

Renální vaskulární trombóza u novorozence – 1. část

MUDr. Nikoleta Števulová, MUDr. Josef Gut

Dětské oddělení, Nemocnice s poliklinikou Česká Lípa, a. s.

Renální vaskulární trombóza je vzácné onemocnění s rizikem trvalého poškození parenchymu ledvin. U většiny novorozenců se projeví alespoň jedním ze 3 příznaků – makro nebo mikroskopická hematurie, trombocytopenie, hmatná rezistence v břiše. Mnohem častěji je trombózou postižena renální žíla než tepna. Renální žilní trombóza vzniká spontánně nebo v souvislosti s kanylací umbilikální žíly. V diagnostice se uplatňuje sonografie včetně dopplerovského zobrazení. Léčba spočívá v podpůrné terapii, podávání antikoagulancií, v závažných a život ohrožujících případech lze využít trombolytickou terapii. Recentní diagnostické a terapeutické postupy jsou demonstrovány na 2 případech renální venózní trombózy u donošených novorozenců ve druhé části článku.

Klíčová slova: renální venózní trombóza, hematurie, novorozenec, atrofie ledvin, hypertenze.

Renal vascular thrombosis in newborn

Renal vascular thrombosis is a rare disease with possible serious outcome. At least one of the three cardinal signs is present in majority of patients: macro or microscopic hematuria, thrombocytopenia, palpable abdominal mass. The occurrence of renal vein thrombosis is more common than renal arterial thrombosis. Standard diagnostic methods are ultrasound and Doppler ultrasound scan. Management and treatment options include supportive therapy, anticoagulation therapy and thrombolytic therapy, which is preferably used for organ or life threatening events. Recent diagnostic and therapeutic guidelines are illustrated by presentation of two cases of renal vein thrombosis in term newborns in the second part of the article.

Key words: renal venous thrombosis, hematuria, newborn, renal atrophy, hypertension.

Úvod

Renální vaskulární trombóza je vzácné onemocnění s rizikem trvalého poškození ledvinového parenchymu, byla popsána v roce 1840 francouzským nefrologem P. Rayerem v Paříži.

Nejrizikovějším obdobím pro vznik renální vaskulární trombózy v dětském věku je novorozenecké období, zejména u nedonošených novorozenců je hemostatická rovnováha křehká.

Plod začíná syntetizovat koagulační faktory od 10. týdne játry, hladina se postupně zvyšuje se stářím plodu. U novorozence jsou v krvi přítomné stejné koagulační faktory jako u starších dětí nebo dospělých, liší se však plazmatické koncentrace, proto je ob-

tížná jejich interpretace před šestým měsícem (1, 2).

Při narození je koncentrace vitamin K-dependentních koagulačních faktorů (II, VII, IX, X) a kontaktních faktorů (XI, XII, prekallikrein, kininogen) na úrovni 25–70 % hladiny dospělého jedince (1, 3). Koncentrace faktoru V, VIII, XIII, von Willebrandova faktoru a fibrinogenu je u novorozence 70–140 % hladiny u dospělého. Zároveň je snižena hladina inhibitorů koagulace (protein C a S, antitrombin III) a redukována endogenní aktivita fibrinolytického systému s nedostatkem plasminogenu (1, 3). Teprve během prvního roku života hodnoty všech koagulačních faktorů i inhibitorů postupně dosahují stejných hodnot jako u dospělých (1, 3).

Patogeneze

Pro vznik trombózy musí být splněny 3 podmínky: poškození endotelu cévy, zpomalení krevního toku a porucha v systému srážení krve – Virchowova trias. Udává se, že při vzniku spontánní trombózy se trombus nejprve vytvoří ve venae interlobulare a arcuatae, odkud se rozšiřuje až do renální žíly (centripetální šíření). V případech, kdy vzniku trombózy předcházela kanylace centrální žíly, vzniká trombus na podkladě indukovaného poškození cévního endotelu, šíří se centrifugálně, tedy z renální žíly do ledviny (2, 5, 9).

Na vzniku renální vaskulární trombózy se podílí řada faktorů jak ze strany matky (preeklampsie, diabetes mellitus, trombofilní

stavy, autoimunity, antifosfolipidový syndrom, oligohydramnion, chorioamnionitida, in utero smrt dvojčete), tak i dítěte (dehydratace, sepse, asfyxie, RDS, polycytemie, prematurita, vrozená trombofilie, cyanotická srdeční vada, katetrizace velkých cév), dále relativně nízký průtok renálním řečištěm a malý průměr cév (1).

Renální arterie bývá postižena trombózou mnohem vzácněji než renální žíla, zejména v souvislosti s přítomností centrálního arteriálního katétru; častější výskyt je uváděn, pokud je katétr zaveden v arteria femoralis než v arteria umbilicalis (1). Rizikovými faktory jsou prematurita, nízká porodní hmotnost, protražovaná doba kanylace arterie a poškození cévní stěny při kanylaci, malý kalibr cévy, sepse, typ podávaných infuzních roztoků (hypertonické infuze a infuze obsahující kalcium), nebyl prokázán žádný rizikový faktor ze strany matky (1).

Epidemiologie

Přesná incidence renální venózní trombózy není známá, odhaduje se 2,2 případů na 100 000 porodů, častěji se vyskytuje u chlapců (asi 67 %). Přibližně 2/3 se projevuje během prvních 3 dnů života. V 70 % případů je postižení unilaterální, častěji levostranné, v 52–60 % zasahuje trombus až do dolní duté žíly. Zároveň může být přítomná hemoragie do nadledviny (14,8 %) (1).

U nedonošených novorozenců se vyskytuje nejčastěji jako komplikace po katetrizaci centrální žíly, u donošených novorozenců vzniká až v 80 % spontánně (2). Ve stejném procentu případů spontánní trombózy je možné identifikovat rizikový faktor u matky nebo u dítěte (4, 7).

Klinické projevy

Klinické projevy jsou variabilní v závislosti na rozsahu trombózy a lokalitě, zda je trombóza unilaterální nebo je postižení bilaterální. Příznaky mohou být mírné (hmatná rezistence, hematurie, proteinurie, zvýšený krevní tlak), až život ohrožující (akutní renální selhání); případně se může jednat o náhodný nálezn na zobrazovacích metodách prováděných z jiného důvodu (1). Pokud trombus zasahuje až do dolní duté žíly, může se objevit edém a cyanóza dolních končetin (3).

Většina novorozenců má přítomen alespoň jeden ze 3 typických příznaků: **mikro nebo makroskopická hematurie (56,2 %), trombocytopenie (47,5 %) a hmatná rezistence v břiše (45,4 %)**. Všechny 3 příznaky jsou přítomny jen u 22 % případů (1).

Jediným příznakem trombózy renální arterie může být i tranzitní hypertenze. Pokud trombus zasahuje až do aorty, nebo je postižení bilaterální, může se vzácně projevit jako akutní renální selhání. Riziko vzniku arteriálního trombu dosahuje až 80 %, pokud je katétr v arteria umbilicalis zaveden déle než 21 dní (1). Prevencí trombotizace katétru je aplikace kontinuální heparinové infuze. Vysoká pozice umístění konce umbilikálního katétru (v úrovni obratlového těla T6-T9) je preferována před nízkou pozicí (v úrovni obratlů L3-L4), tato vede k nižší incidenci výskytu hypertenze, hematurie nebo ischemických příhod jako např. nekrotizující enterokolitida (1).

Diagnostika

Dle literárních zdrojů je renální venózní trombóza nejčastěji diagnostikována během prvních 3 dnů života (67,1 %), po 3. dni v 25,6 % případů, vzácně může být zachycena již prenatálně (asi v 7,3 % případů) (2). Diagnostickou metodou volby je ultrasonografie včetně dopplerovského zobrazení. Při ultrazvukovém vyšetření zobrazujeme zvětšené a hyperechogenní ledviny, bývá patrna ztráta kortikomedulární diferenciace. Přibližně po 2–3 týdnech mohou být zachyceny kalcifikace, v pozdějších fázích dochází k rozvoji kolaterál, které při okluzi dolní duté žíly směřují do povodí vena azygos a hemiazygos. Na dopplerovském zobrazení vidíme zpomalený nebo chybějící tok v renální žíle. Při trombóze renální arterie je zvýšený rezistenční index s reverzním tokem v diastole.

K určení rozsahu trombu lze využít i MRI angiografie, k posouzení funkce ledvin radionuklidová vyšetření ledvin pomocí dynamické scintigrafie s MAG3 (merkaptocetyltryglycin) a statické scintigrafie s DMSA.

Z laboratorních vyšetření je vhodné odebrat krevní obraz, CRP, ureu a kreatinin v séru a v moči, kyselinu močovou, mineralogram, osmolalitu séra a moči, močový sediment, protrombinový čas, aPTT (aktivovaný parciální tromboplastinový čas), fibrinogen. U matky lze

doplnit odběr krve na lupus antikoagulans, antikardiolipin.

V případech, kdy trombóza vzniká spontánně, je klinicky významná nebo rekurentní, je doporučeno vyšetřit trombofilní stavy – přibližně v 1/2 případů bývá trombofilie potvrzena (5). Pokud je výsledek odběru abnormální, je nutné provést kontrolní odběr za 6–8 týdnů, zároveň se vyšetřují i oba rodiče (1).

Léčba

Dosud neexistuje žádný evidence-based doporučený postup profylaxe a léčby vaskulární trombózy v novorozeneckém věku. Podle momentálně dostupných doporučení se léčba liší podle rozsahu a lokality trombózy. Je nutné individuální zvážení výhod a nevýhod léčebného postupu, zejména u nedonošených novorozenců (vyšší riziko masivního a život ohrožujícího krvácení). Cílem je obnovení perfuze ledvin bez poškození jejich funkce s použitím nejméně rizikové terapie.

Léčebné možnosti zahrnují podpůrnou terapii – „wait and see“, antikoagulační terapii a trombolýzu (1, 10).

- Spontánní unilaterální trombóza bez poruchy funkce ledvin** – není jednoznačný názor, doporučuje se podpůrná terapie a pravidelné UZ monitorování; pokud dojde ke zvětšení rozsahu trombu zahájit antikoagulační terapii. Alternativou je okamžité zahájení antikoagulační terapie kontinuální infuzí heparinu nebo nízkomolekulárním heparinem (LMWH) v terapeutických dávkách.
- Spontánní unilaterální trombóza s poruchou funkce ledvin nebo s trombem zasahujícím do dolní duté žíly** (až v 52–60 % případů) – zahájit antikoagulační terapii kontinuální infuzí heparinu nebo LMWH v terapeutických dávkách.
- Spontánní bilaterální trombóza s postižením funkce ledvin** – kontinuální infuze s heparinem nebo LMWH, případně trombolytická terapie s tPA (tkáňový aktivátor plasminogenu) následovaná heparinem nebo LMWH.
- Renální venózní trombóza vzniklá po katetrizaci umbilikální žíly** – doporučováno katétr odstranit až po 3–5 dnech antikoagulační léčby, pokud je to možné (2, 8).

Velký důraz je kladen na udržování rovnováhy v příjmu a výdeji tekutin a iontů, přiměřeném stavu výživy a udržování acidobazické rovnováhy.

Antikoagulační terapii lze zahájit kontinuální infuzí s heparinem následovanou LMWH anebo LMWH v terapeutických dávkách, tedy 150 IU/kg = 1,5 mg/kg po 12 hodinách. V terapii se pokračuje 6 týdnů až 3 měsíce do rozpuštění trombu. Rozsah trombózy je vhodné pravidelně sonograficky monitorovat (1).

Trombolytická terapie je vyhrazena pouze pro život nebo orgán ohrožující stavy, jako například bilaterální renální žilní trombóza s renálním selháváním (1, 10). K parenterální aplikaci se používají aktivátory plasminogenu, např. rekombinantní tPA, které indukují konverzi plasminogenu na plasmin s následným štěpením fibrinu, co vede k postupnému rozpuštění trombu. Trombolytický efekt může být limitován nedostatečnou hladinou plasminogenu u novorozenců, proto je doporučováno podat 10–15 ml/kg čerstvě zmražené plazmy

Tab. 1. Dávkování antikoagulancií (1, 8, 10)

		Terapeuticky	Profylaxe	Monitorace	Rozmezí (IU/ml)
LMWH	< 3 měsíce	150 IU/kg à 12 h	150 IU/kg à 24 h	Anti Xa	0,5–1,0 (terapeuticky)
	> 3 měsíce	100 IU/kg à 12 h	100 IU/kg à 24 h		0,1–0,5 (profylakticky)

ještě před zahájením trombolýzy (1). Pokud během podávání trombolýzy dojde ke krvácení, je nutné trombolýzu přerušit a podat čerstvě zmraženou plazmu. Trombolytická terapie je kontraindikována v těchto případech: operace nebo krvácení v předchozích 10 dnech, neurochirurgická operace v předchozích 3 týdnech, invazivní procedura < 3 dny, křeče < 48 hod, sepse, akutní krvácení nebo trombocyty < 100 × 10⁹/l nebo fibrinogen < 1 g/dl (3, 9).

Vzhledem k riziku intraventrulárního krvácení je během terapie doporučováno provádět pravidelné sonografické kontroly CNS (2).

Prognóza

I přes časnou antikoagulační intervenci dochází až v 70 % případů v postižené ledvině

k určitému stupni atrofizace (1, 5), 20–39 % dětí je ohroženo rozvojem arteriální hypertenze (1, 6). Rozsáhlé postižení parenchymu s významným poklesem funkce ledvin s rozvojem vyšších stupňů CKD (chronic kidney disease, chronické onemocnění ledvin) může vést k nutnosti náhrady funkce ledvin (dialyzační metody nebo transplantaci, přibližně v 3 %). Tíži následného poškození parenchymu lze odhadovat z úvodního zobrazení ledvin v době stanovení diagnózy: přesahuje-li edematózní ledvina svou velikostí 60 mm, prognóza je horší (4, 5).

Dle kanadské studie je první rok života nejvyšší riziko rozvoje chronického renálního onemocnění, zvýšené riziko rozvoje hypertenze trvá až do adolescence (6, 7).

LITERATURA

1. Resontoc LPR, Yap HK. Renal vascular thrombosis in the newborn. *Pediatr Nephrol.* 2016;31:907-915. doi.org/10.1007/s00467-015-3160-0.
2. Kayemba-Kay's S. Spontaneous neonatal renal vein thrombosis, a known pathology without clear management guidelines: An overview. *Int J Pediatr Adolesc Med.* 2020;7(1):31-35. doi: 10.1016/j.ijpam.2019.07.001.
3. Bacciedoni V, Attie M, Donato H. Comité Nacional de Hematología, Oncología y Medicina Transfusional. Thrombosis in newborn infants. *Arch Argent Pediatr.* 2016;114(2):159-166. doi: 10.5546/aap.2016.eng.159. Epub 2016 Mar 2. PMID: 27079395.
4. Mocková A, Huml P, Dort J, et al. Případ závažné venózní trombózy u novorozence. *Pediatr. praxi.* 2013;14(2):118-119.
5. Winyard PJ, Bharucha T, De Bruyn R, et al. Perinatal renal

- venous thrombosis: presenting renal length predicts outcome. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed.* 2006;91(4):F273-8. doi: 10.1136/adc.2005.083717. Epub 2006 Feb 7. PMID: 16464938; PMCID: PMC2672730.
6. Ouellette AC, Darling EK, Sivapathasundaram B, et al. Incidence, Risk Factors, and Outcomes of Neonatal Renal Vein Thrombosis in Ontario: Population-Based Cohort Study. *Kidney360.* 2020;1(7):640-647. doi: 10.34067/KID.0000912019.
7. Kosch A, Kuwertz-Bröking E, Heller Ch, et al. Renal venous thrombosis in neonates: prothrombotic risk factors and long-term follow-up. *Blood.* 2004;104(5):1356-1360. doi: https://doi.org/10.1182/blood-2004-01-0229.
8. Zapletal O, Máchal J, Blatný J. Léčba trombotických pří-

- hod u novorozenců a kojenců. *Cesko-Slovenska Pediatrie.* 2020;75(2):82-90.
9. Niada F, Tabin R, Kayemba-Kay's S. Spontaneous neonatal renal vein thrombosis: Should we treat them all? A report of five cases and a literature review. *Pediatr Neonatol.* 2018;59(3):281-287.
10. Monagle P, Cuello CA, Augustine C, et al. American Society of Hematology 2018 Guidelines for management of venous thromboembolism: treatment of pediatric venous thromboembolism. *Blood Adv.* 2018;2(22):3292-3316. doi: https://doi.org/10.1182/bloodadvances.2018024786.
11. Monagle P, Newall F. Management of thrombosis in children and neonates: practical use of anticoagulants in children. *Hematology Am Soc Hematol Educ Program.* 2018;2018(1):399-404. doi: 10.1182/asheducation-2018.1.399.