

Akútny koronárny syndróm bez aterosklerózy: paradoxná embolizácia u pacienta s venóznym tromboembolizmom a okultným adenokarcinómom pľúc

Mária Ivančíková¹, Martin Hudec¹, Zuzana Celecová²

¹Oddelenie akútnej kardiológie, SÚSCCH a.s., Banská Bystrica, Slovensko

²Interné oddelenie, Dolnooravská NsP MUDr. L. N. Jégého, Dolný Kubín, Slovensko

Výskyt akútneho koronárneho syndrómu (AKS) bez angiografického dôkazu aterosklerózy v kombinácii s venóznou tromboembolickou príhodou predstavuje diagnosticky náročnú situáciu s možným systémovým podkladom. Prezentujeme prípad 50-ročného muža s recentnou hlbokou žilovou trombózou prijatého pre akútnu pľúcnu embóliu (PE), u ktorého bol súčasne diagnostikovaný AKS. Koronarografia preukázala distálnu oklúziu ramus intermedius riešenú trombaspíriou. Transezofageálna echokardiografia (TEE) potvrdila prítomnosť patentného foramen ovale (PFO). V ďalšom priebehu sa rozvinula ischemická cievna mozgová príhoda (CMP) a recidivujúce tromboembolické komplikácie napriek antikoagulačnej liečbe. Následne bol diagnostikovaný adenokarcinóm pľúc ako podklad paraneoplastického hyperkoagulačného stavu. Prípad poukazuje na potrebu zvažovať embolickú etiológiu AKS u pacientov bez angiografického dôkazu aterosklerózy a aktívne pátrať po systémovej príčine vrátane skrytej malignity, najmä pri súčasnej alebo recidivujúcej tromboembolickej manifestácii.

Kľúčové slová: akútny koronárny syndróm, koronárna embólia, paradoxná embolizácia, patentné foramen ovale, pľúcna embólia, Trousseauov syndróm, adenokarcinóm pľúc.

Acute coronary syndrome without atherosclerosis: paradoxical coronary embolism in a patient with venous thromboembolism and occult lung adenocarcinoma

The occurrence of acute coronary syndrome without angiographic evidence of atherosclerosis in combination with venous thromboembolism represents a diagnostically challenging situation with a potential systemic underlying cause.

We present the case of 50-year-old man with a recent deep vein thrombosis who was admitted with acute pulmonary embolism and concomitant acute coronary syndrome. Coronary angiography revealed distal occlusion of the ramus intermedius, which was treated by aspiration thrombectomy.

Transesophageal echocardiography (TEE) confirmed the presence of a patent foramen ovale (PFO). During the subsequent clinical course, the patient developed ischemic stroke and recurrent thromboembolic complications despite adequate anticoagulation therapy. Further diagnostic evaluation revealed lung adenocarcinoma as the underlying cause of a paraneoplastic hypercoagulable state.

This case highlights the importance of considering an embolic etiology of acute coronary syndrome in patients without angiographic evidence of coronary atherosclerosis and emphasizes the need to actively search for systemic causes, including occult malignancy, particularly in the presence of concomitant or recurrent thromboembolic events.

Key words: acute coronary syndrome, coronary embolism, paradoxical embolism, patent foramen ovale, pulmonary embolism, Trousseau syndrome, lung adenocarcinoma.

Úvod

Systémová embolizácia môže predstavovať prvý a niekedy jediný klinický prejav doposiaľ nediagnostikovanej malignity. Paraneoplasticky podmienená hyperkoagulácia dokáže aktivovať komplexnú trombotickú kaskádu sprostredkovanú prokoagulačnými faktormi nádorových buniek, zápalovou odpoveďou a endotelovou dysfunkciou, s potenciálom embolizácie do viacerých cievnych riečisk. Prítomnosť PFO vytvára anatomický predpoklad pre paradoxnú embolizáciu umožňujúcu prechod venózneho trombu do systémovej cirkulácie.

Koronárna embólia je zriedkavou, avšak často poddiagnostikovanou príčinou infarktu myokardu bez angiografického dôkazu významnej aterosklerózy (1, 2). Správne rozpoznanie etiológie má zásadný terapeutický aj prognostický význam, keďže liečebná stratégia sa významne líši od manažmentu aterosklerotického akútneho koronárneho syndrómu.

Prezentácia pacienta

50-ročný nefajčiar astenického habitu bez akéhokoľvek predchorenia, s pozitívnou rodinnou anamnézou trombofilného stavu, bol vyšetrený angiológom pre opuch a bolestivosť končatín. Ultrasonografické vyšetrenie potvrdilo distálnu hlbokú žilovú trombózu (HŽT) ľavej dolnej končatiny a tromboflebitídu pravej hornej končatiny. Zahájená bola liečba nízkomolekulárnym heparínom (LMWH) – nadroparín forte 8000 IU s.c. 1x denne.

Za účelom paraneoplastického skríningu nasledovala hospitalizácia na internom oddelení. RTG snímka pľúc preukázala pravostranný fluidotorax. Ostatné vyšetrenia vrátane testu na okultné krvácanie a gastrofibroskopie v zmysle neoplázie nevykazovali patologický nález. Pacient bol prepustený do domácej starostlivosti s odporúčaním doplnenia hematologického a CT vyšetrenia pľúc.

Dvanásť dní od začiatku terapie LMWH bol opätovne hospitalizovaný na internom oddelení pre náhle vzniknutú dýchavicu a bolesť na hrudníku. EKG vykazovalo obraz AKS bez elevácií ST segmentu (NSTEMI).

CT angiografia (CTA) pľúc potvrdila akútnu pľúcnu embóliu (PE) v oblasti pravého stredného a dolného laloka. Súčasne sa apikálne

a bazálne vpravo zobrazili ložiskové parenchýmové zmeny s hilovou lymfadenopatiou. V diferenciálnej diagnostike sa zvažovala neoplázia, sarkoidóza, pneumokonióza alebo tuberkulóza.

Za účelom komplexného kardiologického došetrenia bol preložený na špecializované pracovisko. Laboratórne vyšetrenia potvrdili eleváciu kardiošpecifických enzýmov a kombinovanú dyslipoproteinémiu. Koronarografia zobrazila akútnu oklúziu distálneho segmentu ramus intermedius bez znakov proximálnej aterosklerózy, ostatné epikardiálne artérie nevykazovali stenotické zmeny. Angiografický obraz podporoval embolický mechanizmus uzáveru. Po odsatí trombu sa nevizualizovala žiadna významná stenóza, dosiahol sa tok TIMI III, preto sa stent neimplantoval.

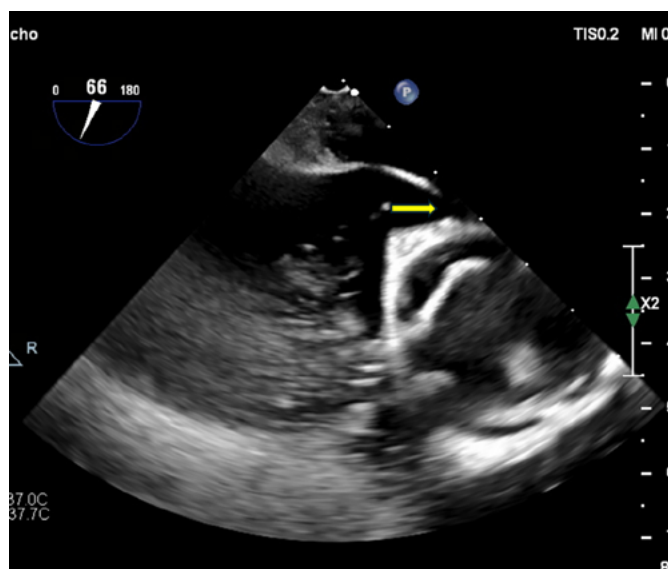
Transtorakálna echokardiografia (TTE) preukázala zachovanú systolickú funkciu ľavej komory s ľahkou hypokinézou distálneho segmentu prednej steny, pravá komora nevykazovala znaky dysfunkcie či pľúcnej hypertenzie. TEE vyšetrenie identifikovalo prítomnosť PFO s ľavo-pravým skratom (Obr. 1).

Pacient bol následne preložený do spádovej nemocnice s perspektívou katetrizačného uzáveru PFO po stabilizácii stavu a doriešení základného ochorenia. Vzhľadom na predpokladaný embolický charakter koronárneho uzáveru v prítomnosti pľúcnej embólie bol následne prepustený na kombinovanej antitrombotickej terapii (rivaroxabán, klopidoogrel).

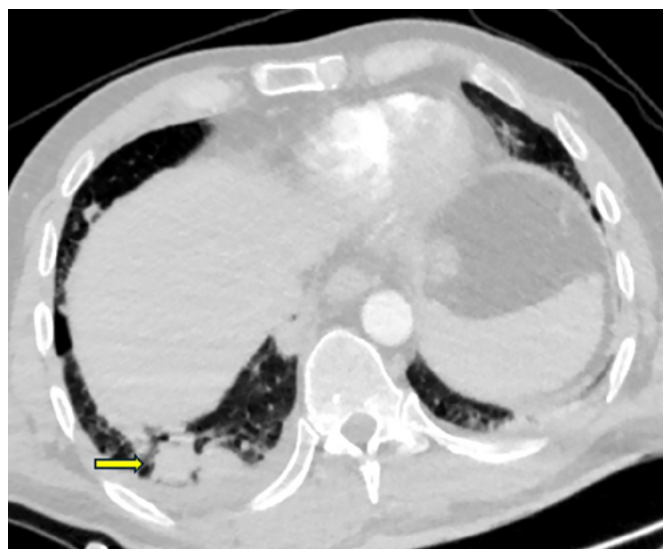
V časovom odstupe 17 dní došlo k recidíve trombotickej príhody manifestovanej novovzniknutou trombózou pravej hornej končatiny spolu s distálnou HŽT pravej dolnej končatiny. Stav si vyžiadala rehospitalizáciu s úpravou antikoagulačnej stratégie na enoxaparín 80 mg s.c. 2x denne, s monitorovaním anti-Xa aktivity, klopidoogrel bol ponechaný. Doplnené hematologické vyšetrenie potvrdilo prítomnosť trombofilného stavu (PAI-1 homozygot).

Pacient bol následne preložený do Národného ústavu tuberkulózy, pľúcnych chorôb a hrudníkovej chirurgie vo Vyšných Hágoch. Endobronchiálnou ultrasonografiou (EBUS) s biopsiou subkarinálnej lymfatickej uzliny bola stanovená diagnóza adenokarcinómu pravého dolného laloka pľúc (T4N2M1 podľa TNM; Obr. 2).

Obr. 1. TEE zobrazujúca PFO (šípka) s L-P skratom



Obr. 2. CT hrudníka v axiálnej rovine zobrazujúci tumor pravého dolného laloka pľúc



Antikoagulačná liečba bola dočasne prerušená 12 hodín pred plánovanou bronchoskopiou a opätovne obnovená po zákroku. V priebehu nasledujúcich 24 hodín od výkonu sa u pacienta rozvinula akútna ischemická CMP v povodí M1 segmentu arteria cerebri media vpravo, klinicky manifestovaná ľavostrannou hemiparézou. Vzhľadom na extrémne vysoké riziko krvácania bol zvolený konzervatívny postup.

Pre recidivujúce obojstranné pleurálne výpotky exsudatívneho charakteru s cytologickým potvrdením malignity bola opakovane realizovaná pleurálna punkcia s následnou talkážou. Po onkologickej konzultácii bola vzhľadom na celkový stav pacienta systémová chemoterapia kontraindikovaná. Molekulárno-genetické vyšetrenie nepreukázalo prítomnosť aktivačnej mutácie, preto nebola indikovaná ani cieľená biologická liečba.

Po prekonanej CMP s ťažkou reziduálnou ľavostrannou hemiparézou bol pacient po konzultácii s neurológom prepustený do ambulantnej starostlivosti na redukovanej dávke LMWH (enoxaparín 60 mg 1x denne) s kyselinou acetylsalicylovou. Podľa dostupných údajov bol pacient plne adherentný k liečbe, pričom užívanie medikácie bolo pravidelne kontrolované manželkou.

Napriek tomu bol s odstupom dvoch mesiacov opätovne vyšetrený pre náhle vzniknutú dýchavicu. CTA potvrdila nález rozsiahlej PE na segmentálnej a lobárnej úrovni vľavo. Antikoagulačná liečba bola následne zmenená na dalteparín 18000 IU s.c. 1x denne, s ktorým pacient prepustený do ambulantnej starostlivosti.

V priebehu približne štyroch mesiacov od iniciálnej venózneho trombozy tak u dovtedy klinicky zdravého muža došlo k rozvoju systémovej tromboembolickej kaskády s postihnutím venózneho aj arteriálneho riečiska vrátane AKS a ischemickej CMP, ktorá vyústila do pretrvávajúceho neurologického deficitu. Vzhľadom na pokročilé štádium onkologického ochorenia (T4N2M1), limitované terapeutické možnosti a pretrvávajúci protrombotický stav bola celková prognóza pacienta hodnotená ako nepriaznivá.

Diskusia

Predložená kazuistika ilustruje AKS u pacienta bez angiografického nálezu aterosklerózy epikardiálnych artérií v kontexte súčasnej PE a následnej ischemickej CMP. Kombinácia udalostí poukazuje na systémový tromboembolický proces presahujúci samotné koronárne riečisko.

Infarkt myokardu bez angiografického dôkazu významnej aterosklerózy (MINOCA) predstavuje heterogénnu klinickú jednotku s rôznymi patofyziologickými mechanizmami. Okrem koronárnej embolizácie, ktorá je v prezentovanom prípade najpravdepodobnejšou príčinou, môže ísť o koronárny vazospazmus, spontánnu disekciu koronárnej artérie, koronárnu mikrovaskulárnu dysfunkciu alebo trombofilné stavy

vrátane malignitou podmienenej hyperkoagulácie. Diferenciálna diagnostika MINOCA preto vyžaduje komplexný a systematický prístup.

Koronárna embólia je relatívne zriedkavou príčinou akútneho infarktu myokardu, pričom jej výskyt sa podľa dostupných údajov pohybuje približne do 3 % prípadov. Najčastejšie je asociovaná s fibriláciou predsiení, infekčnou endokarditídou alebo prítomnosťou intrakardiálnych trombov.

V prezentovanom prípade angiografický nález distálnej oklúzie ramus intermedius pri absencii významných stenóz ostatných koronárnych artérií podporoval embolický mechanizmus uzáveru. Aplikácia kritérií podľa Shibata et al (2). výrazne zvyšuje pravdepodobnosť intravaskulárneho trombotického pôvodu oklúzie.

Prítomnosť PFO s L-P skratom vytvára potenciálny substrát pre paradoxnú embolizáciu. V kontexte akútnej PE mohlo dôjsť k prechodnému zvýšeniu tlaku v pravostranných oddieloch srdca so zmenou interatriálneho gradientu, čím sa vytvorili podmienky pre paradoxnú embolizáciu do systémovej cirkulácie. Tento mechanizmus predstavuje patofyziologicky konzistentné vysvetlenie koincidencie koronárnej a cerebrálnej ischemickej príčiny (3). Katetrizačný uzáver bol v danom prípade zvažovaný, avšak jeho realizácia bola odložená vzhľadom na potrebu riešenia základného ochorenia.

Diagnostikovaný adenokarcinóm pľúc zároveň objasňuje prítomnosť výraznej protrombotickej aktivity. Nádorom podmienená koagulopatia, označovaná ako Trousseauov syndróm, je spojená s aktiváciou koagulačnej kaskády a môže viesť k recidivujúcim, prípadne simultánnym venóznym aj arteriálnym tromboembolickým príhodám napriek anti-koagulačnej liečbe (4, 5).

Onkologickí pacienti majú preukázateľne zvýšené riziko ischemickej cievej mozgovej príhody, pričom patogenéza zahŕňa kombináciu hyperkoagulačného stavu, mikrotrombotizácie a potenciálnej embolizácie (6).

Záver

Koronárna oklúzia bez angiografického dôkazu aterosklerózy môže predstavovať manifestáciu systémovo podmieneného procesu. Súbežná venózna tromboembolická príhoda v kombinácii s PFO vytvára podmienky pre paradoxnú embolizáciu s potenciálne multiorgánovou manifestáciou.

Recidivujúce tromboembolické príhody napriek antikoagulačnej liečbe by mali viesť k dôslednému pátraniu po základnom prokoagulačnom stave vrátane okultnej malignity.

Prezentovaný prípad poukazuje na potrebu komplexného, multidisciplinárneho diagnostického prístupu u pacientov s nevysvetlenými tromboembolickými príhodami, najmä pri súčasnom postihnutí arteriálneho a venózneho riečiska.

PROHLÁŠENÍ AUTORŮ: Prohlášení o původnosti: Publikace byla zpracována s využitím uvedené literatury a nebyla publikována ani zaslána k recenznímu řízení do jiného média. **Střet zájmů:** Ne. **Financování:** Žádné. **Poděkování:** N/A. **Registrace v databázích:** N/A. **Projednání etickou komisí:** N/A.

LITERATÚRA

1. Prizel KR, Hutchins GM, et al. Coronary artery embolism and myocardial infarction. *Ann Intern Med.* 1978;88:155-161.
2. Shibata T, Kawakami S, et al. Prevalence, clinical features, and prognosis of coronary artery embolism. *Circulation.* 2015;132:241-250.
3. Saver JL, et al. Cryptogenic stroke and patent foramen ovale. *N Engl J Med.* 2016;374:2065-2074.
4. Khorana AA, et al. Cancer-associated thrombosis: updates and controversies. *Hematology Am Soc Hematol Educ Program.* 2012;2012:626-630.
5. Ay C, Pabinger I, Cohen AT. Cancer-associated venous thromboembolism: burden, mechanisms, and management. *Thromb Haemost.* 2017;117:219-230.
6. Navi BB, Iadecola C. Ischemic stroke in cancer patients: a review of an underappreciated pathology. *Ann Neurol.* 2018;83:873-883.