



SMERNICE ZA DIJAGNOSTIKU PLUĆNOG TROMBOEMBOLIZMA

PULMONARY THROMBOEMBOLISM: DIAGNOSTIC RECOMMENDATIONS

Jadranka Vučićević Trobok, Biljana Bogdanov, Miroslava Trifković
Institut za plućne bolesti, Sremska Kamenica

SAŽETAK

U radu su prikazane najnovije smernice za dijagnostiku plućnog tromboembolizma prema preporukama Britanskog Torakalnog Društva (BTS) iz 2003, kao i prema preporukama grudnih lekara Američkog koledža (ACCP) iz 2004. i Evropskog Udruženja Kardiologa sa Evropskim Udruženjem Pulmologa (ESC + ERS) iz 2000 god. Dijagnostika plućne embolije (PE) je ponekad vrlo teška, i danas u svetu veliki broj PE ostaje za života neprepoznat. Simptomatologija i klinička slika PE može da imitira i druge bolesti, ali sumnja na PE i prisustvo faktora rizika obavezuje da se odmah započne dijagnostika. Polazimo od procene kliničke verovatnoće za PE na: malu, srednju i veliku. Određivanje D- dimera je sledeći korak u dijagnostičkom algoritmu PE. Potom treba raditi Duplex scan vena donjih ekstremiteta, perfuzionu i ventilacionu scintigrafiju pluća, ehokardiografiju i kompjuterizovanu plućnu angiografiju (CTPA).

Ključne reči: *plućni embolizam, klinička verovatnoća, dijagnostički algoritam*

SUMMARY

The paper brings the latest recommendations for diagnosing pulmonary embolism (PE), as defined by the British Thoracic Society (BTS) in 2003, American College of Chest Physicians (ACCP) in 2004, and European Society of Cardiology and European Respiratory Society (ESC + ERS) in 2000. The diagnosis of pulmonary thromboembolism is sometimes very difficult to establish. Even nowadays, a great number of PE worldwide remains unrecognized during patients' lifetime. The symptomatology and clinical presentation of PE can sometimes imitate other diseases, but the presence of risk factors and suspicion of PE are indications for initiating the diagnostic procedure. The starting point is to assess the clinical probability of mild, moderate or severe PE; D-dimer testing is the next step in the diagnostic algorithm, to be succeeded by Doplex scanning of low extremity veins, perfusion and ventilation scintigraphy of the lungs, echocardiography and computerized pulmonary angiography (CTPA).

Key words: *pulmonary embolism, clinical probability, diagnostic algorithm*

UVOD

Prema podacima Britanskog torakalnog društva (BTS) godišnja incidencija plućne tromboembolije (PE) je 60-70 slučajeva na 100.000 stanovnika. Bolnički mortalitet se kreće 6-15%. U grupi od 814 bolesnika koji su inicijalno preživjeli, 7% umre u prvoj sedmici, 13% u toku prvog meseca i 18% u toku tri meseca (3). U SAD godišnje umre 50 000 od PE, čineći treći vodeći uzrok smrtnosti hospitalizovanih bolesnika (3). Ishodište tromba je kod 70% bolesnika duboka venska tromboza (DVT) (7). Za života se dijagnostikuje samo 10-30% plućne tromboembolije (2,3). Prema ovim podacima se vidi da su DVT i PE kao zajednički entitet venski tromboembolizam (VTE) i u razvijenim zemljama veliki dijagnostički i terapijski problem.

Da bi dijagnostikovali VTE, DVT i PE neophodno je na osnovu simptoma, znaka i faktora rizika izraziti sumnju na VTE, te uraditi niz dijagnostičkih procedura: gasnu analizu arterijske krvi, alveolo-arterijsku O₂ diferencu, radiografiju pluća, EKG, ehokardiografiju, D-Dimer test, Duplex scan vena donjih ekstremiteta, scintigrafiju pluća, CTPA. Radiogram pluća može biti u potpunosti uredan ili se može videti područje sa izraženom prosvetljenošću - Westermarkov znak (oligemija dela pluća), voluminozan hilus - vaskularan, pločaste atelektaze i elevirana hemidijafagma, trouglasta, ovalna, okrugla nepravilna senka, infarkt pneumonije, pleuralni izliv i proširenje desne komore srca.

U elektrokardiogramu, zavisno od veličine začepljenog krvnog suda, može biti prisutna sinusna tahikardija, negativni T talasi nad desnim srcem, blok desne grane, a S₁Q₃T₃ znak akutnog opterećenja desnog srca kod masivne embolije.

Porast enzima (LDH, HBDH) karakterističan za PE javlja se u prvih 48 sati.

Negativan D-Dimer test urađen visoko senzitivnom metodom isključuje plućnu emboliju kod male kliničke verovatnoće (2,3). Perfuziona scintigrafija pluća sa segmentalnim i subsegmentalnim ispadima perfuzije, a urednom inhalacionom scintigrafijom je znak velike verovatnoće PE. Konvencionalna plućna angiografija i CT plućna angiografija su dodatne metode koje mogu sa sigurnošću potvrditi ili pak opovrgnuti ovu dijagnozu.

Ehokardiografski se registruju znaci za opterećenje desnog srca, povećanje pritiska u desnoj komori, sa diskinezijom septuma u levo, ponekad i sama insuficijencija trikuspidalnog ušća, ukazuje na PE ako se ne može objasniti drugačije (1).

Duplex scan vena donjih ekstremiteta se radi da bi se otkrilo ishodište tromba što se može potvrditi i kontrastnom flebografijom.

CTPA kompjuterizovani pregled sa kontrastom verifikuje trombotične mase u granama većih ogranaka plućne arterije, suveren je kod masivne plućne embolije (3).

DIJAGNOSTIKA PTE

Simptomi i znaci

Klinička slika PE je raznolika, od asimptomatske do dramatične. Asimptomatske su posledica začepljenja trombom manjih grana plućne arterije, a simptomi se javljaju kod submasivnih i masivnih koje su često i fatalne i nastaju kod začepljenja velikih grana. Kod začepljenja glavnih grana plućne arterije nastaje kolaps, izrazita dispneja, tahikardija i hipotenzija, ne retko šokno stanje i smrt.

Najčešći simptomi i znaci karakteristični za PE prema učestalosti prikazani su na sledećoj tabeli, objavljeni u PIOPED studiji na 117 dokazanih plućnih tromboembolija (2,3).

| Simptomi | | Znaci | |
|-----------------|-----|---------------------------------|-----|
| - dispneja | 73% | - tahipnea >20/min | 70% |
| - bol u grudima | 66% | - inspirijumski pukoti | 51% |
| - kašalj | 37% | - srčana frekvenca >100/min | 30% |
| - bol u nozi | 26% | - naglašen II ton na art. pulm. | 23% |
| - hemoptizije | 13% | - temperatura > 38,5°C | 7% |
| - lupanje srca | 10% | - Homansov znak | 4% |
| - wheezing | 9% | - pleuralno trenje | 3% |
| - anginozni bol | 4% | - srčani galop | 3% |
| | | - cijanoza | 1% |

Faktori rizika za nastanak VTE

Venski tromboembolizam (VTE) predstavlja zajednički entitet za PE i DVT.

Rizik VTE raste eksponencijalno sa godinama života. Široka primena profilakse i antikoagulantne zaštite u opštoj hirurgiji i ortopediji smanjuje incidenciju postoperativne PE.

Venski tromboembolizam može nastati u hirurgiji kod velikih abdominalnih i pelvičnih operacija, operacija kuka i kolena, kao i kod duže postoperativne intenzivne nege i mirovanja. Carski rez u ginekologiji, kao veliki operativni zahvat, kasna trudnoća zbog kompromitovanja pelvične cirkulacije i sam puerperij najčešće udružen i komplikovan infekcijom zauzima značajno mesto u nastanku VTE. Duboke venske tromboze nastaju najčešće kao posledica preloma dugih kostiju, kao i proširenih vena na donjim ekstremitetima. U 7-12% slučajeva godinu dana pre manifestovanja prvih simptoma nekog maligniteta razvija se DVT sa posledičnom PE. Najčešće nastaju kod abdominalnih, pelvičnih maligniteta u proširenom stadijumu bolesti sa metastazama, pretežno kod adenokarcinoma, i loš su prognostički znak (2,3).

Kod dugotrajnih hospitalizacija, imobilizacija i boravaka u staračkim domovima česta komplikacija je DVT, a time i PE. Kardiovaskularne bolesti zauzimaju značajno mesto među faktorima rizika za razvoj tromboze i to srčane mane, popuštanje srca, povišen krvni pritisak, fibrilacija atrija i aritmije.

Upotreba oralnih kontraceptiva i hormonske terapije kao supstitucije, i to preparata koji sadrže više od 50 mikrograma estrogena, favorizuje razvoj tromboze. Kod hroničnih opstruktivnih bolesti zbog sekundarne eritrocitoze i povećane viskoznosti krvi, sklonost ka razvoju VTE je povećana. I drugi faktori kao što su gojaznost, dugotrajno sedenje pri radu i putovanjima predstavljaju takođe rizik za trombozu. Urođeni deficit antitrombina III, proteina C i S, APCR rezistencija, faktor V Leiden mutacija favorizuju nastanak DVT i PE, kao i recidive istih. Testiranje na trombofiliju treba uraditi kod pacijenta mlađih od 50 godina, sa recidi-

vantnim VTE, ili kod onih koji imaju pozitivnu porodičnu anamnezu (2,3). Na sledećoj tabeli su prikazani faktori rizika prema kliničkoj verovatnoći (7).

Faktori rizika sa velikom verovatnoćom:

- fraktura noge i kuka,
- implantacija kuka i kolena,
- veliki hirurški zahvati,
- velike traume,
- povreda kičmene moždine.

Faktori rizika sa srednjom verovatnoćom:

- artroskopija kolena,
- centralna venska linija,
- hemoterapija,
- kongestivna srčana i respiratorna insuficijencija,
- primena hormonalne terapije,
- maligniteti,
- oralna kontraceptivna terapija,
- trudnoća i postpartalni period,
- prethodni venski tromboembolizam,
- trombofilija.

Faktori rizika sa niskom verovatnoćom:

- boravak u krevetu više od tri dana,
- dugotrajno sedenje u automobilu ili avionu,
- godine starosti,
- laparoskopska hirurgija,
- gojaznost,
- varikoziteti.

Klinička verovatnoća

Postoje različiti načini procene kliničke verovatnoće PE i u literaturi se citiraju kao: Ženeva *scor*, Wellsov *scor* ili *scor* Kanadske grupe autora, preporuke BTS.

Na osnovu anamnestičkih podataka, kliničke slike i faktora rizika procenjuje se klinička verovatnoća postojanja plućne tromboembolije. Klinička verovatnoća se **prema BTS** deli na visoku, srednju i malu (2,3).

Visoka podrazumeva prisustvo kliničkih simptoma, znaka i faktora rizika.

Srednja podrazumeva prisustvo kliničkih simptoma i znaka ili faktora rizika.

Mala podrazumeva kad klinički simptomi i znaci ukazuju na mogućnost postojanja PE ali i nekog DRUGOG oboljenja, a nema faktora rizika.

Stepen kliničke verovatnoće za PE (*Ženeva scor*) (9)

| Model | Bodovi | |
|------------------------------|--------|--------------------|
| Godine 60-79 | 1 | |
| Godine > 79 | 2 | |
| Predhodna DVT/PE | 2 | |
| Nedavni hirurški zahvat | 3 | STEPEN VEROVATNOĆE |
| Srčana frekvenca >100/min | 1 | |
| PaCO ₂ <36 mmHg | 2 | MALA 0-4 |
| PaCO ₂ 36-39 mmHg | 1 | |
| PaO ₂ <49 mmHg | 4 | SREDNJA 5-8 |
| PaO ₂ 49-60 mmHg | 3 | |
| PaO ₂ >60-71 mmHg | 2 | |
| PaO ₂ >71-82 mmHg | 1 | VELIKA 9 i više |
| Radiografija pluća | | |
| Pločaste atelettaze | 1 | |
| Elevacija hemidijafragme | 1 | |

Stepen verovatnoće za PE *Kanadska grupa autora (Wells-ov scor)* (9)

| | | |
|--|-----|--------------------|
| Suspektna DVT | 3,0 | |
| Alternativna dg. je manje verovatna od PE | 3,0 | STEPEN VEROVATNOĆE |
| Srčana frekvenca > 100/min | 1,5 | |
| Imobilizacija ili hirurgija predhodne 4 nedelj. | 1,5 | MALA 0-2 |
| Predhodna DVT /PE | 1,5 | SREDNJA 3-6 |
| Hemoptizije | 1,0 | VELIKA iznad 6 |
| Malignitet (tretiran, netretiran u posled. 6 m.) | 1,0 | |

D-Dimer test

Poslednjih godina značajno mesto u dijagnostičkom algoritmu DVT i PE zauzima određivanje D-Dimera. D-Dimer je marker nastale tromboze i plazminske aktivnosti a nastaje razgradnjom fibrina u toku fibrinolize (6). Nalazi se u vidu dimera nastalog iz D fragmenta pod dejstvom faktora XIII a. U dijagnostici VTE ima visoku senzitivnost, a malu specifičnost (2,10). Kod male kliničke verovatnoće postojanja PE, negativan test može isključiti PE, ako se radi o testu sa visokom senzitivnošću. Kod postojanja visoke verovatnoće postojanja PE D-Dimer se može ali i ne mora raditi (3). Pozitivan test je kod PE, DVT i DIK-a i ukazuje na potrebu sprovođenja drugih dijagnostičkih metoda da bi se ove bolesti potvrdile (10/D-Dimer test može biti pozitivan i kod infekcija (sepsa), operacija, bubrežne insuficijencije, infarkta miokarda, subarahnoidalnog krvarenja, trudnoće i postpartalno, kod maligniteta itd. (2,10).

Godine 2002. američka FDA (*Food and Drug Administration*) je odobrila 22 D-Dimer testa za kliničku primenu (9). Postoje kvantitativni i kvalitativni testovi. Najčešće u primeni su *Simpl-Red*

metoda (aglutinacije), VIDAS (*elisa*), MDA (*latex*) metoda. Prema BTS (3) Elisa metode su visoko senzitivne, a pokazuju i najveći procenat specifičnosti.

Perfuziona scintigrafija pluća

Perfuziona scintigrafija ima značajnu ulogu u dijagnostici PE. Dijagnoza se može postaviti sa velikom verovatnoćom, ako bolesnik nema druge kardiopulmonalne bolesti i ako se perfuziona scintigrafija dopuni inhalacionom. Validna interpretacija se može postići ako se slede sledeći principi:

Stepen verovatnoće za dijagnostiku PTE na osnovu perfuzione i inhalacione scintigrafije pluća (prema PIOPED studiji sa revizijom) (5,10)

A. Velika verovatnoća: (>80%)

- više od 2 velika segmentna perfuziona defekta bez ventilacionih defekata i RTG promena ili su perfuzioni defekti veći od ventilacionih i RTG promena.

B. Srednja verovatnoća (20-70%)

- Od jednog srednjeg do dva velika segmentalna defekta koji se ne poklapaju sa ventilacionim ili RTG promenama ili jedan perfuzioni defekt koji se poklapa sa ventilacionim, a sa normalnim RTG nalazom.

C. Niska verovatnoća (19%)

- Nesegmentni perfuzioni defekti,
- Bilo koji perfuzioni defekti manji od RTG promene u plućima,
- Perfuzioni nesegmentalni defekti koji se poklapaju sa ventilacionim uz normalan RTG nalaz,
- Bilo koji mali perfuzioni defekt sa normalnim RTG nalazom.

ALGORITAM ZA DIJAGNOSTIKU PLUĆNE EMBOLIJE

Na šemi A i B prikazan je postupak i redosled dijagnostičkih metoda kod nemasivne PE sa nemogućnošću (A) i mogućnošću (B) scintigrafskog pregleda (3).

Nakon procene kliničke verovatnoće, kod visoke verovatnoće nije neophodno raditi D-Dimer, obavezno se započinje lečenje heparinom, a nakon potvrde sa CTPA uvodi se oralna antikoagulantna terapija (OAT). Kod srednje kliničke verovatnoće ako se radi D-Dimer sa Simpl-RED metodom obavezno se uvodi terapija bilo da je test pozitivan ili negativan i tek nakon urađenog CTPA potvrđuje se ili isključuje PE. Ako se D-Dimer određuje sa

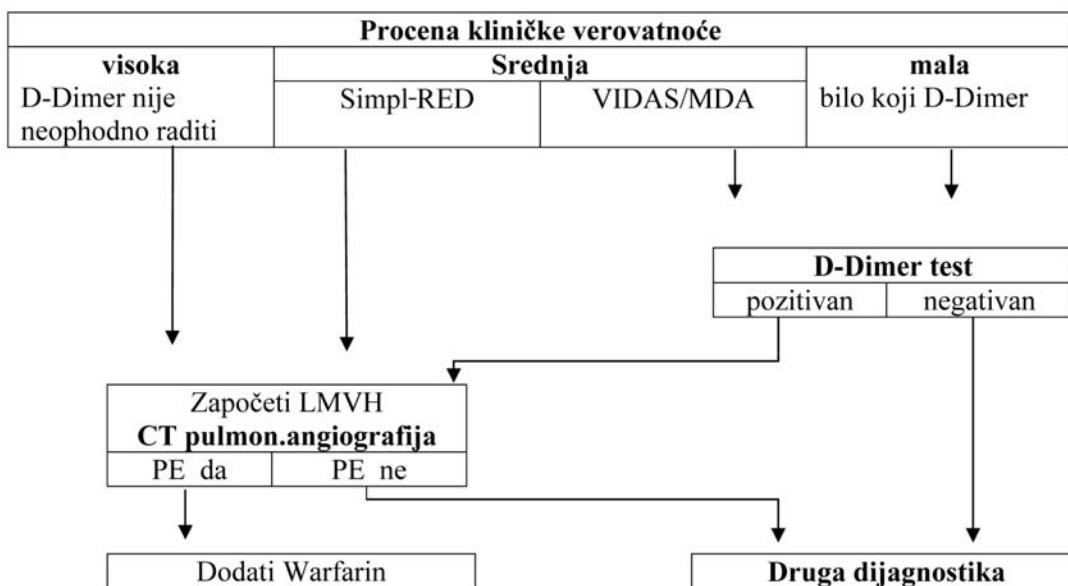
VIDS ili MDA metodom kod srednje kliničke verovatnoće kao i kod male kliničke verovatnoće a pozitivnog testa bilo kojom metodom uvodi se terapija, a potom radi CTPA. Kod male kliničke verovatnoće i negativnog D-Dimer testa, PE se može smatrati isključenom i radi se dijagnostika za druga plućna oboljenja.

Nakon procene kliničke verovatnoće kod visoke verovatnoće nije neophodno raditi D-Dimer test. Može se odmah započeti sa terapijom i ukoliko nema promena na radiogramu pluća a u odsustvu drugih kardiorespiratornih bolesti radi se perfuziona scintigrafija pluća i ako se potvrdi PE nastavlja se sa terapijom. Ako je pak nalaz neodređen radi se CTPA, a ako i u tom slučaju nema potvrde PE radi se druga dijagnostika. Identičan postupak je kada je u pitanju srednja klinička verovatnoća, a D-Dimer rađen Simpl-RED metodom. Kod srednje kliničke verovatnoće a pozitivnog D-Dimer testa VIDAS ili MDA metodom postupak je identičan kao i predhodno, a kod negativnog testa traga se za drugom bolešću.

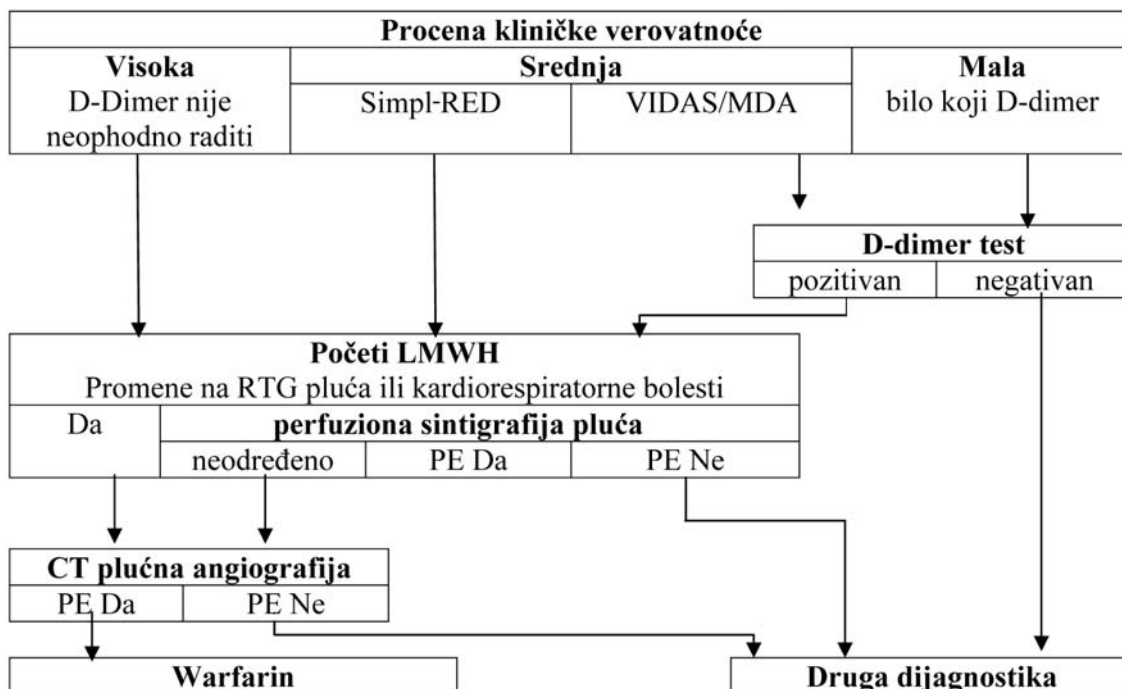
Kod male kliničke verovatnoće i pozitivnog D-Dimer testa određenog bilo kojom metodom, daje se niskomolekularni heparin i radi perfuziona scintigrafija pluća i dalji postupak je isti. Uvek kada postoje promene na radiogramu pluća ili druge kardiorespiratorne bolesti perfuziona scintigrafija pluća za dijagnostiku PE je insuficijentna i treba je dopuniti inhalacionom scintigrafijom pluća i CT plućnom angiografijom ili odmah raditi samo CT plućnu angiografiju.

Šema A

POSTUPAK KOD SUSPEKTNE NEMASIVNE PE SA NEMOGUĆNOŠĆU SCINTIGRAFSKOG PREGLEDA



Šema B

POSTUPAK KOD SESPEKTNE NEMASIVNE PE SA MOGUĆNOŠĆU
SCINTIGRAFSKOG PREGLEDA

Kod masivne plućne embolije koja je posledica začepljenja glavne grane *a. pulmonalis*, ili većeg broja većih grana *a. pulmonalis*, klinička slika može biti dramatična sa gubitkom svesti, ekstremnom dispnejom, padom tenzije ispod 90 mm Hg i tahikardijom. U EKG-u prisutni su znaci za akutno opterećenje desnog srca, a na ehokardiografiji povećan pritisak u desnom srcu, dilatacija desnog srca i diskinezija septuma, kao i ugibanje istog u levo, uz insuficijenciju trikuspidalnog ušća (1). U gasnoj analizi verifikuje se iznenadna teška hipoksemija ispod 6,5 KPa. PE se može potvrditi i CTPA. Takvi pacijenti se leče u jedinicama intenzivne nege trombolitičkom terapijom ako za istu nema kontraindikacija, uz monitoring vitalnih parametara (1). Postupak je prikazan na šemi C.

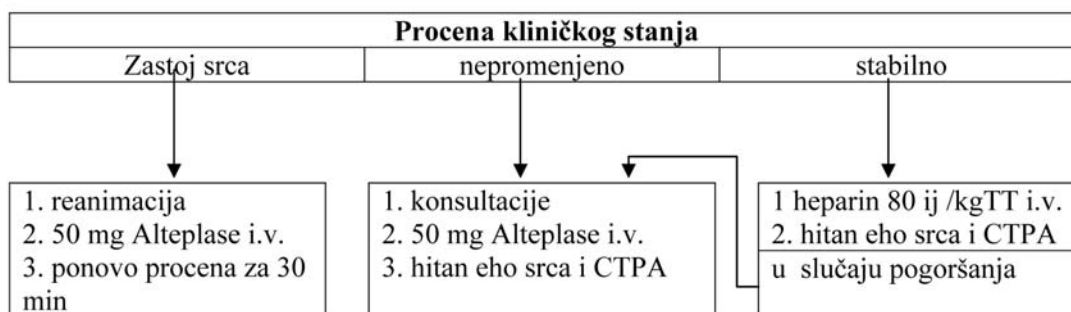
VISOKA VEROVATNOĆA DA SE RADI O
MASIVNOJ PE AKO POSTOJI:

- * kolaps/hipotenzija < 90 mm Hg
- * iznenadna hipoksija
- * nabrekle vene vrata
- * galop desnog srca

Kod zastoja srca, pacijent se hitno reanimira, parenteralno se ordinira 50 mg Alteplaze. Kliničko stanje se procenjuje nakon 30 minuta, dodaje se 50 mg Alteplaze (tkivni aktivator plazminogena). U slučaju da ne posedujemo tkivni aktivator plazminogena, venskim putem se daje streptokinaza, bilo po ubrzanom protokolu ili u toku 24 časa ili kao zamena urokinaza. Uporedo se radi hitan eho srca i CTPA, kod stabilizovanja stanja nastavlja se lečenje heparinom prema šemi.

Šema C

POSTUPAK KOD VEROVATNE MASIVNE PTE u ICU



ZAKLJUČAK

U ovom radu prikazane su najnovije smernice u dijagnostici venskog tromboembolizma koji je zajednički entitet za PE i DVT. Pažnja je usmerena na anamnestičke podatke, kliničke simptome i znake i faktore rizika na osnovu kojih se procenjuje da li se radi o maloj, srednjoj ili pak velikoj verovatnoći postojanja PE. U novije vreme značajno mesto u algoritmu za dijagnozu PE zauzima D- Dimer test, koji nije dovoljno specifičan, ali je senzitivn u zavisnosti kojom metodom je rađen. Pozitivan D- Dimer se može naći i kod drugih oboljenja, sveže operisanih bolesnika, u sepsi, kod trudnica, kod bolesnika koji boluju od karcinoma, kod infarkta miokarda, te ovo treba imati u vidu, pri proceni ovog testa u dijagnostičkom algoritmu PE. DVT se dijagnostikuje *duplex scanom* vena donjih ekstremiteta - ultrazvučnom metodom koja se radi uporedo sa dijagnostikom PE. Značajno mesto u dijagnostici PE zauzimaju perfuziona i inhalaciona scintigrafija pluća, naročito ako nema promena na radiogramu pluća ili kardiovaskularnih oboljenja. Od velikog značaja za potvrdu dijagnoze PE je pregled na spiralnom CT-u, odnosno CT-plućna angiografija, koju treba raditi obavezno kada je nalaz perfuzione scintigrafije insuficijentan zbog postojanja drugih kardiopulmonalnih oboljenja.

LITERATURA

1. Samuel Z, Goldhaber MD. and all. Thrombolytic therapy in Pulmonary embolism, Seminars in Vascular Medicine, Volumen 1, Number 2, 2001, 213-19.
2. Mark S. Chesnutt, MD and all, Pulmonary thromboembolism, 31 st Edition, Current Medical, 2002, Diagnosis and treatment 332-40.
3. Dr A.C Miler, Brithis Thoracic Society guidelines for the menagment of suspected acute pulmonary embolism, Thorax 2003,58,470-83.
4. Craig Feired. Pulmonary Embolism, Medicine, Instant A cress to the minds of medicine, Decembar 13,2002.
5. Paul L, Marino. Venous thromboembolism, D ICU Box 1998,106-19.
6. Freyburger G. and al. D-dimer Strategy in Thrombosis Exclusion, Thromb Haemost 1998,79,32-7.
7. Frederikderson Jr. and al. Risk faktors for venous thromboembolism, Circulation, Journal of the American heart association, vol 107, N 23, June 17,2003,9-16.
8. Guidelines on diagnosis and managment of acute pulmonary embolism, Europen Heart Journal /2000/21,1301-36.
9. Jeffrey A Kline, Philip S.Wells. Methodology for a rapid protocol to rule out pulmonary embolism in the emergency department, Ann emergen Med 2003;42:266-75.
10. Mitić-Milikić M, Vukčević M. Savremeni stavovi u dijagnostici plićne tromboembolije, Vojno sanitetski pregljed 2004;61/2/: 187-91.