

# Skazy krwotoczne

Anjali A. Sharathkumar, MD,  
Steven W. Pipe, MD

Doktorzy Sharathkumar i Pipe deklarują brak jakichkolwiek powiązań finansowych związanych z tym artykułem.

**Cele:** Po przeczytaniu tego artykułu czytelnik powinni umieć:

1. Omówić fizjologię hemostazy.
2. Opisać objawy kliniczne wskazujące na występowanie skaz krwotocznych.
3. Znać algorytm diagnostyczny służący do oceny pacjentów z podejrzeniem występowania skaz krwotocznych.
4. Rozpoznać najczęściej występujące wrodzone skazy krwotoczne i znać sposoby ich leczenia.

## Omówienie hemostazy

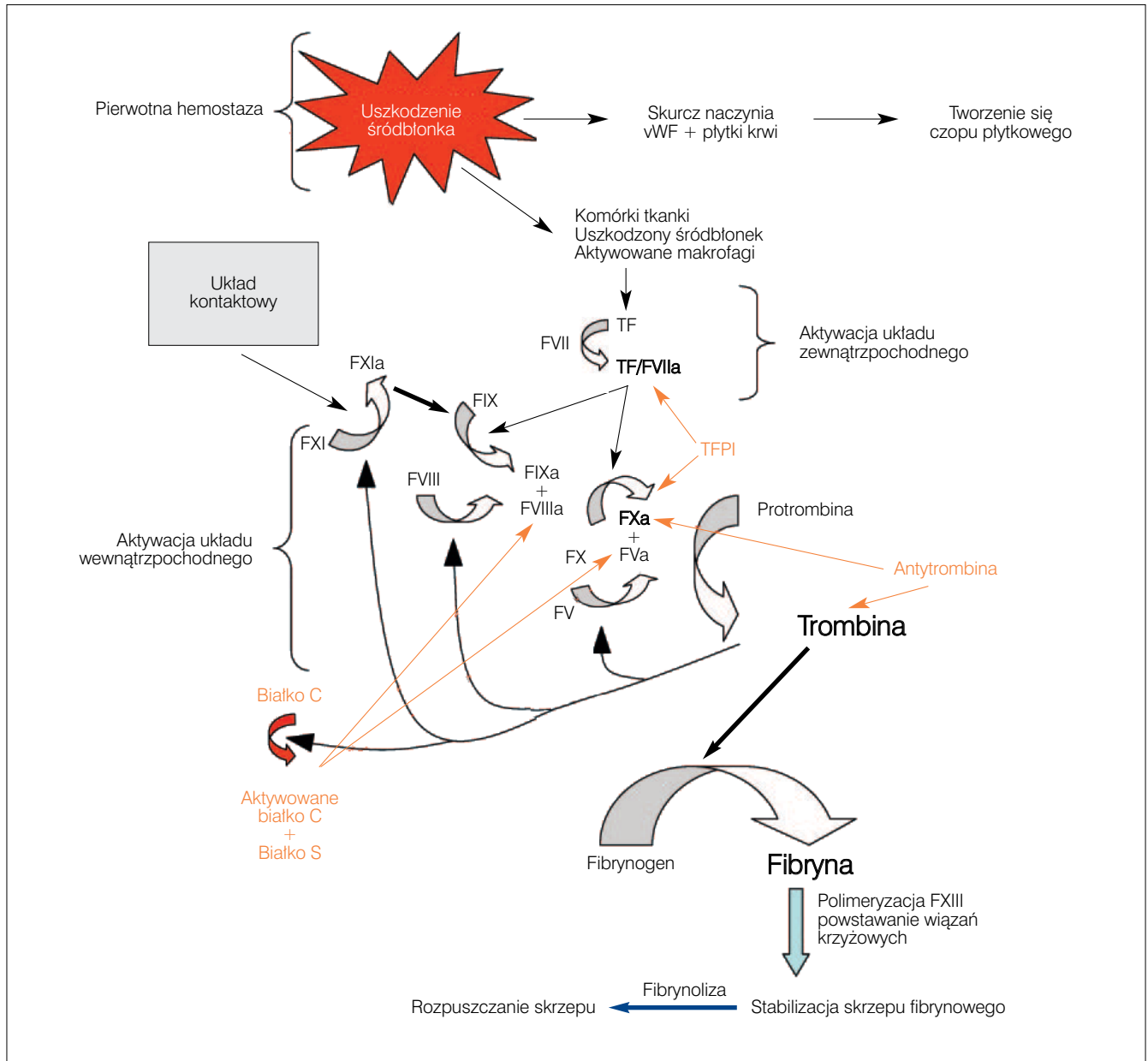
Termin hemostaza odnosi się do procesu, dzięki któremu dochodzi do zatrzymania krwawienia w zamkniętym układzie krążenia. Znajomość fizjologicznych procesów hemostazy umożliwia klinicyście identyfikację dzieci, u których występują zarówno wrodzone, jak i nabyte zaburzenia hemostazy, ułatwia zlecenie właściwych badań diagnostycznych i włączenie skutecznego leczenia.

W odpowiedzi na uraz (ryc. 1) dochodzi do miejscowego obkurczenia naczyń krwionośnych, co zmniejsza przepływ krwi i zapobiega krwawieniu. Pierwotna hemostaza polega na następujących po sobie interakcjach między płytkami krwi, czynnikiem von Willebranda (vWF) i ścianą naczynia, w wyniku których w miejscu uszkodzenia naczynia tworzy się czop płytkowy. Czynnikiem von Willebranda jest multimerem, glikoproteiną osoczną, która jest syntetyzowana i magazynowana w śródbłonku i megakariocytach. Jest ona uwalniana w miejscu uszkodzenia naczynia. Krążący vWF wiąże również i stabilizuje osoczowy czynnik krzepnięcia VIII. Odsłonięte elementy leżące pod śródbłonkiem, takie jak kolagen, wiążą czynnik von Willebranda, który z kolei pośredniczy w adhezji płytek krwi do ściany naczynia w miejscu jego uszkodzenia. Receptory płytkowe, czynnik von Willebranda i fibrynogen pośredniczą w interakcji między płytkami krwi, prowadząc do ich agregacji, aktywacji, wydzielania zawartości ziarnistości płytek krwi i dodatkowej ich agregacji. Powstający czop płytkowy przyczynia się do zahamowania krwawienia, ale jest on tworem nietrwałym. Dlatego też musi być wzmocniony przez tworzenie się zorganizowanego skrzepu fibrynowego w procesie aktywacji układu krzepnięcia krwi w przebiegu wtórnej hemostazy.

Proces krzepnięcia krwi obejmuje kaskadę reakcji aktywujących krzepnięcie. Na każdym etapie prekursorowe białko (np. czynnik X), w obecności jonów wapnia i fosfolipidów powierzchniowych, leżących na uszkodzonych komórkach śródbłonka i płytkach krwi, ulega konwersji do aktywnego białka (np. Xa).

Krzepnięcie jest inicjowane na drodze zewnątrzpochodnej. W wyniku uszkodzenia śródbłonka zostaje odsłonięty czynnik tkankowy (TF). Wiąże się on z czynnikiem VII i tworzy się kompleks czynnik T/czynnik VIIa, który aktywuje czynnik IX i X. Czynnikiem Xa aktywuje protrombinę do trombiny, głównego mediatora procesu krzepnięcia. Trombina spełnia wiele funkcji w procesie krzepnięcia i w wielu innych procesach fizjologicznych. Podstawowym jej zadaniem w hemostazie jest jednak zamiana fibrynogenu w nierozpuszczalną fibrynę. Monomery fibryny ulegają polimeryzacji w obecności czopu płytkowego i dalszej stabilizacji na skutek katalitycznego działania czynnika XIII. Powstające wstępnie połączenie czynnika Xa z trombiną w zewnątrzpochodnym szlaku krzepnięcia nie wystarcza jednak do tego, aby powstał mocny i trwały skrzep fibrynowy. Dzięki istnieniu pętli sprzężenia zwrotnego, przez trombinę dochodzi do aktywacji szlaku krzepnięcia wewnątrzpochodnego. Trombina może aktywować czynnik XI, który z kolei aktywuje czynnik IX do czynnika IXa. Ta reakcja dalej nasila tworzenie się czynnika Xa i trombiny. Połączenie szlaków krzepnięcia zewnątrzpochodnego i wewnątrzpochodnego nazywane bywa wspólną drogą procesu krzepnięcia. Dodatkowo trombina aktywuje dwa ważne kofaktory krzepnięcia, czynniki VIII i V. Czynnikiem VIIIa jest kofaktorem dla czynnika IXa, wzmacnia on wielokrotnie aktywność proteolityczną czynnika X. Czynnikiem Va jest kofaktorem dla czynnika Xa i wzmacnia aktywność proteolityczną czynnika Xa w stosunku do protrombiny.

Department of Pediatrics and  
Communicable Diseases, University  
of Michigan, Ann Arbor, Mich.



RYCINA 1. Układ krzepnięcia. F – czynnik, vWF – czynnik von Willebranda, TFPI (tissue factor pathway inhibitor) – inhibitor zewnątrzpochodnego szlaku krzepnięcia. Inhibitory krzepnięcia zaznaczono na czerwono.

To działanie powoduje w końcu szybkie zwiększenie tworzenia się trombiny wystarczające do zapewnienia skutecznej hemostazy. Fizjologiczne znaczenie „pętli wzmacniającej” w hemostazie ilustrują ciężkie objawy krwawienia towarzyszące niedoborowi jednego z czynników krzepnięcia (np. czynnika VIII powodującego wystąpienie hemofilii A).

Fizjologiczne inhibitory procesu krzepnięcia regulują każdy etap hemostazy. Na szlaku zewnątrzpochodnym inhibitory czynnika tkankowego wiążą się z nim i hamują działanie czynników T/VIIa i Xa. Białko C jest aktywowane przez trombinę do aktywnej postaci białka C, która

wraz ze swoim kofaktorem, białkiem S, inaktywuje proteolitycznie czynniki VIIIa i Va, hamując wewnętrzny szlak krzepnięcia. Antytrombina jest kluczowym inhibitorem wspólnej drogi krzepnięcia, tworząc kompleks z czynnikiem Xa i trombiną. Po utworzeniu się skrzepu fibrynowego przebiegające przy udziale plazminy procesy fibrynolityczne regulują jego wielkość, aby w końcu doprowadzić do jego całkowitego rozpuszczenia.

Do znajdującego się w surowicy układu kalikreina/kina należą czynniki: XII, prekalikreina i XI. Te białka znane są również pod nazwą układu kontaktowego, ponieważ czynnik XII ulega autoaktywacji wtedy, gdy kontaktuje się

z ujemnie naładowaną powierzchnią, np. ścianką szklanej probówki. Autoaktywacja czynnika XII powoduje aktywację prekalikreiny i dodatkową amplifikację czynnika XII, w dalszej kolejności powoduje aktywację czynnika XI, który może zainicjować wewnątrzpochodny układ krzepnięcia. Niedobory czynnika XII i prekalikreiny nie mają jednak bezpośredniego wpływu na występowanie krwawienia. Ten układ nie jest fizjologiczny i odpowiedzialny za zachowanie hemostazy, ale jest klinicznie przydatny, jako czas częściowej tromboplastyny po aktywacji (APTT) i służy do oceny składników wewnątrzpochodnego układu krzepnięcia.

### Wpływ wieku na układ krzepnięcia

Większość czynników krzepnięcia występuje już u 10-tygodniowego płodu, są one głównie syntetyzowane w wątrobie. Wytwarzanie białek wzrasta wraz z wiekiem ciążowym oraz w pierwszym roku życia, w którym aktywność osoczowa większości czynników krzepnięcia zbliża się do wartości spotykanych u dorosłych. Po urodzeniu stężenia zależnych od witaminy K czynników krzepnięcia (protrombiny, czynników VII, IX i X) i inhibitorów, białek C i S, osiągają 50% wartości występujących u dorosłych. Dla porównania, wartości fibrynogeny, czynników VIII, V i XIII oraz inhibitorów są podobne lub wyższe niż u dorosłych. Stężenia czynnika von Willebranda są podwyższone po urodzeniu i utrzymują się przez kilka pierwszych miesięcy życia. Z punktu widzenia klinicznego wyniki wielu różnych badań układu krzepnięcia należy interpretować, uwzględniając wiek badanej osoby i odpowiadające mu prawidłowe wartości.

### Ocena dziecka ze skazą krwotoczną

Dzieci, u których występuje skaza krwotoczna, często zgłaszają się do pediatry z budzącymi podejrzenie objawami, nieprawidłowymi wynikami badań laboratoryjnych lub dodatnim wywiadem rodzinnym. Ciężkie skazy krwotoczne, takie jak hemofilia często ujawniają się już w pierwszym roku życia, a lżejsze np. choroba von Willebranda czy nieprawidłowości w zakresie funkcji płytek krwi mogą przez lata nie dawać żadnych objawów klinicznych do czasu, aż dojdzie do znaczącego wyzwania w zakresie hemostazy. Aby ustalić prawdopodobne rozpoznanie i włączyć odpowiednie leczenie, konieczna jest dokładna ocena kliniczna pacjenta, analiza wywiadu rodzinnego, występujących objawów klinicznych i wykonanie odpowiednich ukierunkowanych badań laboratoryjnych.

#### Ocena kliniczna

Systematyczne podejście, uwzględniające poniższe pytania, może pomóc w ustaleniu precyzyjnego rozpoznania.

**Czy mam do czynienia ze skazą krwotoczną?** Do typowych objawów należy łatwe siniaczenie, krwawienie z błon śluzowych (krwawienie z nosa, krwotok miesięczkowy,

krwawienie z jamy ustnej, układu moczowo-płciowego lub odbytu), występowanie niespodziewanych krwotoków w czasie i po zabiegach chirurgicznych i głębokie krwawienia do tkanek np. mięśni i stawów. Ponieważ wiele z tych objawów często może występować w wieku dziecięcym, prawdziwym wyzwaniem dla pediatry jest podjęcie decyzji, kiedy należy przeprowadzić badania dodatkowe. Każdy z objawów krwawienia dodatkowo nabiera znaczenia, jeżeli występują inne objawy krwawienia lub jeśli ocena uwzględnia występowanie urazu.

Krwiaki występujące u dzieci muszą być różnicowane z przyczynami zewnętrznymi, np. maltretowaniem dziecka, które występuje częściej niż hemofilia. Urazy zlokalizowane na sklepieniu czaszki, klatce piersiowej, plecach, kościach długich mogą pozostawiać ślady po narządzie, którym je zadano. Krwiaki towarzyszące pierwotnym zaburzeniom hemostazy zwykle zlokalizowane są w okolicach występowania typowych urazów u dzieci, a więc na wystających częściach kości długich lub wzdłuż wyrostków kolczystych kręgow. Zwykle są one powierzchowne i można stwierdzić różne stadia ustępowania. Obecność wybroczyn może sugerować zaburzenia funkcji płytek krwi lub chorobę von Willebranda. Zwykle siniaki, które nie są ograniczone do dystalnych odcinków kończyn, mają średnicę powyżej 25 mm i są związane z krwiakami i siniakami nieproporcjonalnie wielkimi w stosunku do mechanizmu zadziałania urazu, bardziej wskazują na zaburzenia hemostazy. Krwiaki śródmięśniowe mogą być trudniejsze do wykrycia, zwykle jednak powodują obrzęk grupy mięśni i ból podczas ruchu. Wylewy krwi do stawu powodują upośledzenie jego czynności, wysięk, ucieplenie i ból w czasie wykonywania biernych ruchów w danym stawie i są częstym objawem hemofilii. U małych dzieci jedynym widocznym objawem może być niechęć do chodzenia lub używania chorej kończyny.

Częstą skargą zgłaszaną przez dzieci jest krwawienie z nosa, najprawdopodobniej wywołane czynnikami miejscowymi, takimi jak wysychanie błon śluzowych nosa, uraz czy alergiczny nieżyt nosa. Wśród pacjentów kierowanych do kliniki hematologii dziecięcej z powodu nawracających krwawień z nosa, u 25-33% rozpoznaje się zaburzenia krzepnięcia krwi. Krwotok z nosa wymaga wizyty w oddziale ratunkowym. Krwotok występujący jednocześnie z obu przewodów nosowych, współwystępujący z innymi objawami krwawienia i wywiadem rodzinnym w kierunku podobnych krwawień, zwiększa prawdopodobieństwo, że podłożem mogą być skazy krwotoczne.

U starszej dziewczynki krwotok miesięczkowy może być pierwszym objawem skazy krwotocznej i często występuje podczas pierwszej miesiączki. Krwotoki miesięczkowe często wiążą się z niedokrwistością i suboptymalną jakością życia. W gabinecie lekarskim do oceny obfitości miesiączki można zastosować półilościową metodę w postaci wykresu. Częste zmiany podpasek (częściej

niż co 2 h), miesiączki przedłużające się ponad 7 dni lub krwawienie miesiączkowe występujące częściej niż raz w miesiącu, wskazują na krwotok miesiączkowy. W 2000 roku American College of Obstetricians and Gynecologists (ACOG) wydało zalecenia, aby kobiety z krwotokami miesiączkowymi badać w kierunku choroby von Willebranda. Częstymi przyczynami krwotoków miesiączkowych są również zaburzenia funkcji płytek krwi i inne koagulopatie.

U dzieci krwawienie często towarzyszy obrzezaniu, wycięciu migdałków i ekstrakcji zębów. Poza występowaniem niekontrolowanego krwawienia w polu operacyjnym krwawienie u chorej osoby może ujawnić się poza miejscem wykonywania samego zabiegu (np. z miejsc drenowanych, z dostępu do żyły) i wiąże się z gorszym gojeniem ran oraz zakażeniami. Konieczność przetoczenia krwi podczas lub po zabiegu chirurgicznym, w którym zwykle nie dochodzi do znacznej utraty krwi, może również wskazywać na występowanie zaburzeń krzepnięcia. Krwawienie po tonsilektomii lub adenotomii w przypadku zaburzeń krzepnięcia często występuje dopiero w 7-10 dni po operacji.

**Jaki jest kliniczny fenotyp krwawienia?** W pierwotnych zaburzeniach hemostazy zwykle obserwuje się krwawienia z błon śluzowych, charakteryzujące się łatwym tworzeniem siniaków, krwawieniami z nosa, powstawaniem wybroczyn i sączeniem krwi z ran chirurgicznych. Pediatria powinien brać pod uwagę występowanie zaburzeń funkcji płytek krwi, czynnika von Willebranda lub ściany naczyń. Z drugiej strony głębokie krwawienie tkankowe (krwiaki, krwotoki do stawów i mięśni) i późne krwawienie po zabiegach chirurgicznych bardziej przemawiają za nieprawidłowościami w zakresie czynników krzepnięcia. W tej grupie osób najczęstszą chorobą jest hemofilia, mogą również występować inne rzadsze niedobory czynników krzepnięcia.

**Czy jest to zaburzenie wrodzone czy nabyte?** Ciężkie wrodzone skazy krwotoczne najczęściej ujawniają się już w wieku noworodkowym lub wczesnym niemowlęcym. Występowanie krwawienia po obrzezaniu, z kikutu pępownicy, krwiak czaszkowy i poporodowy krwotok podczepcowy są głównymi objawami skazy krwotocznej u poza tym zdrowych dzieci. Dlatego w przypadku wystąpienia tych objawów, podejrzewając zaburzenia krzepnięcia, zawsze powinno się przeprowadzić dokładną ocenę dziecka. Częstość występowania krwotoków wewnątrzczaszkowych u chorych na hemofilię noworodków płci męskiej szacuje się na 3%, ale wartości mogą sięgać 25% u pacjentów z niedoborem czynnika XIII. W tych przypadkach diagnostyka zaburzeń krzepnięcia powinna być szybka, ponieważ konieczne jest wdrożenie leczenia przywracającego prawidłowe krzepnięcie, aby zapobiec rozszerzaniu się krwotoku.

Tylko u dwóch trzecich pacjentów chorych na hemofilię dodatni jest wywiad rodzinny w kierunku tej

choroby. Dlatego też trzeba być bardzo czujnym, nawet wtedy, gdy w wywiadzie rodzinnym nie ma chorych na hemofilię. Ponieważ hemofilia jest chorobą związaną z dziedziczeniem sprzężonym z chromosomem X, wywiad rodzinny powinien skupiać się na kuzynach matki, wujkach i dziadku. Niektóre rzadkie zaburzenia funkcji płytek krwi (np. trombostenia Glanzmanna) i niedobory czynników krzepnięcia (np. czynnika XIII) są dziedziczone autosomalnie recesywnie i częstość ich występowania wzrasta w grupach osób spokrewnionych. Częste wrodzone skazy krwotoczne (takie jak choroba von Willebranda i łagodne zaburzenia funkcji płytek) zwykle są wrodzone, dziedziczone autosomalnie dominująco. Nawet te częściej występujące zaburzenia krzepnięcia mogą mieć różną ekspresję i dlatego istnieje większe prawdopodobieństwo, że ujawnią się u kobiet (np. w postaci krwotoku poporodowego).

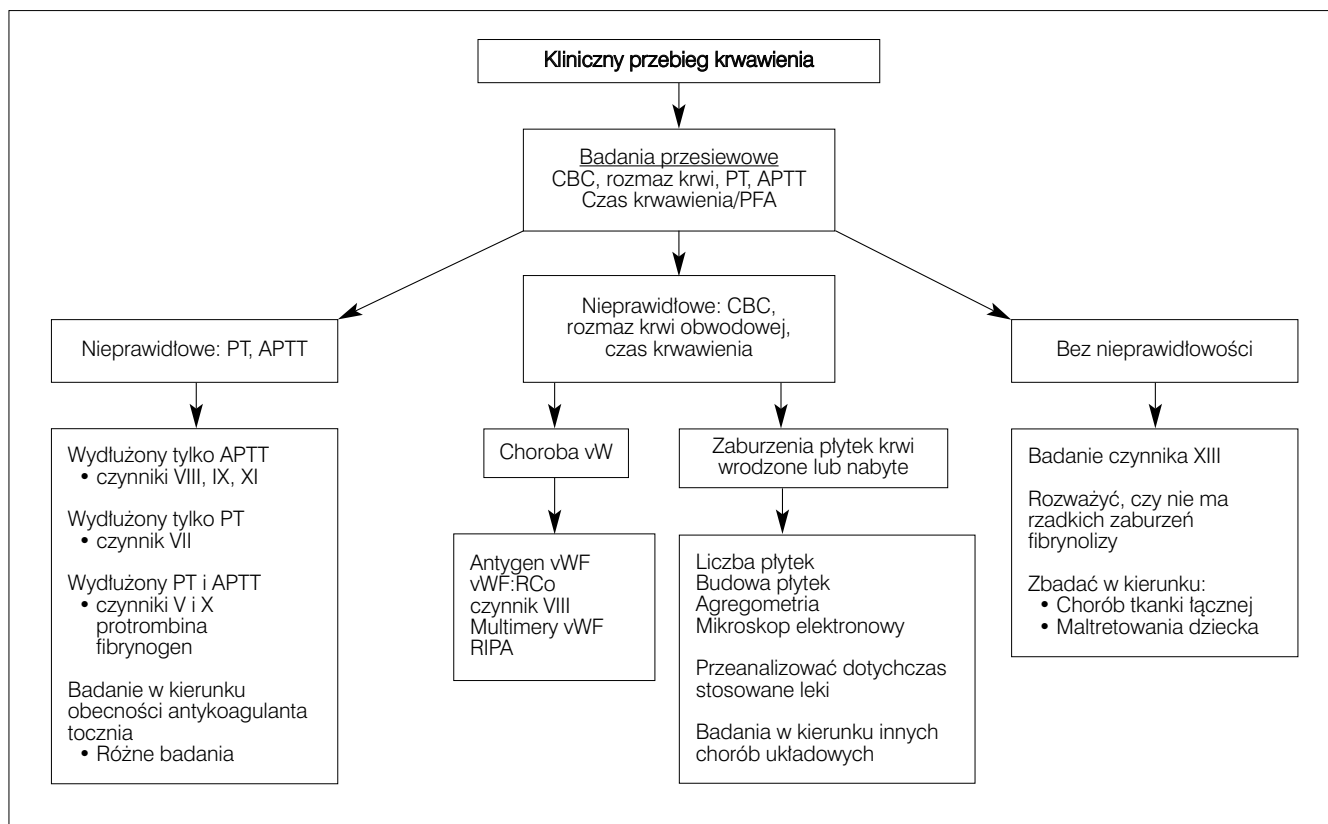
**Czy jakieś choroby układowe lub leki nasilają krwawienie?**

Powinno się podejrzewać występowanie nabytych skaz krwotocznych u osób z innymi schorzeniami lub przyjmujących aktualnie leki. Najważniejszy defekt hemostazy może mieć związek z leczeniem środkami, które mają dobrze udokumentowane działanie przeciwplatek (np. kwas acetylosalicylowy czy inne niesteroidowe leki przeciwzapalne [NLPZ]), jednak również wiele innych leków stosowanych w leczeniu różnych chorób może mieć niedoceniany wpływ na funkcję płytek krwi i należy o tym pamiętać, analizując dany przypadek. Różnorodne choroby mogą powodować występowanie krwawień w przebiegu małopłytkowości czy mocznicy. Nieprawidłowości występujące w zakresie czynników krzepnięcia mogą być objawem chorób wątroby, towarzyszyć niedoborowi witaminy K lub rozsianemu wykrzepianiu wewnątrznaczyniowemu (DIC).

### Badania laboratoryjne

Aby ustalić właściwe rozpoznanie i dalej monitorować pacjentów, u których występuje skaza krwotoczna, konieczne jest wykonanie wiarygodnych badań laboratoryjnych pierwszego rzutu (przesiewowych) i drugiego rzutu (w kierunku określonych chorób) (ryc. 2). Dostępne badania kliniczne można również pogrupować zgodnie z tym, czy oceniają one składowe odpowiedzialne za pierwotną hemostazę, czy też czynniki krzepnięcia.

**Badania kliniczne oceniające pierwotną hemostazę.** W pierwszym rzędzie należy wykonać badanie pełnej morfologii krwi obwodowej wraz z rozmazem. Czas krwawienia jest testem, który ma historyczne znaczenie w wykrywaniu pierwotnych zaburzeń hemostazy. Niska czułość i swoistość tego badania u dzieci ogranicza jego zastosowanie. Współcześnie dostępne są w laboratoriach klinicznych nowe analizatory czynności płytek (PFA), ale nie można na nich polegać i stosować do wyszukiwania pacjentów z chorobą von Willebranda lub defektami czynności płytek krwi, a ich rutynowe zastosowanie nadal budzi kon-



RYCINA 2. Badania laboratoryjne wykonywane w skazach krwotocznych. CBC – pełna morfologia krwi, PFA – analizator czynności płytek krwi, PT – czas protrombinowy, APTT – czas częściowej tromboplastyny po aktywacji, RIPA – agregacja krwinek płytkowych indukowana ryostocetyną, vWF – czynnik von Willebranda, vWF:RCo – aktywność kofaktora ryostocetyny.

trowsje. Dlatego też, jeśli podejrzewa się występowanie tych zaburzeń, należy wykonać swoiste badania (czynnika von Willebranda, badania agregacji płytek krwi).

**Badania kliniczne służące ocenie czynników krzepnięcia.** Czas protrombinowy (PT) i częściowej tromboplastyny po aktywacji (APTT) są badaniami przesiewowymi układu krzepnięcia wykonywanymi w cytrynianowym osoczu. Wartości oznaczenia PT często podaje się jako międzynarodowy współczynnik znormalizowany (international normalized ratio, INR), uwzględniając różną czułość odczynników. Czas protrombinowy jest miarą aktywności czynników drogi krzepnięcia zewnątrzpochodnej (VII) i wspólnej drogi (czynników V, X, protrombiny, fibrynogenu). APTT ocenia sprawność układu kontaktowego (prekalikreinę, czynnik XII) oraz aktywność układu wewnątrzpochodnego (czynnik VIII, IX i XI) i czynniki uczestniczące we wspólnej drodze krzepnięcia. Czułości różnych odczynników używanych do oznaczania PT i APTT mogą się różnić i przyjmować wartości prawidłowe w przypadku występowania łagodnych niedoborów czynników krzepnięcia. Z tego powodu u pacjentów, u których podejrzewa się skazę krwotoczną, należy wykonać

swoiste badania oceniające poszczególne czynniki krzepnięcia. Zrozumienie zależności między PT, APTT, układem wewnątrzpochodnym, zewnątrzpochodnym i wspólną drogą pomaga w wyborze badań dodatkowych oceniających określone czynniki krzepnięcia (ryc. 2).

Końcowym etapem zarówno w przypadku PT, jak i APTT jest zamiana rozpuszczalnego fibrynogenu w nierozpuszczalną fibrynę. Ponieważ żaden z powyższych testów nie ocenia aktywności czynnika XIII, należy przeprowadzić swoiste badanie, aby nie przeoczyć rzadkiego, ale bardzo ważnego, niedoboru tego czynnika krzepnięcia.

Przypadkowe wykrycie wydłużonego APTT stwierdza się dość często w gabinecie lekarza pierwszego kontaktu, np. często występuje u dzieci, u których w wywiadzie nie stwierdzono krwawienia. Te wyniki zwykle można przypisać obecności antykoagulantu toczni (lupus anticoagulant, LA), przeciwciałom, których stężenie wzrasta przejściowo, często towarzyszącym zakażeniu i skierowanym przeciwko białkom wiążącym się z powierzchnią fosfolipidów. Pomimo wyraźnego wydłużenia APTT przeciwciała nie powodują krwawienia. Paradoksalnie ich występowanie wią-

że się z pewnymi powikłaniami zakrzepowymi występującymi u dzieci. U większości dzieci przeciwciała (LA) nie wywołują jednak powikłań, zanikają w ciągu kilku tygodni, czemu towarzyszy normalizacja APTT. Rzadko przeciwciała LA wiążą się z występowaniem przeciwciał skierowanych przeciwko protrombinie, co może być powodem niedoborów tego białka i wydłużenia zarówno PT, jak i APTT. W tej grupie pacjentów mogą występować ostre epizody krwawienia, ale też mogą one mieć przebieg przejściowy. Obecność przeciwciał LA można potwierdzić mieszając badaną surowicę pacjenta w stosunku 1:1 ze zdrową surowicą i oznaczyć APTT. Jeśli występuje niedobór czynnika krzepnięcia, APTT powraca do wartości prawidłowych. W przypadku obecności przeciwciał LA APTT pozostaje wydłużony.

Wartości prawidłowe PT i APTT u noworodków mieszczą się w szerszym przedziale, co odzwierciedla względną niedojrzałość zależnej od witaminy K drogi krzepnięcia. W piśmiennictwie dostępne są wartości referencyjne testów krzepnięcia dla noworodków w różnym wieku ciążowym. Metody laboratoryjne i standardy różnią się między poszczególnymi ośrodkami. Jeśli to możliwe, powinno się stosować lokalnie ustalone wartości referencyjne dla poszczególnych grup wiekowych.

## Wrodzone skazy krwotoczne z zaburzeniem pierwotnej hemostazy

### Choroba von Willebranda

Choroba von Willebranda (vWD) jest najczęstszą genetycznie uwarunkowaną skazą krwotoczną. Występuje u obu płci i szacuje się, że choruje na nią 1% populacji. Wyróżnia się trzy typy vWD: typ 1 (70-80% przypadków) i typ 3 (występuje rzadko) charakteryzują się odpowiednio częściowym lub prawie całkowitym niedoborem czynnika von Willebranda (vWF), w typie 2 występują jakościowe defekty funkcji czynnika vWF (tab. 1). Obraz kliniczny różni się znacznie i zależy do podtypu i ciężkości choroby, która może objawiać się krwawieniami skórno-śluzówkowymi aż po krwawienia do stawów.

Z powodu różnorodności defektów vWF i wpływu czynników zewnętrznych (takich jak grupy krwi i innych modyfikujących czynników fizjologicznych) na stężenie vWF we krwi, rozpoznanie choroby von Willebranda może być trudne. U chorych na vWD czas krwawienia może być prawidłowy. Chorobę von Willebranda najczęściej rozpoznaje się wtedy, gdy pacjent spełnia trzy kryteria: 1) dodatni wywiad w kierunku krwawień, 2) stwierdza się zmniejszenie aktywności czynnika von Willebranda (aktywność kofaktora rystocetyny [RCo]) i 3) dodatni wywiad rodzinny sugerujący rodzin-

TABELA 1. Choroba von Willebranda (vWD)

Cecha	Typ 1	Typ 2A	Typ 2B
Defekt	Częściowe ilościowe niedobory z prawidłową budową i funkcją vWF	Ilościowe i jakościowe defekty z utratą HMWM	↓ powinowactwa vWF do błon komórkowych płytek krwi kompleksu GP Ib/IX/V
Typ krwawienia	Skórno-śluzówkowy	Skórno-śluzówkowy	Skórno-śluzówkowy
Typ dziedziczenia	AD	AD	AD
Czas krwawienia i/lub PFA-100	N lub ↑	↑	N lub ↑
Liczba płytek	N	N	N lub ↓
Aktywność czynnika VIII*	N lub ↓	N lub ↓	N lub ↓
Antygen vWF*	↓	↓	N lub ↓
Aktywność kofaktora rystocetyny (vWF:RCo)*	↓	↓	N lub ↓
Agregacja krwinek płytkowych indukowana niską dawką rystocetyny	Brak	Brak	Jest
Analiza multimerów vWF	N	Brak HMWM	Brak HMWM
Odpowiedź na desmopresynę	Dobra	Zmienna	Nasilenie trombocytopenii

AD – autosomalne dominujące, AR – autosomalne recesywne, DDAVP – desmopresyna, HMWM – wielkocząsteczkowe multimery, PFA – analizator czynności płytek krwi, vWF – czynnik von Willebranda, ↑ – wydłużony, ↓ – skrócony, N – prawidłowy.

\*Interpretując wyniki laboratoryjne stężeń czynnika von Willebranda, powinno się uwzględnić grupę krwi pacjenta.

ne występowanie vWD. Najprzydatniejszym testem przesiewowym u pacjentów z vWD jest oznaczanie vWF:RCo, należy również wykonać inne badania, aby rozróżnić poszczególne podtypy choroby. Należy do nich oznaczanie stężeń antygeny vWF, aktywności czynnika VIII, analiza multimerów vWF, agregacja krwinek płytkowych indukowana rystocetyną (RIPA) w obecności niskiego stężenia rystocetyny (występujące w typie 2B) oraz oznaczenie grupy krwi.

Ponieważ vWF jest składnikiem reakcji ostrej fazy, jego stężenie wzrasta w przypadku stresu, pod wpływem wysiłku fizycznego, w ostrym procesie zapalnym, w ciąży oraz w czasie miesiączki. Na stężenie vWF modyfikująco wpływają również inne czynniki, takie jak grupa krwi czy rasa. U osób z grupą krwi 0 wartości stężenia czynnika vW są o 25% niższe niż w zebranych od wielu osób prawidłowym osoczu. Jeśli lekarz o tym nie pamięta, to zjawisko może się przyczyniać do zwiększenia prawdopodobieństwa rozpoznania vWD u osób z grupą krwi 0. Przeciwnie, u osób z grupą krwi AB stężenie vWF jest o 25% wyższe niż w zebranej ogólnej puli prawidłowego osocza. U Afroamerykanek stężenia vWF zwykle są o 15% wyższe niż u kobiet białych. Kiedy objawy kliniczne lub wywiad rodzinny sugerują występowanie vWD, pojedyncze ujemne badanie nie wyklucza rozpoznania, często konieczne jest wielokrotne powtarzanie badania.

W leczeniu spontanicznych epizodów krwawienia oraz w profilaktyce postępuje się dwójako: podaje desmopresynę i wykonuje transfuzje produktów osoczopochodnych zawierających vWF. Desmopresyna jest lekiem z wyboru stosowanym u chorych z typem 1 choroby von Willebranda oraz u pewnej grupy chorych z typami 2A i 2M. Powoduje on dwu- do czterokrotnego wzrost stężenia w osoczu endogenego czynnika von Willebranda i jednocześnie prowadzi do podobnego wzrostu aktywności czynnika VIII. Ponieważ szczytowe wartości uzyskuje się po godzinie od podania preparatu, można go stosować w profilaktyce chirurgicznej.

Zanim jednak podejmie się decyzję o zastosowaniu desmopresyny, należy ocenić stężenie vWF przed i po podaniu leku. Desmopresynę podaje się w dawce 0,3  $\mu\text{g}/\text{kg}$  dożylnie lub w dawce 150-300  $\mu\text{g}$ , gdy preparat stosuje się do nosa. Desmopresynę można bezpiecznie stosować przez kilka kolejnych dni. Głównymi jej działaniami niepożądanymi jest zaczerwienienie twarzy, bóle głowy, tachykardia i hiponatremia. W związku z ryzykiem wystąpienia drgawek hiponatremicznych desmopresynę należy stosować bardzo ostrożnie u małych dzieci (<2 r. ż.) i dzieci, u których będą wykonywane rozległe zabiegi chirurgiczne obciążone znaczną utratą krwi. Jednoczesne stosowanie leków antyfibrynolitycznych (takich jak kwas e-aminokapronowy w dawce

Typ 2N	Typ 2M	Typ 3
↓ powinowactwa vWF do FVIII przypomina hemofilię A	Jakościowe defekty z retencją HMWM	Całkowity brak vWF
Skórno-śluzówkowy, tkanki miękkie, stawy	Skórno-śluzówkowy	Skórno-śluzówkowy, tkanki miękkie, stawy
AR	AD	AR
N	N lub ↑	↑
N	N	N
↓ (niewspółmiernie niski w porównaniu do antygeny vWF)	N lub ↓	Znaczny ↓
N	N lub ↓	Znaczny ↓
N	↓ (niewspółmiernie niski w porównaniu do antygeny vWF)	Znaczny ↓
Brak	Brak	Brak
N	N	Brak
Dobra odpowiedź w postaci aktywności vWF; zła aktywność FVIII	Zmienna	Żadna

50 mg/kg co 6 h, kwas traneksanowy w dawce 25 mg/kg co 4-6 h) pomagają w zachowaniu stabilności skrzepu i zapobiegają jego lizie pod wpływem plazminy.

W przypadku chorych z cięższą postacią choroby von Willebranda (typ 3) oraz u większości z typem 2 desmopresyna jest nieskuteczna lub przeciwwskazana i zwykle zachodzi konieczność stosowania koncentratów osoczowych zawierających zarówno czynnik VIII, jak i vWF. Powinno się stosować raczej preparaty inaktywowane wirusowo, a nie krioprecypitat. Czynniki te podaje się w przeliczeniu na jednostkę vW:RCo (wzrost w osoczu o 1,5% po każdej 1 IU/kg podanej dożylnie). U pacjentów z łagodnym przebiegiem choroby oraz u których nie udało się zahamować krwawienia za pomocą desmopresyny lub czynników antyfibrynolitycznych, powinno się rozważyć zastosowanie koncentratów zawierających vWF. U nastolatków, u których występują krwotoki miesiączkowe, można kontrolować krwawienie, podając doustne środki antykoncepcyjne i desmopresynę.

### Zaburzenia funkcji płytek

Inną ważną przyczyną krwawienia u dzieci jest trombocytopenia, ale zagadnienie to wykracza poza zakres tego artykułu przeglądowego i nie zostanie szczegółowo omówione. Zaburzenia funkcji płytek mogą mieć charakter wrodzony lub nabyty i często objawiają się samodzielnymi krwawieniami skórno-słuzówkowymi lub np. po zabiegach chirurgicznych czy urazach. Częstsze są zaburzenia nabyte. Leczenie przeciwpadaczkowe walpronianem sodu i lekami przeciwdepresyjnymi może spowodować czynnościowe upośledzenie funkcji płytek krwi. Leki przeciwplatekcyjne, takie jak kwas acetylosalicylowy, hamują funkcję płytek przez 5 do 7 dni. Inne niesteroidowe leki przeciwzapalne (NLPZ) hamują funkcję płytek tak długo, jak długo lek znajduje się w organizmie. Zaburzenia funkcji płytek mogą również spowodować choroby układowe np. mocznica, wrodzone wady serca, niewydolność wątroby i białaczka. Zanim rozpoznana się wrodzone zaburzenia, należy wykluczyć nabyte zaburzenia funkcji płytek.

Wrodzone zaburzenia płytek występują rzadziej i obejmują wrodzone defekty receptorów, które są bardzo ważne dla adhezji i agregacji płytek, defekty białek sygnalizujących, które upośledzają wydzielanie ziarnistości płytkowych i defekty metabolizmu płytek. Obraz kliniczny jest bardzo zmienny, ale zwykle występują łagodne krwawienia skórno-słuzówkowe. U pacjentów, u których podejrzewa się występowanie tych zaburzeń, można wykonać badanie *in vivo* w kierunku wydłużonego czasu krwawienia lub badanie *in vitro* z użyciem analizatora czynności płytek krwi (PFA). Testy agregacji płytek (metodą agregometrii), adhezji i degranulacji odpowiadają na zastosowanie wielu agonistów. W niektórych chorobach występują nieprawidłowości strukturalne, które można wykryć w badaniu w mikroskopie świetlnym lub elektronowym.

Objawy krwawienia we wrodzonych zaburzeniach funkcji płytek często mogą się zmniejszyć po zastosowaniu desmopresyny i leków antyfibrynolitycznych, jednak w pewnych ciężkich chorobach (takich jak zespół Bernarda-Souliera i trombostenia Glanzmanna) konieczne może być wykonanie przetoczenia koncentratu krwinek płytkowych. Ostatnio wykazano, że rekombinowany czynnik VIIa (rFVIIa) pomaga w kontroli krwawienia u chorych z ciężkimi zaburzeniami funkcji płytek. W Stanach Zjednoczonych Food and Drug Administration (FDA) jeszcze nie dopuściła tego preparatu do stosowania klinicznego.

### Wrodzone niedobory czynników krzepnięcia Hemofilia

Hemofilia A i B powstają w wyniku niedoborów lub zmniejszenia aktywności osoczowych czynników krzepnięcia VIII lub IX. Szacuje się, że u chłopców hemofilia A występuje z częstością 1:5000 urodzeń, a hemofilia B z częstością 1:30 000. Ponieważ geny zarówno dla czynnika VIII, jak i IX znajdują się na chromosomie X, hemofilia przede wszystkim występuje u chłopców, choć kobiety mogą być objawowymi nosicielami choroby. Całe potomstwo płci żeńskiej mężczyzny chorującego na hemofilię jest nosicielami genów dla tej choroby. Kobiety nosicielki obciążone są 50% ryzykiem przekazania zmienionego chromosomu swojemu potomstwu płci męskiej. Obraz kliniczny, nasilenie choroby, stężenia odpowiednich czynników i objawy kliniczne przedstawiono szczegółowo w tabeli 2. Zwykle pierwsze objawy kliniczne w postaci nadmiernego krwawienia ujawniają się już po obrzezaniu. Z uwagi na niewielką liczbę rodzin, które podejmują decyzję o przeprowadzeniu obrzezania, często nie zauważa się wcześniej występującego krwawienia. W późniejszym okresie dziecięcym może dochodzić do ciężkich pourazowych krwawień z błon śluzowych, języka lub dziąseł oraz wyraźnego występowania siniaków z krwiakami w obrębie tułowia i kończyn. Klasycznym obrazem krwawienia w ciężkiej postaci hemofilii jest masywne krwawienie do tkanek miękkich i stawów, zwykle jednak nie występują one do czasu aż dziecko zacznie chodzić, przeważnie po 1 roku życia.

U chorych na hemofilię zwykle wydłużony jest czas częściowej tromboplastyny po aktywacji (APTT), prawidłowy czas protrombinowy (PT), liczba płytek i czas krwawienia/badanie czynności płytek krwi (PFA). Rozpoznanie potwierdza się, oceniając aktywność czynnika VIII lub IX. Po urodzeniu aktywność czynnika VIII jest taka sama jak u dorosłych. Ponieważ aktywność czynnika IX zależy od witaminy K, zwykle w okresie noworodkowym jego stężenia są niskie. Do potwierdzenia rozpoznania łagodnej postaci hemofilii B stężenie czynnika IX powinno być ponownie ocenione po 4-6 miesiącu życia. Łagodne zmniejszenie aktywności czynnika VIII powinno również skłonić do bezzwłocznej oceny stężenia vWF, aby wykluczyć chorobę von Willebranda.



TABELA 2. Kliniczna klasyfikacja hemofilii

Klasyfikacja	Ciężka	Umiarkowana	Łagodna
Aktywność czynnika VIII lub IX	< 1%	1-5%	6-30%
Częstość występowania	50-70%	10%	30-40%
Przyczyny krwawienia	Samoistne	Niewielkie urazy, rzadko samoistnie	Rozległe urazy, zabiegi chirurgiczne
Częstość krwawienia	2-4/miesiąc	4-6/rok	Rzadko
Miejsce występowania krwawienia	Stawy, tkanki miękkie, krwawienie po obrzezaniu, krwawienie wewnątrzczaszkowe u noworodków	Stawy, tkanki miękkie ± krwawienie po obrzezaniu ± krwawienie wewnątrzczaszkowe u noworodków	Stawy, tkanki miękkie ± krwawienie po obrzezaniu

Pacjenci chorujący na hemofilię powinni otrzymywać okazjonalnie lub profilaktycznie transfuzje koncentratów czynnika. W krajach rozwiniętych dzieci, u których występuje ciężka postać hemofilii, otrzymują leczenie profilaktyczne, aby zapobiec wystąpieniu przewlekłych powikłań wiążących się z częstymi krwawieniami do stawów oraz zagrażającym życiu krwotokom. W większości przypadków rodzice i opiekunowie prowadzą leczenie

w warunkach domowych i w końcu pacjent uczy się sam wykonywać nakłucie żyły, aby podać sobie lek.

W związku z istniejącym w przeszłości ryzykiem przeniesienia przez produkty krwiopochodne różnych chorób oraz występowaniem na świecie coraz większego zapotrzebowania na koncentrat czynników krzepnięcia, w krajach rozwiniętych większość dzieci leczonych jest obecnie koncentratami rekombinowanych czynni-

ków VIII i IX. Koncentraty rekombinowanego czynnika VIII po dożylnym wstrzyknięciu w dawce 1 IU/kg o 2% zwiększają w osoczu stężenie czynnika VIII. Obecnie koncentraty rekombinowanego czynnika IX po podaniu 1 IU/kg powodują wzrost jego stężenia w osoczu o 0,8%. W większości przypadków krwawień celem leczenia jest dążenie do uzyskania 50% stężenia niedoborowego czynnika krzepnięcia w osoczu. W ciężkich krwotokach (w obrębie głowy i szyi, jamy brzusznej, wewnątrzczaszkowych) powinno się dążyć do uzyskania 100% wartości tego czynnika w osoczu. Przygotowanie przedoperacyjne pacjenta zwasze powinno być przeprowadzone po konsultacji z hematologiem dziecięcym.

Po leczeniu koncentratami czynnika VIII u około 30% chorych na hemofilię A dochodzi do tworzenia się przeciwciał (zwanymi hamującymi), skierowanych przeciwko czynnikowi VIII, zwykle do pierwszych 50 wstrzyknięć. W przypadku hemofilii B częstość występowania hamujących przeciwciał jest niższa (1-3%). Większość przeciwciał hamujących wykrywa się podczas rutynowych badań kontrolnych. Te przeciwciała, jeśli wystąpią podczas leczenia, mogą poważnie utrudniać leczenie epizodów krwawienia, także gdy występują w sytuacji konieczności wykonania zabiegu chirurgicznego. Pacjenci, u których występują te przeciwciała, zwykle nie odpowiadają na koncentraty czynnika, można ich jednak leczyć, podając takie preparaty „omijające”, jak rFVIIa lub aktywowane koncentraty zespołu protrombiny.

Opieka nad chorymi na hemofilię prowadzona przez wyspecjalizowane w jej leczeniu ośrodki przyczyniła się do znacznego zmniejszenia śmiertelności i chorobowości. Pacjenci z ciężką postacią choroby mogą obecnie oczekiwać, że długość ich życia będzie podobna do długości życia zdrowych mężczyzn, u których w dorosłym wieku będą występowały niewielkie zmiany stawowe lub nie będzie ich w ogóle.

W przypadku kobiet, o których wiadomo, że są nosicielkami genu dla hemofilii, możliwe jest zaproponowanie diagnostyki prenatalnej, która obejmuje: 1) nieinwazyjne określenie płci dziecka za pomocą badania ultrasonograficznego i 2) inwazyjnego badania kosmków kosmówki lub wykonanie amniopunkcji, aby ustalić pewne rozpoznanie. W związku ze znaczną poprawą jakości życia dzięki obecnym możliwościom skutecznego leczenia hemofilii, większość kobiet wybiera nieinwazyjną ultrasonograficzną metodę określenia płci dziecka w II trymestrze ciąży. Umożliwia ona podjęcie odpowiedniej decyzji dotyczącej sposobu rozwiązania ciąży i przyspiesza wykonanie badań u noworodka.

### Rzadkie wrodzone skazy krwotoczne

Innymi rzadkimi wrodzonymi, dziedziczonymi autosomalnie skazami krwotocznymi są niedobory/zaburzenia czynnościowe czynników krzepnięcia V, VII, X, XI, XIII i fibrynogenu. U chorych stwierdza się wydłużenie czasu

PT lub APTT, lub obu z wyjątkiem czynnika XIII, o czym wspomniano wcześniej. Ponadto występują rzadkie wrodzone zaburzenia fibrynolizy, w których u pacjentów pojawia się wzmożona aktywność fibrynolityczna zaburzająca stabilność skrzepu. Klinicyści powinni brać pod uwagę choroby tkanki łącznej (np. zespół Ehlersa-Danlosa), jeśli w krwawieniach skórno-śluzówkowych wartości badań laboratoryjnych są prawidłowe.

### Nabyte skazy krwotoczne

Najczęstszymi skazami krwotocznymi, z którymi klinicysta spotyka się w swojej praktyce, są wywołane nabytymi chorobami układowymi. Zaburzenia hemostazy w chorobach wątroby spowodowane są wieloma mechanizmami, upośledzoną syntezą wątrobową, aktywacją zarówno układów krzepnięcia i fibrynolizy, jak i utratą białek hemostatycznych do płynu puchlinowego, współistniejącymi niedoborami witaminy K, trombocytopenią i zaburzeniami funkcji płytek. Postępowanie w przypadku koagulopatii spowodowanej zaburzeniami czynności wątroby powinno obejmować uzupełnianie czynników krzepnięcia przez podawanie świeżo mrożonego osocza (FFP) lub krioprecypitatu, uzupełnianie niedoborów witaminy K i przetaczanie płytek krwi.

U przewlekle chorych dzieci, u których występuje zespół złego wchłaniania, np. mukowiscydoza, atrezja dróg żółciowych i celiakia, powinno się podejrzewać występowanie niedoborów witaminy K. Choroba krwotoczna noworodka (HDN) wiąże się z niedojrzałością wątroby, która nie syntetyzuje zależnych od witaminy K czynników krzepnięcia. Zazwyczaj te dzieci rodziły się w domu i nie otrzymały one profilaktycznej dawki witaminy K. Chorobę krwotoczną noworodka można leczyć, stosując domięśniowo lub doustnie witaminę K. Mocznica i krążenie pozaustrojowe oraz pozaustrojowe utlenowanie krwi (ECMO) mogą być powodem krwawienia w mechanizmie jakościowego i ilościowego zaburzenia funkcji płytek. Ponadto, podczas krążenia pozaustrojowego w wyniku rozcieńczenia krwi dochodzi do znacznego zmniejszenia stężeń zarówno białek odpowiedzialnych za krzepnięcie krwi, jak i inhibitorów krzepnięcia. Występujące zaburzenia można leczyć, stosując przetoczenia FFP i płytek krwi. Desmopresyna może pomóc w przypadku występowania objawów zaburzeń krzepnięcia u dzieci chorych na niewydolność nerek. W tych przypadkach konieczne jest ściśle monitorowanie równowagi wodno-elektrolitowej, aby zapobiec hiponatremii u tych chorych.

Rozsiane wykrzepianie wewnątrznaczyniowe (DIC) jest koagulopatią, w której jednocześnie dochodzi do aktywacji procesów krzepnięcia i fibrynolizy. Objawom klinicznym najczęściej w badaniach przesiewowych towarzyszy wydłużenie wszystkich wartości badań układu krzepnięcia, trombocytopenia i wzrost stężeń produktów degradacji fibryny (D-dimerów). Poza terapią podtrzymującą, polegającą na dostarczeniu czynników krzepnięcia w po-

stacji preparatów FFP i płytek krwi, głównym celem terapii jest leczenie choroby podstawowej wywołującej zaburzenie np. posocznicy, choroby nowotworowej czy urazu.

U dzieci rzadko stwierdza się nabyte inhibitory czynników krzepnięcia, takich jak VIII czy IX. U dzieci z wrodzonymi wadami serca z przeciekiem prawo-lewym opisywano występowanie nabytej postaci choroby von Willebranda spowodowanej szybkim oczyszczaniem krwi z dużych multimerów czynnika von Willebranda. U dzieci z guzem Wilmsa opisywano występowanie vWD spowodowane adsorpcją vWF na komórkach nowotworowych.

Wykazano, że u dzieci z ostrą białaczką promielocytarną koagulopatia wiązała się z zespołem rozsianego wykrzepiania wewnątrznaczyniowego (DIC). Aby zahamować krwawienie u tych pacjentów konieczne może być podawanie FFP, płytek krwi i środków antyfibrynolitycznych.

### Podsumowanie

Pediatra jest pierwszą osobą, która styka się i musi ustalić rozpoznanie wrodzonych i nabytych skaz krwotocznych. Szybka i właściwa diagnoza jest niezbędna dla odpowiedniego leczenia, aby zapobiec wystąpieniu zagrażających życiu powikłań. Rozpoznanie opiera się na starannym i ukierunkowanym zebraniu wywiadu, badaniu przedmiotowym oraz wynikach przesiewowych badań laboratoryjnych. Znajomość dostępnych sposobów leczenia pomaga w nagłych sytuacjach, nawet wtedy, gdy podejrzewa się

występowanie rzadkich chorób. Pacjenta należy skierować na konsultację do hematologa dziecięcego, jeśli trzeba ustalić precyzyjne rozpoznanie i gdy wymaga on długotrwałej opieki.

Artykuł ukazał się oryginalnie w *Pediatrics in Review*, Vol. 29, No 4, April 2008, p. 121: Bleeding Disorders, wydawanym przez American Academy of Pediatrics (AAP). Polska wersja publikowana przez Medical Tribune Polska. AAP i Medical Tribune Polska nie ponoszą odpowiedzialności za nieścisłości lub błędy w treści artykułu, w tym wynikające z tłumaczenia z angielskiego na polski. Ponadto AAP i Medical Tribune Polska nie popierają stosowania ani nie ręczą (bezpośrednio lub pośrednio) za jakość ani skuteczność jakichkolwiek produktów lub usług zawartych w publikowanych materiałach reklamowych. Reklamodawca nie ma wpływu na treść publikowanego artykułu.

### Zalecane piśmiennictwo

- Hayward CPM, Rao AK, Cattaneo M. Congenital platelet disorders: overview of their mechanisms, diagnostic evaluation and treatment. *Haemophilia*. 2006;(suppl 3):128–136
- Lippi G, Franchini M, Guidi GC. Diagnostic approach to inherited bleeding disorders. *Clin Chem Lab Med*. 2007;45:2–12
- Mannucci PM. How I treat patients with von Willebrand disease. *Blood*. 2001;97:1915–1919
- Mannucci PM, Tuddenham EG. The hemophilias: from royal genes to gene therapy. *N Engl J Med*. 2001;344:1773–1779
- Peyvandi F, Kaufman RJ, Seligsohn U, et al. Rare bleeding disorders. *Haemophilia*. 2006;(suppl 3):137–142
- National Hemophilia Foundation: [www.hemophilia.org/resources/handi/htm](http://www.hemophilia.org/resources/handi/htm)
- Safety checklist for young children: <http://parentcenter.babycenter.com/general/72315.html>

## Komentarz

Dr hab. n. med. Anna Klukowska, Klinika Hematologii, Onkologii i Chorób Krwi WUM



Artykuł „Skazy krwotoczne” koncentruje się na zagadnieniach wrodzonych i nabytych zaburzeń hemostazy u dzieci. Przedstawia bardzo przystępnie i w sposób uporządkowany poszczególne etapy hemostazy przebiegające u zdrowego człowieka w odpowiedzi na uszkodzenie naczynia krwionośnego spowodowane urazem. Skomplikowany schemat krzepnięcia, załączony w postaci graficznej, został czytelnie omówiony w tekście. Zwrócono uwagę na pierwszoplanową rolę drogi wewnątrzpochođnej w aktywacji krzepnięcia krwi oraz powiązanie drogi zewnątrzpochođnej z wewnątrzpochođną przez pętlę sprzężenia zwrotnego polegającą na aktywacji przez trombinę powstałą w układzie zewnątrz-

pochođnym czynnika XI i dalszych etapów krzepnięcia drogi wewnątrzpochođnej. Podkreślono marginalną rolę układu kalikreina/kinina z należącym do niego czynnikiem XII w procesie krzepnięcia krwi. Tłumaczy to brak objawów skazy krwotocznej u osób ze znacznie nawet wydłużonym APTT, u których stwierdza się duży niedobór, a nawet brak czynnika XII. Uwzględnienie wieku dziecka przy interpretacji wyników badań układu krzepnięcia jest bardzo ważne. W pierwszym półroczu życia fizjologicznie obniżone są stężenia czynników krzepnięcia zależnych od witaminy K, wpływając na wydłużenie czasów krzepnięcia zarówno APTT, jak i PT. W wielu krajach profilaktycznie stosowana

jest witamina K po urodzeniu. W Polsce zaleca się podawanie jej domięśniowo po urodzeniu, a następnie dzieciom karmionym piersią doustnie od 2 tygodnia życia do ukończenia 3 miesiąca życia. Autorzy piszą o występowaniu choroby krwotocznej noworodka przede wszystkim u tych dzieci, które nie otrzymały witaminy K po urodzeniu. Nazwę choroba krwotoczna noworodka wielu autorów zastąpiło określeniem krwawienie z powodu niedoboru witaminy K (vitamin K deficiency bleeding, VKDB).

Bardzo ważny jest sposób pobrania krwi do badań układu hemostazy. Krew powinna swobodnie wypływać z naczyń, ucisk stazy powinien być jak najkrótszy, nie można krwi wyciskać z naczyń. Dlatego należy zadbać o uprzednie dobre nawodnienie dziecka. Pobierając krew, należy zanotować, czy dziecko było w dużym stresie, czy miało zakażenie, otrzymywało leki. Ma to duży wpływ na wyniki badań i ich interpretację. W miarę możliwości należy pobierać krew od dziecka aktualnie zdrowego.

Autorzy zwracają uwagę na objawy kliniczne zaburzeń hemostazy, konieczność przeprowadzenia dokładnego wywiadu dotyczącego przebytych przez dziecko krwawień oraz krwawień w rodzinach matki i ojca dziecka. Pytania muszą być szczegółowe i zrozumiałe. Koniecznie trzeba zapytać o przebyte zabiegi operacyjne, ekstrakcje zębów, urazy, obfite i czas trwania krwawień miesięczkowych u dziewcząt i kobiet. Objawy nieprawidłowych krwawień ograniczone do jednego narządu lub układu rzadko wskazują na zaburzenia hemostazy. Krwawienia z nosa, nawet częste i obfite, częściej związane są z innymi czynnikami wymienionymi w artykule niż z zaburzeniami hemostazy. Zwykle w takiej sytuacji wskazane jest wykonanie podstawowych badań układu hemostazy. Izolowany objaw w postaci krwotoków miesięczkowych jest wskazaniem do przeprowadzenia badań w kierunku choroby von Willebranda wobec dużej częstości choroby oraz częstych skąpoobjawowych lub bezobjawowych postaci choroby. Diagnostyka choroby von Willebranda jest trudna, wymaga dobrego specjalistycznego laboratorium diagnostycznego, wielu badań, wymienionych w tabeli 1 oraz kilkakrotnych ich powtórzeń. W rzadko występującej ciężkiej postaci (typ 3) lub postaciach umiarkowanie ciężkich należących do typu 2 lub 1 łatwiej jest ustalić rozpoznanie choroby von Willebranda, chociaż dokładne określenie podtypu wymaga analizy multime-

row czynnika von Willebranda. U większości chorych na chorobę von Willebranda skuteczna jest desmopresyna. W związku z działaniem antydiuretycznym może zatrzymywać wodę w organizmie, prowadzić do hiponatremii i drgawek. Narażone są na to zwłaszcza małe dzieci i dlatego niektórzy nie zalecają jej podawania dzieciom poniżej 2 roku życia. W Polsce dostępna jest tylko postać dożylna, co uniemożliwia jej zastosowanie w domu przez pacjenta. Desmopresyna zalecana jest również w łagodnej postaci hemofilii A. W hemofilii A i B stosowane są substytucyjnie koncentraty czynników krzepnięcia krwi, odpowiednio VIII i IX. Autorzy piszą o rekombinowanych czynnikach krzepnięcia, którymi w krajach wysoko rozwiniętych leczona jest większość dzieci oraz dorosłych chorych. W Polsce ze względu na ich niższy koszt dotychczas stosowane są wyłącznie osoczopochodne koncentraty czynnika VIII i IX. Preparaty te nie grożą przeniesieniem znanych aktualnie wirusów i cząstek zakaźnych przy zastosowaniu obowiązujących metod inaktywujących, ale potencjalnie istnieje takie zagrożenie w przyszłości. Skuteczność obu rodzajów koncentratów jest podobna.

Rola pediatry jest bardzo ważna w procesie rozpoznawania wrodzonych i nabytych skaz krwotocznych. To on jest pierwszym lekarzem, który powinien zwrócić uwagę na nieprawidłowe objawy, zebrać dokładny wywiad oraz skierować dziecko na odpowiednie podstawowe badania laboratoryjne. Pediatra powinien zasugerować konieczność wykonania takich badań u członków rodziny, u których występują podobne objawy. Do niego należy również określenie stopnia pilności ewentualnej konsultacji hematologa dziecięcego i konieczności wykonania specjalistycznych badań w celu ustalenia rozpoznania zaburzeń hemostazy. Jeżeli problemem są krwawienia z nosa, takie dziecko wymaga konsultacji laryngologa. W przypadku krwotoków miesięczkowych niezbędna jest konsultacja ginekologa zajmującego się młodzieżą. O tym również musi zdecydować pediatra.

### Zalecane piśmiennictwo

- Dobrzańska i wsp. Zalecenia Zespołu Ekspertów dotyczące profilaktyki krwawienia z niedoboru witaminy K u noworodków i niemowląt. *Standardy medyczne*. 2007;4 (1).
- Laffan M, Brown SA, Collins PW, et al. The diagnosis of von Willebrand disease: a guideline from UK Haemophilia Centre Doctors' Organization. *Haemophilia*. 2004;10: 199-217.