

Akútna pľúcna embólia u detí – diagnostický postup

MUDr. Sabína Szórádová, MUDr. Marián Hrebík, MPH

Detská klinika LF UK a NÚDCH, Bratislava

Akútna pľúcna embólia je u detí relatívne zriedkavá, no jej incidencia sa zvyšuje najmä na jednotkách intenzívnej starostlivosti. Vzhľadom na nešpecifické symptómy sa u detí diagnostika oneskoruje a vedie k zvýšenej morbidite a mortalite. Patofyziologicky pri obštrukcii pľúcneho arteriálneho riečiska embolom dochádza k preťaženiu a dysfunkcii pravej komory. V súčasnosti chýbajú medzinárodné štandardizované odporúčania pre diagnostiku a liečbu akútnej pľúcnej embólie u detí a v klinickej praxi sa vychádza z dát dospelých pacientov. Prístup k pacientovi s akútnou pľúcnou embóliou je multidisciplinárny. Zlatým štandardom diagnostiky je CT-angiografia pľúcnice. Na stratifikáciu pacientov do rizikových skupín slúži klinické posúdenie hemodynamickej stability, transtorakálna echokardiografia so zameraním na dysfunkciu pravej komory a kardiálne biomarkery. Liečba sa opiera o antikoaguláciu nízkomolekulárnym heparínom, v indikovaných prípadoch sa pri cirkulačnej instabilite podáva trombolytická liečba. Predstavujeme diagnosticko-terapeutický postup pri pľúcnej embólíi u detí, ktorý používame v Národnom ústave detských chorôb.

Kľúčové slová: akútna pľúcna embólia, stratifikácia pacientov, trombolýza, antikoagulácia

Acute pulmonary embolism in children – diagnostic approach

Acute pulmonary embolism is relatively rare in children. However, its incidence increases especially in intensive care units. Due to non-specific symptoms the diagnosis is delayed in children and leads to increased morbidity and mortality. The obstruction of the pulmonary artery by an embolus leads to overload and dysfunction of the right ventricle. Currently, international standardized guidelines for the diagnosis and treatment of acute pulmonary embolism in children are lacking, and clinical practice is based on data from adult patients. The approach to the patient with acute pulmonary embolism is multidisciplinary. The gold standard for diagnosis of acute PE is CT-angiography of the pulmonary artery. Clinical assessment of hemodynamic stability, transthoracic echocardiography focusing on right ventricular dysfunction and cardiac biomarkers are used to stratify patients into risk groups. Treatment is based on anticoagulation with low-molecular-weight heparin, in indicated cases in hemodynamic instability thrombolytic treatment is administered. We propose a diagnostic and therapeutic algorithm for pulmonary embolism in children, which we currently use in the National Institute of Children's Diseases.

Key words: acute pulmonary embolism, patient stratification, thrombolysis, anticoagulation

Pediatr. prax, 2023;24(3):109-113

Venóznym tromboembolizmus sa klinicky manifestuje ako hlboká žilová trombóza a/alebo pľúcna embólia (ďalej PE). V dospeljej populácii je po infarkte myokardu a náhlejšej cievnej mozgovej príhode tretím najčastejším akútnym kardiovaskulárnym syndrómom (1). Venóznym tromboembolizmus je u detí relatívne raritný a výskyt násobne nižší v porovnaní s dospelými, ročná incidencia predstavuje 53 – 57 prípadov/100 000 hospitalizovaných detí (2, 3) a 1,4 – 4,9 prípadov/100 000 detí v bežnej populácii (4, 5). PE je u detí často nepovšimnutá a vedie k oneskorenej diagnostike s potenciálne vyššou morbiditou a mortalitou. Postupy založené na dôkazoch u detí chýbajú a v praxi sa detskí pacienti manažujú podľa dát z dospeljej populácie.

Rizikové faktory venózneho tromboembolizmu uvádza tabuľka 1. Ide o interakciu chronických faktorov na strane pacienta a zvyčajne prechodných rizikových faktorov. Identifikácia prechodných

Tabuľka 1. Rizikové faktory venózneho tromboembolizmu (upravené podľa 6)

Vysoké riziko (OR > 10)	Stredné riziko (OR 2 – 9)	Nízke riziko (OR < 2)
Zlomeniny dolných končatín	Kongestívne zlyhávanie srdca a respiračné zlyhanie	Imobilizácia
Poranenia miechy	Centrálny venózný katéter	Diabetes mellitus
Venóznym tromboembolizmus v anamnéze	Infekcie (pneumónie, močové cesty, HIV)	Arteriálna hypertenzia
Ortopedické operácie	Cirkulačné zlyhanie (dehydratácia)	Prolongované cestovanie
Hospitalizácia pre srdcové zlyhanie	Autoimunitné ochorenia	Chirurgické operácie
	Zápalové ochorenia čreva	Obezita
	Nefrotický syndróm	Tehotenstvo
	Paralytická cievna mozgová príhoda	Varikózne žily
	Malignity	
	Chemoterapia	
	Transfúzia	
	Analógy erytropoetínu	
	Orálne kontraceptíva a hormonálna substitučná terapia	
	Postpartálne obdobie	
	Povrchová tromboflebitída	
	Trombofilné stavy	
	Fontanovská cirkulácia	
	Eisenmengerov syndróm, pľúcna arteriálna hypertenzia	
	VCHS s pravoľavým skratom a vysokým hematokritom	

HIV – vírus ľudskej imunodeficiencie, VCHS – vrodené chyby srdca

a chronických rizikových faktorov je dôležitá pre posúdenie rizika rekurencie a rozhodovanie o dĺžke antikoagulačnej liečby. Historicky sa PE u detí asociovala s infekciou, no aktuálne sa vo zvýšenej miere vyskytuje u onkologických pacientov, detí s vrodenými chybami srdca a u pacientov so získanými/vrodenými trombofilnými stavmi (6). Veľkou skupinou sú pacienti s centrálnymi venóznymi vstupmi. Dva vrcholy výskytu sa pozorujú v dojčenskom a adolescentnom veku (7).

Patofyziológia

Akútna PE vzniká, keď distálny venóznym trombus vycestuje z miesta origa a zanesie sa cez pravé srdce do vetiev pľúcnice. Embolus interferuje s cirkuláciou a výmenou plynov v pľúcach. Pri závažnej PE je príčinou smrti akútne zlyhanie pravej komory na podklade tlakového preťaženia, ktoré je kritickým determinantom klinickej závažnosti aj prognózy. Okrem mechanického uzavretia vetiev pľúcnice trombembolmi indukuje PE vazokonstriktiu ostatnej časti pľúcneho arteriálneho riečiska protrombotickými mediátormi, čo ďalej prispieva k pľúcnej vaskulárnej rezistencii. Náhlý vzostup pľúcnej vaskulárnej rezistencie vedie k dilatácii pravej komory a to mení kontraktilné vlastnosti myokardu a spúšťa kompenzačnú neurohumorálnu aktiváciu. Kompenzačné mechanizmy zvýšia tok krvi aj cez obturovanú pľúcnu vaskulatúru, čo dočasne stabilizuje systémový krvný tlak. Táto okamžitá adaptácia je limitovaná, keďže tenkostenná pravá komora nedokáže generovať vysoký tlak. Jej kontrakčný čas sa predlžuje a dochádza k desynchronizácii komôr. Plnenie ľavej komory sa zhoršuje a to vedie k redukcii srdcového výdaja, systémovej hypotenzii a hemodynamickej instabilitate so zrútením cirkulácie (8). Preukázalo sa, že v myokarde pravej komory je pri PE masívny infiltrát zápalových buniek imitujúci myokarditídu. Táto zápalová odpoveď s excesívnou neurohumorálnou aktiváciou vysvetľuje sekundárnu hemodynamickú destabilizáciu, ktorá sa môže vyskytnúť u stabilného pacienta po 24 – 48 hodinách po akútnej PE. Existuje asociácia medzi zvýšeným troponínom ako markerom myokardiálneho poškodenia a nepriaznivou skorou prognózou (9). Ďalej hypotenzia zhoršuje koronárny prietok do tlakovo preťaženej pravej komory.

Tabuľka 2. Hemodynamická instabilita, ktorá definuje vysokorizikovú PE (upravené podľa 6)

Zastavenie srdca	Obštrukčný šok	Perzistujúca hypotenzia
Potreba kardiopulmonálnej resuscitácie	Hypotenzia alebo potreba vazopresorov na udržanie systolického TK napriek adekvátnemu plniacemu statusu	Hypotenzia alebo pokles systolického TK trvajúci viac ako 15 minút, ktorý nie je spôsobený novou arytmiou, hypovolémiou či sepsou
	a	
	Hypoperfúzia koncových orgánov (porucha vedomia, studená koža, oligúria/anúria, zvýšený sérový laktát)	

TK – tlak krvi, mmHg – milimetre ortuťového stĺpca

Respiračné zlyhanie je predomínantne následkom hemodynamických porúch. Oblasti zníženého prietoku v obturovaných pľúcnych artériách kombinované s areami zvýšeného prietoku v kapilárach neobturovaných pulmonálnych ciev vedú k nepomeru ventilácie a perfúzie, ktorý prispieva k hypoxémii. Malé distálne emboly nemusia alterovať hemodynamiku, ale môžu byť príčinou pľúcneho infarktu, ktorý má zvyčajne len mierny vplyv na výmenu plynov (6).

Klinický obraz

PE môže byť aj asymptomatická a náhodne sa diagnostikuje počas iného ochorenia. Zvyčajne sú však klinické príznaky akútnej PE nespecifické a zahŕňajú dyspnoe, bolesti na hrudníku, presynkopu, synkopu a hemoptýzu. Synkopa môže byť jedným z prejavov hemodynamickej instability. Dyspnoe môže byť akútne a závažné pri centrálnej PE, ale aj málo nápadné a prechodné pri malej periférnej PE. Bolesť na hrudníku je častým príznakom PE a zvyčajne ju spôsobuje pleurálne dráždenie, ak distálne emboly spôsobujú pľúcny infarkt. Pri centrálnej PE môže byť bolesť na hrudníku ischemická pre hypoperfúziu myokardu pravej komory.

Hemodynamická instabilita je zriedkavou, ale dôležitou manifestáciou a svedčí o centrálnej a/alebo extenzívnej PE so závažne redukovanou hemodynamickou rezervou. Vysokoriziková PE je definovaná hemodynamickou instabilitou (tabuľka 2) a predstavuje život ohrozujúci stav, ktorý vyžaduje rýchlu diagnostiku a terapeutický zásah. Absencia hemodynamickej instability pri klinickej manifestácii PE však nevylučuje začiatok a progresiu dysfunkcie pravej komory!

U detí sa symptómy môžu mylne zamieňať za sprievodné príznaky základného ochorenia (vrodená chyba srdca/infekcia, ktorá často koinciduje alebo predisponuje na PE).

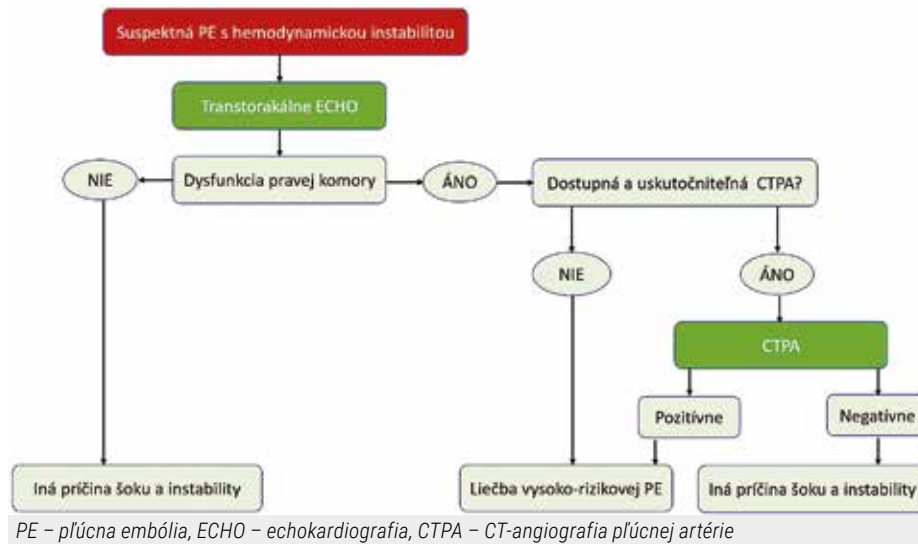
Diagnostika

CT-angiografia pľúcnej artérie (ďalej CTPA) je metódou voľby na zobrazenie pľúcneho riečiska u pacientov s podozrením na PE. Umožňuje adekvátnu vizualizáciu pľúcnych artérií až na subsegmentálnu úroveň. Negatívny výsledok CTPA vylučuje PE u pacientov s nízkou až strednou klinickou pravdepodobnosťou PE. Jej najväčšou nevýhodou zostáva ionizujúce žiarenie (10). Pľúcna scintigrafia môže predstavovať v určitých situáciách adekvátnu náhradu CTPA (anafylaxia na kontrastnú látku, závažné renálne zlyhanie, tehotné adolescentky). Pri akútnej PE je ventilácia normálna v hypoperfundovaných segmentoch (ventilačno-perfúznym nepomer).

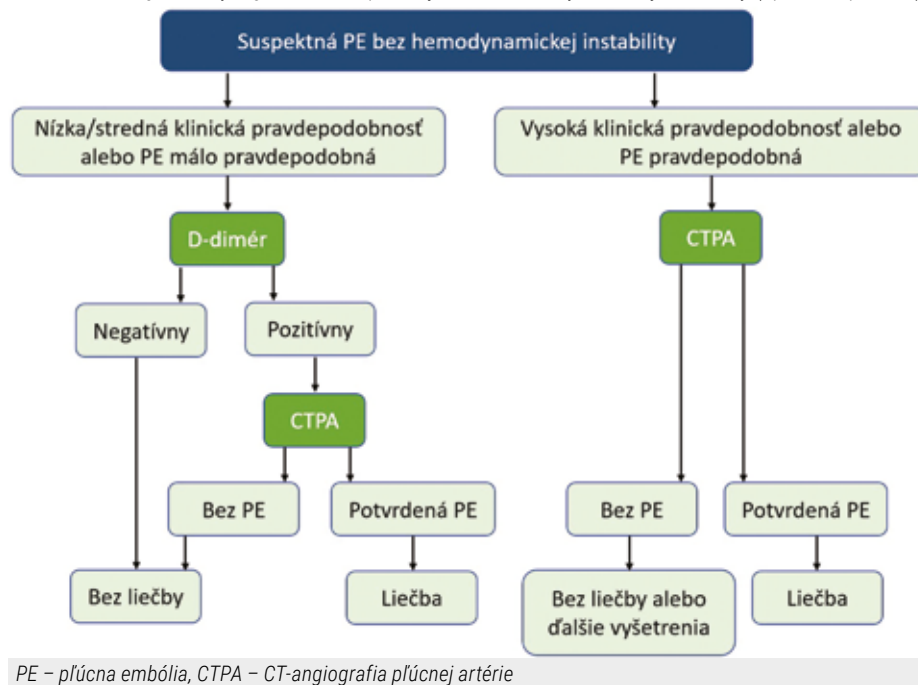
Transtorakálna echokardiografia (ďalej TTE) neslúži na diagnostiku PE ako takej, ale má za úlohu detegovať dysfunkciu a preťaženie pravej komory. TTE pomáha stratifikovať pacientov z hľadiska rizika včasnej mortality, deteguje mobilné pravostranné tromby a je užitočnou neinvazívnou metódou pri diferenciálnej diagnostike hemodynamickej instability z iných príčin (tamponáda, valvulárna dysfunkcia, hypovolémia, dysfunkcia ľavej komory). Pri podozrení na PE u pacienta s hemodynamickou instabilitou je indikované echokardiografické vyšetrenie. Ak sa preukáže dysfunkcia pravej komory, je indikovaná CTPA, ktorá je zlatým štandardom diagnostiky PE. Ak však CTPA nie je dostupná alebo pre zlý klinický stav pacienta nie je realizovateľná, pacient je indikovaný na trombolytickú liečbu.

Pri vysokom klinickom podozrení na PE u pacienta bez hemodynamickej instability je rovno indikovaná CTPA, ktorá embolus vylúči/potvrdí. Pri strednej/nízkej klinickej pravdepodobnosti PE u pacienta bez hemodynamickej instability môžeme začať algoritmus vyšetrením

Obrázok 1. Diagnostický algoritmus suspektnéj PE s hemodynamickou instabilitou (upravené podľa 6)



Obrázok 2. Diagnostický algoritmus suspektnéj PE bez hemodynamickej instability (upravené podľa 6)



Tabuľka 3. Zoznam vyšetrení pri akútnej PE

Laboratórne vyšetrenia	Zobrazovacie vyšetrenia
Krvný obraz + diferenciálny leukogram	CT-angiografia pľúcnice
PT, aPTT, fibrinogén, palzminogén, DD	Transtorakálna echokardiografia
Biochémia: troponín, NT-pro-BNP, renálne a hepatálne parametre	Kompresná ultrasonografia hlbokých žíl končatín
Krvné plyny	12-zvodové EKG
Trombofilné stavy	RTG hrudníka

PT – protrombínový čas, aPTT – aktivovaný parciálny tromboplastínový čas, DD – D-diméry, EKG – elektrokardiografia, RTG – röntgenová snímka

D-dimérov, a ak sú pozitívne, smerujú pacienta na CTPA. V prípade ich negativity je diagnóza PE nepravdepodobná (6). Diagnostický algoritmus je uvedený na obrázkoch 1 a 2.

Z laboratórnych parametrov je v plazme pacientov s akútnou PE zvýšený D-dimér, no ide o nešpecifický

marker. Negatívna prediktívna hodnota je však vysoká a normálny D-dimér prakticky vylučuje PE alebo trombózu. Kardiomarkery (troponín a NT-pro-BNP) hovoria o myokardiálnom poškodení a preťažení pravej komory. Pomocné vyšetrenia môžu preukázať hypoxémiu, hypokapniu, abnormality na RTG hrudníka.

EKG zmeny indikujúce preťaženie pravej komory – inverzia T vlny vo zvodoch V1-V4, QR vzor vo V1 a S1Q3T3 vzor či inkompletný/kompletný pravoramienkový blok sú prítomné v závažnejších prípadoch. V miernejších prípadoch je jedinou abnormalitou sínusová tachykardia (6).

PE najčastejšie pochádza z hlbokéj žilovej trombózy, u detí môže byť postihnutá aj horná končatina, preto je pri PE indikované klinické a ultrasonografické vyšetrenie všetkých štyroch končatín (11). U všetkých detí s venóznym tromboembolizmom je indikované vyšetrenie vrodených trombofilných stavov (12). Zoznam vyšetrení pri PE uvádzame v tabuľke 3.

Stratifikácia rizika akútnej pľúcnej embólie

Po diagnostike PE je nutné pacienta zaradiť do triedy vysokého, stredného a nízkeho rizika úmrtia. Takáto klasifikácia bude určovať ďalšiu filozofiu liečby. Ide o riziko včasnej nemocničnej 30-dňovej mortality. U dospelých sú k dispozícii modely predikcie rizika. Takáto kategorizácia rizika u detí nie je bežná, v každom prípade je na vyhodnotenie rizikovosti PE u detí indikovaná echokardiografia, EKG a laboratórne kardiálne biomarkery.

Pacienti vo vysokom riziku úmrtia majú známky cirkulačnej instability s dysfunkciou pravej komory. Pacienti so stredne vysokým rizikom sú cirkulačne stabilní, ale majú echokardiografické známky dysfunkcie pravej komory a zvýšené kardiomarkery. Pacienti v stredne nízkom riziku majú buď echokardiografické známky preťaženia pravej komory, alebo elevované kardiomarkery. Pacienti s nízkym rizikom včasnej smrti sú cirkulačne stabilní a nemajú echokardiografické ani laboratórne známky poškodenia pravej komory (tabuľka 4).

Liečba akútnej PE

Nie sú k dispozícii štandardizované medzinárodné liečebné algoritmy pre manažment PE u detí. Liečebný prístup je odvodený od dospeléj populácie. Manažment pacienta je multidisciplinárny (pediater, intenzivista, detský kardiológ, detský hematológ, rádiológ, angiológ). Cieľom liečby je hemodynamická a ventilačná stabilizácia pacienta (podporná liečba) a odstránenie obštrukcie pľúcneho riečiska (kauzálna liečba PE).

U pacientov s príznakmi vysokorizikovej PE (hemodynamická instabilita s dysfunkciou pravej komory) je indikovaná **trombolytická liečba**. Môže byť indikovaná aj u pacientov so stredne vysokým rizikom, u ktorých počas monitorovania dôjde k hemodynamickej dekompenzácii. Pri absencii kontraindikácií sa používa farmakologická systémová trombolýza rekombinantným tkanivovým aktivátorom plazminogénu (altepláza) (6) do periférnej vény v dávke 0,5 mg/kg/h ako 6-hodinová infúzia (maximálna dávka 100 mg). Pri zastavení cirkulácie sa podáva 0,5 mg/kg v 2-minútovej bolusovej injekcii (maximálna dávka 50 mg) (13). Podľa protokolu Európskej kardiologickej spoločnosti z roku 2019 sa u dospelých indikuje altepláza 100 mg/2 h alebo 0,6 mg/kg/15 min (maximálna dávka 50 mg) (6). Po altepláze sa podá nefrakcionovaný heparín v dávke 10 – 20 jednotiek/kilogram v kontinuálnej infúzii za monitorovania aPTT (á 4 – 6 hodín počas 12 – 48 hodín), ktoré má dosiahnuť 2 – 3-násobok normy. Cieľom trombolýzy je rýchlejšie rozpustenie trombu a zníženie preťaženia pravej komory.

Alternatívou je katétrom riadená trombolýza alteplázou, pri ktorej sa katéter umiestňuje do bezprostrednej blízkosti zrazeniny, resp. mechanická trombolýza a chirurgická embolektómia. Ide o invazívne výkony, ktoré môžu byť indikované pri vysokorizikovej PE. Invazívne metódy sa využívajú pri zlyhaní systémovej trombolýzy, resp. jej kontraindikácii pre vysoké krvácavé riziko.

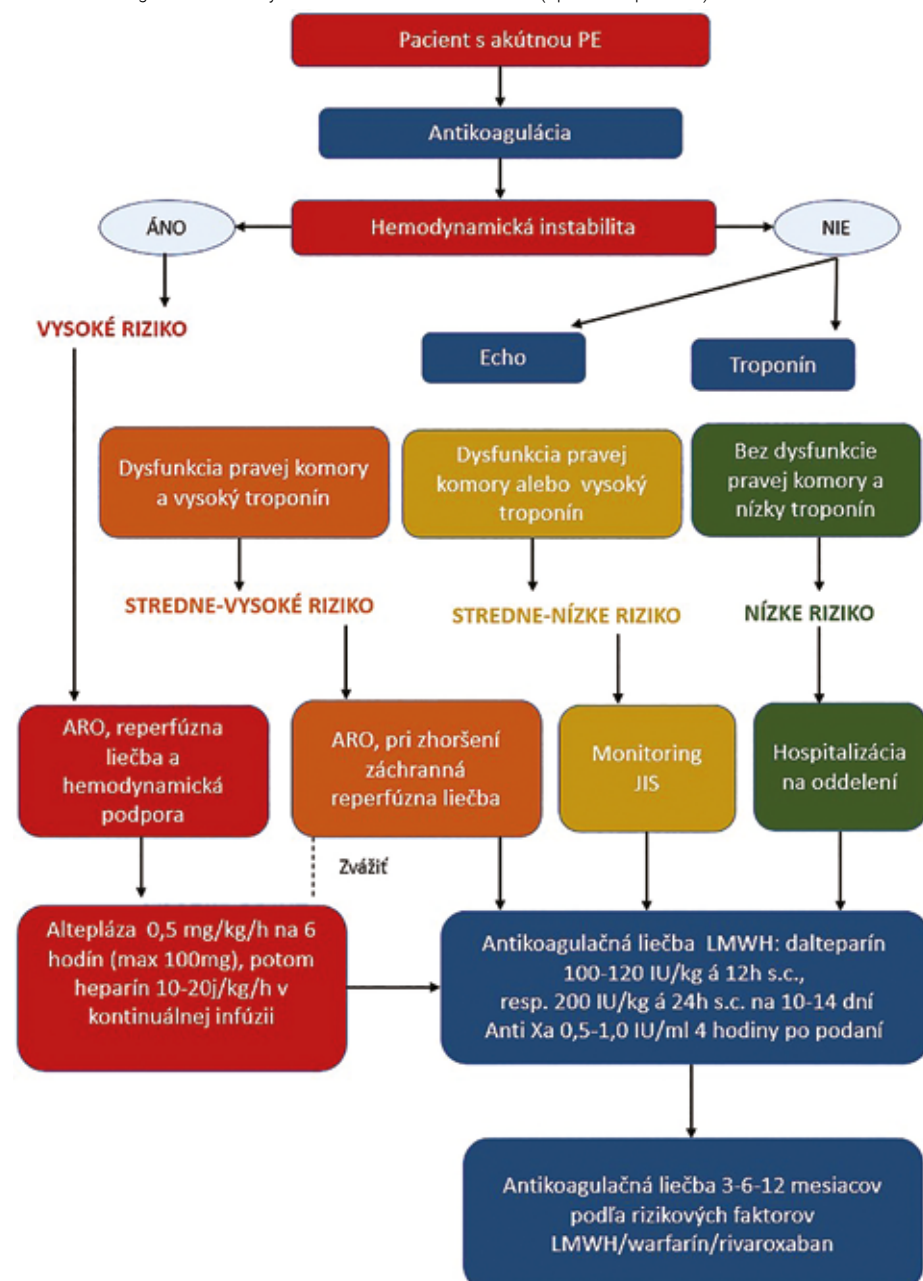
Antikoagulačná liečba nízkomolekulárnym heparínom (LMWH) je indikovaná u hemodynamicky stabilných pacientov v strednom a nízkom riziku, resp. u pacientov, ktorí sú už po trombolýze. V pediatrii sa pri venóznom tromboembolizme preferuje dalteparín v dávke 100 – 120 IU/kg á 12 hodín, resp. 200 IU/kg á 24 hodín. Pri LMWH sa približne 4 hodiny po aplikácii meria anti-Xa aktivita, ktorá sa má držať v terapeutickom rozmedzí 0,5 – 1,0 IU/ml. Akútna liečba trvá 10 – 14 dní, potom je indikovaná dlhodobá antikoagulácia na 3 – 12 mesiacov alebo aj doživotne v závislosti od rizikových faktorov a príčiny vzniku tromboembolizmu. Pacienti môžu pokračovať v subkutánom dalteparíne v terapeutickú dávku

Tabuľka 4. Stratifikácia pacientov s akútnou PE založená na riziku včasnej mortality (upravené podľa 6)

Riziko včasnej mortality	Rizikové parametre		
	Hemodynamická instabilita	Dysfunkcia pravej komory na ECHO alebo CTPA	Kardiálne laboratórne biomarkery
Vysoké	+	+	+
Stredné	stredne vysoké	-	+
	stredne nízke	-	jedno pozitívne
Nízke	-	-	-

ECHO – echokardiografia, CTPA – CT-angiografia pľúcnej artérie

Obrázok 3. Algoritmus liečby PE na základe rizika úmrtia (upravené podľa 6)



PE – pľúcna embólia, Echo – echokardiografia, ARO – oddelenie anestéziológie a intenzívnej medicíny, JIS – jednotka intenzívnej starostlivosti, LMWH – nízkomolekulárny heparín

200 IU/kg á 24 hodín, resp. je možný prechod na orálne podávanie warfarínu v počiatkovej dávke 0,2 mg/kg/24 h pri normálnom vstupnom INR. Nevýhodou warfarínu sú početné liekové aj diétne

interakcie a častý monitoring INR (á 4 – 6 dní) s cieľovou hodnotou 2 – 3. Novšie sa odporúčajú orálne antikoagulanty nezávislé od vitamínu K, ktoré majú prediktabilnú farmakokinetiku a nevyžadujú

monitoring. K dispozícii je rivaroxaban, dávkovanie sa určuje podľa hmotnosti (14). Algoritmus liečby akútnej PE uvádza zame na obrázku 3.

Prognóza

Pacienti s akútnou PE vyžadujú dlhodobé sledovanie, monitorovanie liečby (rezolúcia, progresia, rekurencia) a potenciálnych dlhodobých komplikácií, ako pľúcna arteriálna hypertenzia a chronická PE. Longitudinálne výsledky PE u detí nie sú dobre preskúmané.

Konflikt záujmov: Autor nie je v konflikte záujmov.

Literatúra

1. Raskob GE, Angchaisuksiri P, Blanco AN, et al. Thrombosis: a major contributor to global disease burden. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 2014;34:2363-2371.
2. Biss TT, Brandao LR, Kahr WH, et al. Clinical features and outcome of pulmonary embolism in children. *Br J Haematol.* 2008;142:808-818.
3. Andrew M, David M, Adams M, et al. Venous thromboembolic complications (VTE) in children: first analyses of the Canadian Registry of VTE. *Blood.* 1994;83:1251-1257.
4. Stein PD, Kayali F, Olson RE. Incidence of venous thromboembolism in infants and children: data from the National Hospital Discharge Survey. *J Pediatr.* 2004;145:563-565.
5. van Ommen CH, Heijboer H, Buller HR, et al. Venous thromboembolism in childhood: a prospective two-year registry in The Netherlands. *J Pediatr.* 2001;139:676-681.
6. Konstantinides SV, Meyer G, Becattini C, et al. 2019 ESC Guidelines for the diagnosis and management of acute pulmonary embolism developed in collaboration with the European Respiratory Society (ERS). *European Heart Journal.* 2020;41:543-603.
7. Brandao LR, Labarque V, Diab Y, et al. Pulmonary embolism in children. *Semin Thromb Hemost.* 2011;37:772-85.
8. Mauritz GJ, Marcus JT, Westerhof N, et al. Prolonged right ventricular post-systolic isovolumic period in pulmonary arterial hypertension is not a reflection of diastolic dysfunction. *Heart* 2011;97:473-478.
9. Begieneman MP, van de Goot FR, van der Bilt IA, et al. Pulmonary embolism causes endomyocarditis in the human heart. *Heart* 2008;94:450-456.
10. Carrier M, Righini M, Wells PS, et al. Subsegmental pulmonary embolism diagnosed by computed tomography: incidence and clinical implications. A systematic review and meta-analysis of the management outcome studies. *J Thromb Haemost.* 2010;8:1716-1722.
11. Zaidi AU, Hutchins KK, Rajpurkar M. Pulmonary embolism in Children. *Front. Pediatr.* 2017;5:170.
12. Manco-Johnson MJ, Grabowski EF, Hellgreen M, et al. Laboratory testing for thrombophilia in pediatric patients. On behalf of the Subcommittee for Perinatal and Pediatric Thrombosis of the Scientific and Standardization Committee of the International Society of Thrombosis and Haemostasis (ISTH). *Thromb Haemost.* 2002;88:155-6.
13. Kheir JN, Tang K. Alteplase dosing. In: Boston Children's Hospital Cardiac ICU Manual For Bedside Providers – an illustrated handbook of congenital heart disease. 2021:82.
14. Navanandan N, Stein J, Mistry RD. Pulmonary Embolism in Children. *Pediatr Emer Care.* 2019;35:143-153.

MUDr. Sabína Szórádová
Detská klinika LF UK a NÚDCH
Limbová 1, 833 40 Bratislava
szoradovas@gmail.com

