

KAPITOLY K ATESTACI Z PEDIATRIE

Hemoragická nemoc novorozence podmíněná nedostatkem vitaminu K

Hemorrhagic disease of the newborn caused by vitamin K deficiency

Veronika Fiamoli, Jan Blatný

Oddělení dětské hematologie
a biochemie, Lékařská fakulta
Masarykovy univerzity
a Fakultní nemocnice Brno

SOUHRN

Fiamoli V, Blatný J. Hemoragická nemoc novorozence podmíněná nedostatkem vitaminu K

Hemoragická nemoc novorozence se projevuje neočekávaným krvácením většinou u jinak zcela zdravých novorozenců a kojenců a je způsobena nedostatkem vitaminu K, který vede ke snížené aktivitě vitamin K dependentních koagulačních faktorů. Příčinou je nízký obsah vitaminu K v mateřském mléce a nedostatečná syntéza vitaminu K střevní flórou novorozence. Existují tři formy tohoto onemocnění: časná (0–24 hodin), klasická (2.–7. den) a pozdní (2.–12. týden). Pro časnou a pozdní formu je typické riziko závažného intrakraniálního krvácení s až 50% mortalitou u pozdní formy. Diagnostickým standardem je vyšetření protrombinového času, který je minimálně čtyřnásobně prodloužen při normální hladině trombocytů a fibrinogenu. Léčbou již rozvinutého onemocnění je vitamin K, popřípadě čerstvě zmrazená plazma (u dětí optimálně HVLP Octaplas®). Od šedesátých let 20. století je celosvětově zavedeno profylaktické podání vitaminu K novorozencům. V rámci diferenciální diagnostiky je u novorozenců s intrakraniálním krvácením vždy nezbytné vyloučit úraz, vrozené poruchy krevního srážení, jako je hemofilie, ale také trombocytopenie či trombocytopatii.

Klíčová slova: hemoragická nemoc, novorozenec, vitamin K, profylaxe

SUMMARY

Fiamoli V, Blatný J. Hemorrhagic disease of the newborn caused by vitamin K deficiency

Hemorrhagic disease of a newborn is manifested by unexpected bleeding mostly in otherwise healthy newborns and infants and is caused by vitamin K deficiency, which leads to insufficient activity of vitamin K-dependent coagulation factors. The cause is the low level of vitamin K in breast milk and the insufficient synthesis of vitamin K by the neonatal bifid intestinal microflora. There are three forms of this disease, early-onset (0-24 hours), classic (2-7 days) and late-onset (2-12 weeks). Risk of severe intracranial bleeding is typical for the early and late forms, with up to 50% mortality in the late form. The diagnostic standard is the examination of the prothrombin time greater than 4 times the normal values in the presence of a normal level of platelets and fibrinogen. The treatment of an already developed disease is vitamin K, in severe cases also fresh frozen plasma (in children optimally Octaplas®). Since the sixties of the 20th century, the prophylactic administration of vitamin K has been recommended worldwide. As a part of the differential diagnosis in newborns with intracranial bleeding, it is always necessary to rule out trauma, hereditary bleeding disorders such as hemophilia, but also thrombocytopathy or thrombocytopenia.

Key words: hemorrhagic disease, newborn, vitamin K, prophylaxis

Korespondenční adresa:

MUDr. Veronika Fiamoli, Ph.D.
ODHB, DN FN Brno
Černopolská 9
613 00 Brno
fiamoli.veronika@fnbrno.cz

ÚVOD

Hemoragické onemocnění novorozence bylo v literatuře poprvé popsáno před více než 100 lety.⁽¹⁾ Typickým projevem této nemoci je neočekávané krvácení většinou u jinak zcela zdravých novorozenců a kojenců způsobené nedostatkem vitamínu K, který vede ke snížené aktivitě vitamin K dependentních koagulačních faktorů.⁽²⁾ V roce 1943 Henrik Dam a Edward Doisy obdrželi Nobelovu cenu za objevení vitamínu K⁽³⁾ a o necelých 20 let později byla vydána první doporučení jeho profylaktického podávání novorozencům.⁽⁴⁾ Od roku 2003 je intramuskulární podávání vitamínu K považováno za standard péče o zdravého novorozence.⁽⁴⁾

Etiologie přechodného deficitu vitamínu K u novorozenců je multifaktoriální – nedostatečný transplacentární transport vitamínu K, nízký obsah vitamínu K v mateřském mléce⁽⁵⁾ a nedostatečná endogenní syntéza vitamínu K neonatální střevní flórou. Až kolem třetího měsíce věku dochází ke změně kolonizace střevní sliznice především *E. coli* a efektivnější produkci vitamínu K.^(6,7)

FORMY ONEMOCNĚNÍ A KRVÁČIVÉ PROJEVY

Hemoragická nemoc novorozenců se vyskytuje ve třech formách – časné, klasické a pozdní (tab. 1).

Časná forma se rozvíjí během prvních 24 hodin života, nejčastěji u dětí matek, které užívají léky ovlivňující metabolismus vitamínu K, jako jsou některá antibiotika (cefalosporiny), antiepileptika (karbamazepin, fenytoin, barbituráty), antituberkulotika (izoniazid, rifampicin) a warfarin. Incidence této formy je 6–12 %.⁽⁸⁾ Klinicky je spojena s rizikem převážně těžkého intrakraniálního a gastrointestinálního krvácení.⁽⁹⁾

Klasická forma se manifestuje mezi druhým až sedmým dnem života⁽⁴⁾ a je spojována s nedostatečným placentárním transferem vitamínu K, jeho nízkou koncentrací v mateřském mléce, nedostatečnou gastrointestinální flórou v trávicím traktu novorozenců a menším příjmem stravy na počátku kojení.⁽¹⁰⁾ Incidence klasické formy u zralých novorozenců, kteří nedostali profylaxi vitaminem K po narození, je 0,01–0,44 %.⁽¹¹⁾ Klinické projevy jsou většinou mírné – hematomy, krvácení ze vpichů, pupečníku a trávicího traktu. Nicméně i u této formy se vzácně popisuje intrakraniální krvácení.⁽¹²⁾

Pozdní forma se objevuje mezi druhým a dvanáctým týdnem života, nejčastěji mezi druhým a osmým týdnem.⁽²⁾ Je typická u kojených dětí, při malabsorpčních syndromech a u cholestázy, protože absorpce vitamínu K je závislá na přítomnosti žluči ve střevech.⁽¹⁰⁾ Klinické projevy mohou být u této formy závažné. Převážně se jedná o intrakraniální krvácení s 20–50% mortalitou a v mnoha případech s perzistentním neurologickým poškozením včetně hydrocefalu, dystrofie CNS, encefalopatie, epilepsie a opožděného vývoje.⁽¹¹⁾

Zvýšené riziko krvácivé nemoci mají zejména nedonošení novorozenci, novorozenci matek s rizikovou antiepileptickou a antikoagulační terapií, novorozenci s hepatopatií, zejména s cholestatickými rysy (atrezie žlučových

Tab. 1: **Formy hemoragické nemoci**

Forma	Doba vzniku	Klinické příznaky
Časná	0–24 hodin	Těžké intrakraniální a gastrointestinální krvácení
Klasická	2–7 dní	Hematomy, krvácení ze vpichů, pupečníku a trávicího traktu, vzácně intrakraniální krvácení
Pozdní	2–12 týdnů	Intrakraniální krvácení

cest), novorozenci po operaci střev či s prolongovanou žloutenkou, např. u podezření na deficit α -1-antitrypsinu, a dále novorozenci se závažnými malabsorpčními syndromy, jako je cystická fibróza. Zvýšené riziko je také u rodin s nízkým sociálním standardem.⁽¹³⁾

DIAGNOSTIKA

Diagnostickým standardem při tomto onemocnění je vyšetření protrombinového času, který je prodloužený minimálně čtyřnásobně při normálních hladinách trombocytů a fibrinogenu a jehož hodnota se normalizuje po podání vitamínu K. Diagnózu lze potvrdit vyšetřením vitamin K dependentních koagulačních faktorů (FII, FVII, FIX, FX). Při snížené aktivitě FIX a FX může být prodloužen i aPTT.⁽¹⁴⁾

DIFERENCIÁLNÍ DIAGNÓZA

Při podezření na hemoragickou nemoc novorozence podmíněnou nedostatkem vitamínu K (VKBD – vitamin K bleeding disorder) je vždy nutné vyloučit trauma, vrozené poruchy krevního srážení, jako je například hemofilie, diseminovaná intravaskulární koagulace, trombocytopenie a trombocytopenie.

LÉČBA

U pacientů s rozvinutou hemoragickou nemocí by měl být bezprostředně podán vitamin K (tab. 2). Jednorázové parenterální podání 1mg vitamínu K zlepší koagulační profil během 1 až 7 dní.⁽¹⁵⁾ Pokud již došlo k závažnému krvácení, je vhodné podat i čerstvě zmraženou plazmu (u dětí ideálně HVLP Octaplas®), popřípadě koncentrát protrombinového komplexu.⁽¹²⁾

PREVENTIVNÍ PODÁVÁNÍ VITAMINU K

Profylaktické podání vitamínu K by mělo být provedeno do 6 hodin po porodu. Dle doporučení České neonatologické společnosti by donošeným novorozencům ($\geq 37+0$) měl být po porodu podán vitamin K buď parenterálně – 1mg (0,1ml) intramuskulárně, nebo 2mg (2 kapky) per os. Předčasně narozeným novorozencům s porodní váhou vyšší než

Tab. 2: Vitamin K⁽¹⁸⁾

K1 (fylochinon)	Nachází se v zelené listové zelenině, luštěninách, sójových bobech, rostlinných olejích a mléčných výrobcích. Aktivuje koagulační faktory (FII, FVII, FIX, FX), protein C a protein S.
K2 (menachinon)	Produkován bakteriemi střevní flóry (zejm. <i>Bacteroides species</i> ; naopak <i>Lactobacilli</i> , které kolonizují střevo kojených dětí, vitamin K netvoří). Jeho funkcí je podpora kostního metabolismu a buněčného růstu.
K3 (menadion)	Syntetická, ve vodě rozpustná forma. V současné době se již nepoužívá pro možné riziko rozvoje hemolytické anémie, hyperbilirubinémie a jádrového ikteru.

1500 g podáváme buď 2 mg (2 kapky) per os, nebo 0,5 mg (0,05 ml) intramuskulárně či intravenózně. Nezralým novorozencům s porodní hmotností nižší než 1500 g by měl být vitamin K podán pouze intravenózně v dávce 0,5 mg (0,05 ml). Následně by všichni novorozenci bez ohledu na gestační

věk, kterým byl po narození podán vitamin K perorálně či intravenózně, měli mít profylaxi vitaminem K následujících 12 kalendářních týdnů v dávce 1 mg (1 kapka) per os. Pokud novorozenec po perorálním podání do hodiny zvrací, měla by být dávka opakována.⁽¹⁶⁾

ZÁVĚR

V současné době je celosvětově podávání vitaminu K po porodu, ať již formou parenterální, či perorální, akceptováno jako profylaxe časné a klasické hemoragické nemoci z nedostatku vitaminu K. U pozdní formy není ale jednorázové per os podání vitaminu K dostatečně efektivní a je vhodné pokračovat v jeho podávání následujících 12 týdnů.^(15–17) Výhodou intramuskulárního podávání vitaminu K po porodu je snížení rizika krvácení u dětí s nerozpoznanými malabsorpčními syndromy,⁽¹³⁾ nicméně je nezbytné vždy ke každému novorozenci přistupovat individuálně a v dnešní době rovněž respektovat i přání rodičů, kteří ne vždy s intramuskulárním podáním vitaminu K souhlasí. |

LITERATURA

1. **Towsend CW.** The hemorrhagic disease of the newborn. Arch Pediatr 1894;11: 559–65.
2. **Sutor AH.** Vitamin K deficiency bleeding in infants and children. Semin Thromb Hemost 1995; 21(3): 317–29.
3. **Raju NT.** The Nobel chronicles 1943: Henrik Carl Peter Dam (1895–1976; and Edward Adelbert Doisy (1893–1986). Lancet 1999; 353(9154): 761.
4. **Hand I, Noble L, Abrams SA.** Vitamin K and the newborn infant. Pediatrics 2022; 149(3): e2021056036.
5. **Araki S, Shirahata A.** Vitamin K deficiency bleeding in infancy. Nutrients 202; 12(3): 780.
6. **Senn V, Bassler D, Choudhury R, et al.** Microbial colonization from fetus to early childhood—a comprehensive review. Front Cell Infect Microbiol 10: 573735.
7. **Lippi G, Franchini M.** Vitamin K in neonates: facts and myths. Blood Transfus 2011; 9: 4–9.
8. **Deblay MF, Vert P, Andre M, Marchal F.** Transplacental vitamin K prevents haemorrhagic disease of infant of epileptic mother. Lancet 1982; 1: 1242.
9. **Pichler E, Pichle L.** The neonatal coagulation system and the vitamin K deficiency bleeding – mini review. Wien Med Wochenschr 2008; 158: 385–95.
10. **Marchili MR, Santoro E, Marchesi A, et al.** Vitamin K deficiency: a case report and review of current guidelines. Italian J Pediatr 2018; 44: 36–41.
11. **Autret-Leca E.** Jonville-Béra APOD. Vitamin K in neonates. Pediatr Drugs 2001; 3: 1–8.
12. **Shearer MJ.** Vitamin K deficiency bleeding (VKBD). Blood Rev 2009; 23: 49–59.
13. **Hanzl M.** Prevence krvácení novorozenců a malých kojenců způsobené nedostatkem vitaminu K. Pediatr Praxi 2011; 12(1): 60–66.
14. **Sutor AH, von Kries R, Cornelissen EAM, et al.** ISTH Pediatric/Perinatal Subcommittee International Society on Thrombosis and Haemostasis. Vitamin K deficiency bleeding (VKDB) in infancy. Thromb Haemost 1999; 81: 456–61.
15. **Puckett RM, Ofringa M.** Prophylactic vitamin K for vitamin K deficiency bleeding in neonates. Cochrane Database Syst Rev 2000; 4: CD002776.
16. **Dokoupilová M.** Prevence deficitu vitaminu K. Doporučený postup České neonatologické společnosti 2021. Dostupné z: <https://www.neonatalogie.cz/doporucene-postupy>.
17. **Van Winckel M, De Bruyne R, Van del Velde S, Van Biervliet S.** Vitamin K, an update for the paediatrician. Eur J Pediatr 2009; 168: 127–134.
18. **Behera MK, Kulkarni SD.** Vitamin K deficiency haemorrhagic disease of newborn and present controversies. Med J Armed Forces India 1998; 54(2): 143–145.