

DOZOREVANJE HEMOSTAZE V OTROŠKEM OBDOBJU

Majda Benedik-Dolničar

Izvleček

Strjevanje krvi je pri plodu in dojenčku dinamičen sistem, ki se še razvija. Razlike so odvisne tako od gestacijske starosti kot od starosti otroka po rojstvu. Koncentracije mnogih beljakovin, pomembnih za koagulacijo krvi, dosežejo ravni odraslih pri 6 mesecih starosti, vendar trajajo značilne razlike tako v povprečnih vrednostih kot v območju normalnih vrednosti vse do zgodnje ali kasne otroške dobe.

Prikazane so razlike v odzivih trombocitov, žilne stene, v beljakovinah, ki sodelujejo pri koagulaciji ter pri fibrinolizi.

Poudarjen je fiziološki pomen teh razlik za zaščito pred pojavom tromboze in pljučne embolije.

Uvod

Beljakovine, ki sodelujejo pri koagulaciji krvi, ne prestopajo placente. Zarodek jih prične tvoriti v 10. tednu gestacije in nato njihova koncentracija postopno narašča.

Strjevanje krvi je pri plodu in dojenčku dinamičen sistem, ki se še razvija. Absolutne ter relativne koncentracije posameznih sestavin koagulacijskega sistema se ob rojstvu pri zdravih donošenih in nedonošenih otrocih precej razlikujejo od vrednosti pri odrasli populaciji, toda razlike ne kažejo enotnega vzorca. Razlike so odvisne tako od gestacijske starosti kot od starosti otroka po rojstvu. Ker pa te razlike pri zdravem novorojenčku in dojenčku ne povzročajo niti krvavitve niti tromboz, jih imamo za fiziološke (1).

Zaradi prirojenih ali še pogosteje pridobljenih bolezenskih motenj se pa lahko pojavijo težke krvavitve ali tromboze, zlasti v prvem tednu življenja. Pri obravnavi teh motenj, ki predstavljajo poseben problem, moramo upoštevati kakšen je normalen razvoj človeškega koagulacijskega sistema, pri spremljanju rezultatov terapevtskih ukrepov pa referenčne vrednosti za ta obdobja.

Presejalni testi hemostaze

Število trombocitov (Tr) je pri novorojenčkih podobno kot pri odraslih. Čas krvavitve, merjen po Ivy-ju, ki ocenjuje medsebojno delovanje Tr in žilne stene, je pri novorojenčkih krajši kot pri odraslih, in to na račun višjega hematokrita, bolj velikih eritrocitov in višje ravni vonWillebrandovega faktorja (VWF) in njegovih visokomolekularnih multimerov (2). V otroškem obdobju pa je zgornja normalna vrednost za čas krvavitve po Ivy-ju višja kot pri odraslih (1,3).

Če ocenjujemo primarno hemostazo z novim sistemom PFA (platelet function analyzer - analizator trombocitne funkcije), so vrednosti zapiralnega časa pri novorojenčkih v območju nižjih normalnih referenčnih vrednosti, kasneje pa, verjetno zaradi povprečno nižje koncentracije hemoglobina, nekoliko daljše v primerjavi z normalnimi vrednostmi pri odrasli populaciji. Vendar razlika ni pomembna (4).

Povprečne vrednosti protrombinskega časa (PČ) oziroma vrednosti INR (international normalized ratio), po katerem se izničijo velike razlike v občutljivosti različnih tromboplastinskih reagentov za koncentracije koagulacijskih beljakovin v plazmi, se značilno ne razlikujejo od vrednosti pri odraslih. Izrazito pa variira PČ pri novorojenčkih vse do starosti 6 mesecev. Vrednosti aktiviranega parcialnega tromboplastinskega časa (APTČ) so pri novorojencu in do 6. meseca starosti v povprečju daljše in tudi

variabilnost je večja. Vrednosti PČ in APTČ pa postanejo pri 6 mesecih starosti podobne vrednostim pri odraslih. Trombinski čas, narejen ob prisotnosti Ca, pa je že ob rojstvu podoben kot pri odrasli populaciji (5,6).

Trombociti pri novorojenčku

Tr se med porodom aktivirajo, na kar opozarjajo zvišane ravni tromboksana B₂, β-tromboglobulina, Tr faktorja 4 v popkovni krvi. Aktivacijo Tr lahko povzročijo spremembe temperature, hipoksija, acidoza, adrenergična stimulacija ter trombotogeni učinek amnijske tekočine.

Agregacija Tr z adrenalinom je v popkovni krvi precej motena zaradi znižanih alfa-adrenergičnih receptorjev. Lahko gre za zakasnitev v dozorevanju teh receptorjev ali pa za zasedbo s kateholamini, ki se sprostijo ob porodu. Moten pa je tudi odgovor na kolagen. Normalizira pa se agregacija Tr po 48 urah življenja.

Ker pa je raven VWF in njegovih visokomolekularnih multimerov povišana, je najverjetneje to vzrok za povečano aglutinacijo Tr v popkovni krvi ob nizki koncentraciji ristocetina.

Število Tr, povprečni volumen in njihova življenjska doba so pri novorojenčkih podobni kot pri odrasli populaciji.

Povprečno število Tr je pri prezgodaj rojenih rahlo nižje kot pri donošenih novorojenčkih (2,6).

Žilna stena

V hemostazi igra endotel kompleksno vlogo. Prepreči trombotične zaplete v fizioloških pogojih in pospeši tvorbo fibrina ob poškodbi. Prostaciklin je močan vazodilatator, inhibira agregacijo Tr in sproščanje substanc iz Tr ter pospeši fibrinolizo. V popkovni krvi ga je veliko. To pripomore k vzdrževanju nizkega perifernega žilnega odpora, kar je tipično za fetalni obtok z nizkim krvnim tlakom kljub zelo visokemu srčnemu iztisu. Tudi dušikov oksid (endotelni faktor relaksacije) oblikuje napetost žil v pljučih ploda. Po rojstvu vpliva na normalno zniževanje pljučnega žilnega odpora. Močno tudi zavira aktiviranje Tr in prilepljanje Tr na poškodovano žilno steno.

Sposobnost endotelnih celic za sproščanje tkivnega plazminogen aktivatorja (t-PA) in inhibitorja aktivatorja plazminogena (PAI) je pri mladih znižana (2,6).

Koagulacija

Koagulacija krvi je ob rojstvu aktivirana, na kar kažejo zvišane koncentracije fibrinopeptida A, kompleksov trombin-antitrombina in aktiviranega proteina C (APC). To je dobro nadzorovano in se samo ustavi (2).

Raven štirih kontaktnih faktorjev (XII, XI, prekalikrein, visokomolekularni kininogen) in štirih od vitamina K odvisnih faktorjev (II, VII, IX, X) je ob rojstvu nizka. Povprečne koncentracije FII, IX, X so nižje od 50%, raven FVII pa je enaka 67% vrednosti pri odraslih. Pri prezgodaj rojenih so te vrednosti še nižje. Počasi pa se zvišujejo do 6. meseca starosti, ko se približajo vrednostim pri odraslih (2,5-7).

V celotnem otroškem obdobju pa ostanejo koncentracije od vitamina K odvisnih faktorjev in FXI za 15 do 20% nižje kot pri odraslih, kajti razvoj koagulacijskega sistema je postopen in se dokonča šele v kasnih letih mladostništva (2).

Kritičen encim v hemostazi je trombin. Ker je količina nastalega trombina pri novorojenčkih prenosorazmerna koncentraciji protrombina, to je FII, je tvorba trombina v primerjavi z odraslimi znižana za približno 50%. Zaradi nizke koncentracije drugih prokoagulantov tvorba trombina tudi zakasni, podobno kot pri odraslih po zdravljenju s kumarini ali s heparinom. Pri bolnem novorojencu se koncentracije strjevalnih faktorjev

še dodatno znižajo, kar lahko tako moti tvorbo trombina, da se pojavijo krvavitve. V prisotnosti endotelne celične površine je tvorba trombina še nadalje znižana (2, 8-10).

Po obdobju dojenčka sposobnost tvorbe trombina naraste, a je še vedno za 20% nižja kot pri odraslih (2).

Ravni fibrinogena, faktorjev V, VIII, XIII ter VWF ob rojstvu niso znižane. Fetalni fibrinogen, ki vsebuje več sialične kisline, kar povzroči podaljšan TČ, če ga izvedemo brez dodatka kalcija, izgine v zgodnjem obdobju dojenčka. Koncentracija je ob rojstvu podobna koncentraciji pri odraslih (2,6). Po rojstvu pa še narašča in doseže najvišjo koncentracijo 5. dan življenja (11).

Koncentraciji VWF in njegovih visokomolekularnih multimerov sta ob rojstvu in v prvih 3 mesecih življenja zvišani in tudi vrednosti za FVIII in VWF so pri prezgodaj rojenih v celotnem postnatalnem obdobju blizu ali nad vrednostmi pri odrasli populaciji. Čeprav koncentracije mnogih beljakovin koagulacije krvi dosežejo ravni odraslih pri 6 mesecih starosti, ostanejo še značilne razlike tako v povprečnih vrednostih kot v območju normalnih vrednosti vse do zgodnje ali kasne otroške dobe (1).

Inhibitorji koagulacije krvi

Koncentracije inhibitorjev koagulacije krvi se pri novorojenčkih razlikujejo od tistih pri odraslih. Povprečne vrednosti inhibitorjev antitrombina III (AT), heparinskega kofaktorja II, proteina C (PC) in proteina S (PS) so pri prezgodaj rojenih 1. dan nižje od 50% vrednosti pri odraslih (11) in še v prvem tednu življenja so koncentracije vseh v območju, ko se pri odraslih heterozigotih pojavijo spontane tromboze (6). Kljub temu pa zdrav novorojenec nima spontanih tromboz razen pri homozigotnem ali dvojnem heterozigotnem pomanjkanju inhibitorja. Najbolje je opisano homozigotno pomanjkanje PC in S, ki lahko povzroči poškodbo možganov ali oči že pred rojstvom, purpuro fulminans v prvih urah ali dneh po rojstvu in redkeje trombozo velikih žil (2).

Direktni inhibitor trombina AT doseže povprečno koncentracijo pri odraslih v starosti 3 mesecev. Bolan prezgodaj rojeni otrok, ki ima značilno tveganje za TE, ima pogosto raven AT pod 0.30 E/ml, kar omejuje odgovor na heparin (13). Pri zdravih plodovih gestacijske starosti 19 do 38 tednov pa so koncentracije AT med 0.20 do 0.37 E/ml (14).

Koncentracija makroglobulina α_2 (α_2M), drugega direktnega inhibitorja trombina, je v plazmi novorojencev podobna kot je pri odraslih, nato pa narašča in v 6 mesecu starosti doseže približno 2-kratno raven pri odraslem (1,2,6,7).

Drug mehanizem inhibiranja koagulantne aktivnosti trombina je sistem PC/PS, ki je odvisen od vitamina K in inaktivira aktivni FV in VIII. Fetalna oblika PC se razlikuje od oblike pri odraslih. Ravni inhibitorjev PC so ob rojstvu zelo nizke in ostanejo nizke še prvih 6 mesecev življenja ter v zgodnjem otroškem obdobju. Tudi celotna količina PS je ob rojstvu znižana. Funkcionalna aktivnost pa je podobna kot pri odraslih, ker je PS v celoti prisoten v prosti obliki (1,2,6,7).

Inhibitor poti, ki jo sproži tkivni faktor (TFPI), je tretji mehanizem uravnavanja tvorbe trombina, ker prepreči po nastanku majhnih količin trombina njegovo nadaljnje nastajanje preko inhibicije aktiviranega FVII. Koncentracije TFPI so v popkovni krvi in pri novorojenčkih znižane na 64% odraslih vrednosti (2,7).

Pri novorojenčkih je torej inhibiranje trombina počasnejša, vendar je vseeno celotna sposobnost inhibicije trombina podobna kot je pri odraslih zaradi povečane vezave trombina z inhibitorjem α_2M . Kasneje v otroškem obdobju pa je sposobnost plazme za inhibicijo trombina značilno višja kot pri odraslih zaradi vztrajanja povišane koncentracije tega inhibitorja (2).

Fibrinoliza

Ob rojstvu je fibrinolitični sistem aktiviran. Hkrati pa je sposobnost fetalnega fibrinolitičnega sistema za tvorbo plazmina v primerjavi z odraslimi znižana. Plazminogen je ob rojstvu v fetalni obliki. Njegova koncentracija je enaka 50% koncentracije pri odraslih in tudi v celotnem postnatalnem življenju so vrednosti plazminogena pri prezgodaj rojenih nižje, kot v odraslem obdobju. Zato je hitrost tvorbe plazmina pri novorojenčku znižana, na to pa vplivajo tudi ravni antiplazmina $\alpha_2(\alpha_2AP)$, ki so podobne kot pri odraslih (približno do 80%).

Pri novorojenčkih je tudi značilno zvišana koncentracija tkivnega plazminogeneskega aktivatorja (t-PA) in njegovega inhibitorja (PAI-1). Koncentraciji teh dveh beljakovin sta pa v popkovni krvi značilno nižji od vrednosti v plazmi odraslih. To si lahko razložimo s povečanim sproščanjem t-PA in PAI-1 iz endotela kmalu po rojstvu (1,2,6,7).

Mehanizem razlik v hemostazi otrok in odrasle populacije

Mogoče so razlike odsev razlik v hitrosti nastajanja in izločanja beljakovin in v povečanem očistku sestavin koagulacijskega sistema iz plazme.

Sinteza beljakovin koagulacije je znižana zaradi nezrelosti jeter. Dokazali so, da je manj informacijske ribonukleinske kisline (mRNK) za protrombin v jetrih ovčjega ploda. Vsaj nekaj koagulacijskih beljakovin se pri novorojencu izčisti iz krvi hitreje kot pri odraslih. Razlog za hitrejši očistek pri novorojencu ni jasen, mogoče deloma zaradi povečanega bazalnega metabolizma (2,3,6).

Razliko v hemostazi otrok in odraslih lahko povzroča tudi različni razpolovni čas beljakovin. Tako je razpolovni čas za fibrinogen značilno krajši pri novorojenih živalih in pri dojenčkih s sindromom dihalne stiske (RDS) v primerjavi z odraslimi z RDS (6). Pri dojenčkih, ki so potrebovali izmenjalno transfuzijo krvi, pa so dokazali krajši razpolovni čas AT kot pa pri zdravih odraslih (2).

Dozorevanje hemostaze je na splošno pospešeno pri prezgodaj rojenih in je hitrejšo v primerjavi z donošenimi otroki.

Razpravljanje

V zgodnjem obdobju po rojstvu se koagulacijski sistem tako pri prezgodaj rojenem kot pri donošenem otroku precej razlikuje od odraslega. Toda vzorec ni enoten. To kaže na zelo selektiven vzorec dozorevanja sistema koagulacije krvi, vendar to je fiziološki pojav, ker zdravi dojenčki ne kažejo niti spontanah krvavitev, niti čezmernih krvavitev med operacijo ter ima celo bistveno prednost, ker znižane ravni več zelo pomembnih koagulacijskih beljakovin in zvišana raven $\alpha_2 M$ prispevajo k zmanjšanemu tveganju otrok za razvoj tromboze. Če pa trombi nastanejo, imajo novorojenci in otroci z nizko koncentracijo protrombina manjše nagnjenje k širjenju trombov (2, 6,7,13).

Obstajajo pa tudi kompenzacijski mehanizmi za splošno nezrelost koagulacijskega sistema, kot so npr. povišane koncentracije VWF in njegovih visokomolekularnih multimer, kar pri novorojenčku lahko pospeši adhezijo trombocitov (6).

Nezrelost hemostaze pa vseeno lahko povzroči, da le majhne spremembe v koncentraciji določenih beljakovin, odgovornih za koagulacijo krvi, npr. že zaradi mile stopnje hipoksije ali RDS, lahko vplivajo na ravni koagulacijskih beljakovin in njihovih inhibitorjev. Porušeno ravnotežje lahko hitro povzroči krvavitev npr. hemoragično bolezen novorojenčka zaradi pomanjkanja od vitamina K odvisnih faktorjev ali pa trombozo. Kadar se pojavi tromboza pri bolnem novorojencu, je sposobnost heparina, da učinkovito nevtralizira višek trombina v trombusu lahko motena zaradi nizke koncentracije AT. Dodatek AT pa to rezistenco lahko premaga (2,7,11).

Zaradi pomembnih razlik v koagulacijskem sistemu otrok in odraslih je pomembno, da poznamo referenčne vrednosti za posamezna starostna obdobja.

Najpomembneje poznati te vrednosti zaradi natančne diagnoze prirojenih ali pridobljenih motenj koagulacije krvi. Pri nedonošenčku npr. lahko že dokažemo težko hemofilijo A (HA) in B ter srednjo in lahko HA. Bolj pogosto lahko obliko VWB, pa je v prvih mesecih življenja težje odkriti, ker je VWF reaktant akutne faze in zaradi zvišane koncentracije VWF v zgodnjem obdobju po rojstvu. Težko odkrijemo tudi heterozigote inhibitorjev koagulacije krvi.

Srednje težko in težko obliko pridobljene motnje strjevanja krvi, diseminirane intravaskularne koagulacije krvi in motnje zaradi jetrne bolezni pa lahko odkrijemo, saj so ravni fibrinogena, FV ter VIII že pri prezgodaj rojenih podobne kot pri odraslih. Natančna diagnoza pomanjkanja od vitamina K odvisnih faktorjev je pri novorojenčkih težka. Bolje je izmeriti razliko med koncentracijo od vitamina K odvisnih faktorjev in njihovo aktivnostjo ali pa izmeriti neposredno prisotnost dekarboksiliranih oblik (6, 15).

Zaključek

Dozorevanje sistema koagulacije krvi je fiziološki pojav, ki ima celo bistveno prednost, ker znižane ravni več zelo pomembnih koagulacijskih beljakovin in zvišana raven α_2 M prispevajo k zmanjšanemu tveganju otrok za razvoj tromboze.

Klinični pomen rahlega znižanja povprečne koncentracije določenih koagulacijskih beljakovin in inhibitorjev v plazmi pa še ni raziskan. Vendar pa se lahko zgodi, da zaradi nižjih normalnih vrednosti, ki lahko trajajo tudi do 16. leta (1), pri otroku postavimo diagnozo motnje strjevanja krvi, kadar to možnost preučujemo, čeprav je dejansko nima.

REFERENCE:

1. Andrew M, Vegh P, Johnston M, Bowker J, Ofosu F, Mitchell L. Maturation of the hemostatic system during childhood. *Blood* 1992; 80:1998-2005.
2. Andrew M. Developmental hemostasis: relevance to hemostatic problems during childhood. *Semin Thromb Hemostasis* 95; 21: 341-56.
3. Sanders J, Holtkamp C, Buchanan G. The bleeding time may be longer in children than in adults. *Am J Ped Hem Onc* 1990; 12:314-8.
4. Carcao MD, Blanchette VS, Dean JA et al. The platelet function analyzer (PFA 100): a novel in vitro system for evaluation of primary haemostasis. *Br J Haematol* 1998;101:70-3.
5. Andrew M, Paes B, Milner R, Johnston M, Mitchell L, Tollefsen DM, Powers P. Development of the human coagulation system in the full-term infant. *Blood* 1987; 70: 165-72.
6. Andrew M. Developmental hemostasis: relevance to newborns and infants. In: Nathan GD, Orkin SH (eds.): *Hematology of infancy and childhood* 5th ed. Philadelphia, Saunders 1998: 114-157.
7. Andrew M. Developmental hemostasis: relevance to thromboembolic complications in pediatric patients. *Thromb Hemost* 1995; 74: 415-25.
8. Andrew M, Paes B, Johnston M. Development of the hemostatic system in the neonate and young infant. *Am J Pediatr Hematol Oncol* 1990; 12: 95-104.
9. Andrew M, Schmidt B, Mitchell L, Paes B, Ofosu F: Thrombin generation in newborn plasma is critically dependent on the concentration of prothrombin. *Thromb Haemostas* 1990; 63:27-30.
10. Viera A, Ofosu F, Andrew M. Heparin sensitivity and resistance in the neonate: An explanation. *Thromb Res* 1991; 63: 85-99.
11. Andrew M, Paes B, Milner R, Johnston M, Mitchell L, Tollefsen DM, Castle V, Powers P. Development of the human coagulation system in the healthy premature infant. *Blood* 1988; 72:1651-7.
12. Sutor AH, Massicotte P, Leaker M, Andrew M. Heparin therapy in pediatric patients. *Semin Thromb Hemostasis* 1997; 23:303-19.
13. Monagle P, Michelson AD, Bovill E, Andrew M. Antithrombotic therapy in children. *Chest* 2001; 119:344-70S.
14. Reverdiau-Moalic P, Delahousse B, Bardos GBP, et al. Evolution of blood coagulation activators and inhibitors in the healthy human fetus. *Blood* 1996; 88:900-6.
15. Andrew M, Paes B, Milner R et al. Development of the human coagulation system in the healthy premature infant. *Blood* 1988; 72:1651-7.