

БЕЛОДРОБЕН ЕМБОЛИЗЪМ В ДЕТСКАТА ВЪЗРАСТ – 10-ГОДИШЕН ОПИТ В ЕДИН ЦЕНТЪР

Е. Левунлиева, Р. Лекова, К. Ненова, Л. Димитров, Д. Печилков, А. Кънева

Клиника по детска кардиология, Национална кардиологична болница – София

PULMONARY EMBOLISM IN CHILDHOOD – 10-YEAR SINGLE CENTER EXPERIENCE

E. Levunlieva, R. Lekova, K. Nenova, L. Dimitrov, D. Pechilkov, A. Kaneva

Clinic of Pediatric Cardiology, National Heart Hospital – Sofia

Резюме.

Белодробният емболизъм (БЕ) е заболяване, представляващо частична или пълна обструкция от различни видове емболи на един или повече от съдовете в белодробното русло. Той е относително рядък в детската възраст, но през последните години се установява по-често и при деца. Целта на проучването е ретроспективен анализ на възрастовото разпределение, предразполагащите фактори, клиничната картина и терапевтичното поведение при деца с доказан белодробен тромбоемболизъм (БТЕ) без непосредствена връзка със сърдечна операция за период от 10 години. Анализирани са данни за 14 деца с общо 15 епизода на БТЕ, хоспитализирани в Клиниката по детска кардиология при НКБ за период от 10 години с данни за белодробен емболизъм. Децата с БТЕ са 7 момичета и 7 момчета, на възраст от 3 месеца до 17,5 години. В два от случаите (13%) БТЕ е настъпил под 3-годишна възраст, в 5 случая (33%) – от 6- до 13-годишна възраст, и в 8 (53%) – във възрастта от 13 до 18 години. Клиничната изява на заболяването при представените деца включва: тахипнея и диспнея – 73% (n = 11), гръдна болка – 73% (n = 11), тахикардия – 67% (n = 10), астеноадинамия – 60% (n = 9), хипоксемия ($\text{SatO}_2 < 95\%$) – 53% (n = 8), хемоптиза – 13% (n = 2), остро нарушение на хемодинамиката – 7% (n = 1). В острата фаза на БТЕ при 15 (100%) от случаите е използван нефракциониран хепарин, при 5 (33%) – нискомолекулен хепарин, при 4 (27%) са осъществени тромбфрагментация/тромбаспирация и локална фибринолиза и при 2 (13%) – системна фибринолиза. Нарастващата честота и сериозността на заболяването изискват добро познаване на рисковите фактори и симптоматиката, както и разработване на специфични за детската възраст препоръки за диагностика, лечение и проследяване.

Ключови думи:

белодробен емболизъм, белодробен тромбоемболизъм, лечение, интервенционално лечение, фибринолиза

Адрес за

кореспонденция:

д-р Елисавета Левунлиева, e-mail: levunlieva@gmail.com

Abstract.

Pulmonary embolism (PE) is a disease representing partial or complete obstruction by various types of emboli of one or more of the pulmonary bed vessels. It is relatively rare in childhood, but in recent years it is found more often in children. The aim of the study was to perform a retrospective analysis of age distribution, predisposing factors, clinical presentation, and management in children with proven PE not directly related to cardiac surgery over a 10-year period. Data of 14 children with a total of 15 episodes of pulmonary thromboembolism (PTE), hospitalized in the Clinic of Pediatric Cardiology, National Heart Hospital, Sofia, Bulgaria with evidence of pulmonary embolism for a period of 10 years were analysed. The children with PTE are 7 girls and 7 boys, aged 3 months to 17.5 years. In two of the cases (13%), PTE occurred under the age of 3 years, in 5 cases (33%) between the ages of 6 and 13 years, and in 8 (53%) between the ages of 13 and 18 years. The clinical manifestations included: tachypnea and dyspnea – 73% (n = 11), chest pain – 73% (n = 11), tachycardia – 67% (n = 10), asthenia/fatigue – 60% (n = 9), hypoxemia ($\text{SatO}_2 < 95\%$) – 53% (n = 8), hemoptysis – 13% (n = 2), acute hemodynamic collapse – 7% (n = 1). In the acute phase of the disease, the patients were treated using unfractionated heparin, low molecular weight heparin, interventional treatment with thromboaspiration and local fibrinolysis, as well as systemic fibrinolysis. The increasing incidence and the severity of the disease require a good knowledge of risk factors and symptoms, as well as the development of age-specific recommendations for diagnosis, management, and follow-up of the disease.

Key words:

pulmonary embolism, pulmonary thromboembolism, treatment, interventional treatment, fibrinolysis

Address

for correspondence:

Elisaveta Levunlieva, MD, e-mail: levunlieva@gmail.com

УВОД

Белодробният емболизъм (БЕ) представлява частична или пълна обструкция от различни видове емболи на един или повече от съдовете в белодробното русло на ниво белодробна артерия, двата главни и/или периферни клонове.

Според вида на емболизиращия материал емболизъмът е тромботичен (белодробен тромбоемболизъм [БТЕ]), амниотичен, туморен, бактериален [1]. От своя страна, според мястото на образуване на тромботичния материал БТЕ може да бъде следствие на класически тромбоемболичен белодробен емболизъм или автохтонно тромбообразуване в белодробните артерии.

Белодробният тромбоемболизъм (БТЕ) е рядко, но животозастрашаващо заболяване в детската възраст. В големите проучвания от последното десетилетие се отчита почти десетократно нарастване на инцидентите на БТЕ в педиатричната популация. Това е свързано както с подобрената преживяемост на деца с хронични, най-често малигнени заболявания, широко приложение на централни венозни източници, хормонозаместващи и контрацептивни медикаменти, затлъстяване, така и с увеличените възможности за навременно поставяне на диагнозата. БТЕ в детската възраст сравнително често се пропуска или подценява поради факта, че симптомите са маскирани от основното заболяване или нетипичната, олигосимптомна клинична картина. Това изисква от лекаря специфична нагласа и диагностично мислене за разпознаване на заболяването. Той е относително рядък в детската възраст, но през последните години все по-често се диагностицира и при деца [2], като е свързан с висока смъртност – от 8 до 10% [3, 4].

Причините за значимо нарасналата честота на БТЕ сред детската популация са няколко: широкото приложение на централни венозни източници (ЦВИ), подобрена преживяемост при много вродени, малигнени и тежки възпалителни заболявания, обезитет, коморбидитет. По различни литературни данни честотата на белодробния тромбоемболизъм при хоспитализирани деца варира от 0,14/10 000 (van Ommen и сътр. [5]), през 0,86/10 000 (Andrew и сътр. [3]), до 3,3/10 000 (Lira и сътр. [6]), като за периода 2001-2014 г. се съобщава за нарастване с 200% на общата честота на белодробния емболизъм при деца под 18-годишна възраст [7]. Честотата на белодробния тромбоемболизъм от проучвания върху аутопсирани пациенти с известна дълбока венозна тромбоза (ДВТ) е 11% [8]. В многоцентрово проучване, включващо 45 терциерни центъра в САЩ за период от 2015 до 2021 г., 0,1% от хоспитализираните под 18 години са били диагностицирани с БТЕ (3811 деца от общо 3 237 752 хоспитализирани деца). Най-честите рискови фактори са били придружаващи вродени сър-

INTRODUCTION

Pulmonary embolism (PE) is a partial or complete obstruction by different types of emboli of one or more of the vessels of the pulmonary vascular bed at the level of the pulmonary artery, the two main and/or peripheral branches.

Based on the type of embolizing material, the embolism is thrombotic (pulmonary thromboembolism [PTE]), amniotic, tumour, bacterial, etc. [1]. Depending on the origin of the thrombotic material, PTE can be a consequence of (1) classic thromboembolic pulmonary embolism or (2) autochthonous thrombosis in the pulmonary arteries.

Pulmonary thromboembolism (PTE) is a rare but life-threatening disease in childhood. Large studies from the last decade report an almost tenfold increase in the incidence of pediatric PTE. This is related to the improved survival of children with chronic (most often malignant) diseases, the widespread use of central venous lines, hormone replacement and contraceptive medications, obesity, and increased opportunities for timely diagnosis. The diagnosis of PTE in childhood is relatively frequently missed or underestimated because the symptoms and signs of embolism are masked by the underlying disease or due to the atypical and oligosymptomatic clinical presentation. This requires a specific attitude and diagnostic thinking for disease recognition.

PTE is relatively rare in childhood, but in recent years it has been increasingly diagnosed in children [2], and it is associated with a high mortality rate of 8 to 10% [3, 4].

There are several causes for the significantly increased incidence of PTE in the pediatric population: the widespread use of central venous lines, improved survival in many congenital, malignant, and severe inflammatory diseases, obesity, and comorbidity. According to some literature data, the incidence of pulmonary thromboembolism in hospitalized children ranges from 0.14/10,000 (van Ommen et al. [5]), through 0.86/10,000 (Andrew et al. [3]), to 3.3/10,000 (Lira et al. [6]). For the period between years 2001 to 2014 a 200% increase in the overall incidence of pulmonary embolism in children under 18 years of age has been reported [7]. The incidence of pulmonary embolism according to autopsy studies of patients with known deep vein thrombosis (DVT) is 11% [8]. In a multicentre study involving 45 tertiary centers in the United States for the period from the year 2015 to the year 2021, 0.1% of hospitalized children under the age of 18 years were diagnosed with PTE (3,811 children out of 3,237,752 hospitalized children). The most

дечни малформации (ВСМ), малигнени заболявания и тромбофилия [9]. Някои рискови фактори, като вродени сърдечни малформации, са специфични за детската възраст, така че БТЕ при деца е „различна“ болест от тази при възрастните. Асоциираните с преживян БТЕ проблеми/заболявания, като хронична тромбоемболична белодробна хипертония (ХТЕБХ), ограничен физически капацитет, риск от кървене при антикоагулантната терапия, промени в начина на живот, свързани с антикоагулантна терапия, както и несигурност по отношение на риска от рецидиви и дългосрочни усложнения, могат да имат негативно влияние върху качеството на живот и социалните функции на индивида, преживял животозастрашаващо тромботично събитие в детството.

За детската популация в България неговата честота е неизвестна и една от целите на това проучване е да постави проблема на БТЕ в детската възраст въобще, да анализира демографските данни, рисковите фактори, диагностичните и терапевтичните методи за оценка и лечение на това все още относително рядко, но с нарастваща значимост и често неразпознавано заболяване в детската възраст

Рисковите фактори за белодробен тромбоемболизъм при деца са:

- Ендотелно увреждане (централни венозни катетри, колагенози/васкулити, системни инфекции, вродени съдови аномалии)
- Нарушения на ламинарността на кръвотока/кръвна стаза (вродени и придобити сърдечни заболявания, локални съдови аномалии, имобилизация)
- Вродени тромбофилии (дефицит на протеин С, S, антитромбин III, генни мутации – фактор V Leiden, протромбин)
- Придобити тромбофилии (нефрозен синдром, неоплазми, медикаменти [напр. L-asparaginase], антифосфолипидни антитела).

Рецидиви на заболяването се наблюдават при 7-18% от децата.

ЦЕЛ

Целта на проучването е да се направи ретроспективен анализ на възрастовото разпределение, предразполагащите фактори, клиничната картина и терапевтичното поведение при деца с доказан БТЕ без непосредствена връзка със сърдечна операция за период от 10 години. В това проучване ние анализираме инцидентите на „придобит в обществото“ БТЕ в детската възраст, без доказана пряка връзка с предхождаща сърдечна операция.

МАТЕРИАЛ И МЕТОДИ

Анализирани са данни за 14 деца с 15 епизода на БТЕ, хоспитализирани в Клиниката по детска кардиология при НКБ с данни за белодробен емболизъм за 10-годишен период.

common risk factors were concomitant congenital heart disease (CHD), malignancy, and thrombophilia [9]. Some risk factors, such as congenital heart diseases, are specific for the pediatric population, hence PTE in children is a “different” disease from that in adults. Problems/diseases associated with a history of PTE, such as chronic thromboembolic pulmonary hypertension (CTEPH), limited physical capacity, risk of bleeding due to the anticoagulant therapy, lifestyle changes related to this therapy, and uncertainty regarding the risk of recurrence and long-term complications, can negatively impact the quality of life and social behavior of a person who has experienced a life-threatening thrombotic event in childhood.

The disease incidence in the pediatric population in Bulgaria is unknown and one of the goals of this study is to present the problem of PTE in childhood in general, to analyze the demographic data, risk factors, diagnostic and therapeutic methods for the assessment and treatment of this still relatively rare, but increasingly important and often unrecognized disease in childhood.

The risk factors for pulmonary thromboembolism in children are:

- Endothelial damage (central venous catheters, connective tissue disease/vasculitis, systemic infections, congenital vascular anomalies)
- Disturbances of blood flow laminar nature or blood stasis (congenital and acquired heart diseases, local vascular anomalies, immobilization)
- Congenital thrombophilia (protein C, S, anti-thrombin III deficiency, gene mutations – factor V Leiden, prothrombin)
- Acquired thrombophilia (nephrotic syndrome, neoplasms, medications [e.g. L-asparaginase], antiphospholipid antibodies)

Relapses of the disease are observed in 7-18% of children.

AIM

The aim of the study is to perform a retrospective analysis of the age distribution, predisposing factors, clinical manifestations, and management in children with proven PTE without a direct association with cardiac surgery for a period of 10 years. In this study, we analyze “community-acquired” PTE in childhood without a proven direct association with previous cardiac surgery.

MATERIAL AND METHODS

Fourteen children with 15 episodes of PTE, hospitalized in the Clinic of Pediatric Cardiology at the National Heart Hospital, Sofia, Bulgaria with evidence of pulmonary embolism for a period of 10 years were analyzed.

Хоспитализираните деца с БТЕ са 7 момичета и 7 момчета, на възраст от 3 месеца до 17.5 години, с тегло от 3 kg до 118 kg, като едно от момчетата е хоспитализирано двукратно поради рецидив на емболизма. Изключващ критерий за проучването е проведена сърдечна операция през последните 30 дни преди инцидента. Диагнозата при пациентите е поставена въз основа на клиничните данни, ехокардиографско изследване, компютърнотомографска и/или инвазивна пулмоангиография.

РЕЗУЛТАТИ

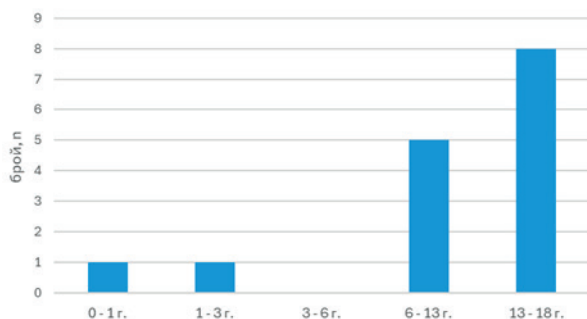
Възраст

На фиг. 1 е представено разпределението на 15-те случая на БТЕ според възрастовата група на децата. В два от случаите (13%) БТЕ е настъпил под 3-годишна възраст, а в 13 (87%) – над 6-годишна възраст, като най-много са случаите на БТЕ в групата от 13 до 18 години – 8 деца (53%).

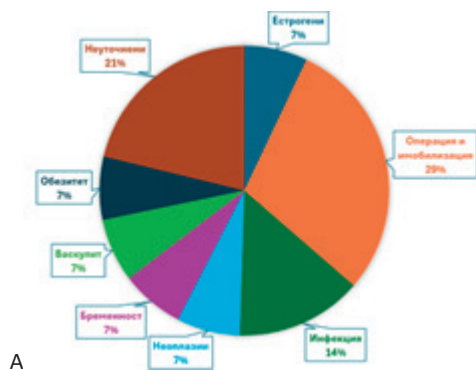
Рискови фактори

Придобити/предразполагащи фактори

При нашите пациенти най-често наблюдаваният придобит/предразполагащ рисков фактор са проведените оперативни намеси и имобилизацията (29%), следвани от инфекциите (14%) и обезитетата, приложението на естрогени, бременността, васкулита и неоплазиите (по 1 дете, 7%). В 21% няма установени предразполагащи фактори за БТЕ (фиг. 2).



Фиг. 1. Разпределение на 15-те случая на БТЕ по възраст
Fig. 1. Distribution of the fifteen cases of PTE by age



Фиг. 2. А. Придобити/предразполагащи рискови фактори при децата с БТЕ. Б. Честота на вродена тромбофилия при децата с БТЕ
Fig. 2. A. Acquired/predisposing risk factors in children with PTE. B. Prevalence of congenital thrombophilia in children with PTE

The hospitalized children with PTE were 7 girls and 7 boys, aged 3 months to 17.5 years, with body weight from 3 kg to 118 kg. One of the boys was hospitalized twice due to recurrent embolism. An exclusion criterion for the study was cardiac surgery performed within 30 days before the PTE event. The diagnosis was established based on clinical data, echocardiographic examination, computed tomography, and/or invasive pulmonary angiography.

RESULTS

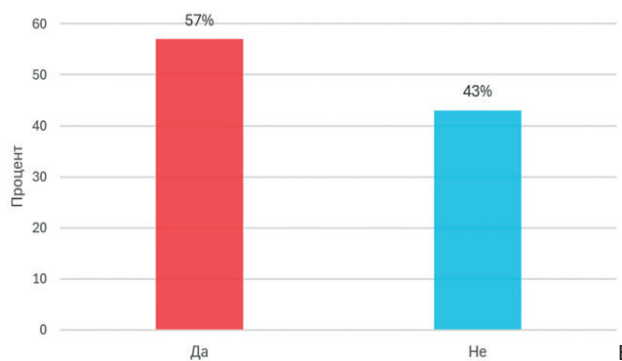
Age

Figure 1 represents the distribution of the 15 cases of PTE according to the age group of children. In two of the cases (13%) PTE occurred below the age of 3 years, and in 13 cases (87%) after the age of 6 years. The highest number of PTE cases was observed in the age group between 13 and 18 years (8 children, 53%).

Risk factors

Acquired/predisposing factors

In our patients, the most frequently observed acquired/predisposing risk factors were surgical interventions and immobilization (29%), followed by infections (14%) and obesity, estrogen administration, pregnancy, vasculitis, and neoplasia (1 child each, 7%). In 21% of cases, no predisposing factors for PTE were identified (Figure 2).



Вродена тромбофилия

Вродена тромбофилия беше установена при 8 деца (57%). При 43% от децата с БТЕ липсваха данни за вродена тромбофилия (фиг. 2).

Клинична картина

По-долу са представени данните за клиничната изява на заболяването в 15-те случая на хоспитализация при лекуваните от нас деца с БТЕ, като клиничните изяви са подредени по честота:

- Тахипнея и диспнея – 73% (n = 11)
- Гръдна болка – 73% (n = 11)
- Тахикардия – 67% (n = 10)
- Астеноадинамия – 60% (n = 9)
- Хипоксемия (SatO₂ < 95%) – 53% (n = 8)
- Хемоптиза – 13% (n = 2)
- Остро нарушение на хемодинамиката – 7% (n = 1).

Ехокардиографски данни за деснокамерна дилатация/дисфункция и индиректни белези за белодробна хипертония установихме в 53% от случаите (n = 8).

D-димери

Повишено ниво на D-димерите отчетохме при 9 от 15 случая на БТЕ (60%), докато в 6 от случаите (40%) нивото им беше в нормални граници (фиг. 3).

Лечение

В острата фаза на заболяването при различните пациенти е провеждано лечение с нефракциониран хепарин, нискомолекулен хепарин, интервенционално лечение с тромбаспирация и локална фибринолиза, както и със системна фибринолиза. Данни за типа провеждана терапия в острата фаза на БТЕ са представени в табл. 1.

След острата фаза при всички деца е провеждано продължително перорално антикоагулантно лечение, целящо предотвратяване на рецидивите на емболизма. За целта са използвани Асеносумарол, а след 2018 г. – Риварохабан (табл. 2).

Congenital thrombophilia

Congenital thrombophilia was found in 8 children (57%). In 43% of children with PTE there were no congenital thrombophilia (Figure 2).

Clinical manifestation

The clinical manifestation of the disease in the 15 cases of hospitalization in children with PTE are presented below (sorted by prevalence):

- Tachypnea and dyspnea – 73% (n = 11)
- Chest pain – 73% (n = 11)
- Tachycardia – 67% (n = 10)
- Asthenia/fatigue – 60% (n = 9)
- Hypoxemia (SatO₂ < 95%) – 53% (n = 8)
- Hemoptysis – 13% (n = 2)
- Clinical manifestations of acute disturbance of hemodynamics – 7% (n = 1).

Right ventricular dilatation/dysfunction and indirect signs of pulmonary hypertension were found in 53% of the cases (n = 8) by echocardiography.

D-dimers

We found elevated D-dimer levels in 9 out of 15 cases of PTE (60%), whereas in 6 of the cases (40%) the level of D-dimers was within normal limits (Figure 3).

Treatment

In the acute phase of the disease, the patients were treated using unfractionated heparin, low molecular weight heparin, interventional treatment with thromboaspiration and local fibrinolysis, as well as systemic fibrinolysis. Data concerning the type of therapy in the acute phase of PTE are presented in Table 1.

After the acute phase, all children received long-term oral anticoagulant treatment to prevent recurrent embolism. Until 2018, Acenocoumarol was used for this purpose. After 2018, Rivaroxaban was used (Table 2).



Фиг. 3. Честота на повишено ниво на D-димерите при 15-те случая на БТЕ при деца

Fig. 3. Incidence of elevated D-dimer levels in the 15 cases of PTE in children

Таблица 1. Лечение в острия период при 15 случая на белодробен тромбоемболизъм при деца
Table 1. Acute phase treatment in 15 cases of pulmonary thromboembolism in children

Лечение в острия период*	Брой	Процент
Acute phase treatment*	Number	Percentage
Нефракциониран хепарин	15	100%
Unfractionated heparin		
Нискомолекулен хепарин	5	33%
Low molecular weight heparin		
Тромбаспирация и локална фибринолиза	4	27%
Thromboaspiration and local fibrinolysis		
Само фибринолиза (системна)	2	13%
Systemic fibrinolysis only		

*Забележка: В част от случаите е проведен повече от един вид лечение. В случаите с приложение на нискомолекулен хепарин стартовата терапия е била с нефракциониран хепарин. При пациентите с фибринолиза е прилагана ниска доза хепарин

*Remark: In some cases, more than one type of treatment was used. In cases with low molecular weight heparin treatment, initially unfractionated heparin was used. In patients with fibrinolysis, low-dose heparin was administered

Таблица 2. Продължително лечение при 15 случая на белодробен тромбоемболизъм при деца
Table 2. Long-term treatment in 15 cases of pulmonary thromboembolism in children

Продължително лечение	Брой	Процент
Long-term treatment	Number	Percentage
Acenocoumarol	11	73%
Rivaroxaban	4	27%

ОБСЪЖДАНЕ

Възраст

Честотата на БТЕ в детската възраст има бимодално разпределение, като се наблюдават два възрастови пика – в периода на новороденото и в юношеската възраст [10].

Малка част от нашите пациенти с БТЕ са деца под 3-годишна възраст (13%). Във възрастта от 3 до 6 години не сме наблюдавали белодробен тромбоемболизъм при деца, а преобладаващият брой случаи е във възрастовите групи от 6 до 13 (33%) и от 13 до 18 години (53%). При едно от децата с БТЕ под 3-годишна възраст инцидентът е свързан с тежка инфекция със септично състояние, а другото е със синдром на Даун и проведена преди 2 години операция за вродена сърдечна малформация, като е изключена вродена тромбофилия. Нарастването на честотата на БТЕ след 6-годишна възраст свързваме с необходимото време за натрупване на допълнителни рискови фактори и изява на евентуално съществуващо вродено протромботично състояние.

Рискови фактори

Както беше посочено, при нашите пациенти най-често наблюдаваният придобит/предразполагащ рис-

DISCUSSION

Age

The incidence of PTE in childhood shows a bimodal distribution, with two age peaks observed in the neonatal period and adolescence [10].

A small proportion of our patients with PTE are children under 3 years of age (13%). We have not observed pulmonary thromboembolism in children aged from 3 to 6 years, and the majority of cases were in the age groups 6 to 13 (33%) and 13 to 18 years (53%). In one of the children with PTE under 3 years of age, the disease was associated with severe infection with sepsis. The other had Down syndrome and had undergone surgery for a congenital heart malformation two years ago. Congenital thrombophilia was excluded. The increase in the incidence of PTE after the age of 6 years is associated with the time required for the accumulation of additional risk factors and the manifestation of a possible existing congenital prothrombotic condition.

Risk factors

As mentioned before, in our patients the most frequently observed acquired/predisposing risk fac-

ков фактор са проведените оперативни намеси и имобилизацията, следвани от инфекциите и обездитетата, приложението на естрогени, бременността, васкулита и неоплазията. По данни на Hennelly и сътр. например показатели, асоциирани с по-висока вероятност за БТЕ, са: изискваща хоспитализация травма/операция през последните 4 седмици, анамнеза за предшестваш тромбоемболизъм, неоплазия, анемия и левкоцитоза [4].

Данни за вродена тромбофилия установихме в 57% от случаите. Литературните данни за честотата на вродената тромбофилия при пациентите с белодробен емболизъм показват широка вариация. По данни на Lian и сътр. например тя е 7,1% [11], а по данни на Obaid и сътр. – 47,6% [12].

В нашето проучване вродена тромбофилия в комбинация с поне един допълнителен рисков фактор бе налице при 6 от 14-те деца с БТЕ (43% от децата).

Доказана периферна венозна тромбоза имаше при 9 от децата (64%).

Клинична картина

Клиничната изява на болестта е неспецифична. Често е маскирана от основното заболяване. Може да варира от безсимптомно протичане до кардиогенен шок. За да се избегне забавяне в диагнозата е необходим висок индекс на съмнение [2]. Hennelly и сътр. комбинират данните от проучвания върху две кохорти деца и млади хора (на възраст до 21 години, средна възраст – 16 години) върху общо 1103 пациенти, 93 от които с БТЕ [4]. Мултивариантната логистична регресия при анализа на данните е показала четири клинични показателя, свързани с повишена вероятност за БТЕ – тахикардия, тахипнея, хипоксия и едностранен оток на крайник.

По литературни данни клиничната симптоматика при заболяването включва [13, 14]:

- тахипнея (79,1%);
- задух (57-75%);
- тахикардия (54,1%);
- плевритна гръдна болка (32-58%);
- палпитации (37,5%);
- зачервяване и оток на крайник (данни за ДВТ) (28-33%);
- цианоза (17,4%);
- прояви на остър сърдечно-съдов колапс (в 7,1% от случаите при началната оценка на пациентите);
- хемоптиза (4,5%).

За сравнение, при нашите пациенти най-често бяха налице тахипнея и диспнея (73%, n = 11) гръдна болка (73%, n = 11) и тахикардия (67%, n = 10), следвани от астенодинамия (60%, n = 9), хипоксемия (53%, n = 8), хемоптиза (13%, n = 2) и клинични данни за остро нарушение на хемодинамиката – 7% (n = 1).

tors are surgical interventions and immobilization, followed by infections and obesity, estrogen administration, pregnancy, vasculitis, and neoplasia. According to Hennelly et al., for example, factors associated with a higher probability of PTE are the following: trauma/surgery requiring hospitalization in the last 4 weeks, history of previous thromboembolism, neoplasia, anaemia, and leukocytosis [4].

In our patients, we found congenital thrombophilia in 57% of cases. Literature data regarding the prevalence of congenital thrombophilia in patients with pulmonary embolism show a wide variation. According to Lian et al., for example, the prevalence is 7.1% [11], and according to Obaid et al., it is 47.6% [12].

In our study, congenital thrombophilia in combination with at least one additional risk factor was present in 6 of the 14 children with PTE (43% of children).

Signs of peripheral venous thrombosis were found in 9 of the children (64%).

Clinical manifestations

The clinical manifestations of the disease are nonspecific. They are often masked by the underlying disease. The manifestations can range from an asymptomatic course to cardiogenic shock. A high index of suspicion is required to avoid delay in diagnosis [2]. Hennelly et al. combined data from two cohorts of children and young adults (aged up to 21 years, mean age 16 years) with a total of 1103 patients, 93 of whom had PTE [4]. Multivariate logistic regression analysis of the data showed four clinical indicators associated with an increased likelihood of PTE, i.e. tachycardia, tachypnea, hypoxia, and unilateral limb edema.

According to literature data, the clinical manifestations of the disease include [13, 14]:

- tachypnea (79.1%);
- dyspnea (57-75%);
- tachycardia (54.1%);
- pleuritic chest pain (32-58%);
- palpitations (37.5%);
- limb erythema and swelling (DVT) (28-33%),
- cyanosis (17.4%),
- acute cardiovascular collapse (in 7.1% of cases at the initial assessment of the patients),
- hemoptysis (4.5%).

For comparison, in our patients, the most often manifestations were tachypnea and dyspnea (73%, n = 11), chest pain (73%, n = 11), and tachycardia (67%, n = 10), followed by asthenia (60%, n = 9), hypoxemia (53%, n = 8), hemoptysis (13%, n = 2) and clinical evidence of acute hemodynamic impairment – 7% (n = 1).

D-димери

D-димерите се освобождават при опосредстваната от плазмина фибринолиза на фибрина. При възрастни пациенти повишените стойности на D-димерите имат висока предсказваща стойност за БТЕ. Същевременно, от една страна, сензитивността им за тромботичен процес в организма и последващо активиране на фибринолитичната система е висока, а от друга, специфичността за локализация на процеса в белодробното съдово русло е ниска.

По някои литературни данни сензитивността на D-димерите за БТЕ при деца и млади хора варира от 79 до 88%, докато специфичността им е в рамките на 13-69% [15-17]. Ниската специфичност на D-димерите за БТЕ при деца е свързана с възможността за значимо повишение при инфекции, възпалителни и малигнени заболявания, а коморбидитетът при засегнатите деца е висок [18].

При едно ретроспективно кохортно проучване Biss и сътр. анализират нивото на D-димерите при 27 деца с БТЕ и 12 негативни контроли със сходни рискови фактори за венозен тромбоемболизъм (скорошна операция, имобилизация, предшестващи дълбока венозна тромбоза/белодробен емболизъм, централен венозен път) [15]. При положителните за БТЕ деца авторите установяват повишено ниво на D-димерите в 85% от случаите, а при негативните за БТЕ – в 75%. Съответно D-димерите са били в норма при 15% от БТЕ позитивните и при 25% от БТЕ негативните [15].

По различни данни при 13-40% от децата с БТЕ D-димерите не са повишени, поради което в детската възраст нормалните им стойности не отхвърлят БТЕ. При нашите пациенти повишени D-димери установихме при 9 от 15 случая на БТЕ, т.е. в 60% от случаите, а в шест епизода на БТЕ (40%) нивото на D-димерите беше в нормални граници.

Лечение

Лечение в острата фаза

В острата фаза на БТЕ при 15 (100%) от случаите е използван нефракциониран хепарин, при 5 (33%) – нискомолекулен хепарин, при 4 (27%) са осъществени тромбфрагментация/тромбаспирация и локална фибринолиза (фиг. 5-7) и при 2 (13%) – само системна фибринолиза. Интервенционалното лечение на острия БТЕ включва: 1) катетър-насочвана емболектомия, тромбфрагментация и тромбаспирация и 2) локална, катетър-насочвана фибринолиза [19-22]. Комбинация от двете интервенционални методики е приложена при 4 от нашите пациенти. При две от представените от нас деца с БТЕ е осъществена системна фибринолиза без интервенционално лечение. Медикамент на избор за фибринолиза в детската възраст е тъканният плазминогенов активатор (Alteplase).

D-dimers

D-dimers are released during plasmin-mediated fibrinolysis of the fibrin. In adult patients, elevated D-dimer values have a high predictive value for PTE. Their sensitivity for thrombosis and subsequent activation of the fibrinolytic system is high. On the other hand, the specificity for localization of the process in the pulmonary vascular bed is low.

According to some literature data, the sensitivity of D-dimers for PTE in children and young people ranges from 79 to 88%, while the specificity is 13-69% [15-17].

The low specificity of D-dimers for PTE in children is associated with the possibility of significant elevation in infections, inflammatory and malignant diseases, and the high comorbidity in the affected children [18].

In a retrospective cohort study, Biss et al. analysed the level of D-dimers in 27 children with PTE and 12 negative controls with similar risk factors for venous thromboembolism (recent surgery, immobilization, previous deep vein thrombosis/pulmonary embolism, central venous lines) [15]. In PTE-positive children, the authors found an increased level of D-dimers in 85% of cases, and in PTE-negative children such an increase was found in 75% of cases. Accordingly, D-dimers were normal in 15% of PTE-positive and 25% of PTE-negative patients [15].

According to some data, in 13-40% of children with PTE, D-dimers are not elevated and their normal values in childhood do not exclude PTE. In our patients, we found elevated D-dimers in 9 out of 15 cases of PTE, i.e. in 60% of cases. In six events of PTE (40%) the level of D-dimers was within normal limits.

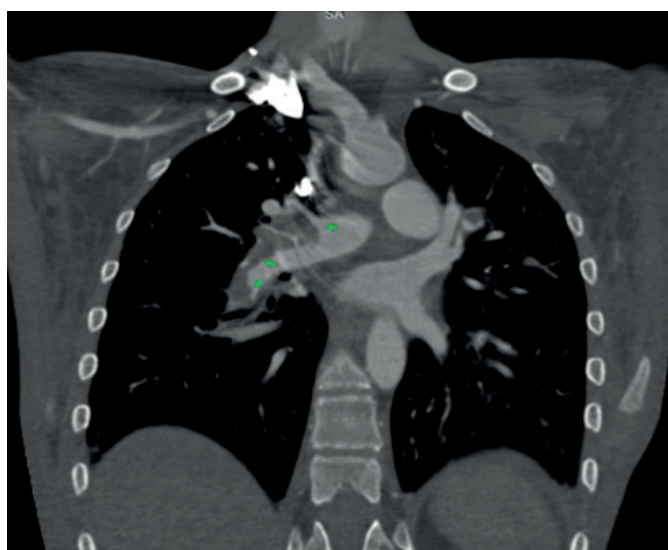
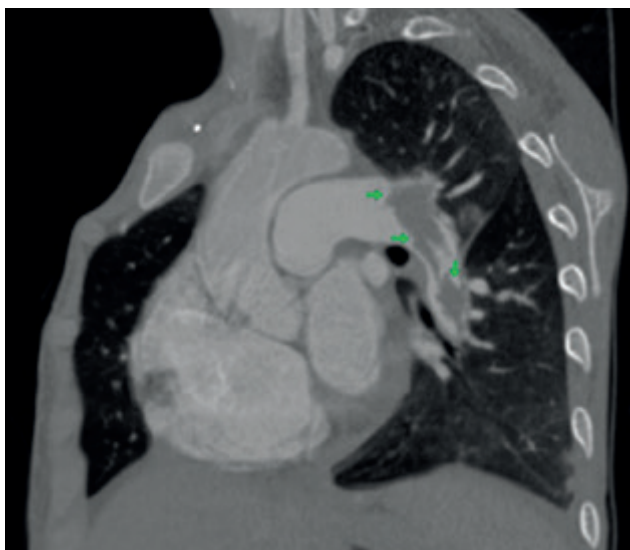
Treatment

Acute phase treatment

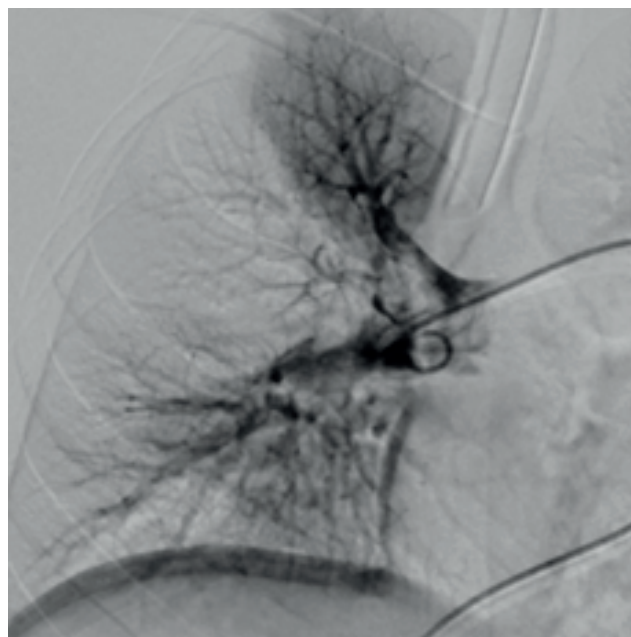
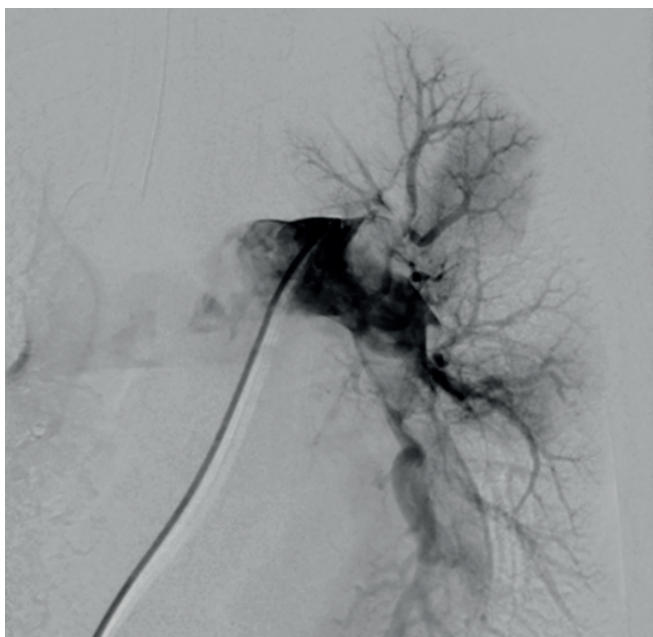
In the acute phase of PTE, unfractionated heparin was used in 15 (100%) of the cases, in 5 cases (33%) low molecular weight heparin was administered, in 4 (27%) thrombus fragmentation/thrombus aspiration and local fibrinolysis were performed (Figures 5-7) and in 2 (13%) only systemic fibrinolysis was performed. Interventional treatment of acute PTE includes: 1) catheter-directed embolectomy, thrombus fragmentation and thrombus aspiration, and 2) local catheter-directed fibrinolysis [19-22]. A combination of the two interventional methods was used in 4 of our patients. In two of the children with PTE presented by us, systemic fibrinolysis was performed without interventional treatment. The drug of choice for fibrinolysis in children is the tissue plasminogen

При транскатетърната фибринолиза се прилага малка част от дозата за системна фибринолиза (10-20%), като медикаментът се подава директно в зоната на тромба в белодробното русло, вследствие на което рискът от хеморагични странични ефекти намалява значително [23].

activator (Alteplase). In transcatheter fibrinolysis, 10 to 20% of the dose for systemic fibrinolysis is used, and the drug is delivered directly to the thrombus in the pulmonary artery, which significantly reduces the risk of hemorrhagic adverse effects [23].



Фиг. 4. Компютърнотомографска находка при дете с БТЕ
Fig. 4. Computed tomography in a child with PTE



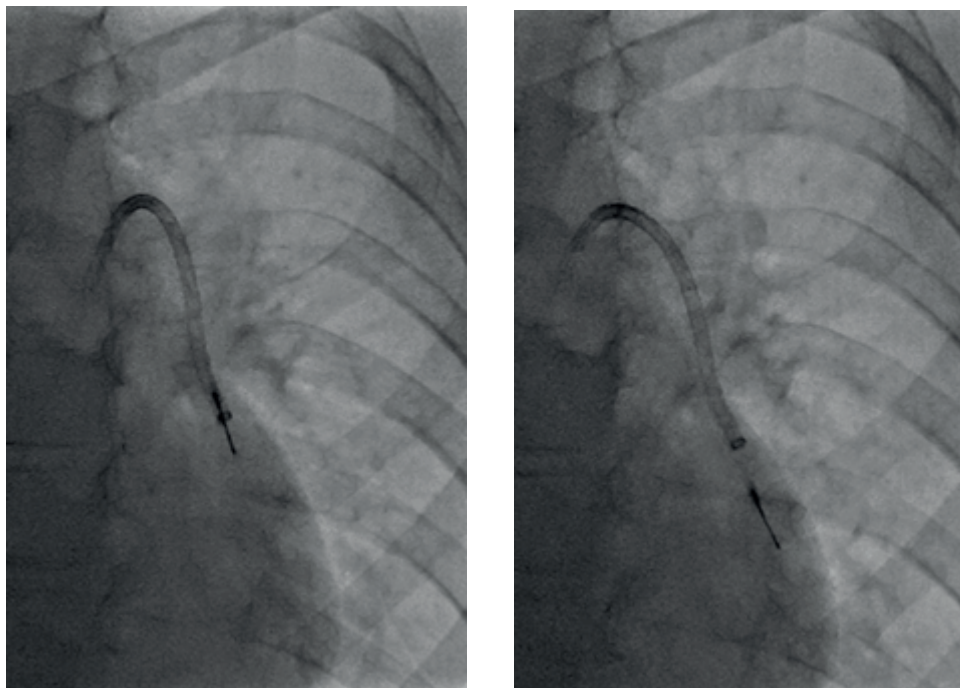
Фиг. 5. Изходна ангиографска находка при дете с БТЕ
Fig. 5. Baseline angiographic finding in a child with PTE

Терапевтичните схеми за приложението му са няколко:

- 0,5 mg/kg за 6 часа в постоянна инфузия;
- 0,1-0,3 mg/kg/h за 12-24 часа (при тромбоза на клапна протеза);

There are several therapeutic regimens for tissue plasminogen activator administration:

- 0.5 mg/kg for 6 hours as a continuous infusion;
- 0.1-0.3 mg/kg/h for 12-24 hours (in case of prosthetic valve thrombosis);



Фиг. 6. Тромбфрагментация и тромбаспирация с използване на Penumbra INDIGO™ system при дете с БТЕ
Fig. 6. Thrombus fragmentation and thrombus aspiration using the Penumbra INDIGO™ system in a child with PTE



Фиг. 7. Финален резултат след тромбфрагментация и тромбаспирация
Fig. 7. The final result after thrombus fragmentation and thrombus aspiration

- 0,03-0,06 mg/kg/h (до 2 mg/h) за 12-24 часа (тромболиза с ниска доза фибринолитик);
- Локална, катетър-насочвана фибринолиза – първоначален болус 0,1-0,3 mg/kg (максимална доза – 10 mg), последвана от постоянна инфузия в доза 0,01 до 0,03 mg/kg/h до максимална доза

- 0.03-0.06 mg/kg/h (up to 2 mg/h) for 12-24 hours (thrombolysis with low-dose fibrinolytic);
- Local, catheter-directed fibrinolysis – initial bolus 0.1-0.3 mg/kg (maximum dose – 10 mg), followed by a continuous infusion of a dose of 0.01 to 0.03 mg/kg/h up

2 mg/h; продължителност на инфузията – до 96 часа [24].

Продължително лечение

След 11 (73%) от случаите на остър БТЕ при нашите пациенти е проведено дългосрочна антикоагулантна терапия с Асенокумарол, а след 4 случая (27%) – с Риварохабан (табл. 2), като при всички случаи, третирани през последните години, лечението е с Риварохабан. За продължителността на антикоагулантната терапия след БТЕ при деца могат да се използват следните препоръки [25]:

- **От 3 до 6 месеца** – след първи епизод на БТЕ с отстранени рискови фактори;
- **От 6 до 12 месеца** – след първи епизод на идиопатичен БТЕ или след рецидив на БТЕ с отстранени рискови фактори;
- **Една година или до живот** – след първи епизод на БТЕ с “хронични” рискови фактори или след рекурентен епизод на идиопатичен БТЕ;
- **До живот** – след рекурентен епизод на БТЕ с “хронични” рискови фактори.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Белодробният емболизъм при деца е сериозно заболяване, изискващо висок индекс на съмнение за точно му и своевременно диагностициране. Етиологията и клиничната изява на заболяването в детската възраст показват известни различия от тези при възрастни. БТЕ трябва да се има предвид при децата с рискови фактори за тромбоза, необяснима тахикардия и/или тахипнея. Той трябва да се има предвид и при деца в добро състояние, особено юноши, при които са налице необясними респираторни симптоми, особено с внезапно начало. Нарастващата честота и сериозността на заболяването налагат разработване на специфични за детската възраст препоръки за диагностика, лечение и проследяване, каквито понастоящем липсват.

Не е деклариран конфликт на интереси

Библиография/References

1. Song S, Xu Y. A retrospective study of the clinical characteristics of 9 children with pulmonary embolism associated with *Mycoplasma pneumoniae pneumoniae*. BMC Pediatr 2023;23:370.
2. Zaidi AU, Hutchins KK, Rajpurkar M. Pulmonary Embolism in Children. Front Pediatr 2017;5:170.
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;83:1251-7.
4. Hennelly KE, Ellison AM, Neuman MI, Kline JA. Clinical variables that increase the probability of pulmonary embolism diagnosis in symptomatic children. Res Pract Thromb Haemost 2020;4:124-130.
5. van Ommen CH, Heijboer H, Buller HR, Hirasing RA, Heijmans HS, Peters M. Venous thromboembolism in childhood: a prospective two-year registry in The Netherlands. J Pediatr 2001;139:676-81.

to a maximum dose of 2 mg/h; duration of infusion – up to 96 hours [24].

Long-term treatment

After the acute phase of PTE, in 11 (73%) of patients, long-term anticoagulant therapy with Acenocoumarol was administered, and in 4 cases (27%) Rivaroxaban was used (Table 2). In all cases treated in recent years, the drug of choice was Rivaroxaban. The following recommendations should be kept in mind concerning the duration of anticoagulant therapy after PTE in children [25]:

- **3 to 6 months** after the first PTE episode with modifiable risk factors
- **6 to 12 months** after the first idiopathic PTE episode or after a recurrence of PTE with modifiable risk factors
- **One year or lifetime** after the first PTE episode with “chronic” risk factors or after a recurrent idiopathic PTE episode
- **Lifetime** after a recurrent PTE episode with “chronic” risk factors

CONCLUSION

Pulmonary embolism in children is a serious disease requiring a high index of suspicion for its accurate and timely diagnosis. The etiology and clinical presentation of the disease in children show some differences compared to those in adults. PTE should be considered in children with risk factors for thrombosis, unexplained tachycardia, and/or tachypnea. It should also be considered in otherwise healthy children, especially adolescents, who present with unexplained respiratory symptoms/signs, especially symptoms/signs of sudden onset. The increasing incidence and severity of the disease require age-specific recommendations for diagnosis, treatment, and follow-up, which are currently lacking.

No conflict of interest was declared

6. Lira LAS, Celeste DM, Garanito MP, Carneiro JDA. Pulmonary embolism in pediatrics: A 10-year experience from a tertiary center in Brazil. Hematol Transfus Cell Ther 2023;45 Suppl 2:S85-S90.
7. Carpenter SL, Richardson T, Hall M. Increasing rate of pulmonary embolism diagnosed in hospitalized children in the United States from 2001 to 2014. Blood Adv 2018;2:1403-1408.
8. Rajpurkar M, Biss T, Amankwah EK et al. Pulmonary embolism and in situ pulmonary artery thrombosis in paediatrics. A systematic review. Thromb Haemost 2017;117:1199-1207.
9. Rastogi R, Okunowo O, Faerber JA et al. Incidence, Management, and Outcomes of Pulmonary Embolism at Tertiary Pediatric Hospitals in the United States. JACC Adv 2024;3:100895.
10. Dijk FN, Curtin J, Lord D, Fitzgerald DA. Pulmonary embolism in children. Paediatric respiratory reviews 2012;13:112-22.

11. Lian TY, Lu D, Yan XX et al. Association between congenital thrombophilia and outcomes in pulmonary embolism patients. *Blood Adv* 2020;4:5958-5965.
12. Obaid M, El-Menyar A, Asim M, Al-Thani H. Prevalence and Outcomes of Thrombophilia in Patients with Acute Pulmonary Embolism. *Vasc Health Risk Manag* 2020;16:75-85.
13. Hangul M, Kose M, Pekcan S et al. Pulmonary Embolism in Childhood: A Multicenter Experience from Turkey. *Balkan Med J* 2022;39:366-373.
14. Biss TT, Brandao LR, Kahr WH, Chan AK, Williams S. Clinical features and outcome of pulmonary embolism in children. *Br J Haematol* 2008;142:808-18.
15. Biss TT, Brandao LR, Kahr WH, Chan AK, Williams S. Clinical probability score and D-dimer estimation lack utility in the diagnosis of childhood pulmonary embolism. *J Thromb Haemost* 2009;7:1633-8.
16. Hennelly KE, Baskin MN, Monuteaux MC et al. Detection of Pulmonary Embolism in High-Risk Children. *J Pediatr* 2016;178:214-218 e3.
17. Lee EY, Tse SK, Zurakowski D et al. Children suspected of having pulmonary embolism: multidetector CT pulmonary angiography—thromboembolic risk factors and implications for appropriate use. *Radiology* 2012;262:242-51.
18. Biss TT. Pulmonary embolism in childhood: how can we be sure not to miss it? *Arch Dis Child* 2018;103:814-816.
19. Peuster M, Bertram H, Windhagen-Mahnert B, Paul T, Hausdorf G. [Mechanical recanalization of venous thrombosis and pulmonary embolism with the Clotbuster thrombectomy system in a 12-year-old boy]. *Z Kardiol* 1998;87:283-7.
20. Chan SM, Laage Gaupp FM, Lee JM, Pollak JS, Khosla A. Catheter-directed embolectomy for massive pulmonary embolism in a pediatric patient. *SAGE Open Med Case Rep* 2022;10:2050313X221112361.
21. Kajy M, Blank N, Alraies MC et al. Treatment of a Child With Submassive Pulmonary Embolism Associated With Hereditary Spherocytosis Using Ultrasound-Assisted Catheter-Directed Thrombolysis. *Ochsner J* 2019;19:264-270.
22. Belsky J, Warren P, Stanek J, Kumar R. Catheter-directed thrombolysis for submassive pulmonary embolism in children: A case series. *Pediatr Blood Cancer* 2020;67:e28144.
23. Harvey JJ, Huang S, Uberoi R. Catheter-directed therapies for the treatment of high risk (massive) and intermediate risk (submassive) acute pulmonary embolism. *Cochrane Database Syst Rev* 2022;8:CD013083.
24. Tarango C, Manco-Johnson MJ. Pediatric Thrombolysis: A Practical Approach. *Frontiers in pediatrics* 2017;5:260.
25. Brandao LR, Labarque V, Diab Y, Williams S, Manson DE. Pulmonary embolism in children. *Semin Thromb Hemost* 2011;37:772-85.