

Motnja strjevanja krvi (DIK) pri novorojencu po intrauterinem odmrtju ploda dvojčka

Haemostatic disturbance (DIC) in newborn after intrauterine death of her twin

Povzetek

Intravaskularna diseminirana koagulacija (DIK) je resen in usoden zaplet pri zdravljenju nedonošenčkov/novorojenčkov kljub razvoju intenzivne nege in terapije. V perinatalnem in zgodnjem neonatalnem obdobju se lahko diseminirana intravaskularna koagulacija sproži pri številnih bolezenskih stanjih. V pričujočem sestavku bomo predstavili klinični potek diseminirane intravaskularne koagulacije pri nedonošenem otroku zaradi intrauterine smrti ploda dvojčka v zgodnjem embrionalnem razvoju.

Abstract

Despite advances in intensive care disseminated intravascular coagulation (DIC) is serious and often fatal complication in newborn. In prenatal and early neonatal period DIC can be triggered by numerous diseases. Authors describe clinical course of premature newborn with DIC after intrauterine death of her twin.

Todorovič – Guid Mirjana
Kanič Zlatka
Završnik Tončka

Klinični oddelek za pediatrijo
Klinični oddelek za perinatologijo
Splošna bolnišnica Maribor
Ljubljanska 5, Maribor

Uvod

DIK je težak zaplet pri številnih bolezenskih stanjih v perinatalnem in zgodnjem neonatalnem obdobju. Nastopi lahko ob sproščanju prokoagularnih snovi v cirkulacijo ali po endotelni poškodbi pri številnih bolezenskih stanjih (1, 2). Pogostejši vzroki DIK so prikazani v Tabeli 1.

Sistemska in zgodnje aktiviranje strjevanja krvi s posledičnim inhibiranjem fibrinolize je resen zaplet v zgodnjem perinatalnem obdobju (3). Porabljajo se faktorji strjevanja krvi in trombociti, intravaskularno se tvori trombin, v obtok se odlaga fibrin (4). Zaradi pomanjkanja oziroma prekomerno izražene potrošne koagulopatije in nezrelega hemostatskega mehanizma nastopijo številne krvavitve v življenjsko pomembne organe, sluznico in kožo (5).

Porušeno je ravnotežje strjevanja krvi, tvorijo se krvni strdki, ki povzročajo zapore arteriol in tkivno hipoksemijo, večji strdki pa lahko povzročajo trombembolije v življenjsko pomembne organe (6). Klinični znaki so odvisni od osnovnega vzroka, ki je sprožil DIK in od stopnje prizadetosti življenjsko pomembnih organov.

Pojavi se lahko akutna dihalna stiska s hipoksemijo, krvavitve iz prebavil, odpoved jeter, odpoved ledvic, možganska krvavitev, krvavitve v nadobistnice, kožne krvavitve v obliki purpura, sufuzij, fokalnih nekroz (7). Nedonošenček je dodatno ogrožen, saj koagulacijski proteini ne prehajajo skozi posteljico in se morajo sintetizirati v plodu. Novorojenček ima znižane vrednosti faktorjev strjevanja krvi (II – XII). Sistem hemostaze pri zdravem donošenem novorojencu je v ravnovesju z inhibitorji hemostaze (8).

Vrednosti protrombina odraslega doseže otrok po 4. letu starosti, vrednost vseh faktorjev strjevanja krvi pa moramo vrednotiti glede na gestacijsko in kronološko starost. Laboratorijske preiskave potrjujejo: trombocitopenijo, hipofibrinogemijo, podaljšan protrombinski čas, aktiviran parcialni tromboplastinski čas, zvišane D-dimere.

V zdravljenju DIK-a v neonatalnem obdobju je pomembna usmeritev proti osnovnemu vzroku in nadomestno zdravljenje s krvnimi preparati (sveža plazma, trombocitna plazma, antitrombin III, aktiviran proteini C, rekombinantni aktivator tkivnega plazminogena (9, 10). Preparatov heparina pri otrocih z nizko porodno težo ne dajemo zaradi nevarnosti krvavitve.

Kljub zdravljenju je umrljivosti zaradi DIK-a še vedno visoka in povezana z nevrološkimi okvarami zaradi utrpelih možganskih krvavitvev (11).

Prikaz primera

22 letna zdrava mamica je bila premeščena v mariborsko porodnišnico kot transport *in utero* zaradi grozečega prezgodnjega poroda. Ves čas nosečnosti je imela nosečnica nediagnosticirano spremembo ob posteljici, kar je bilo potrjeno z ultrazvokom. V 30. tednu nosečnosti je kljub tokolizi porod napredoval. Zaradi opredelitve stanja ploda je bil ponovno opravljen ultrazvok ob sprejemu.

Ugotovljen je bil amorfní akardius (slika 1) s prisotno cirkulacijo v popkovnici, normalni dvojček pa je kazal ultrazvočne znake srčne dekompenzacije. Prisotne so bile oscilacije v veni umbilicalis. Posteljica je bila

Tabela 1

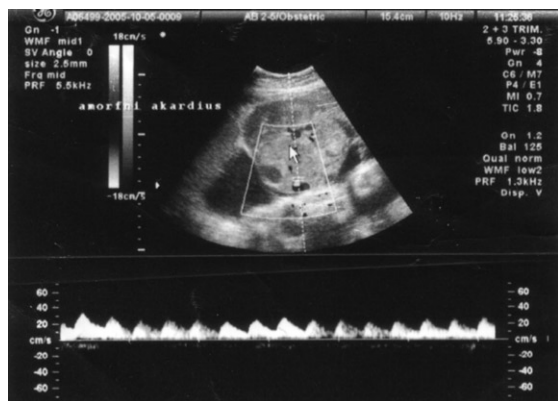
Pogostejši vzroki DIK
1 transfuzija inkompatibilne krvi
2 akutna levkemija
3 hudih penetrantne poškodbe glave
4 utopitev
5 endotoksemija
6 rak
7 huda dihalna stiska
8 malarija
9 poškodbe tkiv: opekline, zmečkanine, nekrotično tkivo
10 porodni zapleti in zapleti v nosečnosti: ostanek placente, odmrtje ploda, odlučenje posteljice, embolija z amnijsko tekočino, eklampsija
11 endotelne poškodbe s sproščanjem prosvetnih citokinov (sepe, infekcije), šok
12 akutni pankreatitis, jetrne, krvne bolezni
13 nekrotizirajoči enterokolitis
14 hemolitično - uremični sindrom

zelo obsežna, prisotna je bila povečana količina plodovnice.

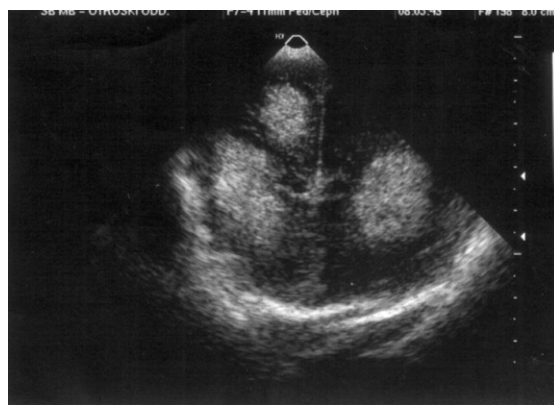
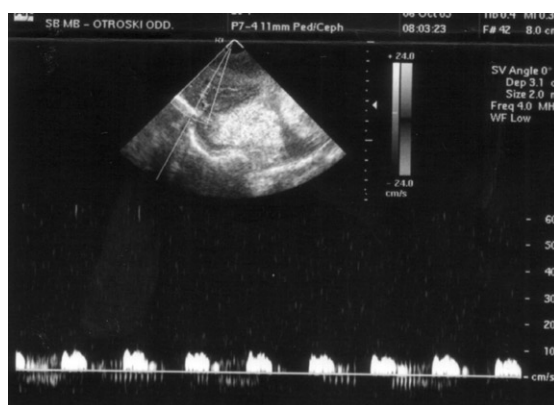
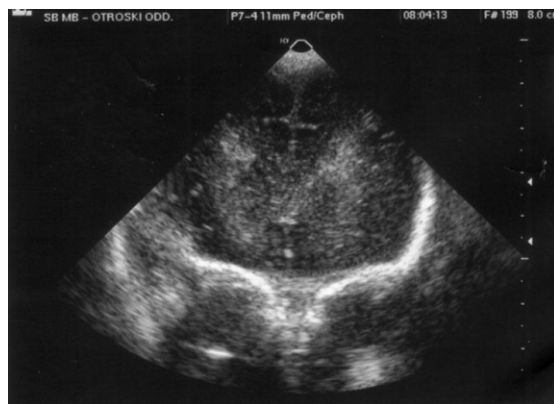
V 30. tednu je po spontanem porodu žena porodila nedonošeno deklico s porodno težo 1545 g in porodno dolžino 55 cm, obseg glavnice 27.5 cm, ocena po Apgarjevi 6/7, plodovnica je bila čista, popkovnica je bila dolga 55 cm, posteljica je bila razklana. Po iztipanju maternice se je spontano porodil še amorfn akardius.

V kliničnem statusu je bila nedonošena deklica ob sprejemu v enoto za intenzivno nego kliničnega oddelka za pediatrijo stara 30 minut, za gestacijsko starost primerno razvita in prehranjena, ob dodatku 100 % kisika je bila kožna saturacija 100 %, frekvenca pulza je bila 120-140/min, frekvenca dihanja 29/min, krvni tlak 49/23 mmHg. Deklica je imela diskranlično obliko lobanje, lobanja je bila izbočena desnostransko in poležana levostransko v čelnem predelu; obseg lobanje je ustrežal gestacijski starosti; velika fontanela je bila 2 × 2.5 cm v nivoju lobanjske kosti. Prsni koš je bil simetričen, dihanje je bilo normalno; trebušček je bil žabaste oblike, tipati je bilo rob jeter 3.5 cm pod desnim rebrnim lokom. Po koži je imela nedonošena deklica difuzne podplutbe in sufuzije v velikosti 1 – 3 mm barve maline in robide.

Pri odvzemu krvi je imela deklica potrjeno trombocitopenijo, anemijo, v koagulogramu so bili izrazi-



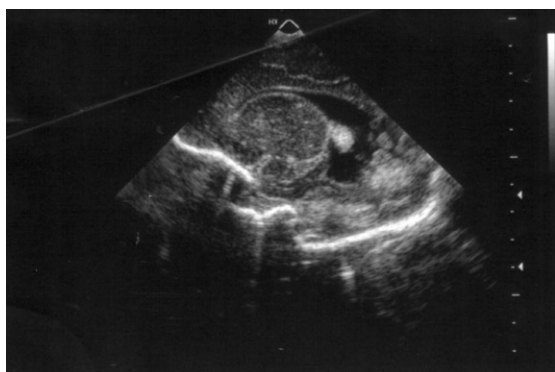
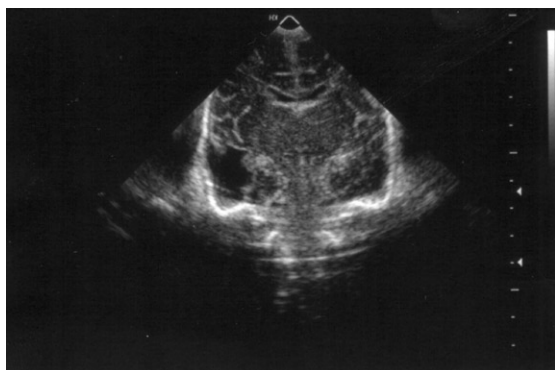
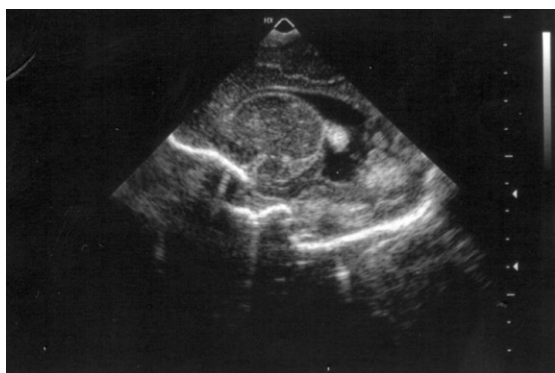
Slika 1. Ultrazvočni prikaz - amorfen akardius z oscilacijo v veni umbilikalis



Slike 2.1-2.3. Ultrazvočni prikaz možganov v prvem dnevu starosti – možganski edem in intracerebralni hematom

Tabela 2. Bolezni, ki lahko povzročijo primarno okvaro jeter, a so bile izključene

- prirojene okužbe (toxoplasma, herpetične okužbe, citomegalovirusna okužba, hepatitis) i
- cistična fibroza
- prirojeno pomanjkanje alfa 1 antitripsina
- deficit bakra
- presnovne bolezni: galaktozemija, trizonemija, aminoacidurije
- endokrine bolezni: hipotireoza, panhipopituitarizem
- anomalije žolčnih vodov



Slike 3.1-3.4. Ultrazvočni prikaz porencefalnih cist po možganski krvavitvi

to povišano D-dimeri, hipofibrinogenimijo, podaljšan protrombinski čas in aktiviran tromboplastinski čas. Ultrazvok možganov, opravljen v 1. dnevu starosti, je potrdil obsežne možganske krvavitve difuzno po možganovini ter možganski edem z znižanimi pretoki v ožilju a. cerebri mediji (slike 2.1-2.3); po simptomatski terapiji je možganski edem izzvenel.

Pred odpustom je kontrolni UZ možganov potrdil obsežne porencefalne spremembe v temporooccipitalnem predelu v drugem mesecu kronološke starosti (slike 3.1-3.4). Deklica je utrpela hudo sekundarno poškodbo jeter s posledičnim razvojem hude hepatopatije.

Bolezni, ki bi lahko povzročile primarno okvaro jeter, so bile diferencialno diagnostično izključene in so prikazane v tabeli 2.

Deklica je imela izrazito povišan direktni bilirubin, jetrne transaminaze, žolčne kisline, holesterol in trigliceride. V vzorcu organskih kislin iz urina smo ugotavljali povišane vrednosti 40 pH laktat, kar potrjuje sekundarno jetrno okvaro. Doplerski prikaz portalnega ožilja je bil ves čas v mejah normale. Pri deklici smo v zdravljenju vključili dodatek ursodeoksiholne kisline, dodajali smo vitamine topne v maščobah ter dodajali olja z kratkoverižnimi trigliceridi, olja glede na prirastek teže.

Deklica je bila odpuščena v 2. mesecu kronološke starosti v domačo oskrbo. Na kontrolnem pregledu pri gastroenterologu je upadel direktni bilirubin, tudi jetrne transaminaze; velikost jeter je bila mejah normale. Zaradi možganske krvavitve je deklica pod kontrolo ambulante za razvojno nevrologijo in nevrološke ambulante Kliničnega oddelka za pediatrijo.

Zaključek

Amorfni akardius, z drugim imenom TRAP SEQUENCE (*twin reverse arterial perfusions*), je redke primer monohoriatnih dvojčkov, kjer že v zgodnjem embrionalnem obdobju pride do preusmeritve krvnega obtoka v en plod, tako da vanj priteka pulzirajoča kri po veni umbilikalni, pogosto ima samo eno arterijo umbilikalni. Srce se ne razvije in je parazit zdravega dvojčka. Obenem pa je histološki pregled posteljice potrdil žariščne kalcifikacije v decidui z nekrotičnimi žarišči. Vzorci tkiva amorfnega tkiva so potrdili plod v zgodnjem embrionalnem razvoju brez organoidnih struktur z nekrotičnimi žarišči.

Diseminirana intravaskularna koagulacija (DIK) je resen in usoden zaplet pri številnih bolezenskih stanjih. Nedonošenčki, rojeni z nizko gestacijsko starostjo, imajo še nezrel hemostatski mehanizem, zato so še po-

sebej ogroženi (12). Pri razvoju DIK-a pa lahko še dodatno vplivajo visokorizični faktorji, povezani z zapleti pri večplodni nosečnosti.

Obstetrične komplikacije: preeklampsija, gestacijski diabetes, prezgodnji porod, zastoj plodove rasti so pogostejši pri več plodni nosečnosti. Razen teh komplikacij so možne pri enojajčnih dvojčkih tudi dodatni zapleti: transfuzijski sindrom; višji odstotek strukturnih in kromosomnih anomalij ali intrauterino odmrtnje plodu (14).

Preživeli dvojček utrpi že intrauterino ishemično poškodbo, obenem pa lahko pride do sproščanja trombo-

plastinske snovi in sprožitve DIK-a. V 25 % pa v literaturi opisujejo tudi sprožitev diseminirane intravaskularne koagulacije pri materi, vendar mati naše nedonošenke ni utrpela tega zapleta.

Zdravljenje DIK-a pri nedonošenem otroku je kompleksno, saj moramo upoštevati tudi porodne komplikacije, zato je nujno timsko sodelovanje vseh usposobljenih strokovnjakov, ki zdravijo najbolj ranljive otroke z nizko porodno težo v enotah za intenzivno nego in terapijo nedonošenčkov.

Literatura

1. Gando S, Kameuc T, Nanzaki S, Hayakawa T, Nakanishi Y. Paricipation of tissue factor in trombin in posttraumatic systemic inflammatory syndrome. *Crit Care Med* 1997; 25: 1820-6
2. Parker RI. Etiology and treatment of acquired coagulopathies in the critically ill adult and child. *Crit Care Clin* 1997; 13: 591 – 609
3. Cohen HJ. Disseminated intravascular coagulation. In: Brug FD, Ingelfinger JR, Wald ER eds. *Gellis&Kagan's Current pediatric therapy*. Philadelphia: WB Saunders, 1993; 250:2.
4. Lämmle B. Coagulation disorders in sepsis. *Third European postgraduate course in neonatal and pediatric intensive care – final program and abstracts*. Berne/Switzerland: University Children's Hospital, Inselspital, 1997:2.
5. Andrew M, Vegh P, Johnston M, Bowker J, Ofosu F, Mitchell L. Maturation of the hemostatic system during childhood. *Blood* 1992;80: 1998-2005.
6. Hayden WR. Sepsis terminology in pediatrics. *J Pediatr* 1994; 124: 657.
7. American College of Chest Physicians/Society of Critical Care Medicine consensus Conference. Definitions for sepsis and organ failure and guidelines for the use of innovative therapies in sepsis. *Crit Care Med* 1992; 20:864-74.
8. Andrew M, Pacs B, Johnston M. Development of the hemostatic system in the neonate and young infant. *Am J Pediatr Hematol Oncol* 1990; 12:59-104.
9. Nowak-Göttl U, Funk M, Mosch G, Wegerich B, Kornhuber B, Breddin HK. Univariate tolerance regions for fibrinogen, antithrombin III, protein C, protein S, plasminogen an alfa2-antiplasmin in children using the new automated coagulation laboratory (ACL) method. *Klin Pädiatr* 1994; 206: 437-9.
10. Clouse LH, Comp PC. The regulation of hemostasis: the protein C system. *N Engl J Med* 1986; 314: 1298-304.
11. Andrew M. The relevance of development hemostasis to hemorrhagic dis – orders of newborns. *Scmin Perinatol* 1997; 21:70-85.
12. Mantovani A, Sozzani S, Vecchi A, Introna M, Allavena P. Cytokine activation of endothelial cells: new molecules for an old paradigm. *Thrombosis and Haemostatis* 1997; 79 (1): 406-14.
13. D'Alton ME, Simpson LL: Syndromes in twins. *Semin Perinatol* 1995; 19:375-386.
14. Pomplmer HJ, Madjar H, Klosa W, e all: Twin pregnancies with single fetal death. *Acta Obstet Gynecol Scand* 1994; 73: 205-208.
15. Fusi L, Gordon H: Twin pregnancy complicated by single intrauterine death: problems and outcome with conservative management. *Br J Obstet Gynaecol* 1990; 97:511 – 516.
16. Eglowstein M, D'Alton ME: Intrauterine demise in multiple gestation: theory and management. *J Matern Fetal Med* 1993; 2: 272-275.