

Zatorowość płucna u dzieci - powikłania leczenia

dr hab. n. med. Izabela Pągowska-Klimek

Klinika Anestezjologii i Intensywnej
Terapii Medycznej ICZMP



Dzieci są chronione przed rozwojem powikłań zakrzepowo-zatorowych dzięki:

- mniejszej zdolności generacji trombiny
- większy potencjał α_2 makroglobuliny do hamowania trombiny
- nietrombogene właściwości śródbłónka

Zatorowość płucna u dzieci- czy warto o tym mówić?

- Kanada 1990-1991: leczono 137 dzieci z DVT, 22 PE
5,3 na 10 000 przyjęć do szpitala
0.07/10 000 dzieci całej populacji (chorzy >1 m-ca życia)
2,2% dzieci zmarło

Andrew M, David M, Adams M, Ali K, Anderson R, Barnard D, et al. Venous thromboembolic complications (VTE) in children: first analyses of the Canadian Registry of VTE. Blood (1994) 83:1251-7. 10.1002/jbmr.5650090615

- Szwecja 2005: 12 dzieci z ostrym zatorem płucnym

Andersson T, Söderberg S. Incidence of acute pulmonary embolism, related comorbidities and survival; analysis of a Swedish national cohort. BMC Cardiovasc Disord. 2017 Jun 14;17(1):155

- National Hospital Discharge Survey USA 2004
PE - 0,9/100 000 dzieci /rok
- OITP ICZMP Łódź 8 przypadków PE

Zatorowość płucna - objawy

- **tachypnoe**
- **duszność**
- **ból w klatce piersiowej**
- **kaszel**
- **krwioplucie**
- **gorączka**

W zależności od stopnia nasilenia zaburzeń hemodynamicznych rozróżniamy:

- zatorowość płucna wysokiego ryzyka - wstrząs lub spadek ciśnienia pon. SAP 90 lub o 40 mmHg o ile nie jest wywołany innymi przyczynami
- zatorowość płucna pośredniego/niewysokiego ryzyka
- *zator submasywny - echokardiograficzne cechy przeciążenia prawokomorowego bez objawów wstrząsu*

Buck, J. R., Connors, R. H., Coon, W. W., Weintraub, W. H., Wesley, J. R., & Coran, A. G. (1981). Pulmonary embolism in children. Journal of Pediatric Surgery, 16(3), 385-391.

- Uniwersytet Michigan 1955-1979, pacjenci 0-19 r.ż
- Sekcyjnie rozpoznano PE w 116 przypadkach
- tylko w połowie przypadków udokumentowano objawy kliniczne mogące sugerować zator, a rozpoznanie przedśmierne postawiono tylko w 1/3 przypadków

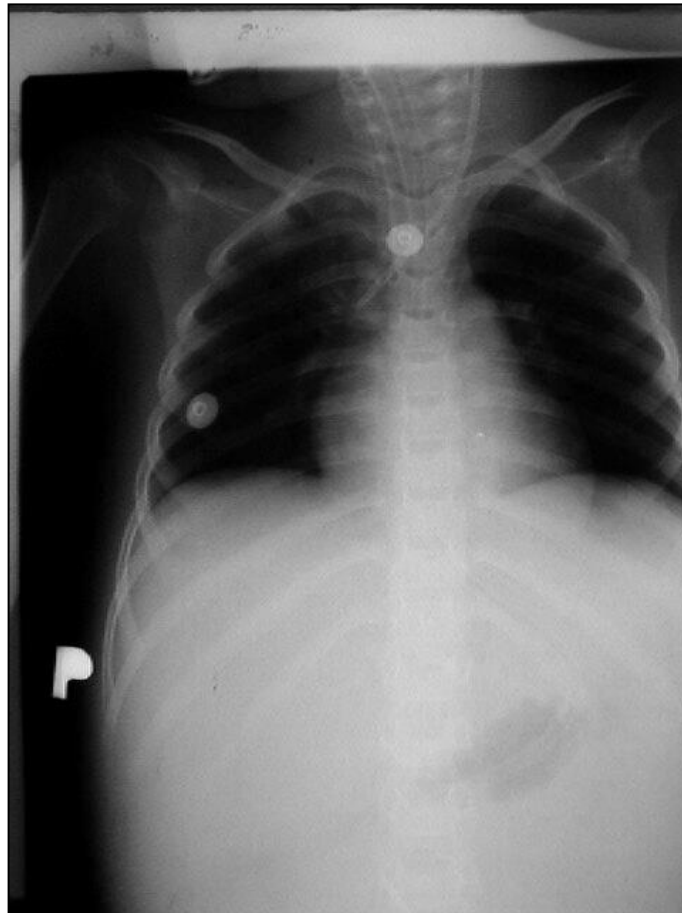
Przypadek 1

- 5-letnia pacjentka Kliniki Nefrologii
- sterydooporny zespół nerczycowy, znaczna utrata białka z moczem (15g/d), wodobrzusze
- od kilku dni kaszel i narastająca duszność, rozpoznano zapalenie płuc, wdrożono antybiotykoterapię
- po nagłym zatrzymaniu krążenia i skutecznej resuscytacji przyjęta do OITP

W OIT:

- niestabilna krążeniowo- włączono wlew katecholamin w zwiększanych dawkach
- hiperkapnia i hipoksemia pomimo zwiększania FiO_2 , PEEP, PIP
- kwasica metaboliczna
- gorączka

Badanie radiologiczne klatki piersiowej



Rozpoznanie lekarza dyżurnego

- Wstrząs septyczny

Kolejna doba

- pacjentka w stanie skrajnie ciężkim
- w echo serca: cechy znacznego przeciążenia prawej komory, przesunięcie przegrody międzykomorowej w stronę komory lewej, niska prędkość przepływu w drodze wypływu z RV, cechy niedomykalności trójdzielnej
- Na podstawie stanu klinicznego, obrazu radiologicznego i echokardiograficznego a także wobec istnienia czynnika ryzyka (**zespół nerczycowy**) postawiono rozpoznanie masywnej zatorowości płucnej
- zdecydowano o włączeniu ze wskazań życiowych leczenia fibrynolitycznego (Actylise). Ze względu na stan ogólny zaniechano dalszych badań dodatkowych.

Leczenie trombolityczne

- **przeciwwskazania bezwzględne**
 - krwotoczny udar mózgu lub udar o nieznaną przyczynę przebyty kiedykolwiek
 - udar niedokrwienny mózgu w ciągu ostatnich 6 miesięcy
 - uszkodzenie lub nowotwór (pierwotny lub przerzutowy) ośrodkowego układu nerwowego
 - niedawny duży uraz, zabieg operacyjny lub uraz głowy (w ciągu ostatnich 3 tygodni)
 - krwawienie żołądkowo-jelitowe w ciągu ostatniego miesiąca
 - rozpoznana skaza krwotoczna
- **przeciwwskazania względne**
 - przemijający napad niedokrwienia mózgu w ciągu ostatnich 6 miesięcy
 - leczenie doustnym antykoagulantem
 - ciąża
 - nakłucie naczyń w miejscu niedającym się ucisnąć (np. biopsja wątroby, nakłucie lędźwiowe) w ciągu ostatnich 24 godzin
 - traumatyczna resuscytacja
 - oporne nadciśnienie tętnicze (ciśnienie skurczowe >180 mm Hg i/lub rozkurczowe >110 mm Hg)
 - zaawansowana choroba wątroby
 - infekcyjne zapalenie wsierdza
 - czynny wrzód trawienny

Badanie autopsyjne

- Badanie sekcyjne wykazało obecność dużych skrzeplin w obu głównych odgałęzieniach tętnicy płucnej, oraz drobne ogniska zatorowe w gałęziach dystalnych.

Zatorowość płucna - czynniki ryzyka

Czynniki ryzyka daje się ustalić w przypadku 96-98% dzieci z VTE, przy czym w ponad 2/3 przypadków można znaleźć jednocześnie 2 czynniki predysponujące

- **kaniulacja żył centralnych**

Zatorowość płucna u dzieci- czynniki ryzyka

Wrodzone zaburzenia krzepnięcia

- niedobór AT III
- niedobór białka C lub S
- czynnik V Leiden i APCR
- mutacja genu protrombiny
- homocystinuria
- niedobór plazminogenu
- hyperhomocysteinemia
- nadmiar czynnika VIII

Nabyte zaburzenia krzepnięcia

- zespół nerczycowy
- złośliwy proces nowotworowy (ostra białaczka limfoblastyczna)
- chemioterapia
- zespół antyfosfolipidowy
- SLE
- doustne leki antykoncepcyjne

Czynniki ryzyka

- urazy
- długotrwałe unieruchomienie
- wady serca, kardiochirurgia
- otyłość

Pacjent nr 2

- wezwanie do Kliniki Ortopedii Dziecięcej - pacjent zgłasza ból w klatce piersiowej

Czy coś podejrzewamy?

Rozpoznanie nie jest takie oczywiste

Pediatric Health Information System - dane z 44 dużych szpitali pediatrycznych w USA

- 117 676 pacjentów <18 r.ż hospitalizowanych w latach 2006-2011 celem wykonania planowego zabiegu ortopedycznego
- 33 przypadki VTE - częstość powikłań zakrzepowo - zatorowych 5,1 / 10 000 przyjęć (0,0515%)
- 4 zgony z powodu PE (2 przed i 2 po wypisie ze szpitala) śmiertelność 5,4%

Pacjent nr 2

- 13 letni chłopiec w czwartej dobie po operacji stawu biodrowego
- unieruchomiony gipsem biodrowym
- zatrzymanie krążenia w mechanizmie PEA poprzedzone silnym bólem w klatce piersiowej
- podjęto resuscytację

Rozpoznanie ?

- zator tętnicy płucnej wysokiego ryzyka

Leczenie ?

- śródreanimacyjnie podano wlew rtPA(Actylise)

0.1-0.6 mg/kg/h przez 6 godz iv

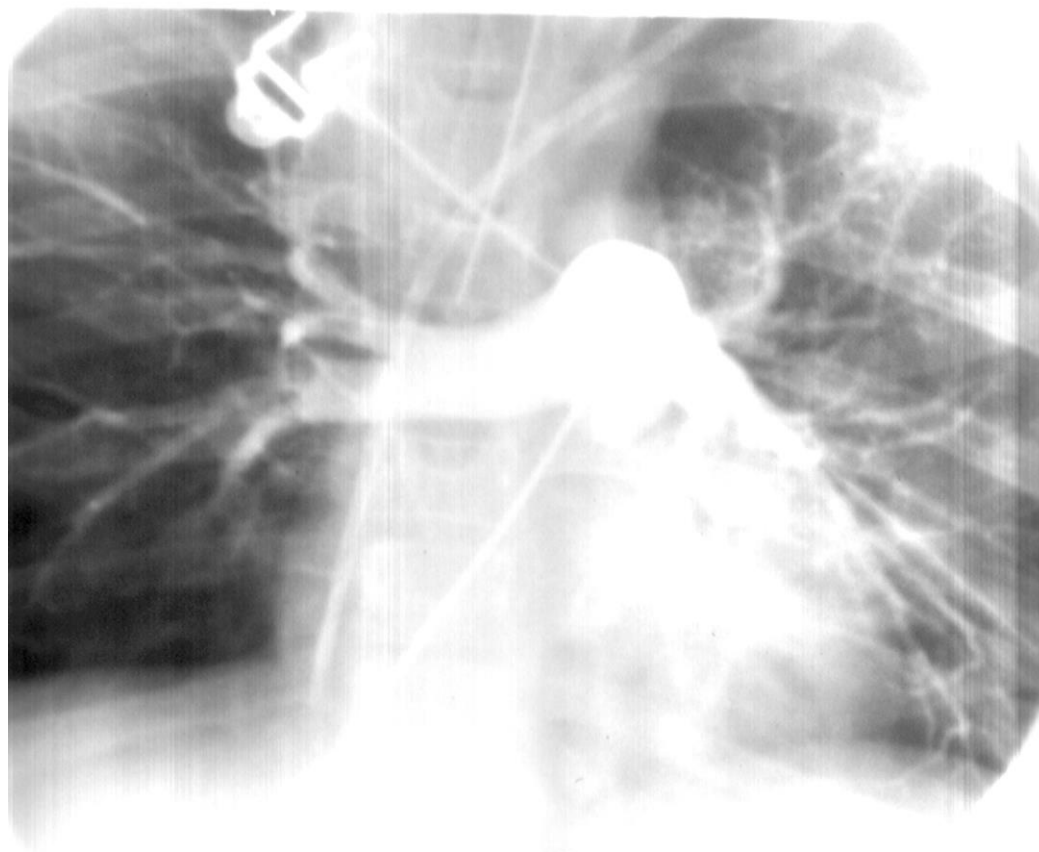
Monagle P, Chan AKC, Goldenberg NA, Ichord RN, Journeycake JM, Nowak-Göttl U, Vesely SK. Antithrombotic Therapy and Prevention of Thrombosis, 9th ed: American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines. Chest. 2012 Feb;141(2 Suppl):e737S-e801S.

- po 60 minutach resuscytacji : rytm zatokowy HR 120-140, względna stabilizacja hemodynamiczna przy wsparciu wlewami adrenaliny i noradrenaliny 1 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$
- w echo serca : cechy przeciążenia prawokomorowego

Diagnostyka ?

- echokardiografia przezklatkowa
- echokardiografia przezprzełykowa
- Angio TK
- angiografia tętnicy płucnej

Angiografia tętnicy płucnej



Co dalej?

1. Powtarzamy dawkę leku fibrynolitycznego
2. Włączamy heparynę
3. Włączamy warfarynę
4. Rozważamy leczenie chirurgiczne

- Embolectomia chirurgiczna-u chorych z przeciwwskazaniami do leczenia trombolitycznego lub u których takie leczenie skończyło się niepowodzeniem
- S.V. Konstantinides, A. Torbicki, G. Agnelli, N. Danchin, D. Fitzmaurice, N. Galie, J.S. Gibbs, M.V. Huisman, M. Humbert, N. Kucher, I. Lang, M. Lankeit, J. Lekakis, C. Maack, E. Mayer, N. Meneveau, A. Perrier, P. Pruszczyk, L.H. Rasmussen, T.H. Schindler, P. Svitil, A. Vonk Noordegraaf, J.L. Zamorano, M. Zompatori.
Rozpoznawanie i leczenie ostrej zatorowości płucnej. Podsumowanie wytycznych European Society of Cardiology 2014

Embolectomia



Przypadek nr 3

- 8-letni chłopiec (dotychczas zdrowy) leczony w szpitalu powiatowym
- duszność, kaszel, ból brzucha

Jakie jest rozpoznanie?

- rozpoznanie: zapalenie płuc
- brak poprawy po 8 dniach leczenia przestany do Kliniki Pediatrii i Immunologii ICZMP

W ICZMP

duszność

tachypnoe 50/’

tachykardia 160/’

ból brzucha

suchy kaszel

apatyczny

płaczący

szmer płęcherzykowy

asymetryczny ściszony po stronie
prawej

brzuch miękki z niewielką obroną
mięśniową podczas badania,
tkliwy przy ucisku

konsultowany przez chirurga
bez wskazań do interwencji

Badanie radiologiczne klatki piersiowej

RTG klatki piersiowej:

obszary zagęszczeń i gorszej powietrzności w obu okolicach nadprzeponowych, bardziej nasilone po stronie prawej

serce podparte na przeponie, nieco powiększone w wymiarze poprzecznym

Badania laboratoryjne

- WBC 16,16 Hb 9,4 Htk 27,7%
- **PLT 186/mm³**
- CRP 5,17
- APTT 28,7 s INR 1,7 AT III 100% fibrynogen 1.04 g/l D-
dimery 58 029 ng/ml
- troponiny podwyższone, w ekg ujemne T w V1-V4

Tomografia klatki piersiowej

- duży zator 15x20x34mm w lewej tętnicy płucnej w podziale na tętnice płątowe
- dwa zatory 10x21x30mm i 9x10x12mm w prawej tętnicy płucnej w podziale na tętnice płątowe
- kontynuacja mas zatorowych do tętnic segmentowych
- zawężenie światła tętnic segmentowych obu płatów dolnych i płata środkowego płuca prawego
- prawie całkowita bezpowietrzność segmentów 8,9,10 obu płatów dolnych z widocznym bronchogramem

W OITP

oddech własny z tlenoterapią bierną SpO₂ 90-95%

krążeniowo wydolny: SBP 98-107 mmHg

HR 150- 170/’

USG doppler: naczynia tętnicze i żyłne kończyn dolnych, aorty brzusznej i jej gałęziach nie uwidocznilo zmian zakrzepowych, przepływy w kierunku fizjologicznym zachowane

Leczenie zatoru tętnicy płucnej niskiego ryzyka

- Heparyna niefrakcjonowana

75 U/kg przez 10 minut iv

następnie 20 U/kg/h > 1 r.ż

28 U/KG/h < 1 r.ż

- heparyny niskocząsteczkowe

enoxaparyna 1,5 mg / kg < 2 m.ż , 1 mg / kg co 12 godzin u dzieci starszych

- włączamy antykoagulant doustny INR 3-4

Warfarynę możemy włączyć gdy:

- 1. poziom płytek jest w normie
- 2. poziom płytek nie ma znaczenia
- 3. poziomy białek C i S są w normie
- 4. poziomy białek C i S nie mają znaczenia
- 5. odpowiedzi 1,3 są prawidłowe

2-3 doba leczenia

ustąpienie duszności

SBP 98-102 mmHg HR 130- 140/’

kontynuowano wlew heparyny pod kontrolą APTT

4-doba leczenia

- obrzęk kończyny górnej prawej
- temperatura do 38,0 °C
- usunięto kaniulę żylną w prawym przedramieniu
- kontynuowano wlew heparyny w zmienianej dawce pod kontrolą APTT
- ATIII 85% , D-dimery 86516 ng/ml, fibrynogen 0,4 g/l

4 doba leczenia godziny dyżurowe

- obrzęk i bolesność **prawej kończyny górnej**
- USG doppler: zakrzepica żyły podobojczykowej, żyły ramiennej, żyły pachowej po stronie prawej
- kontynuowano wlew heparyny

- PLT 79000/mm³

- w godzinach nocnych obrzęk **kończyny dolnej lewej** z mierną bolesnością w okolicy pachwinowej, ucieplenie prawidłowe, przepływ zachowany

5 - doba leczenia

USG doppler: zakrzepica żyły biodrowej zewnętrznej, żyły udowej, żyły podkolanowej, żył proksymalnych głębokich podudzia po stronie lewej

PLT 62000/mm³ ATIII 88% d-dimery 111888 ng/ml

fibrynogen 0,43 g/l

- *O czym myślimy?*
- *Co robimy?*

- 1. zwiększamy heparynę
- 2. odstawiamy heparynę
- 3. włączamy heparynę drobnocząsteczkową
- 4. szukamy innych leków przeciwzakrzepowych

wysunięto podejrzenie **MAŁOPLYTKOWOŚCI**
INDUKOWANEJ HEPARYNĄ

4T-score: 5 pkt

Test HIT dodatni

4 T - score

Category	2 points	1 point	0 point
Thrombocytopenia	> 50% fall, or nadir $\geq 20 \times 10^9/L$	30–50% fall, or nadir $10-19 \times 10^9/L$	< 30% fall, or nadir $< 10 \times 10^9/L$
Timing of the decrease in platelet count	Days 5 to 10, or \leq day 1 with recent heparin (past 30 days)	> Day 10 or timing unclear, or < day 1 if heparin exposure within past 30-100 days	< Day 4 (no recent heparin)
Thrombosis or other sequelae	Proven thrombosis, skin necrosis, or acute systemic reaction after heparin bolus	Progressive, recurrent, or silent thrombosis; erythematous skin lesions	None
Other causes of thrombocytopenia	None evident	Possible	Definite

HIT leczenie

- natychmiastowe przerwanie podaży heparyny
- leczenie przeciwzakrzepowe bezpośrednimi inhibitorami trombiny: argatroban (zarejestrowany w USA do leczenia HIT), biwalirudyna, dabigatran, rywaroksaban, hirudyna
- heparynoidy: fondaparynuks- pośredni inhibitor Xa off-label w HIT ale jest ważną opcją terapeutyczną, ew. danaparoid
- kontynuacja leczenia warfaryną pod kontrolą INR
- unikać przetaczania KKP
- ryzyko zakrzepicy utrzymuje się przez 2- 4 tygodnie od rozpoczęcia leczenia

Leczenie HIT

odstawiono wlew heparyny

rozpoczęto leczenie fondaparynuksiem w dawce 0,1 mg/kg

9-doba

- PLT 156000/mm³
- aktywność białka C 75%
- rozpoczęto terapię nasycającą warfaryną

13-14 doba

- narastający obrzęk kończyny górnej prawej i obu kończyn dolnych
- USG doppler: żyła główna dolna poniżej poziomu żył nerkowych prawie w całości wypełniona skrzeplina
nowe skrzepliny w proksymalnym odcinku żyły odpiszczelowej prawej, zachowany niewielki przepływ przyścienny
- zaburzenia ukrwienia stopy prawej
- zabieg fasciotomii kończyny dolnej prawej ze wskazań życiowych
- niewielka poprawa ucieplenia kończyny, zasinienie dystalnej części stopy prawej

- ***Co robić ?***
- ***Dlaczego tak się dzieje?***

15 doba

- kontynuowano warfarynę pod kontrolą INR
- odstawiono fondaparynuks
- rozpoczęto leczenie argatrobanen pod kontrolą APTT
- narastające zmiany martwicze stopy prawej

Kolejne doby

kontynuowano wlew argatrobanu pod kontrolą APTT

oraz podaż warfaryny pod kontrolą INR, ostatecznie odstawiono argatroban INR 5

Równoległe leczenie miejscowe:

- pielęgnacja rany po fasciotomii
- usunięcie zmian martwiczych kończyny dolnej prawej
- terapia ran opatrunkiem podciśnieniowym

- Od 20 doby leczenia postępująca rekanalizacja naczyń kończyn górnych i dolnych
- sucha martwica stopy
- poddany zabiegowi przeszczepienia skóry na rany po fasciotomii
- poddany amputacji palców kdp oraz śródstopia



46 doba leczenia

USG doppler: znacznego stopnia rekanalizacja żył biodrowych
zewnątrznych

naczynia głębokie i powierzchowne prawej kończyny górnej drożne
bez zmian zakrzepowych

żyła podobojczykowa lewa z przepływem przyściennym

- w 99 dobie leczenia chłopiec wypisany do domu
- dwukrotnie przeprowadzona diagnostyka w kierunku trombofilii nie doprowadziła do rozpoznania przyczyny zatorowości
- aktualnie chłopiec jest zdrowy

Pytanie nr 1

Leczenie fibrynolityczne:

1. Należy zastosować w każdym przypadku rozpoznania zatorowości płucnej
2. Należy rozważyć u pacjentów z wysokim ryzykiem
3. Jest przeciwwskazane u dzieci

Pytanie nr 2

Jeżeli rozpoznamy małopłytkowość indukowaną heparyną:

1. Możemy bezpiecznie stosować heparyny drobnocząsteczkowe
2. Stosujemy leczenie fibrynolityczne
3. Odstawiamy heparynę i włączamy leki z grupy bezpośrednich inhibitorów trombiny lub inhibitor cz Xa

van Ommen C.H., Heyboer H., Groothoff J.W., Teeuw R., Aronson D.C., Peters M.: Persistent Tachypnoe in Children: Keep Pulmonary Embolism In Mind. Journal of Pediatric Hematology/Oncology 1998, 20(6), 570-573