

Znotrajlobanjska krvavitev pri novorojenčku s težko obliko hemofilije A: Prikaz primera in pregled literature

Intracranial haemorrhage in a neonate with severe haemophilia A: A case report and literature review

Barbara Faganel Kotnik,¹ Lidija Kitanovski,¹ Vladan Rajič,¹ Darja Paro-Panjan,² Janez Jazbec,¹ Majda Benedik-Dolničar¹

¹ Klinični oddelek za otroško hematologijo in onkologijo, Pediatrična klinika, Univerzitetni klinični center, Bohoričeva 20, 1000 Ljubljana

² Klinični oddelek za neonatologijo, Pediatrična klinika, Univerzitetni klinični center, Bohoričeva 20, 1000 Ljubljana

Korespondenca/ Correspondence:

prim. Majda Benedik-Dolničar, dr. med., Klinični oddelek za otroško hematologijo in onkologijo, Pediatrična klinika, Univerzitetni klinični center, Bohoričeva 20, 1000 Ljubljana, tel. +386 61 5229256, e-mail address: majda.benedik-dolnicar@mf.uni-lj.si

Izveleček

Izhodišča: Znotrajlobanjska krvavitev (intra-kranialna krvavitev, IKK) je težak zaplet, ki se pojavi pri 3,5–4 % dečkov s hemofilijo v obdobju novorojenčka in je vodilni vzrok obolevnosti in umrljivosti novorojenčkov s hemofilijo.

Bolniki in metode: V članku predstavljamo primer novorojenčka s težko obliko hemofilije A, ki je utrpel poporodno IKK. Opisujemo dileme glede načina in vodenja poroda pri ženskah, ki so prenašalke hemofilije, ter umestnost slikovnih preiskav pri odkrivanju IKK in poporodne profilakse. Razpravljamo o izbiri vrste koncentrata nadomestnega faktorja strjevanja krvi pri zdravljenju IKK ter opisujemo perinatalne zaplete pri novorojenčkih s težko obliko hemofilije A v Sloveniji v obdobju 1980–2010.

Zaključki: Ker je IKK najpogostejši vzrok umrljivosti in obolevnosti pri novorojenčkih z močno strjevanja krvi, je izjemno pomembno, da IKK pravočasno prepoznamo in jo ustrezno obravnavamo.

Abstract

Background: Intracranial haemorrhage (ICH) is a serious complication of haemophilia that affects 3.5–4 % of all boys with haemophilia during the neonatal period. It is a leading cause of mortality and morbidity in neonates with haemophilia.

Patients and Methods: The authors are presenting a case of a neonate with severe haemophilia A, who suffered postnatal ICH. They discuss dilemmas regarding the optimal mode and management of delivery in haemophilia carriers, the role of imaging techniques in diagnosing ICH and postpartum prophylaxis. Authors also discuss the choice of factor concentrate for the treatment of ICH and present the data on perinatal complications in neonates with severe haemophilia A in Slovenia in the period 1980–2010.

Conclusions: ICH is a leading cause of mortality and morbidity in neonates with coagulation disorders. Early recognition of ICH and early appropriate management are extremely important.

Ključne besede:

hemofilija, znotrajlobanjska krvavitev, novorojenček, vaginalni porod, carski rez

Key words:

haemophilia, intracranial haemorrhage, neonate, vaginal delivery, caesarean delivery

Citirajte kot/Cite as:

Zdrav Vestn 2012; 81: 253–60

Prispelo: 10. jan. 2011,
Sprejeto: 7. jul. 2011

Uvod

Znotrajlobanjska krvavitev (intrakranialna krvavitev, IKK) je težak zaplet hemofilije, ki vpliva na preživetje in kakovost življenja oseb s hemofilijo. Najpogosteje se pojavi v dveh življenjskih obdobjih – pri novorojenčkih in po 50. letu starosti.¹ Kljub temu, da se je zaradi zdravljenja s koncentriranimi pripravki faktorjev strjevanja krvi smrtnost zaradi IKK zmanjšala s 70 % v letu 1960 na 20–30 % v 70. letih prejšnjega stoletja, ostaja po izsledkih novejših raziskav še vedno najpogostejši vzrok smrti otrok in novorojenčkov s hemofilijo.^{1–7} Kar 20–75 % otrok, ki preživi IKK, ima nevrološke in/ali kognitivne motnje, izid zdravljenja pa je najbolj neugoden prav pri novorojenčkih s hemofilijo.^{7–9} Kljub temu, da se je oskrba oseb s hemofilijo dramatično izboljšala in da se je njihova pričakovana življenjska doba podaljšala na skorajda normalno, ostaja IKK eden izmed resnih problemov, s katerim se srečujemo pri njihovi oskrbi.

Prikaz primera znotrajlobanjske krvavitve pri novorojenčku s težko obliko hemofilije A

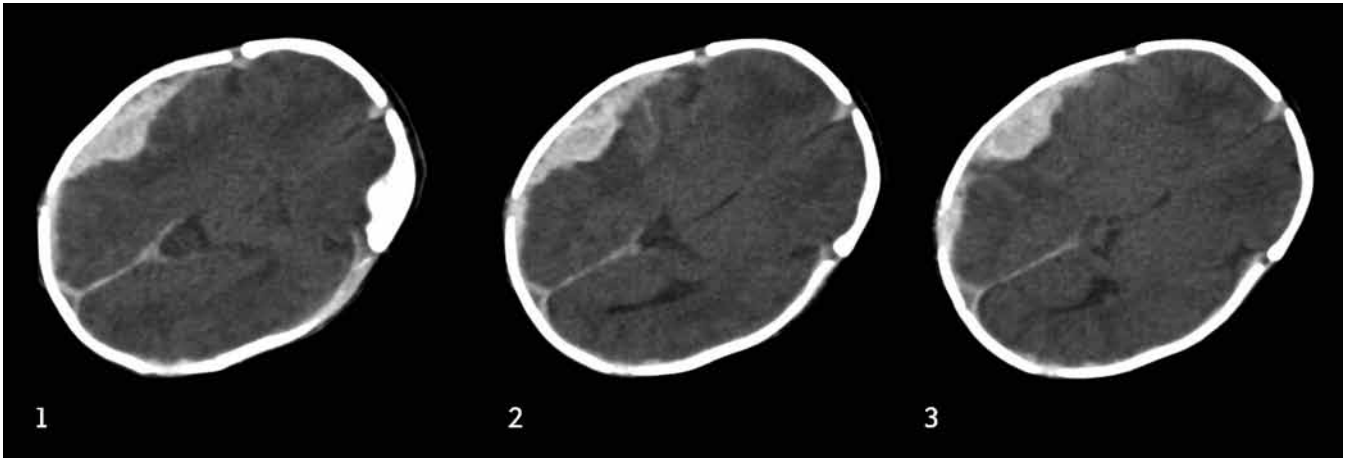
10 dni star deček je bil sprejet na neonatalni oddelek Pediatrične klinike v Ljubljani zaradi nehotnih trzljajev desnega zgornjega uda. Rodil se je po drugi, normalno potekajoči nosečnosti matere, ki je znana prenašalka težke oblike hemofilije A. Porod, ki je trajal 2 uri, je bil spontan, ob roku in netravmatski. Otrok je bil porojen vaginalno ob glavični vstavi ploda. Porodna teža je bila 3800 g (50.–75. percentil), dolžina 53 cm (5.–10. percentil), obseg glave 36,5 cm (50.–75. percentil), ocena po Apgarjevi pa 7/9/9. Po porodu je bila na podlagi podaljšanega aktiviranega protrombinskega časa (APTČ 116 s) in znižane aktivnosti faktorja (F) VIII (0,01 mednarodnih enot (ME/ml)) v vzorcu popkovnične krvi postavljena diagnoza težke oblike hemofilije A. Drugi dan po rojstvu je bila presejalno opravljena ultrazvočna preiskava glave in trebuha, ki ni pokazala krvavitve. Deček je bil 3. dan po porodu

odpuščen v domačo oskrbo ter čez dva dni ambulantno pregledan v porodnišnici zaradi podaljšane hiperbilirubinemije. Doma je občasno jokal. Z vzpostavitvijo dojenja se je sicer nekoliko umiril, nato pa ponovno postal jokav in razdražljiv. Pri starosti 10 dni so starši ponoči opazili nehotne trzljaje desnega zgornjega uda, stik z otrokom pa je bil ohranjen. Sprva so starši trzljaje pripisovali dejstvu, da je otrok ležal na prizadetem udu. Klonični krči zapestja oz. celega zgornjega uda so trajali 15–20 minut. V bolnišnico je bil sprejet 10 ur po začetku krčev, do takrat pa so se krči ponovili 6-krat, tako v budnem stanju kot med spanjem. Ob tem je bil deček neutolažljiv in razdražljiv, vmes pa je občasno zaspal. Pričel je odklanjati hrano. Pred dogodkom ni utrpel poškodb.

Po sprejemu na neonatalni oddelek je deček takoj prejel parenteralno bolusni odmerek rekombinantnega koncentrata F VIII (100 ME/kgTT). Izvid računalniške tomografije (CT) glave je pokazal obojestranski subepiduralni hematoma, ki je bil največji desno temporoparietalno okcipitalno, kjer je meril do 1,5 cm. Veliko krvi je bilo uje-te tudi subduralno pod tentorij. Kri je bila prisotna tudi v likvorskih prostorih girusnih brazd desno temporalno in parietalno. Desni stranski ventrikel je bil utesnjen, vidna je bila herniacija možganovine pod falks (Slike 1–3). Dečka je pregledal nevrokirurg, ki se zaradi stabilnega kliničnega stanja in zaradi odsotnosti znakov povišanega znotrajlobanjskega tlaka za operativni poseg ni odločil. Deček je nato kontinuirano prejemal plazemski koncentrat F VIII za vzdrževanje hemostatske ravni F VIII na 100 %. Učinkovitost nadomeščanja pa je bila redno nadzorovana s kontrolnim določanjem koncentracije F VIII.

Za prekinitev krčev je sprva prejemal fenobarbital, zaradi vztrajanja krčev pa je 11 ur po sprejemu dodatno prejel še enkratni odmerek fosfenitoina. Klinično krčev med hospitalizacijo nato niso več zaznali.

Dan po sprejemu je bil ponovno opravljena preiskava glave s CT, ki ni pokazala sprememb. Deček je bilo nato spremljan klinično, z ultrazvočnimi pregledi glave in z nevrofiziološkimi preiskavami. Stanje se je izboljševalo ob vzdrževalnih odmerkih



Slike 1-3: CT glave ob sprejemu.

zdravil proti krčem. Deset dni po sprejemu je bila ponovno opravljena preiskava glave s CT. Vidno je bilo izrazito izboljšanje z manjšim ostankom subepiduralnega hematoma desno okcipitotemporoparietalno in desno frontalno ter področje hipodenzne možganovine desno frontoparietalno na konveksiteti – najverjetneje resorptivni edem (Slike 4–6).

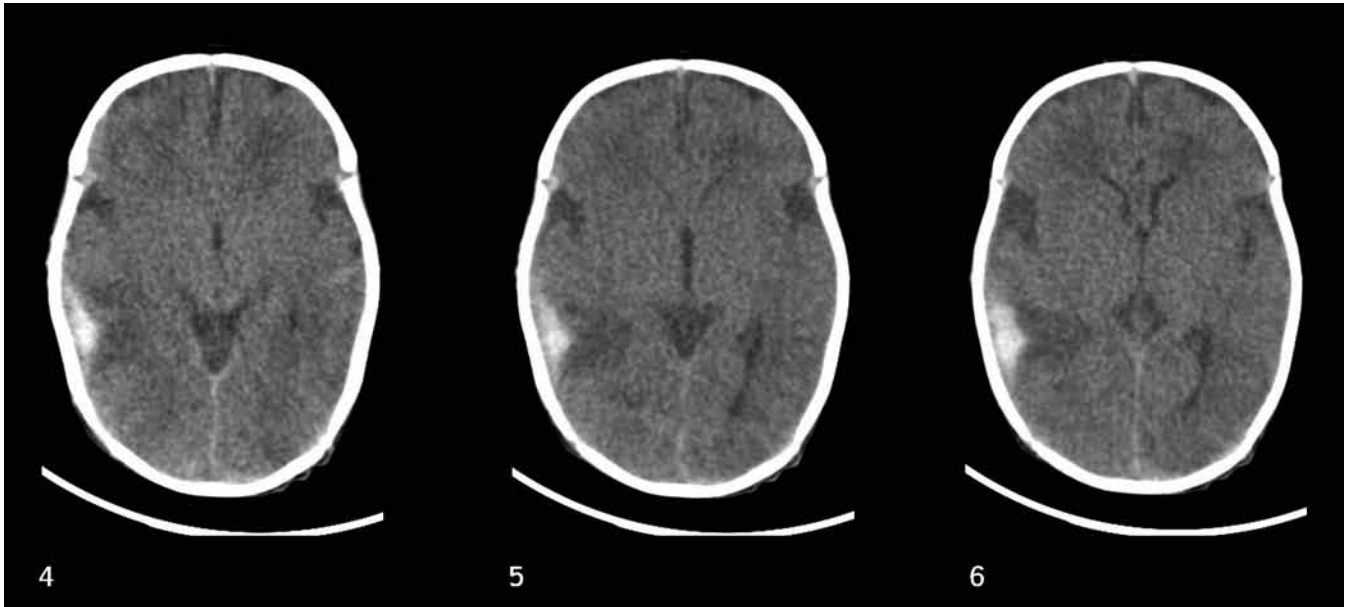
Po skupaj 16 dneh nadomeščanja F VIII v obliki kontinuirane infuzije je deček na dan odpusta v domačo oskrbo (17. dan) prejel še bolusni odmerek plazemskega F VIII. Nadomestno zdravljenje je nato nadaljeval ambulantno vsak drugi dan in F VIII prejel še 7-krat.

Vseskozi smo preverjali morebitno prisotnost protiteles proti F VIII, ki so bila do 17. dne izpostavitve (angl. *exposure days*, ED) nadomestnemu F VIII negativna, nato pa smo zasledili prisotnost protiteles (Graf 1). Po 24. ED smo zaradi ponovnega porasta protiteles nadomestno zdravljenje s F VIII zaključili in nato spremljali gibanje protiteles proti F VIII. Klinično je bil deček brez težav, izvid ultrazvočnega pregleda glave 9 dni po odpustu pa je bil normalen. Zaradi izboljšanja nevrofizioloških izvidov so bila zdravila proti krčem postopoma ukinjena. Pri dečku so bili v prvih dneh hospitalizacije prisotni nenormalni nevrološki znaki (motnje čuječnosti, spontanega gibanja in mišičnega tonusa), ob prvem mesecu pa le še blage motnje mišičnega tonusa. Stanje se je nato normaliziralo.

Razpravljanje in pregled literature

Novorojenčkovo hemostatsko ravnovesje je pri travmatskem dogodku, kot je porod, očitno dovolj učinkovito, saj se večina vaginalnih porodov (brez uporabe vakuumskega ekstraktorja ali forcepsa) konča brez zapletov, kot sta znotrajlobanjska krvavitev in krvavitev v trebušno votlino, ki se ju pri novorojenčkih z motnjo strjevanja krvi še posebej bojimo.¹⁰ Izjemoma lahko IKK utрпи tudi donošeni novorojenček brez motnje strjevanja krvi tako po spontanem vaginalnem porodu, po elektivnem ali urgentnem carskem rezu, po dokončanju poroda z vakuumskim ekstraktorjem ali s forcepsom.¹¹ Pri novorojenčkih s hemofilijo pa je tveganje za IKK po spontanem vaginalnem porodu za kar 40- do 80-krat večje kot pri novorojenčkih brez motnje strjevanja krvi. IKK namreč utрпи kar 3,5–4 % novorojenčkov s hemofilijo.¹²

Podatki o incidenci IKK pri novorojenčkih z motnjo strjevanja krvi ali brez nje, ki jih navaja literatura (Razpredelnica 1), so najverjetneje podcenjeni. Predvsem pri nedonošenčkih se lahko usodna IKK razvije, še preden postavimo diagnozo motnje strjevanja krvi. Opisani pa so tudi posamezni zapleteni primeri, pri katerih so diagnozo motnje strjevanja krvi postavili pozno, ter primeri, ko so na neonatalno asimptomatsko IKK pomislili šele po več letih na podlagi izsledkov slikovnih preiskav glave.^{13,14} Pri osebah s hemofilijo sicer lahko pride tudi do spontane IKK v perinatalnem obdobju, vendar pa je tveganje za IKK bistveno večje



Slika 4–6: CT glave po 10. dneh zdravljenja.

po dolgotrajnem porodu, v primeru uporabe forcepsa ali vakuumskega ekstraktorja ter tudi po nujnem carskem rezu.^{8,15}

Mnenja o tem, kakšen je optimalen način poroda pri prenašalkah hemofilije, so deljena in podprta z izsledki različnih raziskav.

Izsledki raziskave, v kateri so analizirali porode 583.340 zdravih živorojenih enojčkov so pokazali, da je tveganje za poporodno IKK enako po spontanem vaginalnem porodu ali po elektivnem carskem rezu ter dvakrat večje po porodu, dokončanem z uporabo forcepsa, vakuumskega ekstraktorja ali po urgentnem carskem rezu.¹¹ Umrljivost novorojenčkov, rojenih z elektivnim ali urgentnim carskim rezom pa je bila pomembno večja od umrljivosti novorojenčkov, ki so se rodili s spontanim vaginalnim porodom.¹¹ V dveh novejših raziskavah poročajo, da je elektivni carski rez za plod varen način poroda, saj razlik v izidu poroda pri materi in novorojenčku v primerjavi z vaginalnim porodom ni bilo.¹⁶ Kljub vsemu pa so poročali o večji obolevnosti mater, ki so rodile s carskim rezom, v primerjavi z materami, ki so rodile vaginalno.¹⁷ Prednosti načrtovanega elektivnega carskega reza, ki jih navajajo, so: nadzorovan porod, prisotnost izkušenega porodničarja in anesteziologa ter dostopnost pediatra hematologa in možnost laboratorijskih preiskav.¹⁸

Ni dokazov, da bi bila pri bolnicah s prirojeno koagulopatijo verjetnost krvavitve pomembno večja pri porodu s carskim re-

zom kot pri vaginalnem porodu. Tveganje za krvavitve je namreč pri prenašalkah hemofilije z znižano koncentracijo manjkajočega faktorja strjevanja krvi 12-krat večje tudi po vaginalnem porodu.¹⁹

Zagovorniki vaginalnega poroda menijo, da carski rez ne prepreči IKK ter da je tveganje za IKK po vaginalnem porodu majhno. Prenášalka hemofilije naj zato ob izključitvi kefalopelvinega nesorazmerja rodi vaginalno, vendar pa naj porod ne bo dolgotrajen.²⁰ V primeru nenapredovanja je smiselno, da ga dokončamo s carskim rezom. Kontraindicirani postopki pa so vstavljanje elektrod za spremljanje plodovega stanja na skalp ter vsi instrumentalni posegi (npr. uporaba forcepsa in vakuumskega ekstraktorja).²¹

Zagovorniki carskega reza pa menijo, da bi lahko z elektivnim carskim rezom umrljivost in visoko obolevnost zaradi IKK celo preprečili.¹⁸

Naš bolnik se je rodil po spontanem vaginalnem netravnematskem porodu, njegove porodne mere so bile sorazmerne z velikostjo materine medenice. Vzrok IKK je bila najverjetneje poškodba znotrajlobanjskih žil pri sorazmerno hitrem poteku spontanega poroda.

Prisotnost IKK pri novorojenčku zelo težko prepoznamo, saj so lahko zgodnji znaki povsem nespecifični (anemija, bledica ali odklanjanje hrane) ali pa tudi bolj očitni (krči, bruhanje, letargija, apneja in pareza). Pomembno je, da smo nanje pozorni že prve

dni po porodu ter o zgodnjih znakih poučimo tudi starše.^{10,12,14} Poporodna IKK se namreč lahko pojavi kadar koli od rojstva pa do 1. meseca starosti, najpogosteje pa 4. ali 5. dan po rojstvu.¹² Ker je ob zunajlobanjskih krvavitvah pogosto prisotna tudi IKK, moramo ob pomembni zunajlobanjski krvavitvi posumiti tudi na spremljajočo IKK ter pomisliti na možnost motnje strjevanja krvi.²² Če jo dokažemo, moramo krvavitev zdraviti z nadomeščanjem manjkajočega faktorja strjevanja krvi.²³ Pri našem bolniku so bili znaki in simptomi IKK do pojava krčev nespecifični. Prehodna jokavost je po vzpostavitvi dojenja prenehala. Dečka je 5. dan zaradi podaljšane zlatenice pregledal tudi pediater neonatolog, ki odstopanj ni opazil.

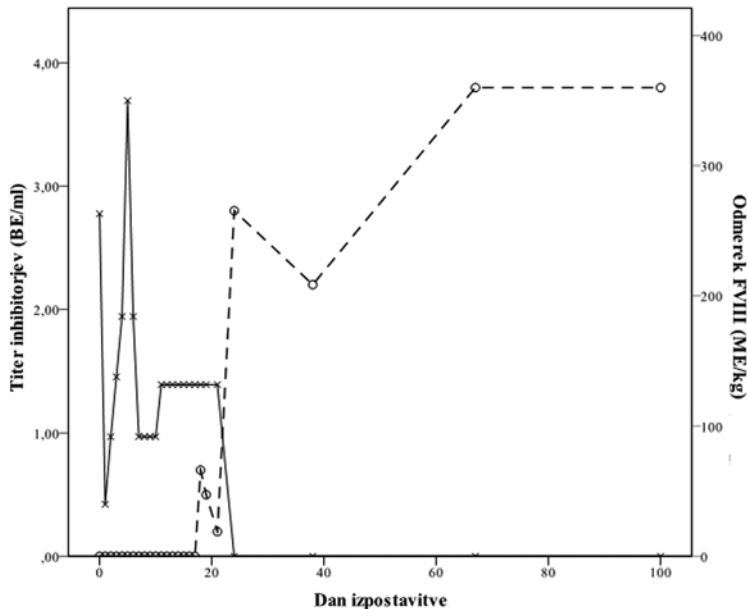
Ker je zgodnja klinična prepoznavna IKK v obdobju novorojenčka težavna, posledice IKK pa hude, že vrsto let razpravljajo o vlogi ultrazvočne preiskave glave pri odkrivanju poporodne IKK (presejalna ali ciljana) in o smiselnosti rutinske poporodne profilakse s pripravki nadomestnega faktorja strjevanja krvi.^{10,21,23,24} Kljub temu, da je ultrazvočna preiskava glave neinvazivna in relativno enostavna preiskava, pa vendarle ni povsem zanesljiva. Ne zagotavlja namreč, da bi lahko z gotovostjo izključili morebitno subduralno krvavitev, ki je v novorojenčkovem obdobju tudi najpogostejši tip IKK. Pomembno je

tudi, kdaj preiskavo opravimo, saj se IKK ponavadi pokaže z zamikom (srednja vrednost je 4,5 dni, razpon pa od rojstva do 1. meseca starosti).¹² Trenutno ni dokazov, ki bi podprli rutinsko ultrazvočno preiskavo glave po porodu, priporočajo pa, da preiskavo opravimo, če je bil porod travmatski, pred predvidenim rokom ali ob prisotnosti znakov, ki so sumljivi za krvavitev. Če močno sumimo, da gre za IKK, moramo krvavitev izključiti tudi s CT ali s slikanjem z magnetno resonanco (MRI).²¹ Našemu bolniku so 3. dan po porodu pred odpustom domov opravili ultrazvočno preiskavo glave, ki možne krvavitve pod duro ni mogla odkriti. V tem času je bil deček, z izjemo blage zlatenice in težav z vzpostavljanjem dojenja, ki je tudi lahko vzrok zlatenice, brez težav.

Deljena so tudi mnenja o rutinski poporodni profilaksi. Njeni zagovorniki menijo, da je t. i. pristop »wait and see« pri obravnavi potencialne IKK pri novorojenčkih z motnjo strjevanja krvi nelogičen.²⁵ Vendar pa obstajajo dokazi o bistveno večjem tveganju za pojav protiteles proti F VIII, če faktor strjevanja krvi nadomeščamo že v zgodnjem neonatalnem obdobju.^{26,27} Primarna profilaksa bi bila tako smiselna le po travmatskem porodu, pri sumu na krvavitev ter pri nedonošenčkih z motnjo strjevanja krvi.²¹ Če pa posumimo na IKK, moramo pri novorojenčkih s hemofilijo začeti z nadome-

Tabela 1: Raziskave o pogostosti znotrajlobanjske krvavitve (IKK) pri osebah s hemofilijo s poudarkom o frekvenci IKK pri novorojenčkih.

Avtorji in leto objave raziskave	Država	Način raziskave	Obdobje opazovanja (leta)	Št. opazovancev	Št. vseh epizod IKK	Št. IKK pri novorojenčkih (frekvenca (%))
Yoffe and Buchanan (1988) {Yoffe, 1988 10 / id}	ZDA	Retrospektivno	10	150 novorojenčkov s hemofilijo	8	/
Ljung et al (1994) {Ljung, 1994 45 / id}	Švedska	Retrospektivno	20	117 novorojenčkov s hemofilijo	4	/
Klinge et al (1999) {Klinge, 1999 9 / id}	Nemčija	Retrospektivno	20	744	30	11 (3,6)
Revel-Vilk (2004) {Revel-Vilk, 2004 44 / id}	Kanada	Retrospektivno	16	172	18	5 (2,7)
Stieltjes et al (2005) {Stieltjes, 2005 2 / id}	Francija	Prospektivno	10	106	123	10 (8,1)
Soucie et al (2010) {Soucie, 2010 37 / id}	ZDA	Prospektivno	6	468	51	14 (2,7)



Slika 7: Odmerjanje F VIII, označeno s polno črto (križi), in gibanje inhibitorjev proti F VIII, označeno s prekinjeno črto (krogli), od prvega dne zdravljenja dalje.

ščanjem manjkajočega faktorja strjevanja krvi takoj, še preden krvavitev dokažemo. Če IKK dokažemo s slikovno preiskavo, manjkajoči faktor strjevanja krvi 2–3 tedne nadomeščamo tako, da je ciljna koncentracija faktorja prvih 7 dni na ravni 100 %, nato pa ciljno koncentracijo postopno znižujemo do ravni 50 %.²⁸ Mnenja, ali naj manjkajoči faktor strjevanja krvi nadomeščamo s plazemskim ali z rekombinantnim pripravkom F VIII, so deljena. Trenutno obstaja nekaj dokazov, da je pojavnost protiteles proti F VIII pri osebah s hemofilijo, ki F VIII še niso bile izpostavljene, večja po nadomeščanju z rekombinantnim pripravkom F VIII.^{29–33} Objavljene pa so tudi raziskave, ki to ugotovitev zavračajo.^{23,34–36}

Tveganje za pojav protiteles proti F VIII je pri intenzivnem nadomeščanju faktorja strjevanja krvi zaradi zdravljenja krvavitve ali zaradi preprečevanja krvavitve ob operaciji v obdobju prvih 20 ED veliko, na njihov pojav pa vplivajo tudi drugi dejavniki (obremenilna družinska anamneza, vrsta mutacije, vrsta pripravka faktorja strjevanja krvi). Če se protitelesa proti F VIII pojavijo, je zdravljenje s F VIII neučinkovito, zato je potrebno krvavitev zdraviti z aktiviranim rekombinantnim pripravkom F VII in/ali plazemskim koncentratom faktorjev protrombinskega kompleksa. V primeru subarahnoidne krvavitve se priporoča tudi sočasno zdravljenje z antifibrinolitiki, da

bi verjetnost ponovne krvavitve zmanjšali na najmanjšo mero.^{38,39} IKK namreč sproži aktiviranje fibrinolize, ki doseže vrh delovanja 10. dan po začetku krvavitve.³⁷ Le v redkih primerih je potrebno nevrokirurško ukrepanje.^{12,24} Naš bolnik je za zdravljenje dokazane IKK prejel plazemski pripravek F VIII, po katerem se je krvavitev ustavila in resorbirala, nevrokirurškega posega ni potreboval. Znotraj 20 ED intenzivnega nadomeščanja faktorja strjevanja krvi, pa je ob dodatnih dejavnikih tveganja (sočasna težka krvavitev in obremenilna družinska anamneza) prišlo do pojava protiteles proti F VIII. Ker se je krvavitev že pozdravila, smo nadomeščanje s F VIII lahko varno ukini. S postopkom sprožitve imunske tolerance na FVIII pa nismo nadaljevali zaradi težko dostopnih perifernih ven zaradi nizke dečkove starosti ter minimalni verjetnosti pojavljanja krvavitve, dokler ne shodi.

Kar 20–75 % otrok, ki preživi IKK, ima kasneje nevrološke motnje in/ali psihične ter učne težave.^{7–9} Na izid zdravljenja najpomembneje vpliva mesto krvavitve. Najslabši izid zdravljenja imajo novorojenčki, ki so zakraveli v možganski parenhim ali v ventrikle. Naš bolnik je utrpel obsežno obojestransko subepiduralno krvavitev z utesnitvijo desnega stranskega ventrikla, možganski parenhim pa ni bil prizadet. Trenutni psihofizični razvoj kaže, da posledic ni utrpel.

V Sloveniji se je v obdobju od leta 1980–2010 rodilo 40 dečkov s težko obliko hemofilije A. Vsi porodi so bili vaginalni. Zaradi poporodnih zapletov sta bila v neonatalnem obdobju hospitalizirana 2 dečka, nobeden zaradi IKK. Prvi deček je bil v starosti 8 dni sprejet na neonatalni oddelek zaradi obsežnega obojestranskega kefalhematoma, hiperbilirubinemije in anemije. Med bolnišničnim zdravljenjem so postavili diagnozo težke oblike hemofilije A. Drugi deček je bil po rojstvu sprejet v bolnišnico zaradi suma na parezo brahialnega pleteža in zloma leve ključnice, diagnozo težke oblike hemofilije A pa so postavili kasneje. Po podatkih Nacionalnega registra je v Sloveniji v rodni dobi trenutno 66 prenašalk hemofilije A ter 14 prenašalk hemofilije B.

Zaključki

Ker je IKK pri novorojenčkih z motnjo strjevanja krvi najpogostejši vzrok umrljivosti in obolevnosti, sta zgodnja prepoznavna IKK in pravočasna ter ustrezna obravnava izjemno pomembni. Učinkovito preprečevanje IKK pri novorojenčkih s hemofilijo obsega pri znanih prenašalkah motnje strjevanja krvi skrbno vodenje nosečnosti, poroda in nadzor novorojenčka. Pediater hematolog na morebitno bolezen z obvestilom opozori porodničarja in pediatra neonatologa ter jima posreduje natančna navodila glede vodenja poroda ter oskrbe porodnice in novorojenčka. Kljub deljenim mnenjem glede načina poroda pri prenašalkah hemofilije trenutno ni dovolj dokazov, ki bi podpirali porod s carskim rezom, če so izpolnjeni vsi pogoji za varen vaginalni porod.

Simptomi in klinični znaki poporodne IKK se običajno pojavijo 4. ali 5. dan po porodu. Zato bi bilo morda smiselno, da bi matere novorojenčkov s hemofilijo odpustili domov 5. dan in pred odpustom pri vseh novorojenčkih opravili ultrazvočno preiskavo glave, ob sumu na krvavitev pa tudi CT oz. MRI glave.

Da bi preprečili IKK pri novorojenčkih, pri katerih je do motnje strjevanja krvi prišlo zaradi novonastale mutacije, pa bi bilo potrebno tudi načrtno izobraževanje zdravstvenega osebja v porodnišnici o zgodnjem prepoznavanju simptomov in znakov motenj strjevanja krvi.

Zahvala

Avtorji se zahvaljujemo gospe Rajki Bavčer za hitro in skrbno analiziranje podatkov iz Registra hemofilikov Slovenije.

Literatura

1. Stieltjes N, Calvez T, Demiguel V, Torchet MF, Briquel ME, Fressinaud E, et al. Intracranial haemorrhages in French haemophilia patients (1991–2001): clinical presentation, management and prognosis factors for death. *Haemophilia* 2005; 11: 452–458.
2. Silverstein A. Intracranial bleeding in hemophilia. *Arch Neurol* 1960; 3: 141–157.
3. de Tezanos PM, Fernandez J, Perez Bianco PR. Update of 156 episodes of central nervous system bleeding in hemophiliacs. *Haemostasis* 1992; 22: 259–267.
4. Chorba TL, Holman RC, Strine TW, Clarke MJ, Evatt BL. Changes in longevity and causes of death among persons with hemophilia A. *Am J Hematol* 1994; 45: 112–121.
5. Triemstra M, Rosendaal FR, Smit C, Van der Ploeg HM, Briet E. Mortality in patients with hemophilia. Changes in a Dutch population from 1986 to 1992 and 1973 to 1986. *Ann Intern Med* 1995; 123: 823–827.
6. Quinones-Hinojosa A, Gulati M, Singh V, Lawton MT. Spontaneous intracerebral hemorrhage due to coagulation disorders. *Neurosurg Focus* 2003; 15: E3.
7. Soucie J, Kulkarni R, Abshire T, Dimichele D, Evatt B, Geragathy S. Intracranial hemorrhage in the first two years of life in children with hemophilia. *Haemophilia* 2010; 16: 88–89.
8. Klinge J, Auberger K, Auerswald G, Brackmann HH, Mauz-Korholz C, Kreuz W. 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 Pediatr* 1999; 158: S162–S165.
9. Yoffe G, Buchanan GR. Intracranial hemorrhage in newborn and young infants with hemophilia. *J Pediatr* 1988; 113: 333–336.
10. Ljung R, Chambost H, Stain AM, DiMichele D. Haemophilia in the first years of life. *Haemophilia* 2008; 14: 188–195.
11. Towner D, Castro MA, Eby-Wilkens E, Gilbert WM. Effect of mode of delivery in nulliparous women on neonatal intracranial injury. *N Engl J Med* 1999; 341: 1709–1714.
12. Kulkarni R, Lusher JM. Intracranial and extracranial hemorrhages in newborns with hemophilia: a review of the literature. *J Pediatr Hematol Oncol* 1999; 21: 289–295.
13. Camboulives J, Barroyer D, Viard L, Juhan-Vague I, Guys JM. [Disseminated intravascular coagulation masking neonatal hemophilia]. *Ann Pediatr (Paris)* 1991; 38: 185–188.
14. Wilson DA, Nelson MD, Jr., Fenstermacher MJ, Bohan TP, Hopper KD, Tilton A, et al. Brain abnormalities in male children and adolescents with hemophilia: detection with MR imaging. The Hemophilia Growth and Development Study Group. *Radiology* 1992; 185: 553–558.
15. Michaud JL, Rivard GE, Chessex P. Intracranial hemorrhage in a newborn with hemophilia following elective cesarean section. *Am J Pediatr Hematol Oncol* 1991; 13: 473–475.
16. Visco AG, Viswanathan M, Lohr K, Wechter ME-Gartlehner G, Wu JM, et al. Cesarean delivery on

- maternal request: maternal and neonatal outcomes. *Obstet Gynecol* 2006; 108: 1517–1529.
17. Bodner K, Wierrani F, Grunberger W, Bodner-Adler B. Influence of the mode of delivery on maternal and neonatal outcomes: a comparison between elective cesarean section and planned vaginal delivery in a low-risk obstetric population. *Arch Gynecol Obstet* 2011; 283: 1193–8.
 18. James AH, Hoots K. The optimal mode of delivery for the haemophilia carrier expecting an affected infant is caesarean delivery. *Haemophilia* 2010; 16: 420–424.
 19. Greer IA, Lowe GD, Walker JJ, Forbes CD. Haemorrhagic problems in obstetrics and gynaecology in patients with congenital coagulopathies. *Br J Obstet Gynaecol* 1991; 98: 909–918.
 20. Ljung R. The optimal mode of delivery for the haemophilia carrier expecting an affected infant is vaginal delivery. *Haemophilia* 2010; 16: 415–419.
 21. Lee CA, Chi C, Pavord SR, Bolton Maggs PH, Pollard D, Hinchcliffe-Wood A, et al. The obstetric and gynaecological management of women with inherited bleeding disorders—review with guidelines produced by a taskforce of UK Haemophilia Centre Doctors' Organization. *Haemophilia* 2006; 12: 301–336.
 22. Myles LM, Massicotte P, Drake J. Intracranial hemorrhage in neonates with unrecognized hemophilia A: a persisting problem. *Pediatr Neurosurg* 2001; 34: 94–97.
 23. Gouw SC, van der Bom JG, Marijke van den BH. Treatment-related risk factors of inhibitor development in previously untreated patients with hemophilia A: the CANAL cohort study. *Blood* 2007; 109: 4648–4654.
 24. Kulkarni R, Ponder KP, James AH, Soucie JM, Koerper M, Hoots WK, et al. Unresolved issues in diagnosis and management of inherited bleeding disorders in the perinatal period: a White Paper of the Perinatal Task Force of the Medical and Scientific Advisory Council of the National Hemophilia Foundation, USA. *Haemophilia* 2006; 12: 205–211.
 25. Buchanan GR. Factor concentrate prophylaxis for neonates with hemophilia. *J Pediatr Hematol Oncol* 1999; 21: 254–256.
 26. Lorenzo JI, Lopez A, Altisent C, Aznar JA. Incidence of factor VIII inhibitors in severe haemophilia: the importance of patient age. *Br J Haematol* 2001; 113: 600–603.
 27. van der Bom JG, Mauser-Bunschoten EP, Fischer K, van den Berg HM. Age at first treatment and immune tolerance to factor VIII in severe hemophilia. *Thromb Haemost* 2003; 89: 475–479.
 28. Ljung RC. Intracranial hemorrhage in hemophilia A and B. *Br J Haematol* 2008; 140: 378–384.
 29. Rothschild C, Laurian Y, Satre EP, Borel Derlon A, Chambost H, Moreau P, et al. French previously untreated patients with severe hemophilia A after exposure to recombinant factor VIII: incidence of inhibitor and evaluation of immune tolerance. *Thromb Haemost* 1998; 80: 779–783.
 30. Kreuz W, Gill JC, Rothschild C, Manco-Johnson MJ, Lusher JM, Kellermann E, et al. Full-length sucrose-formulated recombinant factor VIII for treatment of previously untreated or minimally treated young children with severe haemophilia A: results of an international clinical investigation. *Thromb Haemost* 2005; 93: 457–467.
 31. Courter SG, Bedrosian CL. Clinical evaluation of B-domain deleted recombinant factor VIII in previously untreated patients. *Semin Hematol* 2001; 38: 52–59.
 32. Goudemand J, Rothschild C, Demiguel V, Vinciguerrat C, Lambert T, Chambost H, et al. Influence of the type of factor VIII concentrate on the incidence of factor VIII inhibitors in previously untreated patients with severe hemophilia A. *Blood* 2006; 107: 46–51.
 33. Strauss T, Ravid B, Martinowitz U BD, Kenet G. Early exposure to recombinant factor concentrates may increase inhibitor development: a single center cohort study. *Haemophilia* 2008; 14: 53.
 34. Chalmers EA, Brown SA, Keeling D, Liesner R, Richards M, Stirling D, et al. Early factor VIII exposure and subsequent inhibitor development in children with severe haemophilia A. *Haemophilia* 2007; 13: 149–155.
 35. Astermark J, Altisent C, Batorova A, Diniz MJ, Gringeri A, Home PA, et al. Non-genetic risk factors and the development of inhibitors in haemophilia: a comprehensive review and consensus report. *Haemophilia* 2010; 16: 747–766.
 36. Franchini M, Coppola A, Molinari AC, Santoro C, Schinco P, Speciale V, et al. Forum on: the role of recombinant factor VIII in children with severe haemophilia A. *Haemophilia* 2009; 15: 578–586.
 37. Smith RR, Upchurch JJ. Monitoring antifibrinolytic therapy in subarachnoid hemorrhage. *J Neurosurg* 1973; 38: 339–344.
 38. Martinowitz U, Heim M, Tadmor R, Eldor A, Rider I, Findler G, et al. Intracranial hemorrhage in patients with hemophilia. *Neurosurgery* 1986; 18: 538–541.
 39. Tovi D, Nilsson IM, Thulin CA. Fibrinolytic activity of the cerebrospinal fluid after subarachnoid hemorrhage. *Acta Neurol Scand* 1973; 49: 1–9.
 40. Revel-Vilk S, Golomb MR, Achonu C, Stain AM, Armstrong D, Barnes MA, et al. Effect of intracranial bleeds on the health and quality of life of boys with hemophilia. *J Pediatr* 2004; 144: 490–495.