

# Žilní trombózy u novorozenců

MUDr. Jozef Macko

Novorozenecké oddělení Krajské nemocnice T. Bati a.s., Zlín

Žilní trombózy nepatří v novorozeneckém věku mezi časté komplikace. Vzhledem k charakteristice neonatální koagulační aktivity je novorozenec, zejména předčasně narozený, predisponován spíše ke krvácivým komplikacím. Nicméně vzhledem k minimální endogenní fibrinolytické aktivitě je každá trombotická komplikace potenciálně velmi závažným stavem vyžadujícím adekvátní diagnostický a terapeutický přístup. Parciální trombózy venózního řečiště nemusí mít zřejmý klinický korelát již u novorozence a mohou se klinicky manifestovat v pozdějších obdobích života dítěte. Arteriální trombózy jsou výjimečné a nejsou předmětem tohoto sdělení, jejich výskyt je téměř výhradně vázán na kanylaci tepenného řečiště.

**Klíčová slova:** trombóza, novorozenec, koagulační systém.

## Venous thromboses in neonates

Venous thromboses occur infrequently in the neonatal period. Given the characteristics of the neonatal coagulation activity, a neonate, particularly a premature one, is rather predisposed to bleeding complications. However, in the context of minimum endogenous fibrinolytic activity, every thrombotic complication is a potentially serious condition which requires adequate diagnostic and therapeutic approach. Partial thromboses of the venous bed may not have a distinct clinical correlate and may manifest clinically later in the child's life. Arterial thromboses are rare and are not dealt with in this paper; their occurrence is almost invariably linked to arterial cannulation.

**Key words:** thrombosis, neonate, coagulation system.

Pediatr. pro Praxi 2009; 10(4): 224–226

## Seznam zkratk:

VTE – venózní tromboembolie

JIRP – jednotka intenzivní a resuscitační péče

PAI – inhibitor aktivace plazminogenu

LMWH – nízkomolekulární heparin

Incidence symptomatické žilní tromboembolie v dětském věku je obecně nízká, nejvyšší je však právě u novorozence. V novorozeneckém období je udávána incidence této komplikace v rozmezí 0,1/10 000–0,5/10 000 dětí, u pacientů přijímaných na novorozenecké jednotky resuscitační péče se pak výskyt pohybuje mezi 2,4–4/1 000 příjmů na JIRP.

Žilní tromboembolie v dospělé populaci naproti tomu dosahuje incidence až 40/10 000, samozřejmě především díky řadě rizikových exogenních faktorů (obezita, hypertenze, diabetes mellitus atd.).

Základní fakta o VTE u novorozence:

- pouze přibližně v 5–12 % případů neonatální tromboembolie lze prokázat kongenitální trombofilní riziko
- u téměř 80 % neonatálních tromboembolií lze prokázat existenci alespoň jednoho postnatálního rizikového faktoru (ve velké většině katetrizaci žilního řečiště)
- u 10–15 % novorozenců s žilní tromboembolií nelze identifikovat žádný rizikový faktor

Literární údaje o problematice žilních trombóz u novorozence jsou sice bohaté, nicméně

většinou založené pouze na popisu individuálních případů, případně výskytu u několika desítek dětí. Důvodem je relativně nízký výskyt tohoto onemocnění. Klinických studií, popisujících větší počet pacientů, je v posledních několika letech spíše méně (Prowess, Protekt).

## Charakteristika hemostázy u novorozence a v graviditě

Obecně lze konstatovat, že charakteristika hemostázy u novorozence se významně liší od hemostatických charakteristik gravidní ženy. Novorozenecký systém krevního srážení je charakterizován sklonem ke krvácení více než sklonem k trombóze (u gravidních platí opačná charakteristika).

**Hlavní antikoagulační charakteristiky** hemostázy novorozence:

- nižší schopnost novorozenecké plazmy generovat trombin (dosahuje přibližně 50 % kapacity dospělého), u nezralého novorozence je tato schopnost téměř nulová
- plazmatická kapacita vitamin K dependentních prokoagulačních faktorů dosahuje pouze 20–30 % hodnot u dospělých, tato kapacita se normalizuje po 6. měsíci života dítěte
- plazmatická hladina trombomodulinu, silného plazmatického antitrombinu, je více než 3 × vyšší než u dospělého

**Hlavní prokoagulační charakteristiky** neonatální hemostázy:

- plazmatická hladina fyziologických inhibitorů koagulace (především antitrombinu III a proteinu C) je snížena na 25 % kapacity dospělého
- minimální endogenní fibrinolytická aktivita je hlavním prokoagulačním rizikovým faktorem (již vzniklá a klinicky se projevující trombóza je z tohoto pohledu vždy velmi významná)
- nízká plazmatická hladina plazminogenu snižuje efektivitu případné trombolytické terapie

**Těhotenská hemostáza** je dobře popsána a charakterizována predominancí prokoagulační aktivity:

- zvyšuje se aktivita prokoagulačních faktorů (f X, f VIII, f von Willebrandt), plazmatická hladina fibrinogenu v graviditě dosahuje dvojnásobku hladin u negravidních
- endogenní antikoagulační aktivita se v graviditě snižuje
- fibrinolýza je v graviditě suprimována (především se zvyšuje hladina inhibitorů aktivace plazminogenu PAI 2 a PAI 1)

Rizikové faktory neonatálních trombóz – přehled:

Kongenitální trombofilie (přenos genetické predispozice ke vzniku trombotických stavů)

- mutace f V (Leiden) G1691A
- mutace genu pro f II (protrombin) – varianta G20210A

- metylentetrahydrofolát reduktáza (MTHFR) genotyp C677T či A1298C s prokázanou hyperhomocystinémií
- protein C deficit typ I či II (homo- či heterozygotní varianta) s rezistencí k aktivovanému proteinu C (aPC)
- deficit proteinu S
- zvýšená hladina lipoproteinů

Protrombofilní protilátky (přenesené transplantárně – třída IgG či de novo vytvořené – třída IgG či IgM)

- antikardiolipinové protilátky
- lupus antikoagulans protilátky
- anti  $\beta 2$  glykoprotein protilátky

Komplikace gravidity přispívající k manifestaci trombózy:

- intrauterinní růstová retardace plodu
- diabetes mellitus matky
- preeklampsie

Získaná postnatální rizika:

- přítomnost cizích povrchů v krevním řečišti (především CŽK)
- seps
- asfyxie
- hyperviskozita
- aplikace hypertonických roztoků v rámci parenterální výživy

Pravděpodobně nejvýznamnějším rizikovým faktorem vzniku neonatálních trombotických komplikací je prezentace cizích povrchů v krevním řečišti dítěte a seps novorozence. Tyto charakteristiky tedy předurčují či vymezují populaci novorozenců, u kterých lze uvažovat tyto komplikace, a to jsou riziková, především předčasně narození novorozenci, přijímaní na neonatální resuscitační a intenzivní jednotky.

Přítomnost cizího povrchu, v případě novorozence především centrálního žilního katetru (aktuálně zavedeného či zavedeného v nedávné minulosti), lze prokázat až u 75–80 % všech neonatálních trombóz. Cizí povrchy zvyšují riziko trombotických komplikací řadou mechanismů:

- mechanicky poškozují stěnu cévy
- zpomalují krevní tok
- aplikované roztoky jsou neřídka hyperosmolární a hypertonické
- samotný materiál katetru může mít trombo- genní vlastnosti

Není zcela znám výskyt symptomatických trombóz při zavedení CŽK, nicméně jejich vý-

skyt je odhadován na 20–30 %, přičemž některé z těchto zprvu asymptomatických trombóz se mohou klinicky manifestovat až v ponovo-rozeneckém období.

Někteří z autorů proto doporučují sonografické sledování potenciální formace trombu na površích zavedených katetrů tak, aby bylo možno odhalit případně formující se, ale ještě klinicky němý trombus. Nicméně toto sledování vyžaduje nejen kvalitní ultrazvukový přístroj, ale i zkušeného sonografistu, je třeba si uvědomit, že hovoříme mnohdy o dětech, jejichž porodní hmotnost je pod 1 000 g a anatomické poměry jsou tomu odpovídající.

Septické komplikace mohou rovněž významně přispívat k formaci trombu v cévním řečišti novorozence. Zánět v průběhu infekce usnadňuje tvorbu trombu zejména:

- stimulací tvorby prokoagulačních faktorů při aktivaci a uvolnění endotoxinů v rámci seps
- poškozením endotelu cévy endotoxiny s následnou depozicí trombocytů a leukocytů s formací trombu
- konzumací proteinu C a S
- chyběním inhibice produkce prozánětlivých cytokinů (TNF a IL-1) mononukleáry

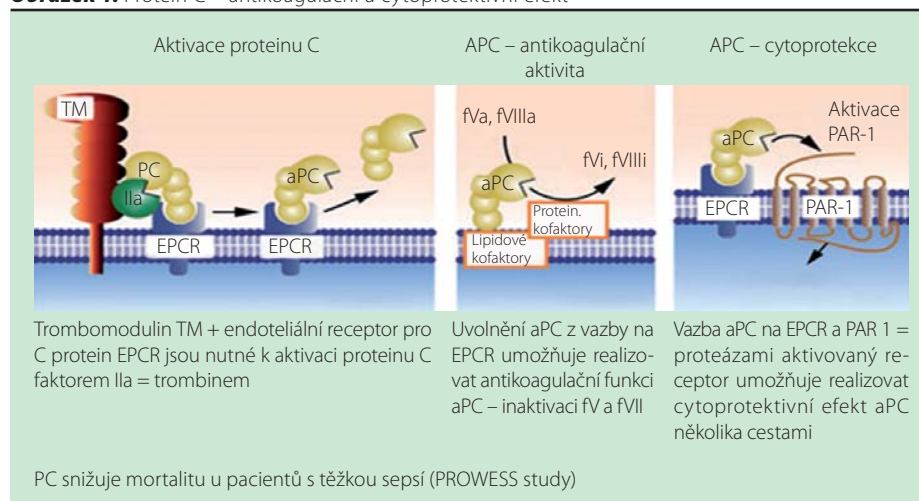
Hereditární trombofilie jsou velmi širokou a geneticky pestrá skupinou stavů, znamenajících predispozici pro vznik trombu již v novorozeneckém věku. Obecně lze říci, že se v naprosté většině jedná o heterozygní formy mutací příslušných genů, zatímco homozygotní varianty jsou vzácné a jejich průběh bývá těžší až fatální. Tyto trombofilie mohou vést ke zvýšenému riziku trombóz u novorozence, jejich význam stoupá v přítomnosti dalšího (většinou postnatálně získaného) rizikového faktoru.

## Základní charakteristiky tří nejčastěji se vyskytujících kongenitálních trombofilii v evropské populaci:

1. mutace genu pro metylentetrahydrofolát reduktázu (MTHFR) s lokusem na 1. chromozomu – genotyp C677T – prevalence heterozygotity v evropské populaci dosahuje až 23 % – otázkou zůstává, zda tuto variantu považovat za mutaci či spíše za variantu normy, heterozygotní forma nemá ale zřejmou souvislost s výskytem trombózy, jako rozhodující pro riziko trombózy se jeví zvýšení hladiny homocysteinu jako silného protrombofilního faktoru, sérová hladina homocysteinu se zvyšuje výrazně zejména při homozygotní variantě mutace, klinicky významnou je pak zejména kombinace mutace s dalšími rizikovými faktory
2. mutace genu pro faktor II (protrombin) – varianta 20210A se vyskytuje v evropské populaci asi ve 2–4 % a je prokázaným rizikovým faktorem pro vznik trombózy
3. mutace genu pro faktor V (Leiden) – varianta G1691A – heterozygotní varianta mutace má prevalenci v evropské populaci mezi 4 a 8 %, zvyšuje několikanásobně riziko vzniku trombotických komplikací, zatímco vzácná homozygotní varianta mutace představuje až 80× vyšší riziko vzniku trombózy ve srovnání se zdravou populací, abnormní faktor V není inaktivován aktivovaným proteinem C a významně zvyšuje riziko vzniku trombózy

Jedním z centrálních antikoagulačně působících faktorů je aktivovaný protein C. Má nejen antitrombotickou, ale i cyto- a neuroprotektivní aktivitu, jeho aktivní forma ireverzibilně proteo-

**Obrázek 1.** Protein C – antikoagulační a cytoprotektivní efekt



lytický inaktivuje faktor Va a faktor VIII. Protein C ve vazbě na specifické membránové receptory buněk vykazuje antiapoptotickou a protizánětlivou aktivitu.

V animálních studiích vykazuje protekci před hypoxickým postižením. Těžký homozygotní deficit proteinu C vede k letálním trombotickým komplikacím.

### Antifosfolipidové protilátky (aPL)

Jedná se o nespecifickou, poměrně širokou skupinu protilátek namířených svým působením univerzálně proti fosfolipidům buněčných membrán s možnou následnou aktivací systému krevního srážení. Pro trombotické komplikace novorozence jsou z celé široké škály těchto protilátek významné především

- antikardiolipinové protilátky (ACLA)
- lupus antikoagulans protilátky (aLA)
- beta2 glykoprotein protilátky

Tyto protilátky ve třídě IgG mohou být transportovány do cirkulace plodu transplacentárně, novorozenec může tyto protilátky tvořit i de novo (především třídy IgM). Je popsán v této souvislosti i neonatální antifosfolipidový syndrom.

Kombinace prezentace antifosfolipidových protilátek s dalšími rizikovými faktory představuje riziko vzniku trombotických komplikací, a to jak v případě matky (současně přítomna kongenitální trombofilie), tak i u novorozence (většinou přítomnost postnatálních rizikových faktorů).

Protilátková aktivita aPL se u rizikových novorozenců běžně nevyšetřuje, v roce 2007 však Boffa publikoval práci, ve které prezentuje 16 dětí s trombózou, narozených matkám s antifosfolipidovým syndromem. U 13 dětí prokázal přítomnost IgG aPL v séru dětí, identických s protilátkami v séru matky, v jednom případě u dítěte prokázal IgM aPL. V 5 případech u dětí s VTE neprokázal další rizikový faktor. Jeví se tedy jako pravděpodobné, že v případě prezentace aPL v séru dítěte, narozeného matce s prokázaným antifosfolipidovým syndromem, může vzniknout VTE i při absenci dalších rizik. Autor tedy doporučuje u matek s prokázaným antifosfolipidovým syndromem pátrat aktivně i po dalších rizicích (především kongenitálních trombofilích), ale také IUGR, preeklampsii a zvážit podání kombinace LMWH a aspirinu těmto matkám. U dětí těchto matek pak doporučuje u rizikových novorozenců v prvním týdnu života stanovovat

hladinu protilátek, zejména při přítomnosti dalších postnatálních rizik.

### Specifika antikoagulační léčby a profylaxe u novorozenců

Především neexistují pro novorozence univerzální doporučení antikoagulační terapie. Ve většině existujících doporučení je extrapoloováno z doporučení pro profylaxi a terapii dospělých.

Antikoagulační terapii u novorozenců řídí především dětská hematologové ve spolupráci s neonatolog a intenzivisty. Při indikaci terapie VTE u novorozence a kojence je potřeba nezapomínat na některé specifika hemostázy tohoto věku, které jsou uvedeny výše.

U novorozence a kojence je velmi výhodné použití široké škály preparátů nízkomolekulárních heparinů. Tyto hepariny vykazují v novorozeneckém věku řadu nesporných předností:

- vyžadují minimální monitoring (anti fXa)
- redukují riziko krvácení
- minimálně interferují s jinými léky
- mají vyšší afinitu k ATIII
- je možno je podat i. v. i s. c.

### Screening VTE u novorozenců?

Neexistuje v současné době jasné a evidentní doporučení univerzálního screeningu hereditárních rizik VTE a profylaxe VTE v novorozeneckém věku.

Novorozenci s heterozygotní formou kongenitální trombofilie výjimečně onemocní trombózou v novorozeneckém věku.

Pouze 5–12 % novorozenců s VTE má identifikovatelnou heterozygotní formu kongenitálního protrombotického onemocnění.

Homozygotní formy kongenitálních trombofilí jsou obecně velmi vzácné.

U většiny VTE v novorozeneckém věku hrají rozhodující roli získané protrombotické faktory, případně kombinace více rizikových faktorů – vrozených i získaných.

### Závěr

15–20 % VTE u novorozence vzniká zcela bez rizikových faktorů jakékoli etiologie.

Aktivní screening všech novorozenců nemá pravděpodobně význam – samotné riziko trombofilie většinou nevede k VTE (jen u 5–12 % VTE).

Pokud má matka pozitivní aPL, pak je vhodné zjišťovat přítomnost aPL u novorozence – pozitivita zvyšuje riziko VTE (zejména v kombinaci s dalšími riziky – trombofilii a získanými riziky) –

lze uvažovat o profylaxi LMWH, minimalizovat případná postnatální rizika (centrální žilní katetry, hyperosmolární roztoky v přípravcích parenterální výživy, hyperviskozita...).

Důležitý je úplný a přesný odběr osobní anamnézy matky a rodinné anamnézy a identifikace hrožících či existujících trombofilních rizik (hereditární trombofilie a aPL) s možností sekundární prevence a profylaxe.

Samozřejmostí je substituce antitrombinu a proteinu C u jejich hereditárních deficitů.

Neexistuje tedy (a lze důvodně předpokládat, že v brzké době se situace nezmění) jednoznačná indikace primární prevence či profylaxe VTE u novorozence, který VTE dosud neprodělal.

### Literatura

1. Monagle P, Chan A, Massicotte P, Chalmers E, Michelson AD. Antithrombotic Therapy in Children: The seventh ACCP conference on antithrombotic and thrombolytic therapy. Chest 2004; 126: 645–687.
2. Kosch A, Nowak-Göttl U, Günther G, Junker R, Sträter R, Schobess R, Kurnik K. Symptomatic ischemic stroke in full-term neonates: role of acquired and genetic prothrombotic risk factors. Stroke 2000; 31: 2437–2441.
3. Griffin JH, Fernandez JA, Gale AJ, Mosnier LO. Activated protein C. J Thromb Haemost 2007; 5(Suppl. 1): 73–80.
4. Buffa MC, Lachassinne E. Infant perinatal thrombosis and antiphospholipid antibodies: a review. Lupus 2007; 16: 634–641.
5. Bokenkamp A, von Karies R, Nowak-Göttl U, Gobel U, Hoyer PF. Neonatal renal venous thrombosis in Germany between 1992 and 1994, epidemiology, treatment and outcome. Eur J Pediatr 2000; 159: 44–48.
6. Butler-O'Hara M, Buzzard CJ, Reubens L, McDermott MP, DiGrazio W, D'Angio CT. A randomized trial comparing long-term and short-term use of umbilical venous catheters in premature infants with birth weights of less than 1251 grams. Pediatrics 2006; 118: e25–e35.
7. Ament L. Factor V Leiden: A review of the literature. Journal of Perinatal and Neonatal Nursing, 2003; 3: 190–195.
8. Gunes AM, Baytan B, Gunay U. The influence of risk factors in promoting thrombosis during childhood: The role of acquired factors. Pediatric Hematology and Oncology 2006; 23: 399–410.
9. Gerotziafas GT. Risk factors for venous thromboembolism in children. International Angiology, 2004; 23(3).
10. Abrantes M, Lacerda AF, Abreu CR, Levy A, Azevedo A, Da Silva LJ. Cerebral venous sinus thrombosis in neonate due to factor V Leiden deficiency. Acta Paediatr 2002; 91: 243–245.
11. Bertina RM, Koeleman BPC, Koster T, Rosendaal FR, Dirven RJ, de Ronde H, et al. Mutation in blood coagulation factor V associated with resistance to activated protein C. Nature 1994; 369: 64–67.
12. Rees DC, Cox M, Clegg JB. World distribution of factor V Leiden. Lancet 1995; 346: 1133–1134.

#### MUDr. Jozef Macko

Novorozenecké oddělení  
Krajská nemocnice T. Bati a.s.  
Havlíčkovo nábřeží 600, 762 75 Zlín  
macko@bnzlin.cz

