

POSEBNOSTI KOAGULACIJE KOD DJECE

ERNEST BILIĆ¹ i GABRIJELA IVANKOVIĆ²

¹Sveučilište u Zagrebu, Medicinski fakultet, Klinika za pedijatriju, Zavod za hematologiju i onkologiju
Klinike za pedijatriju Medicinskog fakulteta i Kliničkog bolničkog centra Zagreb i ²Sveučilište u
Zagrebu, Medicinski fakultet, Hrvatska Zagreb

Krvarenja i tromboembolije se pojavljuju kod djece i kod odraslih. Razlog tome mogu biti prirođeni ili stečeni poremećaji. Fiziologija koagulacije i fibrinolize se značajno razlikuje u novorođenčadi i manje djece, od koagulacije i fibrinolize starije djece i odraslih osoba. Sazrijevanjem i rastom djeteta te razlike nestaju. Zbog značajnih fizioloških razlika funkcije trombocita i koncentracije čimbenika koji sudjeluju u koagulaciji i fibrinolizi novorođenčad je istovremeno sklona i krvarenju i nastanku tromboze. Ova dva stanja su kod novorođenčadi međusobno usklađena. Nastanku tromboza kod novorođenčadi pogoduju središnji venski kateteri, sepsa, bolesti jetre, upala i poremećaji tjelesnih tekućina. Hemofilije su najčešće bolesti kod kojih se javljaju opsežna krvarenja. Na njih treba misliti u slučaju nenadanog krvarenja ili pozitivne obiteljske anamneze. U kasnijoj dobi na hemofiliju se mora pomisliti kod dječaka koji pojačano krvare nakon invazivnih postupaka ili traume. Profilaktičko liječenje hemofiličara je postao zlatni standard liječenja i treba započeti što ranije da se prevenira nastanak oštećenja zglobova. Djeca s poremećajima zgrušavanja krvi trebala bi biti podrobno klinički i laboratorijski obrađena da bi se moglo provesti ispravno liječenje. To značajno smanjuje mogućnost nastanka komplikacija i dugoročnih posljedica.

Ključne riječi: koagulacija, djeca

Adresa za dopisivanje: Prof. dr. sc. Ernest Bilić, dr. med.
Zavod za hematologiju i onkologiju Klinike za pedijatriju
Medicinskog fakulteta Sveučilišta u Zagrebu i
Kliničkog bolničkog centra Zagreb,
Kišpatićeva 12
10 000 Zagreb, Hrvatska
E-pošta: ernest.bilic@mef.hr

Organizam djeteta se osim veličinom značajno razlikuje od odraslog organizma i po posebnostima različitih fiziološki procesa.

Fiziološki procesi se razvijaju postupno od trenutka nastanka embrija, pa preko fetalnog do novorođenčakog razdoblja. Pri tome se događaju složena biokemijska i fiziološka zbivanja koja obuhvaćaju brojne promjene strukture, funkcije i reaktivnosti pojedinih tkiva i organa, te njihovo prilagođavanje uvjetima okoline u kojoj dijete živi. Navedene kvalitativne promjene, diferenciranje i sazrijevanje odražavaju međudjelovanje naslijeđenih genetskih faktora na jednoj i stečenih okolinskih faktora na drugoj strani.

Najpoznatiji prirođeni koagulacijski poremećaji kod djece su hemofilije, skupina bolesti koje se nasljeđuju X-vezano zbog mutacije gena za proizvodnju faktora VIII (hemofilija A) ili faktora IX zgrušavanja krvi (hemofilija B). Budući da muškarci imaju samo jedan

X-kromosom, oni su za gene na tom kromosomu – hemizigoti. U slučaju da se od majke naslijedi X-kromosom na kojem se nalazi patološki gen u tom slučaju kod njenog sina dolazi do X-vezanog recesivnog obilježja ili bolesti, u ovom slučaju hemofilije. Kćeri majki s patološkim genom na jednom X kromosomu klinički ne ekspimiraju bolest, jer na drugom X kromosomu imaju uredan gen za sintezu faktora VIII ili IX zgrušavanja krvi.

Fiziologija koagulacije i bolesti hemostaze imaju drugačiju kliničku sliku i liječenje u djece i odraslih. Tijekom godina povećava se preživljenje prijevremeno rođene djece tako da sada preživljavaju i djeca gestacijske dobi 23-24 tjedna. To preživljavanje donosi i čitav niz problema s kojima se susreću liječnici koji o njima skrbe. Nezrelost brojnih organskih sustava, pa i sustava hemostaze, izazov su u njihovu liječenju. Najčešći problemi nedonoščadi vezani su za respiratorni sustav i infektivne komplikacije, a nakon navedenog slijede

brojni koagulacijski poremećaji. Nedonoščad su zbog manjka prokoagulantnih faktora sklona krvarenju, ali i patološkom zgrušavanju zbog manjka antitrombina III i proteina C (1).

Promatrajući cjelovitu pedijatrijsku populaciju djeca imaju češće simptome pojačanog krvarenja, a poprilično rijetko tromboembolijske komplikacije. Velik dio djece sa sklonošću krvarenju se detaljno ispitanom anamnezom i valjanim kliničkim pregledom mogu razvrstati u skupinu koju ne treba dalje obrađivati.

Ozljede stijenke krvne žile i krvarenje aktiviraju sustav zaustavljanja krvarenja – hemostazu. Kada je ozljeda krvne žile malena, dostatna je konstrikcija stijenke krvne žile, a ako je ozljeda veća, potrebna je i aktivacija trombocita. Čitav proces započinje kontrakcijom mišićne oštećene krvne žile i vrlo brzo dolazi do aktivacije trombocita koji postaju ljepljivi. Da bi se trombociti mogli „zalijepiti“ na oštećenu stijenku krvne žile potreban im je von Willebrandov faktor koji poput mosta spaja, s jedne strane, subendotelni kolagen stijenke krvne žile, a s druge strane aktivirane trombocite. Postupno se trombociti sliježu i nastaje primarni trombocitni čep čime se završava primarna hemostaza.

Nedostatak vWF je najčešća bolest zgrušavanja. Pretpostavlja se da oko 1 % populacije ima blaži oblik te bolesti. Von Willebrandova bolest se javlja u 3 oblika.

Tip 1 von Willebrandove bolesti ima najblažu kliničku sliku i najčešći klinički simptomi su epistakse i menoragije kod djevojčica u tinejdžerskoj dobi koje se pojavljuju najčešće već od prve menstruacije. Ozbiljnije kliničke manifestacije vezane su uz tip 2 i tip 3 ove bolesti koje se pojavljuju u ranijoj životnoj dobi; tako su za tip 2 karakteristična gastrointestinalna krvarenja, dok su uz tip 3 vezana osim gastrointestinalnih i krvarenja u zglobove što nas diferencijalno dijagnostički usmjerava prema hemofiliji. Zbog gotovo potpunog manjka von Willebrandova faktora (vWF) u tipu 3 posljedica je i značajan nedostatak faktora VIII koji se nevezan na vWF ubrzano razgrađuje i gubi svoju hemostatičku funkciju.

Klinička slika von Willebrandove bolesti karakterizirana je mukokutanim krvarenjima poput većih ili manjih modrica tijekom čitavog života i krvarenjima iz sluznica. Bitno je uočiti nastanak petehija, purpura ili hematoma. Pojava petehija upućuje i na druge bolesti primarne hemostaze poput trombocitopenije. Pri kliničkoj prezentaciji hematoma diferencijalno dijagnostički se mora uzeti u obzir i manjak određenih faktora koagulacije. Tip 3 von Willebrandove bolesti i ponekad tip 2N klinički se mogu očitovati krvarenjem u zglobove i meka tkiva.

Epistaksa i krvarenja unutar usne šupljine su najčešća krvarenja u sluznice. Epistaksa u pedijatrijskoj populaciji karakterističnog je podrijetla-iz najdistalnijeg dijela nosne sluznice, tj. lokusa Kiesselbachi što diferencijalno dijagnostički upućuje na vestibulitis, atopiju, ali i von Willebrandovu bolest. Epistaksa se očituje krvarenjem iz obje nosnice trajanja dužeg od 10 do 15 minuta koje ne prestaje spontano i nema epidemiološku karakteristiku sezonskog pojavljivanja. Krvarenja u usnoj šupljini su najčešće krvarenja iz gingive koja nastaju i pri najmanjoj traumi (npr. pri korištenju zubnog konca). Osim navedenog, učestala su i krvarenja nakon vađenja zuba i nakon tonzilektomije. Kod djece je posebno važno razdoblje mijenjanja mliječnih zuba i rasta trajnih (što traje gotovo 6 do 7 godina!) (2).

Pri blagim oblicima von Willebrandove bolesti nesteroidni protuupalni lijekovi poput ibuprofena mogu potaknuti krvarenje. Negativna osobna anamneza krvarenja ne isključuje dijagnozu von Willebrandove bolesti u bolesnika koji imaju pozitivnu obiteljsku anamnezu; to je stoga što se čak i neki autosomno dominantni oblici ove bolesti ne očituju jednako među članovima, ali ni među generacijama iste obitelji. Menoragija se ne pojavljuje prije puberteta. Kod žena s menoragijom zabilježena je visoka prevalencija (13-20 %) blagih poremećaja krvarenja.

Razina von Willebrandova faktora je najniža u početku dojenačke dobi i godinama se povećava za oko 1 % svake dvije godine sve do 15. godine kada se vrijednosti tog faktora stabiliziraju (3).

Istodobno s nastankom primarnog ugruška („trombocitnog čepa“) aktiviraju se do tada neaktivni proteini u krvnoj plazmi koji se nazivaju faktori koagulacije. Njihova je aktivacija stupnjevita („kaskadna“), tj. jedan faktor aktivira idući dok se ne stvori fibrinska mrežica - završna faza u zaustavljanju krvarenja.

Na cijeli proces djeluje niz faktora koji kontroliraju sustav koagulacije da ne dođe do pretjeranog stvaranja ugrušaka. Ti inhibitori koagulacije su antitrombin III, protein C, protein S te inhibitor tkivnog faktora unutarnjeg puta zgrušavanja (4).

Kad nedostaje neki faktor koagulacije dolazi do krvarenja i gubitka krvi, a s druge strane, ako nema inhibitora koagulacije ili su oni neučinkoviti, može doći do pretjeranog zgrušavanja i nastanka tromboze. Faktori koagulacije se sintetiziraju u jetri i u endotelu krvnih žila. Čitav opisani proces nakon aktivacije teče istodobno, ali zbog lakšeg razumijevanja proces zgrušavanja je podijeljen u tri faze.

Da ne bi došlo do nekontroliranog zgrušavanja, količina trombina smanjuje se nakon 10 minuta. Trombin

je neobično bitan u sustavu zgrušavanja jer sudjeluje i u primarnoj hemostazi i potpomaže agregaciju trombocita, a čini se da ima djelovanje u svim dijelovima koagulacijskog procesa; ovisno o stanju endotela čak može djelovati i antikoagulacijski. Kada se pod utjecajem trombina započne stvarati fibrin i preko primarnog trombotičnog čepa formira se fibrinska mrežica, potreban je ponovno trombin koji aktivira F XIII čija je zadaća stabilizirati netom stvoreni ugrušak. Zadnja faza zgrušavanja je fibrinoliza, proces pomoću kojega plazmin (koji je nastao iz plazminogena pomoću tkivnog aktivatora plazminogena i alfa2 antiplazmina) „čisti“ višak fibrina iz novonastalog ugruška da bi mogao započeti proces epitelizacije oštećene krvne žile te se na taj način održava prohodnost krvne žile.

Čitav sustav zgrušavanja je jako dobro kontroliran. Zdrav endotel sprječava aktivaciju trombocita pomoću ADPaze, prostaciklina i prostaglandina, nitričnog oksida i „heparinu sličnih supstancija“ (koje stimuliraju antitrombin da inhibira nastanak trombina, aktiva-

ciju F X i F VII). Budući da je tkivni faktor ključan za nastanak vanjskog puta zgrušavanja, on mora biti pod učinkovitom kontrolom inhibitora tkivnog faktora (engl. „TFPI – tissue factor pathway inhibitor“), a njemu raste koncentracija nakon davanja heparina. TFPI inhibira i F VII, F X i T F. Od ostalih proteina koji kontroliraju pretjerano zgrušavanje najbitniji je protein C; Aktivirani protein C inhibira F VIII, F V i F II.

U prvih šest mjeseci života djeca imaju drugačiju fiziologiju hemostaze od odraslih. U toj dobi kod djece se fiziološki javlja manjak čimbenika koji sudjeluju u nastanku ugruška i manjak čimbenika koji kontroliraju pretjerano zgrušavanje pa su u toj dobi češća i krvarenja i tromboze (tablica 1). Posebno je veća učestalost kod novorođenčadi (djeca u dobi do 28 dana) zbog njihovog nezrelog antikoagulacijskog sustava sa smanjenim aktivnostima antitrombina, proteina C i proteina S te smanjenim razinama plazminogena. Oko šestog mjeseca života razine ovih faktora izjednače se s normalnim vrijednostima kod odraslih (tablica 2).

Tablica 1.

Referentne vrijednosti koagulacijskih testova u zdrave, donešene dojenčadi u prvih 6 mjeseci života.

	Dan 1		Dan 5		Dan 30		Dan 90		Dan 180		Odrasli	
	SV	R	SV	R	SV	R	SV	R	SV	R	SV	R
PV(s)	13,0	(10,1-15,9)	12,4	(10,0-15,3)	11,8	(10,0-14,3)	11,9	(10,0-14,2)	12,3	(10,7-13,9)	12,4	(10,8-13,9)
APTV (s)	42,9	(31,3-54,5)	42,6	(25,4-59,8)	40,4	(32,0-55,2)	37,1	(29,0-50,1)	35,5	(28,1-42,9)	33,5	(26,6-10,3)
Fibrinogen (g/dL)	2,83	(1,67-3,99)	3,12	(1,62-4,62)	2,70	(1,62-3,78)	2,43	(1,5-3,79)	2,51	(1,5-3,87)	2,78	(1,56-4,00)
VIII (IU/mL)	1,00	(0,5-1,78)	0,88	(0,5-1,54)	0,91	(0,5-1,57)	0,79	(0,5-1,25)	0,73	(0,5-1,09)	0,99	(0,5-1,49)
vWF (IU/mL)	1,53	(0,5-2,87)	1,40	(0,5-2,54)	1,28	(0,5-2,46)	1,18	(0,5-2,06)	1,07	(0,5-1,97)	0,92	(0,5-1,58)
IX (IU/mL)	0,53	(0,15-0,91)	0,53	(0,15-0,91)	0,51	(0,21-0,81)	0,67	(0,21-1,13)	0,86	(0,36-1,36)	1,09	(0,55-1,63)

SV – srednja vrijednost; R – raspon

Tablica 2.

Referentne vrijednosti inhibitora koagulacije u zdrave, donešene dojenčadi u prvih 6 mjeseci života.

Inhibitor	Dan 1 (n)	Dan 5 (n)	Dan 30 (n)	Dan 90 (n)	Dan 180 (n)	Odrasli (n)
AT-III (IU/mL)	0,63±0,12 (58)	0,67±0,13 (74)	0,78±0,15 (66)	0,97±0,12 (60)	1,04±0,10 (56)	1,05±0,13 (28)
Protein C (IU/mL)	0,35±0,09 (41)	0,41±0,11 (44)	0,43±0,11 (43)	0,54±0,13 (44)	0,59±0,11 (52)	0,96±0,16 (28)
Protein S (IU/mL)	0,36±0,12 (40)	0,50±0,14 (48)	0,63±0,15 (41)	0,86±0,16 (46)	0,87±0,16 (49)	0,92±0,16 (29)

Tablice su adaptirane prema Mardešić D i sur, ur. Pedijatrija. 8 izd. Zagreb: Školska knjiga, 2016.

Kod djece su puno češći nasljedni od stečenih nedostataka pojedinih faktora zgrušavanja. Najčešće se javlja nedostatak F VIII zgrušavanja krvi (hemofilija A) s incidencijom 1 novooboljeli na 10 000 poroda te nedostatak F IX (hemofilija B) s incidencijom u Hrvatskoj od 1 novooboljelog na 25 000 poroda. Skrb za hemofiličare je veliki izazov za pedijatre i u zadnjih desetak godina napravljen je značajan napredak u liječenju ove bolesti (5,6).

Tromboembilijski incidenti su najčešći u neonatalnoj i adolescentnoj dobi i to kod djece s intravaskularnim kateterima i malignim bolestima (7).

Fiziologija hemostaze u djece, posebice nedonoščadi i novorođenčadi značajno je drugačija nego u odraslih osoba. I u ovom slučaju se dokazuje da dijete nije „mali čovjek“ te da pedijatrijsku patologiju treba pozorno proučavati. U ranom djetinjstvu najviše pozornosti privlače djeca s prirođenim nedostatkom F VIII

ili F IX zgrušavanja krvi. Uvođenjem profilaktičke terapije u rutinsku praksu značajno se poboljšala kvaliteta života djece s hemofilijom. Daljnji napredak je postignut pronalaskom faktora VIII i IX zgrušavanja krvi s produljenim djelovanjem te s tzv. „nesupstitucijskom“ terapijom kada se kod oboljelih s inhibitorima na F VIII ili F IX zgrušavanja daju monoklonska protutijela ili inhibitori antitrombina III. Razvoj genske terapije daje nadu da će se hemofilija jednoga dana moći i izliječiti.

Nedavno publicirana istraživanja o prepoznavanju von Willebrandove bolesti pokazuju da još uvijek ta bolest u velikog broja djece i adolescenata oboljelih od koagulopatija ostaje nedijagnosticirana (8,9) pa je stoga neophodno još bolje informiranje liječnika o problemima djece s poremećajima koagulacije.

L I T E R A T U R A

1. Berndt MC, Metharom P, Andrews RK Primary haemostasis: newer insights. *Haemophilia* 2014; 20(suppl 4): 15-22.

2. Leebeek FW, Eikenboom JC. Von Willebrand's Disease. *N Engl J Med*. 2016; 375: 2067-80.

3. Rodriguez V, Warad D. Pediatric Coagulation Disorders. *Pediatr Rev* 2016; 37: 279-91.

4. Van Herrewegen F, Meijers JCM, Peters M, Van Ommen CH. The bleeding child. Part II Disorders of secondary hemostasis and fibrinolysis. *Eur J Pediatr* 2012; 171: 212-14.

5. Bertamino M, Riccardi F, Banov L, Svahn J, Molinari AC. Hemophilia care in the pediatric age. *J Clin Med* 2017;19:6 pii: E54. doi: 10.3390/jcm6050054

6. Peyvandi F, Garagiola I, Young G. The past and future of haemophilia: diagnosis, treatments, and its complications. *Lancet* 2016; 388: 187-97.

7. Jaffray J, Young G. Deep vein thrombosis in pediatric patients. *Pediatr Blood Canc* 2018; 65(3). doi: 10.1002/pbc.26881. Epub 2017 Nov 8.

8. Amanda EJ, Vesely SK, Koch T, Campbell J, O'Brien SH. Patterns of von Willebrand Disease Screening in Girls and Adolescents With Heavy Menstrual Bleeding. *Obstet Gynecol* 2018; 131: 1121-29.

9. Bilić E. Bolesti krvi, krvotvornih organa i solidni tumori dječje dobi. U: Mardešić D, ur. *Pedijatrija*. 8. izd. Zagreb: Školska knjiga, 2016, 647-691.

S U M M A R Y

PARTICULARITIES OF COAGULATION IN CHILDREN

E. BILIĆ¹ and G. IVANKOVIĆ²

¹University of Zagreb, School of Medicine, Department of Pediatrics, Department of Hematology and Oncology, Zagreb University Hospital Centre and ²University of Zagreb, School of Medicine, Zagreb, Croatia

Haemorrhagic and thrombotic events occur in both children and adults. The underlying causes are congenital or acquired disorders. The maturation and postnatal development of the human coagulation system results in significant and important differences in the coagulation and fibrinolysis of neonates and young children compared to older children and adults. Platelet function, pro- and anticoagulant protein concentrations and fibrinolytic pathway protein concentrations are developmentally regulated and generate hemostatic homeostasis that is unique to the neonatal period. At the same time, neonates have a predisposition to bleeding and development of thrombosis. These differences, which mostly reflect the immaturity of the neonatal haemostasis system, are functionally balanced. Central lines, fluid fluctuations, sepsis, liver dysfunction and inflammation contribute to the risk profile for thrombosis development in ill neonates. Hemophilia is the most common of the severe bleeding disorders and should be considered in the neonatal period in case of unusual bleeding or positive family history. Later, hemophilia should be suspected mainly in males because of abnormal bleeding following invasive procedures. Prophylactic treatment that is started early with clotting-factor concentrates has been shown to prevent hemophilic arthropathy and is therefore the gold standard of care for hemophilia A and B. Children with coagulation disorders should be clinically and laboratory treated according to the exact type and degree of clotting disorder and appropriate treatment should be conducted. This significantly reduces the possibility of acute complications and long-term consequences.

Key words: coagulation, children