

NADOMJEŠTANJE BUBREŽNE FUNKCIJE U POLITRAUMATIZIRANOG BOLESNIKA S HEMOFILIJOM A

SANJA SAKAN, DANIELA BANDIĆ, MLADEN PERIĆ, PETAR KES¹ i NIKOLINA BAŠIĆ-JUKIĆ¹

*Klinički bolnički centar Zagreb, Klinika za anesteziologiju i intenzivno liječenje i
¹Zavod za nefrologiju, arterijsku hipertenziju, dijalizu i transplantaciju, Zagreb, Hrvatska*

Zatajenje bubrežne funkcije je rijetka pojava u bolesnika s nasljednim koagulacijskim poremećajima. Međutim, kada nastupi veoma brzo napreduje do završnog stadija bubrežne bolesti i potrebe za nadomještanjem bubrežne funkcije. Javljaju se problemi vezani uz odabir metode dijalize, periproceduralne nadoknade nedostatnog faktora koagulacije te heparinizacije dijaliznog sustava. Kod hemofiličara uvijek treba biti oprezan tijekom samog postupka dijalize zbog mogućeg razvoja komplikacija koje ih mogu vitalno ugroziti. Ovo je prikaz slučaja teško politraumatiziranog bolesnika koji boluje od hemofilije A. Tijekom intenzivnog liječenja razvio je akutno bubrežno zatajenje te tešku sepsu. S obzirom na okolnosti najbolja metoda izbora za njega je bila kontinuirana veno-venska hemodijaliza. Unatoč uspješno provedenoj dijalizi bez komplikacija bolesnik umire od protrahirane sepse.

Cljučne riječi: hemofilija A, kontinuirana veno-venska hemodijaliza, vaskularni pristup, bubrežno zatajenje

Adresa za dopisivanje: Sanja Sakan, dr. med.
Klinika za anesteziologiju, reanimatologiju i intenzivno liječenje
Klinički bolnički centar Zagreb
Kišpatičeva 12
10000 Zagreb, Hrvatska
E-pošta: sanja.sakan@hotmail.com

UVOD

Hemofilija A je recesivan x-vezan nasljedni koagulacijski poremećaj kod kojeg postoji nedostatak ili potpuna odsutnost faktora zgrušavanja VIII u krvi. Razlikuje se blagi, umjereni i teški oblik hemofilije A ovisno o aktivnosti faktora VIII u krvi. Ovaj koagulacijski poremećaj zahvaća samo muški spol, dok ženski spol ima ulogu prenosioca bolesti. Zanimljivo je da danas gotovo polovica novoootkrivenih slučajeva hemofilije A nema pozitivnu obiteljsku anamnezu (1). Također, važno je naglasiti da se u 1/3 hemofiličara s teškim oblikom bolesti javljaju protutijela, tzv. blokatori ili inhibitori koji neutraliziraju djelovanje koncentrata faktora VIII (2). Posljedica je smanjena učinkovitost liječenja primjenom koncentrata faktora VIII, te potreba za uključivanjem drugih vrsta terapije kao što je imunosupresivna terapija, intravenski imunoglobulini, rekombinantni faktor VII te plazmafereza (3). Sam nasljedni koagulacijski poremećaj, zajedno s produženim životnim vijekom ovih bolesnika koji se kao i kod opće populacije komplicira razvojem kardiovaskularnih bolesti, dijabetesa, ateroskleroze, hipertenzije, te koinfekcija virusom humane imunodefijencije (HIV) i virusom he-

patitisa C (HCV) zajedno s primjenom nefrotoksičnih lijekova dovodi do oštećenja bubrežne funkcije (4,5). Oštećenje bubrežne funkcije u bolesnika s hemofilijom pokazuje sklonost brzom progresiji do završne faze bubrežne bolesti bilo da se radi o akutnom ili kroničnom bubrežnom zatajenju (6). Primjena dijalize tada postaje metoda liječenja. Međutim, glavni problem je kada pravodobno uključiti dijalizu te koju vrstu dijalize izabrati kod hemofiličara sa ciljem postizanja optimalne terapije, a smanjenja rizika krvarenja (6).

PRIKAZ BOLESNIKA

Politraumatizirani tridesetpetogodišnji muškarac koji od rođenja boluje od hemofilije A, primljen je na odjel intenzivnog liječenja radi zbrinjavanja teških ozljeda zadobivenih prilikom prometne nesreće. Kod dolaska bolesnik je analgosedirani, intubiran na strojnoj ventilaciji kontroliranim modom ventilacije, normotenzivan do 140/80 mm Hg, tahikardan do 130/min, subfebrilan, anuričan. Hitnom radiološkom obradom po višeslojno kompjutoriziranom tomografskom

(MSCT) protokolu za politraumu (obuhvaća MSCT glave, vrata, toraksa, abdomena i zdjelice) dijagnostičiraju se višestruke ozljede: laceracije jetre s intraabdominalnim krvarenjem, rupturu mezenterija tankog crijeva, multifragmentna fraktura glave lijevog femura te fraktura dijafize lijevog femura s dislokacijom ulomaka, multifragmentna fraktura zdjelice te komocija mozga s frontalnim kontuzijskim žarištima. Odmah se pristupi hitnom kirurškom zahvatu evakuacije intraabdominalnog hematoma, hemostaze te suture mezenterija uz istodobnu nadoknadu bolesnika koncentratima faktora VIII, svježe smrznutom plazmom, koncentratima eritrocita i trombocita prema uputama hematologa sa ciljem postizanja optimalne hemostaze. Ubrzo nakon operacije tijekom boravka u jedinici intenzivne skrbi dolazi do razvoja akutnog bubrežnog zatajenja praćenog anurijom, te porastom ureje i kreatinina. Nakon konzultacije s nefrologom postavi se privremeni dijalizni kateter u unutarnju jugularnu venu desno. Nakon radiološke verifikacije položaja dijaliznog katetera uključi se kontinuirana veno-venska hemodijaliza (CVVHD). Nakon nekoliko dana dolazi do kliničkog i laboratorijskog poboljšanja bubrežne funkcije. U konzultaciji s nefrologom prekida se CVVHD te bolesnik spontano održava diurezu uz povremenu stimulaciju furosemidom. Kontrolni MSCT mozga ne pokaže pogošanje intrakranijskog statusa te se nakon konzultacije neurologa i neurokirurga pristupi buđenju bolesnika iz umjetne medikamentne kome. Ubrzo se uz zadovoljavajuće respiratorne i ventilatorne parametre bolesnik ekstubira. Daljnji tijek boravka u intenzivnoj komplicira se razvojem sepse. Bolesnik postaje visoko febrilan do 39°C, s porastom upalnih parametara (CRP > 400 mg/L, L 24 X 10⁹/L, nesegmentirani neutrofili 14%, segmentirani neutrofili 76%, limfociti 2%, monociti 1%, mijelociti 8%, promijelociti 3%). Iz ostalih laboratorijskih nalaza anemija (E 2,38 x 10¹²/L, Hb 72g/L, Htc 0,213), trombocitopenija (Trc 74 X 10⁹/L), porast kreatinina (315 µmol/L), ureje (38 mmol/L), jetrenih enzima (AP 324, AST 67, ALT 152, GGT 223, CK 244, LDH 365), te metabolička acidoza (pH 7,26, Pco₂ 6,8, Po₂ 6,1, BE -5,2, SO_{2c} 74%). Iz brisa intravaskularnog katetera izoliraju se *Staphylococcus aureus* i *Acinetobacter* species, iz brisa ždrijela *Acinetobacter baumannii*, *Enterococcus faecalis* i *Pseudomonas* species, iz iskašljaja *Acinetobacter baumannii*, *Candida* species i *Pseudomonas* species, a aspirata traheje *Acinetobacter* species. *Staphylococcus* species izolira se iz hemokultura. Odmah se u konzultaciji s mikrobiologom uvodi kombinirana antibiotska terapija piperacilinom i tazobaktamom, kolistinom, vorikonazolom i linezolidom uz ostale potporne mjere volumne nadoknade, korekcije elektrolita, te parenteralne i enteralne prehrane. Budući da je primjena profilaktičkih doza niskomolekularnog heparina radi prevencije razvoja tromboembolijske bolesti bila kontraindicirana zbog mogućeg krvarenja, uvedena je nadoknada koncentrata faktora

VIII u obliku kontinuirane perfuzijske terapije te antifibrinolitička terapija transeksamičnom kiselinom. Adekvatna hemostaza je postignuta uz održavanje aktivnosti faktora VIII u plazmi u rasponu od 30% do 50%, aktiviranog parcijalnog tromboplastinskog vremena od 50 do 60 sekundi, a protrombinskog vremena oko 0,50. Unatoč svim poduzetim mjerama intenzivnog liječenja bolesnik razvija protrahiranu sepsu kompliciranu razvojem encefalopatije i globalne respiratorne insuficijencije te se odmah intubira i započne strojna ventilacija. Ponovno dolazi do pogoršanja bubrežne funkcije te se započne CVVHDF (kontinuiranom venovenskom hemodijafiltracijom). Protokol je uključivao protok dijalizata od 2500 mL/h, protok nadomjesne otopine 2500 mL/h, uz propiranje sistema fiziološkom otopinom u prevenciji zgrušavanja. Zbog hemodinamske nestabilnosti uvodi se uz volumnu nadoknadu vazoaktivna potpora kontinuiranom perfuzijskom terapijom visokim dozama noradrenalina. Kontrolni rentgen srca i pluća pokaže pogoršanje intratorakalnog statusa s homogenim smanjenjem prozračnosti cijelog lijevog plućnog parenhima uzrokovano pleuralnim izljevom te upalnim infiltratom desno. Na ponovljenom MSCT-u abdomena i zdjelice pokaže se intraabdominalni tifilitis, ostatni hematom 5,4 x 3,4 cm u području operacijskog reza prednje trbušne stijenke i veliki hematom s lateralne i dorzalne strane desne natkoljenice. Unatoč punkcijama hematoma dolazi do razvoja kompartment sindroma desne natkoljenice s nekrozom mišića. Odmah se pristupi hitnom kirurškom zahvatu fasciotomije i debridmana. Unatoč poduzetim mjerama bolesnik je i dalje izrazito hemodinamski nestabilan uz kontinuiranu perfuzijsku potporu visokim dozama noradrenalina i adrenalina. Razvija tešku metaboličku acidozu i poremećaj srčanog ritma sa slikom bradikardije širokih QRS kompleksa te potom asistoliju. Unatoč postupcima reanimacije nastupa letalni ishod 52. dana boravka u jedinici intenzivne skrbi.

RASPRAVA

Akutno bubrežno zatajenje je rijetka komplikacija oboljelih od hemofilije, ali i od ostalih nasljednih koagulacijskih poremećaja. Uzroci su isti kao i kod opće populacije. Za razliku od akutnog, kronično bubrežno zatajenje je jedno od pet očekivanih komorbiditeta tijekom starenja hemofiličara (7). Istraživanja su pokazala da su bolesnici od hemofilije skloniji bržem razvoju završnog stupnja bubrežne bolesti bez obzira radi li se o akutnom ili kroničnom bubrežnom zatajenju i ovisnosti o dijalizi (6). Rizik smrtnosti od bubrežnog zatajenja im je 30 do 50 puta veći nego u općoj populaciji (8,9). Čimbenici rizika ravoja bubrežnog zatajenja su produženi životni vijek hemofiličara, prisutnost

inhibitorskih protutijela na koncentrate zamjenskih faktora koagulacije, sjedilački način života zbog same bolesti, razvoj ateroskleroze, hipertenzije, dijabetesa, hiperlipidemije, učestala bubrežna krvarenja te HIV i HCV nefropatija (4,5). Ponekad se kod bolesnika od hemofilije teško odlučiti za vrstu dijalize. Svaka metoda, peritonejska dijaliza i hemodijaliza, ima svoje prednosti i nedostatke. Osim nasljednog koagulacijskog poremećaja, uremijska koagulopatija također značajno povećava rizik krvarenja u tih bolesnika (10). Stoga je pravodobno započeta dijaliza prije razvoja uremijske koagulopatije jedan od važnih čimbenika prevencije komplikacija same dijalize (10). Prednosti peritonejske dijalize su da je nadoknada koagulacijskim faktorima potrebna uglavnom perioperativno kod zahvata ugradnje peritonejskog katetera, te je relativno sigurna metoda i metoda s malim rizikom izlaganja infekciji medicinskog osoblja kod serološki HIV i HCV pozitivnih bolesnika (10,11). Unatoč prednostima uvijek treba misliti na mogućnost pojave lokalnog krvarenja i hematoma u abdominalnom zidu, intraperitonealnog i retroperitonealnog hematoma te razvoja peritonitisa (11,12). Međutim kada postoje kontraindikacije za peritonejsku dijalizu te hitna potreba za dijalizom, kao što je bilo u našem slučaju, hemodijaliza je metoda izbora. Prvo je potrebno omogućiti vaskularni pristup uz perioperativnu nadoknadu koncentratima faktora zgrušavanja bilo da se stvara arteriovenska fistula ili postavlja privremeni dijalizni kateter, koji je bio izbor u našeg bolesnika. Nedostaci hemodijalize kod bolesnika od hemofilije su sklonost stvaranja hematoma i krvarenja u području vaskularnog pristupa bez obzira radi li se o arteriovenskoj fistuli ili privremenom dijaliznom kateteru. Svršishodno sprječavanju komplikacija preporuke su da se nakon svakog postupka hemodijalize profilaktički primijeni infuzija koncentratima faktora zgrušavanja VIII u dozi 25-40 IU/kg (13,14). Cilj je održavati vrijednost aktiviranog parcijalnog tromboplastinskog vremena između 50 i 60 sekundi (14). Stvaranje ugruška u dijalizatoru često onemogućava provođenje hemodijalize do kraja. Još ne postoje preporuke o primjeni antikoagulansa tijekom hemodijalize. Odluka je individualna i ovisna o samom bolesniku i ostalim okolnostima. Važno je naglasiti da uremijska koagulopatija iako doprinosi krvarenju, čimbenik je koji omogućuje provođenje hemodijalize bez dodavanja antikoagulansa. Nadalje, kod akutnog bubrežnog zatajenja u hemofiličara kontinuirana primjena koncentrata faktora VIII ima prednost pred bolusnom primjenom. Kontinuiranom primjenom koncentrata faktora VIII stabilno hemostatsko stanje postiže se održavanjem aktivnosti faktora VIII u plazmi između 20% i 50 % (15). Ostale prednosti kontinuirane primjene faktora koagulacije VIII kod kompleksnih bolesnika kao što je u našem slučaju, su sigurnost, učinkovitost, ekonomičnost i mogućnost primjene bilo koje potrebne hitne intervencije bez odgađanja (16). Poznato je

da je hematurija čest simptom u hemofiličara. Za sada se smatra da je benignog tijeka i ne doprinosi bubrežnom oštećenju (17). Međutim, u prisutnosti postrenalne opstrukcije ili neophodne primjene antitrombotika i antifibrinolitika dolazi do stvaranja ugruška u mokraćnom sustavu s posljedicom pogoršanja bubrežne funkcije (18).

Budući da su politrauma i perioperativno razdoblje stres za organizam s aktivacijom složenih patofizioloških i imunoloških poremećaja koji dovode do razvoja koagulopatije i sklonosti tromboemboliji, preporuka je da se i u bolesnika s nasljednim koagulacijskim poremećajima profilaktički primijeni niskomolekularni heparin (19). Budući da je bolesnik u našem slučaju uz politraumu i kirurške zahvate razvio i akutno bubrežno zatajenje, te bi profilaktička primjena niskomolekularnog heparina još dodatno povećala sklonost krvarenju, uvedena je kontinuirana infuzija koncentrata faktora VIII s održavanjem stabilnog hemostatskog stanja. Važno je naglasiti da je netraumatsko intrakranijsko krvarenje jedan od vodećih uzroka mortaliteta u bolesnika od hemofilije (4,19). Incidencija intrakranijskog krvarenja je u dijaliziranih bolesnika 5 puta viša nego u općoj populaciji (20).

Na kraju, peritonejska dijaliza je metoda izbora u bolesnika od hemofilije kada to bolesnik i okolnosti omogućuju. U teških bolesnika s akutnim bubrežnim zatajenjem hemodijaliza je bolja opcija ali uz profilaktičku primjenu faktora VIII po mogućnosti u kontinuiranoj infuziji. Dodavanje antikoagulansa radi sprječavanja stvaranja ugruška u dijalizatoru je odluka samog liječnika. Primjena dijalize kod bolesnika od hemofilije zahtijeva individualizirani plan liječenja, adekvatni hemostatski monitoring, posebnu brigu o dijaliznom pristupu, te suradnju više različitih specijalista, bolesnika i obitelji (21).

L I T E R A T U R A

1. Swedish guidelines for the care and treatment of haemophiliacs, 2003.
2. National haemophilia guidelines, 2005.
3. Bouvry P, Recloux P. Acquired hemophilia. *Haematologica* 1994; 79: 550-6.
4. Philipp C. The aging patient with hemophilia: complications, comorbidities, and management issues. *Hematology* 2010; 1: 191-6.
5. Kulkarni R, Soucie JM, Evatt B. Renal disease among males with haemophilia. *Haemophilia* 2003; 9: 703-10.
6. Lambing A, Kuriakose P, Lanzon J, Kachalsky E. Dialysis in the haemophilia patient: a practical approach to care. *Haemophilia* 2009; 15: 33-42.

7. Knokle BA, Kessler C, Aledort L, Andersen J, Fogarty P i sur. Emerging clinical concerns in the ageing haemophilia patient. *Haemophilia* 2009; 15: 1197-209.
8. Rosendaal FR, Varekamp I, Smit C i sur. Mortality and causes of death in Dutch hemophiliacs. *Br J Haematol* 1989; 71: 71-6.
9. Soucie JM, Nass R, Evatt B i sur. Mortality among males with hemophilia: relations with source of medical care. The Hemophilia Surveillance System Project Investigators. *Blood*. 2000; 96: 437-42.
10. Solak Y, Turkmen K, Atalay H, Turk S. Successful peritoneal dialysis in a hemophilia A patient with factor VIII inhibitor. *Perit Dial Int* 2010;30: 114-6.
11. Rao KS, Vohra RM. Peritoneal dialysis in a patient with haemophilia and chronic renal failure. *Postgrad Med J* 1989; 65: 506.
12. Dolan G. The challenge of ageing hemophilic population. *Haemophilia* 2010; 16: 11-6.
13. Kuształ M, Kuzniar J, Weyde W, Klinger M. Haemodialysis in a patient with haemophilia B. *Nephrol Dial Transplant*. 2008; 23: 424-5.
14. Kato N, Chin-Kasaki M, Tanaka Y i sur. Successful renal replacement therapy for a patient with severe hemophilia after surgical treatment of intracranial hemorrhage and hydrocephalus. *Case Reports in Nephrology*. 2011; Article ID 824709, 3 pages doi:10.1155/2011/824709.
15. Varon D, Martinowitz U. Continuous infusion therapy in haemophilia. *Haemophilia* 1998; 4: 431-5.
16. Griniute R, Gerbutavicius R, Pilvinis V, Pamerneckas A. Successful treatment with continuous infusion of coagulation factor concentrates in severe hemophilia A complicated with mixed trauma, crush syndrome and acute renal failure. *Medicina (Kaunas)* 2005; 41: 857-60.
17. Small S, Rose PE, McMillan N i sur. Haemophilia and the kidney: assessment after 11-year follow-up. *BMJ (Clin Res Ed)* 1982; 285: 1609-11.
18. Chakarova P, Šukarova E, Chakarova R i sur. Renal changes in haemophilia A. *Trakia J Sci* 2005; 3: 52-5.
19. Ljung R, Petrini P, Lindgren A i sur. Factor VIII and IX inhibitors in haemophiliacs. *Lancet* 1992; 339: 1550-1.
20. Iseki K, Kinjo K, Kimura Y, Osawa A, Fukiyama K. Evidence for high risk of cerebral hemorrhage in chronic dialysis patients. *Kidney Int* 1993; 44: 1086-90.
21. Barbosa Silva PA, Soares SM, Fraguas G, de Oliveira Vaz FM, Jose da Silva M, Gabriel da Silva J. Management of a hemophilia patient in renal replacement therapy. *Dial Transplant* 2011; 40: 262-3. doi:10.1002/dat20580.

S U M M A R Y

RENAL REPLACEMENT THERAPY IN A POLYTRAUMATIZED PATIENT WITH HEMOPHILIA

S. SAKAN, D. BANDIĆ, M. PERIĆ, P. KES¹ and N. BAŠIĆ-JUKIĆ¹

*Zagreb University Hospital Center, Department of Anesthesiology and Intensive Care and
¹Department of Nephrology, Hypertension, Dialysis and Transplantation, Zagreb, Croatia*

Renal failure is a rare complication of hereditary coagulopathies. However, when it occurs, it rapidly progresses to a stage that requires replacement of renal function. Major problems include the choice of dialysis method, prevention of complications and supplementation of deficient factor. In hemodialysis, it is challenging to prevent system clotting and avoid bleeding. We present a case of polytraumatized male patient with hemophilia A, who developed compartment syndrome with acute renal failure. Continuous venovenous hemodialysis (CVVHD) improved his condition and he recovered his kidney function. However, over the next few days he developed severe sepsis with deterioration of renal function. CVVHDF (hemodiafiltration) was restarted. Several large hematomas were found in the abdominal cavity and in the inguinal region, one of them inducing compartment syndrome with leg necrosis. The patient died from cardiorespiratory arrest.

Key words: hemophilia A, acute renal failure, continuous venovenous hemodialysis, vascular access