

Případ závažné venózní trombózy u novorozence

MUDr. Alice Mocková¹, MUDr. Pavel Huml¹, doc. MUDr. Jiří Dort, Ph.D.¹, MUDr. Renata Vondráková², MUDr. Zdena Černá³, MUDr. Ivan Šubrt⁴

¹Neonatologické oddělení FN Plzeň

²Klinika zobrazovacích metod FN Plzeň

³Dětská klinika FN Plzeň

⁴Ústav lékařské genetiky FN Plzeň

Autoři prezentují kazuistiku novorozence po porodní asfyxii a s adnatní infekcí, u kterého byla bezprostředně po porodu prokázána rozsáhlá trombóza renální žíly, zasahující až do subhepatické části dolní duté žíly, současně s přítomností adrenálního krvácení. Autoři diskutují etiologii, diagnostiku, terapii a prognózu této závažné perinatální patologie.

Klíčová slova: trombóza, renální žíla, novorozenec, asfyxie, rizikové faktory.

A case of severe venous thrombosis in a newborn

A case report of the newborn with birth asphyxia and early-onset infection is presented. Immediately after birth the extensive renal vein thrombosis reaching up to the inferior vena cava in the newborn was detected. The authors discuss the etiology, diagnosis, therapy and prognosis of this severe perinatal pathology.

Key words: renal vein thrombosis, newborn, asphyxia, risk factor.

Pediatr. praxi 2013; 14(2): 118–119

Úvod

Novorozenci mají ve srovnání se staršími dětmi vyšší incidenci trombotických příhod. Na vzniku trombóz v neonatálním období se podílí řada rizikových faktorů: mateřských (např. diabetes, tromboembolie, preeklampsie), vrozených (trombofilní stavy, cyanotické srdeční vady) a získaných (asfyxie, krvácení, dehydratace, sepse, inzerce umbilikálních nebo splavných žilních centrálních katétrů). Trombóza renální žíly (TRŽ) novorozenců patří k nejčastějším trombózám bez přítomnosti katétrů, tvoří 16–20% všech tromboembolických stavů a je spojena se závažnou, především dlouhodobou morbiditou dětí (1).

Popis případu

Na neonatologickou JIRP byl přijat lehce nezralý novorozenec z rizikové gravidity 25leté primigravidy primipary. Matka dítěte prodělala 2 roky před graviditou bérčovou flebotrombózu, byla nosičkou mutace MTHFR v heterozygotní formě a její BMI bylo v pásmu mírné obezity, po celou dobu gravidity byla zajištěna Fraxiparinem. Otec dítěte měl polyvalentní alergii. Gravidita byla ukončena akutním císařským řezem pro hrozící hypoxii plodu v týdnu gestace 36 + 1. Porodní hmotnost chlapce byla 2 920 g, délka 47 cm. Po vybavení byl chlapec bledý, atonický, nedýchající s bradykardií 40 min. (skóre Apgarové 1–4–7, pupečnickové pH 7,28). Stav dítěte si vyžádal kompletní kardiopulmonální resuscitaci, včetně nepřímé srdeční masáže a endotracheální intu-

bace. V somatickém nálezu bylo patrné velké břicho s hmatnou zvětšenou levou ledvinou a výrazná hepatosplenomegalie, v neurologickém nálezu dominovala hypotonie, žmoulání jako projev subtilních křečí a nevybavnost novorozeneckých reflexů. Po přijetí na JIRP byla pro projevy respiratory distress syndromu zahájena umělá plicní ventilace s FiO_2 0,60, klinický stav novorozence se ve věku 18 hodin zkomplikoval plicní apoplexií. Vzhledem ke kritickému stavu byla provedena katetrizace umbilikální arterie a vény. Vstupní laboratorní vyšetření prokázalo leukocytózu ($21 \times 10^9/\text{l}$) s posunem doleva, trombocytopenii ($50 \times 10^9/\text{l}$; norma $150\text{--}450 \times 10^9/15$), vzestup C-reaktivního proteinu 69 mg/l (norma do 10 mg/l) a prokalcitoninu 0,5 ng/ml (norma do 0,2 ng/ml), svědčící pro adnatní infekci, kultivačně však patogen nebyl verifikován. Výsledky virologického vyšetření byly rovněž negativní. Pro hodnoty mozkového natriuretického proteinu (BNP) nad $5\,000\text{ pmol/l}$ (norma $15\text{--}100\text{ pmol/l}$), systolický šelest v 3. mezižebří vpravo a FiO_2 0,70 bylo indikováno echokardiografické vyšetření, které potvrdilo sekundární plicní hypertenzi II.–III. stupně s dobrou funkcí obou srdečních komor a perzistencí fetálních zkratů. Sonografické vyšetření mozku detekovalo metličkovité struktury v thalamech, charakteristické pro lentikulostriatární vaskulopatii. Patologický byl sonografický náález na obou ledvinách, obě byly zvětšeny (pravá 60 mm, levá 58 mm, měřeno v podélné ose; norma 40 mm). V obou ledvinách byly přítomny obloučkovité echo-

genity, typické pro trombózu interlobárních a interlobulárních cév, u levé ledviny byla nalezena trombóza levé renální žíly s trombem, přecházejícím až do subhepatické části dolní duté žíly. Vedlejším nálezem bylo krvácení do levé nadledviny, pravá nadledvina byla sonograficky bez nápadností. Náález byl potvrzen MR venografií, která zobrazila propagaci trombu až do proximálních částí společných ilických žil, a četné ischemické defekty levé ledviny. Druhý den hospitalizace se objevila makroskopická hematurie, byla přítomna polyurie 7 ml/kg/hod. a hypertenze 103/65 (83) mm Hg (norma 54–63/30–39 mm Hg). Laboratorní vyšetření prokázala zvýšení kreatininu (115 $\mu\text{mol/l}$; norma do 70 $\mu\text{mol/l}$), elevaci D dimerů (více než 5 mg/l; norma do 2,5 mg/l), fibrinogenu (5,2 g/l; norma 1,5–3,4 g/l) a snížení antitrombinu III (36%; norma 40–90%). Při komplexní terapii, zahrnující podávání trojkombinace antibiotik (ampicilin, gentamicin, cefuroxin), intravenózních imunoglobulinů, čerstvé plazmy, antitrombinu III a totální parenterální výživy, se stav dítěte stabilizoval. Vzhledem k masivní trombóze byla po 48 hodinách zahájena subkutánní aplikace nízkomolekulárního heparinu (enoxaparin, Clexan) v počáteční dávce 1,5 mg/kg hmotnosti po 12 hodinách. Účinnost léčby byla pravidelně monitorována pomocí hodnot anti Xa, které se pohybovaly v požadovaném rozmezí 0,5–1 U/ml. Po 4 dnech se podařilo ukončit umělou plicní ventilaci, kardiologická kontrola prokázala regresí plicní hypertenze. Od 3. dne byla postupně zaváděna

enterální výživa (čerstvé mateřské mléko nazogastrickou sondou), kterou dítě dobře tolerovalo, parenterální přívod tekutin byl ukončen po 8 dnech. K objasnění etiologie trombózy bylo provedeno molekulárně genetické vyšetření, které prokázalo Leidenskou mutaci v genu pro faktor V v heterozygotním stavu a mutaci v genu pro metylentetrahydrofolát reduktázu (MTHFR) 677T v heterozygotním stavu. Vyšetření trombotického panelu (protein C, S, inhibitor aktivátoru plazminogenu, hladina lipoproteinu, hladiny faktory VIII, IX, antifosfolipidových protilátek) neodhalila patologii. V deseti dnech byla pro hypotonicko-hyperexcitabilní syndrom a parézu n. ulnaris vlevo zahájena celková rehabilitace dítěte, ve které byla zacvičena i matka. Vzhledem ke klinickým projevům gastroezofageálního refluxu bylo dítě převedeno na antirefluxní formuli. Postupně došlo k normalizaci krevního tlaku, vymizela makroskopická hematurie, přetrvávala však mikroskopická. Sonografie ledvin před dimisí detekovala o 15 mm větší pravou ledvinu. 44. den života bylo dítě propuštěno do domácí péče, podávání LMWH bylo ukončeno. Ambulantní sledování dítěte probíhalo v centru vývojové péče neonatologického oddělení a v nefrologické a hematologické poradně dětské kliniky. Ve stáří 6 měsíců věku byla k posouzení trombotických změn provedena kontrolní MR s venografií, která prokázala uzávěr VCI pod vtokem v. renalis, dosahující k centrální části společné ilické žíly, a přítomnou kolateralizaci přes paravertebrální žilní plexy do systému věny azygos. Levá ledvina byla znatelně atrofická (délka 29 mm; norma 55 mm). Pravidelné ambulantní kontroly dítěte ukázaly postupnou normalizaci neurologického stavu, koagulační vyšetření, hodnoty krevního tlaku, ledvinových funkcí a nálezu v moči nevykazovaly odchylky od normy. USG vyšetření z května 2012 prokázalo atrofizaci levé ledviny (délka 20 mm; norma 74 mm) a kompenzatorně zvětšenou pravou ledvinu (84 mm) s normální anatomíí. V současné době je chlapec 4,5letý, jeho psychomotorický vývoj probíhá bez nápadností, nemocnost je v normě, zůstává v ambulantním sledování obou specializovaných poraden.

Diskuze

Na vzniku trombózy u novorozence se podobně jako v adultním věku spolupodílejí 3 faktory: poškození cévního endotelu, zpomalení krevního toku a porucha v systému srážení krve (Virchowova trias). Fyziologická balance hemostázy je v neonatálním období značně labilní,

k protrombotickým rysům nezralé hemostázy u novorozence patří snížená hladina přirozených antikoagulantů (proteinu C, S a antitrombinu III) a redukováná endogenní aktivita fibrinolytického systému s nedostatkem plazminogenu. U novorozenců s TRŽ bez přítomnosti žilního katétru jsou v 80 % případů prokázány jiné rizikové faktory (asfyxie, dehydratace, infekce, prematurita aj.), přispívající ke snížení venózního průtoku ledvinami (3). Na vzniku TRŽ se mohou podílet i následující genetické predispozice trombofilních stavů: mutace faktoru V-Leiden G1691A, mutace genu pro protrombin typu G20210A, deficit proteinu C typu I či II (homo- či heterozygotní varianta) s rezistencí k aktivovanému proteinu C (aPC), deficit proteinu S a zvýšená hladina lipoproteinů. Vznik TRŽ může ovlivnit i transplacentární přenos mateřských antifosfolipidových protilátek (antikardiolipinových, proti beta 2 glykoproteinu I), přítomných u řady žen s autoimunitními chorobami. Dle literárních údajů je u většiny novorozenců (67,1 %) TRŽ diagnostikována do 3 dnů po porodu. U malé části dětí (7,6 %) je podezření na TRŽ vysloveno při prenatálním USG na základě kalcifikací ve v. renalis či v. cava inferior (VCI) (3). Důvod predominance TRŽ u donošených novorozenců mužského pohlaví není zcela objasněn. Převážně bývá trombotizována levostranná v. renalis, trombus může ve 40 % případů přecházet do VCI. U našeho pacienta byla nalezena extenzivní progresse trombu do zmíněné lokalizace a v souladu s literaturou u něj bylo detekováno i ipsilaterální krvácení do nadledvinky. U 25 % novorozenců, mezi které patřil i náš pacient, jsou nalézána typická kritéria pro TRŽ: makroskopická či mikroskopická hematurie, palpačně detekovatelná zvětšená ledvina a trombocytopenie, přítomna bývá i hypertenze (4). U bilaterálních trombóz mohou být známky akutní renální insuficience. Základní diagnostickou metodou pro neonatální TRŽ je USG vyšetření včetně dopplerometrie, které prokazuje v akutním stavu zvětšenou postiženou ledvinu se ztrátou kortikomedulární difference a perivaskulární hyperechogenity, korelující s přítomností interlobárních a intelobulárních trombů, které po 2–3 týdnech kalcifikují. V této době dochází také k postupnému zmenšování velikosti ledviny s následnou atrofizací. K určení rozsahu trombotizace je v neonatálním období upřednostňována magnetická rezonance, doplněná MR venografií. K základním laboratorním vyšetřením při TRŽ patří stanovení krevního obrazu a trombocytů, CRP, urey, kreatininu v séru a moči, kyseliny močové, mineralogramu, osmolality séra a moči, chemického vyšetření moči a močového sedimentu, exkreční frakce minerálů a hemokoagulačních

parametrů. V případě podezření na infekční etiologii je nutno provést mikrobiologické kultivační vyšetření a virologické vyšetření se zaměřením na adnatní infekce. Komplexní léčba TRŽ zahrnuje podpůrnou terapii (management tekutin, léčbu infekcí, korekci anémie a trombocytopenie, substituci koagulačních faktorů a antitrombinu III, totální parenterální výživu). Jako antikoagulační terapie u novorozenců s rozsáhlou trombózou je v současné době doporučována aplikace nízkomolekulárních heparinů (1). Fibrinolytická terapie je v novorozeneckém věku spojena se závažným rizikem krvácení a měla by být vyhrazena pouze pro nejkritičtější trombotické stavy (např. při ohrožení viability končetin), chirurgická trombektomie není u novorozenců používána (1). Prognóza TRŽ je závažná: v 70 % dochází k ireverzibilnímu poškození ledviny, u 19 % dětí se rozvine renovaskulární hypertenze, u 3 % bilaterálních TRŽ je nutná transplantace ledvin, u 9 % novorozenců dochází k úmrtí většinou na podkladě přidružených komplikací (sepsy, syndrom víceorgánové dysfunkce) (3). Dle literárních údajů bývá délka postižené ledviny, přesahující 60 mm postnatálně, spojena s horší prognózou (4).

Závěr

Trombóza renální žíly u novorozenců představuje významnou komplikaci závažných patologických stavů v perinatálním období. V případě existence rizikových trombotických faktorů je vhodné včasné vyšetření USG ledvin. U postižených novorozenců je nezbytné multioborové dlouhodobé sledování.

Literatura

1. Brandão LR, Simpson EA, Lau KK. Neonatal renal vein thrombosis. *Semin Fetal Neonatal Med.* 2011; 16(6): 323–328.
2. Kosch A, Kuwertz-Broking E, Heller C, et al. Renal venous thrombosis in neonates: prothrombotic risk factors and long-term follow-up. *Blood* 2004; 1; 104(5): 1356–1360.
3. Marks SD, Massicotte MP, Steele BT, et al. Neonatal prevalence of prothrombotic disorders renal venous thrombosis: clinical outcomes and. *J Pediatr.* 2005; 146(6): 811–816.
4. Bharucha W, Bruyn De R, et al. Perinatal renal venous thrombosis: presenting renal length predicts outcome. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed.* 2006; 91(4): F273–F278.

Článek doručen redakci: 7. 12. 2012

Článek přijat k publikaci: 31. 12. 2012

MUDr. Alice Mocková

Neonatologické oddělení FN Plzeň
Alej Svobody 80, 304 60 Plzeň
mockova@fnplzen.cz

