

Το νεογνό που αιμορραγεί

Σοφία Αρώνη-Βουρνά

Διευθύντρια Κέντρου Αιμορροφιλίας-Μονάδας Αιμόστασης, Νοσοκομείο Παίδων Αγία Σοφία

Αλληλογραφία: Κέντρο αιμορροφιλίας-Μονάδα Αιμόστασης, Νοσοκομείο Παίδων "Αγία Σοφία", Γουδί, Αθήνα
Τηλ.: 210 7467768
E-mail: sofaroni@otenet.gr

Περίληψη

Το υγιές νεογνό, πρόωρο ή τελειόμηνο, παρουσιάζει σύνθετες διαταραχές των μηχανισμών που εμπλέκονται στην αιμόσταση, παρόλα αυτά, υπό φυσιολογικές συνθήκες, διατηρεί μια δυναμική ισορροπία μεταξύ των συστημάτων και δεν αιμορραγεί ούτε θρομβώνει. Ωστόσο, κληρονομικές ή επίκτητες διαταραχές των πλασματικών παραγόντων της πήξης ή των αιμοπεταλίων μπορεί να εκφραστούν κατά τη νεογνική περίοδο και να προβληματίσουν το νεογνολόγο, όχι μόνον διαγνωστικά, αλλά και θεραπευτικά.

Λέξεις κλειδιά: νεογνό, αιμορραγικά σύνδρομα, διαταραχές της αιμόστασης

Εισαγωγή

Το υγιές τελειόμηνο νεογνό έρχεται στον κόσμο με σύνθετες διαταραχές της αιμόστασης, που συνίστανται σε ανεπάρκεια παραγόντων της πήξης, ανεπάρκεια φυσικών ανασταλτών και σε διαταραχές στοιχείων της ινωδόλυσης¹⁻². Όλοι οι πλασματικοί παράγοντες της πήξης (FII, FVII, FIX, FX, FXI, FXII, και FXIII), με εξαίρεση τον παράγοντα VIII (FVIII), συντίθενται στο ήπαρ. Η σύνθεση των FII, FVII, FIX και FX εξαρτάται, όχι μόνον από την ωριμότητα του ήπατος, αλλά και από την επάρκεια της βιταμίνης Κ. Τα αιμοπετάλια παράγονται από την 11η εβδομάδα της εμβρυικής ζωής και είναι φυσιολογικά σε αριθμό, ανεξάρτητα από την ωριμότητα του νεογνού, ωστόσο, παρουσιάζουν παροδική λειτουργική διαταραχή. Θεωρητικά, οι διαταραχές των πλασματικών παραγόντων της πήξης οδηγούν σε μειωμένη γένεση θρομβίνης και άρα αιμορραγική προδιάθεση.

Ωστόσο, οι διαταραχές αυτές αντιροπίζονται από τη φυσική ανεπάρκεια των φυσικών ανασταλτών (natural inhibitors of haemostasis) και την ανεπάρκεια στοιχείων της ινωδόλυσης. Τα επίπεδα των φυσικών ανασταλτών της αιμόστασης (ανασταλτής της οδού του ιστικού παράγοντα - Tissue Factor Pathway Inhibitor, TFPI), της αντιθρομβίνης (antithrombin, AT), της πρωτεΐνης C (protein C, PC), της πρωτεΐνης S (protein S, PS) - η ελεύθερη PS είναι φυσιολογική- και του συμπαράγοντα II της ηπαρίνης (heparin co-factor II) είναι ελαττωμένα, ενώ τα επίπεδα της α2MG (α2-μακρογλοβουλίνη) είναι φυσιολογικά ή και αυξημένα για να αντιροπίζεται η φυσική ανεπάρκεια της AT, PC, και PS. Από τα στοιχεία της ινωδόλυσης, το πλασμινογόνο (plg) και ο ιστικός ενεργοποιητής του πλασμινογόνου (tissue plasminogen activator, tPA) είναι μειωμένα, ενώ ο ανασταλτής του ιστικού ενεργοποιητή

του πλασμινογόνου (tissue plasminogen activator inhibitor, PAI) και η α2-αντιπλασμίνη (α2-antiplasmin, α2-AP) είναι αυξημένα. Οι διαταραχές αυτές των στοιχείων που συμμετέχουν στο ινωδολυτικό σύστημα εκφράζονται με ανεπαρκή ινωδολυτική δραστηριότητα, που σημαίνει ότι ο θρόμβος, που ενδεχομένως έχει σχηματισθεί, δεν λύνεται από τον ινωδολυτικό μηχανισμό. Οι ως άνω διαταραχές των συστημάτων της πήξης εξαρτώνται από την ωριμότητα του ήπατος, την ηλικία κύησης και το βάρος του νεογνού. Ωστόσο, παρά τις σύνθετες διαταραχές της αιμόστασης, σε κλινικό επίπεδο, το υγιές τελειόμηνο ή πρόωρο νεογνό δεν αιμορραγεί ούτε θρομβώνει, διότι υπό φυσιολογικές συνθήκες μεταξύ των συστημάτων διατηρείται μία δυναμική ισορροπία, η οποία διαταράσσεται και εκτρέπεται προς την μία ή την άλλη κατεύθυνση, όταν υπάρχουν κληρονομικές ή επίκτητες διαταραχές της αιμόστασης συνυφασμένες με υποκείμενα νοσήματα ή καταστάσεις. Η αιμορραγία, λοιπόν στο νεογνό μπορεί να οφείλεται σε κληρονομικές ή επίκτητες διαταραχές της αιμόστασης που μπορεί να αφορούν τους πλασματικούς παράγοντες της πήξης, τα αιμοπετάλια ή και τα δύο μαζί³⁻⁴.

Στη νεογνική περίοδο, ανεπάρκεια ενός ή περισσοτέρων πλασματικών παραγόντων της πήξης μπορεί να εκφρασθεί με ένα ή περισσότερα από τα παρακάτω συμπτώματα: πετέχειες /εκχυμώσεις, κεφαλαιμάτωμα, αιμορραγία από τον ομφαλό, αιματέμεση, μέλαινα, αιμορραγία μετά παρεμβατικές επεμβάσεις, όπως φλεβοκεντήσεις, δειγματοληψία από τη φτέρνα, ενδομυϊκή ένεση βιταμίνης K ή χειρουργική επέμβαση. Η ενδοκράνιος εγκεφαλική αιμορραγία ή το υποσκληρίδιο αιμάτωμα μπορεί να αποτελεί την πρώτη έκφραση ανεπάρκειας πλασματικών παραγόντων (FVII, FVIII, FIX, and FXIII) και ποιοτικών διαταραχών των αιμοπεταλίων (immune thrombocytopenias)⁵⁻⁶. Αντίθετα, ουλορραγία και επίσταξη είναι ασυνήθεις εκφράσεις, νωρίς στη ζωή ενός παιδιού. Ποσοτικές ή ποιοτικές διαταραχές αιμοπεταλίων, καθώς και η νόσος vWD συνήθως εκφράζονται με πετέχειες/εκχυμώσεις, αιμορραγία από τους βλεννογόνους, ενώ ανεπάρκεια παραγόντων της πήξης είναι περισσότερο συνυφασμένη με αίμαρθρα και αιματώματα.

A. Ανεπάρκεια πλασματικών παραγόντων της πήξης

1) Κληρονομικές διαταραχές των πλασματικών παραγόντων της πήξης

Ανεπάρκεια των πλασματικών παραγόντων (I, II, V, VII, X, XI, XII, and XIII) εκτός από την ανεπάρ-

κεια των FVIII and FIX, είναι εξαιρετικά σπάνιες διαταραχές⁷. Ο τρόπος μεταβίβασης είναι συνηθέστερα σωματικός υπολειπόμενος και οι γονείς κατά κανόνα είναι συγγενείς. Ανεπάρκεια του FVII παρουσιάζει ποικίλη κλινική έκφραση⁸, που εξαρτάται από τη μετάλλαξη στο γονίδιο του παράγοντα. Ανεπάρκεια του FXI ή του FXII δεν προκαλεί προβλήματα στη νεογνική περίοδο. Αντιθέτως, ανεπάρκεια του FXIII εκφράζεται κατά τη γέννηση⁹ με κεφαλαιμάτωμα, ΕΚΑ, ή αιμορραγία από τον ομφαλό - 80% των περιπτώσεων-. Για να αποφευχθεί η αιμορραγία, ιδιαίτερα στον εγκέφαλο, συνιστάται συστηματική προφύλαξη με συμπυκνωμένο παράγοντα XIII, δια βίου. Η δυσινωδογοναιμία είναι μία ποιοτική διαταραχή του ινωδογόνου, που οφείλεται σε σημειακή μετάλλαξη. Έχουν περιγραφεί >100 διαφορετικοί τύποι δυσινωδογοναιμίας. Η διαταραχή μεταβιβάζεται με επικρατούντα σωματικό χαρακτήρα, άρα αγόρι ή κορίτσι που κληρονομεί το παθολογικό γονίδιο από το φέροντα το γονίδιο γονιό πάσχει. Η βαρύτητα της κλινικής έκφρασης είναι ποικίλη, ωστόσο κάποιες διαταραχές προδιαθέτουν σε αιμορραγική και κάποιες άλλες σε θρομβωτική προδιάθεση. Στη δυσινωδογοναιμία, ο αδρός έλεγχος της πήξης (Χρόνος θρομβίνης, χρόνος προθρομβίνης, aPTT) και ο χρόνος ρεπτιλάσης είναι παθολογικά, ο χρόνος ροής είναι παρατεταμένος και το ηλεκτροφορητικό διάγραμμα του ινωδογόνου στη διπλή διασταυρούμενη ηλεκτροφόρηση είναι παθολογικό, όπως παθολογικές είναι και οι δοκιμασίες ελέγχου της λειτουργικότητας των αιμοπεταλίων με ADP, collagen, epinephrine και thrombin. Στην ανινωδογοπενία, ο αδρός έλεγχος της πήξης είναι παθολογικός και το ινωδογόνο είναι μη ανιχνεύσιμο ή μειωμένο.

Αιμορροφιλία Α ή Β είναι κληρονομικές διαταραχές, μεταβιβαζόμενες με το φυλοσύνδετο χρωμόσωμα, επομένως οι γυναίκες είναι φορείς της διαταραχής και τα άρρενα τέκνα που κληρονομούν το παθολογικό γονίδιο εκφράζουν τη νόσο. Είναι οι πιο συχνές από τις κληρονομικές διαταραχές της αιμόστασης που μπορεί να δώσουν συμπτώματα από τη γέννηση. Η επίπτωση της αιμορροφιλίας Α (ανεπάρκεια FVIII) είναι 1:5000 γεννήσεις αρρένων, ενώ η αιμορροφιλία Β (ανεπάρκεια του FIX) εκπροσωπεί το 13-15% των αιμορροφιλιών. Η βαρύτητα της νόσου είναι ανάλογη με τα επίπεδα του FVIII / FIX, γι' αυτό και χαρακτηρίζεται ως βαριά (επίπεδα FVIII / FIX: <1%), μέσης βαρύτητας (επίπεδα FVIII / FIX: >1-5%) ή ήπια μορφή (επίπεδα FVIII / FIX: >5-30%). Η γενετική διαταραχή ποικίλει από οικογένεια σε οικογένεια, αλλά εί-

ναί ίδια στα πάσχοντα μέλη της ίδιας οικογένειας. Νεογνά με όποια από τις δύο διαταραχές είναι κατά τα άλλα φυσιολογικά, ωστόσο, σε περίπτωση σοβαρής απώλειας αίματος στο κρανίο (κεφαλαιμάτωμα) ή μέσα στον εγκέφαλο (εγκεφαλική αιμορραγία), το νεογνό φαίνεται χλωμό και υποτονικό. Αιμορραγικές εκδηλώσεις στη γέννηση συμβαίνουν σε 15-33% των παιδιών με αιμορροφιλία και 41% από αυτές αφορούν στον εγκέφαλο. Κεφαλαιμάτωμα, ΕΚΑ, αιμορραγία μετά από περιτομή, μετά από άστοχη φλεβοκέντηση, νυγμό φτέρνας ή χορήγηση βιταμίνης Κ μπορεί να συμβούν κατά τη γέννηση¹⁰. Αργότερα, καθ' όλη τη διάρκεια της ζωής ενός ατόμου με βαριά αιμορροφιλία (FVIII / IX <1%), τα αίμαθρα εκπροσωπούν το 90% των αιμορραγιών του επεισοδίων. Στις περισσότερες περιπτώσεις, υπάρχει οικογενειακό ιστορικό αιμορροφιλίας, αλλά στο 1/3 των περιπτώσεων η αιμορροφιλία είναι σποραδική.

Η διάγνωση της αιμορροφιλίας επισφραγίζεται με ειδικό έλεγχο: το APTT είναι παρατεταμένο και τα επίπεδα του FVIII ή FIX είναι μη ανιχνεύσιμα ή μειωμένα, ανάλογα με τη βαρύτητα της νόσου.

Η αιμορροφιλία Β θα πρέπει να επιβεβαιώνεται στην ηλικία των 3 μηνών, δεδομένου ότι τα επίπεδα του FIX είναι μειωμένα στη γέννηση.

Η θεραπεία εκλογής για τα παιδιά με αιμορροφιλία Α ή Β είναι οι ανασυνδυασμένοι (recombinants) παράγοντες FVIII / FIX (rFVIII / rFIX). Οι ανασυνδυασμένοι παράγοντες είναι ασφαλείς όσον αφορά στη μεταβίβαση ιογενών λοιμώξεων (HBV, HCV, HIV, HAV, Parvo-Virus κ.α), που απετέλεσαν μάλιστα για τον κόσμο των αιμορροφιλικών πριν 20 και πλέον χρόνια, όταν η θεραπεία γινόταν με πλασματικούς παράγοντες μη επεξεργασμένους για την αδρανοποίηση ιών. Οι ανασυνδυασμένοι παράγοντες χρησιμοποιούνται στο Δυτικό κόσμο περίπου από τις αρχές της δεκαετίας του '90. Με τον καιρό, αναγνωρίστηκε πως το μείζον πρόβλημα με τους ανασυνδυασμένους παράγοντες είναι η ανάπτυξη ανασταλών σε 1/3 των παιδιών με βαριά αιμορροφιλία Α, που εκτίθενται κατά αποκλειστικότητα από τη διάγνωση σε rFVIII. Η επίπτωση των ανασταλών σε παιδιά με βαριά αιμορροφιλία Β είναι κατά πολύ μικρότερη, 3%. Η παρουσία των ανασταλών καθιστά τη θεραπεία ανενεργή. Στις περιπτώσεις αυτές, το οξύ αιμορραγικό επεισόδιο αντιμετωπίζεται με παράγοντες που παρακάμπτουν τον FVIII ή FIX στο σύστημα της πήξης (by passing agents), ή εφαρμόζεται ανοσοανοχή (Immune Tolerance Therapy, ITT) με υψηλές δόσεις παράγοντα, προκειμένου να εξαφανισθεί ο ανασταλτής.

Η δόση, η συχνότητα και η διάρκεια της θεραπείας με παράγοντες εξαρτάται από τη θέση και βαρύτητα της αιμορραγίας. Σε περίπτωση κεφαλαιμάτωματος κατά τη γέννηση, απαγορεύεται η παρακέντηση για τον κίνδυνο επίτασης της αιμορραγίας ή επιμόλυνσης.

Η προφυλακτική θεραπεία (έγχυση του παράγοντα VIII, 3 φορές την εβδομάδα, προκειμένου για αιμορροφιλία Α ή έγχυση του FIX, 2 φορές την εβδομάδα, προκειμένου για αιμορροφιλία Β) αποτελεί τη θεραπεία εκλογής για τα παιδιά από τη διάγνωση της νόσου ή μετά το πρώτο αίμαθρο. Τελευταία, εφαρμόζεται προφύλαξη με έγχυση του παράγοντα άπαξ εβδομαδιαίως και αύξηση της συχνότητας χορήγησης, ανάλογα με τη συμπεριφορά του ασθενούς (escalating doses). Στόχος της προφυλακτικής θεραπείας είναι η παρεμπόδιση της εκδήλωσης της αιμορραγίας και η αναχαίτιση της αιμορροφιλικής αρθροπάθειας.

Προγεννητική διάγνωση της αιμορροφιλίας είναι δυνατή με τεχνικές DNA σε οικογένειες που η γενετική διαταραχή έχει αναγνωρισθεί στον ασθενή. Intron 22 inversion είναι η πιο συχνή γενετική διαταραχή σε άτομα με βαριά αιμορροφιλία Α (>40%). Το πρώτο βήμα στην προγεννητική της αιμορροφιλίας είναι η ανίχνευση των γυναικών φορέων της νόσου με τεχνικές DNA, που εφαρμόζονται πριν την κύηση, γιατί είναι πολύπλοκες και χρονοβόρες τεχνικές. Σε περίπτωση εγκυμοσύνης, κατά την 10-12 εβδομάδα κύησης λαμβάνεται δείγμα τροφοβλάστης στο οποίο προσδιορίζεται το φύλο του εμβρύου και γίνεται ανάλυση DNA για την αιμορροφιλία. Σε ορισμένα κέντρα αναφοράς, χρησιμοποιούνται τεχνικές προσδιορισμού αλληλουχίας των αμινοξέων (sequencing), προκειμένου να καθορισθεί επακριβώς η γενετική διαταραχή στο γονίδιο.

Ο θεράπων γιατρός και ο μαιευτήρας προσφέρουν τις πληροφορίες για τον τρόπο μεταβίβασης της νόσου, τη σύγχρονη αντιμετώπιση της αιμορροφιλίας και τους κινδύνους του προγεννητικού ελέγχου στο έμβρυο (απειροελάχιστοι σε έμπειρα χέρια), αλλά οι γονείς αποφασίζουν, διότι αν το άρρεν έμβρυο είναι αιμορροφιλικό, η διακοπή της κύησης είναι απόφαση δική τους.

Στο Κέντρο αιμορροφιλίας του Νοσοκομείου Παίδων «Αγία Σοφία» της Αθήνας, τα τελευταία 10 χρόνια έχουν εφαρμοσθεί τεχνικές DNA σε 160 γυναίκες από 90 (μη συγγενείς) οικογένειες, ατόμων με αιμορροφιλία Α. Από αυτές, 90 (56%) χαρακτηρίστηκαν ως φορείς αιμορροφιλίας και 32 (21,4%) ως μη-φορείς. Άλλες 29/160 γυναίκες

(18%) ήταν de novo πληροφοριακές, ενώ οι υπόλοιπες 9 (5.6%) ήταν μη πληροφοριακές (δεν μπορούσε να γίνει προγεννητικός έλεγχος στα έμβρυα τους). Στις περιπτώσεις αυτές βοηθάει ο έλεγχος της αλληλουχίας των αμινοξέων. 37/90 γυναίκες-φορείς (41%) βρέθηκε να είναι φορείς της μετάλλαξης intron 22 inversion. Προγεννητική διάγνωση έγινε σε 30 κήσεις. Η σχέση αγόρια : κορίτσια ήταν 9:21 (ασυνήθης). Από τα 9 αγόρια, 5 ήταν αιμορροφιλικά και οι γονείς αποφάσισαν διακοπή της κύησης.

Νόσος von Willebrand (vWD)

Η νόσος vWd είναι η πιο συχνή κληρονομική διαταραχή της αιμόστασης. Η επίπτωση της είναι 1% στο γενικό πληθυσμό. Η νόσος είναι αποτέλεσμα ποσοτικής ή ποιοτικής διαταραχής του παράγοντα von Willebrand (vWF). Η νόσος έχει 3 διαφορετικούς τύπους¹¹. Ο τύπος I είναι ο πιο συχνός ωστόσο παρουσιάζει ήπια κλινική εκδήλωση. Ο τύπος II υποδιαιρείται σε 3 υποτύπους από τους οποίους, ο τύπος IIb συνδυάζεται με θρομβοπενία. Ο τύπος III είναι εξαιρετικά σπάνιος, αλλά αποτελεί την πιο βαριά μορφή της νόσου. Η διαταραχή κληρονομείται με σωματικό χαρακτήρα, υπολειπόμενο (type III vWD) ή επικρατούντα. Η νόσος vWd δεν εκφράζεται συνήθως κατά τη νεογνική περίοδο. Αιμορραγικές εκδηλώσεις από τους βλεννογόνους είναι πιο συχνές εκφράσεις της νόσου στη νηπιακή ηλικία.

Η διάγνωση γίνεται με προσδιορισμό των δραστηριοτήτων του FVIII (FVIIIc, vWFag, vWF), το χρόνο ροής και τη συγκολλητικότητα των αιμοπεταλίων με ριστοσετίνη (platelet ristocetin aggregation test, RIPA). Το DDAVP s/c ή iv χρησιμοποιείται για τη θεραπεία των αιμορραγικών επεισοδίων, όμως στη βαριά μορφή της νόσου συνιστώνται συμπυκνωμένοι παράγοντες vWF, που προέρχονται από πλάσμα (plasma-derived vWF concentrates) ή διάμεσης καθαρότητας FVIII, που περιέχει vWF¹².

Στο εμπόριο διατίθενται πλασματικοί συμπυκνωμένοι παράγοντες για τη θεραπεία όλων των κληρονομικών διαταραχών των παραγόντων, εκτός από τον FV (και FXII- συσχετίζεται περισσότερο με θρομβωτική προδιάθεση). Ανασυνδυασμένοι παράγοντες rFVIIa, rFVIII, and rFIX είναι διαθέσιμοι για τις αντίστοιχες διαταραχές.

Στο Κέντρο αιμορροφιλίας του «Αγία Σοφία», παραπέμφθηκαν τα τελευταία 30 χρόνια 524 παιδιά με διάφορες κληρονομικές διαταραχές της πήξης {Haem-A: 219, Haem-B: 29, vWd: 190 (vWD type III: 10), σπάνιες κληρονομικές διαταραχές: 57, κλη-

ρονομικές θρομβοπενίες: 7, θρομβασθένειες: 22}. Αιμορραγικές εκδηλώσεις στη γέννηση παρουσίασαν μόνον 8.5% των παιδιών με κληρονομικές διαταραχές της αιμόστασης (η αιμορροφιλία A ήταν η πιο κοινή). 4/5 παιδιά με βαριά διαταραχή του FXIII εμφάνισαν σοβαρή αιμορραγία, που χρειάστηκε μετάγγιση αίματος. Το κεφαλαίματωμα ήταν η πιο συχνή εκδήλωση στα παιδιά με αιμορροφιλία (18 νεογνά), ενώ ΕΚΑ συνέβη σε 3 νεογνά με αιμορροφιλία και ένα με βαριά ανεπάρκεια FVII, το οποίο πέθανε ώρες μετά τη γέννηση. Στις περισσότερες περιπτώσεις ο τοκετός ήταν εργώδης. Τα τελευταία 10 χρόνια, δεν έχει αναφερθεί ατυχές σύμβαμα στη γέννηση σε κανένα από τα παιδιά που μας παραπέμφθηκαν, ενδεχομένως γιατί οι συνθήκες τοκετού είναι καλύτερες, και η καισαρική τομή πιο συχνή, όταν διαβλέπεται δύσκολος τοκετός.

2) Επίκτητες διαταραχές των πλασματικών παραγόντων της πήξης

Αιμορραγική νόσος του νεογνού, δευτεροπαθής αιμορραγική νόσος, διάχυτη ενδαγγειακή πήξη και ηπατική δυσπραγία είναι γνωστές οντότητες, που συνδυάζονται με αιμορραγική διάθεση στο νεογνό. Κλασική αιμορραγική νόσος του νεογνού (classic haemorrhagic disease of the newborn -CHDN-): εκδηλώνεται κατά την τρίτη ημέρα ζωής σ' ένα κατά τα άλλα φυσιολογικό νεογνό με αιμορραγίες από τους βλεννογόνους, τον ομφαλό ή με εγκεφαλική αιμορραγία¹³. Συνήθως εμφανίζεται σε μωρά μητέρων χαμηλού κοινωνικοοικονομικού επιπέδου. Οι μητέρες δεν έχουν σωστή διατροφή και επομένως δεν παρέχουν ικανοποιητική ποσότητα βιταμίνης K στο μωρό τους. Επάρκεια βιταμίνης K και ωριμότητα του ήπατος αποτελούν τις βασικές προϋποθέσεις για την παραγωγή των βιταμινο-K εξαρτωμένων παραγόντων (FII, FVII, FIX, and FX). Η διαταραχή είναι πιο έκδηλη, όταν το μωρό θηλάζει, δεδομένου ότι το μητρικό γάλα είναι φτωχότερο σε βιταμίνη K από το κονιοποιημένο. Η συχνότητα της CHDN αναφέρεται 5.4 περιπτώσεις / 1.000.000 γεννήσεις. Η προφυλακτική χορήγηση βιταμίνης K σε κάθε νεογνό, ανεξάρτητα από το την ηλικία κύησης, βάρος γέννησης (πρόωρο ή τελειόμηνο) ή την κλινική του κατάσταση (άρρωστο ή υγιές), εξαφάνισε τη νόσο.

Πρώιμη αιμορραγική νόσος του νεογνού (early haemorrhagic disease of the newborn) εκδηλώνεται στα νεογνά μητέρων που παίρνουν αντιπηκτικά ή αντιεπιληπτικά φάρμακα, που ανταγωνίζονται τη βιταμίνη K. Η αιμορραγία εκδηλώνεται τις πρώτες ώρες ζωής. Η θνησιμότητα είναι υψηλή, κυμαινόμε-

νη από 10-50%. Νευρολογικά υπολείμματα οφειλόμενα σε ΕΚΑ δεν είναι ασυνήθη. Σε γυναίκες που παίρνουν αντιεπιληπτική αγωγή, συνιστάται υποκατάσταση με βιταμίνη Κ κατά τον τελευταίο μήνα κύησης¹⁴. Αν η μητέρα πρέπει να πάρει αντιπηκτική αγωγή από το στόμα κατά την κύηση, συνιστάται η χορήγηση LMWH (low molecular weight heparin, χαμηλού μοριακού βάρους ηπαρίνη) κατά το 1ο και 3ο τρίμηνο της κύησης και ενδιάμεσα από του στόματος αντιπηκτική αγωγή ή κατά προτίμηση LMWH καθόλην τη διάρκεια της κύησης και την περίοδο της λοχείας.

Απώτερη αιμορραγική νόσος (late haemorrhagic disease): συμβαίνει σε θηλάζοντα νεογνά που δεν έχουν πάρει βιταμίνη Κ κατά τον τοκετό. Είναι εξαιρετικά σπάνια σε νεογνά, που πήραν προφύλαξη στη γέννηση. Η ΕΚΑ (60% των περιπτώσεων) είναι η συχνότερη εκδήλωση, αλλά και αιμορραγίες από τους βλεννογόνους δεν είναι ασυνήθεις. Συμβαίνουν σένα κατά τα άλλα υγιές μωρό. Τα συμπτώματα εκδηλώνονται από την 3η εβδομάδα ζωής μέχρι και το δεύτερο μήνα ή ακόμη αργότερα. Η συχνότητα της απώτερης αιμορραγικής νόσου στο ΗΒ αναφέρεται 5 περιπτώσεις ανά 100.000 βρέφη και η θνησιμότητα 9%. Σε αντιδιαστολή, στις αναπτυσσόμενες χώρες, που τώρα εφαρμόζονται τα προγράμματα προφύλαξης στα νεογνήνα, η θνησιμότητα είναι 116/100.000¹⁵⁻¹⁶.

Το 1992, η Golding συσχέτισε την ενδομυϊκή χορήγηση της βιταμίνης Κ με την ανάπτυξη κακοήθειας. Μεταγενέστερες μελέτες απέκλεισαν τη συσχέτιση αυτή, ωστόσο φαίνεται πως δεν μπορεί να αποκλεισθεί ένας μικρός κίνδυνος λευχαιμίας¹⁷ στα νεογνά που πήραν βιταμίνη Κ με την ενδομυϊκή οδό.

Οι Ολλανδοί συνιστούν από του στόματος χορήγηση βιταμίνης Κ. Η πρακτική αυτή προστατεύει από το πρώιμο και απώτερο VKHD (vitamin K haemorrhagic disease), όμως ατελής προφύλαξη μπορεί να οδηγήσει σε απώτερο VKHD σε 2-4/100000 των περιπτώσεων. Mixed micellar formulation για χορήγηση από το στόμα είναι αποδοτική σε υγιή νεογνά, όχι όμως και σε νεογνά με δυσασπορρόφηση. Παρά τη διαμάχη των ειδικών που συνεχίζεται ακόμη για τον τρόπο χορήγησης της προφύλαξης, η American Academy of Paediatrics σταθερά συνιστά την IM οδό¹⁷⁻¹⁸.

Στην όποια μορφή αιμορραγικής νόσου, ο εργαστηριακός έλεγχος της αιμόστασης αναδεικνύει παράταση του PT, και APTT, αλλά το TT είναι φυσιολογικό. Τα επίπεδα των παραγόντων FII, FVII, FX, FIX καθώς και των φυσικών ανασταλτών PC και PS είναι μειωμένα, ως εξαρτώμενα από τη βι-

ταμίνη Κ (vitamin-K dependent).

Δευτεροπαθής αιμορραγική νόσος (Secondary haemorrhagic disease): διάφορες καταστάσεις συνοδεύονται με υποβιταμίνωση Κ, όπως παρατεταμένη διάρροια, κυστική ίνωση, ανεπάρκεια α1-αντιθρομβίνης, α-b λιποπρωτεϊναιμία, ατρησία των χοληφόρων, χειρουργική εκτομή του λεπτού εντέρου, πρόσληψη συγκεκριμένων αντιβιοτικών (cyclosporines, b-lactams) και παρεντερική σίτιση. Ηπατικά νοσήματα (Liver disease): Σχεδόν όλοι οι πλασματικοί παράγοντες εκτός του FVIII παράγονται στο ήπαρ, οπότε ηπατική δυσπράγία οποιασδήποτε αιτιολογίας συνδυάζεται με μείωση των επιπέδων ποικίλων παραγόντων (FII, FVII, FIX, FX, I, FXI, FXII). Τα επίπεδα του FVIII είναι αυξημένα, δεδομένου ότι συντίθεται στο ΔΕΣ. Οι φυσικοί ανασταλτές της αιμόστασης, PC, PS, AT, είναι και αυτοί μειωμένοι. Θρομβοπενία και αυξημένα D-dimers αποτελούν ενδείξεις συνυπάρχοντος μικρού βαθμού DIC.

Διάχυτη ενδαγγειακή πήξη (disseminated intravascular coagulation, DIC): είναι δευτεροπαθής οντότητα, που συνήθως επιπλέκει σοβαρά νοσήματα και καταστάσεις. Ασφυξία, τραυματισμός, σήψη, σοβαρό ΣΑΔ, Kasabach-Merritt σύνδρομο, καρκίνος είναι οι πιο συχνές καταστάσεις που συνοδεύονται από διάφορης βαρύτητας DIC. Στο σύνδρομο, όλα τα συστήματα της αιμόστασης ενεργοποιούνται και η αυξημένη γένεση θρομβίνης προάγει το σχηματισμό θρόμβων σε διάφορα όργανα. Στη διαδικασία σχηματισμού των θρόμβων, διάφοροι παράγοντες της πήξης καταναλώνονται (I, FVII, FV, FVIII, PC, PS, AT, platelets, increased D-dimers), και ο ασθενής μπορεί να αιμορραγήσει από τα σημεία των φλεβοκεντήσεων ή και τους βλεννογόνους. Το μη έκδηλο DIC (non-overt DIC) είναι δύσκολο να διαγνωσθεί. Ο ακρογωνιαίος λίθος στην αντιμετώπιση του DIC είναι θεραπεία της υποκείμενης νόσου που το προκάλεσε και σύγχρονη θεραπεία υποκατάστασης των ελλειπόντων παραγόντων¹⁹.

B. Διαταραχές των αιμοπεταλίων (Platelet disorders)

1) Κληρονομικές διαταραχές

α) Κληρονομικές θρομβοπενίες (Congenital Thrombocytopenias)

Ως θρομβοπενία (TP) χαρακτηρίζεται κάθε τιμή αιμοπεταλίων <150 X 10⁹/L (φυσιολογικές τιμές: 150 - 400 X 10⁹/L). Επίπεδα αιμοπεταλίων <100 X 10⁹/L πρέπει να διερευνώνται. Η επίπτωση της TP στον πληθυσμό των νεογνών αναφέρε-

Πίνακας Ι: Κληρονομικές θρομβοπενίες

Σύνδρομο Tarr
Σύνδρομο Wiskott-Aldrich
Αμεγακαρουκυτταρική θρομβοπενία
Σύνδρομο Alport
Αναμία Fanconi
Νόσος von Willebrand τύπος IIb
Μεσογειακή μακροθρομβοπενία
Σύνδρομο Bernard- Soulier
Ανωμαλία May-Hegglin
Σύνδρομο Sebastian
Σύνδρομο Fechtner
Σύνδρομο Trousseau
Σύνδρομο Chediak-Higashi

ται 0.7-0.9% και σε ICU (intensive care unit) 20-40%²⁰. 20-40% των περιπτώσεων TP είναι άγνωστης αιτιολογίας. Από τα θρομβοπενικά νεογνά, 20% παρουσιάζουν επίπεδα αιμοπεταλίων <50X 10⁹ / L. Στην ομάδα αυτήν των ασθενών, η θνησιμότητα είναι υψηλή, όπως υψηλό είναι και το ποσοστό των νευρολογικών υπολειμμάτων μετά από ενδοκράνιο εγκεφαλική αιμορραγία (ΕΚΑ).

Ασθενείς με κληρονομική θρομβοπενία (Πίνακας Ι) μπορεί να παρουσιάζουν ένα ή περισσότερα από τα πιο κάτω χαρακτηριστικά²¹⁻²³: μακροθρομβοπενία / μικροθρομβοπενία, ανοσολογικές διαταραχές, σκελετικές ανωμαλίες, πνευματική καθυστέρηση, κώφωση / καταρράκτη / αλφισμό, νεφρική δυσλειτουργία, καρδιοπάθεια κ.λ.π. Ο τρόπος μεταβίβασης της διαταραχής μπορεί να είναι φυλοσύνδετος (σπάνια) ή σωματικός - υπολειπόμενος ή επικρατούν-.

Σύνδρομο Tar (TP + απουσία κερκίδος), σύνδρομο Wiskott Aldrich (TP + μικρός όγκος αιμοπεταλίων + ανοσολογικό έλλειμμα + έκζεμα + φυλοσύνδετος χαρακτήρας μεταβίβασης), αμεγακαρουκυτταρική θρομβοπενία (TP+ανωμαλίες των άκρων) είναι σπάνιες ποσοτικές διαταραχές των αιμοπεταλίων. Σύνδρομο Alport (μακροθρομβοπενία + νεφρική δυσλειτουργία + συγγενείς ανωμαλίες), αναμία Fanconi (πανκυτταροπενία + συγγενείς ανωμαλίες, υπολειπόμενος σωματικός χαρακτήρας μεταβίβασης) είναι γνωστά συγγενή σύνδρομα. von Willebrand disease τύπος IIb (μακροθρομβοπενία, παθολογική προσκόλληση αιμοπεταλίων + vWF, επικρατούν σωματικός χαρακτήρας μεταβίβασης), Μεσογειακή μακροθρομβοπενία -

Mediterranean macrothrombocytopenia - (ήπια TP + μακροθρομβοπενία, επικρατούν σωματικός χαρακτήρας μεταβίβασης), σύνδρομο Bernard-Soulier (ανεπάρκεια glycoprotein Ib + μακροθρομβοπενία + παθολογική συγκόλληση αιμοπεταλίων με ριτοσετίνη, επικρατούν σωματικός χαρακτήρας μεταβίβασης), May - Hegglin anomaly, Sebastian anomaly (επικρατούν σωματικός χαρακτήρας μεταβίβασης) συνδυάζονται με μακροθρομβοπενία. Σύνδρομο Fechtner (TP + νεφρικές ανωμαλίες + καταρράκτης + έγκλειστα στα πολυμορφοπύρηνα, επικρατούν σωματικός χαρακτήρας μεταβίβασης), σύνδρομο Trousseau (PT + 11q23 deletion + φυσιολογικός όγκος αιμοπεταλίων + παθολογικά έγκλειστα, επικρατούν σωματικός χαρακτήρας μεταβίβασης), σύνδρομο Chediak-Higashi (TP + θρομβοπάθεια + ανοσολογικό έλλειμμα + αλφισμός, επικρατούν σωματικός χαρακτήρας μεταβίβασης) είναι ιδιαίτερα σπάνιες διαταραχές.

β) Επίκτητες θρομβοπενίες (Acquired thrombocytopenias)

Ο μηχανισμός της επίκτητης θρομβοπενίας μπορεί να είναι ποικίλης αιτιολογίας: αποτέλεσμα μειωμένης παραγωγής, αυξημένης καταπόνησης, υπερσπληνισμού ή συνδυασμού αυτών⁴. Μειωμένη σύνθεση μπορεί να είναι απόρροια διήθησης του μυελού όπως στις ακόλουθες καταστάσεις: συγγενές νευροβλάστωμα, συγγενής λευχαιμία ή Letterer-Siwe. TP οφειλόμενη σε αυξημένη καταστροφή των αιμοπεταλίων μπορεί να συμβεί στα εξής νοσήματα: βακτηριακή / ιογενής / παρασιτική ή λοίμωξη από πρωτόζωα, DIC (disseminated intravascular coagulation), νεκρωτική εντεροκολίτιδα, σύνδρομο Kasabach-Merritt, σύνδρομο HELLP, TORCH, εκλαμψία κύησης της μητέρας κ.α. TP μπορεί να συμβεί σε ΣΑΔ, φωτοθεραπεία, HUS (αιμολυτικό ουραιμικό σύνδρομο) / TTP (thrombotic thrombocytopenic purpura- θρομβωτική θρομβοπενική πορφύρα), σύνδρομο υπεργλοϊότητας (συγγενής κυανωτική καρδιοπάθεια), μεταβολικά νοσήματα, ενδομήτρια καθυστέρηση εμβρύου, μετά μετάγγιση TP, άνοσες θρομβοπενίες κ.λ.π.

Στη νεογνική σήψη από Gram- ή Gram+ βακτηρίδια, η TP αποτελεί πρώιμο εργαστηριακό εύρημα. Προοδευτική αύξηση των επιπέδων των αιμοπεταλίων (PC) αποτελεί ένδειξη ανταπόκρισης στη θεραπεία, ενώ επίμονη TP αποτελεί ένδειξη μη ανταπόκρισης στη θεραπεία και επιβάλλει αλλαγή αντιβιοτικών. Μεμονωμένη TP μπορεί να αποτελεί εύρημα στα πλαίσια DIC.

Νεογνική άνοση TP (Neonatal Immune TP) μπορεί

να είναι αποτέλεσμα καταστροφής των αιμοπεταλίων στην περιφέρεια οφειλόμενη σε αυτοάνοσο ή αλλοάνοσο μηχανισμό²⁴.

Νεογνική αυτοάνοση TP {Neonatal Autoimmune TP (NATP)}: μπορεί να συμβεί, όταν η μητέρα πάσχει από ITP (άνοση TP), SLE (Systemic Lupus Erythimatosous), σύνδρομο Evans (άνοση ΘΠ+ άνοση αναιμία) ή φαρμακευτική TP. Η μητέρα είναι συνήθως θρομβοπενική, παρότι περιγράφονται περιπτώσεις που η μητέρα έχει φυσιολογικό αριθμό αιμοπεταλίων λόγω λήψης φαρμάκων, σπληνεκτομής ή ύπαρξης προηγούμενου ιστορικού ITP. Σ' αυτές τις περιπτώσεις, η θρομβοπενία στο νεογέννητο είναι αποτέλεσμα παραγωγής μεγάλης ποσότητας αντιαιμοπεταλιακών αντισωμάτων που περνάνε από την κυκλοφορία της μάνας μέσω του πλακούντα στο έμβryo και καταστρέφουν τα αιμοπετάλια του.

Νεογνική αλλοάνοση TP {Neonatal alloimmune TP (NAITP)}: είναι το αποτέλεσμα ασυμβατότητας αιμοπεταλιακών αντιγόνων μεταξύ μητέρας και πατέρα σε περίπτωση που το έμβryo κληρονομήσει το γονότυπο του πατέρα. Τα πιο ισχυρά αντιγόνα, υπεύθυνα για NAITP, είναι το HPA1a, το HPA5b, και HLA²⁵. Η μητέρα, αρνητική για το υπεύθυνο αντιγόνο, παράγει αντιαιμοπεταλιακά αντισώματα, τα οποία περνούν τον πλακούντα και προκαλούν TP στο νεογέννητο. 2.5% των γυναικών είναι αρνητικές για το αντιγόνο HPA1a, ωστόσο 1 / 20-50 γυναίκες (1:1500 κήσεις) ευαισθητοποιούνται. Ο κίνδυνος για TP είναι 40-50% για την πρώτη εγκυμοσύνη και 80-90% για κάθε επόμενη εγκυμοσύνη.

Καλοήθης TP κύησης (Gestational benign TP): ήπια ασυμπτωματική TP (PC: ~ 100X 10⁹/L) εκδηλώνεται κατά το 3ο τρίμηνο της κύησης σε υγιείς γυναίκες. Αντιαιμοπεταλιακά αντισώματα δεν ανιχνεύονται, αλλά η επιβίωση των αιμοπεταλίων είναι μειωμένη, λόγω ενεργοποίησης του μηχανισμού της πήξης. Ο τύπος αυτός TP δεν συνοδεύεται από TP στο νεογέννητο.

Διάγνωση NATP/NAITP

Στην NATP, συνήθως υπάρχει ιστορικό άνοσης TP στη μάνα. Η διάγνωση της NAITP σε ένα κατά τα άλλα φυσιολογικό νεογνό γίνεται με αποκλεισμό υποκειμένων νοσημάτων ή καταστάσεων που συνοδεύονται από TP. Στην πρώτη περίπτωση, η μητέρα είναι συνήθως θρομβοπενική, όχι όμως και στη δεύτερη. Προσδιορισμός του γονότυπου των γονέων με IF /Fluocytometry (ανοσοφθορισμός/κυτταρομετρία ροής) επιβεβαιώνει τη διάγνωση της NAITP. Επί πλέον μίξη του ορού της μητέρας με αιμοπετάλια

Πίνακας II: Επίκτητες θρομβοπενίες

Συγγενές νευροβλάστωμα
Συγγενής λευχαιμία
Letterer Swive
Λοιμώξεις βακτηριακές/ ιογενείς
Λοιμώξεις παρασιτικές /προτοζωϊκές
Άνοση θρομβοπενία
DIC (διάχυτη ενδαγγειακή πήξη)
Νεκρωτική εντεροκολίτιδα
Σύνδρομο Kasabach-Merritt
Σύνδρομο HELLP
Σύνδρομο TORCH
ΣΑΔ (Σύνδρομο αναπνευστικής δυσχέρειας)
Φωτοθεραπεία
HUS/TTP (αιμολυτικό ουραιμικό Σύνδρομο Θρομβωτικής Θρομβοπενικής πορφύρας)
Σύνδρομο υπεργλοιότητας του νεογνού (Neonatal hyperviscosity syndrome)
Θρομβοπενία μετά αφαιμαξομετάγγιση
Μεταβολικά νοσήματα
Ενδομήτρια καθυστέρηση ανάπτυξης

του πατέρα δίνει παθολογική συγκόλληση. Η κλινική έκφραση της NATP είναι ηπιότερη απότι της NAITP. Ο κίνδυνος ΕΚΑ είναι 1% έναντι 10% στην NAITP. Οι μισές περιπτώσεις συμβαίνουν ενδομητρίως και 20% από αυτές παρουσιάζουν νευρολογικά υπολείμματα. Η ύφεση της TP συμβαίνει σε 2-3 μήνες στην NATP έναντι 21 μέρες στην αλλοάνοση TP.

Αντιμετώπιση της NATP: αν η μητέρα πάσχει από ITP και τα αιμοπετάλια της είναι < 10x10⁹/L, συνιστάται καισαρική τομή. Δείγμα αίματος από τον ομφάλιο λώρο αμέσως μετά τον τοκετό πρέπει να ελέγχεται για το ενδεχόμενο TP και να γίνεται U/S εγκεφάλου για τον αποκλεισμό μιας πιθανής ΕΚΑ. Τα αιμοπετάλια πρέπει να παρακολουθούνται για τις πρώτες 3-4 ημέρες ζωής.

Προγεννητική διάγνωση της TP μπορεί να γίνει με λήψη αίματος από τον ομφάλιο λώρο ή τα αγγεία του κρανίου. Στην τελευταία περίπτωση είναι δυνατόν να πάρει κανείς πλασματικά αποτελέσματα. Επί πλέον, σοβαρές επιπλοκές της ως άνω παρεμβατικής πρακτικής αποτελούν η αιμορραγία στη μάνα ή το νεογνό ή και η απώλεια εμβρύου σε 1-2% των περιπτώσεων. Πριν τον τοκετό, χορηγούνται στη μάνα IVIG / κορτικοστεροειδή. Σε περίπτωση που το νεογνό παρουσιάζει αιμορραγία,

συνιστάται IVIG (1g/kg/dX2d) ή και στεροειδή. Αντιμετώπιση της NAITP. Έγχυση πεπλυμένων αιμοπεταλίων της μάνας ή συμβατά αιμοπετάλια από αιμοδότη, καθώς και IVIG (1g/kg X 2 days) συνιστώνται στις πιο κάτω περιπτώσεις: επί βαριάς θρομβοπενίας (PC < 10X 10⁹/L), EKA, ή άλλης αιμορραγίας που διακυβεύει τη ζωή του ασθενούς. Αν το νεογέννητο δεν αιμορραγεί, συνιστάται U/S για τον αποκλεισμό ενδεχόμενης EKA.

Αντιμετώπιση εμβρύου κατά την ενδομήτρια ζωή σε περίπτωση δεύτερης κύησης: αν υπάρχει ιστορικό σοβαρώς πάσχοντος προηγούμενου μωρού, λαμβάνεται εμβρυικό δείγμα αίματος από τον ομφάλιο λώρο την 24η εβδομάδα κύησης και προσδιορίζεται ο αριθμός των αιμοπεταλίων²⁶⁻²⁷. Αν αποδειχθεί ότι το έμβryo είναι θρομβοπενικό, συνιστώνται εβδομαδιαίες εγχύσεις συμβατών αιμοπεταλίων μέχρι τον τοκετό (32η-34η εβδομάδα): ωστόσο η πρακτική αυτή επιπλέκεται με υψηλό ποσοστό απώλειας εμβρύου (8.3%). Εγχύσεις IVIG χορηγούνται στη μητέρα καθόλην την κύηση. Αν το προηγούμενο μωρό με αλλοάνοση TP δεν παρουσίασε σοβαρά αιμορραγικά προβλήματα, δεν συνιστάται καμιά παρέμβαση στο έμβryo, ωστόσο IVIG χορηγείται στη μάνα.

γ) Κληρονομικές θρομβασθένιες (Congenital thrombasthenias)

Οι κληρονομικές θρομβασθένιες, σπάνιες ποιοτικές διαταραχές των αιμοπεταλίων, κατά κανόνα δεν εκφράζονται κατά τη νεογνική περίοδο.

Θρομβασθένια Glanzman (ADP, epinephrine, collagen, thrombin aggregation: παθολογικά, ristocetin aggregation: φυσιολογική)²⁸, σύνδρομο Bernard Soulier²⁹ (TP, FVHIC + vWF: φυσιολογικά, ristocetin aggregation: παθολογική, γιγάντια αιμοπετάλια) και May Hegglin anomaly (μεγάλα αιμοπετάλια) είναι γνωστές οντότητες, παρότι σπάνιες. Ο τρόπος μεταβίβασης είναι υπολειπόμενος σωματικός για τις δύο πρώτες και επικρατούν για την τρίτη. Ο αδρός έλεγχος της αιμόστασης είναι φυσιολογικός, εκτός από το χρόνο ροής και τη συστολή θρόμβου, ωστόσο, η διάγνωση μπαίνει με το χαρακτηριστικό για την κάθε θρομβασθένια τύπο διαταραχών στις δοκιμασίες συγκολλητικότητας. Η Storage pool disease συνήθως έχει ήπια συμπτώματα και δεν εκδηλώνεται κατά τη νεογνική περίοδο.

Επίκτητες θρομβασθένιες (Acquired thrombasthenias)

Οι επίκτητες θρομβασθένιες είναι σχετικά συχνές

και συνήθως συσχετίζονται με λήψη αντιβιοτικών, αντιφλεγμονωδών φαρμάκων, αντιισταμινικών και ινδομεθαζίνης (πίνακας II). Η ασπιρίνη αντενδύκνεται σε ασθενείς με διαταραχές της αιμόστασης, δεδομένου ότι παρεμβαίνει στη λειτουργικότητα των αιμοπεταλίων και επιτείνει την αιμορραγική διάθεση.

Γ. Εργαστηριακός έλεγχος

Ο αδρός έλεγχος της αιμόστασης (Screening test of haemostasis) περιλαμβάνει τις εξής δοκιμασίες: Thrombin time (TT), Prothrombin time (PT), APTT, Platelet count (PC), συστολή θρόμβου, Χρόνο ροής (BT), γενική αίματος και επίστροψη πλακιδίου (μελέτη της μορφολογίας των αιμοπεταλίων). Ο περαιτέρω έλεγχος αποφασίζεται ανάλογα με τα αποτελέσματα του αδρού ελέγχου, του ατομικού και οικογενειακού ιστορικού του νεογνού, το γυναικολογικό ιστορικό και τις συνθήκες του τοκετού. Ο πλήρης και σωστός έλεγχος αποκαλύπτει τη διαταραχή και προσδιορίζει τη θεραπευτική παρέμβαση.

The bleeding neonate

Sofia Aroni - Vourna

Hospital Pedon "Agia Sofia" Goudi, Athens Παιδών

Correspondence: Hospital Pedon "Agia Sofia" Goudi, Athens
Tel.: +30 210 7467768
E-mail: sofaroni@otenet.gr

Summary

The healthy neonate, premature or full-term, is born with a combined defect in factors or and components of the haemostatic system, however under normal circumstances, a dynamic equilibrium is maintained, therefore, he/she does not bleed or thrombose. However, congenital or acquired disorders of coagulation factors, or platelets may be expressed during the neonatal period and be a diagnostic or therapeutic challenge for the neonatologist

Key words: neonate, bleeding disorders, haemostasis disorders

Βιβλιογραφία

1) Andrew M, Paes B, Johnston M: Development of the

- haemostatic system in the neonate and the young infant. *Am J Pediatr Hematol Oncol* 1990; 12: 95-104.
- 2) Monagle P, Barnes C, Ignjatovic V et al: Developmental haemostasis. *Thromb Haemost* 2006; 95: 362-372.
 - 3) Chalmers EA: Neonatal coagulation problems. *Arch Dis Child Fetal Neonatal* 2004;89:F475-478
 - 4) Kenet G: Bleeding in neonates. *Thrombosis Research* 2005; 115 suppl 1: 41-44
 - 5) Yoffe G, Buchanan GR: Intracranial haemorrhage in newborn and young infants. *J Pediatr* 1988; 113:133
 - 6) Rodriguez V, Schmidt KA, Slaby JA, Pruthi RK: Intracranial haemorrhage as initial presentation of severe haemophilia B; report and review of Mayo Clinic comprehensive haemophilia center experience. *Haemophilia* 2005; 11, 73-77
 - 7) Peyvandi F, Mannucci PM. Rare coagulation disorders. *Thromb Haemost* 1999; 82: 1207-1214
 - 8) Perry DJ: Factor VII deficiency. *Blood Coagulation and Fibrinolysis* 2003; 14: S47-S54.
 - 9) Anvar R, Miloszewski KJ: Factor XIII deficiency. *BJH* 1999; 107: 468-484.
 - 10) Chalmers EA: Haemophilia and the newborn. *Blood Reviews* 2004; 18: 85-92.
 - 11) Sadler JE. A revised classification of von Willebrand disease. *Thromb Haemost* 1994; 71: 520-525
 - 12) Lak M, Peyvandi M, Mannucci PM. Clinical manifestations and complications of childbirth and replacement therapy in 385 Iranian patients with type 3 von Willebrand disease. *Br J Haematol* 2000; 111:1236-1239
 - 13) Sutor AH, von Kries R, Cornelissen EAM, et al. Vitamin K deficiency bleeding in infancy. *Thromb Haemost* 1999; 81: 456-461
 - 14) Choulika S, Grabowski E, Holmes LB: Is antenatal vitamin K prophylaxis needed for pregnant women taking anticonvulsants? *Amer J Obstetr Gynecol* 2004; 190: 882-883
 - 15) MacNinch A, Trip J. Haemorrhagic disease of the newborn in the British Isles: two-year prospective study. *BMJ* 1991;303; 1105-1109
 - 16) Danielson N, Hoa DP, Thang NV, et al: Intracranial haemorrhage due to late onset vitamin K deficiency bleeding in Hanoi province, Vietnam. *Arch Dis Child Fetal Neonatal* 2004; 89:F 546-550
 - 17) Tandoi F, Mosca F, Agosti M. Vitamin K prophylaxis: Leaving the old route for the new one? *Acta Paediatrica* 2005; 94 (Suppl 449): 125-128
 - 18) American Academy of Pediatrics, Policy Statement. Controversies concerning vitamin K and the newborn. *Pediatrics* 2003; 112:191-192.
 - 19) Taylor FB, Toh CH, Hoots WK, ET AL: Towards definition, clinical and laboratory criteria, and scoring system for disseminated intravascular coagulation. *Thromb Haemostas* 2001;86: 1327-1330.
 - 20) Castle V, Andrew M, Kelton J, et al: Frequency and mechanism of neonatal thrombocytopenia. *J Pediatr* 1986; 108:749-755.
 - 21) Hall JG, Levin JK, Kuhn JP, et al: Thrombocytopenia with absent radius (TAR). *Medicine* 1969; 48: 411-439.
 - 22) . Giampietro PF, Verlander PC, Davis JG, Auerbach AD: Diagnosis of Fanconi anaemia in patients without congenital malformations: an international Fanconi Anaemia Registry. *Amer J Dis Child* 1997; 68: 58-61.
 - 23) King S, Germshausen M, Srauss G, et al: Congenital amegakaryocytic thrombocytopenia; a retrospective clinical analysis of 20 patients. *BJH* 2005; 636-644.
 - 24) Bussel JB: Immune thrombocytopenia in pregnancy; Autoimmune and alloimmune. *J Reprod Immunol* 1997; 37; 35
 - 25) Daroven A, Curtis BR, Aster RH, McFarland JG: Human platelet antigen-specific alloantibodies implicated in 1162 cases of neonatal alloimmune thrombocytopenia. *Transfusion* 2004; 44:1220-1225.
 - 26) Murphy MF, Verjee S, Greaves M: Inadequacies in the postnatal management of fetomaternal alloimmune thrombocytopenia (FMAIT). *Br J Haematol* 1999; 105: 123-126.
 - 27) Turner ML, Bessos H, Fagge T, et al; Prospective epidemiologic study of the outcome and cost-effectiveness of antenatal screening to detect neonatal alloimmune thrombocytopenia due to anti-HPA-1a. *Transfusion* 2005; 45: 1945-1956.
 - 28) George JN, Caen JP, Nurden AT: Glanzmann's thrombasthenia; The spectrum of clinical disease. *Blood* 1990; 75; 1383
 - 29) Hayasi T, Suzuki K: Molecular pathogenesis of Bernard-Soulier syndrome. *Semin Thromb Hemost* 2000;26:53