

Porodním traumatem indukovaná závažná koagulopatie novorozence

MUDr. Iveta Matyáščíková¹, MUDr. Hana Wiedermannová^{1,2}, MUDr. Hana Burčková^{1,2},
doc. et doc. MUDr. Petr Vávra, Ph.D.^{2,4}, MUDr. Jan Pavlíček, Ph.D.^{3,5}

¹Oddělení neonatologie, Fakultní nemocnice Ostrava

²Lékařská fakulta, Ostravská univerzita, Ostrava

³Klinika dětského lékařství, Fakultní nemocnice Ostrava

⁴Chirurgická klinika, Fakultní nemocnice Ostrava

⁵Centrum biomedicínského výzkumu, Fakultní nemocnice Hradec Králové

Diseminovaná intravaskulární koagulopatie (DIC) je život ohrožující stav, vznikající v důsledku narušení rovnováhy mezi jednotlivými složkami hemostatických mechanismů. Donošení i nedonošení novorozenci patří mezi rizikové pacienty pro rozvoj závažné koagulopatie, přesto diagnóza DIC není u novorozenců častá. V novorozeneckém věku je DIC spojována především s peripartální asfyxií a infekcí. Autoři prezentují kazuistiku novorozence s vývojem DIC po porodním poranění břišních orgánů. Akutní chirurgický výkon v kombinaci s intenzivní terapií rozvinuté koagulopatie vedl k úspěšnému vyléčení pacienta.

Klíčová slova: diseminovaná intravaskulární koagulopatie, novorozenec, porodní poranění.

Severe neonatal coagulopathy induced by labor trauma

Disseminated intravascular coagulopathy (DIC) is a life-threatening condition resulting from an imbalance between the various parts of hemostatic mechanisms. All neonates are at risk for developing severe coagulopathy however DIC diagnosis is not common in newborns. In neonatal age, DIC is mainly associated with peripartum asphyxia and infection. The authors present a case report of a newborn with the development of DIC after a birth injuries abdominal organs. Acute surgery combined with intensive therapy for advanced coagulopathy has led to the successful cure of the newborn.

Key words: disseminated intravascular coagulopathy, neonate, birth injuries.

Seznam zkratk

Hb – hemoglobin

Htk – hematokrit

INR – mezinárodní normalizovaný poměr pro trombotoplastinový čas pacienta a normální hodnoty kontrolní plazmy

aPTTR – aktivovaný parciální trombotoplastinový čas, standardizovaný

AT – antitrombin

FDP – fibrin degradační produkt

Úvod

Diseminovaná intravaskulární koagulopatie (DIC) je klinický stav vznikající v důsledku

narušení rovnováhy mezi jednotlivými složkami hemostatických mechanismů (1). Je to sekundární, život ohrožující syndrom, který doprovází jiná onemocnění. Z akutních onemocnění se DIC nejčastěji vyskytuje u infekcí a sepsí, traumat a popálenin, orgánových patologií – především jater, u intravaskulární hemolýzy. Z chronických chorob se DIC objevuje například u nádorových a autoimunitních onemocnění, velkých cévních malformací, při použití některých léků. Na základě patofyziologie je DIC považována za konsumpční koagulopatii. Nutná je přítomnost spouštěcího mechanismu, primární onemocnění vede k ak-

tivaci hemostázy v mikrocirkulaci. Základním faktorem je současný výskyt trombinu a plazminu v krevním oběhu. Výsledkem je tvorba mikrotrombů s následnou konzumpcí faktorů koagulační kaskády a dalších hemostatických struktur. Zároveň v důsledku větší tvorby fibrinu v cirkulaci dochází ke zvýšené fibrinolýze. Na molekulární úrovni můžeme za hlavní spouštěč této koagulopatie označit struktury zvané „NETs“ (neutrofil extracellular traps). Jedná se o malé cirkulující extracelulární histony a pasti neutrofilů, díky kterým dochází k aktivaci lokální hemostázy (2). DIC má poměrně obtížnou diagnostiku, nutné je

KORESPONDENČNÍ ADRESA AUTORA: MUDr. Jan Pavlíček, Ph.D., jan.pavlicek@fno.cz

Klinika dětského lékařství, Fakultní nemocnice Ostrava

Tř. 17. listopadu 1 789, 708 52 Ostrava-Poruba

Cit. zkr: Pediatr. praxi 2021; 22(3): 217–220

Článek přijat redakcí: 25. 3. 2021

Článek přijat k publikaci: 19. 5. 2021

posuzovat společně anamnézu, základní one-mocnění, fyzikální nález a laboratorní vyšetření. Klinickým projevem je vývoj krvácivých projevů a selhání cílových orgánů (2, 3, 4).

Novorozenci mají obecně zvýšené riziko rozvoje koagulopatií. Je to dáno limitací zásob v pro- a anti- koagulačních faktorech. I malá odchylka může spustit celkovou kaskádu vedoucí k rozvoji závažné koagulopatie. Vyšší riziko pak mají předčasně narození novorozenci a novorozenci se zatíženou peripartální anamnézou (3, 5, 6). Nejčastější klinické jednotky, u kterých se DIC v novorozeneckém věku může vyskytnout, jsou asfyxie, abrupce placenty, intraventrikulární krvácení a seps (7).

Porodní trauma je mechanické poškození tkání orgánů novorozence vzniklé v průběhu porodu. Porodní poranění mohou být zjevná na první pohled nebo skrytá, zjistitelná až v odstupu několika hodin od porodu (8). Incidence porodního poranění je přibližně 6–8 případů na 1 000 živě narozených, více než polovinu tvoří krvácení (9). Peripartální poranění vnitřních parenchymatózních orgánů je vzácné. Může být zpočátku klinicky němé v důsledku tamponády krvácení vznikajícím hematomem nebo se projevit významnými klinickými symptomy, většinou pod obrazem rozvíjejícího se hemoragického šoku.

Případy, kdy porodní trauma vede až k DIC, jsou poměrně vzácné. V kazuistice autoři představují případ hraničně zralého novorozence, u kterého po obtížném porodu a porodním traumatu došlo k rozvoji těžké koagulopatie.

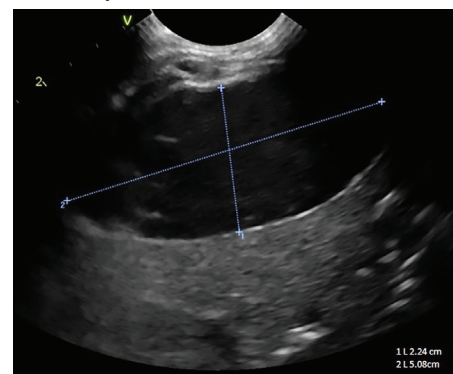
Kazuistika

Uvedený novorozenec se narodil z druhé nekomplikované gravidity. V rodinné anamnéze nebyly identifikovány vrozené vývojové vady nebo riziková onemocnění, osobní anamnéza matky byla nevýznamná, matka neužívala trvalou medikaci. Prvotrimestrální i druhotrimestrální screeniny byly s nor-

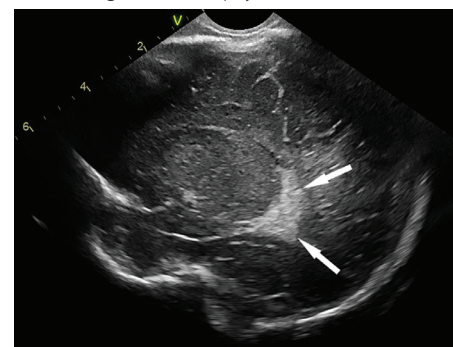
málními nálezy, bez rizik genetických nebo strukturálních onemocnění plodu. V průběhu těhotenství byla matka dvakrát hospitalizována. Poprvé v 15. týdnu pro hematoma a dále v 34. týdnu pro snížené vnímání pohybu plodu, kdy ultrazvukové vyšetření neprokázalo patologii u vitálního plodu. Při první hospitalizaci byl hematoma subamniální, postupně se vstřebal a alterace plodu nebyla detekována. Matka měla normální krevní obraz a základní koagulační vyšetření. Při druhé hospitalizaci již známky krvácení do plodových obalů nebyly popsány. Novorozenec byl porozen mimo perinatologické centrum. Porod byl veden vaginálně a ukončen ve 37. gestačním týdnu, sedm hodin po odtoku plodové vody vakuu-mextrakcí pro hrozící hypoxii plodu. Vybaven byl eutrofický, novorozenec mužského pohlaví, s porodní váhou 3 500 g a délkou 51 cm. Novorozenec byl v první minutě asfyktický, indikován ke kardiopulmonální resuscitaci. Insuflace plic a následná ventilace ambuvakem byla provedena maskou s oxygenoterapií, nutné bylo krátké provedení nepřímé srdeční masáže. Resuscitační postup byl účinný, klinický stav dítěte se upravil, výsledné skóre Apgarové bylo 1-7-8 bodů. Již na porodním sále byla viditelná porodní poranění, rozsáhlý nález caput succedaneum v parietookcipitální oblasti a drobné hematomy na kůži v oblasti končetin a hrudníku. Novorozenec byl uložen do inkubátoru, pro narůstající nároky na oxygenoterapii byl zaintubován, naveden na umělou plicní ventilaci. Zaveden byl periferní žilní katétr, infuzní terapie a pro patologickou perinatální adaptaci byl pacient přeložen do perinatologického centra Fakultní nemocnice Ostrava. Zde byl přijat v šesté hodině života.

Po přijetí byl zajištěn centrální žilní vstup cestou umbilikální vény a invazivní monitoring tlaku cestou pravostranné arterie radialis. I přes adekvátní volumoterapii trvala hypotenze, pacient byl naveden na oběhovou

Obr. 1. Ultrazvukové vyšetření, subkapsulární hematoma jater



Obr. 2. Ultrazvukové vyšetření, intraventrikulární hemoragie mozku (šipky)



podporu katecholaminy. Ve vstupní laboratoři byla anemizace (Hb 114 g/l, htk 0,344), indikováno bylo podání transfúze erytrocytárního koncentrátu. Pro pozitivní zánětlivé parametry (IL-6 496 ng/l) byl pacient zajištěn antibiotiky (ampicilin/sulbaktam). Koagulační parametry ve vstupních odběrech svědčily pro možný DIC (Tabulka 1, čas 0). Indikováno bylo podání mražené plazmy, antitrombinu a fibrinogenu. Na nastavené terapii došlo ke zlepšení parametrů koagulace (Tabulka 1, čas +4). Doplněná ultrazvuková vyšetření mozku a břicha identifikovala krvácení do levostranné postranní komory mozku a subkapsulární hematoma jater (Obr. 1, 2). Nálezy byly verifikovány CT vyšetřením, při kterém byla navíc potvrzena i kontuze pravé ledviny. Konzultován byl dětský chirurg i neurochirurg, konzervativní postup byl doporučen v obou případech.

Tab. 1. Laboratorní parametry koagulace + trombocyty – vývoj v čase od přijetí

	Quick (s)	INR	APTT (s)	TT (s)	Fibrinogen (g/l)	AT (%)	D-dimery (ug/ml)	Trombocyty × 10 ⁹ /l
0h	> 240	*	> 160	Neakoag.	< 0,2	20	> 80	158
+4 h	20,80	1,93	72,90	23,80	0,87	68,20	> 80	63
+9 h	–	–	83,90	21,30	0,52	41,40	> 80	56
+16 h	> 240	*	66,60	20,20	0,58	20,10	34,94	193
+24 hod	15,60	1,44	51,60	22,50	0,73	44,50	44,24	145
+48 hod	13,40	1,24	40,10	21,8	2,08	43,80	10,83	72

(tučně zvýrazněny patologické hodnoty)

S ohledem na trvající patologii v koagulacích (Tabulka 1, čas +9) a zobrazovací metody jsme na doporučení hematologa podali kyselinu tranexamovou jako prevenci pokračujícího krvácení do subkapsulárního hematomu jater, zároveň byly substituovány koagulační faktory preparátem Prothromplex® (směs humánních koagulačních faktorů II, VII, IX, X, protein C). I přes tuto terapii byl novorozenec trvale tachykardický a hypotenzní. Nutné bylo další opakované podání erytrocytárního koncentrátu. Oběhový stav trvale vyžadoval podporu katecholaminy. Za 13 hodin od přijetí došlo k významnému zhoršení klinického stavu. V laboratoři byl identifikován výrazný pokles v červené krevní řadě (Hb 52 g/l, Ht 0,15, Tr $39 \times 10^9/l$). Indikováno bylo podání dalšího erytrocytárního koncentrátu a nyní i trombokoncentrátu. Kontrolní ultrazvukové vyšetření břicha prokázalo volnou tekutinu v dutině břišní, pravděpodobně na podkladě ruptury, již diagnostikovaného, subkapsulárního hematomu jater. Chirurg doporučil akutní operační revizi. Koagulace před výkonem vykazovaly trvalé známky probíhajícího DIC (Tabulka 1, +16). Předoperačně proběhla znovu intenzivní hemoterapie (erytrocytární koncentrát a antitrombin). Vzhledem k dalším rizikům krvácení byl před operací aplikován rekombinantní aktivovaný faktor VII (Novoseven®), druhá dávka pak byla podána během samotného operačního výkonu. Operační výkon byl proveden 17 hodin od přijetí. Na operačním sále byla provedena revize dutiny břišní s odsátím 200 ml čerstvé krve a koagul. Při chirurgickém ošetření se podařilo objasnit zdroj krvácení na játrech (segment 6 a 7 pravého laloku jater), který byl ošetřen tkáňovým lepidlem. Pooperačně byl pacient kryt antibiotiky v kombinaci (ampicilin/sulbaktam + gentamicin). V další průběhu došlo rychle ke stabilizaci klinického stavu i laboratorních parametrů koagulace (Tabulka 1, +24 hod a +48 hod).

Souhrnně bylo v průběhu DIC a v prvních 19 hodinách po přijetí podáno: 4x transfuze erytrocytárního koncentrátu, vždy v dávce 20 ml/kg, 1x transfuze plazmy 15 ml/kg, 1x trombokoncentrát 20 ml/kg, 2x antitrombin III 125 IU + 115 IU, 2x Haemocomplettan 70 mg, 1x Prothromplex 70 IU, 2x Novoseven 0,7 ml, 1x Exacyl 0,7 ml.

Pátý pooperační den byl pacient extubován, poté byl postupně převeden na plný enterální příjem. Komplexní porodní trauma u obtížného porodu bylo u pacienta potvrzeno po vyvedení ze sedace a analgetizace, kdy bylo zjištěno další porodní poranění, porucha hybnosti pravé horní končetiny. Po neurologickém vyšetření byl nález uzavřen jako denervační syndrom nervus axillaris a nervus musculocutaneus. Pacient byl propuštěn do domácí péče 23. den života. Při dalším sledování již nebyly zjištěny žádné komplikace, dítě bylo postupně vyřazeno z odborných ambulancí, včetně neurologie a rehabilitace. Byl potvrzen normální psychomotorický vývoj v kojeneckém a batolecím období. Podařilo se i rozcvičení postižené ruky až k normální hybnosti a funkci.

Diskuze

DIC je závažná porucha srážlivosti krve, která může doprovázet široké spektrum onemocnění. Komplikuje průběh a zvyšuje mortalitu i morbiditu daného onemocnění (2). Důležité je včasné rozpoznání této koagulopatie, diagnostika ale může být komplikovaná. Opírá se o přítomnost primárního onemocnění, které je považováno za vyvolávající příčinu. Bez přítomnosti primárního onemocnění je nutno místo diagnózy DIC zvažovat jinou příčinu koagulopatie.

Incidence DIC se u dětských pacientů pohybuje okolo jednoho procenta hospitalizovaných pacientů, přičemž nejčastějším spouštějícím onemocněním jsou infekce (95 %) a trauma (5 %) (10). U dětí v klinickém obraze převládá krvácivá složka. Pro vyjádření incidence tohoto onemocnění u novorozenců stále chybí přesná data. Starší studie, zkoumající přítomnost vícečetných trombů při pitvách novorozenců, ukazují možnost vyššího výskytu, než je ve skutečnosti uváděno (11). Na neonatologickém oddělení Fakultní nemocnice Ostrava byl DIC v letech 2017–2020 diagnostikován pouze u 7 dětí (tj. 0,2 % z novorozenců, vyžadujících intermediární či intenzivně-resuscitační péči).

V novorozeneckém věku je DIC spojován především s peripartální asfyxií a infekcí (7). U našeho případu šlo pravděpodobně o vzácné spojení s porodním traumatem. Mezi tři nejčastější porodní poranění novorozence pa-

tří kefalhematom, subgaleální krvácení a fraktura klíčku (9). Porodní poranění mají zpravidla lehčí charakter a v odstupu několika týdnů až měsíců dochází k jejich úplnému vyhojení (12). U uvedeného pacienta šlo o významné trauma vnitřních orgánů s dominancí poškození jater a nitrobřišního krvácením. Spojení DIC a traumatu je možné a je studováno a upřesňováno. V posledních letech došlo v rámci DIC k vyčlenění jednotky zvané TIC – tzn. traumatem indukovaná koagulopatie. Ta je považována za endogenní koagulopatii. K jejímu rozvoji dochází již v řádech minut po traumatu. Poškozená tkáň generuje tzv. DAMPs (damage-associated molecular patterns) – částice, které aktivují imunitní a koagulační kaskádu. Vzhledem ke stále nedostatečným znalostem v oblasti patogeneze tohoto onemocnění dosud neexistují mezinárodní standardy pro definici a diagnostiku traumatem indukované koagulopatie. Možností je, že TIC v raném stadiu je DIC typu převládající hyperfibrinolýzy (13).

Klinický obraz DIC může být velmi pestrý. V závislosti na vyvolávající příčině a aktuálním stavu koagulačních složek převládá krvácivá nebo trombotická složka. V případě krvácivé DIC se může jednat o drobná zakrvácení do kůže, krvácení v okolí vpichů či operačních ran, v nejtěžším případě ke krvácení bezprostředně ohrožujícím na životě. Na druhou stranu DIC s převládající trombotickou složkou nemá typický klinický obraz. V důsledku aktivace prokoagulačních faktorů dochází ke vzniku drobných trombů v mikrocirkulaci, nejčastěji v parenchymatózních orgánech jako jsou mozek, ledviny či játra. Klinický obraz tak závisí na míře postižení daných orgánů. DIC může probíhat asymptomaticky, pokud je uchována rovnováha mezi aktivací koagulace a fibrinolýzou (non-overt DIC) (2). Dle průběhu rozlišujeme akutní a chronickou formu. Akutní forma se vyvíjí zpravidla v řádech minut a je většinou symptomatická. Chronická forma je nejčastěji asymptomatická a diagnostikována je především na základě podrobného laboratorního vyšetření.

V našem případě anamnéza porodního traumatu a vstupní anémie vedla k indikaci vyšetření koagulací a zobrazovacích metod. Probíhající DIC a důkaz krvácení do vnitřních orgánů byl stanoven rychle. Pro diagnosti-

ku DIC jsou publikována doporučení. V roce 2001 byla Mezinárodní společností pro trombózu a hemostázu vydána obecná kritéria, která by měla diagnostiku DIC usnadňovat. Součástí těchto kritérií je zhodnocení laboratorního srážlivosti krve a počtu trombocytů (2–4,14). V roce 2016 pak své kritéria pro stanovení DIC revidovala Japonská společnost pro akutní medicínu (15). V novorozeneckém věku se nejčastěji používá algoritmus JSOGNH (Japan Society of Obstetrical, Gynecological and Neonatal hematology) z roku 2016 (7). Náš pacient splňoval přítomnost základního onemocnění, vyvolávajícího DIC, trombocytopenii pod $70 \times 10^9/l$, patologické hodnoty protrombinového času, fibrinogenu i D-dimerů.

DIC je dynamický proces, během kterého dochází k neustálým proměnám v rovnováze pro- a anti-koagulačních faktorů. Podstatná je pravidelná monitorace změny v koagulačních poměrech a rozpoznání správného okamžiku pro zahájení terapie. Základním předpokladem pro úspěšnou terapii DIC je zahájení léčení onemocnění, které vede k jeho rozvoji. Bez eliminace tohoto spouštěcího faktoru další terapie nevede k úspěchu. Nutná léčba přidružených akutních a život ohrožujících okolností a celková stabilizace základních životních funkcí. V uvedené kazuistice je demonstrována nutnost vztahovat porodní

trauma a patologické hodnoty krevního obrazu k možnému vnitřnímu krvácení. Vyšetření hemostázy pak signalizuje možný vývoj koagulopatie. Nutné je objasnit eventuální zdroj vnitřního krvácení. Toto se u našeho pacienta podařilo rychle, stav byl ale komplikován rupturou subkapsulárního hematomu jater. Při indikované chirurgické revizi byl ale objasněn zdroj krvácení v jaterním parenchymu. Po jeho ošetření se stav pacienta rychle stabilizoval.

Samotná léčba DIC spočívá ve snaze o přerušení aktivace koagulační kaskády a doplnění jejich chybějících součástí. V léčbě novorozenecké DIC se také uplatňuje především terapie primárního onemocnění a stabilizace vitálních funkcí. Velký důraz se klade na udržení rovnováhy vnitřního prostředí. Nejčastějšími použitými transfuzními přípravky jsou krevní destičky a čerstvá mražená plazma, která obsahuje veškeré faktory pro účinné srážení krve (16). I v našem případě jsme v úvodu podali mraženou plazmu, antitrombin, fibrinogen. Indikovali jsme i podání antifibrinolytika-kyšeliny tranexamové, které je možno použít v případě nadměrného krvácení (4). Na nastavené konzervativní terapii, včetně podání Prothromplexu, došlo sice ke zlepšení parametrů koagulace, novorozenec byl ale nadále oběhově nestabilní. Klinický stav vyřešila až revize dutiny břišní a chirurgické ošetření.

Cílem léčby DIC je substituce a dosažení účinných hladin koagulačních faktorů, vedoucích k efektivní koagulaci (INR a aPTTR $< 1,5$), fibrinogenu (nad 1 g/l), trombocytů (nad $50 \times 10^9/l$) a antitrombinu (účinná hodnota 100–120 %). Vyjma hladiny antitrombinu bylo normálních parametrů koagulace dosaženo u našeho pacienta až po chirurgickém výkonu a vyřešení primární příčiny onemocnění.

Závěr

DIC je život ohrožující stav, který se může vyskytnout i u pacientů v novorozeneckém věku. Pro velkou šíři symptomů a různý průběh může být jeho diagnostika a přístup k léčbě složitá. Nutné je zohlednit aktuální klinické projevy a výsledky laboratorních vyšetření. Cílem léčby je eliminace spouštěcího faktoru, léčba základního onemocnění a stabilizace životních funkcí. U novorozenců je to vzácnější komplikace, respektive možné je i její podhodnocení. V novorozeneckém věku je DIC spojována především s peripartální asfyxií a infekcí. Vývoj této koagulopatie je možný i při porodním traumatu, dle uvedené kazuistiky je možným spouštěčem vnitřní krvácení. Rizikem tohoto nálezu může být jeho skrytí a rychlý vývoj významných klinických komplikací.

LITERATURA

- Ševčík P, et al. Intenzivní medicína. Praha: Galén, 2000: 162–166.
- Seidlová D, Bulíková A. Diseminovaná intravaskulární koagulace – příčiny, diagnostika, diferenciální diagnostika a léčba. Medicína po promoci 2018; 2: 148–154.
- Lebl J, Janda J, Pohunek P, et al. Klinická pediatrie. Praha: Galén, 2014: 562–564 s.
- Kolektiv autorů. Syndrom DIC. Farmakoterapeutické informace. 2016; 10: 1–4.
- Veldman A, Fischer D, Nold M, et al. Disseminated Intravascular Coagulation in Term and Preterm Neonates. Seminars in Thrombosis and Hemostasis. 2010; 36(04): 419–428.
- Asakura H, Takahashi H, Uchiyama T, et al. Proposal for new diagnostic criteria for DIC from the Japanese Society on Thrombosis and Hemostasis. Thrombosis Journal 2016; 14(1): 1–13.
- Go H, Ohto H, Nollet K E, et al. Risk factors and treatments for disseminated intravascular coagulation in neonates. Italian Journal of Pediatrics 2020; 46(1): 1–7.
- Dort J, Dortová E, Jehlička P. Neonatologie. Praha: Karolinum, 2013: 29 s.
- Warke Ch, Malik S, Chokhandre M, et al. Birth injuries – A review of incidence, perinatal risk factors and outcome. Bombay Hospital Journal 2012; 54(2): 202–208.
- Ören H, Cingöz I, Duman M, et al. Disseminated intravascular coagulation in pediatric patients: Clinical and Laboratory Features and Prognostic Factors Influencing the Survival. Pediatric Hematology and Oncology. 2005; 22(8): 679–688.
- Dairaku M, Sueishi K, Tanaka K. Disseminated intravascular coagulation in newborn infants. Pathology – Research and Practice. 1982; 174(1–2): 106–115.
- Ondříková I, Sinaiová A. Porodní traumatismus u novorozenců. Sestra 2012; 22(1): 44–46.
- Peng N, Su L. Progresses in understanding trauma-induced coagulopathy and the underlying mechanism. Chinese Journal of Traumatology 2017; 20(3): 133–136.
- Lee J H, Song J. Diagnosis of non-overt disseminated intravascular coagulation made according to the International Society on Thrombosis and Hemostasis criteria with some modifications. The Korean Journal of Hematology 2010; 45(4): 260.
- Iba T, Di Nisio M, Thachil J et al. Revision of the Japanese Association for Acute Medicine (JAAM) disseminated intravascular coagulation (DIC) diagnostic criteria using antithrombin activity. Critical Care 2016; 20 (1): 1–6.
- Trotter L. Disseminated intravascular coagulation in the neonatal period. Newborn and Infant Nursing Reviews 2004; 4(4): 176–180.