

ISSN 2238-9113**ÁREA TEMÁTICA:**

- COMUNICAÇÃO
- CULTURA
- DIREITOS HUMANOS E JUSTIÇA
- EDUCAÇÃO
- MEIO AMBIENTE
- SAÚDE
- TRABALHO
- TECNOLOGIA

SÍNDROME DO ANTICORPO ANTIFOSFOLÍPEDE EM PACIENTES PEDIÁTRICOS: REVISÃO DE LITERATURA**Gabriel Rodrigues Espelho Rossi (gabriel.espelhorossi@gmail.com)****Luiz Gustavo Rachid Fernandes (gustavorachid9@gmail.com)****Alexandre Bueno Merlini (alexandre_merlini@hotmail.com)****Fabina Postiglione Mansani (fpmansani@gmail.com)****Marcelo Derbli Schafranski (marceloschafranski@yahoo.com.br)**

RESUMO – A síndrome do anticorpo antifosfolípide (SAF) é uma doença auto-imune de múltiplos sistemas caracterizada, no adulto, pela presença de um evento trombótico com a presença persistente nos níveis séricos de um ou mais anticorpos antifosfolípidos (APLs). Embora a doença seja muito semelhante em crianças, SAF pediátrica tem diferentes particularidades de sua apresentação em adultos, tais como os eventos não-trombóticos. Os critérios para o diagnóstico de SAF em adultos não são suficientes para enquadrar todas as crianças que sofrem desta condição, revelando que ainda há necessidade de mais estudos voltados para estes pacientes. Uma revisão da literatura nas bases de dados PubMed e Scielo sobre SAF pediátrica foi realizada a fim de caracterizar sua epidemiologia, manifestações clínicas, fisiopatologia e tratamento da doença em crianças e recém-nascidos. A revisão da literatura revelou importante falta de dados e pesquisas que tangem a SAF em pacientes pediátricos e neonatais.

PALAVRAS-CHAVE – Síndrome Antifosfolípide. Pediatria. Neonatal. Anticorpos Antifosfolípidos.

Introdução:

A síndrome do anticorpo antifosfolípide (SAF) é uma doença multissistêmica caracterizada pela presença de trombose venosa, arterial e/ou microvasular, podendo estar associada com abortos espontâneos ou de repetição em pacientes adultos, acompanhados pela presença persistente de anticorpos antifosfolípidos no plasma sanguíneo.

A Liga Acadêmica de Auto-Imunidade da Universidade Estadual de Ponta Grossa tem o objetivo de fazer revisões das principais doenças auto-imunes com os alunos do curso de Medicina da UEPG, bem como a orientação, aprendizado e ajuda à população residente às áreas próximas da Universidade e da população que frequenta o Hospital Universitário

Regional dos Campos Gerais para a conscientização da população para com pacientes com esse tipo de doença.

A SAF pode ser classificada como primária, quando ocorre independente de outras doenças ou condições médicas, ou secundária, quando o paciente é portador de uma doença ou condição médica. A doença que mais frequentemente é associada à SAF é o Lupus Eritematoso Sistêmico (LES), sendo que cerca de 50% dos pacientes lúpicos apresentam aPLs, mas também pode ser encontrada secundariamente em outras doenças reumatológicas, como a artrite reumatóide juvenil, e outras condições não reumatológicas, como neoplasias malignas, doenças hematológicas, infecções, doenças neurológicas e drogas. Em crianças, a SAF secundária é a maioria, variando entre 50-62%, sendo que o LES e lupus-like disease são as condições mais frequentemente associadas à doença. Crianças que apresentam a forma primária de SAF são raras e, geralmente, evoluem com LES futuramente. Crianças com a forma primária de SAF tendem a ser mais novas e apresentam risco maior de apresentarem trombozes arteriais, enquanto que crianças com a forma secundária de SAF são mais velhas e tendem a apresentar trombose venosa.

A doença pode ser classificada de acordo com os Updated Sapporo Criteria, sendo que, classicamente, ela é definida por pelo menos um critério clínico – trombose arterial, venosa ou microvascular- adicionado de pelo menos um critério laboratorial – presença dos anticorpos antifosfolípedes: Anticardiolipina (aCL) isótipos IgG ou IgM,; Anti-B2-glicoproteína-1 (AB2GPI) anticorpos dos isótipos IgG or IgM; Anticoagulante lúpico (LA). Os critérios são válidos para crianças e adultos com a doença, respeitando as respectivas limitações de critérios clínicos de acordo com a idade.

Entretanto, frequentemente, crianças com SAF podem se apresentar com sintomas não-clássicos, que são sintomas não associados a trombozes vasculares, podendo ser hematológicas, da pele e distúrbios neurológicos. Esses sintomas não são classificados nos critérios de Sapporo para SAF primária, podendo levar à exclusão de alguns pacientes pediátricos.

Objetivos:

A SAF é uma condição auto-imune relativamente freqüente no nosso meio, porém é bastante desconhecida pela população geral, assim seu estudo e melhor entendimento fisiopatológico por parte dos alunos, promoveriam maior efetividade ao ensinar a população sobre o tema. Uma vez que a SAF é bem caracterizada em adultos, porém faltam estudos para

defini-la em pacientes pediátricos, o objetivo dessa revisão é analisar o que há na literatura e realçar os principais pontos do SAF em crianças e neonatos.

Referencial teórico-metodológico:

Foram pesquisados artigos nas bases de dados da PubMed e Lilacs com as palavras “Antiphospholipid Syndrome”, “Pediatric”. Foram encontrados 26 trabalhos publicados da Pubmed e 2 na base de dados da Lilacs. A partir da busca, foram selecionados os artigos que se referiam ao tema, sem exclusão por data de publicação.

Resultados:

1. SAF em crianças

A prevalência dessa doença em pacientes pediátricos é incerta, principalmente devido à falta de critérios específicos para SAF pediátrica e pela falta de grandes estudos nessa área. Como já citado, os critérios para classificação de SAF em adultos pode falhar quando são aplicados para SAF pediátrica, principalmente para o grupo classificado com sintomas “não-clássicos”, que contém crianças que não apresentam as manifestações trombóticas.

De maneira geral, a manifestação clínica da SAF pediátrica é semelhante a da SAF em adultos, tanto em suas formas primárias, quanto secundárias. Porém, vários estudos relatam que crianças com SAF podem apresentar-se sem os eventos trombóticos, mas com manifestações sistêmicas ou não que seriam decorrentes da presença dos anticorpos antifosfolípedes, sejam elas hematológicas – como síndrome de Evans, trombocitopenia, leucopenias ou linfocitopenias e distúrbios coagulativos – distúrbios da pele – como Livedo Reticular, fenômeno de Raynaud, úlceras de pele, urticária crônica – e distúrbios neurológicos – como migrânicas, coreia, epilepsias e transtornos do humor.

Os eventos trombóticos são, assim como em adultos, a principal apresentação clínica em pacientes com SAF pediátrica. A trombose venosa é a principal apresentação da doença, sendo que a trombose venosa profunda dos membros inferiores é a mais prevalente. Os eventos trombóticos arteriais são mais freqüentes na SAF pediátrica que em adultos portadores da doença, sendo que os eventos cerebrovasculares – acidente vascular encefálico (AVE) isquêmico e ataque isquêmico transitório – são os mais prevalentes.

Dentre as manifestações não trombóticas da SAF em crianças, as hematológicas são, na maioria dos estudos, as mais comuns. Um estudo realizado por Avcin e colaboradores (2008)

com 72 crianças diagnosticadas com SAF (com pelo menos um evento trombótico), foi encontrado que 46% delas apresentavam distúrbios hematológicos, sendo síndrome de Evans a mais comum (12%), seguido de trombocitopenia e leucopenia/linfopenia, ambas encontradas em 8% dos pacientes. Uma característica da trombocitopenia em pacientes com SAF pediátrica é que ela é frequentemente média (entre 70,000 a 120,000 plaquetas/mm³) e com um curso benigno, raramente sendo associada com eventos hemorrágicos. A prevalência de trombocitopenia em SAF é estimada pela literatura em aproximadamente 30% dos casos, sem diferença significativa entre as formas primárias e secundárias, porém em pacientes que também apresentem LES, a baixa contagem de plaquetas fica difícil de definir se é realmente da SAF, uma vez que o LES também pode induzir essa manifestação hematológica. A relação entre aumento do risco de trombose e a trombocitopenia na APS sugere que os aPLs interferem diretamente na cascata coagulatória e/ou na fisiologia das plaquetas. Bittencourt. Ainda é encontrado em associação com SAF pediátrica anemia hemolítica autoimune.

Quanto às alterações de pele, a maioria delas pode ser explicada por trombose microvascular, sendo presentes como primeiro sintoma clínico em aproximadamente 41% dos pacientes. Porém, a principal manifestação cutânea em SAF em crianças parece ser o livedo reticular, que geralmente afeta o tronco e partes proximais dos membros superiores e inferiores. Esse tipo de apresentação clínica foi encontrada por Avcin et. al. (10) em 18% dos pacientes com SAF pediátrica, sendo o livedo reticular e fenômeno de Raynaud os mais comuns (6% cada um), seguidos de úlceras de pele (3%), pseudovasculites (2%) e urticária crônica (1%).

Por fim, as manifestações neurológicas não isquêmicas também são importantes formas não trombóticas da SAF pediátrica. Como já citado, os eventos isquêmicos cerebrais são mais comuns em crianças que em adultos com SAF, porém cada vez mais tem-se mostrado que os aPLs estão associados com sintomas neurológicos sem, necessariamente, provocar insuficiência vascular cerebral. A epilepsia, em especial, é uma importante manifestação neurológica não trombótica que vem sendo estudada em associação com os aPLs. Num estudo realizado com 142 pacientes portadores de epilepsia parcial, foram encontrados 11% portadores de aCL, 18% com anti-B2GPI e 20% com anticorpos antitrombina, totalizando quase 30% dos pacientes estudados positivos para algum tipo de aPLs. Outras manifestações neurológicas não estão muito bem esclarecidas quanto sua associação com os aPLs, porém, são relatados casos de Coreia como sintoma isolado em crianças com aPLs ou com SLE, bem como a presença freqüente de enxaqueca em crianças positivas para algum tipo de aPL. Ainda são relatados transtornos do humor.

1.1. SAF neonatal

Durante o primeiro mês de vida, o risco para um evento trombótico é cerca de 40 vezes maior que em qualquer outra época da infância. Isso acontece devido a diferenças na homeostase de coagulação desse grupo de crianças, uma vez que eles têm níveis menores de proteína C, proteína S, anti-trombina III e uma relativa deficiência de vitamina K. Assim, esses fatores intrínsecos à criança pró-coagulatórios adicionados a fatores extrínsecos, como cateterização de algum vaso ou a presença de aPL, facilmente podem acarretar em eventos trombóticos. A partir do segundo ano, até a puberdade, a homeostase coagulatória muda em favor da anticoagulação. Assim, qualquer condição que aumente ainda mais o risco de trombose em pacientes dessa faixa etária devem ser acompanhado de perto, como é o caso das formas neonatais de APS.

Apesar de serem relativamente raros, com uma taxa aproximadamente igual a 30%, crianças que nascem de mães portadores dos aPL podem apresentar títulos significativos dos mesmos anticorpos da mãe circulando em seu plasma devido à passagem transplacentária dos anticorpos do tipo IgG, porém eles tendem a ficar indetectáveis após 6 meses a 1 ano do nascimento. Apesar de estarem circulantes, os aPL não estão, necessariamente, associados aos sintomas clínicos da APS em crianças. Nesses casos, a trombose vascular parece estar mais comumente associada quando o paciente têm outros riscos trombóticos, como a prematuridade, infecções e cateterização vascular. Um estudo realizado por Peixoto (2014) mostrou que 57% dos paciente com neonatal APS apresentando trombose vascular tinham um fator de risco para trombose além da presença dos aPLs, sendo que a prematuridade foi o fator mais frequentemente associado, estando presente em 48% dos casos. Sendo assim, essa modalidade de APS em neonatos é de origem transplacentária.

Nalli (2014) descreve ainda que a passagem de anticorpos pela placenta podem reagir com o tecido cerebral em desenvolvimento do embrião, o que leva a significantes problemas no neurodesenvolvimento da criança, como distúrbios de linguagem.

Existe, entretanto, uma segunda maneira de APS se apresentar em crianças, chamado de De Novo Neonatal APS, que ocorre em crianças filhos de mães aPS negativas ou positivas para anticorpos do tipo IgM (que não têm a capacidade de atravessar a placenta), porém que apresentam esses anticorpos circulantes em seu plasma. Essa forma de neonatal APS é muito mais rara que a primeira e ainda há poucos estudos sobre sua fisiologia e prevalência.

Considerações Finais:

Após a revisão literária sobre o tema, podemos concluir que há uma grande falta de pesquisas e estudos científicos sobre pedatric APS. Faltam informações em todas as áreas de estudo sobre essa doença em crianças, como epidemiologia, fisiopatologia, características dos anticorpos, manifestações clínicas em crianças e neonatos, e, talvez o mais preocupante, seu tratamento. Essa situação, bem como a falta de critérios que padronizem o diagnóstico de SAF pediátrica pode gerar intercorrências importantes, tais como o subdiagnóstico e a falta de tratamento adequado para todas as adversidades que a APS pode trazer para crianças, sejam pelos eventos trombóticos ou não. Assim, a caracterização e melhor estudo sobre a doença seriam úteis para os profissionais de saúde tanto para manejo da doença, quanto para aconselhamento da população geral, que é o objetivo da Liga Acadêmica de Auto-Imunidade (LAAI) da UEPG.

Referências:

- AGUIAR, CL; SOYBIGIC, A; AVCIN, T; MYONES, BL. **Pediatric Antiphospholipid Syndrome**. *Curr Rheumatol Rep*. *Curr Rheumatol Rep* (2015) 17: 27.
- AVCIN T, AMBROZIC A, KUHAR M, KVEDER T, ROMAN B. **Anticardiolipin and Anti-Beta(2) glycoprotein I antibodies in sera of 61 apparently healthy children at regular preventive visits**. *Rheumatology*. 2001;40:565-573
- AVCIN T, CIMAZ R, ROZMAN B. **Ped-APS Registry Collaborative Group. The Ped-APS registry: the antiphospholipid syndrome in childhood**. *Lupus*. 2009;18(10):894–9.
- AVCIN T, CIMAZ R, MERONI, PL. **Recent advances in antiphospholipid antibodies and antiphospholipid syndromes in pediatric populations**. *Lupus*. 2002;11(1):4–10.
- AVCIN T, CIMAZ R, SILVERMAN ED, et al. **Pediatric antiphospholipid syndrome: clinical and immunologic features of 121 patients in a international registry**. *Pediatrics*. 2008;122(5):e1100–7. Most comprehensive descriptive characteristics of pediatric APS from an international registry.
- AVCIN T, TOPLAK N. **Antiphospholipid antibodies in response to infection**. *Curr Rheumatol Rep*. 2007;9(3):212–8.
- BERKUN, Y; KENET, G. **Pediatric Antiphospholipid Syndrome**. *IMAJ*. 2008;10:45-47
- BERKUN Y, SIMCHEN M, STRAUSS T, ET AL. **Antiphospholipid antibodies**

in neonates with stroke—a unique entity or variant of antiphospholipid syndrome?

Lupus. 2014;23(10):986–93.

CIMAZ R, DESCLOUX E. **Pediatric antiphospholipid syndrome.** Rheum Dis Clin North Am. 2006;32(3):553–73.

CRUZ-TAPIAS P, BLANK M, ANAYA JM, et al. **Infections and vaccines in the etiology of antiphospholipid syndrome.** Curr Opin Rheumatol. 2012;24(4):389–93.

FREITAS MVC, SILVA LM, PETEAN FC, CARVALHO IF, FRANCO RF, DONADI EA, JÚNIOR PL. **Antiphospholipid antibody syndrome: a comparative study between primary and secondary forms.** Ver Bras Reumatol. 2003;43(3):153-9.

NALLI C, IODICE A, ANDREOLI L, et al. **The effects of lupus and antiphospholipid antibody syndrome on foetal outcomes.** Lupus. 2014;23(6):507–17.

WILSON WA, GHARAVI AE, KOIKE T, LOCKSHIN MD, BRANCH DW, PIETTE JC, BREY R, DERKSEN R, HARRIS EM, HUGHES GRV, TRIPLETT DA, KHAMASHTA MA. **International Consensus Statement On Preliminary Classification For Definite Antiphospholipid Syndrome.** ARTHRITIS & RHEUMATISM. 1999;42(7):1309-1311.