

# Zaburzenia hemostazy noworodka

Tomasz Urasiński

Kl. Pediatrii i Hematologii Dziecięcej PUM

Konferencja Pediatryczno-Neonatologiczna „Pro Infantis 2017”

Międzyzdroje, 8 czerwca 2017 r.

## Plan prezentacji

---

- NOWORODEK

## Plan prezentacji

---

- NOWORODEK
- HEMOSTAZA

## Plan prezentacji

---

- NOWORODEK
- HEMOSTAZA
- czas:20 min.

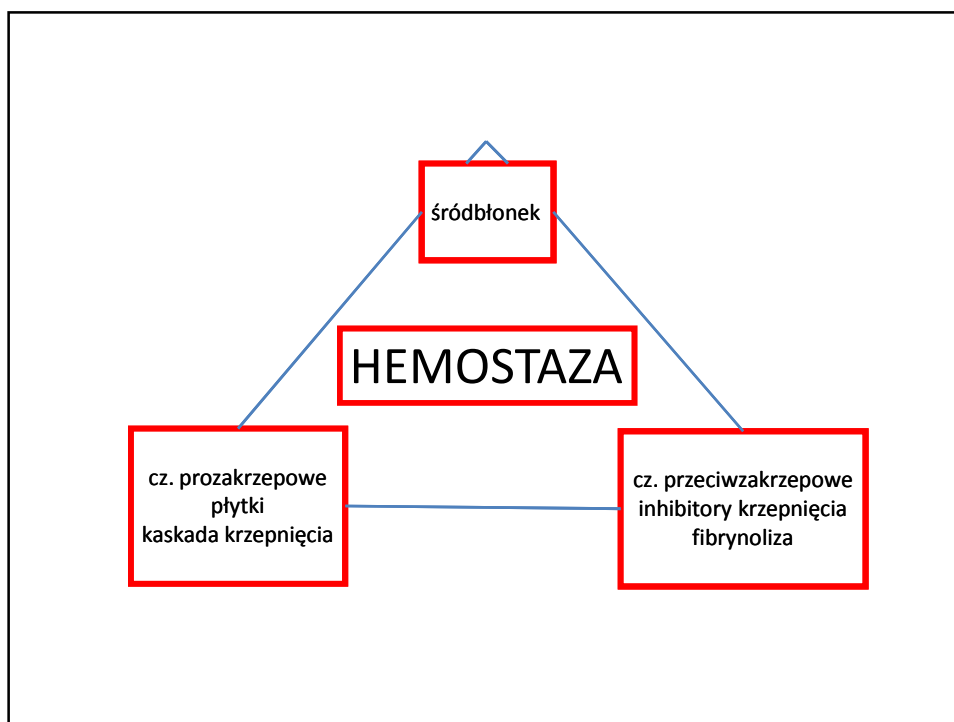


## Hemostaza

---

Układ, który powoduje,  
że krew w łożysku naczyniowym pozostaje w stanie płynnym,  
a wyznaczona krzepnie

Układ podlegający niezwykle dynamicznym fizjologicznym zmianom  
w życiu płodowym i w pierwszych 6 miesiącach życia



## Hemostaza noworodka

niedojrzałość wątroby  
niedobór wit. K

| cz. prozakrzepowe                                                                                                                                                                       | cz. przeciwzakrzepowe                                                                                                                                                   |
|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <ul style="list-style-type: none"> <li>• ↑ ULVWF</li> <li>• ↓ F: II, VII, IX i X</li> <li>• ↓ zdolność agregacji płytek</li> <li>• ↑ PAI (inhibitor aktywatora plazminogenu)</li> </ul> | <ul style="list-style-type: none"> <li>• ↓ białko C i S, ATIII</li> <li>• ↓ plazminogen</li> <li>• ↓ tPA</li> <li>• ↓ TFPI</li> <li>• ↑ alfa2 makroglobulina</li> </ul> |

## Płytki noworodka

---

- wyższe stężenia TPO, większa aktywność proliferacyjna megakariocytów,
- pojawiają się w 5 tyg. życia płodowego,
- koniec pierwszego trymestru -  $150 \times 10^9/L$ ,
- 22 tydz. wartości jak u dorosłych ( $150-450 \times 10^9/L$ ),
- hyporeaktywne

## Odrębności hemostazy noworodka

---

liczba płytek – prawidłowa (?)  
funkcja – obniżona  
podwyższone stężenie VWF (multimerów)



skrócenie czasu krwawienia

## Odrębności hemostazy noworodka

---

obniżone stężenie czynników  
zależnych od wit. K:

FII, FVII, FIX, FX

(do ok. 50%,

jeszcze niższe u wcześniaków)



obniżona generacja trombiny

wydłużenie PT

wydłużenie APTT

## Krwawienie z niedoboru wit. K

(VKDB; Vit. K Dependent Bleeding)

---

- krwawienie wynikające z niedoboru czynników krzepnięcia: II, VII, IX i X
- postaci:
  - wczesna      - 1 doba życia
  - klasyczna    - 2 - 7 doba życia
  - późna        - od 2 tyg. do 6 m-ca życia

## Krwawienie z niedoboru wit. K

(VKDB; Vit. K Dependent Bleeding)

- krwawienie w pierwszych 6 m-cach życia
- i:
  - $PT \geq 4 \times N$
  - $PLT \geq N$
  - fibrynogen - N
  - brak produktów rozpadu fibrynogenu
  - skrócenie PT w czasie 20-30 min. od podania wit. K i.v.
  - podwyższenie PIVKA (białka indukowane niedoborem wit. K; osteokalcyna, białka C i S)



### Profilaktyka krwawień z niedoboru wit. K (w ciągu pierwszych 6 godz. życia)

---

- urodzony o czasie:
  - 1 mg i.m. bez dalszej suplementacji doustnej
- wcześniak:
  - $\leq 1500$  g - 0,5 mg i.m.
  - $>1500$  g - 1, 0 mg i.m.

### Doustna profilaktyka krwawień z niedoboru wit. K

---

- 2 mg zaraz po urodzeniu, następnie u dzieci karmionych piersią 1 mg 1x/tyg. do ukończenia 3 m-ca życia
- lub
- 3 x 2 mg zaraz po urodzeniu, następnie w tej samej dawce między 4 a 6 dniem życia i 4 a 6 tyg. życia

## Odrębności hemostazy noworodka

---

poziom FVIII, FV i FXIII - prawidłowy

fibrynogen płodowy  
(więcej kwasu sialowego, większa polimeryzacja)



wydłużenie TT

## Odrębności hemostazy noworodka

---

obniżone stężenie czynników  
zależnych od wit. K:  
FII, FVII, FIX, FX  
(do ok. 50%,  
jeszcze niższe u wcześniaków)



obniżona generacja trombiny  
wydłużenie PT  
wydłużenie APTT

obniżone stężenie  
antykoagulantów:  
ATIII, białka C, białka S



„zahamowanie hamowania”  
trombiny  
wyższe dawki heparyny

## Odrębności hemostazy noworodka

---

obniżone stężenie plazminogenu  
( + więcej alfa2-makroglobuliny =  
= inhibitor trombiny i plazminy)



obniżona zdolność fibrynolizy

## Odrębności hemostazy noworodka

---

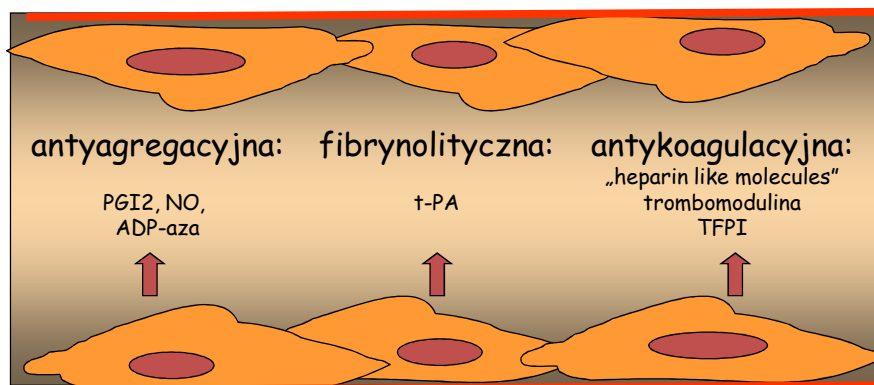
poziom FVIII – prawidłowy

poziom FIX - obniżony



można rozpoznać hemofilię A,  
nie można – hemofilii B

## ŚRÓDBŁONEK – - aktywność przeciwzakrzepowa



## Wartości prawidłowe podstawowych testów koagulologicznych

|                       | dorośli | noworodek | wcześnie |
|-----------------------|---------|-----------|----------|
| Czas krwawienia (min) | 5,5     | 3,5       | 3,5      |
| APTT (sec)            | 28      | 36        | 45       |
| PT                    | 12      | 13        | 15       |
| INR                   | 1,0     | 1,1       | 1,3      |
| TT                    | 11      | 12        | 14       |
| Fibrynogen            | 270     | 250       | 240      |

## Hemostaza

---

Układ, który powoduje,  
że krew w łożysku naczyniowym pozostaje w stanie płynnym,  
a wynaczyniona krzepnie

### Zaburzenia hemostazy

---

←  
krew w łożysku naczyniowym  
krzepnie

zakrzepica (żylna; DVT)

## Kiedy podejrzewać zaburzenia hemostazy?

---

### zakrzepica żylna:

- objawy kliniczne zakrzepicy: obrzęk, zmiana zabarwienia, krążenie oboczne, *purpura fulminans*
- dodatni wywiad rodzinny w kierunku *purpura fulminans* u noworodka

## Wrodzony niedobór białka C

- autosomalny dominujący
- mutacja genu 2q13-14 (homo- lub heterozygotyczna)
  - typ I – brak aktywności wynika z braku białka
  - typ II – białko obecne, lecz nieaktywne
- częstość – 1/500 – 750 tys. żywych urodzeń
- objawy od urodzenia: zmiany martwicze skóry, rozsiane wykrzepianie śródnacyniowe, przebieg zazwyczaj śmiertelny
- postaci heterozygotyczne: zakrzepica żylna,
- postać płodowa: zakrzepica naczyń siatkówki – ślepotą
- minimalnie skuteczna aktywność białka C 0.03-0.05IU/mL
- leczenie: osoczopochodny koncentrat białka C (zymogen) (CEPROTIN®) 60-80 IU/kg co 6 godz. do utrzymania aktywności >0.25IU/ML



### Nonactivated Protein C in the Treatment of Neonatal Sepsis: A Retrospective Analysis of Outcome

Lauterbach, Ryszard MD, PhD; Wilk, Barbara MD; Bocheńska, Agata MD; Hurkała, Joanna MD, PhD; Radziszewska, Renata MD, PhD

Pediatric Infectious Disease Journal: September 2016 - Volume 35 - Issue 9 - p 967-971  
doi: 10.1097/INF.0000000000001247  
Original Studies

**Methods:** A database was used to locate 85 newborns treated with PC from among 458 analyzed infants with confirmed sepsis.

**Results:** The median birth weight and gestational age of treated infants were, respectively, 1010.0 g and 29 weeks. In 47 infants, early-onset sepsis developed, whereas in 38 neonates, late-onset sepsis was recognized. PC was given as a single dose of 200 IU/kg. Among 458 septic patients, death occurred in 19 newborns (4.2%), exclusively in infants with plasma PC activity  $\leq 10\%$ . In 15 infants, death occurred in the course of early-onset sepsis and 4 newborns died of late-onset sepsis (early-onset sepsis vs. late-onset sepsis;  $P = 0.036$ ;  $\chi^2$  with the Yates correction).

**Conclusions:** An increased risk of death in septic neonates with plasma PC activity  $\leq 10\%$  suggests the necessity for its evaluation and possibility of supplementation of PC zymogen.

## Zakrzepica żył głębokich u noworodka

---

|                          |                                                                                                    |
|--------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------|
| częstość                 | - 240/100.000 noworodków w OITN                                                                    |
| częstość > 1 m.ż.        | - 5,3/100.000 dzieci                                                                               |
| czynniki predysponujące  | - cewnik centralny (!)<br>- niedotlenienie, posocznica, odwodnienie,<br>cukrzyca matki, wady serca |
| predyspozycja genetyczna | - mutacja genu protrombiny, czynnik V Leiden<br>- niedobór ATIII, białka C, białka S (?)           |

## Zakrzepica u noworodka

---

|                        |                                             |
|------------------------|---------------------------------------------|
| z. żył nerkowych:      | najczęściej, do 40%, niezależna od cewnika, |
| z. żyły wrotnej:       | cewnikowanie żyły pępowinowej               |
| z. żył głębokich:      | cewnikowanie, zakażenie                     |
| z. prawego przedsionka | cewnik                                      |

## Zakrzepica u noworodka

---

- diagnostyka – obrazowanie
- leczenie:
  - przeciwzakrzepowe:
    - heparyna niefrakcjonowana  
(75U/kg, potem 28U/kg/h do APTT 60-85 s)
    - heparyna niskocząsteczkowa  
(1,7mg/kg x 2, wcześniak 2 mg/kg x 2)  
(APTT nieprzydatne)
  - Trombolityczne (?):
    - aktywator plazminogenu (rhtPA) + FFP  
(Actilyse 0,1-0,6mg/kg/6 godz)  
(0,01-0,06/kg/24-48 godz)

## Hemostaza

---

Układ, który powoduje,  
że krew w łożysku naczyniowym pozostaje w stanie płynnym,  
a wynaczyniona krzepnie

### Zaburzenia hemostazy

---

← krew w łożysku naczyniowym  
krzepnie

zakrzepica (żylna; DVT)

→ krew poza łożyskiem naczyniowym  
nie krzepnie

skazy krwotoczne

## Kiedy podejrzewać zaburzenia hemostazy?

---

### skaza krwotoczna:

- każdy „chory” noworodek
- noworodek w OITN
- noworodek z wywiadem rodzinnym obciążonym skazą
- noworodek z podejrzeniem choroby metabolicznej
- noworodek z RDS
- noworodek z zaburzeniami funkcji wątroby
- noworodek matki przyjmującej leki p-padaczkowe, warfarynę i leki p-gruźlicze

## Objawy kliniczne skaz krwotocznych u noworodka

---

cephalhaematoma  
krwawienia po urazach  
wybroczyny na twarzy  
(po porodzie)



trombocytopatie  
małopłytkowość

## Małopłytkowość noworodka

---



Dzięki uprzejmości P. dr Tomasza Elstera

## Małopłytkowość noworodka

---



Dzięki uprzejmości P. dr Tomasza Elstera

## Objawy kliniczne skaz krwotocznych u noworodka

---

cephalhaematoma  
krwawienia po urazach  
wybroczyny na twarzy  
(po porodzie)



trombocytopatie  
małopłytkowość

zazwyczaj dobry stan ogólny noworodka,  
może wystąpić ICH

## Małopłytkowość noworodka ( $PLT < 150 \times 10^9/l$ )

---

- $\approx 5\%$  noworodków
- postać ciężka – 0,1-0,5% ; pacjenci OITN (6-10%)
  - płodowa
  - wczesna – do 72 godz.
  - późna – po 72 godz.

## „Wczesna” małopłytkowość noworodka

---

- do 75% wszystkich przypadków
- raczej zahamowanie produkcji płytek
- wcześniaki, noworodki z niską masą urodzeniową
- niedotlenienie okołoporodowe, cukrzyca u matki
- małe ryzyko krwawień

#

- małopłytkowość alloimmunologiczna (NAIT)
- małopłytkowość autoimmunologiczna
- DIC

## Małopłytkowość alloimmunologiczna (NAIT)

---

- matczyne IgG przeciw antygenom płytek płodu/noworodka (HPA1a, HPA5b) odziedziczonym od ojca
- matka ma prawidłową liczbę płytek
- ryzyko ICH – do 10%
- diagnostyka – wykazanie niezgodności antygenów płytkowych matki i dziecka
- leczenie: cel  $PLT > 30 \times 10^9/l$   
MP HPA1a(-) 5b(-) (płytki od matki!)  
ivlg 1g/kg/dobę przez 2 dni

### Małopłytkowość autoimmunologiczna

---

- matczyne przeciwpłytkowe IgG przechodzą przez łożysko i wiążą płytki płodu/novorodka
- matka ma obniżoną liczbę płytek
- ryzyko ICH – ok. 1%
- diagnostyka – rozpoznanie u matki
- leczenie: cel  $PLT > 30 \times 10^9/l$   
IVIg 1g/kg/dobę przez 2 dni, ew. po 2-3 tyg.

### „Późna” (po 72 godz.) małopłytkowość noworodka

---

- prawie zawsze wtórna
- chory noworodek w OITN
- posocznica, DIC, *enterocolitis necroticans*
- gwałtowny rozwój
- $PLT < 50 \times 10^9/l$
- leczenie: przetaczanie MP

## Małopłytkowości wrodzone (CTP)

---

- 13 zespołów
- dziedziczenie:
  - autosomalne dominujące - 8
  - autosomalne recesywne - 2
  - sprzężone z chromosomem X - 3

## Kiedy podejrzewać małopłytkowość uwarunkowaną genetycznie?

---

- dodatni wywiad rodzinny
- brak odpowiedzi na leczenie ivlg
- nieprawidłowa morfologia płytek (płytki duże, małe, płytki „szare” – brak ziarnistości alfa)
- skąpe objawy krwotoczne
- początek od urodzenia

## Brak odpowiedzi na leczenie jak w ITP

---

- wzrost liczby płytek po leczeniu  $> 30000/\mu\text{l}$  sugeruje ITP
- liczba płytek po leczeniu  $< 10000/\mu\text{l}$  sugeruje CTP
- uwaga: część pacjentów z zespołami Wiscott-Aldrich lub DiGeorge może odpowiadać na leczenie ITP

## Kiedy podejrzewać małopłytość uwarunkowaną genetycznie?

---

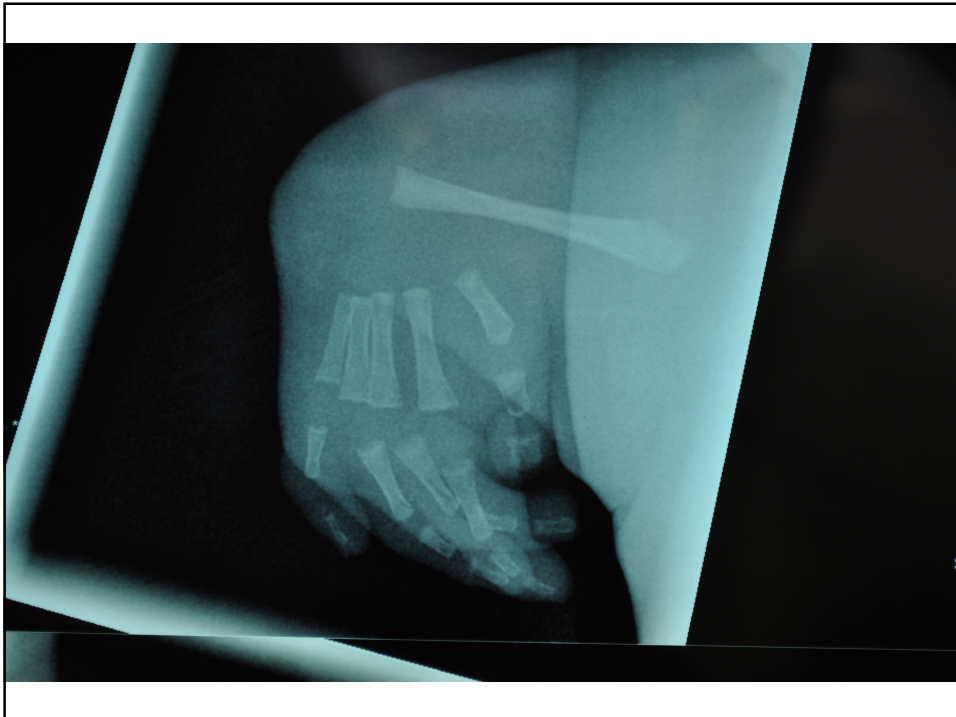
- dodatni wywiad rodzinny
- brak odpowiedzi na leczenie jak w ITP. ivIg
- nieprawidłowa morfologia płytek (płytki duże, małe, płytki „szare” – brak ziarnistości alfa)
- skąpe objawy krwotoczne
- początek od urodzenia

## Małopłytkowości wrodzone

---

←  
bez zaburzeń funkcji płytek:

- zespół TAR
- niedokrwistość Fanconiego
- amegakariocytoza
- zespół May-Hegglin (wielkie  
płytki, zasadochłonne ziarnistości  
w granulocytach )



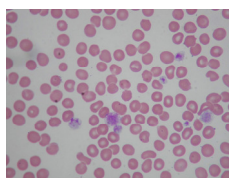
## Małopłytkowości wrodzone

bez zaburzeń funkcji płytek:

zespół TAR  
niedokrwistość Fanconiego  
amegakariocytoza  
zespół May-Hegglin (wielkie  
płytki, zasadochłonne ziarnistości  
w granulocytach )

z zaburzeniami funkcji płytek:

zespół Wiskott-Aldrich  
zespół Bernard-Soulier



zespół Bernard - Soulier

## Objawy kliniczne skaz krwotocznych u noworodka

---

krwawienie śródczaszkowe  
sączenie po nakłuciach (np. pięty)



niedobór czynników  
osoczowych:  
FVIII, FIX, FVII

## Objawy kliniczne skaz krwotocznych u noworodka

---

opóźnione odpadnięcie  
pępowiny  
krwawienie (sączenie)  
z kikuta pępowiny



hipo/dys-  
fibrynogenemia  
niedobór FXIII

## „Apel” do neonatologów

---

Chłopiec z hemofilią, który otrzymał kiedykolwiek jakikolwiek preparat osocza (osoczopochodny) będzie otrzymywał profilaktykę osoczopochodnym czynnikiem krzepnięcia.

<https://www.coagsuncomplicated.com/Home.aspx>

---

The screenshot shows the homepage of the 'coagsuncomplicated' website. The header includes the site name and navigation links for 'Contributors', 'Register', and 'Sign In'. The main navigation bar has links for 'Home', 'Coagulation Tools', 'Register', and 'Acquired Hemophilia'. The central 'Neonatal Module' section features a 'Start the process now' button, a dropdown menu for '30-38 weeks' gestation', and input fields for 'PT' and 'aPTT' with 'sec' units. Below this are three main content blocks: 'Lab Testing Algorithm' (with a plus icon), 'Lab Value Analyzer' (with a bar chart icon), and 'Neonatal Module' (with a magnifying glass icon). At the bottom, there are two more blocks: 'Keep Coags Uncomplicated™ with you all the time' (showing a smartphone) and 'Who are the Coags Uncomplicated™ contributors?' (showing a group of people). The footer contains fine print about the site's purpose as a reference and educational tool, its location at Nova Nordisk Inc., and a trademark notice for Android.

