

*AGNIESZKA PIESZCHLEWICZ

Postępowanie okołoporodowe u noworodka matki nosicielki hemofilii

Perinatal demeanor with newborn when the mother is a hemophilia carrier

Oddział Pediatrii, Szpital św. Anny w Piasecznie
Kierownik Oddziału: lek. Anna Wolniewicz

Summary

The purpose of this work is to discuss the initial neonatal care for a newborn in whom haemophilia can be suspected before birth.

Hemophilia is the most common congenital hemorrhagic diathesis. Some children inherit this disease from their mother, so it is important to determine the genetic status of the mother before giving birth. For this purpose are used the analysis of the family pedigree of the mother's family and prenatal examinations, if the disease occurred in the family. In the case of this disease, it is debatable to use invasive methods of prenatal testing.

People with hemophilia in Poland are covered by the National Program for the Treatment of Haemophilia patients and other hemorrhagic blemishes. They receive recombinant blood clotting factors. Thanks to such substitution treatment, the survival and comfort of life of people with haemophilia has significantly improved. Female carriers are more likely to opt for offspring.

However, the determining factor for a better prognosis is the detection of the disease in the child as soon as possible. Thanks to this, serious consequences of hemophilia can be avoided. Currently, there are no consistent standards for the care of such a newborn in the Polish maternity and neonatal wards. This work mainly uses UK recommendations.

Keywords

haemophilia, birth, newborn,
hemorrhagic diathesis, perinatal care

Hemofilia jest uwarunkowaną genetycznie skazą krwotoczną. Wyróżnia się jej dwa rodzaje: hemofilię A, związaną z niedoborem czynnika krzepnięcia VIII, i hemofilię B, spowodowaną niedoborem czynnika IX. Oba rodzaje hemofilii dziedziczone są w sposób recesywny sprzężony z płcią. Objawy skazy krwotocznej występują głównie u mężczyzn, kobiety zaś są nosicielkami cechy hemofilii, z prawidłowym lub zmniejszonym stężeniem czynnika krzepnięcia. U nich również mogą wystąpić objawy skazy krwotocznej (1, 2). Hemofilia A występuje u 1:5000 noworodków męskich, a hemofilia B u 1:30 000. Częstość występowania hemofilii w Polsce to 1:12 300 mieszkańców. U około 30-50% chorych mutacja występuje spontanicznie, a wywiad rodzinny jest ujemny (2, 3). Według danych z Ogólnopolskiego Rejestru Wrodzonych Skaz Krwotocznych prowadzonego przez Instytut Hematologii i Transfuzjologii w Warszawie w Polsce zarejestrowanych jest 41 nosicielek hemofilii A i 24 nosicielki hemofilii B (stan na marzec 2018 r.) (3). Znajomość statusu nosicielstwa cechy hemofilii u matki pomaga bezpiecznie planować opiekę okołoporodową nad nią i dzieckiem (4, 5).

Analizując rodowody rodzin dotkniętych hemofilią, w niektórych przypadkach możemy rozpoznać pewne nosicielki tej choroby. Są nimi córki mężczyzn chorych na hemofilię, matki co najmniej dwóch chorych synów, matki jednego chorego syna, jeśli inny krewny choruje na hemofilię, oraz matki jednego chorego syna, jeśli w rodzinie jest potwierdzona ta choroba.

Córki pewnych nosicielek, siostry mężczyzn chorych na hemofilię, siostry, ciotki lub kuzynki pewnych nosicielek oraz matki jednego chorego syna bez innych osób dotkniętych tą chorobą w rodzinie możemy jedynie podejrzewać o bycie nosicielkami tej cechy (2, 5, 6). W takim przypadku zakładając, że u nosicielek również może wystąpić obniżenie aktywności koagulacyjnej czynników VIII i IX, pomocne może być ich oznaczenie w osoczu tych kobiet. U zdrowych ludzi wynosi ona 40-150 j.m./dl. W hemofilii A również oznaczają się stosunek aktywności czynnika VIII i zawartości czynnika von Willebranda – gdy wynosi on 0,5, można rozpoznać nosicielstwo hemofilii A z 90% pewnością. Warto podkreślić, że jedynie diagnostyka genetyczna umożliwia pewne rozpoznanie nosicielek tej cechy. Zalecana jest ona

przed planowaną ciążą. Wykluczenie nosicielstwa pozwala uniknąć inwazyjnych metod diagnostyki prenatalnej. Jest to możliwe wtedy, gdy znana jest mutacja występująca w danej rodzinie (2, 5). Każda kobieta, w której rodzinie występuje hemofilia, powinna mieć możliwość uzyskania porady genetycznej (4, 5).

DIAGNOSTYKA PRENATALNA

Naświetlone w poprzednim akapicie zagadnienie dziedziczenia hemofilii dowodzi, jak ważna jest diagnostyka prenatalna. Dzięki niej możemy rozpoznać choroby płodu we wczesnym okresie ciąży, co pozwala nam odpowiednio przygotować się do porodu i opieki okołoporodowej chorego dziecka. W przypadku hemofilii najlepsze jest wykonanie analizy genetycznej DNA płodu pod kątem wystąpienia danej mutacji, wobec czego kluczowa jest znajomość danej mutacji u matki. Materiał można pozyskać podczas biopsji trofoblastu (11-14 t.c.) czy amniopunkcji (15-18 t.c.). Jeżeli wymienione metody są niedostępne, można wykonać kordocentezę (po 18 t.c.) i oznaczyć aktywność czynników VIII czy IX we krwi pępowinowej.

Ponieważ powyższe procedury należą do metod inwazyjnych diagnostyki prenatalnej i obarczone są podwyższonym ryzykiem utraty ciąży, ich zasadność w przypadku hemofilii jest dyskusyjna. Pomocne jest również badanie genetyczne wolnego płodowego DNA w krążeniu matki (ffDNA), które pozwala określić płeć dziecka już w I trymestrze. Oznaczenie płci żeńskiej u matki nosicielki powoduje zaniechanie przeprowadzenia inwazyjnych metod badań prenatalnych (2, 5, 6).

BADANIA LABORATORYJNE W HEMOFILII I ROZPOZNANIE

W obu rodzajach hemofilii w podstawowych badaniach układu krzepnięcia obserwujemy prawidłowy czas protrombinowy (PT) i wydłużony czas częściowej tromboplastyny po aktywacji (APTT). Z powodu fizjologicznej niedojrzałości hepatocytów i niedoboru witaminy K u noworodków i wcześniaków stosuje się różne normy referencyjne APTT (1, 5).

Rozpoznanie zaś tej choroby opiera się na pomiarze aktywności niedoborowego czynnika krzepnięcia w osoczu. W ocenie niedoboru aktywności czynników VIII i IX należy wziąć pod uwagę, iż u donoszonych noworodków i wcześniaków występuje fizjologiczne obniżenie wartości aktywności czynnika IX. Noworodki z łagodną postacią hemofilii B powinny mieć jeszcze raz oznaczoną aktywność czynnika IX w 3.-6. miesiącu życia. W przypadku hemofilii A wykorzystuje się normy takie, jak u dorosłych. W przypadku niedoboru czynnika VIII należy również wykluczyć chorobę von Willebranda poprzez stwierdzenie prawidłowej aktywności czynnika von Willebranda (cz. vW) i wiązania czynnika VIII z czynnikiem von Willebranda.

Wyróżniamy trzy postaci hemofilii w zależności od stężenia czynnika: łagodną (> 5-50% normy), umiarkowaną (1-5% normy) i ciężką (< 5% normy) (1, 2, 4, 5).

Ponadto w samej diagnostyce hemofilii wykorzystywane są badania genetyczne. W miarę możliwości powinno się dążyć do określenia mutacji odpowiedzialnej za wystąpienie hemofilii A i B (2, 5, 6).

POSTĘPOWANIE OKOŁOPORODOWE U NOWORODKA MATKI NOSICIELKI HEMOFILII

Ze względu na podwyższone ryzyko krwawień u matki nosicielki i jej dziecka, poród powinien być planowany z odpowiednim wyprzedzeniem w ośrodku z możliwością wykonania w laboratorium oznaczenia aktywności czynników krzepnięcia krwi. Obecnie hemofilia u płodu nie jest przeciwwskazaniem do porodu siłami natury. Podczas porodu naturalnego zagrożona jest głównie głowa noworodka, co może skutkować podskórnymi wylewami krwi, krwiakami podokostnowymi, a także krwawieniem wewnątrzczaszkowym. Z tego powodu przeciwwskazane są inwazyjne metody monitorowania, używanie kleszczy i próżnociągów (4, 5). O zakończeniu ciąży planowym cięciem cesarskim mówią niektóre publikacje. Wykazały one, że krwawienia wewnątrzczaszkowe u noworodków z hemofilią występowały częściej, gdy poród odbywał się z pomocą kleszczy ginekologicznych, próżnociągu lub zakończył się cięciem cesarskim ze wskazań nagłych podczas porodu. Z powodu niejednoznacznych opinii co do sposobu zakończenia ciąży, wskazane jest indywidualne podejście do każdego przypadku i poinformowanie ciężarnej o możliwych rozwiązaniach (5).

Podczas porodu noworodka z podejrzeniem hemofilii lub potwierdzoną hemofilią należy oznaczyć koagulogram oraz aktywność czynnika VIII lub IX we krwi pępowinowej. Postępowanie to obarczone jest ryzykiem zanieczyszczenia próbki krwi matki. W takim przypadku należy pobrać krew żylną noworodka (0,5-1 ml). Nakłucie żyły powinno być wykonane przez doświadczony personel z zachowaniem należytej uwagi (4, 5).

Do czasu potwierdzenia hemofilii nie należy podawać noworodkowi iniekcji domięśniowych. Witaminę K należy podać doustnie, a szczepienia wykonać podskórnymi (4, 5).

Objawy hemofilii u noworodków różnią się od tych, które występują w późniejszym wieku. W pierwszym miesiącu życia przeważają krwawienia jatrogenne (po nakłuciu pięty czy żyły) nad spontanicznymi. Nie obserwuje się krwawień do mięśni i stawów (1, 4, 5).

W przypadku wystąpienia ostrych krwawień u noworodka z hemofilią wskazana jest konsultacja z hematologiem dziecięcym, mającym doświadczenie w leczeniu tej choroby. Leczeniem z wyboru są rekombinowane czynniki krzepnięcia krwi VIII i IX, noworodkom nie podaje się desmopresyny. Brak jest rekomendacji dawkowania koncentratów czynników krzepnięcia dla noworodków, obecnie wykorzystuje się schematy ze starszych grup wiekowych i opisów pojedynczych przypadków. Należy jednak pamiętać, iż noworodki mogą wymagać większych dawek z powodu wyższego klirensu tych czynników. W przypadku podawania czynników krzepnięcia zawsze obowiązuje kontrola laboratoryjna skuteczności leczenia (2, 4, 5).

Szacuje się, że około 4% chłopców z hemofilią urodzonych w krajach o dobrej opiece będzie miało krwotok śródczaszkowy w okresie noworodkowym. Jako że jest to istotna przyczyna śmierci u chorych na hemofilię, zespół opiekujący się takim noworodkiem powinien szczególnie na to zwrócić uwagę. I tak u wszystkich noworodków z umiarkowaną i ciężką hemofilią należy wykonać badanie ultrasonografii (USG)

przeziębienie przed wypisem ze szpitala. Jednak gdy występują objawy krwawienia śródczaszkowego, a mogą być spowodowane krwawieniem podtwardówkowym lub do tylnego dołu czaszki, USG przeziębienie traci swoją wartość diagnostyczną. Należy wówczas wykonać badanie tomografii komputerowej lub rezonans magnetyczny. W przypadku wystąpienia podejrzenia krwawienia śródczaszkowego, jak najszybciej podaje się czynniki krzepnięcia, w dawce zapewniającej aktywność w osoczu 100 j.m./dl. U pacjentów, u których wystąpiło krwawienie śródczaszkowe, po jego ustąpieniu zalecana jest regularna długoterminowa profilaktyka czynnikami krzepnięcia (4, 5).

Wskazania do profilaktyki krótkoterminowej wysokodawkowej rekombinowanym czynnikiem krzepnięcia krwi, tj. takiej, która utrzymuje aktywność niedoborowego czynnika krzepnięcia w osoczu na poziomie 100 j.m./dl, należy rozważyć u każdego noworodka z ciężką hemofilią i dodatkowymi czynnikami ryzyka. Do takich zaliczamy: ciężki poród, przedłużający się drugi okres porodu, wcześniactwo czy obecność podskórnych wylewów krwi w obrębie głowy. Czas trwania takiej profilaktyki zależy od stanu klinicznego dziecka (2, 4, 5).

Obecnie w Polsce wszyscy pacjenci z ciężką hemofilią są objęci długoterminową profilaktyką krwawienia (3).

Rodzice dziecka przed wypisem powinni być poinformowani o ryzyku krwawień u dziecka oraz konieczności dalszej stałej opieki hematologicznej (4, 5).

PODSUMOWANIE

W przypadku znanej matki nosicielki hemofilii należy jak najszybciej określić płeć płodu. Możliwość badania gene-

tycznego w kierunku hemofilii u płodu zależy od znajomości mutacji u matki.

Podczas porodu noworodków płci męskiej matek nosicielek hemofilii należy unikać użycia kleszczy porodowych, umieszczania elektrod na głowie dziecka czy pobierania próbek krwi płodu. U takich dzieci konieczne są jak najszybsze oznaczenie aktywności czynników VIII i IX we krwi pępowinowej pobranej od razu po porodzie oraz obserwacja w kierunku skazy krwotocznej. Do czasu wykluczenia hemofilii należy odstąpić od iniekcji domięśniowych. Witaminę K można podawać doustnie, zaś szczepienia wykonać podskórnie. W leczeniu noworodków wykorzystuje się rekombinowane czynniki krzepnięcia, nie należy stosować desmopresyny. Największym zagrożeniem są krwawienia wewnątrz- i zewnątrzczaszkowe. Badania ultrasonograficzne przeziębienie należy wykonać u noworodka z hemofilią ciężką i umiarkowaną przed wypisem ze szpitala. W przypadku podejrzenia krwiaków podtwardówkowych i zlokalizowanych w tylnym dole czaszki, mimo prawidłowego USG przeziębienie, powinno się wykonać MRI lub CT. Jeżeli podejrzewa się aktywne krwawienie, należy natychmiast podać rekombinowany czynnik krzepnięcia. Noworodki mogą wymagać większych dawek koncentratów czynników krzepnięcia krwi w porównaniu z osobami dorosłymi. Zawsze obowiązuje kontrola laboratoryjna skuteczności leczenia.

Krótkoterminową wysokodawkową profilaktykę koncentratem należy rozważyć u noworodków z potwierdzoną ciężką hemofilią, jeśli występują dodatkowe czynniki ryzyka.

Dzieci z rozpoznaną hemofilią wymagają szybkiego objęcia opieką w ośrodkach leczenia hemofilii.

Konflikt interesów Conflict of interest

Brak konfliktu interesów
None

Adres do korespondencji

*Agnieszka Pieszchlewicz
Oddział Pediatrii
Szpital św. Anny w Piasecznie
ul. Mickiewicz 39, 05-500 Piaseczno
tel.: +48 727 600 315
email: agnieszka.moczadło@gmail.com

Piśmiennictwo

1. Klukowska A: Hemofilia u dzieci. *Pediatrics po dyplomie* 2012; 16(3): 9-15.
2. Windyga J: Hemofilie – postępy w diagnostyce i leczeniu. *Acta Haematologica Polonica* 2010; 41(2): 183-199.
3. Windyga J, Zdziarska J, Ładny JR: Narodowy Program Leczenia Chorych na Hemofilię i Pokrewne Skazy Krwotoczne. Lata 2019-2023. 2018.
4. Chalmers E, Williams M, Brennan J: Guideline on the management of haemophilia in the fetus and neonate. *British Journal of Haematology* 2011; 154(2): 208-215.
5. Górska-Kosicka M, Odnoczko E, Windyga J: Ciąża, poród i połóg u nosicielki hemofilii. *Hematologia* 2016; 7(1): 14-22.
6. Odnoczko E, Windyga J: Badania genetyczne w diagnostyce hemofilii A. *Hematologia* 2014; 5(3): 192-202.

nadesłano: 4.11.2019

zaakceptowano do druku: 25.11.2019