

## Trudności diagnostyczne i terapeutyczne u 32-letniej kobiety po udarze mózgu z przetrwałym otworem owalnym i z genetycznie uwarunkowaną nadkrzepliwością – opis przypadku

Diagnostic and therapeutic difficulties in 32-year-old woman with stroke, patent foramen ovale and hereditary thrombophilia – case report

Józefa Dąbek, Michał Mateusz Majewski, Zbigniew Tadeusz Gąsior

Katedra i Klinika Kardiologii, Wydział Nauk o Zdrowiu w Katowicach, Śląski Uniwersytet Medyczny w Katowicach

### STRESZCZENIE

Otwór owalny jest częścią krążenia płodowego umożliwiającą bezpośredni przepływ krwi z prawego do lewego przedsionka. Przetrwwały otwór owalny (PFO – *patent foramen ovale*) występuje u około 20% populacji. Sugeruje się, że PFO może być przyczyną udaru mózgu, zwłaszcza gdy jego źródło pozostaje nieznane, przy czym dotyka on mniejszości osób z PFO. W związku z ciągłym postępowaniem w zakresie diagnostyki, a zwłaszcza leczenia, coraz częściej spotykamy się z koniecznością wyboru właściwego postępowania w tej wąskiej grupie chorych. W prezentowanej pracy opisaliśmy przypadek 32-letniej kobiety z udarem żylnym mózgu, początkowo o nieznannej etiologii. Pogłębiona diagnostyka ujawniła więcej niż jeden czynnik predysponujący do jego wystąpienia.

#### SŁOWA KLUCZOWE

udar, przetrwały otwór owalny, nadkrzepliwość

### ABSTRACT

Foramen ovale is a part of foetal circulation that allows blood to flow directly from the right to the left atrium. Patent foramen ovale (PFO) occurs approximately in 20% of the general population. It is suggested that PFO could be one of the possible causes of stroke, particularly if an embolic stroke is of an undetermined source. Only a minority of patients with PFO will experience stroke during their lifetime though. Because of continuous progress in diagnostics and treatment options especially, we have to deal increasingly more frequently with the necessity to choose the proper and most accurate management in this group of patients. PFO also often coexists with other predisposing factors for stroke. We described a case of a 32-year-old woman with venous stroke, initially of unknown aetiology in which thorough diagnostics revealed more than one predisposing factor for its occurrence.

#### KEY WORDS

stroke, patent foramen ovale, thrombophilia

Received: 11.10.2016

Revised: 06.11.2016

Accepted: 10.11.2016

Published online: 12.12.2016

Adres do korespondencji: Dr hab. n. med. Józefa Dąbek, Katedra i Klinika Kardiologii, Wydział Nauk o Zdrowiu w Katowicach, Śląski Uniwersytet Medyczny w Katowicach, ul. Ziolowa 47, 40-635 Katowice, tel. +48 32 359 85 30, e-mail: jdabek@sum.edu.pl

Copyright © Śląski Uniwersytet Medyczny w Katowicach  
www.annales.sum.edu.pl

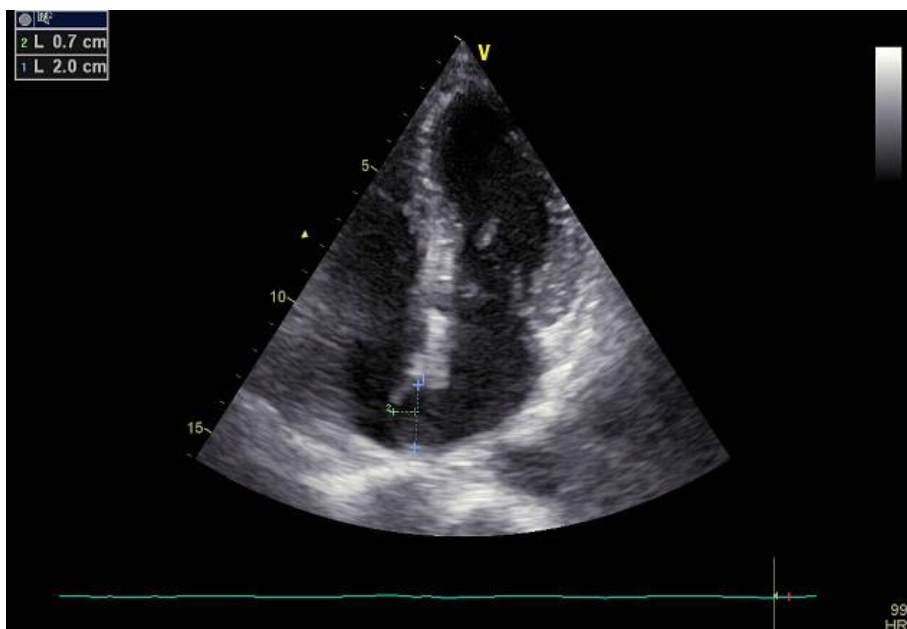
Pacjentka, 32-letnia kobieta, matka dwojga dzieci została przyjęta do Kliniki Kardiologii celem poszerzenia diagnostyki kardiologicznej i ustalenia optymalnego sposobu leczenia po przebytych w 2012 roku udarze żylnym pnia mózgu, potwierdzonym badaniem rezonansu magnetycznego (MRI – *magnetic resonance imaging*), oraz kilka miesięcy później epizodzie zakrzepicy zatoki poprzecznej i esowatej po stronie prawej. Nie paliła wcześniej papierosów ani nie stosowała przewlekłe żadnych leków, w tym hormonalnych. W wywiadzie stwierdzono również niepowodzenia położnicze – pacjentka trzykrotnie w przeszłości poroniła. Stosowała kwas acetylosalicylowy w dawce 75 mg/dobę w prewencji wtórnej udaru mózgu. Chora była rehabilitowana, uzyskując istotną poprawę stanu klinicznego.

Przy przyjęciu stan ogólny pacjentki był zadowalający, tętno miarowe, o częstości 75/min, ciśnienie tętnicze krwi 130/75 mmHg. W badaniu neurologicznym stwierdzono cechy zespołu psychoorganicznego, dyzartryczną mowę, dysfagię, ataksję kończyn lewych oraz objawy zespołu piramidowego w czterech kończynach z przewagą po stronie lewej. W badaniach laboratoryjnych stężenie hemoglobiny wynosiło 124 g/l, ilość trombocytów 287 G/l, wartość znormalizowanego współczynnika międzynarodowego (INR) 1,1, czas częściowej tromboplastyny po aktywacji (APTT) 1,04, a stężenie glukozy 4,77 mmol/l.

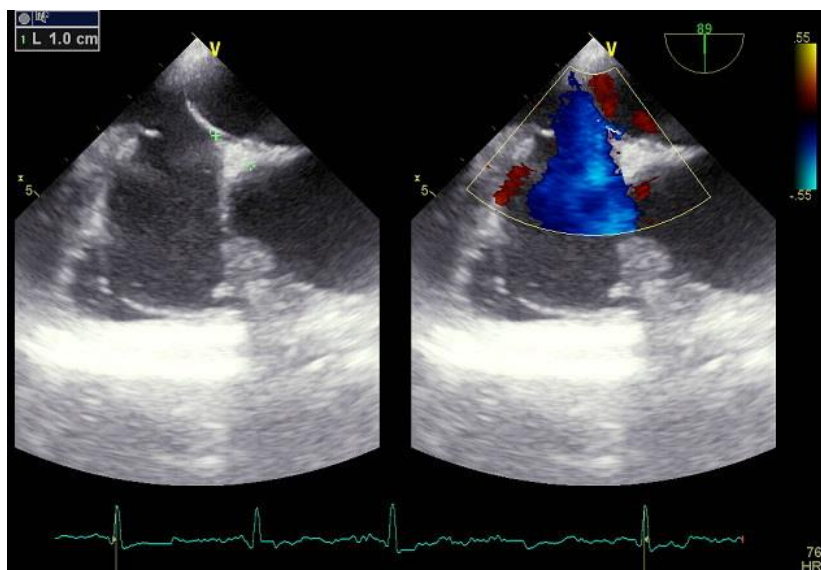
W monitorowaniu EKG metodą Holtera nie zarejestrowano istotnych zaburzeń rytmu serca i przewo-

dzenia. W badaniu tętnic dogłównych techniką Dopplera uwidoczniono prawidłowy przepływ krwi, bez zwężeń w naczyniach tętniczych. Ultrasonograficzny test uciskowy był również ujemny. W przekłatkowym badaniu echokardiograficznym (TTE – *transthoracic echocardiography*) uwidoczniono prawidłową kurczliwość regionalną i globalną lewej komory serca, powiększone wymiary prawej komory; wymiar drogi odpływu prawej komory tuż pod zastawką pnia płucnego w projekcji przymostkowej w osi krótkiej (tzw. RVOT 2 – *right ventricular outflow tract*) wynosił 31 mm (N: < 27 mm), natomiast zakres ruchu skurczowego pierścienia trójdzielnego (TAPSE – *tricuspid annular plane systolic excursion*) wynosił 26 mm (N: > 16 mm) i był prawidłowy, podobnie jak pozostałe parametry echokardiograficzne prawej komory serca. Nie uwidoczniono istotnych wad zastawkowych, oprócz wiotkiej przegrody międzyprzedsionkowej w części górnej na długości około 20 mm, wyginającej się w stronę prawego przedsionka (ryc. 1).

Biorąc pod uwagę obraz kliniczny i wygląd przegrody międzyprzedsionkowej w badaniu przekłatkowym, poszerzono diagnostykę o echokardiografię przezprzełykową (TEE – *transoesophageal echocardiography*), uwidaczniając przetrwały otwór owalny (PFO – *patent foramen ovale*) ze śladowym, spontanicznym przeciekiem lewo-prawym (kanał o szerokości 2 mm, długość 10 mm, rąbek aortalny 10 mm) – ryc. 2.



**Ryc. 1.** Echokardiogram przezklatkowy, projekcja koniuszkowa czterojamowa. Zwraca uwagę wiotka, ścięciona przegroda międzyprzedsionkowa w części górnej na długości 20 mm (kolor niebieski) z jej wyginaniem się w stronę prawego przedsionka na głębokość 7 mm (kolor zielony) – tętniak przegrody międzyprzedsionkowej.  
**Fig. 1.** Transthoracic echocardiography; apical four-chamber projection. Flaccid, thin interatrial septum in upper part (blue index) deflecting toward right atrium to depth of 7 mm (green index) – atrial septal aneurysm.



**Ryc. 2.** Echokardiogram przezprzelykowy, projekcja przezprzelykowa czterojamowa. Widoczna wiotka przegroda międzyprzedsionkowa z otwartym otworem owalnym o długości 10 mm. Rąbek aortalny 10 mm (kolor zielony, strona lewa); widoczny spontaniczny przeciek lewo-prawy przy użyciu metody Dopplera (strona prawa).

**Fig. 2.** Transoesophageal echocardiography; four-chamber projection. Flaccid interatrial septum with patent foramen ovale (10 mm length). Aortic edge – 10 mm (green indices, left side); spontaneous left-to-right shunt using colour Doppler method is visible (right side).



**Ryc. 3.** Echokardiogram przezprzelykowy. Stan po zamknięciu przetrwalego otworu owalnego. Widoczna zapinka (ASO PFO 18 mm) bez przecieku widocznego przy użyciu techniki doplerowskiej (strona prawa).

**Fig. 3.** Transoesophageal echocardiography. State after PFO closure. Septal occluder (ASO PFO 18 mm) with no interseptal leakage visible (right side).

Pacjentkę zakwalifikowano do zabiegu przezskórnego zamknięcia PFO, który wykonano bez powikłań. W kontrolnym TEE uwidoczniono prawidłowe położenie okludera (Amplatzer) – rycina 3.

Ponieważ udział PFO u opisywanej pacjentki w powstaniu udaru mózgu nie był jednoznaczny (żylny typ udaru, niepowodzenia położnicze w wywiadzie, brak oczywistych czynników ryzyka zakrzepowego), punktacja w skali RoPE (*Risk of Paradoxical Embolism*)

wysoka, pacjentka była młoda i brakowało klasycznych czynników ryzyka sercowo-naczyniowego, poszerzono diagnostykę o badania w kierunku genetycznych uwarunkowanych stanów nadkrzepliwości. Zdiagnozowano heterozygotyczną postać mutacji czynnika V Leiden (heterozygota GA). Aktywność wolnego białka S wynosiła 65,9% (N: 55–124%). Stwierdzono również nieznacznie obniżoną reaktywność płytek krwi na difosforan adenozy (ADP) – 66%, pomimo

stosowania leczenia przeciwplatekowego kwasem acetylosalicylowym ( $N < 50\%$ ). Wyniki pozostałych badań w kierunku nadkrzepliwości były prawidłowe. Zaproponowano stosowanie kwasu acetylosalicylowego w dawce dobowej 75 mg przez 6 miesięcy od zabiegu okluzji PFO oraz dabigatranu w dawce dobowej 2 x 150 mg długoterminowo w związku z nawrotem zakrzepicy zatok żylnych mózgowia, a także okresową kontrolę w poradni neurologicznej.

## DYSKUSJA

Udar żylny jest rzadko rozpoznawanym typem udaru, dotyczącym najczęściej zatoki strzałkowej i bocznej, rzadziej żył mózgu. Predysponują do niego m.in.: zapalenie ucha środkowego, urazy, ciąża, choroby nowotworowe, leki i stany nadkrzepliwości. O tej ostatniej przyczynie należy zawsze pamiętać w sytuacji braku innych znanych czynników predysponujących. Objawy mogą narastać stopniowo i zwykle są związane ze wzrostem ciśnienia śródczaszkowego. O rozpoznaniu decyduje wynik badania MRI.

Morfologia PFO jest zmienna i zależy od wieku pacjenta. Dodatkowo PFO często współistnieje z innymi anomaliami, takimi jak: tętniak przegrody międzyprzedsionkowej (ASA – *atrial septal aneurysm*), jej nadmierna ruchomość oraz siatka Chiariego, a rola tych anomalii w rozwoju powikłań zakrzepowo-zatorowych pozostaje wciąż niejasna.

PFO związany jest z pewnymi stanami łączącymi kardiologię i neurologię, stwarzając często problemy z podjęciem odpowiedniej decyzji w codziennej praktyce klinicznej. Obecność PFO stwierdza się u co piątej osoby poddawanej badaniu echokardiograficznemu z innych przyczyn. Częściej stwierdzane w przypadku PFO są również: migotanie przedsionków (AF – *atrial fibrillation*), ASA, dysfunkcja lewego przedsionka czy migrena. Z punktu widzenia neurologicznego wymieniona patologia jest ważna z powodu częstej koincydencji z udarami niedokrwionymi mózgu. Po raz pierwszy opis związku PFO z udarem mózgu został opisany w 1988 roku przez Lechat i wsp. [1]. W ostatnich latach wzrosła liczba udarów niedokrwionych mózgu, a w 30% przypadków nie udaje się stwierdzić źródła materiału zatorowego (tzw. ESUS – *embolic stroke of undetermined source*) [2]. W wymienionej grupie chorych częstość PFO jest około dwukrotnie większa. Szacuje się, że nawet u 40% z nich występuje PFO [1]. Należy zauważyć, że powiązania PFO z incydentami naczyniowo-mózgowymi dotyczą w głównej mierze zdarzeń spowodowanych materiałem zatorowym, ze względu na możliwość występowania zatorów skrzyżowanych. Dostępne dane dotyczące wspólnych powiązań PFO i ESUS często są jednak sprzeczne. Nie można stawiać znaku

równości pomiędzy udarem mózgu u osoby z PFO i udarem związanym bezpośrednio z tą anomalią rozwojową. Ten drugi przypadek jest znacznie rzadszy, bowiem u większości osób PFO rozpoznaje się przypadkowo w trakcie diagnostyki przyczyn udaru mózgu. Całokształt obrazu klinicznego, wiek pacjenta, obecność klasycznych czynników ryzyka sercowo-naczyniowego czy rodzaj udaru pozwalają wyodrębnić osoby, u których udar mózgu ma związek z PFO. Dużą pomocą w selekcji chorych, którzy odniosą korzyść z interwencji celowanych na zamykanie PFO, może być ocena w skali RoPE (*Risk of Paradoxical Embolism*) [4]. U pacjentów z wysoką punktacją w tej skali (u opisywanej pacjentki 7/10 pkt) prawdopodobieństwo związku udaru z obecnością PFO jest znaczne. Nie wchodząc w szczegóły patofizjologiczne należy wspomnieć, że stany kliniczne wymienione powyżej (migrena, tętniak przegrody międzyprzedsionkowej i nadmierna jej ruchomość wraz z zakrzepami na niej zlokalizowanymi, dysfunkcja lewego przedsionka czy arytmie nadkomorowe) mogą mieć udział w patogenie udaru współistniejącego z PFO i są od niego niezależne. W końcu też możemy mieć do czynienia z sytuacją, w której PFO jest tylko przypadkowym znaleziskiem (udar nie związany z PFO – niski RoPE score). Podjęcie odpowiednich decyzji klinicznych jest więc niezwykle ważne, a pytanie o wybór odpowiedniej metody – inwazyjnego zamknięcia PFO czy leczenia farmakologicznego – wciąż pozostaje nierozstrzygnięte.

Wobec nieuchronnego postępu technologicznego przezskórne zamknięcie PFO staje się coraz bardziej dostępne dla większej grupy chorych. Dane na temat skuteczności okluzji PFO w prewencji zdarzeń udarowych (ESUS) nie przynoszą jednoznacznych wyników w tym zakresie. Czy dyskusja na temat zamykania PFO może być już zakończona? Ciekawych argumentów dostarczają najnowsze opublikowane wyniki randomizowanych badań dotyczących omawianego zagadnienia: CLOSURE I, RESPECT i PC.

W badaniu CLOSURE I (zatyczka STARFlex) porównywano wpływ przezskórnego zamykania PFO z leczeniem farmakologicznym (warfaryna lub kwas acetylosalicylowy) na punkty końcowe: zgon, udar mózgu lub incydent przejściowego niedokrwienia ośrodkowego układu nerwowego (TIA – *transient ischaemic attack*) [5]. Wykazano znamienne wzrost liczby okołozabiegowych zdarzeń niepożądanych, takich jak nowopowstałe AF (5,8% vs. 0,7%; OR 9,11; 2,71–30,58;  $p < 0,05$ ) czy liczba powikłań miejscowych związanych z dostępem naczyniowym (13 przypadków w grupie interwencyjnej). Nie obserwowano natomiast poważnych krwawień w grupach poddawanych interwencji. Badanie nie wykazało zmniejszenia częstości występowania pierwotnego punktu końcowego (kolejny udar lub TIA). Z kolei trend w kierunku zmniejszenia częstości występowania

nia pierwotnego punktu końcowego (udar, TIA, zatorowość obwodowa) wykazano w badaniu RESPECT z użyciem okludera Amplatzer (HR 0,27; 95% CI: 0,10–0,75;  $p = 0,007$ ); różnica nie była jednak statystycznie istotna [6], a ryzyko okołozabiegowych powikłań niskie. Podobne wyniki uzyskano w badaniu PC Trial (okluder Amplatzer) [7], w którym również nie stwierdzono, aby zamknięcie PFO w prewencji wtórnej u chorych z ESUS zmniejszało jego ryzyko, w porównaniu z leczeniem zachowawczym (HR 0,63; 95% CI: 0,24–1,62; 5,2% vs 3,4%;  $p = 0,34$ ).

Chociaż PFO nie jest patologią samą w sobie, to jednak może być źródłem materiału zatorowego odpowiadającego za incydenty mózgowie. W ciągu ostatnich lat porównywano różne strategie postępowania: chirurgiczne zamykanie PFO, interwencje przezskórne oraz leczenie farmakologiczne (leki przeciwplatekcyjne i przeciwkrzepliwne) w celu zapobiegania ponownemu incydentowi mózgowemu. Cytowane badania nie wykazały wyższości metod interwencyjnych nad leczeniem farmakologicznym i nie przyniosły jednoznacznej odpowiedzi dotyczącej postępowania w przypadku obecności PFO u chorego po przebytych zdarzeniach naczyniowo-mózgowych. W zakresie wtórnej prewencji udaru mózgu u pacjentów z ESUS i współistniejącym PFO pomocne są wytyczne opracowane przez ekspertów American Heart Association/American Stroke Association [8]. Zgodnie z nimi, u chorych z udarem niedokrwiennym/TIA współistniejącym z PFO, jeżeli nie ma innych wskazań do antykoagulacji, zaleca się leczenie przeciwplatekcyjne w prewencji wtórnej (I, B). W przypadku gdy u pacjenta istnieje żylny źródło zatoru, wskazane jest jednak leczenie przeciwkrzepliwne w zależności od rodzaju udaru (I, A). Jeśli istnieją przeciwwskazania do takiego leczenia, należy rozważyć implantację filtra do żyły głównej dolnej (IIa, C). Nie wykazano korzyści z zamykania PFO u chorych z kryptogennym udarem w sytuacji braku dowodu na żylną chorobę zakrzepowo-zatorową w związku z czym nie zaleca się takiego postępowania u tych chorych (III B). Można natomiast rozważyć zamknięcie PFO u pacjentów ze współistniejącą żylną chorobą zakrzepowo-zatorową (IIb, C). Podsumowując wytyczne: stosowanie leku

przeciwplatekowego jest postępowaniem rutynowym w zapobieganiu udarom również u chorych z PFO, leczenie przeciwkrzepliwne zaś rezerwuje się dla przypadków żylnych chorób zakrzepowo-zatorowych czy nawrotu udaru, pomimo stosowania leczenia przeciwplatekowego. Ponieważ ostatnie badania nie wykazały większej skuteczności technik zabiegowych nad leczeniem farmakologicznym, wydaje się, że dyskusja dotycząca zamykania PFO będzie trwała nadal.

Na marginesie należy zaznaczyć, że zamknięcie PFO jest zabiegiem stosunkowo bezpiecznym, cechującym się wysoką skutecznością. Trzeba jednak wskazać na zastrzeżenia dotyczące częstszego występowania AF po zabiegu, a także skuteczności samego zabiegu w zapobieganiu incydentom naczyniowo-mózgowym. Heterozygotyczna postać czynnika V Leiden jest najczęstszą genetycznie uwarunkowaną postacią nadkrzepliwości. Dotyczy około 5% populacji kaukaskiej [9], sprzyja incydentom zakrzepowo-zatorowym, rzadziej udarom mózgu, jednak wraz ze stosunkowo niskim stężeniem wolnego białka S stanowi istotny czynnik prozakrzepowy.

Nawrót zakrzepicy, pomimo leczenia przeciwplatekowego, stanowi wskazanie do bezterminowej doustnej antykoagulacji. Brak ewidentnych klinicznych czynników ryzyka zakrzepicy powinien zawsze skłaniać do diagnostyki w kierunku genetycznie uwarunkowanych postaci nadkrzepliwości.

Opisany przypadek pokazuje złożoną rolę przetrwałego otworu owalnego w powstawaniu udaru mózgu. Wydaje się, że u opisanej chorej to nie samo PFO było przyczyną udaru, lecz nie mniej ważne było znaczenie dysproporcji w zakresie układu krzepnięcia (czynnik V Leiden, nadaktywność płytek krwi, względnie obniżone stężenie białka S). Opisany przypadek ma niewątpliwie charakter interdyscyplinarny i łączy w sobie zagadnienia z zakresu neurologii, kardiologii i hematologii. U młodej, zdrowej dotychczas kobiety, kompilacja zdarzeń medycznych, tak jak w opisanym przypadku, stanowi ogromne wyzwanie diagnostyczno-terapeutyczne dla zespołu leczącego. Na podstawie obecnego stanu wiedzy metoda leczenia musi być dobierana indywidualnie.

## PIŚMIENNICTWO

1. Lechat P., Mas J.L., Lascault G., Loron P., Theard M., Klimczak M., Drobinski G., Thomas D., Grosgeat Y. Prevalence of patent foramen ovale in patients with stroke. *N. Engl. J. Med.* 1988; 318: 1148–1152.
2. Hart R.G., Diener H.C., Coutts S.B., Easton J.D., Granger C.B., O'Donnell M.J., Sacco R.L., Connolly S.J. Embolic strokes of undetermined source: the case for a new clinical construct. *Lancet Neurol.* 2014; 13: 429–438.
3. Overell J.R., Bone I., Lees K.R. Interatrial septal abnormalities and stroke: a meta-analysis of case-control studies. *Neurology* 2000; 55: 1172–1179.
4. Kent D.M., Ruthazer R., Weimar C., Mas J.L., Serena J., Homma S., Di Angelantonio E., Di Tullio M.R., Lutz J.S., Elkind M.S., Griffith J., Jaigobin C., Mattle H.P., Michel P., Mono M.L., Nedeltchev K., Papetti F., Thaler

D.E. An index to identify stroke-related vs incidental patent foramen ovale in cryptogenic stroke. *Neurology* 2013; 81: 619–625.

5. Furlan A.J., Reisman M., Massaro J., Mauri L., Adams H., Albers G.W., Felberg R., Herrmann H., Kar S., Landzberg M., Raizner A., Wechsler L. Closure or medical therapy for cryptogenic stroke with patent foramen ovale. *N. Engl. J. Med.* 2012; 366: 991–999.

6. Carroll J.D., Saver J.L., Thaler D.E., Smalling R.W., Berry S., MacDonald L.A., Marks D.S., Tirschwell D.L. Closure of patent foramen ovale versus medical therapy after cryptogenic stroke. *N. Engl. J. Med.* 2013; 368: 1092–1100.

7. Meier B., Kalesan B., Mattle H.P., Khattab A.A., Hildick-Smith D., Dudek D., Andersen G., Ibrahim R., Schuler G., Walton A.S., Wahl A.,

Windecker S., Jüni P. Percutaneous closure of patent foramen ovale in cryptogenic embolism. *N. Engl. J. Med.* 2013; 368: 1083–1091.

**8.** Kernan W.N., Ovbiagele B., Black H.R., Bravata D.M., Chimowitz M.I., Ezekowitz M.D., Fang M.C., Fisher M., Furie K.L., Heck D.V., Johnston S.C., Kasner S.E., Kittner S.J., Mitchell P.H., Rich M.W., Richardson D., Schwamm L.H., Wilson J.A. Guidelines for the prevention of stroke in

patients with stroke and transient ischemic attack: a guideline for healthcare professionals from the American Heart Association/American Stroke Association. *Stroke* 2014; 45: 2160–2236.

**9.** De Stefano V., Chiusolo P., Paciaroni K., Leone G. Epidemiology of factor V Leiden: clinical implications. *Semin. Thromb. Hemost.* 1998; 24(4): 367–379.