

EVALUAREA UNUI COPIL CU SINDROM HEMORAGIC

Prof. Dr. V. Popescu

Clinica de Pediatrie, Spitalul Clinic de copii „Dr. Victor Gomoiu“, București

REZUMAT

Pediatriul este confruntat deseori cu prezența unui sindrom hemoragic la copil. „Provocarea“ pentru medicul pediatru este de a evalua copilul, de a stabili dacă simptomele pe care le prezintă sunt legate de o anomalie a hemostazei și, dacă da, care este cauza: o deficiență a peretelui vascular, o anomalie a numărului sau calității trombocitelor, o anomalie a unuia sau mai multor factori ai coagulării, prezența în circulație a anticoagulanților, activitatea fibrinolitica excesivă.

Această lucrare trece în revistă: anamneza și examenul clinic; studiile paraclinice pentru evaluarea anomaliilor sângerării; tablourile clinice întâlnite la pacienții evaluați pentru tulburarea hemoragică.

Cuvinte cheie: Anomaliile hemostazei; evaluare; copil

ABSTRACT

Approach to the bleeding child

Because bruising and bleeding are normal events of childhood, the pediatrician must be able to determine whether a child's symptoms are normal or perhaps indicative of a defective hemostasis. A thorough medical history and physical examination should enable the clinician to choose these patients warranting further evaluation.

This article describes: medical history and clinical examination; laboratory studies to evaluate for a bleeding disorder; clinical scenarios encountered in patients being evaluated for bleeding disorders.

Key words: Approach to the bleeding child: medical history and physical examination; laboratory studies; clinical scenarios encountered in patients being evaluated for bleeding disorders

Deoarece echimozele și „sângerările“ sunt evenimente comune în copilărie, pediatriul trebuie să fie capabil să determine dacă aceste simptome, la copil, indică o anomalie a hemostazei.

În această situație este necesar ca pacientul să fie investigat pentru a se stabili anomalia hemostazei și cauza care a determinat această anomalie.

Evaluarea unui copil cu sindrom hemoragic cuprinde o anamneză minuțioasă, o analiză pertinentă a datelor clinice și o interpretare cu acuratețe a testelor de laborator ce explorează hemostaza.

I. ANAMNEZA

Obiectul investigării unui bolnav cu sindrom hemoragic este descoperirea anomaliilor specifice a hemostazei și a cauzei care a determinat acest defect.

În mod ideal, istoricul bolii actuale trebuie să cuprindă 3 părți:

- un rezumat succint al antecedentelor hemoragice ale pacientului;
- un rezumat al bolii actuale în care data și modul de debut trebuie identificate cu minuțiozitate;
- informații pertinente pozitive sau negative despre cauzele posibile ale hemoragiei.

Anamneza trebuie să acorde importanță deosebită și cauzelor sindromului hemoragic.

În acest sens se va stabili dacă:

- hemoragia este determinată de o anomalie a hemostazei sau este o reacție la o leziune vasculară post-traumatică;
- anomalia hemostazei este expresia unei vasculopatii, unei anomalii a trombocitelor (cantitativă sau calitativă), unei anomalii a coagulării sau unei combinații a acestor tulburări;
- există date evidente pentru originea genetică sau câștigată a anomaliilor hemostazei.

Acestea sunt întrebări la care trebuie să răspundă anamneza în cadrul obiectivului investigării unui copil cu sindrom hemoragic. Anamneza la un bolnav suspect de diateză hemoragică trebuie să înceapă cu înscrisura detaliată a manifestărilor de la naștere și din prima copilărie.

Multe afecțiuni ale hemostazei sunt familiale și se manifestă precoce în cursul vieții. Nu trebuie neglijată sângerarea cordonului ombilical și sângerarea după circumcizie, după imunizarea (BCG, anti-hepatită B) în primele zile de la naștere.

Mai târziu, trebuie avute în vedere sângerările apărute după traumatisme minore (cădere la primii pași făcuți de copil). Amigdalectomia este relativ frecvent efectuată la copii; gradul sângerării constituie un indicator important pentru necesitatea evaluării hemostazei. Epistaxisul, deși frecvent la copiii normali (legat în special de obiceiul copiilor de a introduce

degetul în nas și de inflamația mucoasei nazale din afecțiunile virale ale copilului), trebuie suspectat în situația în care s-a repetat frecvent; epistaxisul recurent poate fi unica manifestare a unei disfuncții plachetare sau a bolii von Willebrand. Gradul sângerării la căderea dinților temporari este un alt test pentru hemostază. La adolescente, ritmul și cantitatea menstruelor sunt semne de valoare. Când se semnalează sângerări care depășesc normalitatea (durata ciclului menstrual peste 7 zile și fluxul menstrual abundent, peste 3 zile) se va suspecta o purpură trombocitopenică idiopatică cronică sau o boală von Willebrand. Această situație este importantă deoarece în prezent se știe că până la 20% dintre fete, cu menoragie cu debut la menarhă prezintă o anomalie a hemostazei la bază (Kadir și colab, 1998; Kadir și colab, 1999). Hemoragiile membranelor mucoase (hemoragiile gingivale, menoragiile și epistaxisul – deja citate), peteșiile și echimozele cutanate sunt tipice pentru anomalii cantitative și calitative ale trombocitelor și de boală von Willebrand (Allen și Glader, 2002). În mod contrar, hemoragiile spontane profunde ale mușchilor și articulațiilor sunt mai frecvente în deficiența factorilor de coagulare, în special în hemofilie (Popescu V, 1999).

Sexul bolnavului, vârsta la care a apărut sângerarea anormală și antecedentele familiale reprezintă un „adevărat” *screening* foarte important, pentru conducerea investigațiilor.

Cele mai multe boli ale hemostazei primare (de cauză vasculară și trombocitară) sunt câștigate, în timp ce tulburările de coagulare sunt, de regulă, ereditare și cele mai multe dintre ele se transmit recesiv X-linkat, fiind manifeste clinic doar la sexul masculin.

Invers, absența anomaliilor de hemostază la ascendenți nu exclude existența unei coagulopatii ereditare.

Antecedentele personale privind existența unor intervenții chirurgicale, traumatisme sau extracțiile dentare fără sângerare anormală pledează cel mai bine pentru absența unei anomalii ereditare a coagulării.

Bolile câștigate ale hemostazei, variabile ca modalitate de debut, sunt de obicei acute și sunt asociate, în mod tipic, cu alte condiții, incluzând infecții, tulburări imunologice, malignități și reacții la medicamente. O atenție deosebită se va acorda bolilor virale recente, prezența unor simptome ca febra, scăderea în greutate, afectarea articulațiilor, precum și unui istoric recent de ingestie de medicamente (cum ar fi aspirina, de exemplu).

Cercetarea celorlalți membri ai familiei este capitală pentru a determina dacă o anomalie a hemostazei este genetică sau câștigată. Unele boli afectează mai mulți membri ai familiei și, când există această suspiciune, nu trebuie ezitat să se controleze cât mai mulți membri din această familie. Cele mai multe depistări de anomalii

genetice au fost realizate în acest fel, iar majoritatea progreselor în domeniul hemostazei s-au efectuat de la descoperirea anomaliilor *în lanț* la mai mulți membri dintr-o familie; uneori s-au urmărit mai multe generații.

Debutul sângerărilor la naștere sau în copilărie este un argument puternic pentru o anomalie transmisă genetic, dar o anamneză negativă nu exclude această posibilitate.

Unele boli ale coagulării sunt transmise prin gene recesive și autozomale, astfel încât bolnavul trebuie să fie homozigot pentru gena anormală, pentru ca prezența ei să fie clinic evidentă. În cazul în care, copilul este heterozigot, anomalia nu se manifestă clinic decât dacă intervin cauze patologice adjuvante. În plus, există cazuri în care bolnavul poate fi primul homozigot pentru gena anormală, astfel ceilalți să fie normali. În sfârșit, nu este exclus ca anomalia să fie rezultatul unei mutații. Practic, se consideră însă că bolnavul are o anomalie câștigată dacă este adolescent și nu a avut în trecut nici o manifestare hemoragică.

II. EXAMENUL OBIECTIV

După ce s-a stabilit că pacientul prezintă o anomalie a hemostazei este important să se precizeze care fază din procesul hemostazei este afectată.

În plus, dacă anomalia hemostazei este câștigată trebuie să se determine cauza ce a determinat sindromul hemoragic.

Examenul fizic al pacientului oferă o serie de „chei” ale problemei. Anomaliile din faza vasculo-plachetară a hemostazei primare sunt sugerate de prezența peteșiilor, echimozelor și a sângerărilor superficiale.

Distribuția și caracterul leziunilor purpurice trebuie examinate cu atenție. Prezența unor leziuni purpurice numai la mâini, picioare și urechi sugerează acțiunea aglutininelor la rece. În infecțiile virale, bacteriene sau rickettsiene se pot găsi peteșii întinse pe trunchi și extremități. În purpura Schönlein-Henoch există, în afară de purpură, leziuni papulo-urticariene, edeme localizate, artralгии sau artrită. Prezența de echimoze și peteșii cutanate importante sunt caracteristice pentru o trombocitopenie sau o disfuncție plachetară.

Implicarea mucoaselor cu prezența de purpură sau hemoragii poate fi, de asemenea, prezentă. Nările trebuie examinate cu blândețe la copiii cu epistaxis, deoarece excoriațiile și lezarea vaselor poate fi o indicație a unui traumatism (digital sau din alte cauze), mai degrabă decât unei sângerări spontane.

Echimozele în alte zone decât gambele și coatele, ca de exemplu la nivelul flancurilor, abdomenului sau regiunii spatelui pot indica o predispoziție hemoragică.

Hiperelasticitatea tegumentelor, hiperlaxitatea articulațiilor, purpura (evidentă în special pe gambe),

tendința la echimoze și formarea de cicatrice întinse sunt sugestive pentru sindromul Ehlers-Danlos.

Echimozele în orice arie a corpului, care apar excesiv de întinse pentru intensitatea traumatismului sau acelea cu hematoame subiacente palpabile, pot fi văzute la pacienții cu anomalii hemoragice semnificative. O anomalie în mecanismul coagulării trebuie suspectată când se constată hemoragii/hematoame musculare și subcutanate mari.

Hemartrozele acute și artrita cronică ankilozantă sunt caracteristice în special hemofiliei clasice (A) și bolii Christmas (hemofilia B). Articulația în care s-a produs hemoragia este dureroasă și tumefiată, cu semne care traduc prezența de lichid intraarticular. Ca sechele se constată ankiloză și semne de distrugere osoasă. Toate articulațiile trebuie examinate pentru depistarea de hemoragii intraarticulare. Hematoamele apar mai frecvent în regiunile traumatizate, iar traumatismul poate trece neobservat. Regiunile cu cele mai frecvente hematoame profunde sunt extremitățile, fesele, limba și regiunea cervicală.

Examenul fizic trebuie să cerceteze unele semne asociate cum ar fi paloarea, adenopatiile sau hepatosplenomegalia.

Examenul fizic trebuie completat cu cercetarea fundului de ochi care poate evidenția semne de leuce-

mie, trombocitopenie, anemie sau policitemie; dintre acestea numai leziunile din leucemie au un grad mai mare de specificitate (Popescu V, 1999).

III. EXAMENE PARACLINICE

Studiile de laborator inițiale pentru evaluarea unei posibile diateze hemoragice trebuie să includă:

- examenul de rutină al sângelui, inclusiv cercetarea unui frotiu de sânge;
- o serie de teste *screening* ce vizează principalele anomalii ale hemostazei;
- numărul de trombocite asociat cu examinarea frotiului sanguin pentru trombocite și celelalte elemente figurate sanguine;
- timpul de sângerare pentru evaluarea funcției trombocitare;
- TP (timpul de protrombină) pentru evaluarea căii extrinseci și comune a coagulării;
- TPT (timpul parțial de tromboplastină) activat pentru evaluarea căii intrinseci și comune a coagulării (tabelele 1 și 2) (Popescu V și colab, 1991).

Hemograma

Examenul de rutină – hemograma – oferă cel puțin două date informative importante: permite o rapidă

Tabelul 1
Teste screening în tulburările hemostazei

Anomaliile hemostazei	Teste screening				Metoda de diagnostic
	Număr de trombocite	TS	TP	TPTa	
I. Anomalii vasculare					
Purpura Schönlein-Henoch	N	N	N	N	Clinică
Sindromul Ehlers-Danlos	N	N	N	N	Clinică
II. Anomalii trombocitare					
Purpură trombocitopenică idiopatică (PTI)	Scăzut	Prelungit	N	N	Clinic + examenul MO (megakariogramă + anticorpi plachetari) pozitiv
Trombastenia Glanzmann	N	Prelungit	N	N	Retracția cheagului (prelungită) și sediul agregării plachetare (anomalie primei faze a agregării)
Efectul aspirinei	N	Prelungit	N	N	Sediul agregării plachetare (anomalie fazei a doua a agregării)
III. Anomalii ale coagulării					
Hemofilia clasică (A)	N	N	N	Prelungit	Evaluarea F VIII (activitate deficientă)
Boala Christmas (hemofilia B)	N	N	N	Prelungit	Evaluarea F IX (activitate deficientă)
Boala von Willebrand	N	Prelungit	N	Prelungit	Evaluarea activității F VIII, Ag vW, FvW (cofactorul la ristocetină) – toți acești factori sunt diminuați în cazurile tipice.
Deficitul de factor VII	N	N	Prelungit	N	Evaluarea F VII (activitate deficientă)
Deficitul de factor X	N	N	Prelungit	Prelungit	Evaluarea F X (activitate deficientă)
Deficitul de vitamina K	N	N	Prelungit	Prelungit	Evaluarea factorilor II, VII, IX și X (deficiențe specifice asociate cu alți factori normali)
CID	Scăzut	Prelungit	Prelungit	Prelungit	Evaluarea factorilor I, II, V și VII (activități deficitare) și titrului PDF (crescut)

TS = timp de sângerare; TP = timp de protrombină; TPT_a = timpul parțial de tromboplastină activat; CID = coagulare intravasculară diseminată.

Tabelul 2

Valori normale ale testelor de hemostază folosite uzual (după McMillan, 1980)

Testul	Copii (peste 1 an) și adulți	Nou-născut normal	Nou-născut prematur (vârsta de gestație: 32-36 de săptămâni)
Trombocite/mm ³	238.000 ± 64.000	310.000 ± 68.000	200.000 ± 70.000
Timpul de sângerare (min.) = metoda Ivy	sub 10	sub 10	sub 10
Timpul de protrombină (sec.)	13 ± 2	16 (13-20)	17 (12-21)
Timpul parțial de tromboplastină (sec.)	48 ± 6	55 ± 10	70
Timp de trombină (sec.)	14 ± 2	12 (10-16)	14 (11-17)
Fibrinogenul (mg/dl) (FI)	283 ± 88	264 ± 55	226 ± 70
Protrombina (%) (FII)	103 ± 21	45 ± 15	35 ± 12
Factorul V (%)	94 ± 33	98 ± 40	91 ± 23
Complexul factorilor VII/X (%)	99 ± 15	56 ± 16	39 ± 14
Factorul VIII (%)	107 ± 25	105 ± 35	98 ± 40
Factorul IX (%)	100 ± 22	28 ± 8	...
Factorul XIII (%)	100	100	100
PDF (mcg/ml)	0-7	0-7	0-7
Timpul de liză al cheagului euglobulinic (min.)	140	84	95
Antitrombina III (%)	100	55	48

determinare a numărului de trombocite și confirmă sau infirmă o trombocitopenie suspectată. În plus, hemograma poate oferi „chei“ despre severitatea și durata hemoragiei. Anemia în asociere cu un istoric de manifestări hemoragice trebuie să indice medicului să „înălțe un steag roșu“. La copiii cu epistaxis recurent, anemia este cea mai probabilă consecință. O anemie microcitară, indicatoare a unei deficiențe de fier, poate prezenta un istoric de pierdere de sânge prelungită, necompensată de un aport dietetic normal de fier. Alternativ, o anemie normocitară poate fi observată în cazurile cu hemoragii recente, cu o semnificativă pierdere de sânge.

Anemia, trombocitopenia și anomaliile leucocitelor pot indica un sindrom de insuficiență a măduvii osoase, așa cum se întâlnește în leucemii și limfoame.

Frotiul de sânge periferic

Frotiul de sânge periferic trebuie examinat la orice pacient cu suspiciune de disfuncție plachetară. Un număr scăzut de trombocite trebuie confirmat prin analiza frotiului de sânge periferic deoarece „grămezile“ de trombocite pot determina o numărătoare automată, în mod fals, scăzută, situație care poate fi ușor depistată la examenul frotiului. „Grămezile, pâlcurile de trombocite pot apărea datorită anticorpilor EDTA-dependenți și, dacă sunt persistente, pot necesita repetarea testelor sanguine într-o alternativă anticoagulantă cu citratul.

Examinarea frotiului permite, de asemenea, examinarea morfologiei plachetelor. În anomalii ca sindroamele Bernard-Soulier și May-Hegglin, trombocitele sunt gigante, cu dimensiuni similare sau mai mari decât eritrocitele. Pe un frotiu sanguin de la un pacient cu PTI, sunt observate atât trombocite de dimensiuni normale, cât și trombocite mari. În mod invers, în

sindromul Wiskott-Aldrich volumul plachetelor este mai mic decât în mod normal. Volumul mediu al plachetelor este frecvent raportat ca o parte a numărului de celule sanguine înregistrate automat, dar nu reflectă cu acuratețe dimensiunile actuale ale plachetelor, în special în prezența trombocitopeniei.

Timpul de protrombină (TP) și timpul parțial de tromboplastină activat (TPT_a)

TP și TPT_a sunt teste *screening* pentru faza secundară a hemostazei. TP evaluează calea extrinsecă și comună a coagulării, în timp ce TPT_a evaluează calea intrinsecă și comună a coagulării.

Timpul de protrombină (timpul Quick) are valori normale ce variază cu vârsta: nou-născut prematur: 17 sec (12-21); nou-născut la termen: 16 sec (13-20); la copil peste 1 an și la adulți: 13 ± 2 sec. Rezultatele se pot exprima și prin activitatea protrombinică procentuală, prin raportare la o plasmă martor normală (a cărei activitate a fost găsită 100%).

Timpul parțial de tromboplastină (TPT) sau timpul de cefalină are valori normale între 70 și 110 secunde.

Timpul parțial de tromboplastină activat (timpul de cefalină-kaolin) are valori normale între 45-60 secunde. În absența contaminării cu heparină, prelungirea TPT_a indică prezența unui anticoagulant sau inhibitor circulant sau o deficiență a unui factor de coagulare din calea intrinsecă (endogenă). Nivelul factorului de coagulare la care fie TP sau TPT_a devine prelungit variază, dar este de obicei în jur de 40% din nivelul pool-ului plasmatic normal pentru oricare dintre factorii afectați (Cook, 1998).

TPT_a și TP – mixing studies

Un TP sau TPT_a anormal trebuie să fie urmat de un *mixing studies*; rezultatele acestui studiu indică fie

prezența unui inhibitor fie o deficiență a unui factor. Prin amestecul de volume egale ale plasmăi unui pacient cu plasma normală, orice deficiență de factor trebuie să fie corectată cu un nivel de minimum 50%; deci, normalizarea TP sau a TPT_a , urmare a unui mixing study, indică o deficiență a unui factor.

Prelungirea persistentă a testului rezultat după mixarea cu plasmă normală indică prezența unui inhibitor (de obicei un anticorp) împotriva unuia sau mai multor factori de coagulare (Cook, 1998). La cei mai mulți copii, acești inhibitori nu sunt asociați cu sângerare clinică dar interferă *in vitro*, în cadrul testării. Un prim exemplu este realizat de inhibitorul inadecvat numit anticoagulantul lupic care este asociat cu o prelungire a TPT_a ; cu toate acestea, nu există nici o sângerare/hemoragie. Paradoxal, anticoagulantul lupic la adolescenți și adulți este asociat clinic cu o tendință la tromboză. Sângerarea datorită unui anticoagulant lupic apare numai când TP, de asemenea, este prelungit, datorită unei diminuări a activității factorului II. La copii, cei mai mulți inhibitori sunt, în mod tipic, tranzitorii, adesea asociați cu boli virale și de obicei revin la normal în câteva zile sau săptămâni (Allen și Glader, 2002).

Evaluarea factorilor de coagulare

Când deficiența unui factor de coagulare este sugerată de istoricul familial sunt indicate *mixing studies*, specifice evaluării factorilor de coagulare.

Când *mixing studies* pentru TPT_a indică deficiența unui factor este necesar de a determina concentrația factorilor VIII, IX și XI deoarece deficiența acestor factori este asociată cu sângerări/hemoragii clinice. Scăderea concentrației factorului XII, prekalkreinei și kininogenului cu greutate moleculară înaltă, poate, de asemenea, cauza o prelungire a TPT_a ; totuși aceste deficiențe nu sunt asociate cu sângerări/hemoragii.

Determinarea fibrinogenului

Activitatea funcțională a fibrinogenului este cuantificată prin observarea formării monomerilor de fibrină în prezența trombinei adăugate (Cook, 1998). Este disponibilă, de asemenea, determinarea cantitativă a proteinei (antigenului) fibrinogen. În rarele cazuri de disfibrinogenemie, există o discordanță între funcția scăzută a fibrinogenului și nivelul normal al fibrinogenului.

Timpul de trombină (TT)

TT este timpul de coagulare a plasmăi oxalate sau citrate în prezența unei cantități precis cunoscute de trombină. Explorează ultima fază a coagulării cu excepția factorului XIII și măsoară viteza de formare

a trombinei. Valorile normale ale TT sunt de 26 ± 4 secunde. Când TT este prelungit, acest test semnifică activitatea diminuată a fibrinogenului, prezența produsilor de degradare ai fibrinei (PDF) sau contaminarea cu heparină.

Timpul de coagulare la reptilază este similar cu timpul de trombină, cu excepția faptului că nu este inhibată de heparină coagularea indusă de această enzimă din veninul de șarpe

Tehnica de efectuare a timpului de coagulare la reptilază este identică cu cea de la TT, cu care de altfel se practică în paralel, atunci când se suspectează prezența de inhibitori antitrombinici.

Teste screening în anomaliiile hemostazei primare

Screening-ul anomaliilor hemostazei primare – cum ar fi boala von Willebrand și anomaliile funcționale ale trombocitelor – este, de asemenea, important, alături de testele *screening* ale coagulării, descrise anterior.

Testul folosit tradițional este timpul de sângerare și studiul fragilității capilare crescute cu ajutorul testului garoului.

Întrebări privind veracitatea, sensibilitatea, specificitatea și predictibilitatea timpului de sângerare a condus la un declin al utilizării acestui test (De Caterina și colab, 1994; Kerenyi și colab, 1999; Rodgers și colab, 1990). O nouă metodă paraclinică, *PFA-100 platelet function screen* (Dade Behring, Deerfield III) a fost introdusă în practica clinică drept un înlocuitor al timpului de sângerare (Fressinaud și colab, 1999; Kundu și colab, 1995).

Acest instrument este un dispozitiv automat care imită/simulează hemostaza primară prin aspirarea unei cantități mici de sânge integral, citratat, printr-o deschidere/ferastră într-o membrană acoperită cu collagen și epinefrină sau adozin difosfat. Expunerea agonștilor trombocitelor și forțele dispozitivului automat facilitează atașarea și activarea FvW – dependent și agregarea plachetelor, ce duce la ocluzia „ferestrei” printr-un dop stabil de plachete. Timpul de ocluzie este prelungit la pacienții cu cele mai multe tipuri de boală von Willebrand (vWD) și în unele anomalii ale plachetelor. Comparația indică că PFA-100 este superioară timpului de sângerare, oferind un foarte bun test *screening* pentru cele mai multe cazuri de vWD și pentru unele anomalii funcționale ale plachetelor (Kerenyi și colab, 1999; Dean și colab, 2000; Mammen și colab, 1998). Când există o anomalie a hemostazei primare, studiile inițiale trebuie focalizate pe boala von Willebrand (vWD) deoarece aceasta este o anomalie comună. Dacă studiile pentru vWD (von Willebrand disease) sunt negative, studiile trebuie orientate pe agregarea plachetelor pentru a identifica o anomalie a

funcției plachetare. Trebuie subliniat că pentru studiul hemostazei primare normale este necesară număratoarea trombocitelor și nu testele funcționale, care trebuie rezervate copiilor cu trombocitopatie.

Studii asupra agregării plachetare

Studiile agregării plachetare determină gradul și modelul de agregare al trombocitelor după adausul de agoniști plachetari (adenozin difosfat, epinefrină, colagen, trombină, arachidonat, ristocetină). Modelele de agregare observate pot fi utile în depistarea și definirea anomaliilor funcționale ale trombocitelor, cum ar fi: anomaliile pool-ului de stocaj/tezurizare, sindromul Bernard-Soulier și trombostenia Glanzmann.

Ultimile două sindroame – sindromul Bernard-Soulier și trombostenia Glanzmann – sunt caracterizate prin absența glicoproteinelor specifice pe suprafața plachetelor. Pe când studiile anterioare asupra agregării constituiau singura metodă de diagnostic, în prezent, *flow/citometria* permite detectarea directă a expresiei glicoproteinei pe suprafața plachetelor.

Testul de agregare plachetară și interpretarea sa este efectuată numai în laboratoare specializate.

IV. SCENARIILE CLINICE ȘI DE LABORATOR ÎNTÂLNITE LA PACIENȚII CU DIATEZE HEMORAGICE*

Cele mai comune scenarii clinice și de laborator întâlnite la pacienții cu diateze hemoragice sunt prezentate în tabelul 3 și sunt discutate în articolul de față.

Tabelul 3 prezintă o listă cu diagnosticele diferențiale și cu posibilele examene de laborator care sunt indicate de rezultatele inițiale ale *screening*-ului.

Copil cu un istoric semnificativ de sângerare, cu TP normal, TPT activat normal și număr de trombocite normal

Importantă, în această situație este observația clinicianului că istoricul de sângerare este semnificativ. În acest caz, în ciuda rezultatelor normale ale testelor *screening*, este justificată continuarea efectuării unor alte examene paraclinice. Acest scenariu poate fi datorat *bolii von Willebrand (vWD)*, *deficienței factorului XIII*, *anomaliilor fibrinolizei sau a funcțiilor trombocitelor*. *vWD* este una din cele mai comune anomalii hemoragice congenitale; această entitate este o boală autozomală care afectează 1-3% din populație, interesează ambele sexe și toate rasele și etniile (Montgomery și colab, 1998; Sandler și colab, 2000; Werner, 1996).

vWD este datorată unei deficiențe cantitative sau calitative a vWF (factorul von Willebrand), o proteină plasmatică multimerică, cu două roluri importante în hemostază. Un mare număr de multimeri vWF ajută la formarea inițială a „dopului“ plachetar. În plus vWF acționează ca o proteină „cărăuș“ pentru coagularea factorului VIII, stabilizând și prelungind semi-viața sa în circulație. Există trei tipuri majore de *vWD*. Tipul I *vWD* este datorat unui defect cantitativ, reprezintă o deficiență parțială a vWF din circulație și este considerat că reprezintă 80% dintre toate cazurile de *vWD*. Tipul II *vWD* este socotit ca cel mai important din cazurile rămase și se datorează unor defecte funcționale ale vWF și este în continuare împărțit în 4 subtipuri: II A (scăderea formării multimerilor vWF cu greutate moleculară înaltă, care au rolul cel mai important în hemostază); II B (scăderea unui larg număr de multimeri datorită unei afinități crescute pentru trombocite); II M (scăderea afinității vWF pentru glicoproteina 1b); și o foarte rară variantă, II N (scăderea legării de factorul VIII datorită unei mutații punctuale pe vWF). Tipul III *vWD* socotit ca reprezentând între 2% și 5% din cazuri, este datorat absenței aproape totale a vWF asociat cu niveluri foarte reduse ale factorului VIII. Diagnosticul de *vWD* este sugerat de istoricul clinic. Această entitate este caracterizată prin sângerări cutaneo-mucoase (ex: epistaxis, sângerări orale și echimoze ușoare). La femei, menoragia și hemoragia *post-partum* pot fi de asemenea, observate (Lee, 1999; Kadir și colab, 1999; Kouides și colab, 2000; Kouides, 2002). În unele cazuri din tipul III *vWD*, niveluri foarte scăzute de factor VIII pot fi asociate cu „hemofilia“-tip hemoragii în articulații și mușchi. Hemograma este de obicei normală, cu excepția situației în care există anemie, ca o consecință a sângerărilor. O trombocitopenie semnificativă poate fi observată la unii pacienți cu tipul II B de *vWD* și este remarcată când se evaluează un copil cu o purpură trombocitopenică idiopatică cronică. Testele de coagulare sunt în mod tipic normale sau timpul parțial de trombo-plastină activat poate fi variabil prelungit, depinzând de mărimea concomitentă a deficienței factorului VIII. Testele hemostazei primare (PFA-100) de obicei sunt anormale. Diagnosticul specific de laborator al *vWD* se stabilește prin intermediul unei liste de teste ce includ antigenul vWF, activitatea cofactorului la ristocetină (marker funcțional al vWF), activitatea factorului VIII și analiza multimerică a vWF (tabelul 4). Rezultate normale (fals negative) sunt frecvent întâlnite la pacienții cu un istoric semnificativ de sângerare și cu *vWD* tipul I. De altfel, multe activități fiziologice (*stress*, hormoni, exerciții) și medicamente

* De menționat că problemele hemoragice asociate cu leucemia și anemia aplastică nu sunt discutate în acest articol. Prezența anemiei, anomaliilor leucocitare, adenopatiilor și/sau hepatosplenomegaliei, totuși, facilitează diferențierea de alte diateze hemoragice, prin focalizarea discuției în altă direcție.

Tabelul 3

Scenarii de laborator comune la copiii cu diateze hemoragice

Rezultatul testului	Diagnostic diferențial	Studii posibile de laborator în dinamică
TP normal TPT _a normal Număr normal de trombocite	Boala von Willebrand Anomalia funcției trombocitelor Deficiența de factor XIII Anomalie a fibrinolizei	PFA-100 Studiile bolii vW în dinamică Studiul agregării plachetare Testul de liză a cheagului de uree Liza cheagului euglobulinic Alfa-2-antiplasmina, PAI-1 = inhibitorul activatorului plasminogenului TPA – activatorul plasminogenului tisular
TP normal Timpul parțial de tromboplastină activat (TPT _a) prelungit Număr normal de trombocite	Inhibitorul TPT (timpul parțial de tromboplastină) Boala von Willebrand Hemofilia A sau B Deficiența de factor XI „Contaminarea” cu heparină	Studiul TPT <i>mixing</i> Evaluarea factorilor VIII, IX, XI Studii ale bolii von Willebrand Timpul de trombină/timpul de reptilază.
TP prelungit TPT _a normal Număr normal de trombocite	Inhibitorul TP Deficiența de vitamina K Warfarina Deficiența de factor VII	Studiul mixing al TP Evaluarea factorilor II, VII, IX și X.
TP prelungit TPT _a prelungit Număr normal de trombocite	Inhibitori circulanți Disfuncția hepatică Deficiența de vitamina K Deficiența factorilor II, V, X sau a fibrinogenului Disfibrinogenemia	Studiul mixt TP/TPT _a Timpul de trombină/timpul de reptilază Fibrinogenul Evaluarea factorilor II, V, X.
TP prelungit TPT _a prelungit Număr scăzut de trombocite	CID (coagularea intravasculară diseminată) Disfuncția hepatică Sindromul Kasabach-Merritt	Timpul de trombină Fibrinogen Evaluarea factorilor D-dimeri
TP normal TPT _a normal Număr scăzut de trombocite	PTI acută PTI cronică Boli de colagen Sindromul de insuficiență medulară precoce.	Anticorpi antinucleari Anticorpi anticardiolipină Testul antiglobulinic direct Nivelul seric al imunoglobulinelor Nivelul complementului seric Teste pentru <i>Helicobacter pylori</i> Analiza multimerică a FvW Aspirat de măduvă osoasă Analiza cromozomială în măduva osoasă

Abrevieri: TPT_a = timpul parțial de tromboplastină activat; TP = timpul de protrombină; TCT = timpul (cheagului) de trombină
APT = activatorul plasminogenului tisular; FvW = factorul von Willebrand; PTI = purpură trombocitopenică idiopatică
IAP-1 = inhibitorul activatorului plasminogenului-1; CID = coagularea intravasculară diseminată

Tabelul 4

Rezultatul testelor cu rol în diagnosticul bolii von Willebrand

Tipul	vWF: Ag	vWF: RCo	Multimeri	Factorul VIII	Trombocite
I	Scăzut	Scăzut	Toți prezenți	Scăzut sau normal	Normale
II A	Scăzut	Foarte scăzut	Scăderea HMW	Scăzut sau normal	Normale
II B	Scăzut sau normal	Scăzut sau normal	Scăderea HMW	Scăzut sau normal	Scăzute
II M	Normal	Foarte scăzut	Normal	Normal	Normal
II N	Normal	Normal	Normal	< 25%	Normal
III	Extrem de scăzut sau absent	Extrem de scăzut sau absent	Toți extrem de scăzuți sau absenți	< 10%	Normal

Abrevieri: vWF: Ag = Antigenul von Willebrand; vWF: R Co = activitatea cofactorului la ristocetină;
HMW = *high molecular weight multimers* (multimeri cu greutate moleculară înaltă);
IMW = *intermediate molecular weight multimers* (multimeri cu greutate moleculară intermediară).

(pilule contraceptive orale) pot crește vWF, în acest fel creând confuzii de diagnostic.

Ca o regulă generală, rezultatele anormale, cu valoare scăzută, sugestive pentru vWD de obicei sunt corespunzătoare/corecte. La pacienții foarte suspecți de o diateză hemoragică, dar cu antigenul vWF normal

și nivelul cofactorului la ristocetină normal, este frecvent necesar să se repete testele, cu alte ocazii, în scopul efectuării diagnosticului. Ca și pilulele contraceptive orale ce pot masca diagnosticul de vWD și ciclurile hormonale normale, nelegate de sarcină, pot, influența, de asemenea, nivelul vWF, situație observată în etapa

precoce a fazei foliculare (zilele 4-7), perioadă când fluxul menstrual este oprit (Lee, 1999; Blombäck și colab, 1992; Edlund și colab, 1996).

Deficiența de factor XIII se caracterizează prin sângerare întârziată sau prelungită și datorită faptului că timpul de protrombină (TP) și timpul parțial de tromboplastină activat (TPT_a) nu evaluează factorul XIII, iar testele *screening* de coagulare sunt normale (Anwar și colab, 1999; Bauer, 1998). Urmare a activării prin trombină, factorul XIII servește la legarea încrucișată (*cross-link*) a monomerilor de fibrină, stabilizând cheagul nou format și făcându-l mai rezistent la fibrinoliză. Deficiența acestui factor este transmisă după modelul autozomal dominant, cu heterozigoți ce au aproximativ 50% dintre nivelurile normale și cei cu stare homozigotă ce au aproape absent acest factor. Deoarece foarte mici cantități de factor XIII sunt necesare pentru hemostază, simptomatologia apare numai în deficiențele severe. Cheagurile formate în astfel de cazuri sunt destul de friabile și pot determina întârzierea și prelungirea episoadelor hemoragice care sunt fie spontane sau asociate cu traume minore. Clasica prezentare a stării homozigote este prelungirea sângerării la nivelul bontului ombilical la nou-născut sau după circumcizie. Pacienții cu o deficiență severă de factor XIII sunt raportați cu o înaltă incidență de hemoragii intracraniene, până la 30% din cazuri, iar în unele serii, cu un număr semnificativ de decese (Anwar, 1999). Alte manifestări clinice ale deficienței factorului XIII sunt: vindecarea de proastă calitate a plăgilor, la nou-născuți, întârzierea „căderii” cordonului ombilical. Testele de laborator demonstrează o liză anormală, rapidă, a cheagului la pacientul în cauză, fie în 5 mol/l de uree, fie în sol. 1% de acid monocloroacetic; testul este corectat prin adaosul de plasmă normală.

Anomaliile sistemului fibrinolic sunt asociate cu sângerări datorate unei dizolvări rapide, anormale, a cheagului de fibrină. Deși rară, sângerarea excesivă a fost descrisă în asociere cu *deficiențele* de alfa 2-antiplasmă și de inhibitor 1-activator al plasminogenului și cu *excesul* de activator al plasminogenului tisular (Stump și colab, 1990). Identificarea acestor anomalii necesită un indice crescut de suspiciune și trebuie luată în discuție la pacienții cu sângerare prelungită, urmare a unui traumatism; în particular, sângerarea reapare după o inițială hemostază (Allen și colab, 2002). Investigația *screening* de laborator a acestor anomalii include timpul de liză al cheagului euglobulinic, un marker al activității plasminei. Dacă timpul de liză al euglobulinei este scurtat, investigația trebuie continuată cu evaluarea componentelor individuale ale sistemului fibrinolic. Aceste teste sunt efectuate, uzual, în laboratoare specializate și studiul pacienților cu anomalii potențiale ale sistemului fibrinolic trebuie coordonat consultului hematologic.

Copil cu istoric de sângerare și cu prelungirea izolată a timpului parțial de tromboplastină activat (TPT activat)

O prelungire izolată a TPT_a poate fi datorată unui inhibitor, contaminării cu heparină sau deficienței factorilor din calea intrinsecă a coagulării, excluzând acei factori din calea comună (factorii V, X, protrombina și fibrinogenul). Din factorii rămași (kininogenul cu greutate moleculară înaltă, factorii VIII, IX, XI și XII), numai deficiențele factorilor VIII, IX și XI determină o diateză hemoragică. Așa cum s-a prezentat anterior, în acest articol, vWD poate prezenta acest scenariu, în raport cu magnitudinea deficienței factorului VIII.

Hemofilia A (deficiența de factor VIII) și hemofilia B (deficiența de factor IX) reprezintă cele mai frecvente deficiențe ereditare după boala von Willebrand, cu o incidență totală de aproximativ 1 caz din 5000 de copii de sex masculin (Montgomery și colab, 1998; Mannucci și colab, 2001). Deficiența de factor VIII reprezintă 85% dintre cazuri, restul fiind constituit de deficiența de factor IX. Chiar dacă cele mai multe cazuri sunt familiale, un număr semnificativ este reprezentat de mutații spontane; prin urmare, un istoric familial de hemofilie poate să nu fie totdeauna prezent.

Ambele – deficiențele de factor VIII și IX – sunt transmise după modul X-linkat, sexul masculin, cel mai sever afectat. Purtătoarele de sex feminin pot avea, de asemenea, niveluri ale factorului de coagulare respectiv mai scăzut decât cele normale (dependent de *pattern-ul de lyonizare*) și pot avea o incidență crescută a menoragiei și sângerărilor obstetricale (Kadir, 1999; Kadir și colab, 1999). Astfel, acest diagnostic poate fi considerat la orice pacient cu simptome de sângerare, fără deosebire de sex și de istoricul familial.

Determinarea activității factorilor VIII și IX în plasmă poate fi folosită pentru predicția severității sângerării. Hemofilia severă este definită ca fiind sub 1% din nivelul pool-ului plasmatic. Acești pacienți prezintă sângerări/hemoragii articulare și în țesuturile profunde ca răspuns la o traumă mică sau necunoscută.

Pacienții cu niveluri de 1% la 5% din nivelul pool-ului plasmatic sunt clasificați ca având o hemofilie moderată (cu sângerări spontane), dar pot totuși să prezinte hemoragii serioase ca răspuns la traume sau proceduri chirurgicale. Hemofilia ușoară este definită prin niveluri de > 5% și se asociază cu sângerări, numai în asociere cu un traumatism.

Hemofilia C (deficiența de factor XI, sindromul Rosenthal) este o anomalie a hemostazei, cu o prevalență estimată la 1/100.000; totuși, rata de purtători este destul de înaltă la populația de evrei Ashkenazi (estimată la 8%) (Bolton-Maggs, 2000). Diagnosticul este suspectat la cei cu simptome hemoragice, cu prelungirea timpului parțial de tromboplastină activat

(*TPT_a*), timpul de protrombină normal și nivelul factorilor VIII și IX normal și este confirmat prin evaluarea activității acestora.

Deficiența de factor XI diferă de alte hemofilii (A și B) prin aceea că se transmite autozomal, prezintă simptome mai blânde/ușoare, cu episoade de sângerări ca răspuns la un traumatism sau la o intervenție chirurgicală. Sângerările spontane ale țesuturilor profunde și intra-articulare, caracteristice deficienței severe a factorilor VIII și IX nu sunt tipic observate la pacienții cu deficiență severă a factorului XI. În plus, gradul de severitate a simptomelor clinice nu se corelează cu nivelul factorului plasmatic așa cum se observă în deficiența de factor VIII sau IX. Altfel spus, pacienții cu deficiență severă a factorului XI pot să prezinte simptome de sângerare ușoară, în timp ce sângerările severe sunt raportate la pacienții cu niveluri apropiate de limita inferioară a normalului.

Copil cu istoric de sângerare și prelungire izolată a timpului de protrombină (TP)

Factorul VII este singurul factor testat prin TP care nu este o parte din calea comună. În absența unui inhibitor, prelungirea izolată a TP corespunde deficienței factorului VII; totuși, deficiența factorului VII este o entitate rară și există și alte posibilități pe care clinicianul trebuie să le ia în considerație. Deoarece factorul VII are cea mai scurtă semi-viață din factorii coagulării, nivelurile plasmatice coboară foarte rapid în situațiile ce afectează producerea de procoagulanți multipli (ex: ingestia de warfarină sau insuficiența hepatică acută). Astfel prelungirea TP va fi presupusă, în mod acut, anterior de prelungirea TPT activat. Similar, în multe laboratoare, TP este mai sensibil la deficiența factorilor vitamino-K dependenți (factorii II, VII, IX și X) decât este *TPT_a*. Astfel, o prelungire izolată a TP poate fi datorată, de asemenea, unei deficiențe ușoare de vitamina K sau unor antagoniști (a se vedea mai departe).

Copil cu istoric de sângerare și prelungirea TP și TPT activat cu un număr normal de trombocite

Prelungirea TP și TPT activat la un pacient simptomatic poate indica o deficiență a unuia sau mai multor factori. Deficiența unui singur factor la nivelul căii comune (factorii V, X, protrombina sau fibrinogenul) sau o anomalie funcțională a moleculei de fibrinogen (disfibrinogenemia) poate prelungi ambii timpi de coagulare (*TP* și *TPT activat*); totuși aceste situații sunt rare. Deficiența unor factori multipli de la nivelul ambelor căi – intrinsecă și extrinsecă – poate avea o singură cauză și prelungeste atât TP cât și TPT activat.

Deficiența de vitamina K este cea mai comună cauză în această constelație de manifestări. Vitamina K este solicitată pentru crearea de *sites* (poziții) pentru legarea

calciului (*calcium-binding sites*) pe factorii specifici procoagulanți (factorii II, VII, IX și X) necesari pentru activitatea proprie. Absența vitaminei K determină producerea unei proteine funcțional deficiente. Sângerarea datorată deficienței vitaminei K poate fi destul de severă, cu o semnificativă incidență a sângerărilor gastrointestinale, țesuturilor profunde și intracraniene. Deficiența vitaminei K poate fi datorată unui aport inadecvat, unei absorbții sau utilizări dietetice inadecvate. Pe lângă aceștia, există un număr de compuși care acționează ca antagoniști care pot determina deficiențe simptomatice ale factorilor. Cel mai cunoscut exemplu de deficiență a vitaminei K legată de sângerări este *boala hemoragică* a nou-născutului. Anterior instituirii profilaxiei cu vitamina K, boala hemoragică a nou-născutului era o problemă semnificativă a perioadei neonatale, deși este observată și în prezent ca o manifestare clinică la unii nou-născuți care nu au primit vitamina K. Boala hemoragică precoce a nou-născutului este prezentă în primele 24 de ore de viață și este tipic asociată cu medicații ale mamei care pot afecta metabolismul vitaminei K (ex: anticonvulsivantele). Boala hemoragică clasică a nou-născutului apare între ziua a 2-a și a 7-a de viață și este datorată unei combinații de factori: depozite inadecvate la naștere datorită transportului placentar insuficient al lipidelor; imaturitatea hepatică neonatală cu privire la sinteza factorilor de coagulare; aportul inadecvat (laptele matern are cantități mici de vitamina K); intestinul nou-născutului este steril în cursul primelor zile de viață.

Forma tardivă de deficiență a vitaminei K cu sângerări tipice apare după prima săptămână de viață, extinzându-se în primele câteva luni de viață. Forma tardivă este asociată cu un număr de „procese” care interferă cu depozitele de vitamina K, incluzând: aportul inadecvat la nou-născuți alimentați natural; absorbția inadecvată la sugarii cu diaree cronică; asocierea cu terapie antibiotică; fibroza chistică; deficiența de alfa 1-antitripsină; alte tulburări gastrointestinale.

Forma clasică de boală hemoragică a nou-născutului este cea mai comună și este cel mai bine prevenită prin profilaxia cu vitamina K în perioada neonatală (Andrew, 1998; Lane și colab, 1985).

O altă cauză a anomaliei metabolismului vitaminei K este ingestia de compuși ai warfarinei. Warfarina este un antagonist al vitaminei K, în mod comun utilizat terapeutic drept anticoagulant atât la populația infantilă cât și la populația adultă. Pacienții în tratament cu warfarină prezintă o hemoragie semnificativă, cu o incidență anuală de 1-3%. Ingestia accidentală sau intențională de warfarină de către un copil poate determina un tablou identic cu acela observat în deficiența de vitamina K.

Așa-numiții „*super-warfarins*”, folosit în mod obișnuit la rodenticide, sunt compuși derivați de warfarină

cu activitate biologică crescută (peste 100 ori) față de warfarina medicinală, cu un timp de înjumătățire (semi-viață) plasmatică semnificativ de lung (Watts și colab, 1990). Plasarea acestor substanțe toxice în gospodărie poate constitui o posibilitate nefericită pentru copii de a face o intoxicație severă. Deși sângerarea secundară deficienței de vitamina K răspunde foarte rapid la administrarea de vitamina K, creșterea activității și timpul de înjumătățire plasmatică foarte lung în cazul de *super warfarins* necesită doze mari de vitamina K și pe o perioadă prelungită, iar în cazuri cu hemoragii severe, adaosul de plasmă proaspătă congelată (Allen și colab, 2002).

Copil cu sângerări și prelungirea TP și TPT activat și trombocitopenie

Acest scenariu este cel mai frecvent întâlnit la copiii bolnavi, cu anomalii hematologice și hemoragice, ce reflectă o CID (coagulare intravasculară diseminată) sau o insuficiență hepatică. O anamneză minuțioasă și un examen fizic corect procură datele necesare pentru un diagnostic prezumptiv.

CID este o coagulopatie de consum secundară unei varietăți de cauze ce includ: sepsisul, traumatismele și malignitățile (Levi și colab, 1999). Această entitate se caracterizează printr-o perturbare endotelială; prin inițierea unei coagulari anormale în vase, cu depozitarea de fibrină; și prin depleția a multipli factori de coagulare, proteine inhibitorii și trombocite. Deși diagnosticul este clinic, testarea paraclinică poate fi efectuată pentru susținerea diagnosticului de CID. Anomaliile tipice de laborator includ: scăderea concentrației de fibrinogen; scăderea activității factorilor V și VIII; reducerea nivelurilor de antitrombină III. Producții de degradare ai fibrinei și D-dimerii, care sunt specifici pentru degradarea fibrinei, sunt crescuți în mod obișnuit.

Ficatul este sediul primar al sintezei majorității proteinelor procoagulante și fibrinolitice și al inhibitorilor proteazei. Disfuncția hepatică datorată unui oarecare număr de boli determină un dezechilibru în sistemul hemostatic, frecvent determinând o predispoziție la sângerări, ca răspuns la traume sau proceduri chirurgicale (Kelly și colab, 1987). Ca și în CID, atât TP cât și TPT activat sunt tipic prelungiți datorită deficienței unor factori multipli. În contrast cu CID, nivelurile de factor VIII sunt tipic normale sau crescute. Trombocitopenia poate fi, de asemenea, prezentă datorită hipertensiunii portale și sechestrării splenice asociate.

Copil cu peteșii și/sau sângerări ale mucoaselor asociate cu trombocitopenie izolată

Purpura trombocitopenică idiopatică (PTI) la copii este, cel mai frecvent, acută, dar 10-15% dintre copii au PTI cronică.

PTI acută este o anomalie hemoragică câștigată auto-limitată datorită producerii de autoanticorpi cu ținută pe trombocitele pacientului (Beardsley și colab, 1998; Blanchette și colab, 2000; Di Paola și colab, 2002; Kelton și colab, 2000; Medeiros și colab, 2000).

În mod tipic este vorba de un copil, altfel sănătos, ce prezintă un debut acut cu manifestări hemoragice, cel mai frecvent sub formă de peteșii difuze și echimoze. Mai rar, epistaxisul, sângerările bucale, hematuria și sângerările gastrointestinale pot fi prezente. Hemoragiile la nivelul sistemului nervos central sunt totdeauna de temut; totuși, în realitate, această complicație este foarte rară. Frecvent există un istoric al unei boli virale recente sau al unei imunizări ce precedă apariția PTI. PTI poate apare la orice vârstă, dar are ca vârf de incidență vârsta de copil mic și primii ani de școală.

La examenul clinic copilul apare cu stare generală bună, exceptând simptomele legate de trombocitopenie.

Important: nu se constată o semnificativă limfadenopatie sau hepatosplenomegalie. De asemenea, nu există evidența unei imunodeficiențe, sau infecții virale în momentul realizării anamnezei și examenului fizic. Cu tablou clinic tipic de PTI, se efectuează în continuare o investigație *screening*, constând dintr-o hemogramă și un frotiu de sânge periferic. În afara de trombocitopenie, nu se constată altă anomalie hematologică, deși o moderată anemie poate fi prezentă dacă există antecedente semnificative de hemoragie. Examenul frotiului de sânge periferic evidențiază prezența de limfocite atipice datorită unei boli virale recente, dar nu se constată alte anomalii leucocitare. Trombocitele de dimensiuni normale și mai mari pot fi observate. Examenul măduvei osoase nu este necesar pentru diagnosticul de PTI acută; această investigație este indicată numai în cazurile asociate cu alte manifestări cum ar fi o semnificativă adenopatie, hepatosplenomegalie, anemie macrocitară sau anomalii leucocitare. Evoluția clinică este variabilă, dar majoritatea pacienților prezintă o revenire la normal a numărului de trombocite în decurs de 2 luni de la stabilirea diagnosticului; aproximativ 80% au numărul normal al trombocitelor în decurs de 6 luni (Medeiros și colab, 2000). Această ameliorare a numărului trombocitelor apare cu sau fără terapie.

PTI cronică este prezentă când numărul scăzut al trombocitelor persistă peste 6 luni din momentul prezentării ca PTI acută. Deși nu este posibil a stabili care pacienți, la stabilirea diagnosticului, vor fi „destinați” să aibă PTI cronică, prezența unor manifestări asociate cu un risc crescut pentru cronicitate includ: debutul insidios al simptomelor, vârsta peste 10 ani și sexul feminin. Când se stabilește că pacientul are PTI cronică, o serie de investigații sunt justificate. În

general o serie de autori (Allen și Glader, 2002) recomandă o completă evaluare în aceste cazuri, inițial, la stabilirea diagnosticului, datorită unei probabilități crescute a unei boli cronice. Testele de laborator sugerate în această situație variază, dar, în general, includ: studiul anticorpilor antinucleari și antifosfolipidici, testul antiglobulinic direct, complementul seric și nivelul imunoglobulinelor, testele funcției tiroidiene (Beardsley și colab, 1998).

Recent, o serie de date indică că PTI cronică poate, de asemenea, să se asocieze cu infecția cu *Helicobacter pylori* (Emilia G, Longo G, Luppi M et al, 2001). O considerație specială trebuie luată în tipul II B al bolii von Willebrand, care se asociază cu trombocitopenie (Allen și Glader, 2002). Dacă există o îngrijorare privind prezența unei anomalii tradusă prin insuficiență medulară sau o mielodisplazie, trebuie solicitate: examenul măduvei osoase cu studii citogenetice și studii privind „rupturile“ cromozomale.

Testarea membrilor familiei poate pune în evidență, de asemenea, o trombocitopenie de cauză genetică.

Trombocitopenia neonatală

Numărul de trombocite la nou-născutul prematur și la nou-născutul la termen este similar cu cel întâlnit la copilul mare (150.000/mL-450.000/mL). Semnificația unui număr de trombocite de 100.000/mL-150.000/mL este nesigură, dar un număr de trombocite sub 100.000/ μ L este definit ca anormal și impune alte investigații. Trombocitopenia neonatală are multe cauze (tabelul 5).

O abordare utilă pentru evaluarea trombocitopeniei neonatale este de a considera nou-născutul ca „bolnav“ sau „aparent normal“. Nou-născuții „bolnavi“ îi includ pe cei cu sepsis, cu evidența unei infecții congenitale, manifestări dismorfice.

Incidența trombocitopeniei la nou-născuții bolnavi internați într-o unitate de îngrijiri intensive poate fi în jur de 35% (Castle și colab, 1986). Trombocitopenia la nou-născutul cu suspiciune de sepsis este chiar mai

mare (Allen și Glader, 2002). Alte situații clinice cunoscute a fi asociate cu trombocitopenie includ infecțiile virale congenitale, asfixia, sindromul de detresă respiratorie și enterocolita necrozantă. Sindromul Kasabach-Merritt este o afecțiune unică în care trombocitopenia este datorată sechestrării trombocitelor într-un hemangiom gigant. Multe din aceste hemangioame gigante regresează și dispar în cursul primilor câțiva ani de viață, deși unele pot necesita o terapie cu corticosteroizi sau interferon (Ezekowitz și colab, 1995; Hall, 2001).

Trombocitopenia la copiii aparent normali este mult mai puțin comună decât la nou-născuții bolnavi.

Cea mai comună cauză de trombocitopenie severă în această categorie este trombocitopenia alloimună neonatală, care apare la aproximativ 1 caz din 1800 nou-născuți în viață (Blanchette și colab, 1997; Blanchette și colab, 2000; Bussel, 2001; Bussel, 1997). O trombocitopenie izolată, în absența semnelor și simptomelor de infecție, poate sugera trombocitopenia alloimună, în care transferul pasiv al anticorpilor materni dirijați împotriva plachetelor nou-născutului determină trombocitopenie.

Fiziopatologia acestei entități, analogă izoimunizării Rh și bolii hemolitice a nou-născutului, este datorată unei incompatibilități între antigenele specifice trombocitare maternelle și fetale. Mama produce anticorpi contra antigenelor plachetare ale fătului moștenite de la tată. Trombocitopenia rezultă la făt și aceasta continuă în perioada neonatală, durând de la câteva săptămâni la luni până ce anticorpii materni s-au „curățat“/eliminat. Spre deosebire de izoimunizarea Rh, trombocitopenia alloimună neonatală apare adesea la prima sarcină. Astfel, prima apariție a trombocitopeniei alloimune neonatale într-o familie este frecvent neașteptată, apărând la un copil altfel sănătos cu peteșii și echimoze. Factorul care distinge trombocitopenia alloimună neonatală de alte forme de trombocitopenie imună neonatală este marea incidență a hemoragiilor intracraniene (peste 20% în unele serii) (Blanchette și colab, 2000; Bussel, 2001). Aproape jumătate din aceste episoade de hemoragii intracraniene pot apărea antenatal, făcând diagnosticul rapid și tratamentul critic. Diagnosticul specific al trombocitopeniei alloimune neonatale necesită demonstrarea anticorpilor materni dirijați împotriva unui antigen plachetar al copilului și tatălui. Aceste teste sunt greu disponibile în cele mai multe centre medicale și, de obicei, un diagnostic prezumptiv este făcut în timp ce rezultatul testelor definitive este în așteptare.

Diagnosticul prezumptiv se bazează pe constatarea trombocitopeniei ce apare la un nou-născut cu un examen clinic obiectiv normal (cu excepția manifestărilor hemoragice) și a cărui mamă are un număr normal de trombocite.

Tabelul 5

Spectrul trombocitopeniei la nou-născuții bolnavi și sănătoși

Nou-născuți bolnavi	Nou-născuți aparent sănătoși
Infecții (bacteriene, virale)	Trombocitopenia alloimună
Hipoxia	Boală autoimună maternă
Sindromul de detresă respiratorie	Infecții
Hipertensiunea pulmonară	Sindromul Wiskott-Aldrich
Enterocolita necrozantă	Trombocitopenia amegakariocitică
Tromboze	Trisomiile 13, 18.
Boli congenitale de cord	
Leucemia congenitală	
Sindromul Kasabach-Merritt	
Sindromul TAR*	

*Abrevieri: TAR = trombocitopenia cu absența radius-ului

O a doua cauză de trombocitopenie ce apare la nou-născuții aparent sănătoși este văzută la sugarii născuți de mame cu un istoric de PTI cronică, unele dintre acestea fiind anterior splenectomizate, și putând fi în remisiune clinică. Această entitate este o problemă neonatală mai puțin frecventă decât trombocitopenia alloimună neonatală; în același timp în această situație hemoragiile intracraniene sunt rare.

Copil asimptomatic cu TPT activat prelungit sau cu TP prelungit

Acest scenariu este de obicei întâlnit în situația când anterior unei proceduri chirurgicale cum ar fi adenoamigdalectomia se efectuează un studiu *screening* al coagulării. Deși utilitatea unui astfel de *screening* este contestabil/discutabil (Allen și Glader, 2002), teste

de coagulare anormale trebuie explicate. Cauzele cu TP prelungit și TPT_a prelungit asociate cu hemoragii au fost discutate anterior; cu toate acestea, la copilul fără istoric de sângerări anterioare și cu un istoric familial negativ, abordarea diagnosticului poate lua o cale diferită. Într-un studiu (Burk și colab, 1992) cele mai comune cauze de rezultate anormale ale testelor de coagulare (TP sau TPT activat) au fost: prezența de inhibitori în circulație (fără asociere cu sângerări – Burk și colab, 1992); deficiența factorilor de contact – prekalkreina, kininogenul cu greutate moleculară înaltă – sau deficiența de factor XII. Deficiențele acestor factori pot prelungi TPT activat, dar nu determină sângerări. Din contră, se consideră că deficiența de factor XII reprezintă un factor de risc moderat pentru producerea de tromboze.

BIBLIOGRAFIE

- Allen GA, Glader B – Approach to the bleeding child. In: *Pediatr Clin N Am*, 2002, 49, 6, 1229-1236.
- Andrew M – Developmental hemostasis: relevance to newborns and infants. In: Nathan DG, Orkin SH, editors. *Nathan and Oski's hematology of infancy and childhood*. 5th edition, Philadelphia, WB Saunders, 1998, 114-157.
- Anwar R, Miloszewski KJ – Factor XIII deficiency. *Br J Haematol*, 1999, 107, 468-484.
- Bauer KA – Rare hereditary coagulation factor abnormalities. In: Nathan DG, Orkin SH, editors: *Nathan and Oski's hematology of infancy and childhood*. 5th edition. Philadelphia, WB Saunders, 1998, 1660-1676.
- Beardsley DS, Nathan DG – Platelet abnormalities in infancy and childhood. In: Nathan DG, Orkin SH, editors. *Nathan and Oski's hematology of infancy and childhood*. 5th edition. Philadelphia, WB Saunders, 1998, 1585-1630.
- Blanchette VS, Carcao M – Approach to the investigation and management of immune thrombocytopenic purpura in children. *Semin Hematol*, 2000, 37, 299-314.
- Blanchette VS, Johnson J, Rand M – The management of alloimmune neonatal thrombocytopenia. *Bailliere's Best Pract Clin Hematol*, 2000, 13, 365-390.
- Blanchette VS, Rand ML – Platelet disorders in new born infants: diagnosis and management. *Semin Perinatol*, 1997, 21, 53-62.
- Blombäck M, Eneroth P, Landgren BM et al – On the intraindividual and gender variability of hemostatic of hemostatic components. *Thromb Haemost*, 1992, 67, 70-75.
- Bolton-Maggs PHB – Factor XI deficiency and its management. *Haemophilia*, 2000, 6 (Suppl 1), 100-109.
- Burk CD, Miller L, Handler SD et al – Preoperative history and coagulation *screening* in children undergoing tonsillectomy. *Pediatrics*, 1992, 89, 691-695.
- Bussel J, Zabusky M, Berkowitz T et al – Fetal alloimmune thrombocytopenia. *N Engl J Med*, 1997, 337, 22-26.
- Castle V, Andrew M, Kelton J et al – Frequency and mechanism of neonatal thrombocytopenia. *J Pediatr*, 1986, 108, 749-755.
- Cook CS – Routine and special laboratory evaluation of coagulation. In: Stiene-Martin EA, Letspeich-Steininger CA, Koepke JA (editors). *Clinical hematology: principles, procedures, correlations*. Philadelphia, Lippincott-Raven Publishers, 1998, 635-649.
- Dean JA, Blanchette VS, Carcao MD et al – von Willebrand disease in a pediatric- based population – comparison of type 1 diagnostic criteria and use of PFA-100 and a von Willebrand factor/ collagen-binding assay. *Thromb Haemost*, 2000, 84, 401-409.
- De Caterina R, Lanza M, Manca S et al – Bleeding time and bleeding. *Blood*, 1999, 4, 3363-3370.
- Di Paola J, Buchanan G – Immune thrombocytopenic purpura. *Pediatr Clin N Am*, 2002, 49, 911-928.
- Edlund M, Blombäck M, von Schoultz B et al – On the value of menorrhagia as a predictor for coagulation disorders. *Am J Hematol*, 1996, 53, 234-238.
- Emilia G, Longo G, Luppi M et al – Helicobacter pylori eradication can induce platelet recovery in idiopathic thrombocytopenic purpura. *Blood*, 2001, 97, 812-814.
- Ezekowitz A, Mulliken J, Flokman J – Additional corrections: interferon for hemangiomas of infancy (letter). *N Engl J Med*, 1995, 333, 595.
- Fressinaud E, Veyradier A, Sigaud M et al – Therapeutic monitoring of von Willebrand disease: interest and limits of a platelet function analyzer at high shear rates. *Br J Haematol*, 1999, 106, 777-783.
- Hall GW – Kasabach-Merritt syndrome: pathogenesis and management. *Br J Haematol*, 2001, 112, 851-862.
- Kadir R – Women and inherited bleeding clotting mechanism, and its function as a biological amplifier. *Nature*, 1964, 202, 498-499.
- Kadir RA, Economides DL, Sabin CA et al – Frequency of inherited bleeding disorders in women with menorrhagia. *Lancet*, 1998, 351, 485-489.
- Kadir RA, Economides DL, Sabin CA et al – Assessment of menstrual blood loss and gynaecological problems in patients with inherited bleeding disorders. *Haemophilia*, 1999, 5, 40-48.
- Kelly DA, Summerfield JA – Hemostasis in liver disease. *Semin Liver Dis*, 1987, 7, 182-191.
- Kelton JG, Bussel JB – Idiopathic immune thrombocytopenic purpura: an update. *Semin Hematol*, 2000, 37(3), 219-221.
- Kerenyi A, Schlamadinger A, Ajzner E et al – Comparison of PFA-100 closure time and template bleeding time of patients with inherited disorders causing defective platelet function. *Thromb Res*, 1999, 96, 487-492.
- Kouides PA – Menorrhagia from a hematologist's point of view. Part I: initial evaluation. *Haemophilia*, 2002, 8, 330-338.
- Kouides PA, Phatak PD, Burkart P et al – Gynaecological and obstetric morbidity in women with type 1 von Willebrand disease: results of a patient survey. *Haemophilia*, 2000, 6, 643-648.
- Kundu SK, Heilmann EJ, Sio R et al – Description of an *in vivo* platelet function analyzer PFA-100. *Semin Thromb Hemost*, 1995, 21, 106-112.
- Lane PA, Hathaway WE – Vitamin K in infancy. *J Pediatr*, 1985, 106, 351-359.
- Lee CA – Women and inherited bleeding disorders: menstrual issues. *Semin Hematol*, 1999, 36 (Suppl 4), 21-27.
- Levi M, Ten Cate H – Disseminated intravascular coagulation. *N Engl J Med*, 1999, 341, 586-592.

35. **Mammen EF, Comp PC, Gosselin R** et al – PFA-100 system: a new method for assessment of platelet dysfunction. *Semin Thromb Haemost*, 1998, 24, 195-202.
36. **Mannucci PM, Tuddenham EGD** – The hemophilias – from royal genes to gene therapy. *N Engl J Med*, 2001, 344, 1773-1779.
37. **McMillan CV** – Valori normale ale testelor de hemostază folosite obișnuit – citat de Popescu V: Anomaliile hemostazei, cap. 53, 539, în *Algoritm diagnostic și terapeutic în pediatrie*, vol. 1, Ed. Medicală Amaltea, București, 1999.
38. **Medeiros D, Buchanan GR** – Idiopathic thrombocytopenic purpura: beyond consensus. *Cur Opin Pediatr*, 2000, 12, 4-9.
39. **Montgomery RR, Gill JC, Scott JP** – Hemophilia and von Willebrand disease. In: Nathan DG, Orkin SH, editors: *Nathan and Oski's hematology of infancy and childhood*, 5th edition. Philadelphia, WB Saunders, 1998, 1631-1659.
40. **Montgomery RR, Kroner PA** – von Willebrand disease: a common pediatric disorder. *Pediatr Ann*, 2001, 30, 534-540.
41. **Popescu V** – Anomaliile hemostazei. În: Popescu V (ed): *Algoritm diagnostic și terapeutic în Pediatrie*, vol. 1, cap. 53, 537-554, Ed. Medicală Amaltea, București, 1999.
42. **Popescu V, Dragomir D, Arion C, Ciurea Antoaneta** – Patologia hemostazei. În: Popescu V, Dragomir D, Arion C, Ciurea Antoaneta (eds): *Curs de Pediatrie-Hematologie-Oncologie* 178-259, Litografia IMF, București, 1991.
43. **Rodgers RP, Levin J** – A critical reappraisal of the bleeding time. *Semin Thromb Hemost*, 1990, 16, 1-20.
44. **Sandler JE, Mannucci PM, Berntorp E** et al – Impact, diagnosis and treatment of von Willebrand disease. *Thromb Haemost*, 2000, 84, 160-174.
45. **Stump DC, Taylor Jr. FB, Nesheim ME** et al – Pathologic fibrinolysis as a cause of clinical bleeding. *Semin Thromb Hemost*, 1990, 16, 260-273.
46. **Watts RG, Castleberry RP, Sadowsk JA** – Accidental poisoning with a superwarfarin compound (brodifacoum) in a child. *Pediatrics*, 1990, 86, 883-887.
47. **Werner EJ** – von Willebrand disease in children and adolescents. *Pediatr Clin N Am*, 1996, 43, 683-707.
48. **Ziparsky A, Jaber HM** – The haematology of bacterial infection in newborn infants. *Clin Haematol*, 1978, 7, 175-193.