

Zatorowość płucna w wieku rozwojowym

Pulmonary embolism in childhood

ELIZA WASILEWSKA^{1/}, ALICJA BAŁANDA^{2/}, BARBARA KACZOROWSKA-HAĆ^{2/}, GRZEGORZ MINCEWICZ^{1/},
AGNIESZKA AŁOSZKO^{1/}

^{1/}Poradnia Alergologiczna Kliniki Alergologii ACK SPSK nr 1 AM w Gdańsku

^{2/}Klinika Pediatrii, Hematologii, Onkologii i Endokrynologii ACK SPSK nr 1 AM w Gdańsku

Streszczenie

Zatorowość płucna (ZP) jest chorobą rzadko diagnozowaną u dzieci. W ostatnich latach wzrosła liczba doniesień na temat występowania zatorowości płucnej w tej grupie wiekowej. W artykule opisano czynniki ryzyka, objawy i leczenie zatorowości płucnej u dzieci. Podkreślono rolę odmiennych niż u dorosłych czynników ryzyka (obecność żylnych cewników centralnych, nabytych lub wrodzonych koagulopatii) oraz trudności w rozpoznaniu ZP u dzieci.

Słowa kluczowe: zatorowość płucna, czynniki ryzyka, dzieci

Summary

Pulmonary thromboembolism (PTE) is uncommonly diagnosed in the pediatric patient. A number of case reports of pediatric PTE has increased over the last years. This article reviews the risk factors, clinical presentation and treatment of pulmonary embolism in children. We focused on risk factors of pediatric PTE (congenital or acquired coagulopathy, central venous lines) different than adult and difficulties of diagnosis.

Key words: pulmonary embolism, risk factors, children

© *Alergia Astma Immunologia*, 2007, 12(4): 184-190

www.mediton.pl/aai

Nadesłano: 20.09.2006

Zakwalifikowano do druku: 10.10.2006

Adres do korespondencji / Address for correspondence

Eliza Wasilewska
Zakład Alergologii Kliniki Alergologii AM
ul. Dębinki 7, 80-292 Gdańsk
tel. (58) 349 26 11, fax (58) 349 13 22
e-mail: elizawas@poczta.onet.pl

Skróty używane w tekście:

ZP – zatorowość płucna
choroba z-z – choroba zakrzepowo-zatorowa
ACLA – przeciwciała antykarđiolipinowe
LA – antykoagulant toczniowy
APCR – oporność na aktywowane białko C
AT III – antytrombina III

W codziennej praktyce lekarskiej zatorowość płucna (ZP) nie należy do jednostek chorobowych często rozpoznawanych u dzieci. Powszechnie uważa się, że choroba zakrzepowo-zatorowa (z-z) z jej manifestacją płucną dotyczy głównie osób dorosłych [1].

W ostatnich latach wzrosła liczba doniesień na temat występowania zakrzepicy w populacji dzieci i młodzieży [2,3,4,5,6]. Zwiększona wykrywalność choroby z-z w tej grupie wiekowej może być efektem postępu, jaki dokonał się w rozwoju i dostępności do nieinwazyjnych metod obrazowania naczyń (badania ultrasonograficzne z kolorowym obrazowaniem przepływu duplex-doppler, eko-kardiografia, scyntygrafia, spiralna tomografia komputerowa), prowadzeniem dokładnej diagnostyki koagulologicznej, jak również możliwością monitorowania zaburzeń

hemostazy w trakcie prowadzonego leczenia farmakologicznego. Poprawa opieki medycznej, wydłużenie czasu przeżycia dzieci z chorobami przewlekłymi dotąd nieuleczalnymi, spowodował wystąpienie nowych, niespotykanych dotąd powikłań dotyczących także układu oddechowego.

Brak dużych badań epidemiologicznych uniemożliwia szczegółową ocenę występowania choroby u pacjentów w wieku rozwojowym. Najdokładniej powikłania zakrzepowe zostały opisane w *Canadian Register of Venous Thromboembolism* [2]. Autorzy podają, że zakrzepica i zatorowość płucna występowała odpowiednio u 5,3 i 0,86 pacjentów na 10 000 wszystkich przyjętych do szpitala dzieci. Oznacza to, że w cytowanym materiale w ciągu 10 lat ZP wystąpiła u 39 dzieci.

Jednak biorąc pod uwagę grupy szczególnego ryzyka, okazuje się, że powikłania z-z są częstsze. U dzieci z zespołem nerczycowym, u których powikłania z-z opisywano u 1,8%-6% pacjentów, Hoyer i wsp., po wykonaniu badania scyntygraficznego płuc u wszystkich pacjentów, wykazali obecność ZP aż w 28% przypadków [7,8]. Prace Pascual i Woodruff wykazały, że u dzieci, którym założono z powodu wodogłowia zastawkę Pudenza z odprowadzeniem końcówki do jam serca, ZP rozpoznano

przyżyciowo jedynie u 0,4%, podczas gdy w badaniach autopsyjnych stwierdzono ją aż w 60% przypadków [9,10].

Rozpoznanie zatorowości płucnej u pacjenta w wieku rozwojowym jest trudne, co powodować może zaniżenie danych epidemiologicznych, a także opóźnić proces właściwego leczenia, stanowiąc stan zagrożenia życia pacjenta bądź skutkując powstaniem trwałych następstw – nadciśnienia lub/i serca płucnego.

Celem pracy było omówienie czynników ryzyka, objawów, metod rozpoznawania i leczenia zatorowości płucnej u dzieci.

Czynniki ryzyka

W 1845 roku Virchow po raz pierwszy wysunął tezę, aktualną do dzisiaj, że, aby powstał zator, musi zaistnieć co najmniej jeden z trzech czynników: zmniejszenie przepływu krwi, uszkodzenie śródbłonka naczyń krwionośnych lub stan podwyższonej krzepliwości. Należy pamiętać, że organizm dziecka posiada naturalne mechanizmy obronne, zapobiegające nadmiernej krzepliwości krwi: niższy niż u dorosłych poziom trombiny w surowicy krwi, zwiększony poziom alfa-2-makroglobuliny (inhibitor trombiny) oraz specyficzne właściwości naczyń krwionośnych (działanie antytrombinowe) [2,11]. A zatem, aby powstał zator u dzieci, konieczna jest obecność kilku czynników ryzyka, w odróżnieniu do pacjentów dorosłych, u których prawie połowa przypadków żyłnej choroby z-z występuje przy braku uchwytnych czynników ryzyka [12]. Andrew i wsp. stwierdził, że u 96% dzieci z powikłaniami z-z udało się wykryć czynniki ryzyka, a u ponad połowy występowały jednocześnie co najmniej 3 czynniki [2].

Wiek

Ryzyko wystąpienia zakrzepicy, a także zatoru tętnicy płucnej jest wyższe w dwóch grupach wiekowych, tj. u noworodków oraz młodzieży w okresie pokwitania [13]. Szczególnie predysponowane do zaburzeń z-z są noworodki przedwcześnie urodzone oraz będące w ciężkim stanie ogólnym, z powodu często współistniejącej infekcji, obecności wkluc dożylnych, zaburzeń krzepliwości krwi, niedojrzałości organizmu. Ryzyko wzrasta także u noworodków matek z polycytemią i cukrzycą [14].

Do czynników predysponujących w populacji nastolatków należą zmiany hormonalne w organizmie oraz stosowanie doustnych środków antykoncepcyjnych powodujących zwiększoną krzepliwość krwi. Bernstein i wsp. podają, że u 75% nastolatków z ZP obecne były takie czynniki ryzyka, jak stosowanie doustnych środków antykoncepcyjnych lub/i przeżyta ciąża lub poronienie [15].

Zaburzenia krzepnięcia krwi

Wrodzone

Do czynników ryzyka, niezależnych od wieku, należy obecność nabytych bądź wrodzonych trombofilii. Obecnie

coraz częściej podnoszona i badana jest rola wrodzonych zaburzeń układu hemostazy. Ocenia się, że wrodzone trombofilie obecne są u 13-78% dzieci z chorobą z-z [16].

Do wrodzonych postaci trombofilii zaliczamy: oporność na aktywowane białko C (APCR – *activated protein C resistance* – stanowi aż 46% wszystkich wrodzonych trombofilii), niedobór inhibitorów krzepnięcia – antytrombiny III (AT III), białka C, białka S oraz występowanie podwyższonego stężenia czynnika VIII, dysfibrinogenemii, dysplazminogenemii, mutacji genu protrombiny 20210A.

Najczęściej występującym defektem jest wrodzona oporność na aktywowane białko C. W latach 90. odkryto i opisano mechanizm tego defektu, polegający na punktowej mutacji genu czynnika V, zwanego Leiden, który staje się oporny, tzn. nie ulega degradacji pod wpływem białka C [17]. Szacuje się, że mutacja ta jest obecna u 3-6% ogółu populacji [18,19], ale częstotliwość jej wzrasta do 20-40%, jeśli analizie poddaje się dorosłych pacjentów z pierwszym incydem choroby zakrzepowej [18,20]. W populacji polskiej częstość APCR wynosi około 10% wśród chorych na żylną chorobę zakrzepowo-zatorową [21]. Natomiast u dzieci, u których wystąpił incydent zakrzepicy, częstotliwość mutacji V Leiden wynosi od 13 do 45% [22,23].

Inne postaci wrodzonej trombofilii – niedobór białka S lub białka C, jeśli występuje w postaci homozygotycznej, doprowadza do zgonu wewnątrzmacicznie bądź objawia się piorunującą plamicą kilka godzin po urodzeniu [24]. U heterozygot (defekt dziedziczy się wówczas autosomalnie dominująco) niedobór białka S czy C objawia się „łagodniej”, jako epizody zakrzepicy żył kończyn dolnych, tętnicy płucnej, żył pachowych, nerkowych, głowy, żyły próżnej. Szacuje się, że zatorowość płucna występuje nawet u 23-38% heterozygot, przy czym u ponad 20% pacjentów objawy kliniczne zakrzepicy wystąpiły przed 20 r.ż. [23]. Częstość występowania niedoboru białka S w całej populacji wynosi 1:100, białka C 1:16000-1:32000 osób [21,25,26]. Razem stanowią ok. 10% spośród wrodzonych trombofilii.

Jednym z pierwszych wykrytych defektów układu hemostazy był niedobór antytrombiny (AT). Występuje z częstotliwością 1:1000-1:5000 ogółu populacji i stanowi 4-5% wszystkich genetycznie uwarunkowanych trombofilii [26]. Postać homozygotyczna jest letalna, natomiast u heterozygot objawy kliniczne występują u połowy pacjentów przed 25 r.ż. [27], głównie jako zakrzepica żył kończyn dolnych, rzadziej ZP.

Obecnie uważa się, że nawet wówczas, gdy zidentyfikowano czynnik zewnętrzny, który przyczynił się do wytworzenia zakrzepicy, należy sprawdzić, czy dodatkowo u dziecka nie są obecne wrodzone defekty krzepnięcia.

Nabyte

Nabyte zaburzenia krzepnięcia występują wówczas, gdy dochodzi do: niedoboru lub dysfunkcji czynników

krzepnięcia, wzrostu aktywacji układu krzepnięcia czy defektu układu fibrynolizy. W pediatrii sytuacje takie, występują w: chorobach nowotworowych, autoimmunologicznych (toczeń, *colitis ulcerosa*, zespół antyfosfolipidowy), zespole nerczycowym, chorobie Kawasaki, skrajnym niedożywieniu, uogólnionych reakcjach zapalnych.

Do grupy szczególnie wysokiego ryzyka wystąpienia choroby z-z należy pacjent z chorobą nowotworową. Zaburzenia predysponujące do zakrzepicy mogą powstać praktycznie w każdym typie nowotworu, ale szczególnie często występują u dzieci, u których rozpoznano białaczkę. Uderzo analizując pacjentów w tej grupie chorych, stwierdził, że powikłania z-z jawne klinicznie wystąpiły u ok. 15%, a zatorowość płucna u 2,9% pacjentów [28]. W materiale własnym Bałanda poddając analizie 71 dzieci z białaczką, stwierdziła, że zaburzenia układu krzepnięcia występowały aż u 94% pacjentów (jako obniżony poziom AT, białka S, białka C, fibrynogenu, plazminogenu, skrócony czas częściowej trombolastyny po aktywacji), jawna klinicznie żylna choroba z-z u 22 dzieci (30%), w tym u dwojga (2,8%) rozpoznano zatorowość płucną [29]. Mar-raro zwraca uwagę, że dane epidemiologiczne dotyczące ZP u pacjentów onkologicznych mogą być zaniżone ze względu na fakt, iż objawy, takie jak: duszność, niewydolność oddechowa występujące w trakcie terapii, przypisywane są raczej powikłaniom infekcyjnym czy niepożądanym reakcji na leki niż zatorowości płucnej. Nie bez znaczenia jest fakt, że znaczna część powikłań z-z może być niema klinicznie, pozostając nierozpoznana [30]. W chorobach nowotworowych zaburzenia zakrzepowe mają charakter złożony i wieloczynnikowy. Wywołane są zarówno obecnością nowotworu, jak i stosowanym leczeniem wraz z jego działaniami ubocznymi. Obecność w ustroju procesu nowotworowego wywołuje szereg zmian w organizmie, powodując stan nadkrzepliwości. Same komórki nowotworowe produkują substancje o charakterze prokoagulantów (czynnik tkankowy: TF – *tissue factor*, prokoagulant nowotworowy: CP – proteinaza cysteinowa), powodując aktywację osoczonego układu krzepnięcia, a poprzez uwalnianie dwufosforanu adenylicznego (ADP) i tromboksanów mogą bezpośrednio aktywować płytki krwi [31].

Wrastanie komórek nowotworowych do naczyń krwionośnych, a także niepożądane działanie cytokin uwalnianych przez makrofagi naciekające nowotwór doprowadza do uszkodzenia przeciwtrombogenicznych właściwości śródbłonna naczyń i aktywacji miejscowego procesu zakrzepowego [31].

Zwiększone ryzyko powstania choroby zakrzepowej wynika również ze stosowania leków cytostatycznych (w szczególności L-asparaginazy, bleomycyny, dakarbazyny), glikokortykosteroidów. Najlepiej poznane jest działanie L-asparaginazy, której niepożądanym działaniem jest: hipoproteinemia, zmniejszenie produkcji osoczkowych czynników krzepnięcia (II,IV,V,VI), inhibitorów krzepnięcia (białka C i S, AT), obniżenie stężenia plazminogenu i fi-

brynogenu. Stosowanie preparatów asparaginazy wiąże się zarówno z ryzykiem krwawienia, jak i zakrzepicy o różnym stopniu nasilenia i lokalizacjach [32].

Współistnienie dodatkowych czynników ryzyka, związanych z chorobą nowotworową, jak: powikłania infekcyjne (szczególnie w okresach neutropenii – uogólnione zakażenie bakteryjne, wirusowe i grzybicze), zabiegi operacyjne, obecność centralnego cewnika żylnego, żywienie pozajelitowe, okresy wyniszczenia i unieruchomienia pacjenta, stanowi znaczny wzrost ryzyka powstania choroby z-z. Jest on także wyższy, jeśli obecna jest hiperleukocytoza i związany z nią zespół lizy guza.

O skali problemu choroby zakrzepowej u osób z chorobą nowotworową świadczy fakt, iż może ona znacznie częściej nawracać nawet po zakończonym leczeniu w stosunku do osób zdrowych, mimo stosowania profilaktycznie doustnych antykoagulantów [33].

Grupę wyższego ryzyka stanowią także dzieci z zespołem nerczycowym, u których powikłania z-z jawne klinicznie opisywane są u 1,8%-6% pacjentów [7]. Jednak, jak wspomniano, monitorując dokładnie wszystkich pacjentów, rzeczywista częstotliwość powikłań z-z może być znacznie wyższa i obejmować ok. 21-28% przypadków [8,34].

Powikłania z-z w zespole nerczycowym spowodowane są wzrostem krzepliwości krwi, za co odpowiedzialny jest zmniejszony poziom antytrombiny oraz wzrost produkcji białek krzepnięcia (fibrynogenu, czynnika II, VII, VIII, X). Upośledzeniu ulega także funkcja płytek krwi, powodując skłonność do samoistnej agregacji. Zatory mogą formować się w żyłach nerkowych (30-50% przypadków), miednicy mniejszej, kończynach dolnych. [8,35].

Zwiększone ryzyko wystąpienia choroby zakrzepowozatorowej występuje także u pacjentów, u których obecne są przeciwciała antyfosfolipidowe. Najczęściej spotykane są przeciwciała antykardiolipinowe (ACLA) oraz antykoagulant tocznia (LA). Obecność antykoagulantu tocznia predysponuje do żylnych powikłań zakrzepowych w tym ZP, gdy obecne są przeciwciała ACLA obok zakrzepicy żyłnej występują także powikłania zakrzepowe naczyń tętniczych [36]. Powikłania zakrzepowe występują najczęściej u chorych z toczniem układowym i obecnymi p/c LA (ok. 50% pacjentów). Levy stwierdził powikłania z-z u 54% (13 z 24) pacjentów z toczniem i p/c LA, przy czym u 2 wystąpiła jawna klinicznie zatorowość płucna. Co ciekawe, u 4 pacjentów wystąpiły kilkukrotne nawracające incydenty z-z, w tym u jednego pomimo stosowanej stałej profilaktyki doustnymi antykoagulantami [4]. Przeciwciała antyfosfolipidowe mogą być obecne także w przebiegu nowotworów złośliwych, infekcji, stanów zapalnych, a także u osób przyjmujących leki – fenytoinę, chinidynę, chininę. APLA stwierdza się u ok. 2% dzieci często chorujących i przyjmujących antybiotyki [36,37,38]. Opisano ciężkie powikłania z-z i zatorowość płucną w przebiegu ospy wietrznej u osób z obecnymi przeciwciałami antyfosfolipidowymi [5].

W ok. 46% przypadków zespół antyfosfolipidowy jest pierwotny, tzn. nie towarzyszy innym chorobom. W takich przypadkach objawy zakrzepicy żyłnej mogą wystąpić u młodych, całkowicie dotychczas zdrowych osób [6]. Dokładny patomechanizm powstawania zmian zakrzepowych nie jest znany. Sugeruje się, że przeciwciała antyfosfolipidowe mogą wchodzić w interakcje z fosfolipidami płytek krwi powodując ich agregację, a także zaburzać proces aktywacji białka C, S i prekalikreiny, oraz zmniejszać aktywność AT [36,37,38].

Cewniki centralne

Rolę cewników w formowaniu się skrzepliny i możliwości rozwoju zatoru tętnicy płucnej zauważono już w latach 60. Opisano wówczas przypadki zatorowości płucnej u dzieci, którym wszczepiono cewniki komorowo-przedsionkowe w leczeniu wodogłowia [39]. Obecnie stosowanie cewników i linii centralnych jest coraz częstsze. Zakładane są one u pacjentów wymagających długotrwałego podawania substancji parenteralnie (leków, cytotatyków, żywienia pozajelitowego). Częstość występowania zakrzepicy u pacjentów z liniami centralnymi wynosi od 1% (prace badające przypadki objawowe klinicznie) do 35-75% pacjentów (badania obejmujące postaci bezobjawowe zakrzepicy) [40,41,42,43]. Andrew i wsp. podają, że u dzieci poniżej 1 r.ż. wkłucia i cewniki żyłne stanowią główny czynnik predysponujący i wywołujący zakrzepicę [2].

Zatorowość płucna stwierdzana jest w około 18% przypadków zakrzepicy związanej z cewnikiem [44]. Cewniki, jako ciało obce, mają właściwości trombogene – uszkodzają ścianę naczyń, zaburzają przepływ krwi, a substancje podawane przez cewnik działają drażniąco na śródbłonek naczyń. Zmiany zakrzepowe związane z cewnikiem mogą mieć charakter tylko fibrynowej otoczki, która tworzy się na wszystkich centralnych cewnikach, nie dając żadnych objawów klinicznych. Jednakże, gdy uformuje się na nich skrzeplina, pierwszym, nagłym objawem może być właśnie zator tętnicy płucnej. Inną postacią są zatory w świetle cewnika, które mogą być przyczyną jego niedrożności, a następnie objąć procesem zakrzepowym ścianę całego naczynia, pogłębiając jego niedrożność. U dzieci wkłucia centralne najczęściej zakładane są do naczyń górnej połowy ciała, stąd zmiany z-z rozwijają się w dorzeczu żyły głównej górnej.

Urazy

Uraz u osób dorosłych jest bardzo ważnym czynnikiem ryzyka wystąpienia powikłań z-z. Uformowanie się materiału zatorowego w przebiegu urazu wiąże się z przerwaniem ciągłości naczyń krwionośnych, zabiegami operacyjnymi, długotrwałym unieruchomieniem, rzadziej wynaczynieniem się szpiku (zator tłuszczowy). Możliwość wystąpienia powikłań jest tak wysoka, że pomimo stosowania profilaktyki (doustnymi antykoagulantami), ryzyko powstania zakrzepicy żył głębokich u osób dorosłych wynosi ponad 21% [45].

W przeciwieństwie do dorosłych, ryzyko rozwoju zakrzepicy u dzieci po urazach jest bardzo niskie. Wiąże się to nie tylko z protekcyjnym działaniem niskiego poziomu trombin, ale także właściwą dla dzieci zwiększoną ruchliwością, która znacznie skraca czas unieruchomienia.

Wg Andrew i wsp. dopiero znacznie przedłużająca się hospitalizacja z powodu urazu rdzenia kręgowego powoduje wzrost ryzyka choroby zakrzepowej nawet do 10% [2]. Spośród tej grupy dzieci (z zakrzepicą po urazach) możliwość wystąpienia zatorowości płucnej jest niska i wynosi 0,000069%, wzrastając jedynie u dzieci z zaburzeniami neurologicznymi (porażenia kończyn) po urazach rdzenia kręgowego do 1,85% [46].

Do grupy pacjentów podwyższonego ryzyka rozwoju choroby z-z należą także dzieci z wrodzonymi wadami serca. Powikłania zakrzepowe mogą u nich powstać z powodu zaburzonej hemodynamiki krwi, obecności obcych materiałów w formie łatek, kateterów czy po zabiegach operacyjnych (lecniczych, diagnostycznych – cewnikowania serca). Najczęściej, wśród tej grupy chorych, ostry zator tętnicy płucnej występuje po zabiegu Fontana [47].

Inne

Do niezmiernie rzadkich należą przypadki zatorowości płucnej niezwiązanej z obecnością skrzepliny. Materiałem zatorowym może być: ciało obce, masy guza, bakterii, grzybów, tłuszcz. Do specyfiki okresu dziecięcego należy możliwość wystąpienia licznych, drobnych zatorów odgałęzień tętnicy płucnej, w przebiegu ciężkiego odwodnienia (choroby biegunkowe, ciężkie oparzenia) czy w stanach długotrwałego niedożywienia [48].

Objawy kliniczne

Stan kliniczny oraz manifestacja objawów zależą w dużej mierze od choroby podstawowej towarzyszącej pacjentowi, funkcji układu krążenia i oddechowego oraz rozległości zmian w płucach spowodowanych przez zator. Stąd też objawy często są różnorodne i mało charakterystyczne, czego efektem może być opóźnienie postawienia prawidłowego rozpoznania.

Zatorowość płucna może mieć przebieg ostry lub przewlekły. W przypadkach o ostrym przebiegu objawy kliniczne często są wynikiem rozwiniętego już wstrząsu, co w klinice pediatrycznej może być mylone ze wstrząsem septycznym. W przypadkach o przebiegu przewlekłym najczęściej stwierdzana jest: duszność, kaszel (czasami z krwiopluciem), tachypnoe, tachykardia, rzadziej rzężenia i świsty nad płucami.

Duszność występująca w przebiegu zatorowości płucnej jest mało specyficzna, może być wyłącznie wysiłkowa, ale także występować w spoczynku, mieć charakter stały bądź napadowy. W przypadkach obwodowej zatorowości występuje podrażnienie i ból opłucnej, ale objawy bólowe w klatce piersiowej są trudne do interpretacji szczególnie u młodszych dzieci. Izolowany, nagły incydent duszności spowodowany jest zazwyczaj centralną zatorowością

płucną bez podrażnienia opłucnej. Do mało charakterystycznych należą także takie objawy jak: podwyższona temperatura, niepokój, kołatanie serca, omdlenia.

Należy zaznaczyć, że część przypadków zatorowości płucnej przebiega bezobjawowo, a rozpoznawana jest dopiero podczas badań autopsyjnych. Analizując retrospektywnie nagłe, niespodziewane zgony u dzieci, Byard stwierdził, że ZP była przyczyną 8 zgonów spośród 17 500 przebadanych autopsyjnie przypadków [49]. Monagle zaś wykazał 7 przypadków ZP spośród 69 nagłych niespodziewanych zgonów [40]. W przypadku powtarzających się licznych, niemych klinicznie incydentów zatorowości płucnej, dochodzi do powstania przewlekłego nadciśnienia płucnego, prowadzącego z kolei do powstania serca płucnego. Powikłanie to w klinice pediatrycznej może być pierwszym objawem skłaniającym do przeprowadzenia diagnostyki różnicowej i rozpoznania ZP [50,51].

Do specyfiki okresu dziecięcego należy także fakt, że u dzieci objawy podstawowej, ciężkiej choroby często dominują w obrazie klinicznym nawet, jeśli wystąpił masywny zator.

Diagnostyka różnicowa

Z powodu mało charakterystycznych i nieswoistych objawów zator tętnicy płucnej u dzieci może być mylony z: zapaleniem płuc, astmą oskrzelową, obrzękiem czy niedodmą płuc.

Rozpoznanie

W ustaleniu prawidłowego rozpoznania u pacjentów pediatrycznych pomocna jest analiza czynników ryzyka oraz dotychczasowej historii choroby pacjenta. Badanie przedmiotowe układu oddechowego może być u części pacjentów prawidłowe.

Obecnie brak jest oddzielnych, stworzonych tylko dla dzieci, standardów rozpoznawania zatorowości płucnej; są one wzorowane na wytycznych dla dorosłych. Przez długi okres u dorosłych złotym standardem była angiografia naczyń płucnych. U dzieci, ze względu na dużą inwazyjność, metoda ta stosowana jest w wyjątkowych przypadkach. Pierwszym stosowanym badaniem w rozpoznawaniu zatorowości płucnej, nadal rekomendowanym dla dzieci, jest scyntygrafia perfuzyjna i wentylacyjna płuc. Jest to badanie bezpieczne, czułe, powtarzalne, powodujące stosunkowo niską dawkę napromieniania [2,52]. Obecnie, obok scyntyigrafii do oceny ZP u dzieci, stosowana jest spiralna tomografia komputerowa. Wśród zalet badania tomograficznego należy wymienić możliwość wizualizacji materiału zatorowego (w tym określenie wielkości skrzepliny), a także innego rozpoznania, o ile wykluczono zatorowość. Do stron ujemnych tomografii należy wysoka dawka napromieniania, potrzeba stosowania jodowych środków kontrastowych, a w przypadku obwodowego (dalej niż rozgałęzienia subsegmentalne tętnicy płucnej) położenia skrzepliny może być badaniem niediagnostycznym.

MRI wykorzystywany jest do oceny naczyń obwodowych, ale nie posiada pewnego miejsca w ocenie zatorowości.

Wynik gazometrii krwi tętniczej, spośród badań biochemicznych, nie należy do decydujących o rozpoznaniu, gdyż często jest prawidłowy [53]. Oznaczanie stężenia D-dimerów (produkt degradacji fibryny) jest metodą bardzo czułą, ale o ograniczonej swoistości. Podwyższone stężenie (powyżej 500 µg/ml) z dużym prawdopodobieństwem wskazuje na rozpuszczanie znajdującej się w organizmie skrzepliny, ale może także być spowodowane innymi schorzeniami, jak nowotwory, stany zapalne. Prawidłowe stężenie D-dimer z dużym prawdopodobieństwem pozwala natomiast wykluczyć chorobę z-z [54].

Rozpoznanie zatorowości płucnej staje się bardziej czułe po analizie wyników kilku badań: stężenia D-dimer, spiralnej tomografii komputerowej naczyń płucnych, scyntyigrafii perfuzyjnej i wentylacyjnej płuc. Pomocnym badaniem dodatkowym oceniającym funkcję prawej komory serca jest ECHO serca. U dzieci wybór badań obrazowych w celu rozpoznawania zatorowości płucnej, często wymaga dostosowania do stanu pacjenta i przebiegu klinicznego choroby.

Leczenie

W piśmiennictwie niewiele jest prospektywnych, randomizowanych badań, oceniających skuteczność i bezpieczeństwo stosowania leczenia przeciwkrzepliwego u dzieci. W latach 1995-2004 podjęto próbę przeprowadzenia kilku dużych badań z randomizacją, dotyczących leczenia choroby z-z u dzieci, jednakże część z nich zakończyła się niepowodzeniem, uniemożliwiając weryfikację postawionych założeń [57]. Publikowane na łamach czasopisma "Chest", od 1995 roku, wytyczne rekomendowane przez *American College of Chest Physician* (ACCP) najdokładniej opisują leczenie przeciwkrzepliwie u dzieci [55]. Jednakże w rozdziale dotyczącym leczenia powikłań z-z u dzieci większość zaleceń ma nadal stopień 1C (zalecenia średnio silne) lub 2C (zalecenia bardzo słabe).

Wg wytycznych VII ACCP Conference z 2004 roku (ostatnia aktualizacja) zaleca się [56]: w przypadku pierwszego epizodu zakrzepowo-zatorowego u dzieci powyżej 2 m.ż. podanie dożylnie heparyny niefrakcjonowanej lub heparyny niskocząsteczkowej, pod kontrolą APTT, który powinien być 2-2,5 razy wydłużony (aktywność anty-Xa 0,3-0,7j/ml) przez 5-10 dni; dawki heparyny: początkowo bolus 100-150 j.m/kg, a następnie wlew ciągły (lub iniekcje co 4 godz.) w zależności od APTT bądź heparyna niskocząsteczkowa co 12 godzin; u noworodków możliwe jest odstępianie od prowadzenia terapii przeciwkrzepliwiej, a jedynie monitorowanie choroby, z wyjątkiem sytuacji znacznego zagrożenia dla poszczególnych organów lub kończyn.

Leki fibrynolityczne powinny być stosowane w udokumentowanych, ciężkich przypadkach zatorowości płuc-

nej. Obecnie u dzieci zalecany jest tkankowy aktywator plazminogenu (*tissue plasminogen activator* – tPA), ale dawkowanie i czas leczenia jest zindywidualizowany, bowiem brak jest dostatecznych badań do opracowania wytycznych stosowania tych leków u dzieci. Browne i wsp. przeprowadzili badania prospektywne z zastosowaniem tPA (0,5 mg/kg przez 6 godz.) uzyskując rozpuszczenie skrzepliny u 13 z 20 dzieci [58]. Zen i wsp. podawał z kolei tPA 0,5 mg/kg przez godzinę, a następnie 0,25 mg/kg do rozpuszczenia skrzepliny lub wystąpienia poważnych powikłań, uzyskując rozpuszczenie u 16 z 17 dzieci [59]. Ograniczeniem do stosowania fibrynolityków jest czynne krwawienie, stan po zabiegach chirurgicznych, nowotwory oun. Najgroźniejszym powikłaniem jest krwawienie do cun, które u pacjentów dorosłych występuje u ok.1% [59,60]. Inne powikłania terapii to: krwawienia do płuc, układu pokarmowego i moczowego [58,59,60].

Po przebytych incydencie choroby zatorowo-zakrzepowej profilaktyczne leczenie (podawanie doustnego antykoagulantu lub heparyny niskocząsteczkowej) obejmuje okres 3-6 m-cy. Stałe leczenie profilaktyczne zalecane jest w przypadku nawrotu choroby z-z, nie związanego z wprowadzeniem cewnika do żyły głównej. Obecnie brak jest dostatecznych danych wskazujących na konieczność stosowania profilaktyki pierwotnej u dzieci z cewnikiem w żyłę główną. U dzieci z wrodzonymi trombofiliami zaleca się profilaktycznie leki przeciwzakrzepowe, jeśli istnieje ryzyko dołączenia się dodatkowych czynników ryzyka (np. zabieg operacyjny).

Piśmiennictwo

- Goldhaber SZ, Visani L, de Rosa M i wsp. Acute pulmonary embolism: clinical outcomes in the International Cooperative Pulmonary Embolism Registry (ICOPER). *Lancet*. 1999; 353: 1386-1389.
- Andrew A, Dawid M, Adams M i wsp. Venous thromboembolic complications (VTE) in children: first analyses of the Canadian Registry of VTE. *Blood*. 1994; 83: 1251-7.
- Babyn PS, Gahunia HK, Massicotte P. Pulmonary thromboembolism in children *Pediatr Radiol*. 2005; 35(3): 258-74.
- Levy DM, Massicotte MP, Harvey E i wsp. Thromboembolism in paediatric lupus patients. *Lupus*. 2003; 12(10): 741-6.
- Padmakumar B, Sun J, Satchithanathan G i wsp. Deep venous thrombosis and pulmonary embolism following chickenpox. *Ann Trop Paediatr*. 2004; 24: 271-4.
- Góra K, Chlewicka I, Pruszczyk P. Żyłna choroba zatorowo-zakrzepowa u 15-letniego chłopca z zespołem antyfosfolipidowym. *Pol Arch Med Wew*. 2004; 4(10): 1229-1233.
- Mehls O, Andrassy K, Koderish J. Hemostasis and thromboembolism in children with nephrotic syndrome. Differences from adults. *Pediatrics*. 1987; 110(6): 862-867.
- Hoyer P, Gouda S, Barthels M i wsp. Thromboembolic complications in children with nephrotic syndrome. *Acta Paediatr Scan*. 1986; 75(5): 804-810.
- Pascual JMS, Prakash UBS. Development of pulmonary hypertension after placement of a ventriculoarterial shunt. *Mayo Clin Proc*. 1993; 68: 1177-1182.
- Woodruff WW 3rd, Merten DF, Wagner ML i wsp. Chronic pulmonary embolism in children. *Radiology*. 1986; 159: 511-514.
- Nitschmann E, Berry L, Bridge S i wsp. Morphologic and biochemical features affecting and antithrombotic properties of the inferior vena cava of rabbit pups and adult rabbits. *Pediatr Res*. 1998; 43: 62-67.
- Ferrari E, Baudouy M, Cerboni P i wsp. Clinical epidemiology of venous thrombo-embolic disease. Results of a French multicentre registry. *Eur Heart J*. 1997; 18: 685-91.
- Sutor AH, Man V. Diagnosis of thromboembolic disease during infancy and childhood *Semin Thromb Hemostasis*. 1997; 23(3): 237-246.
- Kothari SS, Varma S, Wasir HS. Thrombolytic therapy in infants and children. *Am Heart J*. 1994; 127: 651-657.
- Bernstein D, Coupey S, Schonberg K. Pulmonary embolism in adolescent *Am J Dis Child*. 1886; 140: 667-71.
- Chan AK, Deveber G, Monagle P i wsp. Venous thrombosis in children. *J Thromb Haemost*. 2003; 1: 1443-1455.
- Rohrer MJ, Cutler BS, MacDougall E i wsp. Prospective study of incidence of deep venous thrombosis in hospitalized children. *J Vas Surg*. 1996; 24: 46-50.
- Svensson PJ, Dahlback B. Resistance to activated protein C as a basis for venous thrombosis. *N Engl J Med*. 1994; 330: 517.
- Ridker PM, Miletich JP, Hennekens CH i wsp. Ethnic distribution of factor V Leiden in 4047 men i women: implications for venous thromboembolism screening. *Jama*. 1997; 277: 1305-07.

Leczenie profilaktyczne w przypadku chorób serca, po implantacji sztucznych zastawek, choroby Kawasaki obejmuje u dzieci podawanie kwasu acetylosalicylowego. W pojedynczych przypadkach doniesiono także o stosowaniu filtrów (żyła główna górna) oraz embolektomii płucnej w leczeniu ZP [61].

Podsumowanie

Pomimo iż zatorowość płucna należy do jednostek rzadko występujących u dzieci, to w grupach szczególniego ryzyka (pacjenci z cewnikami centralnymi, koagulopatiami) powinna być brana pod uwagę w diagnostyce różnicowej w przypadkach o nietypowych, nieswoistych objawach klinicznych ze strony układu oddechowego. U pacjentów w wieku rozwojowym ciężki stan ogólny, objawy choroby podstawowej mogą maskować objawy zatoru w płucach.

U całkowicie zdrowych dotąd młodych osób, u których rozpoznano zatorowość płucną należy poszukiwać innych dodatkowych czynników ryzyka, szczególnie wrodzonych trombofilii. Ponieważ brak jest standardów rozpoznawania i leczenia zatorowości płucnej u dzieci, są one wzorowane na programach dla dorosłych, jednakże wymagają indywidualnej modyfikacji w poszczególnych przypadkach klinicznych. W leczeniu żyłnej choroby z-z zalecane są leki przeciwkrzepliwe, a w ciężkich przypadkach – fibrynolityczne.

20. Koster T, Rosendaal FR, de Ronde H i wsp. Venous thrombosis due to poor anticoagulant response to activated protein C: Leiden thrombophilia study. *Lancet*. 1993; 342: 1503-06.
21. Lewandowski K, Turowiecka Z, Rożek M i wsp. Częstość mutacji Leiden, genu czynnika V u chorych na żylną chorobę zakrzepowo-zatorową; analiza 147 kolejnych przypadków. *Acta Haematol Pol*. 1997; 28: 31-34.
22. Hagstrom JN, Walter J, Bluebond-Langner R i wsp. Prevalance of the factor V Leiden mutation in children and neonates with thromboembolic disease. *J Pediatr*. 1998; 133: 777-81.
23. Manco-Johnson M. Disorders of hemostasis in childhood: risk factors for venous thromboembolism. *Thromb Haemost*. 1997; 78: 710-714.
24. Heller C, Schobess R, Kurnik K i wsp. Abdominal venous thrombosis In neonates and infants: role of prothrombic risk factors – a multicentre case-control study. For the Childhood Thrombophilia Study Group. *Br J Haematol*. 2000; 111: 534-539.
25. Lewandowski K, Kwaśnikowski P, Rożek M i wsp. Wrodzona trombofilia w regionie wielkopolskim. *Acta Haematol Pol*. 2001; 32: 295-301.
26. Skotnicki AB, Sacha T. Zaburzenia krzepnięcia krwi. Kraków, Medycyna Praktyczna 1997.
27. Vinazzer H. Hereditary and aquired antithrombin deficiency. *Semin Thromb Hemost*. 1999; 25: 257-272.
28. Uderzo C, Faccini P, Rovelli A i wsp. Pulmonary thromboembolism in childhood leukemia: 8-years experience in a pediatric hematology centem. *J Clin Oncol*. 1995; 13: 2805-2812.
29. Bałanda A. Występowanie nadkrzepliwości u dzieci leczonych z powodu chorób rozrostowych układu krwiotwórczego. Praca doktorska Akademia Medyczna Gdańsk 2004.
30. Marraro G, Uderzo C, Marchi P i wsp. Acute respiratory failure and pulmonary thrombosis In leukemic children. *Cancer*. 1991; 67: 696-702.
31. Chojnowski K The coagulopathy of acute lymphoblastic leucaemia. *Acta Haematol Pol*. 2000; 31(4): 371-378.
32. Nowak-Gottl U, Ahlke E, Schulze-Westhoff P i wsp. Changes in coagulation and fibrinolysis in childhood ALL: a two-step dose reduction of one E. coli asparaginase preparation. *Br J Haematol*. 1996; 95: 123-126.
33. Wojtukowicz MZ, Sierko E. Jatrogenne powikłania zatorowo-zakrzepowe u chorych nowotworowych; próby zapobiegania i sposoby leczenia. *Nowa Med*. 2001; 5-6: 113-115.
34. Andrew M, Brooker LA. Haemostatic complications in renal disorders of the young. *Pediatr Nefrol*. 1996; 10: 88-99.
35. Schlegel N. Thromboembolic risk and complications in nephrotic children. *Semin Thromb Hemost*. 1997; 23: 271-280.
36. Bick RL Baker WF. Antiphospholipid syndrome and thrombosis. *Semin Thromb Hemost*. 1999; 25: 333-350.
37. Manco-Johnson MJ, Nuss R. Lapus anticoagulant In children with thrombosis. *Am J Hematol*. 1995; 48: 240-243.
38. Nuss R, Hays T, Chudgar U i wsp. Antiphospholipid antibodies and coagulation regulatory protein abnormalities in children with pulmonary emboli. *J Pediatr Hematol Oncol*. 1997; 19: 202-207.
39. Emery JL, Hilton HB. Lung and hurt complications of the treatment of hydrocephalus by ventriculostomy. *Surgery*. 1961; 50: 309-314.
40. Monagle P, Adams M, Mahoney M i wsp. Outcome of pediatric thromboembolic disease: a report from the Canadian childhood thrombophilia registry. *Pediatr Res*. 2000; 47: 763-6.
41. Andrew M, Marzinotto V, Pencharz P i wsp. A cross-sectional study of catheter –related thrombosis In children receiving total parental nutrition at home. *J Pediatr*. 1995; 126: 358-63.
42. Knofler R, Siegert E, Lauterbach I i wsp. Clinical importance of prothrombotic risk factors in pediatric patients with malignancy – impact of central venous lines. *Eur J Pediatr*. 1999; 158(suppl. 3): 147-150.
43. Molinari AC, Castagnola E, Mazzola C i wsp. Thromboembolic complications related to indwelling central venous catheters in children with oncological/hematological diseases: a retrospective study of 362 catheters. *Support Care Cancer*. 2001; 9: 539-544.
44. Streif W, Andrew ME. Venous thromboembolic events in pediatric patients. Diagnosis and management. *Hematol Oncol Clin North Am*. 1998; 3: 1283-1312.
45. Burns GA, Cohn SM, Frumento RJ i wsp. Prospective ultrasound evaluation of venous thrombosis In high-risk trauma patients. *J Trauma*. 1993; 35: 405-8.
46. Mc Bride WJ, Gadowski GR, Kelner MS i wsp. Pulmonary embolism in pediatric trauma patients. *J Trauma*. 1994; 37: 913-15.
47. Van Omen CH, Ottenkamp J, Lam J i wsp. The risk of postthrombotic syndrome in children with congenital heart disease. *J Pediatr*. 2002; 141: 582-586.
48. Berhson J (red.). Podręcznik Pediatrii. Nelson Wydawnictwo Naukowe PWN Warszawa 1996: 1251.
49. Byard RW, Cutz E. Sudden and unexpected death in infancy and childhood due to pulmonary embolism. An autopsy study. *Arch Pathol Lab Med*. 1990; 114: 142-144.
50. Croyle PH, Place RA, Hilgenberg AD. Massive pulmonary embolism in a high school wrestler. *JAMA*. 1979; 241: 827-828.
51. Worsley DF, Alami A. Comprehensive analysis of the results of the PIOPED study. Prospective investigation of pulmonary embolism diagnosis study. *J Nucl Med*. 1995; 36: 2380-2387.
52. The PIOPED Investigators (1990) Value of the ventilation/perfusion scan in acute pulmonary embolism. Results of the prospective investigation of pulmonary embolism diagnosis (PIOPED). *JAMA*. 1990; 263: 2753-2759.
53. Place RC. Pulmonary embolism in the pediatric emergency department. *Clin Ped Emerg Med*. 2005; 6: 244-252.
54. Perrier A. Diagnosis of pulmonary embolism by a decision analysis-based strategy including clinical probability, D-dimer levels, and ultrasonography: a management study. *Arch Intern Med*. 1996; 156: 531-6.
55. Michelson AD, Bovill E, Andrew M. Antithrombotic therapy in children. *Chest* 1995; 108(Suppl.): 506-522.
56. Monagle P, Chan A, Chalmers E i wsp. Antithrombotic therapy in children. *Chest*. 2004; 126(Suppl.3): 645-690.
57. Massicotte P, Sofronas M, de Veber G. Difficulties in performing clinical trials of antithrombotic therapy in neonates and children. *Thromb Res*. 2006; 118: 153-163.
58. Browne M, Newall F, Campbell J i wsp. Thrombolytic therapy with tissue plasminogen activator (tPA), analysis, of safety and outcome in children. *J Thromb Haemost*. 2003; (Suppl. 1): 1488-1489.
59. Zenz W, Arlt F, Sodia S. Thrombolytic therapy in pediatric patients. *Thromb Haemost*. 1997; 77: 132-4.
60. Gupta AA, Leader M, Andrew M i wsp. Safety and outcomes of thrombolysis with tissue plasminogen activator for treatment of intravascular thrombosis in children. *J Pediatr*. 2001; 139: 682-8.
61. Khong PL, John PR. Technical aspects of insertion and removal of an vena cava inferior IVC filter for prophylactic treatment of pulmonary embolus. *Pediatr Radiol*. 1997; 27: 239-241.