




# Laboratorijsko testiranje trombofilije u djece

## Laboratory testing of thrombophilia in children

Irena Drmić Hofman<sup>1,2</sup> , Nina Kalajžić<sup>2</sup>

<sup>1</sup> Medicinski fakultet Sveučilišta u Splitu, Katedra za medicinsku kemiju i biokemiju, Split

<sup>2</sup> Sveučilišni odjel zdravstvenih studija, Sveučilište u Splitu, Odsjek za medicinsko-laboratorijsku dijagnostiku, Split

### Ključne riječi

TROMBOFILIJA; VENSKA TROMBOEMBOLIJA; DJECA;  
LABORATORIJSKE PRETRAGE

### Key words

THROMBOPHILIA; VENOUS THROMBOEMBOLISM;  
CHILD; LABORATORY TESTING

**SAŽETAK.** Pojam trombofilija obično se koristi za opisivanje nasljednih i/ili stečenih stanja povezanih s povećanom sklonošću za nastanak tromboze i klinički se odnosi na pacijente koji razvijaju spontanu vensku tromboemboliju (VTE). VTE u dječjoj dobi jest multifaktorijalna bolest, a u većine djece prisutan je jedan ili više kliničkih čimbenika rizika. Osim stečenih čimbenika, kao što su primjena centralnoga venskog katetera, maligne bolesti, teške infekcije, nefrotski sindrom i nasljedni trombofilni poremećaji mogu pridonijeti razvoju VTE-a u novorođenčadi. Nasljedna trombofilija uključuje nedostatak antitrombina (AT), proteina C (PC), proteina S (PS) te mutacije gena za faktor V (FV G1691A, Leiden) i protrombin (FII G20210A). Druge trombofilije, koje su slabije karakterizirane i nisu nužno genetički uvjetovane, uključuju povišenu razinu homocisteina, lipoproteina(a), disfibrinogenemije, antifosfolipidni sindrom i povećane razine faktora VIII, IX i XI. Sukladno najnovijim smjernicama, novorođenčad i djeca s *purpura fulminans* trebaju biti odmah testirana na nedostatak PC-a i PS-a, dok se probir na trombofiliju u djece s moždanim udarom ne preporučuje rutinski. U djece s višestrukim neobjašnjivim trombozama, posebice ako ukazuju na katastrofični antifosfolipidni sindrom, treba razmotriti testiranje na antifosfolipidna protutijela i nasljednu trombofiliju. Skupine pedijatrijskih pacijenata koje će najvjerojatnije imati koristi od testiranja na trombofiliju jesu adolescenti sa spontanom nastankom VTE-a, djeca/adolescenti s pozitivnom obiteljskom anamnezom te tinejdžerice s poznatom pozitivnom obiteljskom anamnezom koje planiraju uzimanje oralnih kontraceptiva koji sadrže estrogen. Manje je korisno testiranje provesti u novorođenčadi i djece u kojih je nastanak VTE-a povezan s primjenom venskog katetera. Zaključno, može se reći da testiranje na nasljednu trombofiliju treba provesti individualiziranim pristupom i samo u slučaju kada bi dobiveni rezultati mogli utjecati na poboljšanje ili promjenu tijeka liječenja.

**SUMMARY.** The term thrombophilia is commonly used to describe inherited and/or acquired conditions associated with an increased propensity for thrombosis and clinically refers to patients who develop spontaneous venous thromboembolism (VTE). VTE in childhood is a multifactorial disease, and one or more clinical risk factors are present in most children. In addition to acquired factors, such as the use of a central venous catheter, malignancies, severe infections and nephrotic syndrome and hereditary thrombophilic disorders may contribute to the development of VTE in newborns. Hereditary thrombophilia includes deficiency of antithrombin (AT), protein C (PC), protein S (PS) and mutations in the genes for factor V (FV G1691A, Leiden) and prothrombin (FII G20210A). Other thrombophilias, which are less well characterized and not necessarily genetically determined, include elevated levels of homocysteine, lipoprotein(a), dysfibrinogenemia, antiphospholipid syndrome, and increased levels of factors VIII, IX, and XI. According to the latest guidelines, newborns and children with purpura fulminans should be tested immediately for PC and PS deficiency, while screening for thrombophilia in children with stroke is not routinely recommended. In children with multiple unexplained thromboses, especially if they indicate catastrophic antiphospholipid syndrome, testing for antiphospholipid antibodies and hereditary thrombophilia should be considered. The pediatric patient groups most likely to benefit from thrombophilia testing are adolescents with spontaneous VTE, children/adolescents with a positive family history, teenage girls with a known positive family history who plan to take estrogen-containing oral contraceptives. It is less useful to perform testing in newborns and children in whom the occurrence of VTE is associated with the use of a venous catheter. In conclusion, it can be said that testing for hereditary thrombophilia should be carried out with an individualized approach and only if the obtained results could affect the improvement or change of the course of treatment.

Pojam trombofilija obično se koristi za opisivanje nasljednih i/ili stečenih kroničnih stanja povezanih s povećanom sklonošću za nastanak tromboze i klinički se odnosi na pacijente koji razvijaju spontanu vensku tromboemboliju (VTE), VTE čija je težina nepropor-

### ✉ Adresa za dopisivanje:

Prof. dr. sc. Irena Drmić Hofman, <https://orcid.org/0000-0002-4986-9589>,  
Medicinski fakultet Sveučilišta u Splitu, Katedra za medicinsku kemiju i biokemiju,  
Šoltanska 2, 21000 Split, e-pošta: [irena.drmic.hofman@mefst.hr](mailto:irena.drmic.hofman@mefst.hr)

cionalna utjecaju čimbenika rizika, recidivirajuću trombozu ili VTE u mlađoj dobi.<sup>1</sup>

Danas je poznato da važnu ulogu u nastanku arterijske tromboze imaju oštećenje endotela i poremećaj funkcije trombocita, dok je venska tromboza rezultat poremećaja koagulacijsko-fibrinolitičkog sustava.

Etiologija VTE-a u dječjoj dobi je multifaktorijalna, a u većine djece prisutan je jedan ili više kliničkih čimbenika rizika. Osim stečenih čimbenika, nasljedni trombofilni poremećaji mogu pridonijeti razvoju VTE-a u novorođenčadi i djece.<sup>2</sup>

Nasljedni trombofilni poremećaji koji su povezani s patogeneom nastanka tromboze uključuju nedostatak antitrombina III (AT), proteina C (PC), proteina S (PS) te mutacije gena za faktor V i protrombin (faktor II).<sup>3,4</sup>

Antitrombin III je proteaza neovisna o vitaminu K koja inhibira koagulaciju neutralizirajući enzimsku aktivnost trombina (faktori IIa, IXa, Xa). Nedostatak AT-a je vrlo rijedak, s prevalencijom od oko 0,02% u općoj populaciji. Dva su podtipa deficijencije AT. Tip I (kvantitativni nedostatak) povezan je sa smanjenom sintezom AT-a te je njegova aktivnost u krvi smanjena. U tipu II (kvalitativni nedostatak) sinteza AT-a je normalna, ali funkcionalna mu je aktivnost značajno smanjena, što dovodi do povećanog rizika od tromboze.<sup>5</sup>

Proteini C i S udruženo djeluju kako bi inaktivirali faktore V i VIII. Procjenjuje se da je prevalencija nedostatka proteina C oko 2%, a proteina S između 0,026 i 0,13%.<sup>4</sup>

Najčešća mutacija u genu za faktor V naziva se Leiden (FVL), što je ujedno i najčešći nasljedni defekt povezan s trombofilijom. FVL je rezultat zamjene aminokiseline arginina s glutaminom na 506. poziciji (FV G1691A, FVQ506). Ova mutacija uzrokuje otpornost faktora V na cijepanje aktiviranim PC-om, što dovodi do viška faktora V i posljedično do stanja hiperkoagulabilnosti. Prevalencija heterozigotne varijante je 3 – 8% u europskoj populaciji, a približno 1 od 5.000 ljudi su homozigoti za mutaciju. Mutacija se rijetko pojavljuje u drugim populacijama (subsaharska Afrika, istočna Azija i autohtono stanovništvo Amerike i Australije).<sup>6</sup>

Mutacija gena za protrombin (FII G20210A) drugi je najčešći nasljedni defekt trombofilije, s prevalencijom od 2 – 4% (ili 1 od 50 do 1 od 25) u osoba europskog podrijetla. Oko 0,4% (oko 1 od 250) Afroamerikanaca također ima ovu mutaciju. Mutacija protrombina G20210A rijetka je u drugim populacijama.<sup>6</sup>

Druge trombofilije, koje su nešto manje karakterizirane i nisu nužno genetički uvjetovane, uključuju povišenu razinu homocisteina, lipoproteina(a), disfibrirogenemije i povećane razine faktora VIII, IX i XI.<sup>7</sup>

## Trombofilije u djece

Razumijevanje razvojne hemostaze ključno je za tumačenje testova trombofilije u djece, posebno u onih mlađih od šest mjeseci, koji imaju najveći udio trombotičkih događaja. U ranim radovima iz 1960-ih godina iznesene su ideje da se koagulacijski sustav u novorođenčadi uvelike razlikuje od starije djece i odraslih. Dok su osnovni putovi koagulacije, antikoagulacije i fibrinolize održani, koncentracije mnogih faktora prilično variraju tijekom fetalnog i postnatalnog razvoja. Razine mnogih prokoagulansa (faktori II, VII, IX i X) i antikoagulansa (protein S, protein C i antitrombin) u plazmi znatno su smanjene u novorođenčadi, a još više u nedonoščadi.<sup>8</sup>

Brojne studije pokazuju kako venska tromboembolija sve više pogađa djecu. Istraživanja provedena posljednjih desetljeća ukazuju na porast incidencije VTE-a u svim dobnim skupinama, a najveći rizik imaju novorođenčad i adolescenti. Potvrđeno je da stvaranje tromba u dječjoj dobi češće uzrokuju stečeni čimbenici (primjerice korištenje centralnoga venskog katetera [CVK], maligne bolesti, nefrotski sindrom i teške infekcije, poput novoga multisistemskog upalnog sindroma [MIS] povezanog sa SARS-CoV-2) nego oni nasljedni.<sup>9,10</sup>

Raffini i suradnici izvijestili su o porastu godišnje incidencije VTE-a od 70%, s 34 na 58 slučajeva od 10.000 prijema djece u bolnice u SAD-u, a to potvrđuju i druge studije.<sup>11</sup> Samo je nekoliko studija istraživalo prevalenciju i ulogu trombofilije u neonatalnoj trombozi. Procjenjuje se da učestalost VTE-a iznosi 5,1 na 100.000 novorođenih. Podatci iz registra iz Kanade, Njemačke i Danske upućuju na incidenciju neonatalne tromboze od 2,4 na 1.000 prijema u jedinicu neonatalne intenzivne njege (5,5 na 100.000 živorođene djece).<sup>12–14</sup>

Nasljedni trombofilni poremećaji bili su prisutni u manje od 13% u mlađe djece, ali u 60% adolescenata sa spontanom trombozom. VTE je ozbiljna bolest koja dovodi do smrtnog ishoda i morbiditeta. Stopa smrtnosti je oko 2%, a morbiditet uključuje nemogućnost razgradnje tromba u 50% bolesnika i razvoj posttrombotičkog sindroma u približno njih 30%.<sup>15</sup>

Više od 90% pedijatrijskih pacijenata s VTE-om ima više od jednog čimbenika rizika, pri čemu je središnji venski pristup najčešći pojedinačni čimbenik rizika, s udjelom većim od 90% u novorođenačkom VTE-u, u starije djece većim od 50%.<sup>16</sup>

U preglednom radu Batta i Chana iz 2018. godine prikazan je napredak u istraživanju neonatalne tromboze u posljednje tri godine, s fokusom na epidemiologiju, trombozu cerebralnih venskih sinusa, trombozu bubrežne vene i trombozu portalne vene. U različitim registrima prijavljena je veća učestalost neonatalne tromboze, od 6,9 – 15 na 1.000 prijema novo-

rođenčadi u jedinicu intenzivne skrbi, u usporedbi s 2,4 na 1.000 prijema prema starijim podacima iz registra. No, nedavno objavljene studije većinom su retrospektivne i iz pojedinačnih centara s malim brojem pacijenata.<sup>17</sup>

Neonatalna VTE je multifaktorijalna bolest u kojoj klinički čimbenici rizika imaju važniju ulogu od nasljedne trombofilije, posebice u VTE povezanoj s primjenom CVK. Osim primjene katetera, drugi čimbenici rizika koji doprinose razvoju tromboze uključuju urođene srčane mane, maligne bolesti te operacije.<sup>18,19</sup>

U metaanalizi koju su proveli Young i suradnici, nedostatak AT-a, proteina C i S nije uočen ni u jednog novorođenčeta s trombozom koja je uzrokovana primjenom katetera (a samo je jedan pacijent bio heterozigot za mutaciju FVL).<sup>20</sup>

U istraživanju nastanka tromboze povezane s korištenjem venskih katetera Berfelo i suradnici utvrdili su da je u 11% novorođenčadi potvrđena mutacija gena za protrombin, a u njih 5% za FVL. Međutim, broj ispitanika u ovoj studiji bio je ograničen (ukupno 52 novorođenčadi, od čega 39 dječaka).<sup>21</sup>

Najčešća tromboza u novorođenčadi koja nije povezana s primjenom katetera jest tromboza bubrežne vene. Mogućnost nasljedne trombofilije veća je u novorođenčadi s trombozom bubrežne vene u usporedbi s novorođenčadi u kojih je tromboza povezana s primjenom katetera.<sup>2</sup> U dvjema opsežnim studijama utvrđena je nasljedna trombofilija u 43% novorođenčadi s trombozom bubrežne vene, dok ih je u drugoj studiji bilo 68%. S obzirom na navedena istraživanja, preporučuje se testiranje na nasljednu trombofiliju u novorođenčadi s trombozom bubrežne vene.<sup>22</sup>

Povezanost između nasljedne trombofilije i VTE-a dobro je poznata u odraslih. U neonatalnoj dobi, pak, stečeni čimbenici su dominantan uzrok tromboze. Još uvijek nije poznato koliko prisutnost nasljednog čimbenika trombofilije doprinosi riziku za razvoj tromboze u novorođenčadi koja su izložena i vanjskim čimbenicima. Također, nije jasna povezanost između nasljedne trombofilije i recidivirajuće tromboze.<sup>23</sup>

### Laboratorijsko testiranje nasljedne trombofilije u djece

Trombozi i čimbenicima rizika od tromboze u djece pridaje se sve veća pozornost pa je često potrebno procijeniti rizik u djece sa simptomatskom trombozom ili asimptomatske djece koja imaju prve srodnike oboljele od tromboze ili trombofilije. Sve se više raspravlja i o kliničkoj koristi od testiranja na trombofiliju, kako u odraslih tako i u djece.<sup>24</sup>

U tablici 1. navedene su najčešće laboratorijski relevantne trombofilije, njihova prevalencija u općoj populaciji te laboratorijski testovi korišteni za postavljanje dijagnoze.<sup>1,3,6,9,20</sup>

Još uvijek nema konsenzusa koje skupine bolesnika treba testirati na nasljednu trombofiliju, ali u djece s prvom epizodom VTE-a postoje tri moguća argumenta za probir na trombofiliju. Prvo, ako postoji povezanost između nasljedne trombofilije i razvoja pedijatrijske tromboze, potvrda trombofilnog defekta može pomoći da se sazna zašto je dijete razvilo trombozu, osobito ako trombotski događaj nije bio izazvan (stečen).

Drugo, testiranje se mora provesti ako pozitivan rezultat mijenja liječenje bolesnika, kao što je prolongiranje antikoagulantne profilakse. Konačno, probir VTE-a u djece može pomoći u prepoznavanju asimptomatskih srodnika koji mogu izbjeći čimbenike rizika za nastanak tromboze i imati koristi od tromboprolifakse u visokorizičnim situacijama.<sup>25</sup>

Uloga probira na nasljedne trombofilije u neonatalnoj VTE nije potpuno jasna. Sustavni pregled u kojem je analizirano 13 publikacija između 2008. i 2014. godine procjenjivao je ulogu nasljedne trombofilije u novorođenčadi s VTE-om. Autori su zaključili da je neonatalna VTE multifaktorijalna i da klinički čimbenici rizika igraju veću ulogu od nasljedne trombofilije, osobito kod tromboembolije povezane s CVK-om. U ranijoj studiji ukupna prevalencija nasljedne trombofilije u novorođenčadi s VTE-om nije se razlikovala od one u zdravoj populaciji, što vodi zaključku da probir novorođenčadi s VTE-om na nasljednu trombofiliju nije potreban. Međutim, u drugoj studiji VTE-a povezanoj s otvaranjem centralnoga venskog puta, s manjim brojem ispitanika, 15 od 18 dojenčadi s VTE-om imalo je barem jedan oblik nasljedne trombofilije.

U talijanskom registru neonatalne VTE nasljedna trombofilija pronađena je u 33% novorođenčadi s VTE-om, testirane u prvom danu života. Dok je nasljedna trombofilija prisutna u neke novorođenčadi s VTE-om, bila ona povezana sa središnjim venskim kateterom ili ne, čini se da uloga testiranja nasljedne trombofilije u novorođenčadi s VTE-om trenutno ne utječe na vrstu ili trajanje liječenja.<sup>18,26</sup>

U testiranju nasljedne trombofilije najčešće se provode sljedeći testovi: PC, PS, AT, dokazivanje mutacije FV Leiden te u genu za protrombin.<sup>1</sup>

Nasljedne trombofilije koje mogu dovesti do ozbiljnih trombotičkih rizika u djece jesu homozigotni nedostatak AT-a tipa 2 i homozigotni ili kombinirani heterozigotni nedostatak PC-a, PS-a ili AT-a. No, dijagnosticiranje stvarnog nedostatka PC-a, PS-a i AT-a može biti izazovno u male djece zbog brzog razvoja hemostatskog sustava u prvoj godini života u odnosu na odrasle.<sup>4</sup>

Nadalje, teški nedostatak PC-a i PS-a povezan je s neonatalnom *purpuroom fulminans*. Testiranje za PC i PS u slučajevima *purpure fulminans* preporučuje se u djece prije započinjanja odgovarajuće nadomjesne te-

TABLICA 1. PREVALENCIJA NAJČEŠĆIH TROMBOFILIJA I DIJAGNOSTIČKI LABORATORIJSKI TESTOVI

TABLE 1. PREVALENCE OF THE MOST COMMON THROMBOPHILIAS AND DIAGNOSTIC LABORATORY TESTS<sup>1,3,6,9,20</sup>

Razina / Level	Tip trombofilije / Thrombophilia	Prevalencija / Prevalence (%)	Laboratorijski test / Laboratory test
Prva razina testiranja / Level I testing	Mutacija faktor V Leiden (FVL G1691A; rs6025) / Factor V Leiden mutation	3–7	Lančana reakcija polimeraze (PCR) ili probir s testom zgrušavanja / Polymerase chain reaction (PCR) or screening with clotting assay
	Mutacija protrombina (FII G20210A; rs1799963) / Prothrombin mutation	1–2	Lančana reakcija polimeraze (PCR) / Polymerase chain reaction (PCR)
	Manjak antitrombina / Antithrombin deficiency	0,0005–0,05	Kromogeni ili test zgrušavanja / Chromogenic or clotting assay
	Manjak proteina C / Protein C deficiency	0,2	Kromogeni ili test zgrušavanja / Chromogenic or clotting assay
	Manjak proteina S / Protein S deficiency	0,03–0,13	Test zgrušavanja ili imunološki test slobodnog i ukupnog proteina S-antigena / Clotting assay or immunologic assay of free and total protein S antigen
	Hiperhomocisteinemija / Hyperhomocysteinemia	10 25 (vaskularne bolesti) / (vascular diseases)	Homocistein natašte / Fasting homocysteine
	Povišene vrijednosti lipoproteina (a) / Elevated lipoprotein (a)	~20	ELISA
	Antifosfolipidna antitijela / Antiphospholipid antibodies	3	Testovi zgrušavanja temeljeni na fosfolipidima (PTT, DRVVT ili Staclot LA) s potvrdnim testom koji koristi egzogeni fosfolipid; ELISA testovi za IgG i IgM antitijela usmjerena protiv kardiolipina i β2 glikoproteina / Phospholipid-based clotting assays, (PTT, DRVVT or Staclot LA) with confirmatory assay using exogenous phospholipid, ELISA assays for IgG and IgM antibodies directed against cardiolipin and β2 glycoprotein
Povišene vrijednosti faktora VIII / Elevated factor VIII	12	Jednostupanjski test zgrušavanja, kromogeni test / One-stage clotting assay, chromogenic assay	
Druga razina testiranja* / Level II testing	Disfibrinogenemija / Dysfibrinogenemia	0,0001	Test zgrušavanja (Claussova metoda), imunološki test, trombinsko vrijeme / Clotting assay (Claus method), immunologic assay, thrombin time
	Povišene vrijednosti faktora IX, XI / Elevated factor IX, XI	0,0001–0,025	Jednostupanjski test zgrušavanja / One-stage clotting assay

\* Provodi se ako postoji velika sumnja na trombofilni defekt i ako su rezultati prve razine testiranja normalni.  
/ If thrombophilic defect strongly suspected and level I testing is normal

rapije u svrhu liječenja i prevencije novih epizoda VTE-a.<sup>27,28</sup>

U slučajevima ozbiljnog nedostatka AT-a potrebna je zamjena AT-a koncentratom kako bi se spriječila daljnja tromboza i omogućio odgovarajući antikoagulacijski učinak heparina.

Rezultat mutacija FVL ili F2 G20210A predstavljaju „niskorizične“ trombofilije i određuju se standardnim molekularnim tehnikama, koje se temelje na lančanoj reakciji polimeraze (PCR).

U nekim studijama pokazana je povezanost između simptoma mogućeg nedostatka B12 u dojenčadi i po-

višenih razina homocisteina u zdrave dojenčadi. Kombinacija hiperhomocisteinemije i simptoma nedostatka B12 bila je uobičajen nalaz, iako većina dojenčadi s hiperhomocisteinemijom nije pokazivala simptome.<sup>29</sup>

Molekularno testiranje mutacija gena za metilentetrahidrofolat reduktazu (MTHFR) i održavanje razine homocisteina ne trebaju biti uključeni u panele trombofilije, osim ako nije prisutna homocistinurija.<sup>6</sup>

Antifosfolipidni sindrom (APS) je sistemski autoimuni poremećaj, karakteriziran venskom ili arterijskom trombozom; rijedak je u djece i laboratorijski se dokazuje prisustvom antifosfolipidnih protutijela

(aPL). Oko 30% djece rođene od majke s povišenim aPL-om pasivno dobiva ta autoprotutijela; međutim, čini se da je pojava tromboze izuzetno rijetka kod takve novorođenčadi. Ipak, opsežna neobjašnjena tromboza u djece mogla bi biti posljedica teškog APS-a i treba razmotriti testiranje na antifosfolipidna protutijela (lupus antikoagulans, anti- $\beta$ 2 glikoproteinska protutijela i antikardiolipinska protutijela).<sup>30</sup>

Prilikom tumačenja rezultata testiranja na trombofiliju treba uzeti u obzir da razine antitrombina, PC-a i PS-a mogu biti prolazno smanjene tijekom akutne tromboze. Također, faktor VIII i lipoprotein (a) mogu biti povišeni u upalnim stanjima. Stoga svaki test koji odstupa od normalnih vrijednosti tijekom akutnog stanja treba ponoviti naknadno, idealno bez antikoagulacije. Razine antitrombina mogu biti smanjene u pacijenata koji su na heparinu, a antagonisti vitamina K rezultiraju niskim razinama PC-a i PS-a.<sup>31</sup>

Uloga nasljednih protrombotičkih defekata u mnogim epizodama pedijatrijske tromboze, posebice trombozi uzrokovanj primjenom katetera, nije utvrđena. Nedavno objavljeni podatci pokazuju da su neki nasljedni trombofilni defekti povezani s većim rizikom od recidiva venske tromboembolije u djece, iako optimalno liječenje ovih bolesnika tek treba biti utvrđeno.<sup>2,31</sup>

Nasljedne trombofilije (nedostatak PC-a, povišeni lipoprotein (a), mutacija FV Leiden i mutacija protrombina) povezane su s povećanim rizikom od ponovljenog moždanog udara u starije djece, što upućuje na zaključak da bi testiranje u ovoj skupini moglo biti korisno. Identificiranje, pak, djece s povećanim rizikom od drugoga moždanog udara važno je kako bi se intenzivirale mjere usmjerene na prevenciju takvih recidiva. No, u novijim smjernicama za liječenje moždanog udara u djece navodi se kako se probir na trombofiliju u djece s moždanim udarom ne preporučuje rutinski.<sup>32–34</sup>

Odluku o provođenju testiranja na trombofiliju u asimptomatskih bolesnika s obiteljskom anamnezom treba donijeti na individualnoj osnovi nakon razgovora s obitelji. S obzirom na to da se istraživanja problematike pedijatrijske tromboze nastavljaju razvijati, a okolnosti u kojima se simptomatske i asimptomatske tromboembolije događaju jedinstvene su za dječju dob, potrebno je provesti prospektivne longitudinalne analize takvih pacijenata kako bi se odredio ishod i dobio odgovor o dugoročnom optimalnom liječenju, ali i proučiti utjecaj poznatih trombofilnih stanja na ishod liječenja.<sup>1,11</sup>

Djeca s trombozom su heterogena skupina i malo je vjerojatno da je samo jedan pristup testiranju ili liječenju optimalan ili poželjan. Iako se testiranje na trombofiliju često provodi kako bi se dobio uvid u uzrok VTE-a u djeteta, potvrđenu trombofiliju ne treba sma-

trati jedinim uzrokom. Gotovo sva djeca imaju jedan ili više kliničkih čimbenika rizika, a spontana tromboza javlja se u samo 5% djece.<sup>1</sup>

Skupine pedijatrijskih pacijenata koja će najvjerojatnije imati koristi od testiranja na trombofiliju jesu adolescenti sa spontanom nastankom VTE-a, djeca/adolescenti s pozitivnom obiteljskom anamnezom te tinejdžerice s poznatom pozitivnom obiteljskom anamnezom koje planiraju uzimanje oralnih kontraceptiva koji sadrže estrogen. Manje je korisno testiranje provesti u novorođenčadi i djece u kojih je nastanak VTE-a povezan s primjenom venskog katetera.<sup>35–38</sup>

Nadalje, osim laboratorijske procjene prisutnosti/odsutnosti lupusnih antikoagulansa i antifosfolipidnih protutijela, potrebno je provesti probir nakon akutnog početka VTE-a i nakon prekida uzimanja antikoagulantnih lijekova koji bi mogli utjecati na laboratorijske rezultate.<sup>30</sup>

Ove preporuke nisu u potpunosti definirane te je potreban individualan pristup u testiranju, liječenju i profilaksi tromboembolijskih događaja. Potrebno je proučiti primarnu prevenciju, optimalno liječenje i dugoročni ishod pedijatrijske simptomatske i asimptomatske VTE.

Prethodno navedene činjenice navode na zaključak da testiranje na nasljednu trombofiliju treba provesti individualiziranim pristupom i samo u slučaju kad bi dobiveni rezultati mogli utjecati na poboljšanje ili promjenu tijeka liječenja.<sup>2,15,38</sup>

## Zaključak

Sukladno najnovijim smjernicama, novorođenčad i djeca s *purpuro* *fulminans* trebaju biti odmah testirana na nedostatak PC-a i PS-a, dok se probir na trombofiliju u djece s moždanim udarom ne preporučuje rutinski.

U djece s višestrukim neobjašnjivim trombozama, posebice ako ukazuju na katastrofični antifosfolipidni sindrom, treba razmotriti testiranje na antifosfolipidna protutijela i nasljednu trombofiliju.

Skupine pedijatrijskih pacijenata koje će najvjerojatnije imati koristi od testiranja na trombofiliju jesu adolescenti sa spontanom nastankom VTE-a, djeca/adolescenti s pozitivnom obiteljskom anamnezom te tinejdžerice s poznatom pozitivnom obiteljskom anamnezom koje planiraju uzimanje oralnih kontraceptiva koji sadrže estrogen. Manje je korisno testiranje provesti u novorođenčadi i djece u kojih je nastanak VTE-a povezan s primjenom venskog katetera.

## LITERATURA

1. Raffini L. Thrombophilia in Children: Who to Test, How, When, and Why? *Hematology Am Soc Hematol Educ Program*. 2008;2008(1):228–35.

2. Celkan T, Dikme G. Thrombosis in children: Which test to whom, when and how much necessary? *Turk Pediatr Ars.* 2018;53(1):1–9.
3. Nowak-Göttl U, Dübbbers A, Kececioglu D, Koch HG, Kotthoff S, Runde J *i sur.* Factor V Leiden, protein C, and lipoprotein (a) in catheter-related thrombosis in childhood: a prospective study. *J Pediatr.* 1997;131(4):608–12.
4. Khan S, Dickerman JD. Hereditary thrombophilia. *Thromb J.* 2006;12(4):15.
5. Bravo-Pérez C, de la Morena-Barrio ME, Vicente V, Corral J. Antithrombin deficiency as a still underdiagnosed type of thrombophilia: a primer for internists. *Pol Arch Intern Med.* 2020;130:868–77.
6. Simone B, De Stefano V, Leoncini E, Zacho J, Martinelli I, Emmerich J *i sur.* Risk of venous thromboembolism associated with single and combined effects of Factor V Leiden, Prothrombin 20210A and Methylenetetrahydrofolate reductase C677T: a meta-analysis involving over 11,000 cases and 21,000 controls. *Eur J Epidemiol.* 2013;28(8):621–47.
7. Franchini M, Martinelli I, Mannucci PM. Uncertain thrombophilia markers. *Thromb Haemost.* 2016;115(1):25–30.
8. Monagle P, Barnes C, Ignjatovic V, Furmedge J, Newall F, Chan A *i sur.* Developmental haemostasis. Impact for clinical haemostasis laboratories. *Thromb Haemost.* 2006;95:362–72.
9. Young G, Manco-Johnson M, Gill JC, Dimichele DM, Tarantino MD, Abshire T, *i sur.* Clinical manifestations of the prothrombin G20210A mutation in children: a paediatric coagulation consortium study. *J Thromb Haemost.* 2003;1:958–62.
10. Kosmeri C, Koumpis E, Tsabouri S, Siomou E, Makis A. Hematological manifestations of SARS-CoV-2 in children. *Pediatr Blood Cancer.* 2020 Dec;67(12):e28745.
11. Raffini L, Huang YS, Witmer C, Feudtner C. Dramatic increase in venous thromboembolism in children's hospitals in the United States from 2001 to 2007. *Pediatrics.* 2009;124(4):1001–8.
12. Andrew M, David M, Adams M, Ali K, Anderson R, Barnard D *i sur.* Venous thromboembolic complications (VTE) in children: first analyses of the Canadian Registry of VTE. *Blood.* 1994;83(5):1251–7.
13. Tuckuviene R, Christensen AL, Helgestad J, Johnsen SP, Kristensen SR. Pediatric venous and arterial noncerebral thromboembolism in Denmark: A nationwide population-based study. *J Pediatr.* 2011; 159(4): 663–669.
14. van Ommen CH, Heijboer H, Büller HR, Hirasig RA, Heijmans HS, Peters M. Venous thromboembolism in childhood: a prospective two-year registry in The Netherlands. *J Pediatr.* 2001;139(5):676–81.
15. van Ommen CH, Nowak-Göttl U. Inherited Thrombophilia in Pediatric Venous Thromboembolic Disease: Why and Who to Test. *Front Pediatr.* 2017;14(5):50.
16. Andrew ME, Monagle P, deVeber G, Chan AK. Thromboembolic disease and antithrombotic therapy in newborns. *Hematology Am Soc Hematol Educ Program.* 2001; 358–74.
17. Bhatt MD, Chan AK. Venous thrombosis in neonates. *Fac Rev.* 2021;10:20.
18. Saracco P, Bagna R, Gentilomo C, Magarotto M, Viano A, Magnetti F *i sur.* Clinical data of neonatal systemic thrombosis. *J Pediatr.* 2016; 171: 60–6.e1.
19. Polikoff LA, Faustino EV. Venous thromboembolism in critically ill children. *Curr Opin Pediatr.* 2014;26:286–91.
20. Young G, Albisetti M, Bonduel M, Brandao L, Chan A, Friedrichs F *i sur.* Impact of inherited thrombophilia on venous thromboembolism in children: A systematic review and meta-analysis of observational studies. *Circulation.* 2008; 118(13):1373–82.
21. Berfelo FJ, Kersbergen KJ, van Ommen CH, Govaert P, van Straaten HL, Poll-The BT *i sur.* Neonatal cerebral sinovenous thrombosis from symptom to outcome. *Stroke.* 2010;41:1382–8.
22. Albisetti M, Kellenberger CJ, Bergsträsser E, Niggli F, Kroiss S, Rizzi M *i sur.* Port-a-cath-related thrombosis and postthrombotic syndrome in pediatric oncology patients. *J Pediatr.* 2013;163:1340–6.
23. Middeldorp S. Inherited thrombophilia: a double-edged sword. *Hematol Am Soc Hematol Educ Program.* 2016(1):1–9.
24. Baker P, Platton S, Gibson C, Gray E, Jennings I, Murphy P *i sur.* Guidelines on the laboratory aspects of assays used in haemostasis and thrombosis. *Br J Haematol.* 2020;191(3):347–62.
25. Monagle P, Newall F. Management of thrombosis in children and neonates: practical use of anticoagulants in children. *Hematology Am Soc Hematol Educ Program.* 2018;30(1):399–404.
26. Klaassen IL, van Ommen CH, Middeldorp S. Manifestations and clinical impact of pediatric inherited thrombophilia. *Blood.* 2015;125(7):1073–7.
27. Mosnier LO, Zlokovic BV, Griffin JH. The cytoprotective protein C pathway. *Blood.* 2007;109(8):3161–72.
28. Kroiss S, Albisetti M. Use of human protein C concentrates in the treatment of patients with severe congenital protein C deficiency. *Biologics.* 2010;4:51–60.
29. Ljungblad UW, Paulsen H, Mørkrid L, Pettersen RD, Hager HB, Lindberg M *i sur.* The prevalence and clinical relevance of hyperhomocysteinemia suggesting vitamin B12 deficiency in presumed healthy infants. *Eur J Paediatr Neurol.* 2021;35:137–46.
30. Sarecka-Hujar B, Kopyta I. Antiphospholipid syndrome and its role in pediatric cerebrovascular diseases: A literature review. *World J Clin Cases.* 2020;26:1806–17.
31. Lassandro G, Palmieri VV, Palladino V, Amoroso A, Faienza MF, Giordano P. Venous Thromboembolism in Children: From Diagnosis to Management. *Int J Environ Res Public Health* 2020;17(14):4993.
32. deVeber G, Kirkham F, Shannon K, Brandão L, Sträter R, Kenet G *i sur.* Recurrent stroke: the role of thrombophilia in a large international pediatric stroke population. *Haematologica.* 2019;104(8):1676–81.
33. [https://www.stroke.org.uk/sites/default/files/stroke\\_in\\_childhood\\_clinical\\_guidelines.pdf](https://www.stroke.org.uk/sites/default/files/stroke_in_childhood_clinical_guidelines.pdf) [Pristupljeno 21. ožujka 2023.]
34. <https://internationalpediatricstroke.org/ipss-research> [Pristupljeno 21. ožujka 2023.]
35. Middeldorp S. Is thrombophilia testing useful? *Hematology Am Soc Hematol Educ Program.* 2011;2011:150–5.
36. Gibson BES CE, Bolton-Maggs P, Henderson DJ, Lynn R. Thromboembolism in childhood: a prospective 2 year BPSU study in the United Kingdom. February 2001-February 2003. *Br J Haematol* 2004;1:OC422.
37. Nowak-Göttl U, van Ommen H & Kenet, G. Thrombophilia testing in children: what and when should be tested?. *Thrombosis research* 2018;164:75–8.
38. Arachchillage DJ, Mackillop L, Chandratheva A, Motawani J, MacCallum P, Laffan M. Thrombophilia testing: A British Society for Haematology guideline. *Br J Haematol.* 2022;198(3):443–58.