

Paradoxní embolie a kryptogenní cévní mozková příhoda

Martin Riedel

Německé srdeční centrum, Mnichov, Německo

Paradoxní embolie je definovaná jako žilní trombóza, která vyvolala systémovou embolii skrze pravo-levý zkrat. Může postihnout současně více orgánů. Diagnóza nebývá často stanovena, navzdory kazuistikám popisujícím klinický obraz a devastující následky již přes sto let. Na paradoxní embolii je třeba myslet, kdykoli dojde k systémové embolii z neidentifikovaného zdroje při současné přítomnosti žilních tromboembolických fenoménů. I když kontrastní echokardiografie ulehčuje klinické rozpoznání paradoxní embolie, optimální diagnostický přístup ještě nebyl stanoven. Léčebná doporučení se různí v závislosti na spolehlivosti diagnózy a měla by být individualizovaná. Primární léčbou je antikoagulace; trombolytika jsou vhodná u pečlivě vybraných jedinců. O dlouhodobé léčbě a výsledcích je jen velmi málo publikovaných údajů. Okolnosti zvyšující přechodně tlak v pravé síni mohou vést k pravo-levému zkratu skrze otevřené foramen ovale, snad umožňující žilnímu trombu přístup do tepenného oběhu – na to je třeba myslet, nenalezne-li se zdroj embolie, zvláště u mladých jedinců. Prospěšnost profylaktického uzavření otevřeného foramen ovale ještě není prokázána.

Klíčová slova: paradoxní embolie, plicní embolie, kryptogenní cévní mozková příhoda, žilní tromboembolie, pravo-levý zkrat, foramen ovale.

PARADOXICAL EMBOLISM AND CRYPTOGENIC STROKE

Paradoxical embolism is defined as venous thrombosis causing systemic embolization through a right-to-left shunt. It can involve multiple organs simultaneously. Despite reports of the clinical presentation and devastating consequences for more than a century, this diagnosis continues to be frequently missed. It should be considered whenever there is an arterial embolism from an unidentified source in the presence of a concomitant venous thromboembolic phenomenon. While contrast echocardiography facilitates clinical recognition of paradoxical embolism, the optimum approach to diagnosis requires clarification. Recommendations for treatment vary with the certainty of diagnosis and should be individualized. Primary therapy is anticoagulation, with thrombolytics considered in carefully selected individuals, but there is little published information regarding long-term treatment and outcomes. Events that give rise to transient right atrial hypertension may result in a right-to-left shunt through a patent foramen ovale, possibly allowing a venous thrombus access to the arterial circulation; this should be considered when the source of emboli is unknown, particularly in young patients. It is not yet defined whether prophylactic closure of the foramen ovale is beneficial.

Key words: paradoxical embolism, pulmonary embolism, cryptogenic stroke, venous thromboembolism, right-to-left shunt, foramen ovale.

Interv Akut Kardiolog 2003;2:82–85

Levé srdce je zdaleka nejčastějším zdrojem tepenných embolií. Fibrilace síní, bez ohledu na příčinu, je zodpovědná za přibližně dvě třetiny systémových embolií; srdeční infarkt je po fibrilaci síní druhou nejčastější příčinou. Asi u 5–10 % nemocných lze najít nesrdeční zdroj tepenného embolu, nejčastěji jde o arteriosklerotické poškození velkých proximálních tepen (aorty a krkavic). Paradoxní embolie je velmi vzácnou příčinou tepenné embolie. V posledních letech se však stalo módou, především mezi neurology, bez jednoznačného průkazu připisovat příčinu cévní mozkové příhody paradoxní embolii.

Paradoxní embolie

Jestliže embolus vzniklý v systémových žilách obejde normální filtrační systém plicních kapilár přes preexistující pravo-levý zkrat (včetně plicní arteriovenózní malformace)⁽¹⁾, vyvolá u nemocného příznaky a známky systémové embolizace^(2, 3, 4). K průniku do velkého oběhu může též za

vyjimečných okolností dojít přes komunikace mezi síněmi, které za normálních okolností způsobují buď levo-pravý zkrat (defekt síňového septa) nebo žádný zkrat (otevřené foramen ovale)^(5, 6, 7, 8, 9). Paradoxní embolus obsahuje obvykle trombotický materiál, ale byly popsány i emboly jiného materiálu, včetně tuku a kostní dřeviny, vzduchu^(10, 11, 12), nádoru a amniotické tekutiny^(13, 14).

Diagnóza paradoxní embolie je prokázána jen tehdy, když se žilní trombus najde (echokardiografií nebo při pitvě) zachycený v mezisíňovém defektu (tzv. „hrozící paradoxní embolus“, obrázek 1)^(3, 15). Ve většině případů je třeba považovat diagnózu paradoxní embolie pouze za možnou. Diagnóza možné paradoxní embolie vyžaduje:

1. embolus v systémové tepně (nejčastěji mozku či končetinách, zřídka srdce, ledviny či mezenteria) v nepřítomnosti možného zdroje v levém srdci či velkých tepnách
2. přítomnost pravo-levého zkratu přes abnormální komunikaci mezi žilním a tepenným systémem

3. přítomnost hluboké žilní trombózy a/nebo plicní embolie jako možného zdroje embolu.

U nemocných s vrozenou cyanotickou srdeční vadou⁽¹³⁾ a tepennou embolií je diagnóza velmi pravděpodobná; u všech jiných nemocných je však potvrzení diagnózy velmi obtížné. Na paradoxní embolii je třeba myslet, kdykoli dojde k systémové embolii bez obvyklých predisponujících příčin: fibrilace síní, mitrální vady, umělých chlopní v levém srdci, srdečního infarktu, kardiomyopatie, endokarditidy a postižení karotid. Jsou-li mimo známek systémové embolie přítomny i známky žilní tromboembolie, musí se pomocí echokardiografie nebo srdeční katetrizace hledat přítomnost pravo-levého zkratu. U nemocných s mozkovou mrtvicí je problém demonstrování hluboké žilní trombózy komplikován faktem, že žilní trombóza může být pouhým následkem imobilizace při mrtvici a nikoli příčinou mrtvice; četnost hluboké žilní trombózy u cévních mozkových příhod je až 30 %⁽¹⁶⁾.

Léčba paradoxní embolie je zaměřena na zabránění recurence. I když bylo navrženo, že je nezbytné provést přerušení dolní duté žíly, je heparin následovaný perorální antikoagulací ve většině případů pravděpodobně stejně účinný. Údaje o dlouhodobé léčbě a jejích výsledcích jsou však velmi kusé. Počáteční léčba musí být opatrná. Vyvine-li se následkem plicní embolie pravostranné selhání nebo ohrožuje-li periferní tepenná obstrukce akutně životnost končetiny, je třeba uvažovat o trombolytické léčbě. Trombolytika jsou však nevhodná při mozkovém infarktu s nebezpečím mozkového krvácení. Jsou-li hemodynamické účinky plicní embolie masivní, řešením může být plicní embolektomie⁽¹⁴⁾. Nemůže-li být nemocný heparinizován, je třeba provést přerušení dolní duté žíly. V těch vzácných případech, kdy se hrozící paradoxní embolus zjistí echokardiografií (obrázek 1), je třeba provést embolektomii s uzavěrem srdečního defektu^(3, 4, 8, 17).

Foramen ovale a kryptogenní mozková cévní příhoda

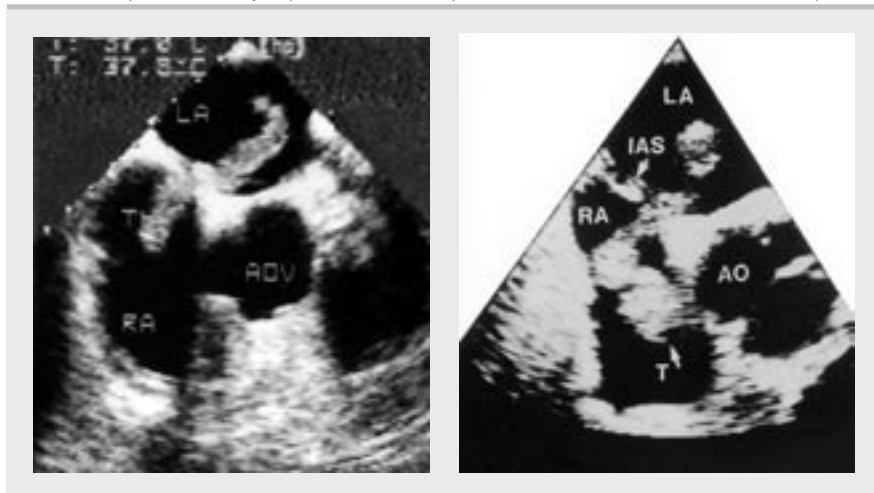
Otevřené (perzistující) foramen ovale je pozůstatek fetálního oběhu, při kterém nedojde během prvních měsíců života k úplnému srůstu primárního a sekundárního mezisíňového septa. Nalézá se u 25–35 % populace v pitevnických studiích a v 10–15 % při kontrastní jícnové echokardiografii (obrázek 2); tento rozdíl lze vysvětlit malou velikostí většiny foramen a nemožností zvýšit tlak v pravé síni nad tlak v levé síni při provokačních manévrech. Incidence otevřeného foramen ovale klesá s věkem, což naznačuje, že k anatomickému uzavěru může dojít i v dospělosti. Často je současně přítomno i aneuryzma

mezisíňového septa (výduť septa > 10 mm sází o průměru > 15 mm) a Chiariho síť (zbytky neúplně resorbovaného septum spurium a pravostranné chlopně sinus venosus)^(18, 19). Chlopněová (ventilová) povaha otevřeného foramen ovale umožňuje pouze malý pravo-levý zkrat, zatímco skutečný defekt septa síni umožňuje proudění krve v obou směrech. Otevřené foramen ovale má tedy zanedbatelný vliv na funkci srdce a oběhu a považovalo se za klinicky nevýznamné. Zatímco však k vyvolání klinicky významné plicní embolie je třeba velkého embolu, může teoreticky i jen 1 mm malý embolus projít otevřeným foramen ovale a dosáhnout mozkového oběhu s následnou cévní mozkovou příhodou.

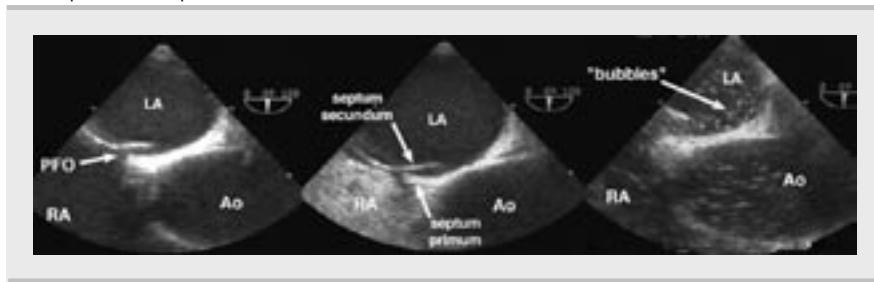
Kryptogenní cévní mozková příhoda je definována jako akutní fokální neurologický deficit s odpovídajícím nálezem „embolického infarktu“ při zobrazení mozku (CT nebo lépe MR) v nepřítomnosti možných embolických zdrojů v levém srdci, vzestupné aortě a mozkových tepnách. Čím spolehlivěji se tyto možné zdroje vyloučí, tím bude incidence kryptogenních příhod nižší. I v případech nálezů možné příčiny příhody (např. u prolapsu mitrální chlopně nebo migrény) zůstává však definitivní příčina mozkové ischemie pouze domněnkou.

Statistický (nikoli příčinný) vztah mezi otevřeným foramen ovale a kryptogenní cévní mozkovou příhodou byl opakovaně

Obrázek 1. Jícnový echokardiogram dvou nemocných s plicními i systémovými emboliemi. V obou případech prostupuje velký trombus (T) z pravé síně (RA) přes mezisíňové septum (IAS, vlevo u defektu septa síni, vpravo při otevřeném foramen ovale) do levé síně (LA). U nemocného vlevo prokázaly další projekce rozvíření trombu a do mitrální chlopně. Trombus byl úspěšně odstraněn za použití mimotělního oběhu. AO – aortální chlopeň.



Obrázek 2. Otevřené foramen ovale (PFO) při jícnové echokardiografii. Dobře zřetelná duplikatura primárního a sekundárního septa; průměr štěrbin je asi 2 mm. Obrázek vlevo bez kontrastní látky. Na prostředním obrázku nedochází ani při intenzivním zbarvení pravé síně (RA) kontrastem k přestupu bublin do levé síně (LA). Na obrázku vpravo dochází těsně po uvolnění Valsalvova manévru k přestupu bublin z RA do LA a tím průkazu malého přechodného pravo-levého zkratu. Ao – aorta.



demonstrován, zvláště u mladých jedinců s větším foramen ovale; za mechanismus se považuje průnik embolu skrze foramen^(20, 21, 22, 23, 24). Prevalence otevřeného foramen ovale u nemocných s mozkovou ischemií je vyšší než v kontrolních skupinách bez mozkové ischemie; ve skupinách nemocných s mozkovou ischemií je prevalence nejnižší u nemocných se zřejmou jednoznačnou příčinou a nejvyšší u nemocných bez jednoznačně identifikovatelné příčiny ischemie. Tyto nálezy však neprokazují ani příčinu ani mechanismus paradoxní embolizace. Aby embolus pronikl otevřeným foramen ovale, musí být normální tlakový gradient mezi levou a pravou síní obrácený. K tomu dochází u akutní a chronické plicní hypertenze nebo pravostranného srdečního selhání, ale může k tomu přechodně dojít i u zdravých osob během kašle nebo po Valsalvově manévru (obrázek 2). Je-li foramen ovale otevřené pouze v těchto situacích, je jen extrémně malá pravděpodobnost, že u jinak zdravé osoby bude trombus procházet pravou síní právě v tomto klíčovém momentu, kdy je tlakový gradient obrácený, a že bude usměrněn do této malé a jen přechodně otevřené komunikace a dále do mozkových cév. Obvyklým predisponujícím faktorem je předchozí plicní embolie, která vedla ke zvýšení tlaků v pravém srdci, takže další embolus může při průchodu pravou síní projít mezisíňovou komunikací a vyvolat paradoxní embolii^(5, 7, 8, 9). Dalšími příčinami zvýšení tlaku v pravé siní může být infarkt pravé komory nebo choroba trojčipé chlopně. Také u nemocných s akutním respiračním selháním léčených pozitivním end-expiračním tlakem může dojít ke zkratu přes otevřené foramen ovale. Nelze též vyloučit, že se v některých případech nejedná o paradoxní embolii, nýbrž že se trombus vytvořil in situ mezi oběma cípy nesrostlého síňového septa.

Jícnová kontrastní echokardiografie s použitím fyziologických intervencí jako kašle nebo po uvolnění Valsalvova manévru je metodou volby k demonstraci přechodného pravo-levého zkratu skrze otevřené foramen ovale (obrázek 2)^(5, 9, 18, 25, 26). Průnik mikrobublin z pravé do levé síně během tří srdečních cyklů obvykle znázorňuje otevřené foramen ovale. Možnosti neinvazivní kvantifikace velikosti foramina jsou nedostatečné. Velikost se hodnotí podle šíře separace septálních listů nebo velikosti zkratovaného objemu (počet kontrastních bublin nebo kontrastně zabarvená plocha levé síně) jako malá (< 10 bublin), střední (10–25 bublin), nebo velká (> 25 bublin). V klinické rutině však ztroskotává standardizace těchto parametrů na stálém pohybu septa mimo zvolenou rovinu. K detekci otevřeného foramen ovale lze také užít transthorakální echokardiografie s injekcí kontrastní látky, ale ta má menší senzitivitu než jícnové vyšetření. Negativní transthorakální vyšetření proto nevyloučí otevřené foramen ovale, ale při pozitivním vyšetření již není jícnová echokardiografie nutná. Samotný průkaz otevřeného foramen ovale, bez nálezu žilní trombózy jako potenciálního zdroje embolizace, však ještě zdaleka neznamená, že příčinou kryptogenní mozkové příhody byla paradoxní embolizace skrze foramen ovale.

K průkazu pravo-levého zkratu často neurologové a angiologové používají transkraniální dopplerovské vyšetření střední mozkové tepny s injekcí kontrastní látky. V přítom-

nosti zkratu se dostanou mikrobubliny do tepenného oběhu a způsobují v transkraniálním dopplerovském spektru ze střední mozkové tepny charakteristické signály mikroembolizace (tzv. HITS, high-intensity transient signals). Tato technika však dobře nerozlišuje mezi otevřeným foramen ovale a jinými příčinami pravo-levého zkratu, např. plicními arteriovenózními malformacemi⁽²⁷⁾, a je zatížena možností artefaktů. I kdyby se transkraniální dopplerovské vyšetření osvědčilo jako spolehlivé screeningové vyšetření, většina kliniků se přesto nezřekne jícnové echokardiografie vzhledem k její možnosti průkazu srdečních trombů, aneurysmat, postižení chlopní a aterosklerotických plátů ve vzestupné aortě.

Léčba kryptogenní mozkové příhody spočívá v prevenci recidivy, jejíž incidence u osob s otevřeným foramen ovale kolísá mezi 1 až 11 % za rok. Vzhledem k tomuto velkému rozpětí je obtížné, ale důležité, identifikovat osoby s vysokým rizikem recidivy neurologických příhod; vyšší riziko se popisuje u velkého otevřeného foramen ovale a u současně přítomného aneurysmatu síňového septa^(18, 19). Byla navržena řada léčebných přístupů, ale žádné nebyly srovnány kontrolovanými studiemi. V nepřítomnosti kontraindikací se doporučuje dlouhodobá perorální antikoagulace. Nevýhodou této léčby je riziko významného krvácení (incidence 2–5 % za rok) a často špatná compliance nemocného⁽¹⁴⁾. Samotná profylaxe kyselinou acetylosalicylovou je asi méně účinná^(23, 24).

Indikace chirurgického uzavření otevřeného foramen ovale po opakované kryptogenní mozkové cévní příhodě navzdory antikoagulační či antiagregační léčbě je nejasná, zvláště když pravo-levý zkrat nebo vyšší tlak v pravé siní byly jen přechodné. Dle zveřejněných údajů nedochází k významnějším perioperačním či pooperačním komplikacím, takže pro některé autory představuje chirurgický uzávěr nejvhodnější přístup u nemocných s delší životní prognózou.

Účinnost a oprávněnost profylaktického uzavření otevřeného foramen ovale katetrizační technikou^(12, 28, 29, 30, 31, 32, 33) je třeba ještě ověřit kontrolovanými randomizovanými studiemi. Tato perkutánní technika by mohla být alternativou k dlouhodobé antikoagulaci vyžadující pravidelné monitorování INR, zatížené rizikem krvácivých komplikací a problémem lékových interakcí. Ve srovnání s operací je méně invazivní, ale problémem zůstávají procedurální komplikace (krvácení, perforace srdce, embolizace okluderu, vzduchová embolie a trombóza) a neúplný uzávěr foramen s přetrvávajícím zkratem. Četnost opakovaných mozkových cévních příhod po chirurgické i katetrizační intervenci je obdobná jako při konzervativní léčbě⁽²⁴⁾. V současnosti lze proto uzávěr velkého otevřeného foramen ovale (průnik více než 25 mikrobublin bez provokačních manévru) u nemocných s kryptogenní mozkovou příhodou doporučit jen tehdy, když dojde k recidivám navzdory antikoagulační léčbě, nebo když jsou jednoznačně dokumentovány všechny složky triády nezbytné pro paradoxní embolii (otevřené foramen ovale, žilní trombóza, a zvýšený tlak v pravé siní)⁽⁹⁾. V ostatních případech, navzdory úspěšnému uzavření zůstává zvýšené riziko opakovaných příhod i nutnost dlouhodobé antiagregační nebo antikoagulační léčby.

Literatura

1. Moussouttas M, Fayad P, Rosenblatt M, et al. Pulmonary arteriovenous malformations: cerebral ischemia and neurologic manifestations. *Neurology* 2000; 55: 959-964.
2. Loscalzo J. Paradoxical embolism: clinical presentation, diagnostic strategies, and therapeutic options. *Am Heart J* 1986; 112: 141-145.
3. Meacham RR, Headley AS, Bronze MS, et al. Impending paradoxical embolism. *Arch Intern Med* 1998; 158: 438-448.
4. Travis JA, Fuller SB, Ligush J, et al. Diagnosis and treatment of paradoxical embolism. *J Vasc Surg* 2001; 34: 860-865.
5. Kasper W, Geibel A, Tiede N, et al. Patent foramen ovale in patients with hemodynamically significant pulmonary embolism. *Lancet* 1992; 340: 561-564.
6. Stöhlberger C, Slany J, Schuster I, et al. The prevalence of deep venous thrombosis in patients with suspected paradoxical embolism. *Ann Intern Med* 1993; 119: 461-465.
7. Konstantinides S, Geibel A, Kasper W, et al. Patent foramen ovale is an important predictor of adverse outcome in patients with major pulmonary embolism. *Circulation* 1998; 97: 1946-1951.
8. Quéré J-P, Tribouilloy C, Adam M-C, et al. Paradoxical embolism following acute pulmonary embolism: diagnosis and outcome. *Int J Cardiol* 1998; 64: 131-135.
9. Alp N, Clarke N, Banning AP. How should patients with patent foramen ovale be managed? *Heart* 2001; 85: 242-244.
10. Holcomb BW, Loyd JE, Byrd BF, et al. Iatrogenic paradoxical air embolism in pulmonary hypertension. *Chest* 2001; 119: 1602-1605.
11. Wilmshurst PT, Byrne JC, Webb-Peploe MM. Relation between interatrial shunts and decompression sickness in divers. *Lancet* 1989; 2: 1302-1306.
12. Wilmshurst PT, Nightingale S, Wals KP, et al. Effect on migraine of closure of cardiac right-to-left shunts to prevent recurrence of decompression illness or stroke or for haemodynamic reasons. *Lancet* 2000; 356: 1648-1651.
13. Riedel M. *Choroby plicniho obpuhu*. 1st ed. Prague: Galen; 2000.
14. Riedel M. Pulmonary embolic disease. In: Gibson GJ, Geddes DM, Costabel U, Sterk PJ, Corrin B, editors. *Respiratory Medicine*. 3rd ed. London: Saunders 2003: 1711-1758.
15. Gin KG, Thompson CR, Jue J, et al. Embolic occlusion of a patent foramen ovale: a cause of false negative contrast echocardiogram. *J Am Soc Echocardiogr* 1992; 5: 444-446.
16. Kelly J, Rudd A, Lewis R, et al. Venous thromboembolism after acute stroke. *Stroke* 2001; 32: 262-267.
17. Ward R, Jones D, Haponik EF. Paradoxical embolism. An underrecognized problem. *Chest* 1995; 108: 549-558.
18. Kerut EK, Norfleet WT, Plotnick GD, et al. Patent foramen ovale: a review of associated conditions and the impact of physiological size. *J Am Coll Cardiol* 2001; 38: 613-623.
19. Mattioli AV, Aquilina M, Oldani A, et al. Atrial septal aneurysm as a cardioembolic source in adult patients with stroke and normal carotid arteries. *Eur Heart J* 2001; 22: 261-268.
20. Di Tullio M, Sacco RL, Gopal A, et al. Patent foramen ovale as a risk factor for cryptogenic stroke. *Ann Intern Med* 1992; 117: 461-465.
21. Lechat P, Mas JL, Lascault G, et al. Prevalence of patent foramen ovale in patients with stroke. *N Engl J Med* 1988; 318: 1148-1152.
22. Webster MWI, Chancellor AM, Smith HJ, et al. Patent foramen ovale in young stroke patients. *Lancet* 1988; 2: 11-12.
23. Mas J-L, Arquizan C, Lamy C, et al. Recurrent cerebrovascular events associated with patent foramen ovale, atrial septal aneurysm, or both. *N Engl J Med* 2001; 345: 1740-1746.
24. Homma S, Sacco RL, Di Tullio MR, et al. Effect of medical treatment in stroke patients with patent foramen ovale. Patent foramen ovale in cryptogenic stroke study. *Circulation* 2002; 105: 2625-2631.
25. Hausmann D, Mügge A, Daniel WG. Identification of patent foramen ovale permitting paradoxical embolism. *J Am Coll Cardiol* 1995; 26: 1030-1038.
26. Marber MS, de Belder M, Pumphrey CW, et al. Transoesophageal echocardiography in the diagnosis of paradoxical embolism. *Int J Cardiol* 1992; 34: 283-288.
27. Stendel R, Gramm HJ, Schröder K, et al. Transcranial doppler ultrasonography as a screening technique for detection of a patent foramen ovale before surgery in the sitting position. *Anesthesiology* 2000; 93: 971-975.
28. Windecker S, Wahl A, Chatterjee T, et al. Percutaneous closure of patent foramen ovale in patients with paradoxical embolism. Long-term risk of recurrent thromboembolic events. *Circulation* 2000; 101: 893-898.
29. Hung J, Landzberg MJ, Jenkins KJ, et al. Closure of patent foramen ovale for paradoxical emboli: Intermediate-term risk of recurrent neurological events following transcatheter device placement. *J Am Coll Cardiol* 2000; 35: 1311-1316.
30. Berger F, Ewert P, Bjornstad PG, et al. Transcatheter closure as standard treatment for most interatrial defects: experience in 200 patients treated with the Amplatzer septal occluder. *Cardiol Young* 1999; 9: 468-473.
31. Braun MU, Fassbender D, Schoen SP, et al. Transcatheter closure of patent foramen ovale in patients with cerebral ischemia. *J Am Coll Cardiol* 2002; 39: 2019-2025.
32. Beitzke A, Schuchlenz H, Beitzke M, et al. Interventioneller Verschluss von Foramen ovale und Vorhofseptumdefekten nach paradox embolischen Ereignissen. *Z Kardiol* 2002; 91: 693-700.
33. Martin F, Sánchez PL, Doherty E, et al. Percutaneous transcatheter closure of patent foramen ovale in patients with paradoxical embolism. *Circulation* 2002; 106: 1121-1126.

*Doz. Dr. Dr. med. Martin Riedel, FESC
Deutsches Herzzentrum und I. Medizinische Klinik
Technische Universität München
Lazarettstrasse 36, D-80636 München, Deutschland
e-mail: riedel@dhm.mhn.de*