

TROMBOCITOPENIJE I POREMEĆAJI KOAGULACIJE U NOVOROĐENČADI

MIRTA STARČEVIĆ*

Fiziologija hemostaze u novorođenčeta je značajno drugačija u odnosu na kasnije djetinjstvo i odraslu dob. Ove razlike su odraz nezrelosti novorođenačkog hemostatskog sustava koji je unatoč tome izbalansiran i u zdrave djece bez kliničkih posljedica. Sustavne bolesti mogu utjecati na hemostazu tako da povećavaju rizik nastanka hemoragičnih ili trombotičkih komplikacija u bolesnog novorođenčeta, osobito u nedonošene djece. Neke nasljedne koagulopatije mogu se manifestirati, već u najranijoj dobi, neobjašnjivim krvarenjem u inače zdravog djeteta. Osnova uspješnog liječenja hemostatskih poremećaja u novorođenačkoj dobi je pravodobno kliničko prepoznavanje problema, uz laboratorijsku dijagnostičku potvrdu. Pri tome je važno pristupiti interpretaciji rezultata dijagnostičkih testova s oprezom kako bi se izbjegle pogreške u potvrđivanju ili odbacivanju sumnje na hemostatsku bolest.

Deskriptori: HEMOSTAZA, KOAGULOPATIJE, KRVARENJE, NOVOROĐENČE

Uvod

Krvarenja su relativno česti klinički problem u novorođenačkoj populaciji, osobito u jedinicama intenzivnog liječenja. Premda je trombocitopenija najčešći uzrok, ne smije se zaboraviti i na koagulacijske poremećaje: što više, ova dva problema mogu istovremeno koegzistirati. Premda su koagulacijski poremećaji najčešće posljedica stečenih stanja, značajan broj nasljednih poremećaja se može prezentirati istovremeno. I dok su stečeni poremećaji najčešće prisutni u bolesne novorođenčadi, mnogi nasljedni poremećaji su asimptomatski ili se manifestiraju u inače zdrave djece.

Premda su ključne komponente hemostaze prisutne kod rođenja, postoje značajne dobno-specifične, fiziološke razlike kako u razini tako i u aktivnosti pojedinih čimbenika (1). Kod prokoagulantnih čimbenika razlike su uglavnom

kvantitativne prirode. Tako su koncentracije faktora ovisnih o vitaminu K (II, VII, IX, X) i kontaktnih aktivacijskih faktora (XI, XII) u terminske novorođenčadi snižene na oko 50% normalnih adultnih vrijednosti, a u nedonoščadi i više (u 24.-29. gestacijskom tjednu na 30%) (2). Kod antikoagulantnih čimbenika osim kvantitativnih razlika postoje i kvalitativne razlike u odnosu na odraslu dob. Serumske razine glavnih antikoagulantnih proteina koji se sintetiziraju u jetri ovisno o vitaminu K (antitrombin, protein C, protein S) značajno su snižene kod rođenja u odnosu na odraslu dob (60%, 39% i 36%) (3). Međutim, budući je protein S u novorođenčadi uglavnom prisutan u slobodnoj, aktivnoj formi njegova funkcionalna aktivnost je slična onoj u odraslih (4). Također je snižena i razina antitrombina, dok je razina alpha 2 makroglobulina, značajnog inhibitora trombina u plazmi, dvostruko viša nego u odrasloj dobi. Smatra se da se ovim kompenzira niska razina antitrombina i povećava interakcija proteina C s aktiviranim proteinom S (5). Nadalje, plazminogen, glavni protein fibrinolize, ima nisku razinu i sniženu aktivnost u novorođenčeta. K tome, za njegovu aktivaciju je potrebna pet puta veća količina tkivnog aktivatora plazminogena nego u odraslih. Ova specifičnost uz povišenu razinu

inhibitora aktivacije plazminogena odražava reduciranu fibrinolitičku aktivnost u novorođenčeta (6).

Trombociti također prolaze uglavnom kvalitativne promjene ovisne o dobi. Dok se struktura i broj trombocita ne razlikuju u novorođenčadi u odnosu na odrasle, ekspresivnost površinskih glikoproteina i njihov odgovor na agoniste je snižen (7). Unatoč tome, vrijeme krvarenja je skraćeno u normalne zdrave novorođenčadi. Ovo je vjerojatno odraz drugih specifičnosti koagulacijskog sustava novorođenčeta poput povišene koncentracije vonWillebrandovog faktora (vWF) i prisustva multimera ovog faktora, kao i visoki ukupni cirkulirajući stanični volumen (8).

Evaluacija novorođenčeta sa sumnjom na poremećaj hemostaze

Klinička evaluacija novorođenčeta u kojeg je uočeno abnormalno krvarenje temelj je plana obrade i liječenja. U naoko zdravog djeteta dobrog općeg stanja najprije ćemo posumnjati na imunosno posredovanu trombocitopeniju ili nasljednu koagulopatiju (9). U teško bolesnog djeteta, k tome i prijevremeno rođenog najvjerojatniji uzrok krvarenja je potrošna koagulopatija s diseminiranom

*Zavod za neonatologiju
Klinika za ženske bolesti i porode
Klinički bolnički centar Zagreb

Adresa za dopisivanje:
Dr. sc. Mirta Starčević, prim. dr. med.
Klinika za ženske bolesti i porode
Klinički bolnički centar Zagreb
10000 Zagreb, Petrova 13
E-mail: mirta_ps@yahoo.com

intravaskularnom koagulacijom (DIK). Pozitivna obiteljska anamneza na krvarenja ili prethodno dijete pogođeno istim poremećajem mogu biti značajan dijagnostički putokaz. Opstetričke komplikacije i problemi u porodu također mogu utjecati na hemostazu u novorođenčeta. Naposljetku, majčina izloženost lijekovima, posebice onima koji utječu na metabolizam vitamina K (antiepileptici) može biti značajan podatak u razjašnjavanju etiologije krvarenja (10).

Laboratorijska dijagnostika hemostatskih poremećaja u novorođenčadi opterećena je čestim tehničkim poteškoćama kod uzorkovanja, pri čemu je osobito važno izbjeći kontaminaciju ili aktivaciju prije same analize. Stoga je tendencija ponavljanju nalaza važna u cilju izbjegavanja laboratorijskih pogrešaka. Ništa manje zahtjevna nije ni interpretacija dobivenih rezultata, budući su rijetki laboratoriji s vlastitim referentnim vrijednostima. Predijagnosticiranje kao i nedijagnosticiranje hemostatskih poremećaja podjednako je često.

Tipični koagulacijski "profil" podrazumijeva određivanje broja trombocita, protrombinskog vremena (PV), aktiviranog parcijalnog trombotoplastinskog vremena (APTV) i fibrinogena (11).

Evaluacija novorođenčeta s trombocitopenijom

Premda je novorođenačka trombocitopenija relativno rijetko stanje s prevalencijom u općoj populaciji novorođenčadi od oko 0,9%, u jedinicama intenzivnog liječenja to je najčešća hematološka abnormalnost prisutna u 22-35% bolesnika. Incidencija u nedonoščadi niske porođajne mase za gestacijsku dob iznosi 15-20%, a u ekstremno nezrele nedonoščadi do 73%. U oko 25% slučajeva radi se o teškoj trombocitopeniji, dok je oko 75% blagih do umjerenih koje se spontano oporave (9, 10).

Trombocitopenija novorođenčeta se definira brojem trombocita ispod $150 \times 10^9/L$, podjednako u terminske djece i nedonoščadi. Kategorizira se kao blaga ($100-150 \times 10^9/L$), umjereni ($50-100 \times 10^9/L$) ili teška ($<50 \times 10^9/L$). S obzirom na vrijeme pojavnosti klasificira se

kao rana ili kasna. Rane trombocitopenije se pojavljuju u prva 72 sata života, obično se povezuju sa raznim fetomaternalnim patološkim stanjima ili posteljničnom insuficijencijom, najčešće su blage ili umjerene sa spontanom oporavkom unutar 7-10 dana. Kasne trombocitopenije se pojavljuju nakon trećeg dana života, najčešće u sklopu sustavnih bakterijskih infekcija, obično su teške i prolongirane s potrebom transfuzijskog liječenja (12).

Patofiziološki, trombocitopenija u novorođenčadi može biti posljedica povećane potrošnje trombocita ili njihovog nedovoljnog stvaranja. U neke djece, pogotovo nedonoščadi, ova dva mehanizma mogu djelovati zajedno. Diferencijalna dijagnoza obuhvaća široki spektar mogućih uzroka (Tablica 1) (13). Bakterijske infekcije su često komplicirane DIK-om gdje aktivacija koagulacijske

kaskade uzrokuje povećanu potrošnju trombocita. Kongenitalne infekcije citomegalovirusom i virusom rubeole također mogu uzrokovati trombocitopeniju. Splenomegalija kao uobičajeni klinički znak u ovim infekcijama pridonosi povećanoj potrošnji trombocita (14). Nedonoščad mogu razviti komplikacije koje se često povezuju s trombocitopenijom uključujući respiratorni distres sindrom, perzistentnu plućnu hipertenziju i nekrotizirajući enterokolitis (15). Uz niski broj trombocita, svaki od ovih kliničkih entiteta se prezentira specifičnim simptomima i nalazima.

Neke genetske bolesti mogu kao integralni dio svoje kliničke slike imati trombocitopeniju. Kromosomske anomalije poput trisomija 13, 18 i 21 mogu biti razlogom neonatalne trombocitopenije. Kasabach-Merritt sindrom s druge

Tablica 1.
Diferencijalna dijagnoza trombocitopenije u novorođenčeta (13)

Bolesna novorođenčad i nedonoščad
Hipoksija i/ili acidoza nakon porođajne traume
Kronična hipoksija zbog posteljnične insuficijencije
Preeklampsija
Bakterijska infekcija (sepsa)
Kongenitalne virusne infekcije
Diseminirana intravaskularna koagulacija
Respiratorni distres sindrom
Perzistentna plućna hipertenzija
Nekrotizirajući enterokolitis
Tromboza
Transfuzije krvi
Bolesti koštane srži
Novorođenčad s fenotipskim osobitostima i/ili dismorfijama
Sindrom trombocitopenije s aplazijom radijusa
Fanconi anemija
Trisomija 21, 13 ili 18
Turnerov sindrom
Kasabach-Merritt sindrom
Zdrava, terminska novorođenčad
Okultna infekcija
Imuna trombocitopenija majke
Neonatalna aloimuna trombocitopenija
Amegakariocitna trombocitopenija
Nasljedne makrotrombocitopenije
Wiskott-Aldrich sindrom

strane karakterizira progresivna trombocitopenija radi sekvestracije trombocita u hemangiomima koji su obilježje ovoga sindroma.

Trombocitopenija kod naizgled zdrave novorođenčadi najčešće je posljedica imunogeno posredovanih mehanizama. Rjeđe se događa da novorođenče s niskim brojem trombocita ima bolest koja se u potpunosti manifestira tek kasnije u životu (Wiskott-Aldrich sindrom, amegakariocitna trombocitopenija). Neonatalna trombocitopenija radi majčine imune trombocitopenije (ITP) primarno je autoimunska bolest majke u kojoj razaranje fetalnih trombocita nastaje zbog transplacentarnog prijelaza majčinih autoantitijela. U ovom slučaju postoji i trombocitopenija majke jer su autoantitijela usmjerena i protiv vlastitih antigena (16). Autoimunske bolesti koje mogu dovesti do ovog fenomena su ITP, sustavni eritematozni lupus i Gravesova bolest. Neonatalna trombocitopenija nastaje u oko 10% djece majki s autoimunim bolestima. Broj trombocita je obično $20-50 \times 10^9/L$, a krvarenja su najčešće blaga ili ih uopće nema (17).

Fetalna i neonatalna aloimuna trombocitopenija (FNAIT) je najčešći uzrok teške rane trombocitopenije u novorođenčadi, odgovorna za gotovo trećinu ovih slučajeva. Literaturna izvješća navode široki raspon prevalencije od 1:350 do 1:5000 živorođenih. U patofiziološkom smislu radi se o poremećaju koji je ekvivalent hemolitičkoj bolesti novorođenčeta uslijed izoimunizacije na eritrocitne antigene, no za razliku od nje do imunizacije na humane trombocitne antigene (engl. Human Platelet Antigen-HPA) nastaje najčešće tijekom prve trudnoće (18). Naime, glikoprotein IIIa prisutan je na membrani trombocita od 16. tjedna gestacije te se imunizacija može dogoditi već u 16.-20. gestacijskom tjednu. S obzirom na prisutnost ovog glikoproteina kao sastavnog dijela vitronektinskih receptora invadirajućeg trofoblasta, moguće je da su ove stanice odgovorne za imunizaciju u vrlo ranim stadijima trudnoće (19).

Klinički, FNAIT je dijagnoza do koje se dolazi isključivanjem ostalih bolesnih stanja koja mogu uzrokovati no-

vođenačku trombocitopeniju, najčešće infekcija ili genetskih poremećaja povezanih s trombocitopenijom. Pri tome je broj trombocita u krvi majke normalan, tijekom trudnoće i porod bez komplikacija, a u anamnezi nema podataka o autoimunim bolestima ili uzimanju lijekova koji mogu uzrokovati novorođenačku trombocitopeniju. Sumnja na FNAIT postavlja se najčešće kada je u novorođenčeta prisutna neobjašnjiva izolirana trombocitopenija, ali na nju treba misliti i ukoliko postoje klinički znaci krvarenja odnosno pozitivna anamneza na ovaj poremećaj u prethodnoj trudnoći.

FNAIT se može prezentirati prenatalno ili postnatalno (uobičajeno u prvim danima života). Klinička prezentacija ovisi o vremenu pojavnosti i težini trombocitopenije, a kreće se u rasponu od asimptomatskih do teških kliničkih stanja. Veliki dio djece nema simptome, a poremećaj se otkrije slučajnim uzorkovanjem krvi zbog drugih dijagnostičkih potreba. Najčešća klinička manifestacija su spontano nastale sporadične ili difuzne petehije ili ekhimoze koje se pojavljuju unutar nekoliko sati po porodu, ili pojava hematoma na injekcionim mjestima. U teškim slučajevima mogu nastati unutarnja (gastrointestinalna, plućna) krvarenja, ali i krvarenja u središnji živčani sustav, s rizikom smrtnog ishoda ili trajne invalidnosti (20).

FNAIT je najčešći uzrok intrakranijalnog krvarenja (engl. Intracranial Haemorrhage-ICH) povezanog s trombocitopenijom u terminske novorođenčadi. Najčešće se radi o masivnim intraventricularnim ili parenhimatoznim krvarenjima s posljedičnom ventrikulomegalijom odnosno formiranjem porencefaličnih šupljina i značajnom redukcijom moždanog parenhima. Incidencija se procjenjuje na 1:12.000-25.000 živorođene djece, s visokim rizikom ponavljanja u narednim trudnoćama. Stoga je svako novorođenče s trombocitopenijom neophodno obraditi na FNAIT jer zakašnjela dijagnoza i liječenje povećavaju rizik morbiditeta i mortaliteta od ICH (21). Međutim, kako se značajna većina ovih krvarenja (50-80%) događa tijekom intrauterinog života, a u oko 40% slučajeva čak prije 30. tjedna trudnoće, glavnina ovih slučajeva neće biti pravodobno otkrivena za učinkovito

liječenje ili profilaksu, osobito u prvorođene djece. U ovakvim slučajevima mortalitet se kreće u rasponu od 1-10%, a dugoročne neurološke posljedice kao što su mentalna retardacija, cerebralna paraliza, sljepoća i konvulzije u oko 14-26% preživjelih (22).

Dijagnoza bolesti se temelji na serološkoj identifikaciji majčinih anti-HPA protutijela, te određivanju HPA genotipa majke i oca. Razvoj metoda neinvazivne DNA analize omogućava prenatalnu genotipizaciju fetalnih HPA iz krvi majke kako bi se utvrdio rizik nastanka FNAIT-a.

Za sada ne postoje pouzdani laboratorijski parametri koji mogu predvidjeti težinu FNAIT-a. Premda postoji korelacija između razine majčinih anti-HPA protutijela i težine trombocitopenije, ovaj pokazatelj nije sasvim pouzdan u predviđanju kliničkog stanja. Naime, postoje slučajevi vrlo teških oblika FNAIT-a i niskog titra protutijela (23). Pokazalo se da je pozitivna opstetrička anamneza o bolesti u prethodnog djeteta, osobito ukoliko je nastala ICH, naj snažniji parametar kojim možemo predvidjeti ponavljanje i težinu FNAIT-a u narednoj trudnoći. Incidencija ICH u narednim, neliječenim trudnoćama s FNAIT-om iznosi visokih 80% (24).

Prenatalne terapijske intervencije obuhvaćaju liječenje intravenoznim imunoglobulinom G i kortikosteroidima. Intrauterine transfuzije trombocita primjenjuju se u slučaju neučinkovitosti navedenih konzervativnih mjera odnosno u selekcioniranim trudnoćama s visokim rizikom za ICH, osobito ukoliko je otac homozigot za HPA antigen protiv kojeg su usmjerena majčina aloprotutijela (25).

Transfuzijsko liječenje trombocitopenija u novorođenčadi općenito ovisi o kliničkim okolnostima i laboratorijskim nalazima (Tablica 2) (26). U asimptomatske djece s FNAIT-om ili one s blagom kliničkom slikom liječenje nije potrebno. U teškim slučajevima transfuzija HPA kompatibilnih trombocita je terapija izbora. U hitnim stanjima transfuzija trombocita od slučajnih donora se primjenjuje dok ne bude dostupan pripravak HPA kompatibilnih trombocita (27). Pri

Tablica 2.
Preporuke za transfuzijsko liječenje trombocitopenije (26)

Broj trombocita ($\times 10^9/l$)	Bez krvarenja	Sa krvarenjem	FNATP (suspektna ili utvrđena)
<30	Razmotriti transfuzijsko liječenje u svih Ne davati transfuziju u stabilnog djeteta Razmotriti transfuzijsko liječenje: RM <1000 g, dob <1 tjedan klinički nestabilno dijete (fluktuirajući krvni tlak)	Transfuzija	Transfuzija (HPA-kompatibilni trombociti)
30-49	prethodno masivno krvarenje komplikacije (intrakranijsko krvarenje) akutna nemasivna krvarenja (petehije, ubodni hematomi) istovremena koagulopatija potreba za kirurškim zahvatom ili eksangvinotransfuzijom kontinuirano snižavanje broja trombocita s vjerojatnošću <30	Transfuzija	Transfuzija (HPA-kompatibilni trombociti)
50-99	Ne davati transfuziju	Transfuzija	Transfuzija u slučaju većih krvarenja
>99	Ne davati transfuziju	Ne davati transfuziju	Ne davati transfuziju

tome treba naglasiti da definicija "teških" slučajeva FNAIT-a varira i prema različitim studijama podrazumijeva podjednako asimptomatsku i simptomatsku djecu s trombocitima ispod $30 \times 10^9/L$ (28). Ukoliko teška trombocitopenija persistira s ili bez krvarenja unatoč transfuziji HPA kompatibilnih trombocita u obzir dolazi terapija imunoglobulinima i kortikosteroidima, koji se ponekad daju i kao rutinski dodatak transfuzijskom liječenju (29).

Prognoza bolesti je u blagim slučajevima dobra i spontani oporavak trombocitopenije se očekuje unutar 1-6 tjedana.

Klinički tijek i ishod trombocitopenije s ICH uobičajeno je teži nego ako je moždano krvarenje druge etiologije (30).

Evaluacija novorođenčeta s abnormalnim koagulacijskim testovima

U novorođenčeta s dokazanim poremećajem koagulacijskog probira u obzir dolazi široki spektar mogućih nasljednih i stečenih koagulopatija (Tablica 3) (31). Interpretacija dobivenih rezultata kao i dodatna dijagnostika i liječenje ovisi ponajprije o kliničkoj prezentaciji i tijeku bolesti.

Nasljedni koagulacijski poremećaji

Produljeno APTV kao izolirani nalaz u inače zdravog muškog novorođenčeta treba pobuditi sumnju na hemofiliju. Za potvrdu dijagnoze treba odrediti koncentraciju faktora VIII i IX. Budući je razina faktora VIII u novorođenčeta gotovo ista kao i u odrasloj dobi (ili blago povišena), obično je moguće potvrditi dijagnozu hemofilije A već u najranijoj dobi. Izuzetak su blage forme bolesti gdje inicijalni rezultati na donjoj granici normale zahtijevaju ponovljeni probir u starijoj dobi djeteta. Nasuprot tome, razina faktora IX je značajno snižena kod rođenja što može otežati dijagnozu blagih slučajeva. K tome, dijagnostičku konfuziju mogu dodatno potencirati neka patološka stanja poput bolesti jetre ili deficita vitamina K koje uzrokuju snižavanje razine faktora IX (32).

Hemofilija A i B su najčešći nasljedni poremećaji koji se prezentiraju krvarenjem u novorođenačkoj dobi i klinički ih je nemoguće razlikovati. Varijabilnost težine bolesti odražava heterogenu prirodu molekularnih abnormalnosti. Najmanje trećina svih slučajeva hemofilije se pojavljuje bez pozitivne obiteljske anamneze i stoga je njezina pojava kod rođenja sasvim neočekivana. Recentna kohortna studija nalazi da se 15-33% slučajeva prezentira pojavom krvarenja tijekom novorođenačkog razdoblja (33). Pri tome je obrazac krvarenja drugačiji

Tablica 3.
Laboratorijska dijagnostika koagulacijskih poremećaja u novorođenčeta (37)

Stanje	PV	APTV	fibrinogen	Trombociti
Nasljedni poremećaji				
Hemofilija A	N	↑	N	N
Hemofilija B	N	↑	N	N
Von Willebrandova b.(tip III)	N	↑	N	N/↓
Manjak faktora VII	↑	N	N	N
Manjak faktora X	↑	↑	N	N
Manjak fibrinogena	N/↑	N/↑	↓	N
Manjak faktora XIII	N	N	N	N
Stečeni poremećaji				
DIK	↑	↑	↓	↓
Manjak vitamina K	↑	N/↑	N	N
Bolest jetre	↑	↑	N/↓	N/↓

PV-protrombinsko vrijeme; APTV-aktivirano parcijalno tromboplastinsko vrijeme; N-normalno; DIK-diseminirana intravaskularna koagulacija

nego u odrasle djece i značajan postotak čine ona ijtrogenog porijekla. Tako je formiranje hematoma ili krvarenje nakon venepunkcije ili primjene vitamina K najčešća manifestacija u novorođenčeta. Velika krvarenja, intrakranijalna i ekstrakranijalna su također moguća manifestacija i prema literaturnim izvješćima čak 41% od svih slučajeva krvarenja tijekom prvog mjeseca života su kranijalna krvarenja (34). Ovaj tip krvarenja je često u vezi s traumatskim porodom i povezan je s lošim ishodom.

Važno je naglasiti da se u obradi novorođenčeta s krvarenjem dijagnostika na hemofiliju ne smije zanemariti. Prema literaturnim podacima, odgođeno postavljanje ove dijagnoze je češće pravilo nego iznimka. Kliničko neprepoznavanje krvarenja kao abnormalnog ili neadekvatna interpretacija inicijalnih nalaza može dovesti do nepravodobnog postavljanja dijagnoze. Tako primjerice, fiziološki produljeno APTV mora biti interpretirano s oprezom, posebice znajući da blago snižena razina faktora VIII nije inkompatibilna s normalnim APTV-om (1).

vonWillebrandova bolest je najčešća nasljedna koagulopatija koja zahvaća oko 1% populacije. Nastaje zbog kvantitativnih ili kvalitativnih abnormalnosti vWF-a. Od tri tipa bolesti, tip II i III se mogu manifestirati u novorođenačkoj dobi. U tipu II koji je autosomno dominantno nasljedan klinički evidentna krvarenja su rijetka, a prezentira se trombocitopenijom. Tip II se nasljeđuje autosomno recesivno i sličnog je kliničkog fenotipa kao hemofilija budući su razine i vWF-a i faktora VIII snižene. Na tip III se treba posumnjati kod izoliranog nalaza produljenih APTV-a u koagulacijskom probiru, a potvrđuje se mjerenjem razine vWF-a i određivanjem obrasca vWF multimeri (35).

Ostali, takozvani rijetki, koagulacijski poremećaji također se mogu prepoznati po odstupanjima u osnovnom koagulacijskom probiru. Radi se o skupini autosomno recesivno nasljednih deficijencija ostalih faktora zgrušavanja, od kojih se deficijencija fibrinogena, faktora VII, X i XIII najčešće prezentiraju u novorođenačkoj dobi. Češće su u populaci-

jama u kojih je konsangvinitet uobičajen. Mekotkivna krvarenja kao i produljeno krvarenje nakon podvezivanja pupkovine su tipične manifestacije. Čak 80% slučajeva teške deficijencije faktora XIII prezentira se pupčanim krvarenjem. Također, intrakranijsko krvarenje je relativno česta manifestacija ovih deficijencija (36).

Stečeni koagulacijski poremećaji

DIK je najčešća stečena koagulopatija karakteristična za teško bolesno novorođenče koja se povezuje sa visokom smrtnošću oboljelih. To je uvijek sekundarni događaj s kojim se povezuju brojne perinatalne i neonatalne komplikacije kao što su porođajna asfiksija, respiratorni distres sindrom, acidoza, infekcije, nekortizirajući enterokolitis, mekonijaska aspiracija, ozljede mozga i hipotermija. Klinički se mogu pojaviti i problemi krvarenja kao i trombotički problemi, a mikrovaskularna tromboza osobito doprinosi multiorganskom oštećenju. Dijagnozu je teško postaviti u ranoj fazi i kliničke okolnosti su najznačajniji inicijalni znak mogućeg razvoja DIK-a. U odrasle djece laboratorijska dijagnostika se oslanja na snižen broj trombocita, produljeno PV i APTV, sniženi fibrinogen i povišene d-dimere. Premda je ovaj obrazac nalaza prisutan i u novorođenčeta sa fulminantnim DIK-om, nalazi mogu varirati i brojni čimbenici kompliciraju postavljanje dijagnoze temeljene na ovim parametrima (37). Trombocitopenija može biti rana manifestacija DIK-a, no radi se o ekstremno čestoj hematološkoj abnormalnosti, posebice u populaciji novorođenčadi u jedinicama intenzivnog liječenja. Pri tome je važno pratiti trend broja trombocita gdje perzistentna, teška trombocitopenija nekoliko dana po porodu treba pobuditi sumnju na razvoj DIK-a.

Koagulacijske varijable u inicijalnoj fazi mogu biti minimalno promijenjene i stoga može biti teško razlikovati što predstavlja abnormalan rezultat, posebice u nedonoščadi. K tome, nema pouzdanih referentnih vrijednosti za pojedine parametre poput d-dimera i postoje limitirani dokazi da bazalne vrijednosti

mogu biti povišene tijekom novorođenačkog perioda. I koncentracija fibrinogena normalno blago raste tijekom prvih dana života (31).

Budući je DIK sekundarno zbivanje, najvažniji aspekt njegove prevencije i liječenja je rano prepoznavanje i liječenje primarnog uzroka. Jednom pokrenuti DIK je teško prekinuti, a liječenje svježe smrznutom plazmom, krioprecipitatom i trombocitima u uznapredovalim slučajevima je često neučinkovito. Smjernice za liječenje preporučuju da broj trombocita treba održavati iznad $50 \times 10^9/L$ transfuzijama koncentrata trombocita (10-15 ml/kg). Svježe smrznuta plazma (10-15 ml/kg) može biti upotrjebljena za nadoknadu hemostatskih proteina, premda je krioprecipit (5-10 ml/kg) bolji izvor fibrinogena čiju vrijednost treba održavati iznad 1g/l K (38).

Krvarenje zbog manjka vitamina K, povijesnog naziva hemoragijska bolest novorođenčeta, nastaje uslijed snižene koncentracije faktora ovisnih o vitaminu (II, VII, IX i X). Tradicionalno se klasificira kao rana (klasična) i kasna ovisno o vremenu manifestiranja. Rana je u pravilu povezana s prenatalnim uzimanjem lijekova koji interferiraju s metabolizmom K vitamina, dok se kasna povezuje s dojenjem i malapsorpcijom. Manifestacije krvarenja su različite, sa značajnom incidencijom intrakranijskog krvarenja u kasnoj formi bolesti. Na ovu dijagnozu treba posumnjati ako u rezultatima koagulacijskog probira inicijalno postoji produljeno PV kao izolirana abnormalnost, uz produljeno APTV kao kasniji nalaz, dok je vrijednost fibrinogena i trombocita normalna (39). Dijagnoza se potvrđuje određivanjem razine faktora ovisnih o vitaminu K čije vrijednosti se normaliziraju na primijenjenu terapiju. Kod dijagnosticiranih slučajeva, kao i kod same sumnje na bolest, intravenozna terapija vitaminom K je osnova liječenja. U slučaju teških krvarenja može se primijeniti nadoknadno liječenje svježe smrznutom plazmom, koncentratom faktora protrombinskog kompleksa (II, VII, IX, X) ili koncentratom koji sadrži sva četiri faktora. Prevencija bolesti primjenom vitamina K je općeprihvaćena strategija (40).

Novorođenačka tromboza

Rizik nastanka tromboze u novorođenačkoj dobi je veći nego u bilo kojem drugom razdoblju djetinjstva. Mnoga patološka stanja poput sepse, hipotenzije i hipoksije te invazivne procedure poput primjene intravaskularnih katetera pogoduju trombotičkim incidentima. Deficit alfa2mikroglobulina, proteina C i S i antitrombina u bolesne djece objašnjava njihov povećani rizik za trombozu (41). No, većina slučajeva novorođenačke tromboze događa se kad su vrijednosti inhibitora koagulacijskih proteina normalne pa se indikacija za određivanje razine antitrombina, proteina C i S treba razmotriti od slučaja do slučaja. Potencijalni rizik za trombozu predstavljaju i transfuzije adultnih trombocita za koje je dokazano in vitro studijama da mogu uzrokovati formiranje ugrušaka i skratiti vrijeme njihovog nastanka (42). Osnovna terapija tromboze u novorođenačkoj dobi je niskomolekularni heparin sukladno dobnu specifičnim smjernicama (43).

ZAKLJUČAK

Unatoč kvalitativnom i kvantitativnom deficitu brojnih faktora koagulacije zdravo novorođenče ima normalnu hemostazu. Premda nezreo, novorođenački hemostatski sustav je funkcionalno izbalansiran i nema tendenciju ka koagulopatiji ili trombozi, ali neke bolesti mogu predisponirati novorođenče za razvoj krvarenja ili trombotičke komplikacije. Rano prepoznavanje koagulacijskih abnormalnosti zajedno s adekvatnim dijagnostičkim pretragama omogućavaju pravovremenu dijagnozu i primjereno liječenje oboljele djece.

Kratice:

vWF - von Willebrandov faktor
 DIK - diseminirana intravaskularna koagulacija
 PV - protrombinsko vrijeme
 APTV - aktivirano parcijalno tromboplastinsko vrijeme
 FNAIT - fetalna i neonatalna aloimuna trombocitopenija
 HPA - humani trombocitni antigen
 ICH - intrakranijsko krvarenje

NOVČANA POTPORA/FUNDING

Nema/None

ETIČKO ODOBRENJE/ETHICAL APPROVAL

Nije potrebno/None

SUKOB INTERESA/CONFLICT OF INTEREST

Autori su popunili *the Unified Competing Interest form na www.icmje.org/coi_disclosure.pdf (dostupno na zahtjev)* obrazac i izjavljuju: nemaju potporu niti jedne organizacije za objavljeni rad; nemaju financijsku potporu niti jedne organizacije koja bi mogla imati interes za objavu ovog rada u posljednje 3 godine; nemaju drugih veza ili aktivnosti koje bi mogle utjecati na objavljeni rad./ *All authors have completed the Unified Competing Interest form at www.icmje.org/coi_disclosure.pdf (available on request from the corresponding author) and declare: no support from any organization for the submitted work; no financial relationships with any organizations that might have an interest in the submitted work in the previous 3 years; no other relationships or activities that could appear to have influenced the submitted work.*

LITERATURA

1. Revel-Vilk S. The conundrum of neonatal coagulopathy. *Haematology Am Soc Hematol Educ Program* 2012; 2012: 450-4.
2. Monglue P, Massicotte P. Developmental haemostasis:secondary haemostasis. *Semin Fetal Neonatal Med* 2011; 16 (6): 294-300.
3. Revel-Vilks S. Neonatal haemostasis: impact on bleeding and thrombosis. *Hemostaseologie* 2016; 36 (4): 261-4.
4. Guzzetta NA, Miller BE. Principles of hemostasis in children: models of maturation. *Paediatr Anaesth* 2011; 21 (1): 3-9.
5. Ignjatovic V, Lai C, Summerhayes R. Age-related differences in plasma proteins:how plasma proteins change from neonates to adults. *PLoS One* 2011; 6 (2): 17213.
6. Parmar N, Albisetti M, Berry LR, Chan AK. The fibrinolytic system in newborns and children. *Clin Lab* 2006; 52 (3-4): 115-24.
7. Strauss T, Sidlik-Muskatel R, Kenet G. Developmental haemostasis:primary hemostasis and evaluation of platelet function in neonates. *Semin Fetal Neonatal Med* 2011; 16 (6): 301-4.
8. Sola-Visner M, Saxonhouse MA, Brown RE. Neonatal thrombocytopenia: what we do and don't know. *Early Hum Dev* 2008; 84 (8): 499-506.
9. Roberts I, Stanworth S, Murray NA. Thrombocytopenia in the neonate. *Blood Rev* 2008; 22 (4): 173-86.
10. Del Vecchio A. Evaluation and management of thrombocytopenic neonates in the intensive care unit. *Early Hum Dev* 2014; 90 (2): 51-5.
11. Pal S, Curley A, Stanworth SJ. Interpretation of clotting tests in the neonate. *Arch Dis Child Fetal Neonat Ed* 2014; 100 (3): 270-4.
12. Holzhauer S, Zieger B. Diagnosis and management of neonatal thrombocytopenia. *Semin Fetal Neonatal Med* 2011; 16 (6): 305-10.
13. Wong W, Glader B. Approach to the newborn who has thrombocytopenia. *Neoreviews* 2004; 5: 444-50.
14. Roberts I, Stanworth S, Murray NA. Thrombocytopenia in the neonate. *Blood Rev* 2008; 22 (4): 173-86.
15. Bussel J. Immune thrombocytopenia in pregnancy:autoimmune and alloimmune. *J Reprod Immunol* 1997; 37: 35-61.
16. Curtis BR, McFarland JG. Detection and identification of platelet antibodies and antigens in the clinical laboratory. *Immunohematology* 2009; 25 (3): 125-35.
17. Bussel JB, Sola-Visner M. Current approaches to the evaluation and management of the fetus and neonate with immune thrombocytopenia. *Semin Perinatol* 2009; 33 (1): 35-42.
18. Peterson JA, McFarland JG, Curtis BR, Aster RH. Neonatal alloimmune thrombocytopenia: pathogenesis, diagnosis and management. *Br J Haematol* 2013; 161 (1): 3-14.
19. Kabir-Salmani M, Fukuda MN, Kanai-Azuma M i sur. The membrane-spanning domain of CD98 heavy chain promotes $\alpha V\beta 3$ integrin signals in human extravillous trophoblast. *Mol Endocrinol* 2008; 22: 707-15.
20. Madani K, Kampihuis MM, Lopriore E, Porcelijn L, Oepkes D. Delayed diagnosis of fetal and neonatal alloimmune thrombocytopenia: a cause of perinatal mortality and morbidity. *BJOG* 2012; 119 (13): 1612-6.
21. Espinoza JP, Caradeux J, Norwitz ER, Illanes SE. Fetal and neonatal alloimmune thrombocytopenia. *Rev Obstet Gynecol* 2013; 6 (1): 15-21.
22. Tiller H, Kamphuis MM, Floodmark O i sur. Fetal intracranial haemorrhages caused by fetal and neonatal alloimmune thrombocytopenia: an observational cohort study of 43 cases from an international multicentre registry. *BMJ Open* 2013; 3: 002490.doi.10.1136.
23. Sainio S, Javela K, Tuimala J, Koskinen S. Usefulness of maternal anti-HPA-1a antibody quantification in predicting severity of foetomaternal alloimmune thrombocytopenia. *Transf Med* 2013; 23 (2): 114-20.
24. Bussel JB, Berkowitz RL, Hung C i sur. Intracranial hemorrhage in alloimmune thrombocytopenia: stratified management to prevent recurrence in the subsequent affected fetus. *Am J Obstet Gynecol* 2010; 203 (2): 1-14.
25. Kamphuis MM, Oepkes D. Fetal and neonatal alloimmune thrombocytopenia: prenatal interventions. *Prenat Diagn* 2011; 31 (7): 712-9.
26. Roberts IAG, Murray NA. *Haematology*. U:Rennie JM, Editor. Rennie and Robertson's Textbook of Neonatology. 5th ed. London: Elsevier. 2012; 784.

27. Giers G, Wenzel F, Fischer J i sur. Retrospective comparison of maternal vs. HPA-matched donor platelets for treatment of fetal alloimmune thrombocytopenia. *Vox Sang* 2010; 98 (3 PT 2): 423-30.
28. Bassler D, Greinacher A, Okascharoen C i sur. A systematic review and survey of the management of unexpected neonatal alloimmune thrombocytopenia. *Transfusion* 2008; 48 (1): 92-8.
29. Backhoul T, Bassler D, Heckmann M i sur. Management of infants born with severe neonatal alloimmune thrombocytopenia: the role of platelet transfusions and intravenous immunoglobulin. *Transfusion* 2013; doi:10.1111/trf.12336.
30. Dale ST, Coleman LT. Neonatal alloimmune thrombocytopenia: antenatal and postnatal imaging findings in the pediatric brain. *Am J Neuroradiol*. 2002; 23: 1457-65.
31. Chalmers EA. Neonatal coagulation problems. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed* 2004; 89: 475-8.
32. Chambost H, Gaboulaud V, Coatmelec B, Rafowicz A, Schneider P, Calvez T. What factors influence the age of diagnosis of hemophilia? *J Pediatr* 2002; 141: 548-52.
33. Conway JH, Hilgartner MW. Initial presentation of paediatric hemophilias. *Arch Pediatr Adolesc Med* 1994; 148: 589-94.
34. Kulkarni R, Lusher J. Perinatal management of neonates with hemophilia. *Br J Haematol* 2001; 112: 264-74.
35. Ng C, Motto DG, DiPaola J. Diagnostic approach to von Willebrand disease. *Blood* 2015; 125 (13): 2029-37.
36. de Moerloose P, Schved JF, Nugent D. Rare coagulation disorders: fibrinogen, factor VII i factor XIII. *Haemophilia* 2016; 22 (5): 61-5.
37. Taylor FB, Toh CH, Hoots WK, Wada H, Lev M. Towards definition, clinical and laboratory criteria and scoring system for disseminated intravascular coagulation. *Thromb Haemost* 2001; 86: 1327-30.
38. Williams MD, Chalmers EA, Gibson BES. Guideline: the investigation and management of neonatal haemostasis and thrombosis. *Br J Haematol* 2002; 119: 295-309.
39. Pichler E, Pichler L. The neonatal coagulation system and the vitamin K deficiency bleeding - a mini review. *Wien Med Wochenschr* 2008; 158: 385-95.
40. Mihatsch WA, Braegger C, Bronsky J i sur. Prevention of vitamin K deficiency bleeding in newborn infant: a position paper by the ESPGHAN Committee on Nutrition. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2016; 63 (1): 123-9.
41. El Beshlawy A, Alaraby I, Abou Hussein H i sur. Study of protein C, protein S and antithrombin III in newborns with sepsis. *Pediatr Crit Care Med* 2010; 11 (1): 52-9.
42. Ferrer-Marin F, Chavda C, Lampa M, Michelson AD, Frelinger AL III, Sola-Visner M. Effects of in-vitro adult platelet transfusions on neonatal hemostasis. *J Thromb Haemost* 2011; 9 (5): 1020-8.
43. Monagle P, Chan A, Neil A i sur. Antithrombotic therapy in neonates and children: Antithrombotic Therapy and Prevention of Thrombosis, 9th ed: American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines. *Chest* 2012; 141 (2): 737-801.

Summary

THROMBOCYTOPENIAS AND COAGULATION DISORDERS IN NEWBORNS

Mirta Starčević

Physiology of neonatal hemostasis is different compared to that of older children and adults. These differences which reflect the immaturity of the neonatal hemostatic system are functionally balanced with no clinical consequences. Systemic diseases may affect hemostasis predisposing ill neonates for the risk of hemorrhagic or thrombotic complications, especially among prematurely born children. Furthermore, some inherited coagulation disorders may present during the neonatal period, mostly by unexpected bleeding problems in an otherwise healthy infant. Early clinical recognition of problems regarding hemostasis together with appropriate diagnostic investigation is crucial for the prompt diagnosis and management. Results of specific diagnostic tests should be interpreted carefully with purpose to avoid overdiagnosis or misdiagnosis of the suspected disorder.

Descriptors: HEMOSTASIS, COAGULOPATHIES, BLEEDING, NEONATE

Primljeno/Received: 26. 2. 2018.

Prihvaćeno/Accepted: 23. 3. 2018.