)	
Artritis	NE	22 (95,7%)	17 (100,0%)	1,000 ^b
	DA	1 (4,3%)	0 (0,0%)	
Mialgije	NE	16 (69,6%)	10 (58,8%)	0,481 ^a
	DA	7 (30,4%)	7 (41,2%)	
Miozitis	NE	23 (100,0%)	17 (100,0%)	-
Perikarditis	NE	22 (95,7%)	15 (88,2%)	0,565 ^b
	DA	1 (4,3%)	2 (11,8%)	
Serozitis	NE	20 (87,0%)	15 (88,2%)	1,000 ^b
	DA	3 (13,0%)	2 (11,8%)	
Pleuritis	NE	19 (82,6%)	15 (88,2%)	1,000 ^b
	DA	4 (17,4%)	2 (11,8%)	
Pneumonitis	NE	22 (95,7%)	17 (100,0%)	1,000 ^b
	DA	1 (4,3%)	0 (0,0%)	
Proteinurija	NE	15 (65,2%)	13 (76,5%)	0,443 ^a
	DA	8 (34,8%)	4 (23,5%)	
Prisustvo cilindara u sedimentu urina	NE	19 (82,6%)	14 (82,4%)	1,000 ^b
	DA	4 (17,4%)	3 (17,6%)	
TIA	NE	23 (100,0%)	17 (100,0%)	-
CVI	NE	23 (100,0%)	17 (100,0%)	-
Poremećaji kranijalnih nerava	NE	23 (100,0%)	17 (100,0%)	-
Pseudotumor cerebri	NE	23 (100,0%)	17 (100,0%)	-
Glavobolja	NE	22 (95,7%)	16 (94,1%)	1,000 ^b
	DA	1 (4,3%)	1 (5,9%)	
Poremećaj koncentracije	NE	23 (100,0%)	16 (94,1%)	0,425 ^b
	DA	0 (0,0%)	1 (5,9%)	
Psihoza	NE	21 (91,3%)	17 (100,0%)	0,499 ^b
	DA	2 (8,7%)	0 (0,0%)	
Depresija	NE	23 (100,0%)	17 (100,0%)	-
Encefalopatija	NE	23 (100,0%)	17 (100,0%)	-

^a Hi-kvadrat test ; ^b Fisher-ov test tačne verovatnoće

Tabela 17. Praćenje kliničkih manifestacija ispitanika

Vreme praćenja	Klinička karakteristika	Odsutvo/prirustvo kliničke karakteristike	Pacijenti sa SEL, aPLA - N (%)	Pacijenti sa SEL, aPLA + N (%)	p-vrednost
Na početku bolesti	Umor	NE	9 (39,1%)	1 (5,9%)	0,026^a
		DA	14 (60,9%)	16 (94,1%)	
	Prisustvo raša na koži lica	NE	3 (13,0%)	2 (11,8%)	1,000 ^a
		DA	20 (87,0%)	15 (88,2%)	
	Artralgije	NE	14 (60,9%)	5 (29,4%)	0,049^b
		DA	9 (39,1%)	12 (70,6%)	
Serozitis ¹	NE	17 (73,9%)	4 (23,5%)	0,999 ^a	
	DA	6 (26,1%)	13 (76,5)		
Nakon prve godine	Umor	NE	21 (91,3%)	14 (82,4%)	0,634 ^a
		DA	2 (8,7%)	3 (17,6%)	
	Prisustvo raša na koži lica	NE	7 (30,4%)	11 (64,7%)	0,033^a
		DA	16 (69,6%)	6 (35,3%)	
	Artralgije	NE	15 (65,2%)	7 (41,2%)	0,200 ^a
		DA	8 (34,8%)	10 (58,8%)	
Serozitis ¹	NE	22 (95,6%)	12 (70,6%)	0,040^a	
	DA	1 (4,4%)	5 (29,4%)		
Nakon treće godine	Umor	NE	19 (82,6%)	15 (88,2%)	0,999 ^a
		DA	4 (17,4%)	2 (11,8%)	
	Prisustvo raša na koži lica	NE	8 (34,8%)	11 (64,7%)	0,109 ^a
		DA	15 (65,2%)	6 (35,3%)	
	Artralgije	NE	13 (56,5%)	7 (41,2%)	0,523 ^a
		DA	10 (43,5%)	10 (58,8%)	
Serozitis ¹	NE	18 (78,3%)	15 (88,2%)	0,677 ^a	
	DA	5 (21,7%)	2 (11,8%)		

1-perikarditis, pleuritis, peritonitis; a-Fisherov test, b-Hi-kvadrat test

Tabela 18a. Povezanost pojedinih kliničkih manifestacija i ACLA IgG

Posmatrane varijable		Vrednosti ACLA IgG prosek (SD)	^a p vrednost	Povišene vrednosti ACLA IgG n (%)	^b p vrednost
Umor	Ne	11,80 (14,09)	p=0,503	3/9 (33,3%)	p=0,999
	Da	15,44 (21,89)		7/24 (29,2%)	
Raynaud	Ne	12,82 (13,16)	p=0,820	9/27 (33,3%)	p=0,640
	Da	20,69 (36,67)		1/6 (16,7%)	
Livedo	Ne	12,01 (12,47)	p=0,800	8/28 (28,6%)	p=0,627
	Da	27,63 (41,89)		2/5 (40,0%)	
Artralgije	Ne	9,66 (10,68)	p=0,119	2/16 (12,5%)	p=0,057
	Da	18,82 (25,23)		8/17 (47,1%)	
Povišena telesna temperatura	Ne	9,92 (12,58)	p=0,033*	3/14 (21,4%)	p=0,455
	Da	18,17 (24,14)		7/19 (36,8%)	

Tabela 18b. Povezanost pojedinih kliničkih manifestacija i anti β 2GPI antitela

Posmatrane varijable		Vrednosti β 22 GPI IgG prosek (SD)	^a p vrednost	Povišene vrednosti β 2 GPI IgG n (%)	^b p vrednost
Umor	Ne	6,68 (3,85)	p=0,483	0/10 (0%)	p=0,542
	Da	9,71 (6,68)		3/25 (12,0%)	
Raynaud	Ne	8,27 (5,72)	p=0,334	2/29 (6,9%)	p=0,442
	Da	11,65 (7,73)		1/6 (16,7%)	
Livedo	Ne	8,61 (6,03)	p=0,664	3/30 (10,0%)	p=0,999
	Da	10,24 (7,16)		0/5 (0%)	
Artralgije	Ne	7,25 (4,07)	p=0,367	0/16 (0%)	p=0,234
	Da	10,19 (7,26)		3/19 (15,8%)	
Povišena telesna temperatura	Ne	7,89 (6,05)	p=0,283	1/15 (6,7%)	p=0,999
	Da	9,56 (6,22)		2/20 (10,0%)	

4.4.4 Antifosfolipidna antitela i promene u krvnoj slici

Poznato je da su i SEL i prisustvo aPLA povezani sa određenim uticajem na elemente u krvnoj slici. Statistički podaci u vezi sa trombocitima i crvenom krvnom lozom dobijeni u našoj grupi bolesnika prikazani su u Tabeli 19. Suprotno od očekivanog, na početku, u momentu dijagnostikovanja SEL, veći procenat bolesnika sa trombocitopenijom bio je u aPLA negativnoj grupi, 47,8% prema 29,4% u aPLA pozitivnoj grupi. Takođe, veći procenat bolesnika u aPLA negativnoj grupi imao je anemiju, 69,6% (16/23), dok je u aPLA pozitivnoj grupi bilo 52,9% (9/17 bolesnika). Ipak, pozitivan Coombs-ov test je češći kod aPLA pozitivnih bolesnika. Na početku praćenja 88,2% dece u aPLA pozitivnoj grupi imalo je pozitivan Coombs, njih 15 od 17, a u aPLA negativnoj grupi 69,6% (16/23). Nakon godinu dana uočava se statistički značajno češće pozitivan Coombs-ov test u aPLA pozitivnoj grupi, 64,7% , a u aPLA negativnoj grupi 30,4% (p=0,033). Iako se ova statistička značajnost gubi u daljem praćenju, brojke pokazuju i dalje viši procenat Coombs pozitivnih bolesnika u aPLA pozitivnoj grupi (41,2%, naspram 17,4% u grupi klasični SEL).

Leukopenija je očekivana kod sistemske autoimunske bolesti kakva je sistemski lupus eritematosus. Podaci u našem istraživanju pokazuju da se češće javljala kod pacijenata u aPLA negativnoj grupi, ali nije bilo statistički značajne razlike među grupama bolesnika kada govorimo o sniženom broju leukocita (Tabela 20).

Tabela 19. Pojava trombocitopenije i hemolizne anemije

Vreme merenja	Posmatrane varijable	Svi pacijenti	Pacijenti sa aPL	Pacijenti sa kliničkim SEL	*p vrednost	#p vrednost	Exp B (OR) 95% CI
Na početku bolesti	Trombociti prosek (SD)	196,31 (106,99)	211,83 (92,76)	184,84 (117,09)	^b p=0,438	p=0,427	0,998 (0,992-1,004)
	Trombociti, snižen n (%)	16/40 (40,0%)	5/17 (29,4%)	11/23 (47,8%)	^a p=0,332	p=0,244	2,200 (0,584-8,283)
	Eritrociti prosek (SD)	4,10 (0,63)	4,25 (0,69)	3,98 (0,57)	^b p=0,190	p=0,190	0,493 (0,163-1,435)
	Eritrociti, snižen n (%)	19/40 (47,5%)	7/17 (41,2%)	12/23 (52,2%)	^a p=0,538	p=0,492	1,558 (0,439-5,526)
	Hemoglobin prosek (SD)	110,63 (16,68)	112,15 (17,14)	109,50 (16,62)	^b p=0,626	p=0,617	0,990 (0,953-1,029)
	Hemoglobin, snižen n (%)	25/40 (62,5%)	9/17 (52,9%)	16/23 (69,6%)	^a p=0,336	p=0,286	2,032 (0,552-7,472)
	Combos-ov test, pozitivan n (%)	31/40 (77,5%)	15/17 (88,2%)	16/23 (69,6%)	^a p=0,256	p=0,176	0,305 (0,054-1,706)
Posle godinu dana	Trombociti prosek (SD)	237,74 (91,48)	249,31 (94,64)	229,19 (90,23)	^b p=0,499	p=0,489	0,997 (0,990-1,005)
	Trombociti, snižen n (%)	8/40 (20,0%)	4/17 (23,5%)	4/23 (17,4%)	^a p=0,702	p=0,632	0,684 (0,144-3,240)
	Eritrociti prosek (SD)	4,58 (0,63)	4,86 (0,57)	4,37 (0,61)	^b p=0,015**	p=0,026**	0,222 (0,059-0,834)
	Eritrociti, snižen n (%)	10/40 (25,0%)	2/17 (11,8%)	8/23 (34,8%)	^a p=0,145	p=0,111	4,000 (0,726-22,045)
	Hemoglobin prosek (SD)	124,44 (14,08)	128,75 (11,97)	121,25 (14,91)	^b p=0,096	p=0,103	0,959 (0,912-1,008)
	Hemoglobin, snižen n (%)	12/40 (30,0%)	3/17 (17,6%)	9/23 (39,1%)	^a p=0,179	p=0,152	3,00 (0,668-13,472)
	Combos-ov test, pozitivan n (%)	18/40 (45,0%)	11/17 (64,7%)	7/23 (30,4%)	^a p=0,033**	p=0,035**	0,239 (0,063-0,905)
Posle tri godine	Trombociti prosek (SD)	235,10 (93,39)	252,65 (95,25)	222,13 (91,91)	^b p=0,313	p=0,306	0,996 (0,989-1,003)
	Trombociti, snižen n (%)	9/40 (22,5%)	4/17 (23,5%)	5/23 (21,7%)	^a p=0,999	p=0,893	0,903 (0,202-4,029)
	Eritrociti prosek (SD)	4,71 (0,57)	4,89 (0,70)	4,57 (0,43)	^b p=0,080	p=0,093	0,305 (0,076-1,218)
	Eritrociti, snižen n (%)	5/40 (12,5%)	1/17 (5,9%)	4/23 (17,4%)	^d p=0,363	p=0,278	3,556 (0,359-35,197)
	Hemoglobin prosek (SD)	127,53 (16,17)	128,82 (19,38)	126,58 (13,72)	^c p=0,302	p=0,661	0,991 (0,952-1,032)
	Hemoglobin, snižen n (%)	5/40 (12,5%)	1/17 (5,9%)	4/23 (17,4%)	^a p=0,363	p=0,346	0,450 (0,086-2,365)
	Combos-ov test, pozitivan n (%)	11/40 (27,5%)	7/17 (41,2%)	4/23 (17,4%)	^a p=0,153	p=0,104	0,301 (0,071-1,279)

*poređenje između grupa sa različitim kliničkom slikom; #univarijantna logistička regresija; ^aFisher-ov test; ^cMann Whitney test; ^bt-test; **statistički značajna razlika

Tabela 20. Pojava leukopenije

Vreme merenja	Posmatrana varijabla	Svi pacijenti (n = 40)	Pacijenti sa SEL aPLA+ (n = 17)	Pacijenti sa SEL aPLA- (n = 23)	p-vrednost
Na početku bolesti	Leukociti – prosek (SD)	5,24 (2,44)	5,41 (2,15)	5,12 (2,68)	p = 0,692 ^a
	Leukociti – snižen n (%)	14/40 (35%)	5/17 (29,4%)	9/23 (39,13%)	p = 0,459 ^b
Posle godinu dana	Leukociti – prosek (SD)	6,61 (2,33)	6,80 (1,93)	6,47 (2,62)	p = 0,663 ^b
	Leukociti – snižen n (%)	5/40 (12,5%)	1/17 (5,88%)	4/23 (17,39%)	p = 0,864 ^b
Posle tri godine	Leukociti – prosek (SD)	6,68 (2,59)	7,14 (2,76)	6,33 (2,45)	p = 0,333 ^b
	Leukociti – snižen n (%)	4/40 (10,0%)	2/17 (11,76%)	2/23 (8,69%)	p = 0,465 ^b

^aMann-Whitney test, ^bt-test za dva nezavisna uzorka

Podaci u publikacijama govore u prilog mogućeg uticaja aCLA i anti β 2GPI IgG antitela na ćelijske elemente u krvnoj slici. Prema našim rezultatima, ova antitela se nisu statistički značajno češće javljala kod dece sa poremećajem u krvnoj slici (Tabela 20a i 20b). Naime, aCLA IgG su opisana kod oko jedne trećine bolesnika kod kojih je ispoljena anemija (30%), u 38% pacijenata sa leukopenijom i 28,65% dece sa trombocitopenijom. Sličan procenat zastupljenosti ovih antitela javlja se i kod dece koja nisu imala poremećaje u krvnoj slici (Tabela 9a). Slična situacija opisuje se i kada su u pitanju anti β 2GPI IgG, samo što kada je u pitanju ovo antitelo, uočeno je kod manjeg broja dece, bilo da se radi o bolesnicima sa ili bez citopenija (Tabela 20b).

Tabela 20a. Krvna slika i aCLA IgG antitela

Posmatrane varijable		Vrednosti ACLA IgG prosek (SD)	^a p vrednost	Povišene vrednosti ACLA IgG n (%)	^b p vrednost
Broj eritrocita	Normalan	16,45 (24,97)	p=0,942	4/16 (25,0%)	p=0,708
	Snižen	12,29 (12,88)		6/17 (35,3%)	
Hemoglobin	Normalan	20,39 (29,11)	p=0,301	4/13 (30,8%)	p=0,999
	Snižen	11,03 (11,48)		6/20 (30,0%)	
Broj leukocita	Normalan	15,75 (23,78)	p=0,988	5/20 (25,0%)	p=0,461
	Snižen	12,74 (13,83)		5/13 (38,5%)	
Broj trombocita	Normalan	18,14 (25,07)	p=0,836	6/19 (31,6%)	p=0,999
	Snižen	8,86 (3,91)		4/14 (28,65%)	

*statistički značajna razlika; ^aMann Whitney test; ^bFisher-ov test

Tabela 20b. Krvna slika i Beta2 GPI IgG antitela

Posmatrane varijable		Vrednosti β 2 GPI IgG prosek (SD)	^a p vrednost	Povišene vrednosti β 2 GPI IgG n (%)	^b p vrednost
Broj eritrocita	Normalan	9,89 (7,57)	p=0,909	3/17 (17,6%)	p=0,104
	Snižen	7,86 (4,34)		0/180%	
Hemoglobin	Normalan	10,58 (7,96)	p=0,561	3/14 (21,4%)	p=0,056
	Snižen	7,69 (4,34)		0/21 (0,0%)	
Broj leukocita	Normalan	8,70 (5,76)	p=0,987	1/21 (4,8%)	p=0,551
	Snižen	9,06 (6,84)		2/14 (14,3%)	
Broj trombocita	Normalan	9,17 (6,24)	p=0,727	2/21 (9,5%)	p=0,999
	Snižen	8,36 (6,13)		1/14 (7,1%)	

*statistički značajna razlika; ^aMann Whitney test; ^bFisher-ov test

4.5 ANALIZA UČESTALOSTI POJAVE LUPUSNOG NEFRITISA, CNS MANIFESTACIJA I TROMBOZE MEĐU GRUPAMA ISPITANIKA

Prema publikovanim podacima, u ovoj sistemskoj autoimunskoj bolesti česta je pojava komplikacija-zahvaćenost bubrega (lupusni nefritis, LN), centralnog nervnog sistema (CNS), a opisuju se i tromboembolijski događaji.

Tabela 21. Pojava komplikacija-lupusni nefritis, CNS manifestacije, tromboza

Posmatrane varijable	Svi pacijenti	aPLA +	aPLA -	^a p vrednost	[#] p vrednost	Exp B (OR) 95% CI
Lupus nefritis, n (%)	24/40 (60,0%)	9/17 (52,9%)	15/23 (65,2%)	^a p=0,522	p=0,435	1,667 (0,463-6,006)
CNS manifestacije, n (%)	6/40 (5,0%)	2/17 (11,8%)	4/23 (17,4%)	^a p=0,999	p=0,624	1,579 (0,254-9,817)
Tromboza, n (%)	1/40 (2,5%)	1/17 (5,9%)	0/23 (0 %)	^a p=0,425	p=0,999	0,00 (0,00-0,00)

*poređenje između grupa sa različitim kliničkom slikom; [#]univarijantna logistička regresija; ^aFisher-ov test

Nije uočena statistički značajna razlika u verovatnoći pojave lupus nefritisa, između posmatranih grupa dece, tabela 21.

Kaplan Majer-ove krive korišćene su za procenu verovatnoće pojave bolesti u posmatranim grupama. Verovatnoća pojave lupus nefritisa na početku bolesti u grupi sa aPLA bila je 17,6% (lupus nefritis je dijagnostikovao kod tri deteta iz ove grupe), posle šest meseci 29,4% (u ovom periodu dijagnostikovana je bolest kod još dva deteta), posle godinu dana 41,2% (kod još dva deteta je postavljen dijagnoza lupus nefritisa). Verovatnoća pojava lupus nefritisa u grupi pacijenata sa aPLA nije se menjala u periodu do 24 meseca praćenja, kada je u sledećih godinu lupus nefritis dijagnostikovao kod još jednog deteta pa je posle tri godine verovatnoća pojave lupus nefritisa bila 47,1%. U narednih godinu dana kod još jednog deteta postavljena je

dijagnoza ove bolesti pa je ukupna verovatnoća pojava lupus nefritisa na kraju četvrte godine praćenja iznosila 53,7% i nije se menjala do kraja desetogodišnjeg perioda praćenja (koliko je iznosilo najduže vreme praćenja za ovu grupu pacijenta), tabela 22. Na osnovu dobijenih rezultata možemo zaključiti da je najveća verovatnoća pojave lupus nefritisa kod dece sa ovim oblikom bolesti bila unutar prve četiri godine, dok se u kasnijem periodu praćenja nije pojavila ni kod jednog deteta, grafikon 6. U aPLA negativnoj grupi, na početku bolesti lupus nefritis dijagnostikovao je kod šestoro dece, pa je verovatnoća pojave ove komplikacije za ovu grupu pacijenata za sam početak bolesti iznosila 26,1%. U periodu do šest meseci dijagnostikovana su još tri slučaja lupus nefritisa pa je verovatnoća njegove pojave, na kraju ovog perioda iznosila 34,8%. Na kraju jedogodišnjeg perioda praćenja verovatnoća pojave lupus nefritisa bila je 47,8% (lupus nefritis je dijagnostikovao kod još tri deteta u periodu od šestog meseca do godinu dana), posle 18 meseci 52,2% (dijagnoza je postavljena kod još jednog deteta), kolika je bila i posle dve godine dok je u periodu od druge do treće godine lupus nefritis dijagnostikovao kod još jednog deteta tako da je verovatnoća pojave ove komplikacije na kraju trogodišnjeg perioda praćenja iznosila 56,5%. U narednih godinu dana kod još jednog deteta postavljena je ova dijagnoza pa je verovatnoća pojave lupus nefritisa na kraju četvrte godine iznosila 63,8%. Verovatnoća pojave lupus nefritisa za ovu grupu pacijenata, nije se menjala u narednih pet godina, a onda je dijagnoza lupus nefritisa postavljena kod još jednog deteta posle 106 meseci od početka bolesti (aPLA negativna grupa), tako da je verovatnoća pojave ove komplikacije iznosila za ovu grupu pacijenata 100% s obzirom da nijedno dete iz aPLA negativne grupe nije bilo duže praćeno. Dobijeni rezultati pokazuju nam nešto veću verovatnoću pojave lupus nefritisa u ovoj grupi pacijenata, koja je takođe bila najveća u prve četiri godine praćenja, ali sa mogućom pojavom ove vrste komplikacije i u kasnijem periodu.

U grupi sa aPLA prve tri godine praćenja, nije bilo dece sa afekcijom CNS. Ova komplikacija se javila kod jednog deteta u četvrtoj godini od postavljanja dijagnoze, i kod drugog u petoj godini praćenja, tabela 22. Verovatnoća pojave zahvaćenosti CNS-a na kraju pete godine iznosila je 12,5% i nije se menjala do kraja desetogodišnjeg perioda praćenja, grafikon 7. U aPLA negativnoj grupi kod dva deteta dijagnoza CNS manifestacija, postavljena je na samom početku bolesti (verovatnoća pojavljivanja ove komplikacije iznosila je 9,13%), kod još jednog deteta u toku trećeg meseca i ta verovatnoća od 13% pojave komplikacije nije se menjala do 18 meseci praćenja, tabela 22. Posle dvadeset meseci praćenja afekcija CNS-a dijagnostikovana je kod još jednog deteta, kada se verovatnoća pojavljivanja CNS manifestacija povećala na 17,4% i nije se menjala do kraja desetogodišnjeg perioda praćenja, grafikon 7. Između navedenih grupa ispitanika nije uočena statistički značajna razlika u verovatnoći pojavljivanja CNS komplikacija. Naši pacijenti imali su vaskulitis u CNS-u, njih četvoro, dvoje je imalo psihotični poremećaj, a od njih dvoje, jedan pacijent je imao i epileptične napade. Kod ove dece povremeno su uočavani kognitivna disfunkcija, anksioznost i recidivantna glavobolja. Analizom aPLA kod ovih pacijenata uočili smo da je njih dvoje (iz aPLA pozitivne grupe) imalo permanentno prisustvo LA, jedan od njih je imao i anti β 2GPI antitela sve vreme, a oboje su imali i aCLA nakon godinu dana. Jedan od pacijenata iz aPLA negativne grupe tranzitorno je imao prisutna LA, a

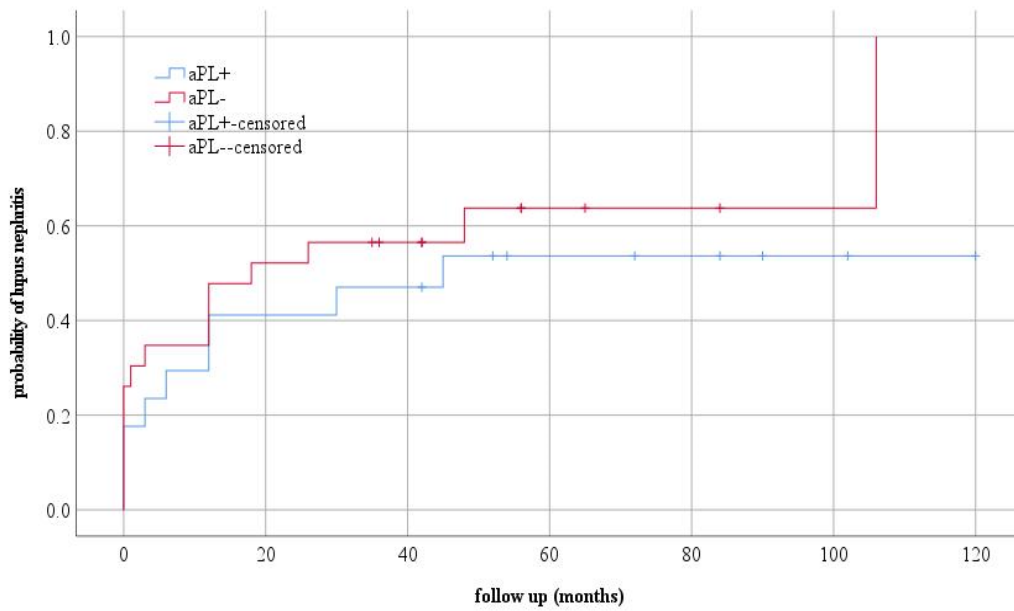
drugi tranzitorno prisutna β 2GPI antitela. Kod ostalih (takođe iz aPLA negativne grupe) aPLA nisu uočena.

Pojava tromboze nije zabeležena ni kod jednog deteta u aPLA negativnoj grupi, tabela 21. Kod dece u aPLA pozitivnoj grupi, verovatnoća pojave tromboze tokom desetogodišnjeg perioda praćenja iznosila je 7,6%. Kod jednog deteta pojavila se tromboza i to posle 54 meseca od postavljanja dijagnoze, grafikon 8. S obzirom da je tromboza opisana kod jednog bolesnika, nije uočena statistički značajna razlika u verovatnoći pojave ove komplikacije između ispitivanih grupa, tabela 21. Praćenjem aPLA ovog deteta uočeno je prisustvo ACLA IgM i IgG i LA antitela u momentu dijagnostikovanja bolesti. U daljem toku održava se prisustvo LA. Anti β 2GPI antitela nisu uočena kod ovog bolesnika.

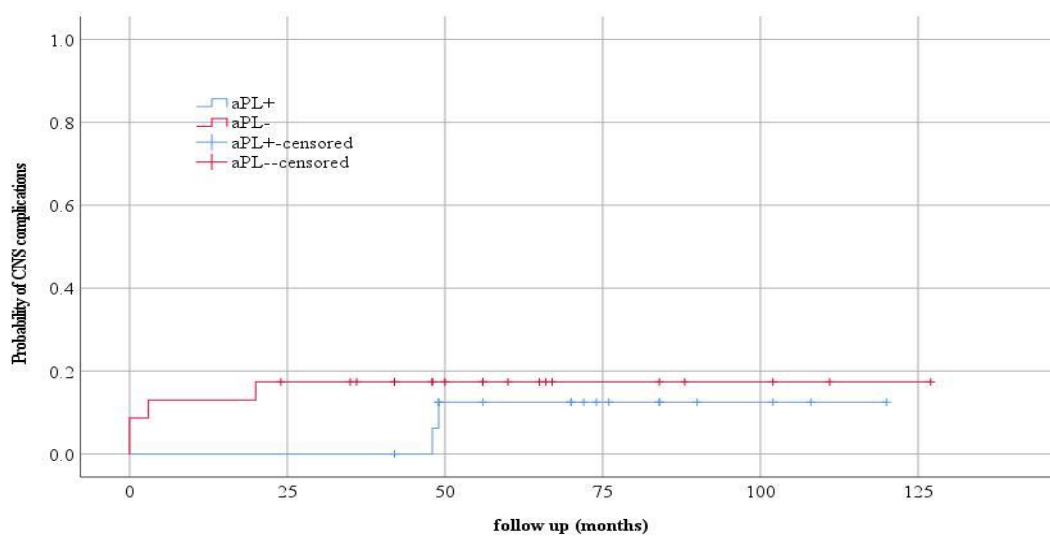
Tabela 22. Verovatnoća pojave lupus nefritisa, CNS manifestacija i tromboze kod ispitanika sa različitim kliničkom slikom

Ishod bolesti	Klinički oblik bolesti	Početak bolesti	6 meseci	12 meseci	18 meseci	24 meseci	36 meseci	48 meseci	60 meseci	72 meseci	84 meseci	96 meseci
Lupus nefritis	aPLA+	17,6%	29,4%	41,2%	41,2%	41,2%	47,1%	53,7%	53,7%	53,7%	53,7%	53,7%
	aPLA-	26,1%	34,8%	47,8%	52,2%	52,2%	56,5%	63,8%	63,8%	63,8%	63,8%	63,8%
CNS, n (%)	aPLA+	0%	0%	0%	0%	0%	0%	6,2%	12,5%	12,5%	12,5%	12,5%
	aPLA-	8,7%	13%	17,4%	17,4%	17,4%	17,4%	17,4%	17,4%	17,4%	17,4%	17,4%
Tromboza, n (%)	aPLA+	0%	0%	0%	0%	0%	0%	0%	7,6%	7,6%	7,6%	7,6%
	aPLA-	0%	0%	0%	0%	0%	0%	0%	0%	0%	0%	0%

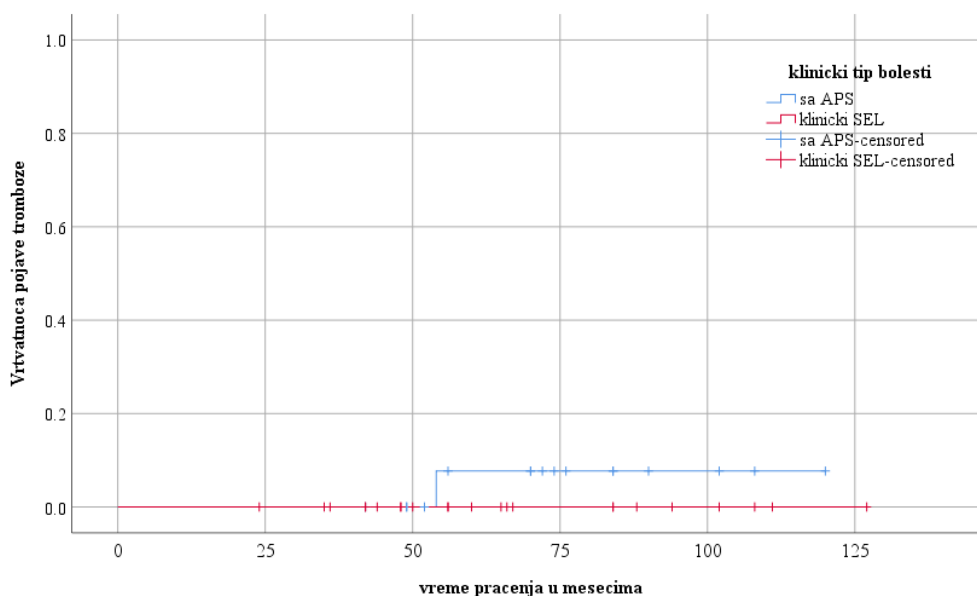
#Log Rank test; ^anajduže vreme praćenja za ispitanike sa aPLA; ^bnajduže vreme praćenja za ispitanike sa kliničkim SEL



Grafikon 6. Verovatnoća pojava lupus nefritisa i klinički oblik bolesti



Grafikon 7. Verovatnoća pojava CNS manifestacija i klinički oblik bolesti



Grafikon 8. Verovatnoća pojave tromboze i klinički oblik bolesti

4.6 UTVRĐIVANJE UTICAJA PRISUSTVA aPLA NA TEŽINU TOKA BOLESTI NA OSNOVU PROCENE OBJEKTIVNIH SKOROVA (SLEDAI, SDI)

Tok ove hronične bolesti karakterišu varijacije od pogoršanja, postojanja perzistentne aktivnosti bolesti, do postizanja poboljšanja i remisije. U proceni aktivnosti bolesti kod odraslih korišćeni su različiti upitnici, ali primenljivost kod dece nije precizno ispitana. U upitnicima se procenjuje težina simptoma zahvaćenih organa i promene laboratorijskih parametara tako što se svakom od njih dodeli određena ocena. Konačan zbir ocenjuje aktivnost bolesti (što je vrednost veća, bolest je aktivnija, odnosno teža). Danas se, i u istraživačke svrhe, a i za pouzdanu kliničku procenu aktivnosti bolesti, najviše primenjuje SLEDAI (Systemic Lupus Erythematosus Disease Activity Index). To je globalni indeks koji je razvijen i uveden početkom 1985. godine kao klinički indeks za procenu ukupne aktivnosti bolesti. Modifikovana, modernija verzija, SLEDAI-2K je uvedena 2002. godine i omogućava, osim praćenja aktivnosti bolesti, registrovanje i nove aktivnosti bolesti ili pogoršanje. Baziran je na proceni 24 deskriptora (simptoma i laboratorijskih

parametara) u devet organskih sistema, a maksimalni totalni skor je 105. Zbir iznad 6 upućuje na aktivnu bolest koja zahteva terapiju (58-61).

Systemic Lupus International Collaborating Clinics/American College of Rheumatology-Damage Index (SLICC/ACR DI; SDI) je razvijen 1996. godine od strane internacionalne grupe autora za procenu oštećenja kod pacijenata sa SEL, koje se dogodilo od početka bolesti. Oštećenje se definiše kao ireverzibilna promena organa ili organskog sistema, koja mora biti prisutna najmanje šest meseci. Ovaj indeks je napravljen prvenstveno za adultne pacijente, ali se primenjuje i kod dece.

U našem istraživanju aktivnost bolesti procenjivali smo SLEDAI skorom, a oštećenje tkiva pomoću SDI. Srednje vrednosti SLEDAI skora za obe grupe ispitanika, tokom perioda praćenja, kao i veličina promene skora date su u tabeli 23. Nije uočena statistički značajna razlika u vrednostima skora između grupa ispitanika, ali je evidentan veći SLEDAI skor u aPLA pozitivnoj grupi, kao i manja vrednost promene skora tokom praćenja kod ovih bolesnika (tj poboljšanje simptoma je izraženije u grupi klinički SEL), tabela 23.

Tabela 23. Vrednosti SLEDAI skora tokom praćenja

Vreme merenja	Posmatrane varijable	Svi pacijenti	aPLApozitivna grupa	aPLAnegativna grupa	*p vrednost	#p vrednost	Exp B (OR) 95% CI
Na početku bolesti	SLEDAI scor prosek (SD)	12,475 (5,30)	12,94 (5,76)	12,13 (5,03)	^a p=0,766	p=0,629	0,971 (0,861-1,095)
Posle godinu dana	SLEDAI scor prosek (SD)	7,48 (3,86)	7,71 (4,40)	7,30 (3,51)	^a p=0,808	p=0,742	0,973 (0,825-1,146)
Posle tri godine	SLEDAI scor prosek (SD)	9,02 (6,35)	10,59 (6,68)	7,87 (5,99)	^a p=0,173	p=0,187	0,932 (0,840-1,035)
SLEDAI scor, treća-prva godina prosek (SD)		-3,45 (7,91)	-2,35 (9,59)	-4,26 (6,50)	^b p=0,458	p=0,448	0,969 (0,894-1,051)

*poređenje između grupa sa različitim kliničkom slikom; #univarijantna logistička regresija; ^aMann Whitney test; ^bt-test; **statistički značajna razlika

Analizom povezanosti vrednosti antifosfolipidnih antitela sa SLEDAI skorom, uočena je statistički značajna povezanost samo na početku bolesti između SLEDAI skora i vrednosti anti β 2GP1 IgM (Tabela 24). Ove vrednosti koeficijenta korelacije ukazuju da se očekuju veće vrednosti SLEDAI skora kod ispitanika sa višim vrednostima β 2GP1 IgM.

Tabela 24. Korelacija SLEDAI skora sa antifosfolipidnim antitelima

Vreme merenja	Antitela	SLEDAI
Na početku bolesti	LA	$\rho=-0,145$; $p=0,386$
	ACLA IgM	$\rho=0,054$; $p=0,747$
	ACLA IgG	$\rho=0,170$; $p=0,307$
	$\beta 2$ GPI IgM	$\rho=0,352$; $p=0,035^*$
	$\beta 2$ GPI IgG	$\rho=0,107$; $p=0,541$
Posle godinu dana	LA	$\rho=-0,263$; $p=0,110$
	ACLA IgM	$\rho=0,096$; $p=0,595$
	ACLA IgG	$\rho=0,276$; $p=0,121$
	$\beta 2$ GPI IgM	$\rho=0,341$; $p=0,070$
	$\beta 2$ GPI IgG	$\rho=-0,133$; $p=0,492$
Posle tri godine	LA	$\rho=0,122$; $p=0,467$
	ACLA IgM	$\rho=-0,160$; $p=0,415$
	ACLA IgG	$\rho=-0,151$; $p=0,443$
	$\beta 2$ GPI IgM	$\rho=0,308$; $p=0,134$
	$\beta 2$ GPI IgG	$\rho=0,243$; $p=0,263$

*statistički značajna povezanost;Spirmanov koeficijent korelacije

Uporedili smo prognostički uticaj aPLA s obzirom na SLEDAI i DI. U aPLA negativnoj grupi SLEDAI skor je smanjen kod 19/23 pacijenta (82,6%), a u aPL+ grupi 9/17 (52,9%). SDI iznad jedan u aPLA negativnoj grupi u početku je imao 1/23 pacijenta, a nakon praćenja 5/23 (21,7%), a u aPLA pozitivnoj grupi u početku 1/17, a nakon tri godine 7/17 (41,17%). U aPLA pozitivnoj grupi srednji SDI je bio 3,6, dok je kod aPLA negativnih pacijenata iznosio 1,4. Kod aPLA pozitivne dece rizik od oštećenja je bio dva i po puta veći nego kod aPLA negativnih pacijenata. Češće zahvaćeni sistemi bili su bubrežni (60%) i neuropsihijatrijski (5%).

U vreme dijagnostikovanja bolesti, u svakoj grupi je zabeležen po jedan pacijent sa oštećenjem tkiva merenim SDI (Tabela 25). Grupa sa prisutnim aPLA imala je veći broj pacijenata sa oštećenjima u prvoj i trećoj godini (7 i 6 pacijenata respektivno), dok je aPLA negativna grupa imala 5 bolesnika sa oštećenjima. Poredeći SLEDAI skor, kao pokazatelj aktivnosti bolesti i SDI koji ukazuje na stepen oštećenja tkiva, zaključeno je da je u trećoj godini praćenja postoji statistički značajna povezanost (odnosno korelacija) između ova dva skora u obe grupe pacijenata. Što je veća aktivnost bolesti, to je

posledično veće oštećenje tkiva. Tokom prve godine praćenja, nije uočena statistički značajna povezanost između SLEDAI i DI (tabela 26).

Tabela 25. Broj pacijenata sa oštećenjem tkiva tokom perioda praćenja

Vreme praćenja	Grupe pacijenata	N (broj pacijenata)	P-vrednost
Početak bolesti (0)	aPLA +	1	0,856*
	aPLA -	1	
Treća godina (3)	aPLA +	7	0,149*
	aPLA -	4	
Delta DI (0-3)	aPLA +	6	0,242*
	aPLA -	4	

*Mann-Whitney U test

Tabela 26. Povezanost SLEDAI skora sa Damage Index-om

Vreme praćenja	Grupe pacijenata	p-vrednost	Spirmanov koeficijent korelacije
Prva godina	Klin.SLE	0,508	-0,145
	Sa APS	0,102	0,410
Treća godina	Klin.SLE	0,001	0,635
	Sa APS	0,006	0,632

5 DISKUSIJA

Ovim istraživanjem obuhvaćeno je 40 bolesnika. Analizirane su opšte i kliničke karakteristike pacijenata, rutinski i specifični laboratorijski i imunološki parametri koji bi mogli biti povezani sa nastankom i polimorfnom kliničkom ekspresijom bolesti.

cSEL i pedijatrijski APS su sistemske autoimunske bolesti koje karakteriše prisustvo različitih autoantitela i zahvaćenost brojnih organa. Odlikuju se heterogenom inicijalnom prezentacijom i različitim kliničkim tokom. Mogu se javiti u bilo kom periodu detinjstva, ali su češće nakon pete godine života. Najčešće obolevaju osobe ženskog pola, mlađe životne dobi. Dominacija ženskog pola je izraženija kada govorimo o cSEL u odnosu na antifosfolipidni sindrom i prisustvo antifosfolipidnih antitela u pedijatrijskoj populaciji (1,8,11,14,73,74). U našoj grupi ispitanika podaci pokazuju da je 77,5% (3:1) ispitanika bilo ženskog pola. Prema podacima istraživanja sprovedenih u populacijama Evrope i Amerike odnos ženskog i muškog pola je najčešće 4 do 5:1 (1). Kanadska studija je pokazala da je odnos među polovima 6,4:1, finska 4:1, a japanska, koja je desetogodišnjim praćenjem obuhvatila 960 pacijenata, objavila je da je odnos 5,2:1, u korist ženskog pola (11). Istraživanja koja se odnose na pojavu antifosfolipidnih antitela i eventualno antifosfolipidnog sindroma ukazuju na manje izraženu dominaciju ženskog pola, odnos je 1,2:1 (73,74). Naši podaci pokazuju da je 64,7% pacijenata sa SEL i pozitivnim antifosfolipidnim antitelima bilo ženskog pola (1,8:1).

Prosečan uzrast naših pacijenata (12,35 godina) u vreme početka bolesti je sličan publikovanim podacima (174-176). Bogdanović i saradnici (174,175) su istraživanjem obuhvatili 27 dece, a grupa britanskih autora je u istraživanje uključila 418 dece sa SEL (176). Prosečan uzrast u vreme dijagnostikovanja bolesti u ovim publikacijama bio je 12,1 godina. Prema podacima iranskih autora koji su istraživanjem koje je trajalo 21 godinu, obuhvatili 180 pedijatrijskih pacijenata, prosečan uzrast u vreme početka bolesti bio je 14,5 godina (177). Prosečan uzrast u vreme postavljanja dijagnoze bio je 12,4 godine, što ukazuje na uspešno prepoznavanje bolesti kod naših pacijenata. Učestalost pojave pojedinih kliničkih manifestacija cSEL je razmatrana u brojnim istraživanjima. Febrilnost, gubitak u telesnoj masi, limfadenopatija, renalne manifestacije, zahvaćenost nervnog sistema su češće u odnosu na SEL sa početkom u adultnom periodu, dok su Raynaud-ov fenomen, sicca sindrom (suvo oko, suva usta), zahvaćenost seroza češći u adultnom sistemskom lupusu (178,179). Kod naših bolesnika česte su bile konstitucijske tegobe, javile su se kod 75% i mukokutane manifestacije, bile su prisutne kod 87,5% bolesnika. Zahvaćenost hematopoetskog sistema registrovana je kod oko 40%, a

pozitivnost Coombs-ovog testa kod 77,5% bolesnika. Leukopenija se do kraja praćenja češće javljala u aPLA pozitivnoj grupi. Afekcija bubrega uočena je kod 12 bolesnika (30%), a nervnog sistema kod 5% pacijenata.

Statistički podaci utvrđeni kod naših ispitanika, koji se odnose na kliničke manifestacije koje čine kriterijume za dijagnozu cSEL, su slični podacima publikovanim nakon istraživanja sprovednih u različitim populacijama i državama (1,8,41,46,47,180-182). Prema ovim autorima, mukokutane manifestacije (malarni raš, fotosenzitivnost, oralne ulceracije) se javljaju kod oko 70%, muskuloskeletne (artritis, artralgiya i/ili serozitis) kod 61-64%, febrilnost kod 26 do 58%, hematološke manifestacije kod 55 do 77% ispitanika. Hiraki i saradnici (8) su u Torontu longitudinalnim istraživanjem i praćenjem, u periodu od marta 1982. do januara 2005. godine, obuhvatili 256 pacijenata sa cSEL (odnos ženskog prema muškom polu bio je 4,7:1, a prosečan uzrast u vreme postavljanja dijagnoze bio je 13,1 godina). Na početku bolesti najčešće su se javljale kutane manifestacije (61%) i artritis (67%), hematološke manifestacije su bile prisutne kod 55%, a konstitucijske tegobe kod manje od 50% bolesnika. Rezultati studije sprovedene u Brazilu (41), koja je obuhvatila 414 adultnih i pedijatrijskih pacijenata, dijagnostikovanih u periodu od 1974. do 2013. godine, beleže slične rezultate. U ovoj grupi ispitanika 60 (14,5%) je imalo cSEL. Odnos među polovima bio je 6,5:1 (52 devojčice i 8 dečaka), a prosečan uzrast u vreme dijagnostikovanja bolesti bio je 15,5 godina. Kožne manifestacije su se javile kod 78,3%, fotosenzitivnost kod 56,7%, artritis kod 85%. Leukopenija je registrovana kod 61,7%, hemolizna anemija kod 21,6%, trombocitopenija kod 33,3%. Multicentrično istraživanje, sprovedeno takođe u Brazilu, u 27 univerzitetskih reumatoloških centara, obuhvatilo je 1519 cSEL pacijenata (85). Febrilnost se javila kod 60%, mukokutane manifestacije kod 65%, a muskuloskeletne kod 68% pacijenata. APS je imalo 67 pacijenata (4%), a kod 58% njih (39 bolesnika) dijagnostikovan je na početku bolesti. Ne-trombotične manifestacije pacijenata sa APS i cSEL bile su prisutne kod 21 pacijenta (31%), najčešće livedo reticularis (14/67, 21%). Francuska multicentrična studija obuhvatila je 155 bolesnika (180). Odnos među polovima bio je 4,5:1 u korist devojčica. Najčešće inicijalne kliničke manifestacije bile su hematološke (72%), kožne (70%), muskuloskeletne (64%), a febrilnost se javila kod 58% pacijenata. Interesantno je da je ovim istraživanjem uočena česta pojava atipične manifestacije u inicijalnoj fazi, čak 32% imalo je intenzivne bolove u trbuhu, a kod 26

pacijenata je sprovedena laparoskopska dijagnostika zbog sumnje na apendicitis. Takođe multicentrična studija, sprovedena u Australiji (181), tokom dvogodišnjeg istraživanja (od 2009. do 2011. godine) ispitala je inicijalne kliničke i laboratorijske karakteristike kod 40 bolesnika, prosečnog uzrasta 12,6 godina (odnos među polovima bio je 4:1 uz dominaciju ženskog pola). Zastupljenost kutanih manifestacija bila je manja u odnosu na prethodno publikovane podatke, 47%, afekcija sluznica zabeležena je kod 17%, ali su se hematološke manifestacije javile 77% (što je slično ostalim rezultatima).

Još dve studije, koje su sprovedene na velikom broju pacijenata, istraživale su učestalost kliničkih manifestacija kod dece sa cSEL.

Retrospektivno istraživanje u Univerzitetnoj bolnici u Kairu, koje je obuhvatilo podatke o pacijentima lečenim u periodu od 2000. do 2019. godine, uključilo je 602 pacijenta, od kojih su 202 imala cSEL (183). Prosečan uzrast u vreme dijagnostikovanja bio je 12,8 godina, a odnos među polovima je 2,67:1 u korist devojčica. Prema podacima ovih autora febrilnost, hematološke manifestacije i zahvaćenost bubrega su manifestacije koje su se značajno češće javile kod dece u odnosu na adultne bolesnike. Febrilnost je registrovana kod 49%, mukokutane manifestacije kod 50%, leukopenija kod 33,2%, limfopenija kod 40,6%, hemolizna anemija kod 38,6%, trombocitopenija kod 21,8% bolesnika sa cSEL. Podaci multicentrične studije, publikovani nakon istraživanja u Latinskoj Americi, koja je obuhvatila 230 pacijenata, pokazuju nešto češću pojavu analiziranih kliničkih manifestacija (184). Mukokutane i muskuloskeletne manifestacije su se ispoljile kod 90% ispitanika, hematološke kod 50%, febrilnost kod 65%, limfadenopatija kod 32% pacijenata.

Kada govorimo o autoantitelima, svi naši pacijenti imali su pozitivna ANA u trenutku dijagnostikovanja SEL, što se poklapa sa rezultatima australijskih i egipatskih istraživača (181,183). U brojnim istraživanjima, 100% dece sa cSEL ima signifikantno povišene vrednosti ANA (1). Iako su antinuklearna antitela najčešća u ovoj bolesti, prema podacima raznih istraživača, nisu bila prisutna kod svih dijagnostikovanih bolesnika. Britanski autori su ispitali laboratorijske karakteristike 418 bolesnika sa cSEL. Grupu ispitanika činile su prepubertetska (uzrast ≤ 7 godina), peripubertetska (8-13 godina) i adolescentska (14-18 godina) kohorta (176). U prepubertetskoj grupi ANA su bila

pozitivna kod 86%, u peripubertetskoj kod 92,9%, a u grupi adolescenata kod 97% bolesnika. Levy i saradnici navode da je prisustvo ANA očekivano kod više od 95% pedijatrijskih bolesnika (186). Massias i saradnici su u multicentričnom istraživanju u Engleskoj utvrdili da se ANA značajno češće javljaju kod adolescenata (97% pozitivnih u ovoj grupi) u odnosu na peripubertetsku (92,9%) i prepubertetsku (86%) grupu ispitanika (176).

Iako je senzitivnost ovih antitela visoka (> 95%), specifičnost za SEL je mala (oko 36%), za razliku od antitela na dvolančanu DNK, koja su vrlo specifična za ovu bolest. Pokazano je da je učestalost autoantitela među etničkim grupama različita, a da je prisustvo pojedinih antitela češće povezano sa određenim kliničkim manifestacijama (187). Jurencak i saradnici su istraživanjem u svom centru u Torontu, koje je obuhvatilo 159 pedijatrijskih pacijenata različitih etničkih grupa, pokazali da su anti ds DNA najčešće bila prisutna u populaciji etničkih Afrikanaca (kod 80% bolesnika), zatim kod Azijata (kod 77,6%), a najređe kod belaca (66,7% je imalo ova antitela). I El-Garf sa saradnicima je u svojoj retrospektivnoj studiji utvrdio da 66,3% pedijatrijskih pacijenata sa SEL ima anti ds DNA (183). Multicentričnim istraživanjem Englezi su pokazali da adolescenti imaju značajno više vrednosti anti ds DNA u odnosu na mlađe grupe pedijatrijskih bolesnika (176). Brojne studije koje su poredile učestalost prisustva anti ds DNA između dece i odraslih obolelih od SEL sugerišu da se ova antitela češće nalaze u cSEL (61% do 93%) u odnosu na aSEL (25 do 78%). Procenjuje se da se ova antitela mogu naći kod oko 92% bolesnika sa cSEL (14).

Sistemski eritemski lupus je neretko povezan sa poremećajem koagulacionog statusa bolesnika. Usled prisustva LA, može se detektovati produženo parcijalno aktivirano tromboplastinsko vreme (aPTT). Razvoj vaskulitisa dovodi do pojave povišenih vrednosti d dimera. Naši podaci ne pokazuju statistički značajnu razliku između grupa ispitanika u vezi sa ispitivanim parametrima (PT, aPTT, d dimer). Međutim, u grupi dece sa aPLA veći je procenat onih kod kojih je uočena produžena vrednost aPTT (35,3%, u odnosu na 21,7%, na početku, 23,5% prema 17% nakon godinu dana, 23,5 prema 8,5% nakon tri godine). Takođe, vrednost d dimera je sve vreme veća u aPLA pozitivnoj grupi. Kada posmatramo učestalost pojave aPLA među grupama naših

pacijenata, utvrđeno je da postoji statistički značajna razlika u broju pacijenata, među grupama ispitanika, u korist aPLA pozitivne grupe, sve vreme praćenja, kada su u pitanju aCLA, na početku i nakon godinu dana, kada su u pitanju anti β 2GP1 antitela, i na kraju treće godine kada pratimo LA. Slične rezultate dobili su italijanski autori u istraživanju koje je obuhvatilo 44 pedijatrijska pacijenta koja su u studiju uključena nakon detekcije prolongiranog parcijalnog tromboplastinskog vremena (utvrđenog u okviru sprovođenja rutinske prepoperativne pripreme, ili ispitivanja hemoragijske dijateze) (188) Ispitanici su bili podeljeni u grupu tranzitorno (33 pacijenta, 75%) i permanentno (11, tj 25%) aPLA pozitivnih pacijenata. Istraživanje je pokazalo da je grupa permanentne aPLA pozitivnosti sve vreme značajno češće imala aCLA (54% prema 42%, $p < 0,5$), a naročito IgG aCLA (100% prema 62%, $p < 0,5$). Učestalost anti β 2GP1 antitela nije bila značajno različita među grupama, ali su se IgM anti β 2GP1 antitela značajno češće javljala u permanentno pozitivnoj grupi (75% spram 33%, $p < 0,5$). Interesantan rezultat ovog istraživanja je da su četiri pacijenata u grupi permanentno pozitivnih imala trombozu, a od njih su dva imala i cSEL.

Kao što je u aktuelnoj literaturi navedeno, ažurirani Sapporo kriterijumi, koji su kreirani prvenstveno u naoučno-istraživačke svrhe, primenjuju se za dijagnostikovanje APS kod odraslih, ali se u nedostatku adekvatnijih, primenjuju i kod dece. Poznato je da su ovi kriterijumi specifični, ali nisu dovoljno senzitivni (67). Naime, primena ovih kriterijuma može dovesti do kašnjenja u dijagnostikovanju APS kod dece, s obzirom da netrombotične manifestacije, kao što su trombocitopenija, hemolitička anemija i neurološki poremećaji (migrena, horeja i epilepsija) često mogu biti izolovane ili prethoditi pojavi tromboze (65,75,79,81). Takođe, poznato je da su tromboembolijski događaji značajno ređi u pedijatrijskoj populaciji (63,65,75). Zbog svega toga neophodni su novi kriterijumi, koji uključuju i netrombotičke manifestacije, za dijagnostikovanje pedijatrijskog APS.

Većina podataka u vezi sa antifosfolipidnim sindromom i prisustvom antifosfolipidnih antitela kod dece potiče iz Međunarodnog pedijatrijskog APS registra (International Pediatric APS Registry) koji je obuhvatio 121 bolesnika, uzrasta do 18 godina, iz 14 zemalja, a podaci su prikupljeni u 24 univerzitetska centra (75). Analiza ovih podataka pokazala je da je kod dece prisustvo aPLA češće u odnosu na adultnu

populaciju, bilo da se radi o primarnom ili o sekundarnom APS, to jest o APS udruženim sa nekom autoimunskom ili malignom bolešću (najčešće sa SEL). Takođe, prisustvo antifosfolipidnih antitela nije retko u sistemskom eritemskom lupusu, i čini jedan od kriterijuma za dijagnozu bolesti. Permanentno prisustvo aPLA u grupi naših ispitanika imalo je 17 bolesnika, 42,5% od ukupnog broja dece. Sličan podatak, 40% pacijenata sa cSEL ima aPLA, navodi i Levy (186). Kod dece ovaj procenat može biti znatno veći, i preko 50%. Prema pojedinim autorima, i do 2/3 pacijenata može imati aPLA (1,67,71). Ovako visok procenat objašnjava se specifičnostima pedijatrijskog uzrasta. Kao što smo u uvodnom delu spominjali, tranzitorno prisustvo aPLA može se javiti kod potpuno zdrave dece, nakon kontakata sa brojnim infektivnim agensima i u prisustvu atopske konstitucije (65,67,79,84,188-197). Zbog toga je ponavljanje testiranja, nakon utvrđene pozitivnosti aPLA veoma značajno da bi se utvrdila permanentnost prisustva antitela.

Naši rezultati pokazali su da su, u trenutku dijagnostikovanja bolesti, LA antitela bila prisutna kod 40,5%, IgM aCLA kod 31,6%, IgG aCLA 26,3% bolesnika, a anti β 2GP1 antitela u IgM klasi imalo je 28,6% i u IgG klasi 8,6% pacijenata. Studije pokazuju da 38% do 75% pacijenata sa cSEL mogu imati bar jedno od aPLA; 19-87% ima aCLA, oko 40% ima anti β 2GP1, od 10% do 67% ima LA (79,81,82,83,198-203). Neka od istraživanja koja su se bavila utvrđivanjem učestalosti pojedinih aPLA data su u Tabeli 27. Meta analiza studija koje su ispitivale učestalost i klinički značaj prisustva aPLA kod pacijenata sa cSEL pokazala je da je prevalencija aCLA 44%, anti β 2GP1 40% i 22% kada govorimo o LA (198). Prema ovim podacima, aCLA se javljaju češće u odnosu na anti β 2GP1 i LA, što je slično sa vrednostima utvrđenim u Međunarodnom APS registru. U ovom multicentričnom istraživanju aCLA, anti β 2GP1 i LA pozitivnost su utvrđeni kod 81%, 67% i 72% (65,75). I jedna kanadska studija je utvrdila da se aCLA značajno češće prisutna u odnosu na LA (199). U kohorti od 57 pacijenata sa cSEL 52,6% imalo je aCLA, dok su LA bila prisutna kod svega 21,8% ispitanika. IgM aCLA su bila češće prisutna u odnosu na IgG aCLA. Međutim, grupa kineskih autora, koja je istraživanjem obuhvatila 58 dece sa SEL, je utvrdila pozitivnost aCLA, anti β 2GP1 i LA kod 64%, 77% i 95% bolesnika (71). Takođe, istraživanje sprovedeno u meksičkoj populaciji, kohorta je obuhvatila 32 deteta sa SEL, pokazalo je da LA pozitivnost imalo 75%, anti β 2GP1 38% , a aCLA 62% (70). Pretpostavlja se da su razlike u podacima u odnosu na Međunarodni registar uslovljene veličinom obuhvaćenih kohorti, ali i etničkom pripadnošću ispitanika (65,75). Tome u prilog idu i rezultati studije sprovedene u Egiptu (183). El-Garf i saradnici su retrospektivnom analizom podataka o adultnim i pedijatrijskim pacijentima sa SEL lečenim u univerzitetskoj bolnici u periodu od 2000. do 2019. godine utvrdili da od 202 pedijatrijska bolesnika 5,4% ima aCLA, 8,4% ima LA, a nijedno dete nije imalo anti β 2GP1. Ove vrednosti koje se odnose na egipatsku populaciju su manje u odnosu na rezultate prethodno navedenih istraživanja. Takođe, pokazano je da postoji statistički značajna razlika u pozitivnosti aPLA (prvenstveno aCLA) u odnosu na adultnu populaciju. Potencijalnu povezanost etničke i rasne

pripadnosti sa ispoljavanjem autoantitela u sistemskom eritemskom lupusu ispitivali su i Jurencak i saradnici (187). Grupu ispitanika činilo je 156 dece. Četrdeset pet pacijenata (28,9%) su bili belci, 40 (25,6%) Azijati, 30 (19,2%) je pripadalo populaciji etničkih Afrikanaca, 25 (16%) su bili Indijci, a grupu od 16 pacijenata (10,3%) činili su preostali ispitanici koji nisu pripadali ni jednoj od ovih grupa (mešovita etnička pripadnost).

Tabela 27. Studije koje su istraživale prevalenciju aPLA kod bolesnika sa cSEL

Reference, godina	Br ispitanika	aPLA prevalenca		lupus anticoagulans
		anticardiolipin IgG/IgM	anti-β2GPI IgG/IgM	
Ahluwalia (79), 2014	27	70.4%	27.3%	42.9%
Descloux (57), 2008	56	49%	ND	35%
Berube (59), 1998	59	27%	ND	24%
Campos (199), 2003	57	70.2%	ND	29.1%
Ravelli (64), 1994	30	87%	ND	20%
Seaman (65), 1994	29	66%	ND	62%
Von Scheven (66), 2002	57	53%	48%	23%
Molta (62), 1994	37	19%	ND	11%
Levy (60), 2003	149	39%	ND	16%

ND= nije određivano

U ovoj studiji, u grupi belaca LA je imalo 15%, a aCLA 46,2% ispitanika, u grupi crnaca LA kod 6,7%, aCLA u većem procentu u odnosu na belce, kod 63,3%. Međutim, za razliku od grupe kineskih autora koji su utvrdili značajno češću pojavu aPLA u svojoj kohorti (71), Jurencak i saradnici su u grupi Azijata pozitivna LA registrovali kod 17,5%, što je značajno manje u odnosu na prethodno navedenu studiju, a aCLA kod 52,5%. U grupi Indijaca utvrdili su nešto veću učestalost ovih antitela, LA kod 24%, a aCLA je imalo 60% bolesnika. Suprotno do sada navedenim podacima, Fatemi i saradnici su u retrospektivnom istraživanju koje je obuhvatilo 180 pedijatrijskih i 394 adultna pacijenta sa SEL, praćenjem kliničkih i laboratorijskih karakteristika pacijenata koji su u njihovom centru registrovani i lečeni (u periodu od 23 godine) utvrdili da su 2,2% pedijatrijskih pacijenata u trenutku dijagnostikovanja i 2,5% nakon perioda praćenja imala aPLA, što je

manje u odnosu na kohortu adultnih ispitanika kod kojih je aPLA u startu imalo 4,6%, a 5,01% na kraju istraživanja (177).

Učestalost pojedinih tipova aPLA kod naših bolesnika je slična podacima dobijenim u istraživanjima koja su obuhvatila veće kohorte ispitanika.

Više istraživanja potvrđuje da podaci o prisustvu aPLA koreliraju sa dužinom praćenja i ponavljanjem merenja. Campos i saradnici su utvrdili da učestalost ovih antitela fluktuirala tokom praćenja (199). U ovoj studiji sprovedeno je prospektivno praćenje 57 pacijenata sa cSEL, i retrospektivna analiza prethodno prikupljenih podataka. U prospektivnom istraživanju je pokazano da je kod 63,2% ispitanika detektovana aPLA pozitivnost pri jednom merenju, a ukoliko je prisustvo aPLA određivano dva puta, kod svega 35,4% pacijenata. U njihovom retrospektivnom istraživanju, aCLA i LA su detektovani kod 75,4% pri jednom, a kod 57,4% ukoliko je merenje vršeno dva puta (199). Perez-Vasquez i saradnici su praćenjem 667 bolesnika sa SEL pokazali da produženjem intervala praćenja sa 7,5 meseci na 3 godine učestalost pojave aPLA raste sa 52% na 66%, sa posledičnim povećanjem broja osoba kod kojih je detektovan i APS (204).

S obzirom na čestu detekciju aPLA u pedijatrijskoj populaciji, istraživači su se bavili utvrđivanjem značaja prisustva i uticaja na pojavu kliničkih manifestacija. Preventivnim pregledima zdrave dece (kohorta je obuhvatila 61 dete) utvrđeno je da kod 11,4% postoji nizak titar IgG aCLA, a kod 3,3% IgG i IgA anti β 2GP1 antitela (84,196). Klinički signifikantan aPLA profil obuhvata permanentno prisustvo LA i srednje ili visoku pozitivnost titra aCLA (66). Takođe, pozitivnost svih aPLA (LA, aCLA, anti β 2GP1 antitela) prema pojedinim autorima ima veći značaj u odnosu na pozitivnost dva ili samo jednog od antifosfolipidnih antitela, ali je, prema podacima nekih od istraživanja, taj zaključak i dalje kontroverzan (66,69). Pokazano je da specifičnost aCLA i anti β 2GP1 antitela raste sa porastom titra (66). Takođe, potrebno je naglasiti da su u zdravoj populaciji anti β 2GP1 antitela formirana na domen IV/V β 2GP1, takozvana "innocent antibodies", dok su kod pacijenata sa APS anti β 2GP1 antitela pretežno formirana na I domen β 2GP1 (205). U studiji koja se bavila prevencijom ateroskleroze kod pedijatrijskih pacijenata sa SEL, pokazano je da anti I domen β 2GP1 antitela smanjuju protektivni efekat značajnog antikoagulantnog proteina kao što je anexin V (206).

Praćenjem karakteristika aPLA kod naših pacijenata utvrđeno je da postoji statistički značajna razlika u vrednosti titra antitela među grupama ispitanika, u korist aPLA pozitivne grupe, sve vreme praćenja, kada govorimo o aCLA, na početku i nakon godinu dana, kada su u pitanju β 2GP1, i na kraju treće godine kada pratimo LA. Značajna promena u vrednosti titra antitela tokom praćenja uočena je u IgG izotipu aCLA. Prema publikovanim podacima, permanentno prisustvo aCLA u srednjem ili visokom titru kod pacijenata sa cSEL povezano je sa povećanim rizikom od tromboze (165). Takođe, neka

od istraživanja u pedijatrijskoj populaciji sugerišu da su promene titra aCLA povezane sa promenom aktivnosti bolesti kod dece sa cSEL (198,207). Osim toga, utvrđeno je da specifičnost aCLA i anti β 2GPI antitela raste sa porastom titra. Avčin i saradnici su sprovedeli istraživanje koje je ispitalo povezanost prisustva aPLA sa neuropsihijatrijskim manifestacijama kod 137 pacijenata sa cSEL (81). Pokazano je da je titar aCLA i anti β 2GPI viši na početku bolesti. Antifosfolipidna antitela su u vreme postavljanja dijagnoze registrovana kod 91 pacijenta, tokom praćenja pozitivnost antitela održala se kod 65 (71%), 9 bolesnika je postalo pozitivno, te ih je do kraja praćenja bilo 74 (54% od ukupnog broja ispitanika). Među pacijentima koji su inicijalno bili pozitivni, 61 od 83 (73%) bilo je perzistentno aCLA pozitivno, 12 (52%) od 23 je imalo anti β 2GPI antitela, a 15 (68%) od 22 testirana pacijenta je imalo perzistentno pozitivna LA. U celokupnom praćenju aCLA su detektovana kod 69 (50%) od 137 pacijenata, anti β 2GPI antitela kod 30 (29%) od 104 i LA kod 20 (16%) od 125 testiranih pacijenata. U ovoj studiji je pokazano da postoji statistički značajna povezanost titra aCLA sa aktivnošću bolesti u vreme postavljanja dijagnoze, dok titar anti β 2GPI antitela nije imao značaja. Praćenjem ovih bolesnika utvrđeno je da postoji značajna promena titra i aCLA i anti β 2GPI antitela, vrednosti na kraju praćenja su bile značajno niže nego na početku. Slično kao i na početku, i na kraju perioda praćenja utvrđena je značajna povezanost titra aCLA, ali ne i titra anti β 2GPI antitela sa SLEDAI skorom.

U cilju boljeg razumevanja uticaja klinički značajnog profila aPLA, analizirali smo broj pacijenata sa jednostrukom i višestrukom pozitivnošću. Naši podaci pokazuju da je jedno antitelo u trenutku dijagnostikovanja cSEL i nakon godinu dana imalo 13, a nakon tri godine praćenja 10 bolesnika. Dva antitela su registrovana kod 11 bolesnika u momentu dijagnostikovanja, kod 7 posle godinu dana, a nakon tri godine kod 6 bolesnika. Sva tri antitela su na početku praćenja imala dva pacijenta, nakon godinu dana tri, a nakon tri godine četiri pacijenta. Najčešće prisutna bila su LA. Značajna promena titra registrovana je kod IgG aCLA. Podaci Međunarodnog registra pedijatrijskih pacijenata sa APS pokazuju da je kod 42 pacijenta kod kojih je sprovedeno višestruko testiranje prisustva aPLA utvrđeno da je samo 33% imalo sva tri antitela, dok je preostalih 67% negativno prilikom testiranja na jedno ili dva antitela. Ovaj podatak naglašava važnost testiranja na sva antitela. Dva od aPLA utvrđena su kod 48%, a jedno kod 19% ispitanika (75). Najčešće prisutno bilo je LA, kod 72%, što je više u odnosu na adultnu populaciju, prema pojedinim autorima, navodi se u 40-54% bolesnika sa APS (77,78). Indijski autori su tokom dvogodišnjeg praćenja 27 pacijenata sa cSEL utvrdili da je 18 (67%) imalo bar jedno od aPLA. Sva tri antitela imala su dva pacijenta, i to u trenutku dijagnostikovanja i aktivnosti bolesti (200). Jedan od njih je u trenutku detektovanja aPLA imao niske vrednosti IgM i IgG aCLA, nakon osam meseci lečenja, aPLA nisu detektovana. U daljem, sedmogodišnjem, praćenju, ista grupa autora analizirajući klinički uticaj aPLA, u istraživanje je uključila 21 pacijenta sa cSEL (79). Sedam pacijenata (33%) nikada nije imalo aPLA, 13 (61,9%) je imalo intermitentnu pozitivnost, a jedan pacijent (4,8%) je bio

permanentno pozitivan. Antikardiolipinska antitela bila su prisutna kod 10 (47,6%), LA kod 9 (42,9%), a anti β 2GPI antitela kod tri od jedanaest testiranih pacijenata (27,3%). Ukupno 10 pacijenata je imalo pozitivnost više od jednog aPLA, a kod dva (9,5%) su vrednosti aPLA varirale u vremenu, što ukazuje na značaj ponavljanja testiranja prisustva aPLA kod dece sa cSEL. Taraborelli i saradnici su, analizirajući uticaj aPLA na tok bolesti kod adultnih pacijenata sa SEL, sprovedli israživanje u grupi od 317 bolesnika (208). Njih 117 (37%) imalo je aPLA. Kod 29% utvrđeno je prisustvo jednog, kod 30% dva, a kod 41% prisustvo sva tri antifosfolipidna antitela. Prevalencija aPLA u ovom istraživanju koje je sprovedeno u jednom centru slična je prethodno objavljenim rezultatima multicentričnog istraživanja, kojim je utvrđeno prisustvo aPLA kod 37% bolesnika sa SEL (209).

Kada je reč o cSEL, brojne studije sugerišu da aPLA mogu menjati kliničku ekspresiju bolesti, ali uticaj ovih autoantitela i dalje nije u potpunosti razjašnjen, naročito kada je u pitanju pedijatrijska populacija bolesnika jer još uvek nisu sprovedena istraživanja na velikom broju pacijenata (78,81,85,186,198,199). Najčešće spominjane netrombotične manifestacije koje su povezane sa prisustvom aPLA su livedo reticularis, kožne ulceracije, gangrena prstiju, valvularne lezije, avaskularna nekroza kostiju, mikroangiopatija (renalnih krvnih sudova i posledično hronična renalna ishemija) poremećaji u krvnoj slici (trombocitopenija, leukopenija, limfopenija, hemolizna anemija), glavobolja, bihejvioralni poremećaji. Već smo spomenuli da su učestalosti prisustva aPLA kod pacijenata sa SEL, i uticaj ovih antitela na pojavu kliničkih manifestacija analizirani u brojnim studijama. Prema publikovanim podacima, kada je u pitanju cSEL, 38% do 75% pacijenata ima neko od aPLA; 19-87% ima aCLA, oko 40% ima anti β 2GPI antitela, a 10% do 62% ima LA (79,81,82,83,198-203). Kada govorimo o adultnoj populaciji, 30% do 40% pacijenata sa SEL ima aPLA (78,210). Prisustvo LA registruje se kod 11%-30%, aCLA kod 17%-40%. Anti β 2GPI antitela kod adultnih pacijenata sa SEL se mogu naći kod oko 20% bolesnika (210). Praćenjem odraslih zdravih osoba, davalaca krvi, uočeno je tranzitorno prisustvo LA kod 1%, aCLA kod 10%, a nakon godinu dana kod manje od 1% ispitanika. Kao i kod dece, i u adultnoj populaciji je uočeno tranzitorno prisustvo aPLA tokom i nakon akutnih infekcija (210,211).

U našoj celokupnoj grupi bolesnika česte su bile konstitucijske tegobe, javile su se kod 75% i mukokutane manifestacije, bile su prisutne kod 87,5% bolesnika. Česte su bile i hematološke manifestacije. Leukopenija se javila kod 35%, trombocitopenija kod 40%, anemija kod 62,5%, a pozitivnost Coombs-ovog testa kod 77,5% bolesnika. Leukopenija se češće javljala u aPLA pozitivnoj grupi. Afekcija bubrega uočena je kod 12 bolesnika (30%), a nervnog sistema kod 5% pacijenata. Kada poredimo učestalost pojave pojedinih kliničkih manifestacija među grupama ispitanika, u aPLA pozitivnoj grupi značajno češća je bila pojava artralgijska na početku bolesti, i javila se kod 70,6% (u

odnosu na 39,1% u aPLA negativnoj grupi, $p = 0,049$). Zapravo, statistički značajna razlika između grupa, kada govorimo o kliničkim manifestacijama bolesti u vreme postavljanja dijagnoze, uočava se samo kada su u pitanju ispoljavanje umora ($p = 0,026$) i artralgijske (p 0,049). Nakon godinu dana praćenja statistički značajna razlika postoji u učestalosti ispoljavanja kožnih manifestacija (pojava raša) i zahvaćenosti seroza, ali se gubi u daljem praćenju, i nakon tri godine se ne uočava.

Koliko znamo, povezanost prisustva aPLA i ispoljavanje netrombotičnih manifestacija nije često analizirana u studijama na velikom broju pacijenata sa cSEL. Jedno retrospektivno multicentrično istraživanje, koje je obuhvatilo 27 medicinskih centara sprovedli su brazilski autori na grupi od 1519 bolesnika sa cSEL (85). APS je registrovan kod 67 (4%) pacijenata. Netrombotične manifestacije u kohorti pacijenata sa cSEL i APS javile su se kod 21 od 67 dece (31%), najčešće livedo reticularis (14/67, 21%), lezije valvula, 4/67 (6%) i valvularne vegetacije neinfektivne etiologije (2/67, 3%). U APS grupi registrovana je značajno veće oštećenje tkiva (mereno SLICC/ACR-DI) i značajno češće ispoljavanje neuroloških manifestacija. Nije uočena statistički značajna razlika u ispoljavanju ostalih kliničkih manifestacija. Povezanost pojave hematoloških abnormalnosti i APS u ovoj grupi pacijenata sa cSEL nije potvrđena, kao u pojedinim studijama (47,75,153,198,199). Naši rezultati u vezi sa ispoljavanjem hematoloških abnormalnosti su u skladu sa rezultatima ove multicentrične studije i ne ukazuju na postojanje statistički značajne razlike među grupama ispitanika. Međutim, suprotno očekivanjima, u našoj aPLA pozitivnoj grupi, u momentu dijagnostikovanja bolesti, anemija, leukopenija i trombocitopenija se češće javljaju u aPLA negativnoj grupi (u aPLA pozitivnoj grupi anemija je uočena kod 41,2%, leukopenija kod 29,4%, trombocitopenija kod 29,4% što je manje u odnosu na aPLA negativnu grupu, u kojoj je 52,2% bolesnika imalo anemiju, 39,13% leukopeniju, a trombocitopeniju 47,8%). Rezultati praćenja Coombs-ovog testa pokazuju da je pozitivnost sve vreme češća u aPLA pozitivnoj grupi, a nakon godinu dana razlika među grupama ispitanika je i statistički značajna. Ipak, na kraju praćenja, nakon tri godine, sve hematološke abnormalnosti su češće registrovane u aPLA pozitivnoj grupi. Kada posmatramo druga klinička ispoljavanja u našoj kohorti, u momentu dijagnostikovanja, ne postoji statistički značajna razlika među grupama u ispoljavanju bilo koje manifestacije, osim umora ($p=0,026$) i artralgijske ($p=0,049$), nakon godinu dana se uočava u ispoljavanju mukokutanih manifestacija, ali se nakon tri godine statistička značajnost u ispoljavanju kliničkih manifestacija među grupama ne uočava. Slične podatke izneli su i Campos i saradnici koji su sprovedli istraživanje u grupi 57 pacijenata sa cSEL (199). Njihovi podaci pokazuju da je 14%, 8 dece, imalo aPLA. U ovoj grupi je kod dvoje registrovana hemolizna anemija i trombocitopenija, a od drugih netrombotičnih manifestacija, glavobolja je registrovana kod tri, livedo reticularis i bihevioralni poremećaji kod po jednog pacijenta. Kod jednog bolesnika opisana je zahvaćenost valvula. Ni u ovoj studiji nije uočena statistički značajna razlika u ispoljavanju kliničkih manifestacija među

grupama ispitanika (aPLA pozitivna i aPLA negativna). Jedina manifestacija koja je bila značajno češća u aPLA pozitivnoj grupi bila je hepatomegalija i porast vrednosti hepatičnih enzima. Ova pojava, nakon isključenja potencijalnih infektivnih, metaboličkih, kongestivnih, degenerativnih uzroka, objašnjena je hepatičnom mikrotrombozom verovatno uzrokovanom prisustvom aPLA.

Međutim, pojedine ranije studije, sprovedene na serijama slučajeva, sugerišu povezanost aPLA sa pojavom trombocitopenije, hemolitičke anemije i, ređe, leukopenije (82,198,212,213). Podaci iz Ped-APS registra takođe pokazuju da deca sa SEL i APS u odnosu na pacijente sa primarnim APS češće imaju hematološke manifestacije (75). Kada govorimo o trombocitopeniji kod dece sa cSEL i aPLA, potrebna su dalja istraživanja u cilju preciziranja uzroka ova manifestacije. Takođe, deci koja imaju aPLA i izolovane hematološke poremećaje potrebno je pažljivo (redovno) praćenje zbog mogućnosti razvoja APS i/ili SEL.

Velika "Euro-Phospholipid" studija, koja je obuhvatila 1000 adultnih pacijenata sa APS, pokazala je da se trombocitopenija, leukopenija (14,4%:2,4%) i hemolizna anemija (15,9%:2,1%) češće javljaju kod ovih pacijenata ukoliko je APS asociran sa SEL (78). Tokom desetogodišnjeg praćenja uočeno je i da se kod pacijenata sa APS i SEL češće javljaju artralgijske (31,1%:8,1%) i artritis (21,2%:2,8%), livedo reticularis (21,2%:6,9%), epilepsija (6,8%:1,2%), tromboze u glomerulima (3%:0,2%), infarkt miokarda (3,8%:1,2%). Ovim istraživanjem registrovane su i razlike među pacijentima pedijatrijskog i adultnog uzrast. Naime, kod 28 pacijenata (2,8%), bolest je počela pre 15. godine. Ovi pacijenti su češće imali horeu i trombozu jugularne vene u odnosu na ostale. Kod 127 pacijenata (12,7%) bolest se ispoljila pre 50. godine života. U ovoj grupi bile su češće osobe muškog pola, češći vaskularni događaji koji dovode do pojave angine pectoris, infarkta, ali se ređe javlja livedo reticularis. Izgleda da APS, koji ima širok spektar kliničkih manifestacija, s obzirom da može zahvatiti bilo koji organ, udružen sa SEL modifikuje svoju kliničku ekspresiju u zavisnosti od pola, uzrasta i vremena početka bolesti (78,165,210). Analiza istraživanja o značaju i mogućem uticaju aPLA na ekspresiju kliničkih manifestacija kod odraslih osoba koje boluju od SEL pokazala je da se kod ovih pacijenata pojava trombocitopenije može očekivati kod 7%-30%, a autoimunske hemolizne anemije kod 20%-28% pacijenata. Pokazano je da je rizik veći ukoliko su prisutna LA ili IgG anti β 2GP1 antitela, značajan u prisustvu IgM ili IgG aCLA, a najmanji ukoliko se detektuju IgM anti β 2GP1 antitela (210). Prema publikovanim podacima 80% adultnih pacijenata koji imaju livedo reticularis ima aPLA. Rizik od razvoja ove manifestacije je najveći ukoliko postoji LA, nešto manji u prisustvu IgG aCLA, a nesignifikantan ukoliko se detektuju IgM aCLA ili IgM anti β 2GP1 antitela. Meta analiza podataka pokazala je da 40% adultnih pacijenata sa SEL i aPLA razvije arterijsku ili vensku trombozu, što je značajno više u odnosu na SEL pacijente kod kojih nisu registrovana ova antitela (210). Pokazano je, takođe, da SEL pacijenti sa

LA imaju šest puta veći rizik za razvoj venske tromboze i plućne embolije, i jedanaest puta veći rizik od ponavljanja ovih komplikacija u odnosu na pacijente koji nemaju LA. Pacijenti sa aCLA imaju dva puta veći rizik za pojavu venske tromboze i plućne embolije i četiri puta veći rizik za ponavljanje tromboembolizma u poređenju sa pacijentima koji nemaju aCLA (210).

Grupa italijanskih autora, sprovela je petogodišnje praćenje 317 adultnih bolesnika sa SEL, u svom medicinskom centru (208). Kod njih 117 (37%) registrovana su aPLA. Rezultati ove studije pokazali su da je u aPLA pozitivnoj grupi češća bila pojava dubokih venskih tromboza, plućne embolije, valvularnih oštećenja, akutnih kutanih manifestacija, kognitivne disfunkcije i APS.

Analizom drugih mogućih implikacija prisustva aPLA kod pacijenata sa cSEL, došlo se do zaključaka da mogu biti povezana sa pojavom tromboze, neuropsihijatrijskih manifestacija, veće aktivnosti bolesti i oštećenja tkiva (65,73,75,79,81,198,200,207)

U našoj grupi ispitanika, pojava tromboze nije zabeležena ni kod jednog deteta u aPLA negativnoj grupi. Kod dece u aPLA pozitivnoj grupi, verovatnoća pojave tromboze tokom desetogodišnjeg perioda praćenja iznosila je 7,6%. Kod jednog deteta pojavila se tromboza i to posle 54 meseca od postavljanja dijagnoze. Praćenjem aPLA ovog deteta uočeno je prisustvo aCLA IgM i IgG i LA antitela u momentu dijagnostikovanja bolesti. U daljem toku održava se prisustvo LA. Anti anti β 2GP1 antitela nisu uočena kod ovog bolesnika.

Pojava tromboze je uslovljena brojnim faktorima, a mehanizmi tromboze indukovane aPLA kod dece sa cSEL nisu potpuno razjašnjeni. Zbog prirode bolesti, prospektivne opservacione studije kod aPLA pozitivnih pacijenata sa cSEL su retke, zbog čega je tačan rizik od pojave tromboze kod svakog bolesnika veoma teško proceniti. Sedmogodišnja prospektivna studija, koja je obuhvatila 14 aPLA pozitivnih bolesnika sa cSEL, zaključila je da je godišnja incidencija tromboze 3,1% (79). Druga, veća studija, koja je desetogodišnjim praćenjem obuhvatila 78 dece sa cSEL, od čega su 24 pacijenta imala LA, 54 aCLA (IgM/IgG), utvrdila je da je godišnja incidenca tromboze kod dece sa LA 5,4%, a sa aCLA 2,2% (214). Istraživanje francuskih autora, koji su tokom sedam godina pratili 30 dece sa cSEL i aPLA (LA i aCLA), utvrdilo je da je godišnja incidencija tromboze 6,6% (207). Značajna ograničenja ovih studija bila su relativno mala veličina uzorka i heterogenost u pogledu procene aPLA profila. Studije takođe nisu uzele u obzir primenjenu profilaktičku terapiju (acetilsalicilna kiselina, antimalarik), aktivnost cSEL, kao i koegzistirajuće faktore rizika za pojavu tromboze mimo prisutnih aPLA (povećan nivo faktora VIII, nedostatak proteina C ili S, faktora V Leiden, hirurške intervencije, prisustvo centralnog venskog katetera, ili malignitet), što sve može doprineti riziku za pojavu tromboze. Takođe, treba napomenuti da je analiza podataka iz CARRA registra (Childhood Arthritis and Rheumatology Research Alliance), koji je obuhvatio

979 dece sa cSEL, pokazala da je ukupna prevalencija arterijske i venske tromboze 2,5% do 3,6%, nezavisno od aPLA, da je prisustvo aPLA najvažniji faktor rizika, ali i da prisustvo vaskulitisa i avaskularne nekroze mogu biti faktori rizika za trombozu (80). Prisustvo bilo kog od aPLA ipak povećava ukupni rizik od tromboze, ali je studija koja je obuhvatila 58 dece sa cSEL pokazala da je najjači prediktor za pojavu tromboze prisustvo LA (80,153). I druga istraživanja potvrđuju da aPLA prifil utiče na rizik od tromboze kod pacijenata sa SEL (157). Internacionalnim konsenzusom definisan je “profil niskog rizika” (koji podrazumeva izolovanu i intermitentnu pozitivnost aCLA i nizak titar anti β 2GPI antitela) i “profil visokog rizika” (LA pozitivnost, visok titar i prisustvo IgG aCLA i/ili anti β 2GPI, prisustvo sva tri aPLA što predstavlja snažniji prediktor tromboze u odnosu na prisustvo manjeg broja ovih antitela) (69,198).

Ispoljavanje neuroloških manifestacija nije se značajno razlikovalo među grupama naših ispitanika. Naši pacijenti imali su CNS vaskulitis, njih četvoro, dvoje je imalo psihotični poremećaj, a od njih dvoje, jedan pacijent je imao i epileptične napade. Kod ove dece povremeno su uočavane kognitivna disfunkcija, anksioznost i recidivantna glavobolja. Analizom aPLA kod ovih pacijenata uočili smo da je njih dvoje (iz aPLA pozitivne grupe) imalo permanentno prisustvo LA, jedan od njih je imao i anti β 2GPI antitela sve vreme, a oboje su imali i aCLA nakon godinu dana. Jedan od pacijenata iz aPLA negativne grupe tranzitorno je imao prisutna LA, a drugi tranzitorno prisutna β 2GPI antitela. Kod ostalih (takođe iz aPLA negativne grupe) aPLA nisu uočena. Kada govorimo o neuropsihijatrijskim manifestacijama SEL (NPSEL), procena prevalencije varira, ali objavljene studije sugerišu da između 20% i 40% dece sa cSEL ima afekciju nervnog sistema (215-218). Potencijalne neurološke manifestacije, glavobolja, psihoza, kognitivna disfunkcija, cerebrovaskularna bolest, konvulzivni napad, poremećaj raspoloženja, horeja i transverzalni mijelitis, izgleda se češće javljaju kod dece sa cSEL u poređenju sa odraslima (potencijalno kod 25% do 75% takve dece) (81,184,198,215). Izgleda da je najjača korelacija između cerebrovaskularne bolesti i horee sa prisustvom aPLA (81,198,215-218). Harel i saradnici su istraživali učestalost neuropsihijatrijskih manifestacija u grupi od 106 ispitanika sa cSEL i utvrdili da signifikantna povezanost postoji samo između cerebrovaskularnih događaja i prisustva LA i IgM aCLA (218). Studija koja je sprovedena u Torontu, obuhvatila je 137 dece sa cSEL. Tokom tridesetpetomesečnog praćenja utvrđeno je da je njih 35 (26%) imalo neuropsihijatrijske manifestacije. Takođe, kod njih je utvrđeno značajno češće prisustvo anti β 2GPI antitela u odnosu na decu bez afekcije nervnog sistema. Značajno je zapažanje da postoji povezanost između prisustva LA i cerebrovaskularnih događaja na početku bolesti, kao i perzistiranja LA i pojave horee. Ovakva povezanost nije utvrđena kada su u pitanju aCLA i anti β 2GPI antitela. Takođe, nije utvrđena udruženost prisustva aPLA sa ispoljavanjem drugih neuropsihijatrijskih manifestacija (81). I brazilska multicentrična studija, uključila je 1519 cSEL, od kojih je 67 (4%) bilo aPLA pozitivno, dokazala je da su neurološke manifestacije, češće u aPLA pozitivnoj grupi (85).

Naši podaci pokazuju da nije uočena statistički značajna razlika u verovatnoći pojave lupus nefritisa, između posmatranih grupa dece. Rezultati pokazuju nešto veću verovatnoću pojave lupus nefritisa u aPLA negativnoj grupi, koja je bila najveća u prve četiri godine praćenja, ali uz moguću pojavu ove komplikacije i kasnije. Kod 60% pacijenata registrovano je prisustvo ove komplikacije, u aPLA pozitivnoj 52,9%, a u aPLA negativnoj grupi 62,5% pacijenata. Publikovani podaci pokazuju nešto češću pojavu lupus nefritisa kod cSEL u odnosu na aSEL (49). Histološki, lezije bubrega povezane sa aPLA (aPLA nefropatije) nalaze se u intrarenalnim krvnim sudovima, i mogu biti u formi intraluminalne tromboze ili hiperplazije intime krvnih sudova (trombotična mikroangiopatija, TMA), što posledično dovodi do ishemije korteksa (79,124). Važno je naglasiti da se aPLA nefropatija može javiti i u odsustvu APS (124). Prema podacima iz adultnih kohorti, prevalencija aPLA nefropatije kod aPLA negativnih pacijenata sa SEL kreće se od 4% do 16%, a u aPLA pozitivnoj grupi od 25% do 39%, dok je taj procenat, prema drugim istraživačima od 9% do 44% kod aPLA pozitivnih (124,126,219). Međutim, uprkos češćoj pojavi lupus nefritisa kod pacijenata sa cSEL u odnosu na aSEL, aPLA nefropatija se izgleda ređe javlja u pedijatrijskoj populaciji (124-126). Pojedini autori dokazali su povezanost trostruke aPLA pozitivnosti sa ispoljavanjem aPLA nefropatije, ali u nekim studijama nisu dobijeni konzistentni podaci o značaju pojedinih antitela u ispoljavanju ove komplikacije. Meta analiza podataka 1820 pacijenata sa SEL potvrdila je da je prevalencija bubrežnih lezija kod aPLA pozitivnih u odnosu na aPLA negativne bolesnike sa SEL bila 31,9% prema 17,5%. Najveći rizik za pojavu lezija bilo je prisustvo LA, zatim IgG aCLA, dok prisustvo IgM aCLA i anti β 2GP1 antitela nije signifikantno (126).

Brojne studije analizirale su kako aPLA utiču na aktivnost bolesti kod pacijenata sa SEL. Analizom povezanosti vrednosti antifosfolipidnih antitela sa SLEDAI skorom, kod naših ispitanika, uočena je statistički značajna povezanost samo na početku bolesti između SLEDAI skora i vrednosti β 2GP1 IgM. Ove vrednosti koeficijenta korelacije ukazuju da se očekuju veće vrednosti SLEDAI skora kod ispitanika sa višim vrednostima β 2GP1 IgM. Takođe, utvrđeno je da je veći broj aPLA negativnih bolesnika tokom praćenja smanjio SLEDAI skor, to jest, smanjio aktivnost bolesti, ali, i da je veći broj aPLA pozitivnih bolesnika imao porast SDI skora. Naši podaci pokazali su da su aPLA pozitivni pacijenti imali dva i po puta veći rizik od oštećenja organa (220).

Prema publikovanim podacima, u poređenju sa odraslima, kod dece sa cSEL utvrđena je veća aktivnost bolesti, i u vreme dijagnostikovanja, i tokom dugotrajnog praćenja (14). Jedno istraživanje, koje je poredilo grupu pedijatrijskih bolesnika (67 dece) sa grupom adultnih pacijenata (131 odrasla osoba) utvrdilo je da je indeks aktivnosti bolesti SEL, meren SLEDAI skorom, znatno veći kod dece u poređenju sa odraslima (12). Pokazano je da je, i kod dece, i kod odraslih, aPLA pozitivnost značajan rizik za oštećenje tkiva i organa (12,85,207). Ipak, pojedina, ranije sprovedena,

istraživanja nisu potvrdila ovakav zaključak. Avčin i saradnici u istraživanju povezanosti aPLA sa učestalošću neuroloških manifestacija kod dece sa cSEL nisu dokazali veću aktivnost bolesti, niti veći rizik od oštećenja organa kod aPLA pozitivnih pacijenata (81). Takođe, brazilska studija, sprovedena na grupi 57 pacijenata sa cSEL, kao i studije indijskih autora nisu utvrdile korelaciju između prisustva ili titra aPLA sa aktivnošću bolesti (199,200,79).

Međutim, veći broj istraživanja, sproveden na manjim ili većim kohortama dokazao je da prisustvo aPLA značajno menja kliničku sliku i uslovljava goru prognozu kod pacijenata sa SEL. Prospektivna studija francuskih autora, koja je obuhvatila 56 dece sa cSEL, pokazala je da su aPLA pozitivni bolesnici imali trostruko veći rizik od oštećenja organa u odnosu na aPLA negativne. Takođe prospektivna, studija koja je obuhvatila 67 dece sa cSEL, zaključila je da prisustvo aPLA donosi konstantni rizik od kumulativnog oštećenja tkiva (12). I ranije spomenuta multicentrična brazilska studija, koja je uključila veliki broj bolesnika sa cSEL, njih 1519, pokazala je da aPLA pozitivnost ne dovodi do signifikantne razlike u aktivnosti bolesti, ali uslovljava značajno veće oštećenje tkiva i organa kod aPLA pozitivnih pacijenata (85). I istraživanja kod odraslih sugerisu da je permanentno prisustvo aPLA povezano sa višim vrednostima SDI skora. Taraboreli i saradnici su u skorašnjoj analizi povezanosti prisustva signifikantnog aPLA profila sa SDI, u grupi od 262 adulta pacijenta, pokazali da broj pacijenata sa oštećenjem tkiva progresivno raste tokom praćenja (21%, 42% i 57% pacijenata ima nova oštećenja tkiva nakon 5, 10 i 15 godina) (221,222). U suštini, izgleda da prisustvo aPLA predviđa agresivnije oblike SEL.

Značaj ovog istraživanja je u detaljnom sagledavanju pedijatrijskih pacijenata sa sistemskim eritemskim lupusom u našem centru. Ovom studijom obuhvaćena je analiza demografskih, epidemioloških, kliničkih i laboratorijskih podataka o bolesnicima. Prvi put je među našim pacijentima sa cSEL sagledan značaj prisustva antifosfolipidnih antitela. Našim istraživanjem dokazan je uticaj antifosfolipidnih antitela na aktivnost bolesti i veći rizik od oštećenja tkiva kod dece sa sistemskim eritemskim lupusom.

6 ZAKLJUČCI

U skladu sa ciljevima našeg istraživanja, izveli smo sledeće zaključke:

1. Sistemski eritemski lupus smo u našem istraživanju češće dijagnostikovali kod devojčica, pretežno nakon pete godine života. Dominacija ženskog pola u našoj grupi ispitanika je izraženija kada govorimo o cSEL u odnosu na APS. Prosečan uzrast u vreme postavljanja dijagnoze bio je vrlo blizak pojavi prvih tegoba, što ukazuje na uspešno prepoznavanje bolesti kod naših bolesnika. Najčešće kliničke manifestacije su mukokutane, kod 87,5%, konstitucijske, kod 75%, hematološke, kod 40%, renalne kod 30% i netrombotične neurološke manifestacije koje su bile prisutne kod 5% naših pacijenata. Statistički značajnu razliku između grupa, u ispoljavanju kliničkih manifestacija u vreme postavljanja dijagnoze, uočili smo kada su u pitanju pojava umora i artralgijske, i mukokutanih simptoma ($p = 0,033$) nakon godinu dana praćenja. Visoka učestalost ANA, detektovana su kod svih naših pacijenata, i anti ds DNA, koja su registrovana kod 97,5% dece.
2. Permanentno prisustvo aPLA registrovano je kod 42,5% naših bolesnika, dok kod 57,5% aPLA nisu uočena, ili su bila tranzitorno prisutna.
3. Ne postoji statistički značajna razlika između grupa, ali veći broj naših ispitanika u aPLA pozitivnoj grupi, u vreme dijagnostikovanja bolesti, ima produženu vrednost PT, aPTT i d dimera, a ovakav odnos se održava sve vreme praćenja.
4. Utvrdili smo da postoji statistički značajna razlika, u korist aPLA pozitivne grupe naših ispitanika, u učestalosti i vrednosti aCLA, sve vreme praćenja. Statistički značajnu razliku, kada su u pitanju anti β 2GPI antitela, uočili smo u vreme dijagnostikovanja bolesti, i nakon godinu dana praćenja, a nakon tri godine kada su u pitanju LA. Najzastupljenije antitelo bilo je LA, detektovano je kod 40% naših ispitanika. Značajnu promenu u vrednosti titra antitela tokom perioda praćenja registrovali smo u IgG izotipu aCLA.
5. Ne uočava se statistički značajna razlika u verovatnoći pojave tromboze, lupus nefritisa i neuroloških manifestacija između naših grupa ispitanika.
6. Nismo uočili statistički značajnu razliku u vrednosti SLEDAI skora između grupa, ali je evidentna veća vrednost i manja varijacija promene skora u aPLA pozitivnoj grupi naših bolesnika.

Prisustvo viših vrednosti IgM izotipa anti β 2GPI antitela na početku bolesti ukazuje na očekivanu veću aktivnost bolesti u daljem toku, a posledično i na veći rizik od oštećenja tkiva, s obzirom da smo uočili značajna povezanost između ovih parametara. U trećoj godini praćenja postoji statistički značajna korelacija, između SLEDAI i SDI u obe grupe ispitanika. Veća vrednost SDI u aPLA pozitivnoj grupi ukazuje da je rizik od oštećenja tkiva 2,5 puta veći u odnosu na aPLA negativnu grupu naših bolesnika.

7 LITERATURA

1. Deborah ML. Childhood-onset systemic lupus erythematosus (SLE): Clinical manifestations and diagnosis. Dostupno na <https://www.uptodate.com/contents/childhood-onset-systemic-lupus-erythematosus-sle-clinical-manifestations-and-diagnosis/> preuzeto 2.2.2021.
2. Klein-Gitelman M, Systemic lupus erythematosus (SLE) in children: Treatment, complications, and prognosis. Dostupno na <https://www.uptodate.com/contents/systemic-lupus-erythematosus-sle-in-children-treatment-complications-and-prognosis/>, preuzeto 24.1. 2021.
3. Petty RE, Lindsley CB, Laxer RM, Wedderburn L, eds. Cassidy's textbook of pediatric rheumatology. 7th ed. Philadelphia (PA): Elsevier; 2016. p. xiv [Chapter 24].
4. Silva CA, Avcin T, Brunner HI. Taxonomy for systemic lupus erythematosus with onset before adulthood. *Arthritis Care Res (Hoboken)* 2012;64:1787-93.
5. Hedrich CM, Smith EMD, Beresford MW. Juvenile-onset systemic lupus erythematosus (jSLE) – pathophysiological concepts and treatment options. *Best Pract Res Clin Rheumatol.* 2017;31(4): 488–504.
6. Smith EMD, Lythgoe H, Midgley A, Beresford MW, Hedrich CM. Juvenile-onset systemic lupus erythematosus: update on clinical presentation, pathophysiology and treatment options. *Clin Immunol.* 2019;209:108274.
7. Massias JS, Smith EMD, Al-Abadi E, Armon K, Bailey K, Ciurtin C, et al. Clinical and laboratory characteristics in juvenile-onset systemic lupus erythematosus across age groups. *Lupus.* 2020;29(5):474–81.
8. Hiraki LT, Benseler SM, Tyrrell PN at al. Clinical and laboratory characteristics and long-term outcome of pediatric systemic lupus erythematosus: a longitudinal study. *J Pediatr* 2008;152:550.
9. Mina R, Brunner HI. Update on differences between childhood-onset and adult-onset systemic lupus erythematosus. *Arthritis Research & Therapy* 2013;15:218

10. Rees F, Doherty M, Grainge M, Davenport G, Lanyon P, Zhang W. The incidence and prevalence of systemic lupus erythematosus in the UK, 1999–2012. *Ann Rheum Dis*. 2016;75(1):136–41.
11. Pineles D, Valente A, Warren B, Peterson MG, Lehman TJ, Moorthy LN. Worldwide incidence and prevalence of pediatric onset systemic lupus erythematosus. *Lupus*. 2011;20(11):1187–92.
12. Brunner HI, Gladman DD, Ibanez D, Urowitz MD, Silverman ED. Difference in disease features between childhood-onset and adult-onset systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheum* 2008;58:556-62.
13. Hiraki LT, Benseler SM, Tyrrell PN, Harvey E, Hebert D, Silverman ED. Ethnic differences in pediatric systemic lupus erythematosus. *J Rheumatol* 2009;36:2539-46.
14. Mina R, Brunner HI. Pediatric lupus - are there differences in presentation, genetics, response to therapy, and damage accrual compared with adult lupus? *Rheum Dis Clin North Am* 2010;36:53-80
15. Ferucci ED, Johnston JM, Gaddy JR, Sumner L, Posever JO, Choromanski TL, Gordon C, Lim SS, Helmick CG. Prevalence and incidence of systemic lupus erythematosus in a population based registry of American Indian and Alaska Native people, 2007–2009, *Arthritis Rheumatol*. 2014; 66:2494–502.
16. Lehman T, Nuruzzaman F, Taber S. Systemic lupus erythematosus: etiology, pathogenesis, clinical manifestations, and management. In: SarziPuttini F, ed. *Handbook in systemic autoimmune diseases. pediatrics in systemic autoimmune diseases*. Oxford, UK: Elsevier; 2016. p. 173- 89.
17. Lloyd P, Doaty S, Hahn B. Aetiopathogenesis of systemic lupus erythematosus. In: Gordon C, Isenberg D, eds. *Systemic lupus erythematosus*. Oxford Rheumatology Library, Oxford, UK: Oxford University Press; 2016.
18. Wu H, Chang C, Lu Q. The Epigenetics of Lupus Erythematosus. *Adv Exp Med Biol*. 2020;1253:185-207

19. Deng Y, Tsao BP. Advances in lupus genetics and epigenetics. *Curr Opin Rheumatol* 2014;26:482-92.
20. Meia X, Jind H, Zhaod M, Lua Q. Association of Immune-Related Genetic and Epigenetic Alterations with Lupus Nephritis. *Kidney Dis* 2022;8:286–296
21. Hedrich CM. Epigenetics in SLE. *Curr Rheumatol Rep.* 2017;19:58
22. Charras A, Smith E, Hedrich C.M. Systemic Lupus Erythematosus in Children and Young People. *Current Rheumatology Reports* 2021; 23: 20
23. Lewandowski L, Scott C, Gomez-Martin D, Silverman ED, Aksentijevich I, Deng Z, et al. GG-10 Imagine SLE: international multi-site assessment of genetics and inflammation in early onset and familial systemic lupus erythematosus. *Lupus Sci Med* 2016;3.
24. Demkova K, Morris DL, Vyse TJ. Genetics of SLE: does this explain susceptibility and severity across racial groups? *Rheumatology* 2023;62:i15–i21
25. Pereira KM, Faria AG, Liphaus BL, Jesus AA, Silva CA, Carneiro Sampaio M, et al. Low C4, C4A and C4B gene copy numbers are stronger risk factors for juvenile-onset than for adult-onset systemic lupus erythematosus. *Rheumatology (Oxford)* 2016;55:869-73.
26. Dominguez D, Kamphuis S, Beyene J, Wither J, Harley JB, Blanco I et al. Relationship Between Genetic Risk and Age of Diagnosis in Systemic Lupus Erythematosus. *J Rheumatol* 2021;48(6):852-858
27. Cui J, Malspeis S, Choi MY, Lu B, Sparks JA, Yoshida K. Risk prediction models for incident systemic lupus erythematosus among women in the Nurses' health study cohorts using genetics, family history, and lifestyle and environmental factors. *Semin Arthritis Rheum* 2023;58:152143
28. Barbhaiya M, Hart JE, Malspeis S, Tedeschi SK, VoPham T, Sparks JA et al. Association of Ultraviolet B Radiation and Risk of Systemic Lupus Erythematosus

Among Women in the Nurses' Health Studies. *Arthritis Care Res* 2022;10.1002/acr.24974

29. Barbhaiya M, Tedeschi SK, Lu B, Malspeis S, Kreps D, Jeffrey A. Cigarette Smoking and the Risk of Systemic Lupus Erythematosus, Overall and by Anti-Double Stranded DNA Antibody Subtype, in the Nurses' Health Study Cohorts. *Ann Rheum Dis*. 2018; 77(2): 196–202

30. Singh BK , Singh S. Systemic lupus erythematosus and infections. *Reumatismo* 2020; 72 (3): 154-169

31. Sim TM, Ong SJ, Mak A and Tay SH. Type I Interferons in Systemic Lupus Erythematosus: A Journey from Bench to Bedside. *Int J Mol Sci* 2022;23(5): 2505

32. Liu J, Zhang X, Cao X. Dendritic cells in systemic lupus erythematosus: From pathogenesis to therapeutic applications. *J Autoimmune* 2022;132:102856

33. Kaewraemruaen C, Ritprajak P, Hirankarn N. Dendritic cells as key players in systemic lupus erythematosus. *Asian Pac J Allergy Immunol* 2020;38:225-232

34. Herrada AA, Escobedo N, Iruretagoyena M, Valenzuela RA, Burgos PI, Loreto Cuitino L. Innate Immune Cells' Contribution to Systemic Lupus Erythematosus. *Front Immunol*, 2019 Apr 15;10:772

35. Zheng F, Xu H, Zhang C, Hong X, Liu D, Tang D. Immune cell and TCR/BCR repertoire profiling in systemic lupus erythematosus patients by single-cell sequencing. *Aging (Albany NY)* 2021; 13(21): 24432–24448

36. Costa-Reis P, Sullivan E K. Monogenic lupus: it's all new! *Curr Opin Immunol* 2017, 49:87–95

37. Firestein GS, Budd RC, Gabriel S, McInnes IB, O'Dell J, Kelley and Firestein's *Textbook of Rheumatology*, 10th ed. Elsevier, 2016

38. Fanouriakis A, Tziolos N, Bertsias G, Boumpas DT. Update on the diagnosis and management of systemic lupus erythematosus. *Ann Rheum Dis* 2021;80:14–25.

39. Joo Y B, Park S-Y, Won S, Bae S-C. Differences in Clinical Features and Mortality between Childhood-onset and Adult-onset Systemic Lupus Erythematosus: A Prospective Single-center Study. *J Rheumatol* 2016 Aug;43(8):1490-7
40. Lopes S R M, Gormezano N W S, Gomes R C, Aikawa N E, Pereira R M R, Terreri M T et al. Outcomes of 847 childhood – onset systemic lupus erythematosus patients in three age groups. *Lupus* 2017;26:996-1007
41. Das Chagas Medeiros MM, Bezerra M C, Braga F N H F, Feijão M R M J, Gois A C R, Rebouças V C R et al. Clinical and immunological aspects and outcome of a Brazilian cohort of 414 patients with systemic lupus erythematosus (SLE) comparison between childhood onset, adult onset and late onset SLE. *Lupus* 2016; 25:355-63
42. Tamirou F, Arnaud L, Talarico R, Scirè CA, Alexander T, Amoura Z et al. Systemic lupus erythematosus: state of the art on clinical practice guidelines. *RMD Open* 2019;4
43. Smith E.M.D, Lythgoe H, Midgley A, Beresford MW, Hedrich CM. Juvenile-onset systemic lupus erythematosus: Update on clinical presentation, pathophysiology and treatment options. *Clinical Immunology* 2019; 209
44. Nelson M C, Chandrakasan S, Ponder L, Sanz I, Goldberg B, Ogbu E A. Clinical Determinants of Childhood Onset Systemic Lupus Erythematosus among Early and Peri-Adolescent Age Groups. *Children (Basel)* 2022 Nov 30;9(12):1865
45. Hui-Yuen JS et al. Early versus later onset childhood – onset systemic lupus erythematosus. Clinical features, treatment and outcome. *Lupus* 2011;20:952-60
46. Fatemi A, Matinfar M, Saber M, Smiley A. The association between initial manifestations of childhood-onset systemic lupus erythematosus and the survival. *Int J Rheum Dis* 2016; 19:974-9
47. Novak G V, Molinari B C, Ferreira J C, Sakamoto A P, Terreri M T, R M R Pereira R M R et al. Characteristics of 1555 childhood-onset lupus in three groups based on distinct time intervals to disease diagnosis: a Brazilian multicenter study. *Lupus* 2018; 27:1712-20

48. Chaturvedi S, McCrae KR. Diagnosis and management of the antiphospholipid syndrome. *Blood Rev* 2017; 31: 406-17
49. Dowsett T, Oni L. Renal manifestations of paediatric systemic lupus erythematosus. *Curr Opin Pediatr* 2022;34(2):203-208
50. Anders HJ, Schlanderoff D. Toll-like receptors: emerging concepts in kidney disease. *Curr Opin Nephrol Hypertens.* 2007;16:177-83
51. Weening JJ, et al. The classification of glomerulonephritis in systemic lupus erythematosus revisited. *Am Soc Nephrol.* 2004;16:177-83
52. Pirani CL, Pollak VE, Schwartz FD. The reproducibility of semiquantitative analysis of renal histology. *Nephron.* 1964;1:230-7
53. Hochberg MC. Updating the American College of Rheumatology revised criteria for the classification of systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheum.* 1997; 40:1725-33
54. Tan EM, Cohen AS, Fries JF, Masi AT, McShane DJ, Rothfield NF, et al. The 1982 revised criteria for the classification of systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheum.* 1982;25:1271-7
55. Petri M, Orbai AM, Alarcon GS, Gordon C, Merrill JT, Fortin PR, et al. Derivation and validation of the Systemic Lupus International Collaborating Clinics classification criteria for systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheumatol.* 2012;64:2677-86
56. Petri M, Goldman D, Magder LS. Validation of Proposed EULAR/Acr SLE Classification Criteria Versus SLICC SLE Classification Criteria, *Arthritis Rheumatol.* 2018; 78:736-745
57. Hartman EAR, van Royen-Kerkof A, Jacobs JWG, Welsing PMJ, Fritsch-Stork RDE. Performance of the 2012 Systemic Lupus International Collaborating Clinics classification criteria versus the 1997 American College of Rheumatology classification criteria in adult and juvenile systemic lupus erythematosus. A systemic review and meta-an. *Autoimmun.Rev.* 2018; 17:316-322

58. Lattanzi B, Consolaro A, Solari N, Ruperto N, Martini A, Ravelli A. Measures of disease activity and damage in pediatric systemic lupus erythematosus: British Isles Lupus Assessment Group (BILAG), European Consensus Lupus Activity Measurement (ECLAM), Systemic Lupus Activity Measure (SLAM), Systemic Lupus Erythematosus Disease Activity Index (SLEDAI), Physician's Global Assessment of Disease Activity (MD Global), and Systemic Lupus International Collaborating Clinics/American College of Rheumatology Damage Index (SLICC/ACR DI; SDI). *Arthritis Care Res (Hoboken)*. 2011; 63 Suppl 11:112-7
59. Castrejon I, Rua-Figueroa I, Rosario MP, Carmona L. Clinical composite measures of disease activity and damage used to evaluate patients with systemic lupus erythematosus: A systematic literature review. *Reumatol Clin*. 2014; 10:309-20
60. https://www.qxmd.com/calculate/calculator_335/sledai-2k
61. Touma Z, Urowitz MB, Ibanez D, Gladman DD. SLEDAI-2K 10 days versus SLEDAI-2K 30 days in longitudinal evaluation. *Lupus*. 2011; 20:67-70
62. Gladman D, Ginzler E, Goldsmith C, Fortin P, Liang M, Urowitz M, et al. The development and initial validation of the Systemic Lupus International Collaborating Clinics/American College of Rheumatology damage index for systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheum*. 1996; 39:363-9.
63. Islabão AG, Trindade VT, da Mota LMH, Andrade DCO, Silva CA. Managing Antiphospholipid Syndrome in Children and Adolescents: Current and Future Prospects. *Pediatric Drugs (2022)* 24:13–27
64. Silvia Rosina, Cecilia Beatrice Chighizola, Angelo Ravelli, Rolando Cimaz. Pediatric Antiphospholipid Syndrome: from Pathogenesis to Clinical Management. *Current Rheumatology Reports*. 2021. 23:10
65. Soybilgic A, Avcin T. Pediatric APS: State of the Art. *Curr Rheumatol Rep*. 2020;22(3):9.

66. Aguiar CL, Soybilgic A, Avcin T, Myones BL. Pediatric antiphospholipid syndrome. *Curr Rheumatol Rep.* 2015;17:27.
67. 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;76:1637–41
68. 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.* 2020;73:1490–501.
69. Erkan D, Lockshin M. APS ACTION—antiphospholipid syndrome alliance for clinical trials and InternatiOnal Networking. *Lupus.* 2012;21:695–8.
70. 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;14:286–9.
71. Ma J, Song H, Wei M, He Y. Clinical characteristics and thrombosis outcomes of paediatric antiphospholipid syndrome: analysis of 58 patients. *Clin Rheumatol.* 2018;37:1295–303..
72. Meroni PL, Argolini LM, Pontikaki I. What is known about pediatric antiphospholipid syndrome? *Expert Rev Hematol.* 2016;9:977–85.
73. Madison JA, Zuo Y, Knight JS. Pediatric antiphospholipid syndrome. *Eur J Rheumatol.* 2019;7:1–10.
74. Berkun Y, Padeh S, Barash J, Uziel Y, Harel L, Mukamel M, et al. Antiphospholipid syndrome and recurrent thrombosis in children. *Arthritis Rheum.* 2006;55:850–5.
75. 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.

76. Miyamae T, Kawabe T. Non-Criteria Manifestations of Juvenile Antiphospholipid Syndrome. *J. Clin. Med.* 2021;10.
77. 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;16:366–73.
78. 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;46:1019–27.
79. 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 follow-up status study from northwest India. *Rheumatol Int.* 2014;34:669–73.
80. Driest K, Sturm M, O'Brien S, Spencer C, Stanek J, Ardoin S, et al. Factors associated with thrombosis in pediatric patients with systemic lupus erythematosus. *Lupus.* 2016;25:749–53.
81. Avcin T, Benseler S, Tyrrell P, Cucnik S, Silverman E. A followup study of antiphospholipid antibodies and associated neuropsychiatric manifestations in 137 children with systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheum.* 2008;59:206–13.
82. Gattorno M, Buoncompagni A, Molinari A, Barbano G, 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;34:873–81.
83. Molta C, Meyer O, Dosquet C, Montes de Oca M, Babron M, Danon F, et al. Childhood-onset systemic lupus erythematosus: antiphospholipid antibodies in 37 patients and their first-degree relatives. *Pediatrics.* 1993;92:849–53.

84. 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*. 2001;40:565–73.
85. 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.
86. McDonnell T, Wincup C, Buchholz I, Pericleous C, Giles I, Ripoll V, et al. The role of beta-2-glycoprotein I in health and disease associating structure with function: more than just APS. *Blood Rev*. 2020;39:100610
87. Ruben E, Planer W, Chinnaraj M, Chen Z, Zuo X, Pengo V, et al. The J-elongated conformation of b2-glycoprotein I predominates in solution: implications for our understanding of antiphospholipid syndrome. *J Biol Chem*. 2020;295:10794–806.
88. Açar Ç, Van Os GMA, Mörgelin M, Sprenger RR, Marquart JA, Urbanus RT, et al. β 2-Glycoprotein I can exist in 2 conformations: implications for our understanding of the antiphospholipid syndrome. *Blood*. 2010;116:1336–43.
89. Mahler M, Albesa R, Zohoury N, Bertolaccini ML, Ateka-Barrutia O, Rodriguez-Garcia JL, et al. Autoantibodies to domain 1 of beta 2 glycoprotein I determined using a novel chemiluminescence immunoassay demonstrate association with thrombosis in patients with antiphospholipid syndrome. *Lupus*. 2016;25:911–6.
90. Szabó G, Péntzes K, Torner B, Fagyas M, Tarr T, Soltész P, et al. Distinct and overlapping effects of β 2-glycoprotein I conformational variants in ligand interactions and functional assays. *J Immunol Methods*. 2020.
91. Ho Y, Ahuja K, Körner H, Adams M. β 2GP1, anti- β 2GP1 antibodies and platelets: key players in the antiphospholipid syndrome. *Antibodies*. 2016;5:12.
92. El-Assaad F, Krilis SA, Giannakopoulos B. Posttranslational forms of beta 2-glycoprotein I in the pathogenesis of the antiphospholipid syndrome. *Thromb J*. 2016;14(Suppl):1.

93. Weaver JC, Krilis SA, Giannakopoulos B. Oxidative post-translational modification of beta 2-glycoprotein I in the pathophysiology of the anti-phospholipid syndrome. *Free Radic Biol Med.* 2018;125:98–103.
94. Hanly JG, Smith SA. Anti- β 2-glycoprotein I (GPI) autoantibodies, annexin V binding and the anti-phospholipid syndrome. *Clin Exp Immunol.* 2000;120:537–43.
95. Pozzi N, Acquasaliente L, Frasson R, Cristiani A, Moro S, Banzato A, et al. β 2-Glycoprotein I binds to thrombin and selectively inhibits the enzyme procoagulant functions. *J Thromb Haemost.* 2013;11:1093–102.
96. Ađar , De Groot PG, Morgelin M, Monk SDDC, Van Os G, Levels JHM, et al. β 2-glycoprotein I: a novel component of innate immunity. *Blood.* 2011;117:6939–47.
97. 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;16:2016–23
98. Tambralli A, Gockman K, Knight JS. NETs in APS: current knowledge and future perspectives. *Curr Rheumatol Rep.* 2020;22:67
99. 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;371:303–12
100. Sacharidou A, Shaul PW, Mineo C. New insights in the pathophysiology of antiphospholipid syndrome. *Semin Thromb Hemost.* 2018;44:475
101. Ames PRJ, Batuca JR, Ciampa A, Iannaccone L, Alves JD. Clinical relevance of nitric oxide metabolites and nitrative stress in thrombotic primary antiphospholipid syndrome. *J Rheumatol.* 2010;37:2523–30.
102. Ramesh S, Morrell CN, Tarango C, Thomas GD, Yuhanna IS, Girardi G, et al. Antiphospholipid antibodies promote leukocyte–endothelial cell adhesion and thrombosis in mice by antagonizing eNOS via β 2GPI and apoER2. *J Clin Investig.* 2011;121:120.

103. Cifù A, Domenis R, Pistis C, Curcio F, Fabris M. Anti- β 2-glycoprotein I and anti-phosphatidylserine/prothrombin antibodies exert similar pro-thrombotic effects in peripheral blood monocytes and endothelial cells. *Auto-immun Highlights*. 2019.
104. Velásquez M, Rojas M, Abrahams VM, Escudero C, Cadavid ÁP. Mechanisms of endothelial dysfunction in antiphospholipid syndrome: association with clinical manifestations. *Front Physiol*. 2018;9:1840.
105. Corban MT, Duarte-Garcia A, McBane RD, Matteson EL, Lerman LO, Lerman A. Antiphospholipid syndrome: role of vascular endothelial cells and implications for risk stratification and targeted therapeutics. *J Am Coll Cardiol*. 2017;69:2317–30.
106. Nicolo D, Aaradhachary A, Monestier M. Atherosclerosis, antiphospholipid syndrome, and antiphospholipid antibodies. *Front Biosci*. 2007;12:2171–82.
107. van den Hoogen LL, van Roon JAG, Radstake TRDJ, Fritsch-Stork RDE, Derksen RHWM. Delineating the deranged immune system in the antiphospholipid syndrome. *Autoimmun Rev*. 2016;15:50–60.
108. López-Pedraza C, Buendía P, José Cuadrado M, Siendones E, Angeles Aguirre M, Barbarroja N, et al. Antiphospholipid antibodies from patients with the antiphospholipid syndrome induce monocyte tissue factor expression through the simultaneous activation of NF- κ B/Rel proteins via the p38 mitogen-activated protein kinase pathway, and of the MEK-1/ERK pathway. *Arthritis Rheum*. 2006;54:301–11.
109. Zha C, Zhang W, Gao F, Xu J, Jia R, Cai J, et al. Anti- β 2GPI/ β 2GPI induces neutrophil extracellular traps formation to promote thrombogenesis via the TLR4/MyD88/MAPKs axis activation. *Neuropharmacology*. 2018;138:140–50.
110. Chaturvedi S, Brodsky RA, McCrae KR. Complement in the pathophysiology of the antiphospholipid syndrome. *Front Immunol*. 2019;10:449.
111. Chaturvedi S, Braunstein EM, Yuan X, Yu J, Alexander A, Chen H, et al. Complement activity and complement regulatory gene mutations are associated with thrombosis in APS and CAPS. *Blood*. 2020;135:239–51.

112. Salmon J, Girardi G. The role of complement in the antiphospholipid syndrome. *Curr Dir Autoimmun.* 2004;7:133–48.
113. Tinti MG, Carnevale V, Inglese M, Molinaro F, Bernal M, Migliore A, et al. Eculizumab in refractory catastrophic antiphospholipid syndrome: a case report and systematic review of the literature. *Clin Exp Med.* 2019;19:281–8.
114. Rönnblom L, Eloranta ML. The interferon signature in autoimmune diseases. *Curr Opin Rheumatol.* 2013;25:248–53.
115. Xourgia E, Tektonidou MG. Type I interferon gene expression in antiphospholipid syndrome: pathogenetic, clinical and therapeutic implications. *J Autoimmun.* 2019.
116. Ugolini-Lopes MR, Torrezan GT, Gândara APR, Olivieri EHR, Nascimento IS, Okazaki E, et al. Enhanced type I interferon gene signature in primary antiphospholipid syndrome: association with earlier disease onset and preeclampsia. *Autoimmun Rev.* 2019;18:393–8.
117. Palli E, Kravvariti E, Tektonidou MG. Type I interferon signature in primary antiphospholipid syndrome: clinical and laboratory associations. *Front Immunol.* 2019.
118. Abdel-Wahab N, Talathi S, Lopez-Olivo MA, Suarez-Almazor ME. Risk of developing antiphospholipid antibodies following viral infection: a systematic review and meta-analysis. *Lupus.* 2018;27:572–83.
119. Tung ML, Tan B, Cherian R, Chandra B. Anti-phospholipid syndrome and COVID-19 thrombosis: connecting the dots. *Rheumatol Adv Pract.* 2021;5.
120. Noureldine M.H.A, Haydar A, Berjawi A, Elnawar R, Sweid A, Khamashta M.A. Antiphospholipid syndrome (APS) revisited: Would migraine headaches be included in future classification criteria? *Immunol Res.* 2017; 65: 230–241.
121. Fleetwood T, Cantello R and Comi C (2018) Antiphospholipid Syndrome and the Neurologist: From Pathogenesis to Therapy. *Front. Neurol.* 9:1001

122. Avcin T, Markelj G, Niksic V, Rener-Primec Z, Cucnik S, Zupancic M, et al. Estimation of antiphospholipid antibodies in a prospective longitudinal study of children with migraine. *Cephalalgia* 2004;24:831–7
123. Careaga M, Hansen RL, Hertz-Piccotto I, Van de Water J, Ashwood P. Increased anti-phospholipid antibodies in autism spectrum disorders. *Mediators Inflamm* 2013;2013:935608.
124. Bienaimé F, Legendre C, Terzi F, Canaud G. Antiphospholipid syndrome and kidney disease. *Kidney International*. 2017; 91:34–44
125. Sciascia S, Amigo M, Roccatello D, Khamashta M. Diagnosing antiphospholipid syndrome: “extra-criteria” manifestations and technical advances. *Nat Rev Rheumatol*. 2017;13:548–60
126. Domingues V, Wahl D, Zuily S. Increased Risk of Acute and Chronic Renal Lesions Associated with Antiphospholipid Antibodies in Patients with Systemic Lupus Erythematosus: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Arthritis Rheum* 2015;67 (suppl 10)
127. Gorshtein A, Levy Y. Orthopedic involvement in antiphospholipid syndrome. *Clin Rev Allergy Immunol* 2007;32:167–71.
128. Goldman RD. Raynaud phenomenon in children. *Can Fam Physician*. 2019 Apr;65(4):264-265
129. Zuily S, Domingues V, Suty-Selton C, Eschwège V, Bertoletti L, Chaouat A, et al. Antiphospholipid antibodies can identify lupus patients at risk of pulmonary hypertension: a systematic review and meta-analysis. *Autoimmun Rev*. 2017;16:576–86.
130. Anuardo P, Verdier M, Gormezano NWS, Ferreira GRV, Leal GN, Lianza A, et al. Subclinical pulmonary hypertension in childhood systemic lupus erythematosus associated with minor disease manifestations. *Pediatr Cardiol*. 2017;38:234–9.

131. Clauss SB, Manco-Johnson MJ, Quivers E, Takemoto C, Spevak PJ. Primary antiphospholipid antibody syndrome and cardiac involvement in a child. *Pediatr Cardiol.* 2003;24:292–4
132. Leal GN, Silva KF, França CMP, Lianza AC, Andrade JL, Campos LMA, et al. Subclinical right ventricle systolic dysfunction in childhood-onset systemic lupus erythematosus: insights from two-dimensional speckle-tracking echocardiography. *Lupus.* 2015;24:613–20
133. Go EJM, O’Neil KM. The catastrophic antiphospholipid syndrome in children. *Curr Opin Rheumatol.* 2017;29:516–22.
134. Cervera R, Font J, Gómez-Puerta JA, Espinosa G, Cucho M, Bucciarelli S, et al. Validation of the preliminary criteria for the classification of catastrophic antiphospholipid syndrome Asherson for the Catastrophic Antiphospholipid Syndrome Registry Project Group. *Ann Rheum Dis.* 2005;64:1205–9.
135. 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;13:157–62.
136. Gedik KC, Siddique S, Aguiar CL. Rituximab use in pediatric lupus anticoagulant hypoprothrombinemia syndrome—report of three cases and review of the literature. *Lupus.* 2018;27:1190–7
137. Paliani R, Suri D, Jindal A, Kumar N, Sharma A, Sharma P, et al. Lupus anticoagulant hypoprothrombinemia syndrome associated with systemic lupus erythematosus in children: report of two cases and systematic review of the literature. *Rheumatol Int.* 2018;38:1933–40
138. El-Bostany EA, El-Ghoroury EA, El-Ghafar EA. Anti-beta2-glycoprotein I in childhood immune thrombocytopenic purpura. *Blood Coagul Fibrinolysis* 2008;19:26–31.

139. Espinosa G, Bucciarelli S, Cervera R, Lozano M, Reverter J-C, de la Red G, et al. Thrombotic microangiopathic haemolytic anaemia and antiphospholipid antibodies. *Ann Rheum Dis* 2004;63:730–6.
140. Erkan D, Espinosa G, Cervera R. Catastrophic antiphospholipid syndrome: updated diagnostic algorithms. *Autoimmun Rev* 2010;10:74–9.
141. 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;57:73–81.
142. Tektonidou MG, Andreoli L, Limper M, Amoura Z, Cervera R, Costedoat-Chalumeau N, et al. EULAR recommendations for the management of antiphospholipid syndrome in adults. *Ann Rheum Dis*. 2019;78:1296–30
143. Silva CA. Poor adherence to drug treatment in children and adolescents with autoimmune rheumatic diseases. *Revista Paulista de Pediatria*. 2019;37:138–9.
144. 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;56:228–34
145. Weathermon R, Crabb DW. Alcohol and medication interactions. *Alcohol Res Health*. 1999;23:40–54
146. Sammaritano LR, Bermas BL, Chakravarty EE, Chambers C, Clowse MEB, Lockshin MD, et al. 2020 American College of Rheumatology guideline for the management of reproductive health in rheumatic and musculoskeletal diseases. *Arthritis Rheumatol*. 2020;72:529–56
147. Gualano B, Bonfa E, Pereira RMR, Silva CA. Physical activity for paediatric rheumatic diseases: standing up against old paradigms. *Nat Rev Rheumatol*. 2017;13:368–79.
148. Signorelli SS, Scuto S, Marino E, Giusti M, Xourafa A, Gaudio A. Anticoagulants and osteoporosis. *Int J Mol Sci*. 2019.

149. Gajic-Veljanoski O, Phua CW, Shah PS, Cheung AM. Effects of long-term low-molecular-weight heparin on fractures and bone density in non-pregnant adults: a systematic review with metaanalysis. *J Gen Intern Med.* 2016;31:947–57.
150. Silva CA, Aikawa NE, Bonfa E. Vaccinations in juvenile chronic inflammatory diseases: an update. *Nat Rev Rheumatol.* 2013;9:532–43.
151. De Medeiros DM, Silva CA, Bueno C, Ribeiro ACM, Viana VDST, Carvalho JF, et al. Pandemic influenza immunization in primary antiphospholipid syndrome (PAPS): a trigger to thrombosis and autoantibody production? *Lupus.* 2014;23:1412–6
152. 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.
153. Male C, Foulon D, Hoogendoorn H, Vegh P, Silverman E, David M, et al. Predictive value of persistent versus transient antiphospholipid antibody subtypes for the risk of thrombotic events in pediatric patients with systemic lupus erythematosus. *Blood* 2005;106:4152–8
154. Erkan D, Harrison MJ, Levy R, Peterson M, Petri M, Sammaritano L, et al. Aspirin for primary thrombosis prevention in the antiphospholipid syndrome: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial in asymptomatic antiphospholipid antibodypositive individuals. *Arthritis Rheum.* 2007;56:2382–91.
155. Bala MM, Paszek E, Lesniak W, Wloch-Kopec D, Jasinska K, Undas A. Antiplatelet and anticoagulant agents for primary prevention of thrombosis in individuals with antiphospholipid antibodies. *Cochrane Database System Rev.* 2018
156. Arnaud L, Mathian A, Devilliers H, Rufatti A, Tektonidou M, Forastiero R, et al. Patient-level analysis of five international cohorts further confirms the efficacy of aspirin for the primary prevention of thrombosis in patients with antiphospholipid antibodies. *Autoimmun Rev.* 2015;14:192–200

157. Ruiz-Irastorza G, Cuadrado MJ, Ruiz-Arruza I, Brey R, Crowther M, Derksen R, et al. Evidence-based recommendations for the prevention and long-term management of thrombosis in antiphospholipid antibody-positive patients: report of a task force at the 13th International Congress on antiphospholipid antibodies. In: *Lupus*. Lupus; 2011. p. 206–18.
158. Zuo Y, Barbhaiya M, Erkan D. Primary thrombosis prophylaxis in persistently antiphospholipid antibody-positive individuals: where do we stand in 2018? *Curr Rheumatol Rep*. 2018;20:1–12.
159. 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;321:277–87
160. Burgos PI, Alarcón GS. Thrombosis in systemic lupus erythematosus: risk and protection. *Expert Rev Cardiovasc Ther*. 2009;7:1541–9.
161. Chang JC, Mandell DS, Knight AM. High health care utilization preceding diagnosis of systemic lupus erythematosus in youth. *Arthritis Care Res*. 2018;70:1303–11.
162. Cervera R, Serrano R, Pons-Estel G, Cervera R, Hualde L, Shoenfeld Y, de Ramon E, et al. Morbidity and mortality in the antiphospholipid syndrome during a 10-year period: a multicentre prospective study of 1000 patients. *Ann Rheum Dis* 2015;74:1011–18
163. Finazzi G, Marchioli R, Brancaccio V, Schinco P, Wisloff F, Musial J, et al. A randomized clinical trial of high-intensity warfarin vs. conventional antithrombotic therapy for the prevention of recurrent thrombosis in patients with the antiphospholipid syndrome (WAPS). *J Thromb Haemost* 2005;3:848–53
164. Crowther MA, Ginsberg JS, Julian J, Denburg J, Hirsh J, Douketis J, et al. A comparison of two intensities of warfarin for the prevention of recurrent thrombosis in patients with the antiphospholipid antibody syndrome. *N Engl J Med* 2003;349:1133–8.

165. Pons-Estel GJ, Andreoli L, Scanzi F, Cervera R, Tincani A. The antiphospholipid syndrome in patients with systemic lupus erythematosus. *Journal of Autoimmunity* 2017;76: 10-20
166. 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;15:1120–4
167. 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;12:1085–90.
168. Arachchillage DJ, Laffan M, Pericleous C. Hydroxychloroquine as an Immunomodulatory and Antithrombotic Treatment in Antiphospholipid Syndrome. *Int. J. Mol. Sci.* 2023; 24:1331.
169. Kravvariti E, Koutsogianni A, Samoli E, Sfkakis 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;19:102491
170. Anderson E, Furie R. Anifrolumab in systemic lupus erythematosus: current knowledge and future considerations. *Immunotherapy.* 2020;12:275–86
171. Cohen H, Cuadrado MJ, Erkan D, Duarte-Garcia A, Isenberg DA, Knight JS, et al. 16th International Congress on antiphospholipid antibodies task force report on antiphospholipid syndrome treatment trends. *Lupus.* 2020;29:1571–93
172. Sciascia S, Radin M, Cecchi I, Rubini E, Bazzan M, Roccatello D. Long-term effect of B-cells depletion alone as rescue therapy for severe thrombocytopenia in primary antiphospholipid syndrome. *Semin Arthritis Rheum.* 2019;48:741–4.
173. Mormile I, Granata F, Punziano A, de Paulis A, Rossi FW. Immunosuppressive treatment in antiphospholipid syndrome: is it worth it? *Biomedicines.* 2021;9:1–21

174. Bogdanović R, Mikuska M, Cvorić A, Nikolić V, Sindjić V, Ognjanović M, Abinun M. Lupus nephritis in children and adolescents (clinical-morphologic correlation). *Srp Arh Celok Lek* 1994. Jan-Feb;122(1-2):26-30
175. Bogdanović R, Mikuska M, Cvorić A, Nikolić V, Sindjić V, Ognjanović M, Abinun M. Lupus nephritis in children and adolescents (Part II: Prognosis). *Srp Arh Celok Lek* 1994. May-Jun;122(5-6):155-7
176. Massias JS, Smith EMD, El-Abadi E, Armon K, Bailey K, Ciurtin C. Clinical and laboratory characteristics in juvenile-onset systemic lupus erythematosus across age groups. *Lupus* 2020; 29: 474-81
177. Fatemi A, Matinfar M, Smiley A. Childhood versus adult-onset systemic lupus erythematosus: long-term outcome and predictors mortality. *Clin Rheumatol* 2017; 36:343-350
178. Livingston B, Boner A, Pope J. Differences in clinical manifestations between childhood-onset lupus and adult-onset lupus: a meta-analysis. *Lupus* 2011;20:1345
179. Bundhun PK, Kumari A, Huang F. Differences in clinical features observed between childhood-onset versus adult-onset systemic lupus erythematosus: A systematic review and meta-analysis. *Medicine (Baltimore)* 2017; 96:e8086
180. Bader-Meunier B, Armengaud JB, Haddad E. Initial presentation of childhood-onset systemic lupus erythematosus: a French multicenter study. *J Pediatr* 2005; 146:648
181. Mackie FE, Kainer G, Adib N. The national incidence and clinical picture of SLE in children in Australia-a report from the Australian Pediatric Surveillance Unit. *Lupus* 2015; 24:66
182. Abdel-Hafez MA, Abdel-Nabi H. Juvenile systemic lupus erythematosus: onset patterns and short-term outcome in Egyptian children. A single-center experience. *Lupus* 2015; 24:1455
183. El-Garf K, El-Garf A, Gheith R, Badran S, Salah S, Marzouk H et al. A comparative study between the disease characteristics in adult-onset and childhood-onset systemic

lupus erythematosus in Egyptian patients attending a large university hospital. *Lupus* 2020

184. Ramirez Gomez LA, Uribe Uribe O, Osio Uribe. Childhood systemic lupus erythematosus in Latin America. The GLADEL experience in 230 children. *Lupus* 2008; 17:596-604

185. Hiraki LT, Feldman CH, Liu J, Alarcon GS, Fischer MA, Winkelmayr WC, et al. Prevalence, incidence, and demographics of systemic lupus erythematosus and lupus nephritis from 2000 to 2004 among children in the US Medicaid beneficiary population. *Arthritis Rheum.* 2012;64(8):2669–7

186. Levy DM, Kaphius S. Systemic Lupus Erythematosus in Children and Adolescents. *Pediatr Clin North Am* 2012; 59(2):345-64

187. Jurencak R, Fritzler M, Tyrrel P, Hiraki L, Benseler S and Silverman E. Autoantibodies in pediatric systemic lupus erythematosus: ethnic grouping, cluster analysis, and clinical correlations. *J Rheumatol.* 2009; 36:416-21

188. Giordano P, Tesse R, Lassandro G, Fracchiolla D, Ranieri P, Lotito A. Clinical and laboratory characteristics of children positive for antiphospholipid antibodies. *Blood Transfus.* 2012;10:296-301

189. Avcin T, Toplak N. Antiphospholipid antibodies in response to infection. *Curr Rheumatol Rep* 2007;9:212–18.

190 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, 73:181-2.

191. Ferrara M, Bertocco F, Ferrara D, Capozzi L. Thrombophilia and varicella zoster in children. *Hematology* 2013;18:119–22.

192. Josephson C, Nuss R, Jacobson L, Hacker MR, Murphy J, Weinberg A, et al. The varicella autoantibody syndrome. *Pediatr Res* 2001;50:345–52.

193. Karali Z, Basaranoglu ST, Karali Y, Oral B, Kilic SS. Autoimmunity and hepatitis A vaccine in children. *J Investig Allergol Clin Immunol* 2011;21:389–93
194. 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;142:377–80.
195. 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;8:134–8
196. Cabiedes J, Trejo-Hernandez J, Loreda-Abdala A, Castilla-Serna L, Lopez-Mendoza AT, Corde-ro- Esperon HA, et al. Anti-cardiolipin, 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: 175-9
197. Wincup C, Ioannou Y. The Differences Between Childhood and Adult Onset Antiphospholipid Syndrome. *Front Pediatr.* 2018; 6: 362-71
198. Avcin T, Silverman ED. Antiphospholipid antibodies in pediatric systemic lupus erythematosus and the antiphospholipid syndrome. *Lupus.* 2007;16:627-33
199. Campos, L.M.; Kiss, M.H.; D’Amico, E.A.; Silva, C.A. Antiphospholipid antibodies and antiphospholipid syndrome in 57 children and adolescents with systemic lupus erythematosus. *Lupus* 2003, 12, 820–826.
200. Ahluwalia, J. Singh, S. Garewal, G. Antiphospholipid antibodies in children with systemic lupus erythematosus: A prospective study in northern India. *Rheumatol Int.* 2005, 25, 530–535.
201. Seaman, D.E.; Londino, A.V., Jr.; Kwoh, C.K.; Medsger, T.A., Jr.; Manzi, S. Antiphospholipid antibodies in pediatric systemic lupus erythematosus. *Pediatrics* 1995, 96, 1040–1045.
202. Berube C, Mitchell L, Silverman E, David M, Cyr CX, Laxer R et al. The relationship of antiphospholipid antibodies to thromboembolic events in pediatric patients

with systemic lupus erythematosus: A cross-sectional study. *Pediatr. Res.* 1998, 44, 351–356

203. Ravelli A, Caporali R, Di Fuccia G, Zonta L, Montecucco C, Martini A. Anticardiolipin antibodies in pediatric systemic lupus erythematosus. *Arch. Pediatr. Adolesc. Med.* 1994, 148, 398–402.

204. Perez-Vazquez ME, Villa AR, Drenkard C, Cabiedes J, Alarcon Segovia D. Influence of disease duration, continued follow-up and further antiphospholipid testing on the frequency and classification category of antiphospholipid syndrome in a cohort of patients with systemic lupus erythematosus. *J Rheumatol* 1993; 20: 437– 442.

205. Andreoli L, Nalli C, Motta M, et al. Anti-B2-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.

206. Wahezi DM, Ilowite NT, Wu XX, et al. Annexin A5 anticoagulant activity in children with systemic lupus erythematosus and the association with antibodies to domain I of β 2-glycoprotein I. *Lupus.* 2013;22(7):702–11.

207. Desloux E, Durieu I, Cochat P, Vital Durand D, Ninet J, Ninet J et al. Paediatric systemic lupus erythematosus: prognostic impact of antiphospholipid antibodies. *Rheumatology.* 2008;47:183-187

208. Taraborelli M, Lazzaroni MG, Martinazzi N, Fredi M, Cavazzana I, Franceschini F et al. The role of clinically significant antiphospholipid antibodies in systemic lupus erythematosus. *Reumatismo.* 2016;68: 137-43

209. Taraborelli M, Leuenberger L, Lazzaroni MG, Martinazzi N, Zhang W, Franceschini F et al. The contribution of antiphospholipid antibodies to organ damage in systemic lupus erythematosus. *Lupus* 2016 (Epub ahead of print)

210. Ünlü O, Zuilý S, Erkan D. The clinical significance of antiphospholipid antibodies in systemic lupus erythematosus. *Eur J Rheumatol* 2016;3:75-84

211. Taraborelli M, Leuenberger L, Zhang W, Tincani A, Salmon J, Erkan D. The Effect of Clinically Significant Antiphospholipid Antibody Positivity on Organ Damage in Systemic Lupus Erythematosus. *Arthritis Rheum.* 2014; 66:8-9
212. Ravelli A, Caporali R, Di Fuccia G, Zonta L, Montecucco C, Martini A. Anticardiolipin antibodies in pediatric systemic lupus erythematosus. *Arch Pediatr Adolesc Med* 1994; 148: 398–402.
213. Seaman DE, Londino V, Kwok CK, Medsger TA, Manzi S. Antiphospholipid antibodies in pediatric systemic lupus erythematosus. *Pediatrics* 1995; 96: 1040–1045
214. Levy DM, Massicotte L, Harvey E, Hebert D, Silverman ED. Thromboembolism in paediatric lupus patients. *Lupus.* 2003;12: 741-6.
215. Sibbitt WL, Jr, Brandt JR, Johnson CR, Maldonado ME, Patel SR, Ford CC et al. The incidence and prevalence of neuropsychiatric syndromes in pediatric onset systemic lupus erythematosus. *J Rheumatol* 2002; 29:1536-42.
216. Kampylafka EI, Alexopoulos H, Kosmidis ML, et al. Incidence and prevalence of major central nervous system involvement in systemic lupus erythematosus: a 3-year prospective study of 370 patients. *PLoS One* 2013; 8:e55843.
217. Ahn GY, Kim D, Won S, et al. Prevalence, risk factors, and impact on mortality of neuropsychiatric lupus: a prospective, single-center study. *Lupus* 2018; 27:1338.
218. Harel L, Sandborg C, Lee T, von Scheven E. Neuropsychiatric manifestation in pediatric systemic lupus erythematosus and association with antiphospholipid antibodies. *J Rheumatol* 2006; 33:1873-7
219. Erre GL, Bosincu L, Faedda R, Fenu P, Masala A, Sanna M et al. Antiphospholipid syndrome nephropathy (APSN) in patients with lupus nephritis: a retrospective clinical and renal pathology study. *Rheumatol Int.* 2014;34:535-41.
220. Petrovic G, Pasic S, Soldatovic I. Association of Antiphospholipid Antibodies with Clinical Manifestations in Children with Systemic Lupus Erythematosus. *J. Clin Med.* 2023; 12, 1424

221. Taraborelli LL, Lazzaroni MG, Martinazzi N, Zhang W, Salmon J, Franceschini F, et al. Antiphospholipid Antibodies And The Risk Of Damage Accrual In Systemic Lupus Erythematosus. *Ann Rheum Dis* 2015; 74 (Suppl2): 574.

222. Erkan D, Criscione-Schreiber LG, Dall'era M, Dvorkina O, Griffin R, Marder G, et al. Is There an Association Between Persistently High Positive Antiphospholipid Antibody Profile and Organ Damage Accrual in Lupus Patients? *Arthritis Rheum* 2014; 66: 1-2

Objavljeni radovi

1. **Petrovic G.** Pasic S, Soldatovic I. Association of Antiphospholipid Antibodies with Clinical Manifestations in Children with Systemic Lupus Erythematosus. *J. Clin Med.* 2023; 12, 1424 IF 4,97, M21
2. **Petrović G,** Pašić S. Antifosfolipidni sindrom kod dece. *MedPodml.* 2023; (DOI 10.5937/mp74-42885) M52

Lista skraćenica:

SEL - sistemski eritemski lupus

cSEL - sistemski eritemski lupus sa početkom u detinjstvu

APS - antifosfolipidni sindrom

PAPS - primarni antifosfolipidni sindrom

SAPS - sekundarni antifosfolipidni sindrom

CAPS - katastrofalni antifosfolipidni sindrom

aPLA - antifosfolipidna antitela

LA - lupus antikoagulans

aCLA - antikardiolipinska antitela

β2 - beta 2 glikoprotein 1

LN - lupusni nefritis

CNS - centralni nervni sistem

ACR - (engl. American College of Rheumatology)

SLICC - (engl. Systemic Lupus International Collaborating Clinics)

EULAR - (engl. European League Against Rheumatism)

BILAG - (engl. British Isles Lupus Assessment Group)

ECLAM - (engl. European Consensus Lupus Activity Measure)t

SLAM - (engl. Systemic Lupus Activity Measure)

SLEDAI - (engl. Systemic Lupus Erythematosus Disease Activity Index)

SLEDAI-2K - (engl. Systemic Lupus Erythematosus Disease Activity Index-2K)

SLICC/ACR DI; SDI - (engl. Systemic Lupus International Collaborating Clinics/American College of Rheumatology-Damage Index)

PRES - (engl. Paediatric *Rheumatology* European Society)

SHARE - (engl. The Single Hub and Access point for paediatric Rheumatology in Europe)

JIA - juvenilni idiopatski artritis

HUS - hemolitičko-uremijski sindrom

ITP - idiopatska trombocitopenijska purpura

TTP - trombotično trombocitopenijska purpura

D - domen

PL - fosfolipidi

LPS - lipopolisaharidi

PT - protrombinsko vreme

aPTT - parcijalno tromboplastinsko vreme

MHC - glavni kompleks tkivne histokompatibilnosti

TLR - (engl. Toll-like receptor)

NET - (engl. Neutrophile extracellular traps)

apoER2 - apolipoprotein E2 receptora

eNOS - endotelne azot monoksid sintetaza

NO - azot monoksid

TF - tkivni faktor

NF-κB - nuklearni faktor kapa B

IFN - interferon

DC - dendritična ćelija

MTHFR - metilentetrahidrofolat reduktaza

LA-HPS - (engl. LA-hypoprothrombinemia syndrome)

DIK - diseminovana intravaskularna koagulacija

MAS - sindrom aktivacije makrofaga

LMWH - (engl. low-molecular-weight heparin)

VKA - antagonist vitamina K

Biografija

Dr Gordana (Sibin) Petrović rođena je 01.09.1972, a diplomirala na Medicinskom fakultetu Univerziteta u Beogradu 5.12.1997. sa prosečnom ocenom 9,58. Od oktobra 2000. godine zaposlena je u Institutu za majku i dete “Dr Vukan Čupić”.

Specijalistički ispit iz pedijatrije sa odličnom ocenom položila je 12.10.2004. godine na Medicinskom fakultetu Univerziteta u Beogradu.

Magistarsku tezu pod naslovom: „Učestalost, etiologija i dijagnoza skrivene bakterijemije kod febrilne dece uzrasta od 3 do 36 meseci“ odbranila je 18.6.2014. godine, mentor prof. Dr Borisav Janković. Doktorske studije na Medicinskom fakultetu Univerziteta u Beogradu, smer Zapaljenje i autoinflamacija, upisuje 2016. godine.

Dr Gordana Petrović je autor i koautor 10 publikacija objavljenih u časopisima indeksiranim u Institute of Science Index (SCI) bazi podataka. U vezi sa doktorskom disertacijom objavila je naučni rad u kojem je prvi i korespondirajući autor, u časopisu kategorije M21 (IF 4,97). Takođe, u časopisu Medicinski podmladak objavila je rad pod nazivom: “Antifosfolipidni sindrom kod dece”

Član je prestižnih internacionalnih udruženja (ESID, JP Project, ESPID, EAACI, PRES) u čijem radu aktivno učestvuje.

Obrazac izjave o autorstvu

Izjava o autorstvu

Ime i prezime autora: **Gordana Petrović**

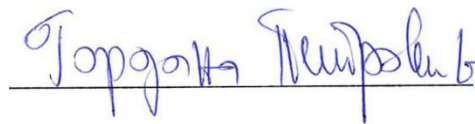
Broj indeksa: **5164**

Izjavljujem

daje doktorska disertacija pod naslovom: **”Povezanost antifosfolipidnog sindroma sa kliničkim ispoljavanjem i pojavom komplikacija kod dece sa sistemskim eritemskim lupusom”**

- rezultat sopstvenog istraživačkog rada;
- da disertacija u celini ni u delovima nije bila predložena za sticanje druge diplome prema studijskim programima drugih visokoškolskih ustanova;
- da su rezultati korektno navedeni i
- da nisam kršio/la autorska prava I koristio/la intelektualnu svojinu drugih lica

Potpis autora

Handwritten signature of Gordana Petrović in blue ink, written over a horizontal line.

U Beogradu, 03.06.2023.

Izjava o istovetnosti štampane i elektronske verzije doktorskog rada

Ime i prezime autora: **Gordana Petrović**

Broj upisa: **5164**

Studijski program: **Zapaljenje i autoinflamacija**

Naslov rada: **”Povezanost antifosfolipidnog sindroma sa kliničkim ispoljavanjem i pojavom komplikacija kod dece sa sistemskim eritemskim lupusom”**

Mentor: **Prof dr Srdjan Pašić**

Potpisana: **Gordana Petrović**

- Izjavljujem daje štampana verzija mog doktorskog rada istovetna elektronskoj verziji koju sam predala za objavljivanje na portalu **Digitalnog repozitorijuma Univerziteta u Beogradu**.
- Dozvoljavam da se objave moji lični podaci vezani za dobijanje akademskog zvanja doktora nauka, kao što su ime i prezime, godina i mesto rođenja i datum odbrane rada.
- Ovi lični podaci mogu se objaviti na mrežnim stranicama digitalne biblioteke, u elektronskom katalogu i u publikacijama Univerziteta u Beogradu.

Potpis autora



U Beogradu, 03.06.2023.

Izjava o korišćenju

Ovlašćujem Univerzitetsku biblioteku „Svetozar Marković” da u Digitalni repozitorijum Univerziteta u Beogradu unese moju doktorsku disertaciju pod naslovom: **”Povezanost antifosfolipidnog sindroma sa kliničkim ispoljavanjem i pojavom komplikacija kod dece sa sistemskim eritemskim lupusom”**- koja je moje autorsko delo.

Disertaciju sa svim priložima predao/la sam u elektronskom formatu pogodnom za trajno arhiviranje.

Moju doktorsku disertaciju pohranjenu u Digitalni repozitorijum Univerziteta u Beogradu mogu da koriste svi koji poštuju odredbe sadržane u odabranom tipu licence Kreativne zajednice (Creative Commons) za koju sam se odlučila:

1. Autorstvo

2. Autorstvo nekomercijalno


3. Autorstvo — nekomercijalno — bez prerade

4. Autorstvo — nekomercijalno — deliti pod istim uslovima

5. Autorstvo — bez prerade

6. Autorstvo deliti pod istim uslovima

Potpis autora



U Beogradu, 03.06.2023.