

Embolia paradossa coronarica in un giovane paziente con forame ovale pervio, mutazione genetica pro-trombotica ed ipersensibilità all'eparina

Coronary paradoxical embolism in a young patient with patent forame ovale, genetic prothrombotic mutation and heparin hypersensitivity

Summary

The presence of patent forame ovale portends an increased risk of paradoxical embolism, particularly when atrial septal aneurysm is associated. The classic and most frequent clinical manifestation of paradoxical embolism through a patent forame ovale is ischemic stroke, although every vascular district in the systemic circulation may be involved. It is known that coagulation abnormalities may further promote embolisms in these patients. In this report we describe a case of coronary paradoxical embolism in a young patients with patent forame ovale and atrial septal aneurysm, prothrombotic state, and previous hypersensitivity reaction to heparin.

Debenedetti C, Lucreziotti S, Chessa M, et al. Coronary paradoxical embolism in a young patient with patent forame ovale, genetic prothrombotic mutation and heparin hypersensitivity. *Trends Med* 2011; 11(4):201-204.
©2011 Pharma Project Group srl. ISSN: 1594-2848

Chiara Debenedetti, Stefano Lucreziotti, Massimo Chessa*, Laura Massironi, Carlo Sponzilli, Federico Lombardi.

UO Cardiologia, DMCO, AO San Paolo, Università degli studi di Milano. Via di Rudini, 8. 20142 Milano.

*Centro di Cardiologia Pediatrica e Cardiopatie Congenite dell'Adulto, IRCCS Policlinico San Donato, Via Morandi 30, 20097 San Donato Milanese (MI).

Key words:

**paradoxical embolism
heparin hypersensitivity
patent forame ovale
acute coronary syndrome**



Stefano Lucreziotti

UO Cardiologia, DMCO, AO San Paolo, Università degli studi di Milano.

Via di Rudini, 8. 20142 Milano.

Tel/Fax: + 39-02-81844261

E-mail: lucre.sp@libero.it

Il forame ovale è un elemento fondamentale della circolazione fetale che permette al sangue ossigenato di passare dall'atrio destro all'atrio sinistro, dal momento che il flusso di sangue attraverso il polmone fetale è fisiologicamente assente¹. Dopo la nascita, le due componenti del setto interatriale, il septum primum e il septum secundum, si fondono nella maggior parte degli individui. Tuttavia, nel 15-35% della popolazione generale può persistere una comunicazione nella regione della fossa ovale, chiamata forame ovale pervio (patent forame ovale: PFO) il cui diametro può variare da 1 mm a più di 1 cm¹. Una condizione a volte associata al PFO è l'aneurisma del setto interatriale (ASA), raramente osservabile nella popolazione generale (dall'1% al 4% dei soggetti), ma associato al PFO nel 60% dei casi, quando presente¹.

L'embolia paradossa attraverso il PFO potrebbe essere responsabile di una parte consistente degli ictus criptogenici, che rappresentano il 40% degli ictus^{1,2}, tuttavia, a causa dell'elevata prevalenza del PFO nella popolazione generale, la diagnosi resta spesso presuntiva e basata sull'esclusione delle altre potenziali cause.

Il rischio di embolia paradossa attraverso il PFO sembra essere aumentato da alcune situazioni concomitanti come, ad esempio, un ASA, una

valvola di Eustachio prominente, un sovraccarico ventricolare destro, una trombosi venosa e uno stato pro-trombotico¹.

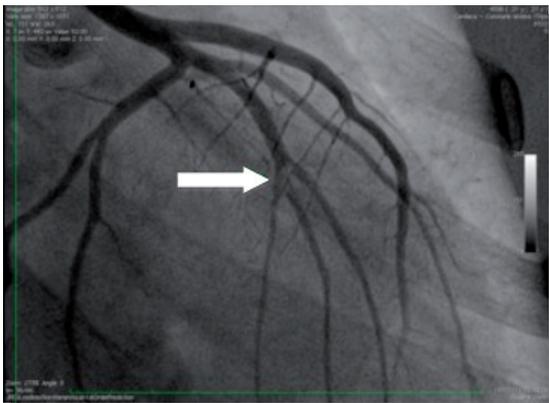
In questo articolo descriviamo un caso di embolia paradossa anomala in un paziente con una mutazione genetica pro-trombotica ed una storia di ipersensibilità all'eparina.

Caso clinico

Un uomo di 21 anni si presentava in PS riferendo dolore toracico comparso a riposo 1 ora prima. In anamnesi veniva riferito un pregresso intervento di safenectomia bilaterale in seguito al quale si era manifestata una reazione eritematosa dopo somministrazione di eparina a basso peso molecolare. Venivano inoltre segnalati fumo di sigaretta ed assunzione saltuaria di alcolici.

L'esame obiettivo evidenziava una frequenza cardiaca di 72 battiti/minuto, valori di pressione arteriosa pari a 138/97 mmHg, una frequenza respiratoria di 20 atti/minuto, ed una saturazione arteriosa del 99% in aria ambiente. All'ECG si evidenziava un ritmo sinusale con sottolivellamento del tratto ST nelle derivazioni precordiali V1-V4. Gli indici di miocardionecrosi erano negativi all'ingresso, mentre successivamente si riscontrava un incremento dei valori di troponina cardiaca T e creatinfosfochinasi, con un picco di 0,70 ng/mL (v.n. <0,01 ng/mL) e 314 UI/L (v.n. <195 UI/L), rispettivamente. Gli altri esami di laboratorio risultavano nei limiti della norma. L'esame ecocardiografico transtoracico evidenziava normali indici di funzione ventricolare sinistra e destra, una normale cinesia segmentaria e la presenza di ampio ASA.

Figura 1. Angiografia coronarica che mostra una formazione trombotica (freccia) a livello di una triforcazione del ramo marginale.



L'angiografia coronarica mostrava un albero coronarico indenne da malattia aterosclerotica, con una formazione trombotica in prossimità di una triforcazione di un ramo marginale di ampio calibro (figura 1). Questo reperto, associato alla giovane età del paziente ed alla presenza dell'ASA, induceva a ricercare la presenza di un PFO come fonte di possibile embolia paradossa coronarica. In effetti l'esame ecocardiografico transtoracico ed il Doppler transcranico con test alle microbolle confermavano la presenza di ampio shunt destro-sinistro attraverso un PFO (figura 2).

In considerazione della riferita ipersensibilità all'eparina, veniva impostato un trattamento antitrombotico che prevedeva un'infusione prolungata dell'anticoagulante bivalirudina (bolo di 0,1 mg/Kg, seguito da un'infusione di 0,25 mg/Kg/h) in associazione alla doppia terapia antiaggregante con acido acetilsalicilico (100 mg/die) e clopidogrel (300 mg di carico e 75 mg/die di mantenimento). Il controllo coronarografico, ripetuto dopo 72 ore, mostrava la completa scomparsa della formazione trombotica ed un normale flusso coronarico (figura 3). Un'angio-TC del torace con mezzo di contrasto ed una TC encefalo basale escludevano pregressi eventi embolici nei distretti indagati. Veniva inoltre eseguito un ecocolo-doppler venoso agli arti inferiori che non evi-

Figura 2. Conferma di shunt dx>sx durante infusione di microbolle all'ecocardiogramma transtoracico.

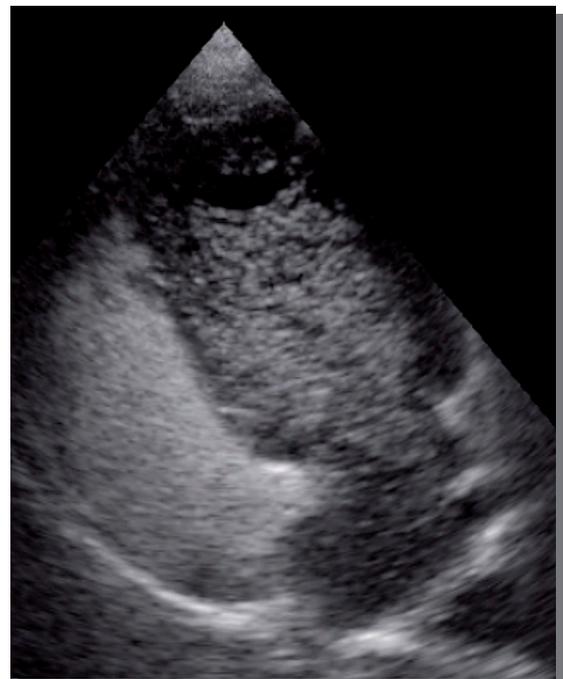


Figura 3. Completa lisi della formazione trombotica al controllo angiografico dopo infusione di bivalirudina di 72 ore.

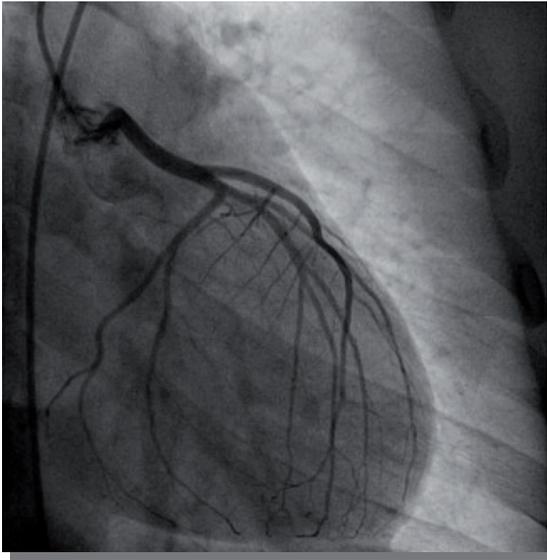
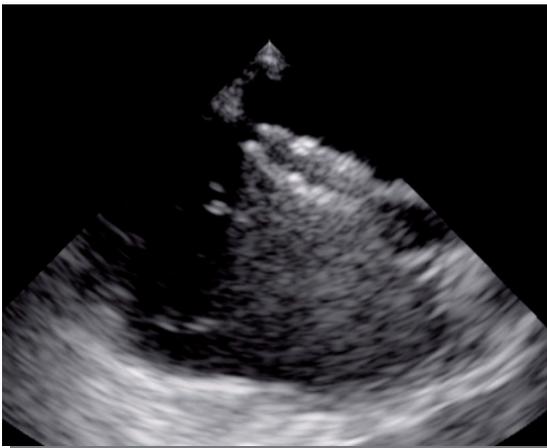


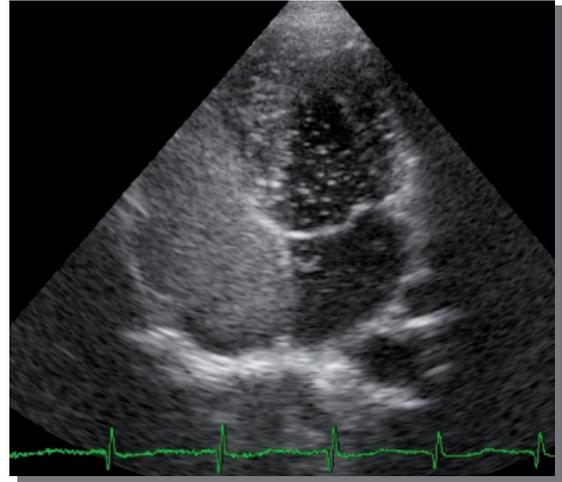
Figura 4. Corretto posizionamento del dispositivo di chiusura Amplatzer 25 all'ecocardiografia transesofagea.



denziava trombosi venose profonde. Esami ematologici mirati allo screening trombofilico riscontravano una mutazione eterozigote della protrombina (mutazione G20210A), mentre l'attività delle proteine C ed S era nella norma, così come i livelli di antitrombina III. Non emergevano mutazioni per il fattore V di Leiden e la ricerca per il fattore *lupus anticoagulant* e per gli anticorpi anticardiolipina risultava negativa. Alla luce di questo quadro clinico e strumentale che deponesse per un elevato rischio di recidive tromboemboliche e al fine di non esporre il giovane paziente ai rischi e ai disagi di una terapia antitrombotica prolungata, si poneva indicazione a chiusura

Figura 5. Controllo con ecocardiogramma transtoracico dopo chiusura di PFO: persistenza di lieve shunt dx>sx evidenziato dalla manovra di Valsalva durante iniezione di micro bolle.

PFO: patent forame ovale



del PFO mediante posizionamento di dispositivo Amplatzer 25 mm, che veniva eseguito senza complicanze per via percutanea e sotto guida ecocardiografica transesofagea (figura 4). Al termine della procedura si documentava la persistenza di piccolo shunt destro-sinistro residuo, evidenziato dalla manovra di Valsalva (figura 5). Il paziente veniva dimesso con indicazione a proseguire la terapia di doppia antiaggregazione piastrinica con clopidogrel ed acido acetilsalicylico per altri 6 mesi, con un programma di periodici controlli clinici ed ecocardiografici per monitorare l'evoluzione del piccolo shunt residuo.

Discussione

Il PFO, soprattutto quando associato ad ASA, è stato identificato come potenziale fattore di rischio per embolia paradossa che si manifesta prevalentemente a livello del distretto cerebrale, mentre la localizzazione in altri distretti del circolo sistemico, come quello coronarico, è più rara¹.

In effetti, mentre l'embolia coronarica è responsabile di una percentuale non irrilevante di infarti miocardici (5% circa in una serie autoptica pubblicata nel 1978³), i casi di embolia coronarica paradossa risultano aneddotici⁴.

Oltre all'anomalia del quadro clinico, il caso descritto presenta una mutazione genetica pro-trombotica e una storia di ipersensibilità all'eparina, elementi che hanno condizionato la strategia terapeutica farmacologica ed interventistica.

A causa delle sue diverse caratteristiche antigeniche, la scelta del farmaco anticoagulante alternativo all'eparina è ricaduta sulla bivalirudina, farmaco antitrombotico ben consolidato nell'ambito delle sindromi coronariche acute⁵ ma che non ci risulta essere mai stato impiegato in un contesto analogo a quello da noi descritto.

In letteratura è stata riportata un'aumentata prevalenza di mutazioni genetiche pro-trombotiche. Per esempio, in uno studio di Botto e coll., mutazioni nei geni che codificano per il fattore V (fattore V Leiden - G1691A) o per la protrombina

(G20210A) aumentavano il rischio di ictus cerebrali di 4,7 volte (95% CI 1,4-16,1; p= 0,008) in giovani con PFO⁶.

In conclusione, in questo report abbiamo voluto presentare un caso di sindrome coronarica acuta determinata da un' embolia coronarica paradossa in un giovane paziente portatore di PFO e ASA, con una mutazione genetica pro-trombotica e con ipersensibilità all' eparina. La peculiarità di questo quadro clinico ci ha permesso di rilevare meccanismi patogenetici non comuni, permettendoci di pianificare una strategia terapeutica mirata. **T+M**

Bibliografia

1. **Di Tullio MR.** Patent foramen ovale: echocardiographic detection and clinical relevance in stroke. *J Am Soc Echocardiogr* 2010; 23:144-155.
2. **Kizer JR, Devereux RB.** Clinical practice. Patent foramen ovale in young adults with unexplained stroke. *N Eng J Med* 2005; 353:2361-2372.
3. **Prizel KR, Hutchins GM, Bulkey BH.** Coronary artery embolism and myocardial infarction. *Ann Intern Med* 1978; 88:155-161.
4. **Meier-Ewert HK, Labib SB, Schick EC, Gossmann DE, Stix MS, Williamson CA.** Paradoxical embolism in the left main coronary artery: diagnosis by transesophageal echocardiography. *Mayo Clin Proc* 2003; 78:103-106.
5. **European Association for Percutaneous Cardiovascular Interventions, Wijns W, Kolh P, Danchin N, et al.** Guidelines on myocardial revascularization: the task force on myocardial revascularization of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Association for Cardio-Thoracic Surgery (EACTS). *Eur Heart J* 2010; 31:2501-2555.
6. **Botto N, Spadoni I, Giusti S, Ait-Ali L, Sicari R, Andreassi MG.** Prothrombotic mutations as risk factors for cryptogenic ischemic cerebrovascular events in young subjects with patent foramen ovale. *Stroke* 2007; 38:2070-2073.

Antolini D	33	De Pieri M	37	Ober P	33, 85, 125
Barbareschi M	121	Debenedetti C	201	Panerai AE	163
Bassetti D	121, 187	Di Somma C	69	Paternoster C	33, 85
Bessone M	45	Dorigoni N	33, 85	Pederzini F	187
Bianchini G	133	Fabiani Tropeano F	133	Pedrotti C	121, 187
Boccafoglio F	121	Fait D	85	Petrosillo N	179
Borghi C	13, 111	Gaino M	33, 85, 125	Picàri M	93
Cacciapuoti F	137	Gerocarni B	13	Picci S	45
Camilli Meletani S	13	Giomi B	133	Predazzer R	85
Campomori F	13	Grassi G	59	Rigoli R	37
Camporese A	27	Guella L	33	Santi F	111
Caola I	33	Iannella P	69	Scarpa RM	1
Chessa M	201	Lanzafame P	33, 81, 85, 121, 125, 187, 191	Sella D	121
Colao A	69	Lombardi F	201	Spighi A	13
Collini L	121, 187	Lucreziotti S	201	Sponzilli C	201
Colombo G	13	Massironi L	201	Tiradritti L	133
Cordoni M	51	Mercuriali B	121	Zoppelletto M	125
Cosentino ER	13			Zuccati G	133
Cucco A	187				

Acne	191	Lercanidipine	13
Acute coronary syndrome	201	Light scattering technique	125
Amlodipine	59	Lower Urinary Tract Symptoms (LUTS)	1
Arterial stiffness	111	Metabolism	93
Autogenous vaccine	81	MIC	37
bacterial activity	191	Molecular diagnosis	27
Bacterial infection	179	Necrotizing fasciitis	33
Barnidipine	51	Nevirapine	133
Benign prostatic hyperplasia	1	New technologies	27
Blood-cerebrospinal fluid barrier	187	NSAID	163
Calcium channel blocker	51	Nutraceuticals	69
Candida	81	Osteoporosis	69
Cardiovascular risk	59	Pain	163
Cirrhosis	33	Paradoxical embolism	201
Coxiella burnetii	121	Patent forame ovale	201
Cryptococcal meningitis	85	Pelvic pain	1
Culturing methods	125	Peeling	191
Elderly	137	Phytotherapy	1
Enalapril	13	Polymerase chain reaction	187
EUCAST	37	Prostate	1
Fluid samples	125	Prostatitis	1
HB&L	125	Q fever	121
Heparin hypersensibility	201	Radiographers	45
Herpetic encephalitis	187	Seawater exposure	33
HIV	85, 133	Syphilis	133
Hypertension	13, 59, 111	Teaching method	45
Immunoprophylaxis	81	Unusual pneumonia	121
Inflammation	163	Valsartan	59
Ischemic heart disease	137	Vibrio Cholerae	33
Ketoprofen	163	Vulvo-vaginal candidiasis	81