

Analiza przyczyn zmian zakrzepowo-zatorowych u dzieci

The analysis of the cause of thromboembolism in children

Katedra i Klinika Pediatrii, Hematologii i Onkologii, Warszawski Uniwersytet Medyczny
Kierownik Kliniki: prof. zw. dr hab. med. Michał Matysiak

Streszczenie

Wstęp. Zakrzepica występuje u dzieci znacznie rzadziej niż u dorosłych.

Cel.

Materiał i metody. W pracy przedstawiono analizę 70 przypadków (32 chłopców, 38 dziewczynek) u dzieci kierowanych do Kliniki w latach 2007-2012 z powodu zakrzepicy. U wszystkich pacjentów oceniono: wiek wystąpienia, lokalizację oraz przyczynę powstania zakrzepu. U wszystkich analizowanych pacjentów wykonano badania w kierunku wrodzonej trombofilii.

Wyniki. Wiek wystąpienia zakrzepicy wynosił od pierwszego tygodnia życia do 17 lat, mediana 6,5 roku. Zakrzepica tętnicza wystąpiła u 11 (16%), żylna u 59 (84%) pacjentów. Zakrzepy zlokalizowane były najczęściej w żyłach głębokich kończyn (n = 27, 38%) oraz w zatokach żylnych ośrodkowego układu nerwowego (n = 15, 21%). Najczęstszymi przyczynami zakrzepicy były: wrodzona trombofilia (n = 27, 39%), zakażenia (n = 15, 21%), zabiegi chirurgiczne (n = 14, 20%). Nadpłytkowość samoistną stwierdzono u 2 (3%) pacjentów. U 2 pacjentów stwierdzono hiperhomocysteinemię. U 6 (8%) pacjentów nie stwierdzono uchwytanych przyczyn zakrzepicy. W grupie pacjentów z wrodzoną trombofilią (n = 27, 39%) stwierdzono następujące defekty: niedobór białka S u 7 (26%), niedobór białka C u 4 (15%), niedobór antytrombiny u 7 (26%), mutację genu protrombiny u 3 (11%) i mutację genu czynnika V Leiden u 6 (22%) pacjentów. U 8 pacjentów z trombofilią występował dodatkowy czynnik ryzyka zakrzepicy.

Wnioski.

1. Najczęstszą lokalizacją zakrzepicy u dzieci są żyły głębokie kończyn.
2. Najczęstsze przyczyny zakrzepicy w tej grupie wiekowej to wrodzone trombofilie, zakażenia i zabiegi chirurgiczne.
3. U wszystkich dzieci z zakrzepicą wskazane są badania diagnostyczne w kierunku wrodzonej trombofilii.

Słowa kluczowe: zakrzepica, trombofilia, dziecko

Summary

Introduction. Thrombosis occurs much less frequently in children than in adults.

Aim.

Material and methods. We analyzed 70 cases (32 boys, 38 girls) in children referred to the Department in 2007-2012 due to thrombosis. All patients were assessed: age at onset, location and cause of the clot. All analyzed patients underwent screening for congenital thrombophilia.

Results. Age of thrombosis was from the first week of life to 17 years, median 6.5 years. Arterial thrombosis occurred in 11 (16%), venous in 59 (84%) patients. Thrombi were localized mostly in the deep veins of the extremities (n = 27, 38%) and venous sinuses central nervous system (n = 15, 21%). The most common causes of thrombosis were: congenital thrombophilia (n = 27, 39%), infection (n = 15, 21%), surgery (n = 14, 20%), thrombocytopenia was found in 2 (3%) patients. 2 patients had hyperhomocysteinemia. 6 (8%) patients had no underlying cause thrombosis. The patients with congenital thrombophilia (n = 27, 39%) had the following defects: protein S deficiency in 7 (26%), protein C deficiency in 4 (15%), antithrombin deficiency in 7 (26%), prothrombin gene mutation in 3 patients (11%), and mutation of the factor V Leiden in 6 (22%) patients. 8 patients with thrombophilia performed an additional risk factor for thrombosis.

Conclusions.

1. The most common location of thrombosis in children are deep veins of the limbs.
2. The most common causes of thrombosis in this age group are: inherited thrombophilia, infection and surgery.
3. In all paediatric patients with thrombosis diagnostic tests in the direction of congenital thrombophilia are indicated.

Key words:

WSTĘP

Zmiany zakrzepowo-zatorowe występują coraz częściej jako powikłanie intensywnego leczenia u niemow-

lą i dzieci. Podobnie do zmian zakrzepowo-zatorowych u osób dorosłych, epizody żyłnej choroby zakrzepowo-zatorowej (ŻChZZ) mogą zakończyć się zgonem lub

spowodować poważne długoterminowe komplikacje, w tym zespół pozakrzepowy. Właściwe rozpoznanie, a także optymalne leczenie ŻChZZ u dzieci są niezwykle ważne, aby uniknąć ciężkich powikłań (1-4).

Chociaż częstość występowania żyłnej choroby zakrzepowo-zatorowej w okresie dzieciństwa jest znacznie niższa niż u dorosłych, ŻChZZ jest coraz częściej postrzegana w populacji pediatrycznej jako powikłanie ulepszonych strategii leczenia wcześniej śmiertelnych chorób dziecięcych (2, 3).

Triada Virchowa (zastój krwi, uszkodzenie śródbłonna oraz nadkrzepliwość) to podstawowy proces patologiczny leżący u podstaw ŻChZZ. U dorosłych są znane czynniki ryzyka mogące wywołać jeden lub więcej warunków triady Virchowa. Są to: długotrwałe unieruchomienie, obecność cewnika w żyłę centralnej, zabieg chirurgiczny, uraz, ciąża i połóg, leczenie doustnymi lekami antykonceptyjnymi, hormonalna terapia zastępcza, obecność przeciwciał antyfosfolipidowych oraz dziedziczne zaburzenia krzepnięcia (2-4).

Patofizjologia ŻChZZ u dzieci jest podobna, ale udział poszczególnych czynników różni się w grupach wiekowych.

Kilka czynników może chronić dzieci przed ŻChZZ, przyczyniając się do jej niskiej częstości występowania przez całe dzieciństwo.

Stężenia wszystkich czynników zależnych od witaminy K, prawie wszystkich czynników kontaktowych oraz zdolność do generowania trombiny są niższe u dzieci niż u dorosłych (5-7). Zdolność do hamowania trombiny jest zwiększona przez całe dzieciństwo z powodu wyższego stężenia alfa-2-makroglobuliny, która jest inhibitorem trombiny. Podwyższone stężenie alfa-2-makroglobuliny w odpowiedzi na niski poziom antytrombiny obserwowany jest w pierwszych sześciu miesiącach życia u dzieci z niewydolnością oddechową, martwiczym zapaleniem jelit, posocznicą czy zespołem wykrzepiania wewnątrznaczyniowego.

U dzieci rzadziej występują choroby doprowadzające do uszkodzenia śródbłonna naczyniowego (np. cukrzyca, dyslipidemie, nadciśnienie tętnicze).

Dzieci są rzadziej narażone na nabyte prozakrzepowe czynniki ryzyka, którymi są doustne środki antykoncepcyjne, hormonalna terapia zastępcza, ciąża i połóg, palenie tytoniu oraz zabiegi ortopedyczne (1-4).

Epidemiologia zakrzepicy u dzieci

Częstość występowania ŻChZZ u dzieci nie jest dokładnie znana, ponieważ istnieje tylko kilka perspektywnych badań dotyczących tego tematu (1, 2). W pierwszej analizie danych rejestru kanadyjskiego, częstość występowania udokumentowanych VTE w układzie żylnym górnej lub dolnej kończyny wynosiła 5,3/10 000 hospitalizacji lub 0,07/10 000 dzieci w wieku 1 miesiąc-18 lat, ze szczytem występowania u dzieci młodszych niż 1 rok. Śmiertelność wynosiła 2,2% (1). Czynniki predysponujące do zakrzepicy zostały zidentyfikowane u 96% dzieci.

Roczna zapadalność na ŻChZZ u dzieci w Stanach Zjednoczonych, obliczona na podstawie danych z Narodowej Bazy Wypisów ze Szpitala w latach 1979-2001, wynosiła 0,49/10 000 dzieci rocznie (8). Rozpoznawalność zakrzepicy była większa u dzieci w wieku poniżej 2 lat i powyżej 15 lat w porównaniu do tych między 2 a 14 rokiem życia (1,05; 1,14 i 0,24/10 000 dzieci rocznie). U nastolatków, ale nie u młodszych dzieci, zapadalność była większa u dziewcząt niż u chłopców (1,49 w porównaniu do 0,81/10 000 dzieci rocznie) (8).

Wieloośrodkowe badania wykonane w Stanach Zjednoczonych wykazały znaczny wzrost zapadalności na ŻChZZ z 34/10 000 dzieci w 2001 roku do 58/10 000 dzieci w 2007 roku (4). Stanowi to 70% wzrost w rozpoznawalności ŻChZZ w siedmioletnim okresie badania. Na podstawie wyników badania nie było możliwe określenie, czy wzrost ten spowodowany był prawdziwym wzrostem częstości ŻChZZ, czy wzrostem wykrywalności ŻChZZ wcześniej nierozpoznawanej. W Holandii częstość występowania ŻChZZ u dzieci w wieku ≤ 18 lat została oszacowana na 0,14/10 000 dzieci, przy czym w 35% przypadków nie obserwowano żadnych bezobjawowych. U 98% dzieci z ŻChZZ co najmniej jeden czynnik ryzyka był obecny (8). Podobnie do kanadyjskich danych, ŻChZZ była związana z obecnością cewnika w żyłę centralną u 1/3 chorych dzieci. Badanie z Danii oceniło zapadalność 20,9/10 000 dzieci rocznie. 41% badanych miało wrodzoną trombofiliją, a 8% – cewnik w żyłę centralną. Stosowanie doustnych środków antykoncepcyjnych jest ważnym czynnikiem ryzyka ŻChZZ wśród nastolatków (80% dziewcząt z ŻChZZ stosujących doustne środki antykoncepcyjne w porównaniu z 27% w populacji ogólnej) (5).

Wrodzona trombofilia

Chociaż wiele badań z udziałem dorosłych wykazało silny związek między wrodzoną trombofiliją i zakrzepicą, wpływ tych zaburzeń na rozwój ŻChZZ u dzieci pozostaje słabo zdefiniowany (2, 6). U dzieci z ŻChZZ występowanie dziedzicznych zaburzeń prozakrzepowych waha się od 10 do 59%. Należą do nich: niedobór antytrombiny, białka C i S, obecność mutacji genu czynnika V typu Leiden, mutacja genu protrombiny wariant G20210A lub mutacja genu TT677 reduktazy metylenoterahydrofolianu. Badania przeprowadzane u dzieci są wykonywane na małych grupach ze względu na rzadkie występowanie zakrzepicy w tym wieku (6, 7).

Inne czynniki ryzyka zakrzepicy u dzieci

Do pozostałych czynników, które mogą powodować zakrzepicę u dzieci, należą:

- zakażenia,
- wrodzone wady serca,
- urazy,
- zespół nerczycowy,
- toczeń rumieniowaty układowy,
- nowotwory, przede wszystkim ostra białaczka limfoblastyczna (8).

U dzieci, u których ŻChZZ spowodowana została obecnością cewnika centralnego lub chorobą możliwą do wyleczenia, nawrót zakrzepicy jest rzadkością w przypadku, gdy przyczyna zostanie usunięta (6-8).

Objawy kliniczne ŻChZZ u dzieci różnią się w zależności zarówno od lokalizacji, jak i wielkości skrzepliny. ŻChZZ u dzieci związana z cewnikiem centralnym (CVL) lokalizuje się w górnej części układu żylnego. VTE niezwiązana z cewnikiem centralnym może wystąpić w każdym układzie żylnym, ale najczęściej występuje w układzie żył kończyn dolnych, zwłaszcza w żyłach biodrowych, udowych i podkolanowej. ŻChZZ może również rozwijać się w żyłach poszczególnych narządów, w tym płuc, wątroby i nerek (2, 3, 9, 10). ŻChZZ związana z CVL jest zwykle bezobjawowa lub objawia się przewlekłe wielokrotnymi utratami drożności CVL oraz widocznym krążeniem obocznym w skórze klatki piersiowej, pleców, szyi i twarzy. Objawowa ŻChZZ manifestuje się ostro obrzękiem i przebarwieniami powiązanej z CVL kończyny, obrzękiem twarzy, zatorowością płucną, chylothorax i/lub zespołem żyły głównej górnej, który charakteryzuje się dusznością, zaczerwienieniem twarzy, rozszerzeniem żyłami szyi i poszerzeniem śródpiersia w RTG klatki piersiowej (9, 10).

Zakrzepica żył głębokich kończyn dolnych objawia się bólem zajętej kończyny, bólem pachwiny lub brzucha, obrzękiem i czerwonym lub fioletowym zabarwieniem skóry.

Zator tętnicy płucnej (PE) jest rzadko rozpoznawany u dzieci. Podobnie jak u dorosłych, PE może objawiać się zapaleniem opłucnej, bólem w klatce piersiowej, przyspieszeniem oddechu, kaszlem, tachykardią, ostrą dusznością, nagłym zgonem. Istnieją jedynie ograniczone dane na temat częstości występowania, czynników ryzyka i klinicznych cech PE u dzieci (2, 3, 5).

Zakrzepica żył nerkowych (RVT) jest najczęstszą niezwiązaną z obecnością cewnika ŻChZZ w okresie noworodkowym i stanowi 16 do 20% wszystkich powikłań zakrzepowo-zatorowych w tej grupie wiekowej. RVT może się również rozwijać u dzieci starszych, zwykle wtórnie do zespołu nerczycowego, oparzeń, tocznia rumieniowatego układowego lub przeszczepu nerek. RVT najczęściej ma utajony początek i nie wywołuje objawów. Może objawiać się krwiomoczem, bezmoczem, wymiotami, hipowolemią, białkomoczem i trombocytopenią. Gdy skrzeplina rozciąga się od żyły nerkowej do żyły głównej dolnej, może objawiać się sinicą i obrzękiem kończyn dolnych (11-14).

Zakrzepica żyły wrotnej najczęściej występuje w obrębie ujścia układu żylnego. U noworodków częstość występowania zakrzepicy żyły wrotnej (PVT) waha się od 1/100 000 żywych urodzeń do 36/1000 noworodków przyjętych do oddziału intensywnej terapii. PVT jest głównie związana z cewnikowaniem naczyń pępowinowych lub posocznica. U noworodków może przebiegać bezobjawowo lub występować z trombocytopenią lub zaburzeniami biochemicznymi wynikającymi z niewydolności wątroby. Z powodu braku objawów może pozostać nierozpoznana. Starsze dzieci mogą

rozwijać PVT wtórnie do transplantacji wątroby, zakażenia, splenektomii, niedokrwistości sierpowatokrwinkowej, chemioterapii lub obecności przeciwciał antyfosfolipidowych (11, 13, 14).

Zespół pozakrzepowy (PTS) jest przewlekłym powikłaniem ŻChZZ. Charakteryzuje się przewlekłą niewydolnością żylną, z objawami obrzęków o różnym nasileniu, bólem i owrzodzeniami kończyn. PTS występuje wtórnie do mechanizmów patofizjologicznych zakrzepicy: procesu zapalnego w obrębie zajętej żyły, zwężenia drogi odpływu żylnego, niszczenia zastawek żylnych i refluksu żylnego.

Rozpoznanie PTS opiera się głównie na objawach klinicznych: miejscowym obrzęku, bólu, zmianach temperatury skóry, różnicach w obwodzie kończyn oraz obecności żyłaków i zmianach troficznych skóry (15-17).

CEL PRACY

Cele przeprowadzonych badań były następujące:

1. Ocena przyczyn zmian zakrzepowo-zatorowych u dzieci.
2. Ustalenie czynników ryzyka zakrzepicy u dzieci.
3. Ocena wyników leczenia zmian zakrzepowo-zatorowych u dzieci.

MATERIAŁ I METODY

Retrospektywnym badaniem objęto 102 dzieci pozostających pod opieką Kliniki Pediatrii, Hematologii i Onkologii oraz Poradni Skaz Krwotocznych z powodu zakrzepicy w latach 2007-2012. 32 spośród badanych dzieci było leczonych z powodu choroby nowotworowej, w trakcie której wystąpił epizod zakrzepowo-zatorowy. Do badania zakwalifikowano dzieci, u których potwierdzono obecność zmian zakrzepowo-zatorowych.

U wszystkich pacjentów w oparciu o dostępną dokumentację medyczną analizowano następujące dane:

1. Parametry kliniczne:
 - a) płeć,
 - b) wiek aktualny (lata),
 - c) wiek w momencie rozpoznania zakrzepicy (lata),
 - d) przyczyny zmian zakrzepowo-zatorowych (tab. 1),
 - e) wywiad rodzinny w kierunku zakrzepicy,
 - f) ocena radiologiczna zmian zakrzepowo-zatorowych u dzieci:
 - USG Doppler,
 - angio-CT,
 - angio-NMR,
 - scyntygrafia,
 - angiografia,
 - g) leczenie zakrzepicy:
 - heparyna drobnocząsteczkowa,
 - heparyna niefrakcjonowana,
 - leki trombolityczne,
 - antagoniści witaminy K,
 - h) ocena skuteczności leczenia,
 - i) powikłania leczenia przeciwzakrzepowego,
 - j) rozwój zespołu pozakrzepowego,
 - k) nawrót zakrzepicy.

Tabela 1. Przyczyny zmian zakrzepowo-zatorowych u dzieci.

1. Wrodzona trombofilia <ul style="list-style-type: none"> • mutacja genu czynnika V Leiden • mutacja genu protrombiny • niedobór białka S • niedobór białka C • niedobór antytrombiny • podwyższone stężenie czynnika VIII • podwyższone stężenie czynnika von Willebranda
2. Zabiegi chirurgiczne
3. Zakażenia <ul style="list-style-type: none"> • posocznica • zakażenia miejscowe
4. Zaburzenia biochemiczne <ul style="list-style-type: none"> • hiperhomocysteinemia • dyslipidemie
5. Zespoły mieloproliferacyjne <ul style="list-style-type: none"> • nadpłytkowość samoistna • czerwienica prawdziwa
6. Choroby reumatologiczne <ul style="list-style-type: none"> • obecność antykoagulantu tocznia • obecność przeciwciał antyfosfolipidowych
7. Przyczyny noworodkowe <ul style="list-style-type: none"> • wcześniactwo • zamartwica • cewnikowanie dużych naczyń
8. Wady wrodzone <ul style="list-style-type: none"> • wady serca • wady układu ruchu

2. Parametry biochemiczne – parametry morfologii krwi, stężenie cholesterolu, stężenie triglicerydów, CRP.

3. Parametry koagulologiczne – podstawowe parametry koagulogramu: INR, APTT, fibrynogen, D-dimery, stężenie antytrombiny, białka C i S, czynnika VIII oraz aktywność i antygen czynnika von Willebranda.

4. Parametry reumatologiczne – obecność przeciwciał antyfosfolipidowych i antykoagulantu tocznia.

5. Badania genetyczne:

- mutacja genu czynnika V Leiden,
- mutacja genu protrombiny,
- mutacja genu MTHF.

Uzyskane wyniki opracowano statystycznie.

WYNIKI

Przeprowadzone badania pozwoliły na uzyskanie m.in. następujących wyników. Wśród pacjentów z rozpoznaną zakrzepicą bez współistniejącej choroby nowotworowej (70 dzieci) wiek wystąpienia zakrzepicy wynosił od pierwszego tygodnia życia do 17 lat, mediana 6,5 roku. Zakrzepica tętnicza wystąpiła u 11 (16%), żylna u 59 (84%) pacjentów. Zakrzepki zlokalizowane były najczęściej w żyłach głębokich kończyn (n = 27, 38%) oraz w zatokach żylnych ośrodkowego układu nerwowego (n = 15, 21%). **Najczęstszymi przyczynami zakrzepicy były: wrodzona trombofilia (n = 27, 39%), zakażenia (n = 15, 21%), zabiegi chirurgiczne (n = 14, 20%).** Nadpłytkowość samoistną stwierdzono u 2 (3%) pacjentów. U 2 pacjentów stwier-

dzono hiperhomocysteinemię. U 6 (8%) pacjentów nie stwierdzono uchwytanych przyczyn zakrzepicy. W grupie pacjentów z wrodzoną trombofilią (n = 27, 39%) stwierdzono następujące defekty: niedobór białka S u 7 (26%), niedobór białka C u 4 (15%), niedobór antytrombiny u 7 (26%), mutację genu protrombiny u 3 (11%) i mutację genu czynnika V Leiden u 6 (22%) pacjentów. U 8 pacjentów z trombofilią występował dodatkowy czynnik ryzyka zakrzepicy.

Zakrzepicę w trakcie leczenia choroby nowotworowej rozpoznano u 32 dzieci. Wiek wystąpienia zakrzepicy w tej grupie wynosił od 1,5 do 16 lat, mediana 7,5 roku. Zakrzepica tętnicza wystąpiła u 1 (3%), żylna u 29 (97%) pacjentów. Zakrzepki dotyczyły najczęściej cewnika centralnego (n = 27, 90%). Masywna zakrzepica wystąpiła u 6 dzieci (20%). Nawroty wystąpiły u 2 dzieci. Najczęstszymi przyczynami zakrzepicy były: obecność cewnika centralnego (n = 27, 90%) i leczenie L-asparaginazą (n = 16, 53%). U 1 pacjenta stwierdzono obecność mutacji genu czynnika V Leiden i u 1 pacjenta niedobór białka C. U 3 pacjentów stwierdzono podwyższone stężenie czynnika VIII. W leczeniu stosowano: rekombinowany tkankowy aktywator plazminogenu – miejscowo u 17 (52%), we wlewie systemowym u 5 (16%) pacjentów, heparynę drobnocząsteczkową u 6 (20%) dzieci, zamienioną następnie u 3 (10%) na warfarynę. Nie obserwowano powikłań krwotocznych leczenia. U wszystkich dzieci stwierdzono całkowite ustąpienie zakrzepu.

DYSKUSJA

W dwóch badaniach z udziałem łącznie 27 dzieci z rozpoznaną ŻChZZ stwierdzono wrodzoną trombofiliją związaną z następującymi przyczynami (2, 3, 5):

- mutacją genu czynnika V typu Leiden – 4,7 i 13%,
- mutacją genu protrombiny – 2,3 i 3%,
- niedoborem antytrombiny – 1%,
- niedoborem białka S – 1,2 i 1%,
- niedoborem białka C – 0,6 i 1%.

Obecność dwóch mutacji wykazano u 2,6% spośród wszystkich badanych (5).

Wśród pacjentów opisywanych w naszym badaniu najczęściej rozpoznanymi wrodzonymi trombofiliami były niedobór białka S, niedobór antytrombiny i mutacja czynnika V typu Leiden. Śmiertelność wśród dzieci z zakrzepicą w badaniach amerykańskich wynosiła 20%. Częstość występowania wrodzonej trombofilii wynosiła 13%, znacznie częściej stwierdzano ciężką chorobę podstawową (91%) lub obecność cewnika w żyły centralnej (77%) jako przyczynę zakrzepicy. Jednak u dzieci starszych wrodzona trombofilia występowała istotnie częściej w przypadkach samoistnych epizodów ŻChZZ (60%) niż w zakrzepicy wtórnej do ciężkiej choroby podstawowej (10%) (2, 5).

W naszym badaniu stwierdzono tylko 1 zgon u dziecka z zakrzepicą (1%). Przegląd systematyczny i metaanaliza badań obserwacyjnych wykazały statystycznie istotny związek między wystąpieniem ŻChZZ i wszystkich

wrodzonych trombofilii od 2,63 (95% CI: 1,61-4,29) dla mutacji genu protrombiny do 9,44 (95% CI: 3,34-26,66) dla niedoboru antytrombiny. Istotny związek nawrotu ŻChZZ stwierdzono dla wszystkich wrodzonych trombofilii z wyjątkiem mutacji genu czynnika V Leiden (2, 5).

Pomimo to uważa się, że badania w kierunku trombofilii u dzieci zdrowych młodszych niż 15 lat, które należą do rodzin z genetycznie uwarunkowanymi zaburzeniami prozakrzepowymi, nie są uzasadnione, ponieważ rzeczywiste ryzyko wystąpienia ŻChZZ u takich dzieci jest niskie (3).

W badaniu z udziałem 153 noworodków i dzieci z ŻChZZ, 91% miało rozpoznaną chorobę predysponującą do zakrzepicy i 77% cewnik w żyłę główną. Ryzyko nawrotu ŻChZZ w tej pracy wynosiło 10,5% u wszystkich dzieci, a czynnik ryzyka był obecny w pierwszym i nawracających epizodach VTE. W tej populacji obecność wrodzonej trombofilii nie wiązała się z nawrotem (6).

Częstość występowania bezobjawowej ŻChZZ CVL szacuje się na 66% u wszystkich dzieci z CVL i do 40% u pacjentów onkologicznych (4). W naszym badaniu również stwierdzono zakrzepicę cewnika centralnego jako najczęstszą lokalizację zakrzepu u dzieci leczonych onkologicznie.

W niewielkim badaniu retrospektywnym, w którym 18 chorych z PE zostało zidentyfikowanych w okresie 15-letniej obserwacji, częstość występowania PE oszacowano na 78/100 000 hospitalizowanych nastolatków (7). W grupie tej głównymi czynnikami ryzyka PE były: u dziewcząt doustna antykoncepcja i przerwanie ciąży, u chłopców – uraz. Inne przyczyny predysponujące obejmowały unieruchomienie, centralne cewniki żyłne, guzy łite, choroby serca, infekcje, odwodnienie, stany nadkrzepliwości, niską pojemność minutową serca, otyłość. W większej grupie 56 pacjentów z PE potwierdzoną radiologicznie, czynnikiem ryzyka było unieruchomienie, CVL lub przebyty zabieg chirurgiczny (7).

W kolejnym badaniu autorzy opisują zastosowanie D-dimeru jako nieprzydatne w diagnostyce PE w podobnej grupie dzieci. Pacjenci ci mieli 14% ryzyka nawrotu PE oraz śmiertelność 21% (8). Wśród naszych pacjentów zatorowość płucna występowała rzadko, najczęściej była związana z ciężkim stanem ogólnym dziecka lub niedoborem antytrombiny.

Brak jest dokładnych informacji dotyczących częstości występowania cech klinicznych, długoterminowych wyników leczenia i czynników ryzyka PTS u dzieci. Ryzyko rozwoju PTS u dzieci jest oceniane na 10 do 70% przypadków ŻChZZ (3, 20, 21). Według kanadyjskiego rejestru PTS występuje u 10 do 12% dzieci (2).

W grupie ocenianej w naszym badaniu nie stwierdzono zespołu pozakrzepowego u żadnego z dzieci.

U większości badanych przez nas dzieci zmiany zakrzepowo-zatorowe wycofały się całkowicie.

WNIOSKI

Na podstawie wykonanych badań wysunięto następujące wnioski:

1. Żyły głębokie kończyn są najczęstszą lokalizacją zakrzepicy u dzieci.
2. Wrodzone trombofilie, zakażenia i zabiegi chirurgiczne są najczęstszymi przyczynami zakrzepicy w badanej grupie wiekowej.
3. U wszystkich dzieci z zakrzepicą bez towarzyszącej choroby nowotworowej wskazane są badania diagnostyczne w kierunku wrodzonej trombofilii.
4. Dominującą lokalizacją zakrzepicy u dzieci z chorobą nowotworową jest cewnik centralny.
5. Leczenie L-asparaginazą jest czynnikiem ryzyka wystąpienia zakrzepicy u dzieci z chorobą nowotworową.
6. Rzadkie współistnienie trombofilii u dzieci z chorobą nowotworową jako dodatkowego czynnika ryzyka wskazuje, że badania w tym kierunku nie powinny być rutynowo wykonywane.
7. Zakrzepica u dzieci z chorobą nowotworową dobrze odpowiada na leczenie przeciwkrzepliwe.

PIŚMIENNICTWO

1. David M, Manco-Johnson M, Andrew M: Diagnosis and treatment of venous thromboembolism in children and adolescents. On behalf of the Subcommittee on Perinatal Haemostasis of the Scientific and Standardization Committee of the ISTH. *Thromb Haemost* 1995; 74: 791.
2. Andrew M, Monagle P, Brooker LA: Thromboembolic complications during infancy and childhood. B.C. Dekker Inc., Hamilton, Ontario 2000.
3. Chalmers E, Ganesan V, Liesner R et al.: Guideline on the investigation, management and prevention of venous thrombosis in children. *Br J Haematol* 2011; 154: 196.
4. Male C, Chait P, Ginsberg JS et al.: Comparison of venography and ultrasound for the diagnosis of asymptomatic deep vein thrombosis in the upper body in children: results of the PARKAA study. *Prophylactic Antithrombin Replacement in Kids with ALL treated with Asparaginase*. *Thromb Haemost* 2002; 87: 593.
5. Tuckuviene R, Christensen AL, Helgestad J et al.: Pediatric venous and arterial noncerebral thromboembolism in Denmark: a nationwide population-based study. *J Pediatr* 2011; 159: 663.
6. Martinelli I, Mannucci PM, De Stefano V et al.: Different risks of thrombosis in four coagulation defects associated with inherited thrombophilia: a study of 150 families. *Blood* 1998; 92: 2353.
7. Revel-Vilk S, Sharathkumar A, Massicotte P et al.: Natural history of arterial and venous thrombosis in children treated with low molecular weight heparin: a longitudinal study by ultrasound. *J Thromb Haemost* 2004; 2: 42.
8. Andrew M: Developmental hemostasis: relevance to thromboembolic complications in pediatric patients. *Thromb Haemost* 1995; 74: 415.
9. Yang JY, Williams S, Brandão LR, Chan AK: Neonatal and childhood right atrial thrombosis: recognition and a risk-stratified treatment approach. *Blood Coagul Fibrinolysis* 2010; 21: 301.

10. Roy M, Turner-Gomes S, Gill G et al.: Accuracy of Doppler echocardiography for the diagnosis of thrombosis associated with umbilical venous catheters. *J Pediatr* 2002; 140: 131.
11. Andrew ME, Monagle P, de Veber G, Chan AK: Thromboembolic disease and antithrombotic therapy in newborns. *Hematology Am Soc Hematol Educ Program* 2001: 358.
12. Lau KK, Stoffman JM, Williams S et al.: Neonatal renal vein thrombosis: review of the English-language literature between 1992 and 2006. *Pediatrics* 2007; 120: e1278.
13. Messinger Y, Sheaffer JW, Mrozek J et al.: Renal outcome of neonatal renal venous thrombosis: review of 28 patients and effectiveness of fibrinolytics and heparin in 10 patients. *Pediatrics* 2006; 118: e1478.
14. Monagle P, Chalmers E, Chan A et al.: Antithrombotic therapy in neonates and children: American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines (8th Edition). *Chest* 2008; 133: 887S.
15. Samama MM, Gerotziafas GT: Comparative pharmacokinetics of LMWHs. *Semin Thromb Hemost* 2000; 26 (suppl. 1): 31.
16. Price VE, Ledingham DL, Krümpel A, Chan AK: Diagnosis and management of neonatal purpura fulminans. *Semin Fetal Neonatal Med* 2011; 16: 318.
17. Seligsohn U, Berger A, Abend M et al.: Homozygous protein C deficiency manifested by massive venous thrombosis in the newborn. *N Engl J Med* 1984; 310: 559.
18. Marciniak E, Wilson HD, Marlar RA: Neonatal purpura fulminans: a genetic disorder related to the absence of protein C in blood. *Blood* 1985; 65: 15.
19. Peters C, Casella JF, Marlar RA et al.: Homozygous protein C deficiency: observations on the nature of the molecular abnormality and the effectiveness of warfarin therapy. *Pediatrics* 1988; 81: 272.
20. Thornton MJ, Ryan R, Varghese JC et al.: A three-dimensional gadolinium-enhanced MR venography technique for imaging central veins. *AJR Am J Roentgenol* 1999; 173: 999.
21. Shinde TS, Lee VS, Rofsky NM et al.: Three-dimensional gadolinium-enhanced MR venographic evaluation of patency of central veins in the thorax: initial experience. *Radiology* 1999; 213: 555.

otrzymano/received:
zaakceptowano/accepted:

Adres/address:
*Katarzyna Smalisz-Skrzypczyk
Katedra i Klinika Pediatrii, Hematologii i Onkologii WUM
ul. Marszałkowska 24, 00-576 Warszawa
tel.:
e-mail: ksmalisz@wum.edu.pl