

*Skazy krwotoczne

lek. Anna Makulec

14.03.2016

* Łańcuch reakcji mających na celu szybkie zahamowanie krwawienia i zapewnienie płynności krwi krążącej w przypadku uszkodzenia naczynia krwionośnego.

* Hemostaza

Sprawne działanie hemostazy zależy od:

- osoczowych i płytkowych czynników krzepnięcia
- stanu ściany naczynia
- inhibitorów krzepnięcia krwi

* Hemostaza

1. Skazy małopłytkowe (obniżenie liczby lub funkcji płytek krwi)
2. Skazy osoczowe (niedobór osoczowych czynników krzepnięcia)
3. Skazy naczyniowe (najczęściej ch. Schoenleina - Henocha)

*** Najczęstsze skazy
krwotoczne u dzieci**

W badaniu fizykalnym poszukujemy:

- krwawień w obrębie skóry i błon śluzowych
- wylewów krwi do mięśni i stawów
- krwawień wewnętrznych

* Objawy skazy
krwotocznej

- *wybroczyny (*petechie*) - nieblednące pod wpływem ucisku zmiany, do 2mm
- *plamica (*purpura*) - wynik zlewania się wybroczyn
- *podbiegnięcia krwawe (*ecchymoses*) izolowane zmiany większe od wybroczyn
- *krwiak (*hematoma*) wypukłe, wyczuwalne palpacyjnie podbiegnięcie krwawe

* Objawy skazy krwotocznej

- * liczba płytek krwi (pon. 150 000/mm³ - trombocytopenia)
- * czas protrombinowy
- * czas częściowej tromboplastyny po aktywacji (czas kaolinowo-kefalinowy, APTT)
- * stężenie fibrynogenu
- * czas krwawienia

* Podstawowe badania laboratoryjne

Trombocytopenia pierwotna:

- małopłytkowość samistna
- izoimmunologiczna małopłytkowość noworodków
- Zespół TAR
- Zespół Wiskotta-Aldricha

Koagulopatia pierwotna:

- choroba von Willebranda
- hemofilia
- zaburzenia czynności płytek krwi

Hematologiczne przyczyny krwawienia

Trombocytopenia wtórna:

- nowotwór
- niedokrwistość aplastyczna
- DIC, posocznica
- trombocytopenia indukowana lekami
- HUS
- naczyniak krwionośny
- hipersplenizm
- sztuczne zastawki serca
- TRU
- HIV

Koagulopatia wtórna:

- DIC
- antykoagulanty
- niedobór wit.K
- niewydolność wątroby
- niewydolność nerek
- leki przeciwpadaczkowe u matki

Hematologiczne przyczyny krwawienia

*Skazy małopłytkowe

- nabyte, objawowe, wrodzone

- * nabyte (skrócenie czasu przeżycia płytek krwi)
 - immunologiczne, okresu noworodkowego i wczesnego dzieciństwa
- * objawowe (zaburzenia tworzenia megakariocytów) - w ch. rozrostowych lub nabytej niewydolności ukł. krwiotwórczego
- * wrodzone (brak produkcji megakariocytów w szpiku krwi)

* Skazy małopłytkowe

Małopłytkowość może wynikać z trzech mechanizmów:

- obniżonego wytwarzania płytek krwi
- zwiększonego ich niszczenia
- sekwestracji

Małopłytkowość

* Samoistna plamica małopłytkowa (ITP)

- idiopatyczna plamica małopłytkowa

- * autoimmunologiczna plamica małopłytkowa wieku dziecięcego - najczęściej jako powikłanie ostrego zakażenia wirusowego
- * najczęściej 2-6r.ż.
- * przeciwciała (IgG, IgM) łączą się z błoną komórkową płytek krwi i są eliminowane w ukł. siateczkowo-śródbłonkowym

* ITP - co to jest?

- * początek ostry - wybroczyny, plamica, krwawienia z nosa, z błony śluzowej jamy ustnej 1-4 tygodnie po zakażeniu wirusowym
- * małopłytkowość zwykle głęboka
- * możliwa adenopatia lub hepatosplenomegalia
- * liczba krwinek czerwonych i białych w granicach normy
- * wydłużony czas krwawienia

* ITP - objawy

- * rzadko wdraża się przy liczbie płytek powyżej 30 tys./mm³
- * w głębokiej małopłytkowości:
 - prednizon 2-4mg/kg/dobę przez 2 tygodnie
lub
 - IVIG 1g/kg/dobę przez 1-2 dni
lub
 - koncentrat ludzkiej gamma-globuliny anty-D
Rh-pozytywnym pacjentom

* ITP - leczenie

- * splenektomia tylko w przypadku krwawień zagrażających życiu (np. do o.u.n.)
- * u ok. 80% dzieci samoistne wycofanie choroby w ciągu 6 miesięcy od rozpoznania
- * poważne krwawienia (w tym wewnątrzczaszkowe) u mniej niż 1% pacjentów

* ITP - leczenie i
rokowanie

- * małopłytkowość samoistna - gdy trwa 6-12 miesięcy = **przewlekła** = wykluczyć TRU i zakażenie HIV
- * zabiegi stomatologiczne przeciwwskazane w okresie ostrej małopłytkowości; w przewlekłej małopłytkowości - jedynie w warunkach szpitalnych: zabezpieczenie miejscowe
kwas aminokapronowy
leki uszczelniające

* ITP - rokowanie c.d.

 Małopłytkowość
uwarunkowana
zmniejszonym
wytwarzaniem
płytek krwi

- zaburzenia megakariopoezy

- * zespół małopłytkowości z aplazją kości promieniowej (TAR = thrombocytopenia absent radius)
- * wrodzona aplazja szpiku (choroba Fanconiego)
 - niedokrwistość, leukopenia, małopłytkowość
- * Zespół Wiskotta-Aldricha

* Pierwotne zaburzenia megakariopoezy



- choroba sprzężona z chromosomem X
- hipogammaglobulinemia, wyprysk i małopłytkowość jako wynik defektu molekularnego → nieprawidłowe białko cytoszkieletu w limfocytach i płytkach krwi
- w rozmazie krwi obwodowej: małe trombocyty
- zaburzenia wytwarzania megakariocytów w szpiku i nieprawidłowa czynność płytek krwi
- leczenie przyczynowe: transplantacja hematopoetycznych komórek macierzystych

* Zespół Wiskotta-Aldricha

- * pancytopenia w niewydolności szpiku kostnego
- naciekanie szpiku przez komórki
nowotworowe lub proces aplastyczny
- * niektóre chemioterapeutyki mogą selektywnie
niszczyć megakariocyty
- * siniczne wrodzone wady serca z polycytemią i
małopłykowością

* Wtórne zaburzenia megakariopoezy

- *wrodzone zakażenia wirusowe (TORCH)
- *nabyte zakażenia wirusowe (HIV, EBV, wirus odry)
- *niektóre leki (przeciwpadaczkowe, antybiotyki, heparyna, chinidyna) mogą wywołać małopłytkowość

***Wtórne zaburzenia
megakariopoezy**

* Małopłytkowość wynikająca z obwodowego niszczenia płytek krwi

- mechanizmy immunologiczne
- niszczenie opłaszczonych przeciwciałami płytek krwi przez komórki układu siateczkowo-śródbłonkowego

- * wynika z uczulenia matki na antygeny trombocytów płodu
- * przeciwciała przechodzą przez łożysko i atakują płytki krwi płodu
- * matki z ITP mogą wykazywać pasywny transfer przeciwciał przeciwplatek, które łączą się z antygenami płytek płodu, powodując ich destrukcję w śledzionie

* **Alloimmunologiczna
małopłytkowość
noworodków**

- * ryzyko krwawień wewnątrzczaszkowych *in utero* i podczas porodu
- * podaż IVIG przed porodem zwiększa liczbę płytek krwi u płodu
- * wskazany poród drogą CC
- * noworodki z małopłytkowością $<20 \text{ tys./mm}^3$ mogą dostawać IVIG lub glikokortykosteroidy lub dostawać przemywane matczyne płytki krwi

* **Alloimmunologiczna
małopłytkowość
noworodków**

*Inne choroby

Zakrzepowa plamica małopłytkowa (TTP)

- małopłytkowość, mikroangiopatyczna niedokrwistość hemolityczna, zaburzenia neurologiczne, zmiany w moczu
- objawy wynikają z tworzenia się zakrzepów w końcowych odcinkach tętniczek i naczyniach włosowatych

*TTP

Zakrzepowa plamica małopłytkowa

- wrodzony lub nabyty niedobór metaloproteazy (ADAMTS 13) rozszczepiającej czynnik von Willebranda, lub
- pojawienie się przeciwciał inaktywujących ten enzym

*TPP - przyczyny

Zakrzepowa plamica małopłytkowa

- wybroczyny i sińce w skórze, wylewy krwi do siatkówki, krwawienia z przewodu pokarmowego; niedokrwistość hemolityczna
- bóle głowy, zaburzenia świadomości, porażenie połowicze, uszkodzenia nn.czaszkowych, drgawki

*TTP

Zakrzepowa plamica małopłytkowa

- niedokrwistość, wzrost retikulocytów, fragmentocyty
- podwyższone stężenie LDH i bilirubiny
- obniżona liczba płytek
- białkomocz, zaburzenia czynności nerek
- leczenie: plazmafereza, FFP

*TTP

Wtórne - narażenie na toksyny i leki:

- * toksyny mocznicowe
- * kwas walproinowy
- * kwas acetylosalicylowy
- * inne NSAID
- * zakażenia

Pierwotne - receptory w błonie komórkowej trombocytów odpowiedzialne za adhezję:

- * zespół Bernarda-Souliera
- * trombastenia Glanzmanna

*** Zaburzenia czynności płytek krwi**

* Osoczowe skazy krwotoczne

- wrodzone i nabyte

czynnik	synonim	nazwa skazy
I	fibrynogen	A lub hipofibrynogenemia
II	protrombina	hipoprotrombinemia
III	tromboplastyna tkankowa	nie obserwuje się skazy
IV	wapń	nie obserwuje się skazy
V	akceleryna	hipoakcelerynemia
VII	prokonwertyna	hipokonwertynemia
VIII	globulina antyhemofilowa	hemofilia A
IX	czynnik Christmasa	hemofilia B
X	czynnik Stuarta	hipostuartemia
XI	plasma tromboplastin antecedent	hemofilia C
XII	czynnik Hagemana	defekt Hagemana
XIII	czynnik stabilizujący skrzep	wrodzony niedobór czynnika XIII

- * niedobory czynników krzepnięcia 8 i 9 - ciężkie dziedziczne skazy krwotoczne (geny na chromosomie X)
- * ch. von Willebranda - najczęstsza wrodzona skaza osoczowa

* **Niedobory czynników
krzepnięcia**

- Hemofilia A (niedobór cz. 8) - 1:5000 mężczyzn
- Hemofilia B (niedobór cz. 9) - 1:25 000
- opóźnione tworzenie trombiny
- klinicznie choroby nie do odróżnienia
- różny sposób leczenia
- przebieg zależy od stopnia niedoboru czynnika krzepnięcia
- bad.lab.: przedłużony czas częściowej tromboplastyny po aktywacji (APTT)

* Hemofilia

- * stężenie cz. 8 i 9 < 1% (ciężka hemofilia) - samoistne krwawienia lub po łagodnych urazach do mięśni i stawów
- * stężenie 1-5% normy (umiarkowana hemofilia) - objawy po silniejszym urazie
- * stężenie > 5% normy (łagodna hemofilia) - bardzo silny uraz może być powodem krwawienia; nie występują samoistne krwawienia

* Hemofilia - objawy

- * terapia substytucyjna (rekombinowane czynniki krzepnięcia); leczenie objawowe i wspomagające
- * leczenie ostrych epizodów krwawień
- * zapobieganie krwawieniom wnikającym zabieg chirurgiczny czy ekstrakcję zęba

* Hemofilia - leczenie

* w przypadku krwawień zagrażających życiu, stężenie cz. 8 lub 9 powinno sięgać 80-100% normy

* dla łagodnych i umiarkowanych krwawień wystarczy uzyskać stężenie:

cz.8 - 40% normy

cz.9 - 30-40% normy

* **Hemofilia - leczenie**

Dla cz.8



1 j.m./kg m.c. pacjenta
podnosi stężenie czynnika o
2% normy w osoczu

Dla cz.9



1,5 j.m./kg m.c. pacjenta
podnosi stężenie czynnika o
1% normy w osoczu

*Hemofilia - leczenie

dawka cz. 8 =

stężenie docelowe [%] x masa ciała [kg] x 0,5

dawka cz. 9 =

stężenie docelowe [%] x masa ciała [kg] x 1,5

* Hemofilia - leczenie

- to syntetyczny analog wazopresyny
- stosowany u pacjentów z łagodną i umiarkowaną postacią hemofilii A
- nie ma żadnego wpływu na stężenie cz. 9

*Octan desmopresyny

- inhibitor fibrynolizy
- może być przydatny w opanowaniu krwawień w obrębie jamy ustnej
- przeciwwskazany w wylewach krwi do narządów wewnętrznych, krwiomoczu i krwawieniu do o.u.n.

* **Kwas aminokapronowy**

To przeciwciała klasy IgG, skierowane przeciwko przetaczanemu cz. 8 i cz. 9 u pacjentów z wrodzonym ich niedoborem.

*Inhibitory

- inhibitor wytwarza się u 15% pacjentów z ciężkim niedoborem cz.8 (rzadziej u pacjentów z niedoborem cz.9)
- w przypadku niskiego miana inhibitora opcją terapeutyczną jest ciągły wlew cz.8

* Inhibitory

- u pacjentów z wysokim mianem inhibitora zwykle konieczna jest podaż produktu, który obchodzi blokadę
- lekiem z wyboru jest rekombinowany cz. 7a

* Inhibitory

Korzystna może być próba indukcji tolerancji immunologicznej przez powtarzane infuzje niedoborowego czynnika z zastosowaniem lub bez immunosupresji.

* Inhibitory

- * przed zabiegiem (15-30min.) koncentrat czynnika 8 lub 9
- * leki antyfibrynolityczne: Exacyl 2 godziny przed zabiegiem, potem przez 7 dni aż do zagojenia dziąsła
- * zębodół wypełnić spongostanem z trombiną i ucisnąć gazikiem
- * dieta płynno-papkowata w czasie gojenia zębodołu

* **Leczenie przy ekstrakcjach
zębów**

- *występowanie: 1% populacji
- *sposób dziedziczenia: AD lub AR
- *czynnik vWF jest białkiem adhezyjnym: działa jako pomost między kolagenem i płytkami krwi oraz łączy się z krążącym cz. 8 chroniąc go przed usuwaniem z osocza

*Choroba von Willebranda

- * ok. 80% pacjentów ma postać klasyczną (typ 1 - łagodny lub umiarkowany niedobór vWF)
- * objawy: krwawienia śluzówkowo-skórne, krwawienia z nosa, dziąseł, podbiegnięcia krwawe, obfite krwawienia miesięczne

* Choroba von Willebranda

Badania laboratoryjne:

- * pomiar stężenia białka - antygen vWF
- * aktywność vWF (test czynnościowy z rystocetyną)

* **Choroba von Willebranda**

Leczenie:

- desmopresyna
- koncentrat zawierający vWF
- nie powinno się używać krioprecypitatu (wirusy)
- unikać ASA !

*Choroba von Willebranda

- Kwas epsilon-aminokapronowy
- Kwas traneksamowy
- Spongostan (gąbka fibrynowa) + trombina
- Kleje tkankowe (fibrynogen z cz.XIII i trombina z jonami Ca)

* Leczenie objawowe i
wspomagające we wrodzonych
skazach krwotocznych

*Naczyniowe skazy krwotoczne

Plamica alergiczna

- choroba drobnych naczyń na podłożu immunologicznym - wzmożona przepuszczalność naczyń
- zwykle po zakażeniach bakteryjnych gardła, często paciorkowcowych
- w przebiegu przewlekłych zakażeń
- w nadwrażliwości na mleko, ryby, kraby

* Plamica alergiczna (zespół Schoenleina - Henocha)

- * zmiany skórne: wykwity plamisto-grudkowe, często krwotoczne w okolicy stawów skokowych, na wyprostnych częściach podudzi, ud, na pośladkach
- * bóle i obrzęki stawów (skokowe, kolanowe)
- * bóle brzucha, krwawienia z p.pokarmowego
- * białkomocz, krwinkomocz (zajęcie kłębuszków)

* **Zespół Schoenleina -
Henocha - objawy**

- * zaburzenia perystaltyki jelit - możliwe
wgłobienie jelit - niedrożność przewodu
pokarmowego

- * nie stwierdza się nieprawidłowości w
badaniach ukł. krzepnięcia

*** Zespół Schoenleina -
Henocha - objawy**

- * przebieg zwykle łagodny
- * w 1% przypadków zmiany w nerkach mogą być przyczyną uszkodzenia i niewydolności nerek (odkładanie się kompleksów immunologicznych IgA)
- * zdarzają się nawroty choroby

* **Zespół Schoenleina -
Henocha - przebieg**

- * leki uszczelniające naczynia (Cyclonamine, Rutinoscorbin, preparaty wapnia)
- * leżenie w ostrym okresie choroby
- * w przypadkach o cięższym przebiegu: kortykosteroidy p.o. lub i.v. przez 1-2 tygodnie (żywienie pozajelitowe)
- * utrzymujące się zmiany w nerkach są wskazaniem do wykonania biopsji nerki

* **Zespół Schoenleina -
Henocha - leczenie**

- * 1. Nelson, Pediatria, wyd. I polskie
- * 2. K.Kubicka, W.Kawalec, Pediatria, PZWL, wyd.III
- * 3. Pediatria dla stomatologów pod red. R.Rokickiej-Milewskiej, wyd.IV

* Piśmiennictwo

