

©Borgis

*Joanna Lech, Paweł Łaguna, Michał Matysiak

Krwawienie do ośrodkowego układu nerwowego u pacjenta z umiarkowaną postacią hemofilii A – opis przypadku

Intracranial haemorrhage in a boy with moderate haemophilia A – case report

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

Słowa kluczowe

hemofilia A, krwawienie
wewnątrzczaszkowe

Keywords

haemophilia A, intracranial haemorrhage

Konflikt interesów

Conflict of interest

Brak konfliktu interesów
None

Adres/address:

*Paweł Łaguna
Katedra i Klinika Pediatrii,
Hematologii i Onkologii WUM
ul. Żwirki i Wigury 63a, 02-091 Warszawa
tel./fax +48(22) 317-96-22
joanna.lech@litewska.edu.pl

Streszczenie

Prezentujemy przypadek chłopca z umiarkowaną postacią hemofilii A hospitalizowanego w Katedrze i Klinice Pediatrii, Hematologii i Onkologii WUM z powodu krwawienia wewnątrzczaszkowego poprzedzonego urazem głowy. Chcemy podkreślić, iż choć największe ryzyko krwawienia do OUN związane jest z poziomem czynnika VIII < 1%, to jednak należy pamiętać, że może ono wystąpić także u pacjentów z postacią umiarkowaną i łagodną hemofilii, którzy przebyli uraz głowy lub zgłaszających się z powodu bólu głowy o niewyjaśnionym pochodzeniu, wymiotów czy zaburzenia świadomości. Tym samym chorzy ci powinni niezwłocznie otrzymać koncentrat brakującego czynnika krzepnięcia jeszcze przed wdrożeniem pełnej diagnostyki. Chcemy podkreślić, że choć niejednokrotnie kliniczny obraz krwawienia jest u tych chorych dramatyczny, to jednak wszelkie decyzje dotyczące interwencji neurochirurgicznych muszą być podejmowane w tej grupie chorych z wielką ostrożnością.

Summary

This report describes the case of a boy with moderate haemophilia A who was hospitalised and treated in The Department of Paediatric, Haematology and Oncology Warsaw Medical University for intracranial haemorrhage, which resulted from head trauma. We would like to emphasise that although the severe form of haemophilia carries the greatest risk of intracranial haemorrhages, patients with moderate and mild haemophilia may have this complication as well. That is why all patients with haemophilia after head injury or those who complain about unexplained headaches, vomiting or present with altered level of consciousness should have the factor replacement therapy started immediately, followed by a thorough physical assessment and a CT scan or preferably an MRI of the brain. In the group of haemophilic patients with intracranial haemorrhages the decisions about performing a neurosurgical procedure must be done with extreme caution, nevertheless the clinical presentation of bleeding to central nervous system may be dramatic.

WSTĘP

Krwawienia do ośrodkowego układu nerwowego (OUN) u pacjentów z hemofilią są najgroźniejszym i bezpośrednio zagrażającym życiu powikłaniem tej choroby, niezależnie od jej typu i postaci. Po okresie noworodkowym częstość występowania krwawień do OUN w populacji pediatrycznej pacjentów z hemofilią ocenia się na 3-12% (1-3). Według Revel-Vilk i wsp. 60% krwawień ma miejsce u niemowląt, a 20% u dzieci pomiędzy 2. a 3. rokiem życia (4).

Stałym i najważniejszym czynnikiem ryzyka krwawienia do OUN występującym w 50-67,2% przypadków jest uraz głowy. Zwiększone ryzyko krwawienia

stwierdzono także u chorych na hemofilię powikłaną inhibitorem, a także u dzieci po przebytych wcześniej krwawieniu oraz w przypadku towarzyszącej małopłytkowości. Najwięcej krwawień obserwuje się u pacjentów z ciężką postacią hemofilii, chociaż podkreślić należy, że krwawienia dotyczą także chorych z jej postacią umiarkowaną lub łagodną, którzy leczeni są na żądanie (2, 5-7).

Poniżej przedstawiamy przypadek 4,5-letniego chłopca z umiarkowaną postacią hemofilii A (poziom czynnika VIII 3,7%), leczonego na żądanie za pomocą koncentratu rekombinowanego czynnika VIII, u którego po urazie wystąpiło krwawienie do OUN.

W przeszłości, chłopiec ten z powodu licznych urazów wymagał 8-krotnie substytucji czynnika VIII, a ponadto otrzymywał czynnik także w okresie okołoperacyjnym (usunięcie wyrostki przedusznych w 4. roku życia).

W dniu poprzedzającym zgłoszenie się do szpitala, w czasie zabawy chłopiec doznał dwukrotnego w ciągu dnia urazu głowy: pierwszy raz w okolicy czołowej, a następnie po 4 godzinach, w domu, wystąpił drugi uraz głowy w okolicy potylicznej. W nocy pojawiły się wymioty, a nad ranem nasilające się bóle głowy. Rano o godzinie 7.00 matka dziecka skontaktowała się telefonicznie z lekarzem dyżurnym tutejszej Kliniki, informując o objawach, które wystąpiły w nocy, a jednocześnie zaznaczyła, że od kilku dni większość dzieci w przedszkolu ma podobne objawy, które najprawdopodobniej są związane z infekcją gastroenterologiczną. Po wnikliwym zebraniu wywiadu przez lekarza matka dziecka wspomniała o dwóch epizodach urazu głowy w dniu poprzednim. Chłopiec został przyjęty w trybie pilnym do szpitala.

Zaraz po przyjęciu do oddziału otrzymał rekombinowany czynnik VIII w dawce 50 j/kg masy ciała. Dziecko było w stanie ogólnym dość dobrym. W badaniu przedmiotowym z pełną oceną neurologiczną nie stwierdzono nieprawidłowości poza obecnym od urodzenia zezem zbieżnym oka prawego oraz wylewem podskórnym na głowie w okolicy czołowej o średnicy około 3 cm. Wykonano tomografię komputerową (TK) głowy, w której opisano krwiak podtwardówkowy o wielkości 36 x 17 x 31 mm w okolicy prawej półkuli mózdzku ze szczeliną złamania kości potylicznej prawej oraz obszar krwawienia podpajęczynówkowego po stronie lewej (ryc. 1a, b). Rozległość oraz lokalizacja krwawienia opisane w obrazie radiologicznym stanowiły bezpośrednie zagrożenie życia dla pacjenta.

Po konsultacji neurologicznej i neurochirurgicznej wstępnie odstąpiono od interwencji chirurgicznej, decydując się na leczenie zachowawcze w postaci substytucji czynnika VIII w dawce 40 j/kg mc. co 8 godzin. Decyzję o ewentualnym zabiegu neurochirurgicznym odroczone do ponownego badania TK głowy, które wykonano po 12 godzinach od poprzedniego. Nie stwierdzono w nim narastania krwawienia do OUN. Nie zaobserwowano też pogorszenia stanu dziecka ani w badaniu przedmiotowym, ani w badaniu neurologicznym. Bóle głowy ustąpiły. Kolejne badanie TK głowy, mające ocenić ewolucję zmian, powtórzono po kolejnych 12 godzinach (24 godziny po przyjęciu chłopca do oddziału), także nie stwierdzając progresji.

Kontynuowano zatem substytucję koncentratu rekombinowanego czynnika VIII, pod kontrolą czasu częściowej tromboplastyny po aktywacji (APTT). Przez pierwsze 3 doby podawano go co 8 godzin, aby zapewnić aktywność czynnika w osoczu w granicach 80-100 IU/dl, następnie stopniowo zmniejszano częstotliwość wstrzyknięć, aby utrzymać aktywność czynnika na poziomie 50 IU/dl. Leczenie kontynuowano przez 2 tygodnie, uzyskując regresję zmian (ryc. 2).

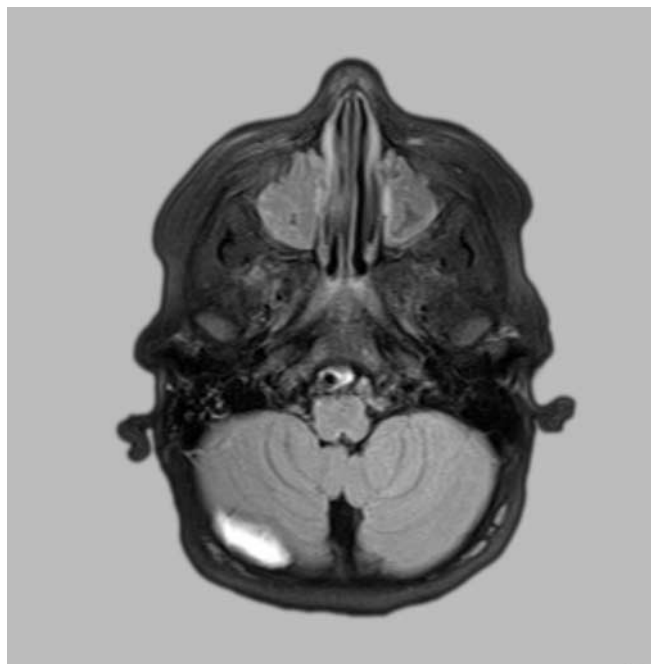


Ryc. 1a. TK głowy – pierwsze badanie: w okolicy prawej półkuli mózdzku widoczny jest krwiak podtwardówkowy (w płaszczyźnie poprzecznej), **b.** TK głowy – pierwsze badanie: w okolicy prawej półkuli mózdzku widoczny jest krwiak podtwardówkowy wielkości ok. 36 x 17 x 31 mm (w płaszczyźnie czołowej)

Następnie przez 6 tygodni chłopiec objęty był profilaktyką wtórną polegającą na podawaniu czynnika VIII co drugi dzień w dawce 40 j/kg mc.

Po tym czasie wykonano ostatnie badanie TK głowy, w którym stwierdzono całkowitą regresję krwiaka (ryc. 3). W tym okresie poziom własnego czynnika VIII u pacjenta wynosił niespełna 4%, co było powodem odstąpienia od dalszego leczenia profilaktycznego.

W chwili obecnej, 8 miesięcy od urazu głowy i następnego krwawienia do OUN, nie stwierdza się u chłopca żadnych powikłań hematologicznych ani neurologicznych.



Ryc. 2. MR głowy – po 15 dniach leczenia: w badaniu uwidoczni-
no krwiak przymózdzkowy po stronie prawej o wymiarach 34 x 27
x 7 mm, w fazie ewolucji, najpewniej faza podostra późna



Ryc. 3. TK głowy – niespełna 8 tygodni od urazu: w obecnym bada-
niu całkowita regresja krwiaka przymózdzkowego po stronie prawej,
nie stwierdza się cech świeżego krwawienia do OUN. Mózgowie bez
widocznych zmian ogniskowych

DYSKUSJA

Wszystkie pourazowe obrażenia głowy oraz takie objawy kliniczne jak silny ból głowy, wymioty, zaburzenia świadomości i cechy ogniskowego uszkodzenia OUN, szczególnie u chorych na hemofilię, powinny zawsze nasuwać podejrzenie krwawienia wewnątrzczaszkowego.

W takich przypadkach obowiązuje zasada – najpierw lecz, potem diagnozuj.

Dotyczy to także pacjentów, którzy przebyli uraz głowy, a przy pierwszym badaniu lekarskim nie prezentują jeszcze żadnych niepokojących objawów. Autorzy licznych prac zwracają bowiem uwagę na brak nieprawidłowości we wstępnej ocenie klinicznej w dużej grupie pacjentów pediatrycznych po urazie głowy, u których krwawienie wewnątrzczaszkowe rozpoznano za pomocą badań obrazowych (7-9). Tym samym uważa się, że urazy głowy należy leczyć tak samo intensywnie jak wylewy do OUN, chyba że badania obrazowe wykluczają obecność ostrego krwawienia do mózgu lub rdzenia kręgowego (10).

Zwykle, z uwagi na dostępność, badaniem obrazowym wykonywanym w pierwszej kolejności jest TK. Należy jednak pamiętać o wyższości badania MRI, chociażby z racji dokładniejszej oceny struktur tylnego dołu czaszki (8).

Rodzice oraz personel medyczny powinni być świadomi konieczności obserwacji dziecka pod kątem wystąpienia zaburzeń świadomości (od nadmiernego pobudzenia do apatii i patologicznej senności), bólu głowy, światłowstrętu, wymiotów przez 24-48 godzin po urazie (11). Opóźniony początek wystąpienia objawów związany jest zwłaszcza z krwawieniem podtwardówkowym (8). Jest to szczególnie istotne w odniesieniu do dziecka z hemofilią.

W przypadku konieczności stosowania intensywnego leczenia substytucyjnego, jak ma to miejsce przy krwawieniach wewnątrzczaszkowych, u dzieci z hemofilią obowiązuje zasada laboratoryjnego monitorowania aktywności niedoborowego czynnika krzepnięcia co najmniej raz na dobę, w próbce krwi pobranej przed podaniem kolejnej dawki leku. Dobór dawek czynnika krzepnięcia powinien w takich sytuacjach następować na podstawie uzyskanych wyników oznaczeń w kolejnych dniach terapii. Docelowa aktywność czynnika VIII w osoczu pacjentów z krwawieniem do OUN powinna wynosić 80-100 IU/dl w pierwszych 7 dniach leczenia i następnie 50 IU/dl w kolejnych 14 dniach (10). Przy braku możliwości oznaczenia poziomu czynnika VIII powinniśmy prowadzić substytucję pod kontrolą APTT.

Jeśli stan pacjenta pogarsza się pomimo substytucji preparatu brakującego czynnika krzepnięcia, należy zawsze wziąć pod uwagę możliwość obecności inhibitora oraz przeprowadzić badania mające na celu oznaczenie jego miana (12).

U każdego pacjenta po przebyciu krwawieniu do OUN należy rozważyć bezterminową wtórną profilaktykę krwawień z zastosowaniem koncentratów brakującego czynnika krzepnięcia (2, 13).

W przedstawionym w pracy przypadku chłopca z umiarkowaną postacią hemofilii, silne, narastające bóle głowy dziecka oraz wymioty zwróciły uwagę rodziców dopiero po 12 godzinach od wystąpienia dwóch, następujących po sobie urazów głowy. Krwawienie do OUN było już wtedy masywne. Pragniemy zwrócić uwagę, iż w takich sytuacjach u chorych na hemofilię przed rozpoczęciem diagnostyki należy podać koncentrat brakującego czynnika krzepnięcia. W miarę

możliwości należy także odroczyć interwencję neurochirurgiczną przy jednoczesnej kontroli narastania krwawienia za pomocą TK w zależności od objawów

narastania krwawienia, jego lokalizacji, a także od nasilania się nieprawidłowości w badaniu neurologicznym i okulistycznym.

PIŚMIENNICTWO

1. Nelson MD, Maeder MA, Usner D et al.: Prevalence and incidence of intracranial haemorrhage in a population of children with haemophilia. *Haemophilia* 1999; 5: 306-312.
2. Ljung RCR: Intracranial haemorrhage in haemophilia A and B. *Br J Haematol* 2007; 140: 378-384.
3. Bladen M, Khair K, Liesner R: Long-term consequences of intracranial haemorrhage in children with haemophilia. *Haemophilia* 2009; 15: 184-192.
4. Revel-Vilk S, Golomb MR, Achonu C et al.: Effect of intracranial bleeds on the health and quality of life of boys with haemophilia. *J Pediatr* 2004; 144: 490-495.
5. Klinge J, Auberger K, Auerswald G et al.: Prevalence and outcome of intracranial haemorrhage in haemophiliacs – a survey of the paediatric group of the German Society of Thrombosis and Haemostasis (GTH). *Eur J Paediatr* 1999; 158 (suppl. 3): S162-S165.
6. Stieltjes N, Calvez T, Demiguel V et al.: Intracranial haemorrhages in French haemophilia patients (1991-2001): clinical presentation, management and prognosis factors for death. *Haemophilia* 2005; 11: 452-458.
7. Antunes SV, Vicari P, Cavalheiro S et al.: Intracranial haemorrhage among a population of haemophilic patients in Brazil. *Haemophilia* 2003; 9: 573-577.
8. Witmer CM, Raffini LJ, Manno CS: Utility of computed tomography of the head following head trauma in boys with haemophilia. *Haemophilia* 2007; 13: 560-566.
9. Lo WD, Lee J, Rusin J et al.: Intracranial haemorrhage in children. *Arch Neurol* 2008; 65: 1629-1633.
10. Windyga J, Chojnowski K, Klukowska A et al.: Wytoczne postępowania w hemofilii A i B niepowikłanej inhibitorem czynnika VIII i IX (wydanie zaktualizowane). *Acta Haematologica Polonica* 2016; 47(2): 86-114.
11. Nagel K, Mohan KP, Bosco AP et al.: Diagnosis and treatment of intracranial hemorrhage in children with hemophilia. *Blood coagul and fibrinolysis* 2013; 24: 23-27.
12. Laguna P, Klukowska A: Intracranial haemorrhage in a boy with severe haemophilia A and factor VIII inhibitor. *Childs Nerv Syst* 2006; 22: 432-435.
13. Hoots WK: Emergency care issues in haemophilia. *World Federation of Haemophilia* 2007; www.wfh.org.

otrzymano/received: 06.07.2016
zaakceptowano/accepted: 27.07.2016