

lek. Anna Gorzelnik

**Znaczenie choroby von Willebranda w ocenie ryzyka powikłań
krwotocznych po adenotonsillectomii i adenotomii u dzieci**

**Rozprawa na stopień doktora nauk medycznych i nauk o zdrowiu
w dyscyplinie nauki medyczne**

Promotor: dr hab. n. med. Lidia Zawadzka-Głós

Klinika Otolaryngologii Dziecięcej
Warszawski Uniwersytet Medyczny



Obrona rozprawy doktorskiej przed Radą Dyscypliny Nauk Medycznych
Warszawskiego Uniwersytetu Medycznego

Warszawa 2021

4. STRESZCZENIE

Dotychczas dobrze zbadane i opisane w literaturze jest zagadnienie oceny wpływu wybranych parametrów na częstość wystąpienia powikłań krwotocznych po zabiegach laryngologicznych u dzieci. Powyższe prace dotyczyły jednak tylko chorych operowanych bez skazy krwotocznej. Biorąc pod uwagę częstość występowania choroby von Willebranda, vWD (ang. von Willebrand disease) w populacji oraz zazwyczaj przypadkowe rozpoznawanie choroby u dzieci, wywiad medyczny powinien uwzględniać ocenę ryzyka krwawień u dziecka i jego rodziny kierowanego do zabiegu operacyjnego. Krwawienie z błon śluzowych jamy ustnej i nosa, nadmierne siniaczenie lub krwawienia po zabiegach operacyjnych w wywiadzie wymagają szczegółowych badań diagnostycznych w kierunku skaz krwotocznych przed planowanym zabiegiem. Wydłużony czas kaolinowo-kefalinowy, APTT (ang. activated partial thromboplastin time), obniżony poziom aktywności kofaktora ristocetyny czynnika von Willebranda, vWF:RCo (ang. von Willebrand factor ristocetin cofactor), obniżony antygen czynnika von Willebranda, vWF:Ag (ang. von Willebrand factor antigen), obniżona aktywność VIII mogą wskazywać na najczęstszą skazę krwotoczną, jaką jest vWD typu 1.

Wyniki powyższych prac wskazują na bardzo istotną rolę diagnostyki i leczenia hematologicznego w mechanizmach minimalizowania powstawania powikłań krwotocznych u pacjentów pooperacyjnych z vWD oraz mogą potencjalnie przyczynić się do optymalizacji leczenia tej populacji chorych. Jednocześnie wyniki dotychczasowych obserwacji mogą sugerować istnienie potencjalnego związku pomiędzy zaburzeniami w obrębie VWF;Ag i czynnika VIII a częstością pooperacyjnych powikłań krwotocznych. Wobec powyższego w aktualnej pracy podjęto się dokładniejszej oceny znaczenia vWD w ocenie ryzyka powikłań krwotocznych po adenotonsillotomii i adenotomii u dzieci.

Do badania włączono 42 chorych z rozpoznaną vWD leczonych chirurgicznie z powodu izolowanego przerostu migdałka gardłowego, VAH (łac. vegetationes adenoidales hyperplasia) lub z współistniejącym przerostem migdałków podniebiennych, HTP (łac. hyperplasia tonsillae palatina). Mediana wieku tej podgrupy wynosiła 5,84 lat [Q1-Q3 3 – 17], dziewczęta stanowiły 39,5% badanej populacji. Mediana vWF:RCo u chorych z vWD wynosiła 43,32% [Q1,Q3 32,2-64,4] i była obniżona u 90,7% dzieci (n=39), natomiast mediana vWF:Ag wynosiła 47,27%[Q1,Q3 21,2-68,6] i była obniżona u 79,0% dzieci (n=34). Wydłużenie APTT stwierdzono

u 24 (55,8%) dzieci, mediana APTT wynosiła 41,97 sek. [Q1,Q3 30,2-51,9]. Mediana aktywności czynnika VIII w badanej podgrupie wynosiła 65,1% [Q1,Q3 28,7-103,8] i była obniżona u 18,6% dzieci (n=8). Mediana poziomu płytek krwi wynosił $331 \times 10^3/uL$ [Q1,Q3 178-567] i była w normie u 83,7% pacjentów (n=36). U wszystkich dzieci stwierdzono prawidłowy współczynnik normalizowany wskaźnik aktywności protrombiny, INR (ang. international normalized ratio). Chorych z przerostem migdałków oraz vWD leczono operacyjnie metodą klasyczną. U 22 dzieci wykonano adenotomii, AT z tonsillotomią, a u 21 wyłącznie AT. Operowano 39 pacjentów z typem 1 co stanowiło w badanej grupie 92,86% i 3 pacjentów z typem 2 vWD. Desmopresynę podano jednorazowo u 39 dzieci co stanowiło w badanej grupie 92,9%. W leczeniu substytucyjnym podawano koncentrat czynnika VIII zawierający czynnik von Willebranda, vWF (ang. von Willebrand factor) u 3 dzieci co stanowiło w badanej grupie 7,1%. Powikłania krwotoczne wczesne zaobserwowano u 5 (11,9%) pacjentów w badanej grupie. U trzech (7,1%) powikłania krwotoczne ustąpiły po włączeniu dodatkowo do leczenia desmopresyną leczenia substytucyjnego koncentratami czynnika VIII/vWF. U pozostałych dwóch pacjentów (4,8%) nie uzyskano hemostazy i założono tamponadę tylną Bellocqą. Mediana czasu pobytu w szpitalu w badanej grupie z powikłaniami krwotocznymi wyniósł 7,8 dni [Q1,Q3 7-9]]. U dzieci w badanej grupie, poddanej zabiegowi AT lub adenotonsillotomii, ATT w osłonie desmopresyny lub koncentratu czynnika VIII/vWF zaobserwowano 5 przypadków powikłań krwotocznych, z czego 2 zostały sklasyfikowane jako poważne.

W badanej grupie chorych z vWD nie stwierdzono istotnych różnic w rozkładzie wartości vWF:RCo pomiędzy grupami z i bez powikłań krwotocznych (p-value testu Manna-Whitney'a 0.337); OR dla vWF:RCo wynosi 0.952 (95% CI 0.836 - 1.052), p = 0.384. Również nie stwierdzono istotnych różnic w rozkładzie wartości vWF:Ag pomiędzy grupami z i bez powikłań krwotocznych (p-value testu t-Studenta 0.784); OR dla vWF:Ag wynosi 0.980 (95% CI 0.890 - 1.070), p = 0.649. Ryzyko poważnych krwawień w badanej podgrupie z vWD wyniosło 4.76% względem 0.83% w populacji ogólnej (52 spośród 6284 pacjentów bez wywiadu vWD operowanych w okresie objętym badaniem) (p= 0.049). OR dla vWD wyniosło 5.99 (95% CI 1.41-25.45). Oznaczało to, że obecność vWD w badanej podgrupie zwiększało szansę wystąpienia poważnego krwawienia 6-krotnie.

Dla porównania drugą grupę stanowiło 43 chorych z rozpoznaną hipoprokonwertynią leczonych chirurgicznie z powodu izolowanego VAH lub z współistniejącym HTP. Mediana

wieku tej podgrupy wynosiła 6,2 lat [Q1-Q3 3 – 13], dziewczęta stanowiły 46,5% badanej populacji. W badanej podgrupie chorych z niedoborem czynnika VII, FVII mediana aktywności FVII wynosiła 43,37% [Q1,Q3 7,06-58,3] i była obniżona u 100% dzieci (n=43). Badaną grupę podzielono w zależności od aktywności czynnika VII, FVII:C (ang. VII coagulant activity); 41 z FVII:C >10-60%, odpowiednio 2 z FVII:C >1-10% oraz 0 operacji z FVII:C < 1%.

Wydłużenie INR stwierdzono u 35 (81,4%) dzieci, mediana INR wynosiła 1,37 [Q1,Q3 1,11-2,38]. Mediana APTT w badanej podgrupie wynosiła 37,6 sek. [Q1,Q3 27,8-45,99] i była obniżona u 20,9% dzieci (n=9), u których jednocześnie stwierdzono obniżony poziom czynnika XII. Mediana poziomu płytek krwi wynosił $267 \times 10^3/\mu\text{L}$ [Q1,Q3 219-339] i była w normie u wszystkich pacjentów (n=43).

Chorych z przerostem migdałków oraz niedoborem FVII leczono operacyjnie, u 20 dzieci wykonano AT z tonsillotomią, a u 23 wyłącznie AT. Operowano 41 pacjentów z postacią łagodną (>10% FVII:C) co stanowiło w badanej grupie 95,3% i 2 pacjentów z typem umiarkowanym (1-10% FVII:C) hipoprokonwertynemii. Koncentrat czynników zespołu protrombiny podano pod postacią preparatów: Prothromplex total NF, Beriplex P/N 500 lub Octaplex. Jednorazowo przed zabiegiem operacyjnym podano dożylnie Prothromplex total NF u 12 dzieci, Octaplex u 4 dzieci oraz Beriplex u 3 dzieci, co stanowiło w badanej grupie odpowiednio 27,9%, 9,3% oraz 6,9%. Czynnika VIIa w postaci preparatu NovoSeven podano jednorazowo przed zabiegiem operacyjnym u 9 dzieci co stanowiło w badanej grupie 20,9%. U 15 dzieci z rozpoznaniem niedoborem FVII nie zastosowano leczenia substytucyjnego, ale jedynie leczenie antyfibrynolityczne.

U dzieci w badanej podgrupie, poddanej zabiegowi AT lub ATT w osłonie kwasu traneskamowego lub koncentratu czynników zespołu protrombiny zaobserwowano 1 przypadek poważnych powikłań krwotocznych.

Ryzyko poważnych krwawień w badanej podgrupie z hipoprokonwertynemią wyniosło 2,33% względem 0,83% w populacji ogólnej (52 spośród 6284 pacjentów bez wywiadu skazy krwotocznej operowanych w okresie objętym badaniem) ($p = 0.304$, Fisher exact test). OR dla niedoboru czynnika VII wyniosło 2.85 (95% CI 0.39-21.12). Oznaczało to, że obecność hipoprokonwertynemii w badanej podgrupie zwiększało szansę wystąpienia poważnego krwawienia 3-krotnie.

Do trzeciej grupy zaliczono chorych, u których przed zabiegiem nie stwierdzono zaburzeń krzepnięcia, poddanych operacji AT lub ATT, u których zabieg był powikłany krwawieniem z nosogardła wymagającym zaopatrzenia tamponadą tylną (grupa badana, 52 pacjentów).

Do czwartej grupy zaliczono chorych z izolowanym VAH lub z współistniejącym HTP, u których przed zabiegiem nie stwierdzono zaburzeń krzepnięcia, poddanych operacji AT lub ATT, u których zabieg nie był powikłany krwawieniem z nosogardła wymagającym interwencji w postaci zaopatrzenia tamponadą tylną, stanowiącą grupę kontrolną (92 pacjentów).

Wpływ badanych czynników spośród biochemicznych oraz klinicznych grupy badanej i kontrolnej na wystąpienie krwawienia wymagającego zaopatrzenia tamponadą tylną przeanalizowano z wykorzystaniem regresji logistycznej.

Zaobserwowano istotny wpływ wieku [OR 1.146 (95%CI 1.037-1.273)] na ryzyko wystąpienia powikłania krwotocznego. Wraz ze wzrostem wieku pacjenta o 1 rok szanse na wystąpienie krwawienia wymagającego tamponady tylnej rosły o 14.6% (95%CI 3.7-27.3%). W przypadku pozostałych zmiennych nie zaobserwowano istotnego wpływu na szanse wystąpienia krwawienia wymagającego zaopatrzenia tamponadą tylną.

Dodatkowo w toku analizy czynników warunkujących wystąpienie powikłań krwotocznych w badanej populacji podjęto próbę zbudowania modelu wieloczynnikowego pozwalającego na ocenę ryzyka wystąpienia krwawienia wymagającego założenia tamponady tylnej. Wzięto pod uwagę wszystkie oceniane w analizach jednoczynnikowych parametry kliniczne oraz biochemiczne, selekcję zmiennych przeprowadzono metodą krokowej selekcji wstecznej z minimalizacją kryterium Akaike'a. Otrzymany model wieloczynnikowy uwzględnia zmienne wiek (OR 1.170 (95%CI 1.048 - 1.312), $p=0.006$), APTT (OR 1.070 (95%CI 0.969 - 1.185), $p=0.181$) oraz INR (OR 1.766 (95%CI 0.008 - 364.620), $p=0.834$).

Zdolność predykcyjną rozważanych zmiennych oraz wartości otrzymanych z modelu jako predyktorów wystąpienia krwawienia wymagającego tamponady tylnej zbadano z wykorzystaniem krzywych ROC. AUC (pole powierzchni pod krzywą ROC) dla wszystkich rozważanych zmiennych wynosi około 50-60%, z 95%CI około 40-70%, co świadczy o przeciętnych zdolnościach predykcyjnych rozważanych zmiennych.

Dla modelu uwzględniającego wiek, APTT, i INR wartość AUC wynosiła 66.2% (95%CI 56.4-76.0%), przy punkcie odcięcia wynoszącym 0.3, swoistość to 62.6%, a czułość – 61.0%, co

świadczy o jego przeciętnej wartości predykcyjnej pozwalającej na ocenę ryzyka wystąpienia krwawienia wymagającego tamponady tylnej w badanej grupie.

Na podstawie otrzymanych wyników sformułowałam następujące wnioski:

1. vWD zwiększa istotnie statycznie ryzyko poważnych powikłań krwotocznych u pacjentów zakwalifikowanych do AT/ATT.
2. Nie stwierdzono korelacji między zwiększonym ryzykiem powikłań krwotocznych a poziomem vWF:Ag lub vWF:RCo.
3. Ryzyko poważnych powikłań krwotocznych dla hipoprokonwertynemii jest istotnie statycznie podwyższone i porównywalne do vWD.
4. Badanie układu krzepnięcia przed operacją AT/ATT oraz szczegółowe zebranie wywiadu osobistego i rodzinnego mogą być czynnikiem zwiększającym szansę wykrycia pacjentów z zaburzeniami krzepnięcia jeszcze przed zabiegiem.
5. Istotnym czynnikiem zwiększającym szansę wystąpienia istotnego krwawienia pooperacyjnego jest wiek pacjenta.