

# Letteratura in pillole

## Embolia polmonare in età pediatrica

*Kuriakose J, Patel S. Acute pulmonary embolism. Radiol Clin North Am. 2010; 48, 31-50*

*Van Ommen CH, Peters M. Acute pulmonary embolism in childhood. Thrombosis Research 2006; 118,13-25*

- L'embolia polmonare è una rara condizione in età pediatrica, con un'incidenza stimata ad 1,4 per milione di ragazzi fino a 18 anni in un registro canadese e in uno olandese.
- Ma questa incidenza è sicuramente sottostimata, dal momento che molti casi sono asintomatici e che spesso i sintomi sono confusi con quelli della malattia sottostante: in una casistica pediatrica statunitense, sintomi di embolia polmonare erano presenti solo nella metà dei casi, ed un'embolia polmonare era stata sospettata solo nel 15% dei casi sintomatici.
- E comunque l'incidenza è destinata ad aumentare con l'aumento dei bambini con malattie croniche e gravi che sopravvivono grazie al miglioramento dell'assistenza pediatrica, e soprattutto con

il crescente utilizzo dei cateteri venosi centrali.

## Fisiopatologia

- Gli effetti dell'embolia polmonare dipendono dal grado di ostruzione della circolazione polmonare, oltre che dalla presenza di malattie cardiopolmonari coesistenti.
- Se l'embolia ostruisce meno del 50% della circolazione polmonare è in genere asintomatica (più del 50% degli adulti con trombosi delle vene profonde hanno anomalie della scintigrafia polmonare anche in assenza di sintomi), a meno che non sia presente una cardiopatia. Eventuali sintomi sono in genere rappresentati da dispnea e dolore di tipo pleurítico.
- Quando l'embolia ostruisce più del 50% della circolazione polmonare, aumenta la resistenza all'efflusso dal ventricolo destro. Di conseguenza la pressione sistolica nell'arteria polmonare aumenta e il ventricolo destro si dilata, con comparsa di insufficienza della tricuspide.
- Il riempimento del ventricolo sinistro è compromesso (anche a causa della protrusione del setto interventricolare

Il presente lavoro è stato realizzato dal dott. Agostino Nocerino e dalla dott.ssa Ingrid Toller del Dipartimento di Pediatria dell'Università di Udine



- conseguente alla aumentata pressione nel cuore destro), e la gittata si riduce, fino a comparsa di ipotensione sistemica o shock cardiogeno (*embolia polmonare massiva*).
- In più, a causa dell'aumentata pressione nel ventricolo destro viene compressa l'arteria coronaria, la perfusione subendocardica viene ridotta, e può svilupparsi ischemia cardiaca.
- Nei pazienti con embolia massiva oltre ad una ridotta gittata è presente anche ipossia, per almeno due motivi:

Benché il flusso di sangue aumenti nelle aree perfuse, la ventilazione non è sufficiente ad ossigenarlo tutto.

Può comparire uno shunt destro/sinistro, per apertura del forame ovale o per mescolamento di sangue venoso e arterioso nelle aree polmonari di collasso ed infarto.

### Quadro clinico

- Negli adolescenti il segno di presentazione più comune è il dolore pleurítico, riferito dall'84% dei pazienti.
- Seguono la dispnea (58%), la tosse (47%) e l'emottisi (32%).
- Una tachipnea persistente e non spiegata può rappresentare un importante indizio di embolia polmonare in tutte le

età; nei ragazzi ventilati artificialmente, il primo segno può essere un aumento del fabbisogno di ossigeno.

- Nessun segno consente però di distinguere i bambini con embolia polmonare da quelli che non la hanno.
- Più del 95% dei casi presenta però almeno una condizione predisponente, soprattutto un catetere venoso centrale.

### Diagnosi

ECG, Rx torace ed emogasanalisi possono essere utili per diagnosticare altre malattie, ma non possono essere utilizzati per confermare o escludere una diagnosi di embolia polmonare <sup>1</sup>.

Il D-dimero è un test sensibile ma non specifico, e in età pediatrica (dove peraltro non è stato validato) sembra meno utile che nell'adulto.

Nell'adulto sono stati elaborati alcuni criteri predittivi, più o meno complessi, che permettono di distinguere tre fasce di rischio sulla base della presenza di fattori predisponenti e segni clinici <sup>2</sup>, oppure includendo nella valutazione preliminare anche emogas, D-dimero, Rx torace, ECG <sup>3</sup>:

- Probabilità bassa: Prevalenza di embolia polmonare ≤ 10%
- Probabilità intermedia: Prevalenza di embolia polmonare circa 25%
- Probabilità elevata: Prevalenza di embolia polmonare ≥ 60%

Questi criteri predittivi possono indirizzare la scelta del successivo iter diagnostico,

---

Il presente lavoro è stato realizzato dal dott. Agostino Nocerino e dalla dott.ssa Ingrid Toller del Dipartimento di Pediatria dell'Università di Udine



ma non sono stati validati in età pediatrica.

### **Angiografia polmonare**

E' il gold standard per la diagnosi di embolia polmonare, ma ha diverse limitazioni (costo, invasività, non disponibilità in alcuni centri, necessità di esperienza specie nell'interpretazione in età pediatrica), oltre a non essere esente da rischi.

Per questo molti sono riluttanti ad utilizzarla, e preferiscono test meno invasivi.

Con l'avvento della TC multidetector il suo ruolo si è molto ridotto anche nell'adulto, e tende ad essere riservata ai casi in cui sia necessario trattamento endovascolare.

### **Scintigrafia polmonare perfusoria/ventilatoria**

E' stato il test diagnostico iniziale per più di tre decenni. Attualmente nell'adulto viene frequentemente riservata ai casi in cui vi sia controindicazione all'angio-TC.

E' facile da eseguire, anche nei bambini piccoli<sup>4</sup>, anche se può essere difficile da interpretare in caso di cardiopatia congenita, soprattutto in caso di shunt sinistro/destro.

Un test completamente normale esclude di fatto una embolia polmonare recente.

In presenza di difetti di perfusione polmonare segmentali o più estesi (scintigrafia con alta probabilità) la probabilità di avere una embolia polmonare è superiore all'85%.

Purtroppo nella maggior parte dei casi con sospetto di embolia polmonare il test non è diagnostico (probabilità bassa o intermedia), e so-

no necessari ulteriori esami.gnostico (probabilità bassa o intermedia)

### **TC spirale**

Sta diventando il test di scelta in molti centri, anche se presenta il problema dell'uso di mezzi di contrasto iodati e dell'esposizione alle radiazioni, che nel bambino è maggiore che nell'adulto.

Nell'adulto la sensibilità dell'esame va dal 60% al 100%, e la specificità dall'81 al 100%.

In particolare con gli apparecchi di vecchia generazione tendono a sfuggire gli emboli subsegmentali, che nella maggior parte dei casi non sono clinicamente rilevanti (tanto che diversi studi nell'adulto mostrano che la terapia anticoagulante può non essere eseguita in presenza di una TC spirale normale), ma che occasionalmente possono dare problemi.

Al contrario gli apparecchi di ultima generazione hanno un eccesso di sensibilità, ed evidenziano emboli subsegmentali il cui significato clinico è poco chiaro.

### **Angio-RMN**

Ha meno problemi della TAC, sia per l'assenza di radiazioni che per l'impiego di mezzi di contrasto più sicuri, ma oltre ad essere meno facilmente disponibile (e alla necessità di anestesia nel bambino piccolo) richiede una maggiore esperienza nella lettura e può dare immagini di cattiva qualità se il paziente non è in grado di trattenere il fiato.

E' però una metodica che continua a

---

Il presente lavoro è stato realizzato dal dott. Agostino Nocerino e dalla dott.ssa Ingrid Toller del Dipartimento di Pediatria dell'Università di Udine



migliorare: ad esempio la *RMN real-time* permette la visualizzazione della vascolarizzazione polmonare anche nel paziente che non trattiene il fiato, il che la rende una metodica molto attraente nel bambino.

### Ecocardiografia

Può visualizzare direttamente trombi cardiaci o nelle arterie polmonari principali, ma in genere mette in evidenza solo segni indiretti di embolia polmonare (dilatazione e ipocinesia del ventricolo destro, movimento anormale del setto ventricolare, insufficienza tricuspide, assenza di collasso della cava nell'inspirazione) <sup>5</sup>.

Nell'adulto questi segni indiretti hanno una sensibilità del 50% ed una specificità del 90%.

Benché sia un esame sicuro e conveniente, non può essere considerato un test di routine.

La sua maggiore utilità sta nella differenziazione tra embolia polmonare massiva e altre cause di instabilità cardiovascolare nel paziente critico.

Nell'adulto si è dimostrata inoltre in grado di identificare i soggetti a prognosi peggiore, nei quali potrebbe essere indicata una terapia più aggressiva.

### Terapia

Non esistono ampi studi in età pediatrica; perciò i bambini sono trattati in accordo ai risultati degli studi in adulti e di piccoli studi in età pediatrica.

La terapia è guidata dalle condizioni cliniche:

- **Ragazzi emodinamicamente stabili:** Terapia anticoagulante per prevenire l'estensione del trombo ed eventuali ricorrenze.
- **Ragazzi emodinamicamente instabili:** Una più rapida riduzione della massa del trombo con agenti trombolitici può migliorare la funzionalità del ventricolo destro.

Le Linee Guida Europee per l'adulto distinguono <sup>6</sup>:

1. **Pazienti a basso rischio:** *Emodinamicamente stabili, senza segni di disfunzione ventricolare.* Terapia anticoagulante con eparina a basso peso molecolare o fondaparinux.
2. **Pazienti a rischio intermedio:** *Emodinamicamente stabili, con segni di disfunzione ventricolare o danno miocardico.* Terapia anticoagulante, in alcuni casi trombolisi (soprattutto in quelli senza elevato rischio di emorragia).
3. **Pazienti a rischio elevato:** *Presenza di shock o ipotensione persistente.* Supporto emodinamico e respiratorio, terapia anticoagulante con eparina non frazionata, trombolisi; embolectomia nei casi in cui la trombolisi sia controindicata.

Il trattamento antitrombotico dovrebbe essere continuato per almeno tre mesi, e più a lungo in alcuni casi di trombosi ricorrenti o con fattori trombofilici associati.

---

Il presente lavoro è stato realizzato dal dott. Agostino Nocerino e dalla dott.ssa Ingrid Toller del Dipartimento di Pediatria dell'Università di Udine



### Terapia anticoagulante

Ha un ruolo fondamentale nel trattamento dell'embolia polmonare. Nell'adulto si raccomanda in genere di iniziare con un anticoagulante (eparina non frazionata o a basso peso molecolare), seguita da un antagonista della vitamina K.

#### Eparina

E' il farmaco più largamente usato, ma la risposta è imprevedibile e può provocare emorragie anche nel 2% dei casi <sup>7</sup>, con maggiore incidenza nel bambino in condizioni critiche; per questo motivo è necessario monitorare l'aPTT.

Inoltre a causa del suo legame con gli osteoblasti può provocare osteopenia, una complicanza rara in età pediatrica ma che non ne fa consigliare l'uso per periodi protratti <sup>8</sup>.

#### Eparine a basso peso molecolare

Hanno una maggiore biodisponibilità rispetto all'eparina, una maggiore emivita ed una azione anticoagulante più prevedibile.

Negli adulti hanno dimostrato efficacia pari all'eparina non frazionata nell'embolia polmonare. In età pediatrica lo studio REVIVE ha dimostrato una maggiore maneggevolezza ed una minore incidenza di recidive e di complicanze emorragiche nella trombosi venosa ricorrente <sup>9</sup>; purtroppo il reclutamento è stato molto inferiore al previsto ed i risultati non possono essere considerati conclusivi.

#### Altri anticoagulanti

*Fondaparinux (Arixtra, Quixidar)*: E' stato utilizzato in adulti nello studio MATISSE-PE in pazienti stabili, con risultati sovrapponibili a quelli dell'eparina, ma con un costo maggiore <sup>10</sup>. E' comunque menzionato nelle Linee Guida Europee per l'adulto assieme all'eparina non frazionata e alle eparine a basso peso molecolare.

*Idraparinux*: Citato dalla review pediatrica perché somministrabile una volta alla settimana, ma non in commercio in Italia.

In uno studio sugli adulti si è dimostrato efficace quanto il warfarin per la prevenzione delle ricorrenze <sup>11</sup>.

*Ximelagatran*: Citato dalla review pediatrica perché somministrabile per via orale, ma ritirato dal commercio per epatotossicità.

Recentemente in Europa ed in Canada sono stati autorizzati due nuovi anticoagulati, il *dabigatran esilato (Pradaxa)* e il *rivaroxaban (Xarelto)* per la prevenzione degli eventi tromboembolici successivi ad interventi ortopedici maggiori.

#### Antagonisti della vitamina K (warfarin, coumadin)

Possono essere utilizzati insieme alla eparina non frazionata o all'eparina a basso peso molecolare, per almeno 5 giorni (e per almeno 7-10 giorni in caso di embolia polmonare massiva).

L'INR ideale è compreso tra 2 e 3; se si mantiene in range per almeno 2 giorni consecutivi l'eparina può essere sospesa.

Sono però di difficile maneggevolezza nel bambino.

---

Il presente lavoro è stato realizzato dal dott. Agostino Nocerino e dalla dott.ssa Ingrid Toller del Dipartimento di Pediatria dell'Università di Udine



**Terapia trombolitica (urokinasi, streptochinasi, tPA)**

Provocano una più rapida risoluzione dell'embolia, e perciò sono una utile aggiunta all'eparina nei pazienti emodinamicamente instabili, che sono ad elevato rischio di decesso nelle prime ore dall'esordio.

Più dibattuto il loro ruolo nei pazienti ancora stabili ma con disfunzione del ventricolo destro, perché anche se c'è minore necessità di scalo della terapia la mortalità non varia.

In età pediatrica però i dati sono assai scarsi, anche perché i candidati al trattamento sono pochi; in due studi retrospettivi la trombolisi con tPA ha determinato una completa risoluzione del coagulo nel 55-65% dei casi<sup>12 13</sup>.

Di conseguenza, non è molto chiara né la durata della terapia né la dose ottimale: per il tPA la dose raccomandata è 0,1-0,6 mg/kg/hr per 6 ore, ma dosi dieci volte inferiori sembrano essere ugualmente efficaci<sup>14</sup>.

**Embolectomia**

Può essere utile nei pazienti emodinamicamente instabili nei quali la trombolisi è controindicata o non è riuscita.

Può essere eseguita chirurgicamente o con catetere.

L'embolectomia chirurgica è stata eseguita con successo in neonati pretermine o a termine dopo interventi cardiocirurgici maggiori<sup>15</sup>.

Esistono diverse tecniche di trombectomia via catetere (aspirazione, frammentazione, trom-

bectomia reolitica)<sup>165</sup>, ma si tratta di tecniche non facilmente disponibili e che richiedono un esecutore molto esperto.

**Filtri venosi**

Attualmente non sono raccomandati nel trattamento dell'embolia polmonare neppure nell'adulto. Nell'adulto ne può essere considerato l'impiego in presenza di elevato rischio di ricorrenze e assoluta controindicazione alla terapia anticoagulante.

**Bibliografia**

- 1) Dalen JE. Pulmonary embolism: what have we learned since Virchow? Natural history, pathophysiology, and diagnosis. *Chest* 2002;122:1440-56.
- 2) Wicki J, Perneger T, Junod A, Bounameaux H, Perrier A. Assessing clinical probability of pulmonary embolism in the emergency ward. A simple score. *Arch Intern Med* 2001; 161,92-97
- 3) Kearon C. Diagnosis of pulmonary embolism. *CMAJ* 2003; 168:183-94
- 4) Papanicolaou N, Treves S. Pulmonary scintigraphy in pediatrics. *Semin Nucl Med* 1980;10:259-85.
- 5) Goldhaber SZ. Echocardiography in the management of pulmonary embolism. *Ann Intern Med* 2002;136:691-700
- 6) The Task Force for the Diagnosis and Management of Acute Pulmonary Embolism of the European Society of Cardiology (ESC). *Guidelines on the diagnosis and management of acute pulmonary embolism*. *European Heart Journal* 2008; 29, 2276-2315

---

Il presente lavoro è stato realizzato dal dott. Agostino Nocerino e dalla dott.ssa Ingrid Toller del Dipartimento di Pediatria dell'Università di Udine



- 7) Andrew M, Marzinotto V, Massicotte P, Blanchette V, Ginsberg J, Brill-Edwards P, et al. Heparin therapy in pediatric patients: a prospective cohort study. *Pediatr Res* 1994;35:78-83
- 8) Revel-Vilk S, Chan AK. Anticoagulation therapy in children. *Semin Thromb Hemost* 2003;29:425-32
- 9) Massicotte P, Julian JA, Gent M, Shields K, Marzinotto V, Szechtman B, et al. An open-label randomized controlled trial of low molecular weight heparin compared to heparin and coumadin for the treatment of venous thromboembolic events in children: the REVIVE trial. *Thromb Res* 2003;109:85-92
- 10) Buller HR, Davidson BL, Decousus H, Gallus A, Gent M, Piovella F, et al. Subcutaneous fondaparinux versus intravenous unfractionated heparin in the initial treatment of pulmonary embolism. *N Engl J Med* 2003;349:1695-702
- 11) A novel long-acting synthetic factor Xa inhibitor (SanOrg34006) to replace warfarin for secondary prevention in deep vein thrombosis. A phase II evaluation. *J Thromb Haemost* 2004;2:47-53
- 12) Gupta AA, Leaker M, Andrew M, Massicotte P, Liu L, Benson LN, et al. Safety and outcomes of thrombolysis with tissue plasminogen activator for treatment of intravascular thrombosis in children. *J Pediatr* 2001;139(Suppl 5):682-8
- 13) Knofler R, Dinger J, Kabus M, Muller D, Lauterbach I, Rupprecht E, et al. Thrombolytic therapy in children - Clinical experiences with recombinant tissue-plasminogen activator. *Semin Thromb Hemost* 2001;27(2):169-74
- 14) Wang M, Hays T, Balasa V, Bagatell R, Gruppo R, Grabowski EF, et al. Low-dose tissue plasminogen activator thrombolysis in children. *J Pediatr Hematol Oncol* 2003;25:379-86
- 15) Uflacker R. Interventional therapy for pulmonary embolism. *J Vasc Interv Radiol* 2001;12:147-64
- 16) Robinson A, Fellows KE, Bridges ND, Rome JJ. Effectiveness of pharmacomechanical thrombolysis in infants and children. *Am J Cardiol* 2001;87:496-9 [A8]

---

Il presente lavoro è stato realizzato dal dott. Agostino Nocerino e dalla dott.ssa Ingrid Toller del Dipartimento di Pediatria dell'Università di Udine

