

DISEMINIRANA INTRAVASKULARNA KOAGULACIJA I AKUTNO ZATAJENJE BUBREGA NAKON AMNIOCENTEZE

MARINA RATKOVIĆ, NIKOLINA BAŠIĆ-JUKIĆ¹, BRANKA GLEDOVIĆ i DANILO RADUNOVIĆ

Klinički centar Crne Gore, Klinika za nefrologiju i urologiju, Podgorica, Crna Gora i

¹Klinički bolnički centar Zagreb, Zavod za nefrologiju, arterijsku hipertenziju, dijalizu i transplantaciju, Zagreb, Hrvatska

Diseminirana intravaskularna koagulacija (DIK) je vrlo rijetka komplikacija amniocenteze. Opisujemo slučaj 33-godišnje bolesnice koja je nakon dijagnostičke amniocenteze razvila DIK s posljedičnom akutnom ozljedom bubrega. Bubrežna funkcija je nadomješćena kontinuiranom veno-venskom hemodijafiltracijom tijekom osam dana, a nakon toga intermitentnom hemodijalizom. Stanje je bilo dodatno komplicirano razvojem intracerebralnog hematoma i akutnim respiratornim distres sindromom. Nakon 67 dana hospitalizacije bolesnica je otpuštena na kućnu njegu sa serumskim kreatininom 337 $\mu\text{mol/L}$. Bolesnica se uspješno oporavila i ostvarila uspješnu trudnoću koja je u tijeku.

Ključne riječi: amniocenteza, trudnoća, diseminirana intravaskularna koagulacija, akutni respiratorni distres sindrom, kontinuirana veno-venska hemodijafiltracija, akutna ozljeda bubrega

Adresa za dopisivanje: Prof. dr. sc. Marina Ratković, dr. med.
Klinika za nefrologiju i urologiju
Klinički centar Crne Gore
Ljubljanska bb
Podgorica, Crna Gora
E-pošta: omarinaratkovic@gmail.com

Diseminirana intravaskularna koagulacija (DIK) razvija se kao posljedica generalizirane aktivacije koagulacijskog sustava s posljedičnim krvarenjima zbog potrošne koagulopatije (potrošnja trombocita i čimbenika zgrušavanja), ali i opsežnim trombotičkim komplikacijama zbog intravaskularnog formiranja fibrina (1). Nerijetko se javlja u bolesnika sa zloćudnim bolestima, ali može komplicirati bilo koje septičko stanje ili drugi poremećaj s oštećenjem tkiva i otpuštanjem čimbenika koji potiču poremećaj koagulacijske kaskade (2,3).

Amniocenteza je izuzetno značajna metoda koja se rabi u prenatalnoj dijagnostici u svrhu ranog otkrivanja različitih fetalnih poremećaja. Donosimo prikaz bolesnice koja je nakon dijagnostičke amniocenteze razvila teški DIK s akutnim respiratornim distres sindromom (ARDS) i akutnom ozljedom bubrega (AOB).

PRIKAZ BOLESNICE

Bolesnica u dobi od 33 godine s ostvarenom prvom trudnoćom koja je protekla bez komplikacija je na osnovi rezultata triple testa urađenog u 14. tjednu druge trudnoće koji su upućivali na visok rizik od trisomije kromosoma 21, upućena je na dijagnostičku amniocentezu. U 16. tjednu trudnoće je ultrazvučnim pregledom ploda nađena uredna anatomija. Posteljica je bila urednih ehogenih karakteristika.

Dva dana nakon izvedene procedure bolesnica je hitno hospitalizirana na odjelu ginekologije zbog obilnog krvarenja sa znacima spontanog pobačaja. Učinjena je instrumentalna revizija kavuma uterusa nakon čega dolazi do naglog pogoršanja općeg stanja bolesnice uz febrilitet, difuzna petehijska krvarenja i izraženu cijanozu. Tretirana je trojnom antimikrobnom terapijom

(ceftriakson, amikacin i metronidazol za i.v. primjenu). U nalazu krvne slike nakon intervencije nađena trombocitopenija (Trc 85 G/L) zbog čega je dobila transfuziju koncentrata trombocita. Bolesnica ubrzo postaje anurična i pored uključene rehidrationske terapije. U biokemijskim je nalazima serumska vrijednost kreatinina bila 118 $\mu\text{mol/L}$, ureja 4,8 mmol/L, CRP povišen 83,3 mg/L, uz normalne vrijednosti ukupnih serumskih proteina i jetrenih transaminaza. Pri prijmu u JIL (jedinica intenzivnog liječenja) bolesnica je bila agitirana, cirkulacijski nestabilna, respiratorno insuficijentna. Poslije prijma intubirana, stavljena na mehaničku potporu ventilacije. U laboratorijskim nalazima CRP je bio 153 mg/L, INR 1,74, D dimeri 5702, aPTT 63, ureja 8,2 mmol/L, kreatinin 216 $\mu\text{mol/L}$, uz leukocitozu koja je dominirala u krvnoj slici (Le 24,0), trombocitopeniju (Trc 40) i anemiju (Hgb 89,4, hematokrit HCT 0,206). Nalaz acidobaznog statusa (ABB) odgovarao je metaboličkoj acidozi. Na rendgenogramu pluća i srca registriran je parenhimno-intersticijski infiltrat koji se uklapa u sliku ARDS-a. Bubrezi su bili edematoznog parenhima, s naglašenim hipohogenim izgledom piramida, što odgovara UZV slici akutnog zatajenja bubrega. Intraperitonejski, perihepatično, u Morisonovom i Douglasovom prostoru bila je prisutna veća količina slobodne tekućine. Na CT-u prsnog koša obostrano su nađeni znaci hipoperfuzije s pratećim edemom pluća, suženim i kompromitiranim glavnim bronhima i obostranim pleuralnim izljevom. Po preporuci hematologa bolesnica je dobila ukupno 6 transfuzija SSP (svježa smrznuta plazma) i 3 transfuzije krioprecipitatom tijekom prvih 24 h nakon prijma u JIL. Bolesnica je u dva navrata dobila po 10 jedinica oksitocina, a zatim je donijeta odluka o liječenju heparinom. Nakon bolusa od 5000 i.j, heparin je nastavljen u kontinuiranoj infuziji 40.000 i.j. u trajanju od 24h. Unatoč stimulaciji fursemidom ostvarena je diureza iznosila svega 140 mL. Trećeg dana poslije hospitalizacije dolazi do porasta vrijednosti dušičnih tvari u serumu, uz serumski kreatinin 505 $\mu\text{mol/L}$, ureju 27,7 mmol/L; leukocitozu od 41,0 g/L, trombocitopeniju (Trc 19,3 g/L) i anemiju (Er 2,9 T/l, Hgb 83 g/L). Vrijednosti D dimera bile su 2154. Započeto je nadomještanje metodom CVVHDF (kontinuiranom-veno venskom hemodijafiltracijom).

Na razmazu periferne krvi oko 50 % stanica eritrocitne loze činili su akantociti; trombociti su bili rijetki, a uočeni su i megakariocitni oblici. Stanice bijele loze bile su s predominacijom zrelih segmentiranih granulocita uz toksične granulacije. Sedmog dana hospitalizacije dolazi do progresivnog pogoršanja respiratorne funkcije, nakupljanja CO₂, progresivne hipoksemije, te povećanja centralnog venskog tlaka. Bronhoskopijom se nađu ugrušci u oba glavna bronha i u nižim granama,

koji su čvrsto prilegli za dišne puteve i nisu se mogli ukloniti lavažom. Od desetog dana hospitalizacije započeto je liječenje metodom hemodijalize svaki drugi dan u trajanju po 5 h. Mikrobiološkom obradom sadržaja dobijenog prilikom reintubacije izoliran je *Acinetobacter baumannii*, osjetljiv na meropenem i tobramicin. U hemokulturi je izolirana gljivica *Stephanoascus ciferii*. U terapiju su uvedeni meropenem i vankomicin, te flukonazol.

Jedanaestog dana hospitalizacije učinjen je CT glave na kojem je desno fronto-parijetalno uočena hipodenzna zona veličine 37x23 mm s manjim okolnim edemom, koja je odgovarala intracerebralnom hematomu. Ventrikulski sistem je bio medioponiran, a desna lateralna komora spastičnija. Neurološkim i neurokirurškim pregledom bolesnica je bila bez motornog odgovora na grubu podražaj.

Od 18. dana bolesnica se počinje neurološki oporavljati. Počela je otvarati oči na poziv, 25. dana hospitalizacije kontrolni CT glave i CT prsnog koša pokazuju da je intracerebralni hematoma desno frontalno u potpunosti resorbiran, a supraventrikularno frontalno perzistirala je diskretna hipodenzna zona, te znakovi regresije ARDS-a. Od 28. dana spontano diše bez potpore.

Trideset i sedmog dana hospitalizacije bolesnica je premještena iz JIL-a na odjel nefrologije radi nastavka liječenja. Posljedni postupak hemodijalize učinjen je 59. dan hospitalizacije. Bolesnica je otpuštena 67. dana na kućno liječenje uz preporuku za kontinuirano nefrološko praćenje. Nalazi na otpustu: kreatinin 337 $\mu\text{mol/L}$, ureja 10,9 mmol/L, urati 466,3 $\mu\text{mol/L}$, TP 63 g/L, alb. 33,9 g/L, Er 3,05 T/L, Hgb 85,5 g/L, Leu 7,86 g/L, Trc 303 g/L, uredan hepatogram, uredni elektroliti. U nalazu sedimenta urina proteinurija +. Cystatin C 4,66 mg/L.

U međuvremenu je bio gotov citogenetički nalaz plodne vode dobivene amniocentezom. Analizom metafaznih kromosoma, dobivenih iz stanica plodne vode, u svim analiziranim metafazama utvrđeno je prisustvo normalnog kromosomskog seta za ženski spol 46, XX. Time su isključene numeričke i strukturne aberacije kromosoma.

Bolesnica je nakon tri godine trenutno opet u drugom stanju. Posljednja menstruacija bila je 17. 03.2013. god. Dosadašnjim pregledom se prati normalan razvoj ploda. Prema posljednjim nalazima njezin je serumski kreatinin 102 $\mu\text{mol/L}$, ureja 5,8 mmol/L, klirens kreatinina 66,78 mL/min pri diurezi od 2230 mL, a proteinurija 0,11 g/24 sata.

RASPRAVA

Diseminirana intravaskularna koagulacija je vrlo rijetka komplikacija opstetričkih zahvata, koja se javlja u 3 od 10.000 poroda, što je zabilježeno u velikoj studiji koja je pratila 151.678 poroda tijekom 30 godina (4). Prethodili su joj različiti poremećaji koji mogu uključivati abrupciju placente (47 %), postpartalnu hemoragiju ili hipovolemiju (29 %), preeklampsiju (14 %), akutno zatajenje jetre (8 %), sepsu (6 %) i emboliju plodnom vodom (29 %). Šest posto bolesnica s DIK-om je zahtijevalo nadomještanje bubrežne funkcije zbog razvoja akutnog zatajenja bubrega (4).

U radu Manta i Kinga pokazano je da većina bolesnika s DIK-om ima poremećeno protrombinsko vrijeme i parcijalno tromboplastinsko vrijeme, uz trombocitopeniju i nizak fibrinogen (2). Međunarodno društvo za trombozu i hemostazu (*International Society of Thrombosis and Haemostasis*) je donijelo smjernice za dijagnozu DIK-a koje uključuju kliničko-dijagnostičke kriterije uz pomoć laboratorijskih testova. Na razvoj DIK-a treba posumnjati u bolesnika s krvarenjem, trombozama ili s oba stanja uz progresivno pogoršanje funkcije organa. Od laboratorijskih testova koji su korisni u dijagnostici DIK-a treba spomenuti trombinsko vrijeme, protrombinsko vrijeme, parcijalno tromboplastinsko vrijeme, razgradne proizvode fibrinogena, D-dimere i broj trombocita. Odnos između parametara se može mijenjati s promjenama kliničkog stanja (5-7).

Terapija DIK-a ostaje predmet brojnih rasprava. Uporaba heparina se smatra kontroverznom zbog mogućeg krvarenja kao uzroka smrti bolesnika, što je naglašeno i u studiji Manta i Kinga (2). Ipak, u slučajevima DIK-a s dominantnim trombotičkim poremećajima treba razmotriti uporabu heparina i to nefrakcioniranog zbog kratkog poluvijeka i mogućnosti praćenja terapije. Britansko društvo preporučuje profilaktičku uporabu nefrakcioniranog heparina (ili niskomolekularnog oblika) u bolesnika koji ne krvare (8). I naša je bolesnica razvila intrakranijsko krvarenje nakon primjene heparina.

U studijama na ljudima nije dokazano da uporaba antitrombina III ima učinak u liječenju DIK-a, iako se takav pristup čini logičnim zbog prisutnosti inhibitora antitrombina III u cirkulaciji (8).

Potrebno je nadoknaditi trombocite tako da se vrijednosti drže oko 50.000/ul, a fibrinogen oko 50 do 100 mg/dl, i samo u bolesnika s manifestnim krvarenjem ili u bolesnika u kojih se planira invazivni postupak (8). Svježe smrznuta plazma se ne primjenjuje prema laboratorijskim nalazima nego prema riziku krvarenja, a ne postoje dokazi da stimulira pokrenutu aktivaciju ko-

gulacijskog sustava. U bolesnika koji zbog prekomjernog volumnog opterećenja ne mogu primiti SSP, može se dati krioprecipitat pri čemu 1 jedinica krioprecipitata sadrži oko 20 mg fibrinogena. Naša je bolesnica liječena primjenom svježe smrznute plazme i krioprecipitata. Rekombinantni humani aktivirani protein C preporučuju u bolesnika s teškom sepsom koji nemaju visok rizik krvarenja i imaju trombocite iznad $10 \times 10^9/L$ (8). Najvažnija terapijska mjera ostaje liječenje osnovnog poremećaja koji je doveo do sloma koagulacijskog sustava s razvojem DIK-a (9).

Amniocenteza je izuzetno važna dijagnostička metoda koja se rutinski primjenjuje radi dijagnostike različitih poremećaja ploda. Budući da se radi o invazivnoj metodi, može se javiti čitav niz različitih komplikacija. U meta-analizi komplikacija povezanih s amniocentezom u 1,9 % slučajeva došlo je do prekida trudnoće (10). Opisani su slučajevi sepse nakon invazivne prenatalne dijagnostike (11), ali i akutnog infarkta miokarda zbog septičkog šoka i DIK-a nakon amniocenteze (12). Smrtnost od DIK-a u opstetričkih bolesnica je iznosila 24 % (13). Navedene komplikacije nameću potrebu potrage za neinvazivnim metodama prenatalne dijagnoze poremećaja ploda (14), poput kvantitativne fluorescentne lančane reakcije polimeraze (QF-PCR, od engl. *Quantitative Fluorescent Polymerase Chain Reaction*) (15).

ZAKLJUČAK

Amniocenteza može uzrokovati razvoj čitavog niza komplikacija koje mogu ugroziti plod, ali i majčin život. Potraga za neinvazivnim metodama prenatalnih dijagnostičkih metoda koje će osigurati precizan nalaz bez ugrožavanja majke ili ploda jedan je od značajnijih ciljeva suvremene medicine.

Samo pravodobno prepoznavanje i odgovarajuće liječenje DIK-a može omogućiti preživljenje bolesnika u tom visoko smrtonosnom stanju, a naš primjer pokazuje da je moguće očuvati i bubrežnu funkciju.

LITERATURA

1. LaBelle C, Kitchens CS. Disseminated intravascular coagulation. U: Kitchens CS, Alving BM, Kessler CM, eds. *Consultative Hemostasis and Thrombosis*, 2nd ed. Philadelphia: Elsevier; 2007, 183-98.
2. Mant MJ, King EG. Severe acute DIC. *Am J Med* 1979; 67: 557-63.
3. Sack GH, Levin J, Bell WR. Trousseau's syndrome and other manifestations of chronic disseminated coagulopathy in

patients with neoplasms: clinical pathologic and therapeutic features. *Medicine (Baltimore)* 1977; 56: 1-37.

4. Rattray DD, O'Connell CM, Baskett TF. Acute disseminated intravascular coagulation in obstetrics: a tertiary care population review (1980 to 2009). *J Obstet Gynecol Can* 2012; 34: 341-7.

5. Toh C-H, Hoots WK, on behalf of the SSC on Disseminated Intravascular Coagulation of the ISTH. The scoring system of the scientific and standardization committee on disseminated intravascular coagulation of the Internal Society of Thrombosis and Haemostasis. A 5-year review. *J Thromb Haemost* 2007; 5: 640-6.

6. Reddy NM, Hall SW, MacIntosh EF. Partial thromboplastin time. Prediction of adverse events and poor prognosis by low abnormal values. *Arch Intern Med* 1999;159: 2706-10.

7. Taylor FB Jr, Toh C-H, Hoots WK i sur. Towards definition, clinical and laboratory criteria, and a scoring system for disseminated intravascular coagulation. *Thromb Haemost.* 2001; 86: 1327-1330.

8. Levi M, Toh CH, Thachil J, Watson HG. Guidelines for the diagnosis and management of disseminated intravascular coagulation. British committee for standards in haematology. *Br J Haematol* 2009; 145: 24-33.

9. Montagnana M, Franchi M, Danese E, Gotsch F, Guidi GC. Disseminated intravascular coagulation in obstetric and gynecologic disorders. *Semin Thromb Hemost* 2010; 36: 404-18.

10. Mujezinović F, Alfirević Z. Procedure-related complications of amniocentesis and chorionic villous sampling: a systematic review. *Obstet Gynecol* 2007; 110: 687-94.

11. Plachouras N, Sotiriadis A, Dalkalitsis N, Kontostolis E, Xiropotamus N, Paraskevaides E. Fulminant sepsis after invasive prenatal diagnosis. *Obstet Gynecol* 2004; 104: 1244-7.

12. Kim KH, Myung HJ, Chung IJ i sur. A case of septic shock and disseminated intravascular coagulation complicated by acute myocardial infarction following amniocentesis. *Kor J Intern Med* 2005; 20: 325-9.

13. Kor-amamtakul O, Lekhakula A. Overt disseminated intravascular coagulation in obstetric patients. *J Med Assoc Thai* 2007; 90:857-64.

14. Vaiopolous AG, Athanasoula KC, Papantoniou N, Koli-alexei A. Review: advances in non-invasive prenatal diagnosis. *In Vivo* 2013; 27: 167-70.

15. Langlois S, Duncan A. Use of a DNA method, QF-PCR, in the prenatal diagnosis of fetal aneuploidies. *J Obstet Gynaecol Can* 2011; 33: 955-60.

SUMMARY

DISSEMINATED INTRAVASCULAR COAGULATION AND ACUTE KIDNEY INJURY REQUIRING RENAL REPLACEMENT THERAPY AFTER DIAGNOSTIC AMNIOCENTESIS

M. RATKOVIĆ, N. BAŠIĆ-JUKIĆ¹, B. GLEDOVIĆ and D. RADUNOVIĆ

Montenegro Clinical Center, Department of Nephrology, Podgorica, Montenegro and ¹Zagreb University Hospital Center, Department of Nephrology, Arterial Hypertension, Dialysis and Transplantation, Zagreb, Croatia

Disseminated intravascular coagulation (DIC) is a very rare complication of amniocentesis. We present a case of a 33-year-old patient who developed DIC with acute respiratory distress syndrome and acute kidney injury after diagnostic amniocentesis. The patient required replacement of renal function for 59 days with continuous venovenous hemodiafiltration and later with hemodialysis. She was treated with heparin, fresh frozen plasma, platelets and cryoprecipitate. Her condition was further complicated with the development of intracranial hematoma. After 67 days of hospitalization, she was discharged from the hospital with serum creatinine 337 $\mu\text{mol/L}$. Three years later, her serum creatinine was 102 $\mu\text{mol/L}$, and she is currently in the 7th month of pregnancy.

Key words: amniocentesis, pregnancy, disseminated intravascular coagulation, acute respiratory distress syndrome, continuous venovenous hemodiafiltration, acute kidney injury