

Zaburzenia krzepnięcia u noworodków Przegląd sesji XXIX Kongresu Światowego Stowarzyszenia Chorych na Hemofilię, Buenos Aires (Argentyna), 10–14 lipca 2010 roku

Coagulation disorders in neonates Reviews from the XXIX World Federation of Hemophilia Congress Buenos Aires (Argentina), 10–14 July 2010

Paweł Łąguna

Katedra i Klinika Pediatrii, Hematologii i Onkologii Warszawskiego Uniwersytetu Medycznego

W obradach XXIX Kongresu *World Federation of Hemophilia* (WFH), uczestniczyli lekarze zajmujący się problematyką wrodzonych i nabytych osoczowych skaz krwotocznych. Spośród omawianych tematów dominowały zagadnienia związane z najnowszymi tendencjami w diagnostyce i leczeniu hemofilii.

Sesję poświęconą przyczynom krwawień u dzieci prowadzili: Gili Kenet z Izraela (przewodnicząca), Anthony Chan z Kanady (współprzewodniczący) oraz Roshini Kulkarni ze Stanów Zjednoczonych.

W swych wystąpieniach lekarze przedstawili problematykę zaburzeń krzepnięcia u noworodków. Zwrócili uwagę na różnicę w wynikach badań laboratoryjnych układu hemostazy występującą u dzieci i osób dorosłych. Chan przypomniał, że wartości APTT (*activated partial thromboplastin time*) są wydłużone zaraz po urodzeniu i stopniowo, dopiero po 3. miesiącu życia, osiągają wartości zbliżone do występujących u dorosłych osób. Czas trombinowy oznaczany u dzieci wykazuje wartości podobne do wartości występujących u dorosłych. Po urodzeniu, stężenia czynników krzepnięcia zależnych od witaminy K (czynniki II, VII, IX, X) są obniżone. W najmniejszym stopniu dotyczy to czynnika VII, który już w 5. dniu życia osiąga wartości zbliżone do normy dla osób dorosłych. W odniesieniu do pozostałych czynników zespołu protrombiny osiągnięcie wartości uznanych za normę u dorosłych następuje dopiero w 6. miesiącu życia.

W pierwszych 6 miesiącach po urodzeniu następuje również stopniowa normalizacja stężenia czynników kontaktu — cz. XI, cz. XII, prekalikreiny (PK) i wielkocząsteczkowego kininogenu (HMWK, *high molecular-weight kininogen*), przy czym HMWK osiąga normę już po 1. miesiącu życia. U noworodków stężenia czynnika V, VIII są w normie od pierwszych dni życia, a stężenie czynnika von Willebranda jest podwyższone i obniża się w ciągu pierwszych 6 miesięcy. Stężenie czynnika XIII bezpośrednio po porodzie jest obniżone i stopniowo osiąga wartości uznane za prawidłowe dopiero w 5. dobie życia. Stężenia ATIII, białka C, S są obniżone w pierwszych tygodniach życia. Osiągają one wartości prawidłowe między 3. a 6. miesiącem życia.

Niezwykle istotną wskazówką pozwalającą przewidzieć ewentualne krwawienia u noworodka jest wywiad zebrany od przyszłej matki, który powinien obejmować również stopień pokrewieństwa między małżonkami (przy bliskim pokrewieństwie częściej występują niedobór czynnika XI i skazy krwotoczne dziedziczne autosomalnie recesywnie).

Podczas sesji podkreślono, że przyczyną krwawienia u noworodka mogą być nie tylko zaburzenia w zakresie czynników osoczowych, lecz także zmiany dotyczące płytek krwi. Należy również zwrócić uwagę na ewentualne anomalie w budowie szkieletu noworodka, które mogłyby budzić podejrzenie wystąpienia wad wrodzonych (np. niedokrwistość

Adres do korespondencji: dr n. med. Paweł Łąguna, Katedra i Klinika Pediatrii, Hematologii i Onkologii WUM,
e-mail: skazy@litewska.edu.pl

Fanconiego [*Fanconi anemia*]), oraz zespół wrodzonej małopłytkowości hipoplastycznej TAR (*thrombocytopenia and absent radius syndrome*) charakteryzujący się zmianami kształtu i długości przedramienia. Najczęstszą przyczyną małopłytkowości u noworodków jest małopłytkowość autoimmunologiczna. Poza tym krwawienia u noworodków mogą być wywołane przez wrodzone zakażenia, posocznice, współistniejące choroby metaboliczne (np. tyrozynezemia) czy zespół Kasabacha-Merritta.

W dalszej części sesji poświęconej zaburzeniom krzepnięcia u dzieci głos zabrał prof. Kulkarni z Uniwersytetu Michigan, który omówił wyniki zebrane w bazie danych *Universal Data Collection* (UDC). Baza ta powstała w 1998 roku i zawiera dane pacjentów chorych na hemofilię pogrupowane w zależności od wieku, pochodzenia etnicznego, wywiadu rodzinnego w kierunku hemofilii i innych osoczowych zaburzeń krzepnięcia, typu porodu, ciężkości skazy, zastosowanego sposobu leczenia oraz powikłań i komplikacji obserwowanych w trakcie leczenia. Nadal jeszcze przedmiotem kontrowersji jest prowadzenie porodu u ciężarnych z dodatnim wywiadem w kierunku hemofilii i innych zaburzeń krzepnięcia. W 2003 roku bazę rozszerzono o dane dotyczące noworodków, niemowląt i dzieci do 2. roku życia. Obecnie obejmuje ona informacje pochodzące od 22 000 dzieci, w tym od 1028 dzieci poniżej 2. roku życia. Wśród tych pacjentów są 633 noworodki chore na hemofilię zdiagnozowaną w 1. miesiącu życia oraz dane od 30 noworodków zdiagnozowanych prenatalnie, z których 24 (80%) pochodziło od matek nosicielek. Spośród 30 noworodków 5 otrzymało koncentrat czynnika krzepnięcia już w ciągu pierwszych 24 godzin życia (2 — w ramach działania profilaktycznego; 3 — z powodu krwawienia). U ponad 50% zdiagnozowanych noworodków krwawienie wystąpiło w pierwszych dniach życia, co skłoniło do szerszej diagnostyki układu krzepnięcia. Najczęstszym powodem wykonania testu diagnostycznego w okresie noworodkowym był dodatni wywiad od matki w kierunku zarówno hemofilii (47,2%), jak i innych zaburzeń krzepnięcia, a następnie występujące epizody krwawienia (28,8%). Wśród noworodków aż 9,5% otrzymało koncentraty cz. VIII w ciągu 24 godzin życia, a w 48% powodem podania czynnika było leczenie profilaktyczne. Najczęstszym, według danych z bazy UDC, powodem pierwszego krwawienia u noworodków było obrzezanie (45%), następnie wylew (ICH, *intracerebral hemorrhage*) do ośrodkowego układu nerwowego (OUN) (32%), krwawienie po pobraniu badań przesiewowych z pięty noworodka, nakłucie żyły i zastrzyki domięśniowe.

Na podstawie przeprowadzonych badań rezonansu magnetycznego (MR, *magnetic resonance*) stwierdzono nieprawidłowości pokrwotoczne w OUN u 20% dzieci z hemofilią, w tym aż u 50% bezobjawowy ICH.

W bazie UDC 3,47% noworodków miało wylew OUN związany z porodem. Najczęściej występował wylew podtwardówkowy (68,2%), śródmózgowy (13,6%), do półkul mózdzku (9,0%) oraz wylew podpajęczynówkowy (4,6%). Należy podkreślić, że 90% krwawień zdiagnozowano wyłącznie na podstawie badania MR, a tylko 10% za pomocą badania USG przezciemieniowego.

Na podstawie obserwacji stwierdzono nieznacznie mniejszą częstotliwość krwawienia do OUN u noworodków urodzonych drogą cięcia cesarskiego w porównaniu z dziećmi urodzonymi drogami natury.

W leczeniu noworodków za pomocą czynników krzepnięcia stosowano najczęściej preparaty rekombinowane (60%), a u 20 noworodków podano dodatkowo świeżo mrożone osocze (FFP, *fresh frozen plasma*), natomiast u 2 innych krioprecypitat. Wśród niemowląt leczonych za pomocą preparatów rekombinowanych czynników krzepnięcia, u 5 stwierdzono inhibitor cz.VIII. Należy podkreślić, że u 3 z nich rozpoczęto program wywoływania tolerancji immunologicznej (ITI, *immunological tolerance induction*) przed ukończeniem 1. miesiąca życia.

W podsumowaniu sesji profesor Kenet zwróciła uwagę na to, że:

- najistotniejszym czynnikiem rokowniczym postępowania jest prawidłowo zebrany wywiad od matki w kierunku zaburzeń krzepnięcia;
- u wszystkich pacjentek z dodatnim wywiadem w kierunku zaburzeń krzepnięcia (skazy osoczowej) jest wskazane wykonanie badań prenatalnych;
- dla matek z grupy ryzyka (przekazania dziecku zaburzeń krzepnięcia) jest wskazane prowadzenie porodu w ośrodku referencyjnym;
- niestety, pomimo coraz większej uwagi poświęcanej możliwości wystąpienia krwawienia u noworodków, są one nadal obserwowane i dopiero po ich wystąpieniu stają się bodźcem do podjęcia diagnostyki w kierunku zaburzeń układu krzepnięcia;
- ryzyko krwawienia u noworodków można zminimalizować prowadząc dalsze perspektywne badania w celu określenia optymalnej drogi porodu przy obciążeniu wywiadem w kierunku skazy osoczowej;
- u noworodków matek z obciążonym wywiadem w kierunku zaburzeń krzepnięcia niezbędne jest przeprowadzenie badań przesiewowych OUN przy użyciu przyłóżkowego MR, w celu

wczesnej identyfikacji krwawień objawowych i bezobjawowych;

- niezbędne jest dalsze prowadzenie badań w celu określenia ryzyka i korzyści stosowania długoterminowej profilaktyki od chwili urodzenia i tym samym stwierdzenia częstości powikłań pod postacią wystąpienia inhibitora czynnika krzepnięcia;
- w przypadku ostrego krwotoku u noworodka, przy braku jasno określonego powodu krwawienia, można podać dziecku rekombinowany preparat czynnika VIIa.

Zarówno podczas sesji, jak i w czasie rozmów kularowych, poza tematem zaburzeń krzepnięcia i problemem krwawień u noworodków, najwięcej uwagi poświęcono zagadnieniom związanym z komfortem i jakością życia chorych na hemofilię. Podkreślano także potrzebę zwrócenia baczniejszej uwagi na proble-

my psychologiczne związane z przewlekłą chorobą, jaką jest osoczowa skaza krwotoczna. W tym nurcie mieściła się bardzo ciekawa praca przedstawiona przez kolegów z Indii, którzy zaprezentowali wyniki leczenia bólu za pomocą akupunktury u chorych na hemofilię z przewlekłymi zmianami kostno-stawowymi.

W sesjach plakatowych przedstawiano badania kliniczne dotyczące nowych czynników rekombinowanych i pegylowanych czynników omijających o przedłużonym czasie działania.

Zjazd był okazją do prezentacji wielu interesujących prac i wymiany myśli pomiędzy przedstawicielami środowisk lekarskich z 5 kontynentów. Stworzył możliwość zaprezentowania szerokiego dorobku polskich lekarzy zajmujących się leczeniem pacjentów chorych na hemofilię, których prace były prezentowane na sesjach plenarnych, satelitarnych i sesji plakatowej.