

Prikaz slučaja pacijentkinje sa recidivantnim kriptogenim moždanim udarima

Vladimir Beronja¹, Bojan Stanetić^{1,2}, Dragan Unčanin^{1,2}, Ljiljana Kos^{1,2}, Tamara Kovačević Preradović^{1,2}

¹Klinika za kardiologiju, Univerzitetski klinički centar Republike Srpske, Banja Luka, Bosna i Hercegovina,

²Medicinski fakultet, Univerzitet u Banjoj Luci, Banja Luka, Bosna i Hercegovina

Sažetak

Kriptogeni moždani udar predstavlja ishemijski moždani udar nerazjašnjenog uzroka nakon adekvatno sprovedene dijagnostičke obrade i čini značajan procenat svih moždanih udara. U ovom radu prikazan je slučaj 37-godišnje pacijentkinje sa ponavljajućim ishemijskim moždanim udarima kod koje je dijagnostikovano otvoreno foramen ovale (PFO) te učinjeno katetersko zatvaranje istog. Nakon navedene terapijske procedure javljaju se ponovni recidivi. U sklopu elektrofiziološkog ispitivanja i ablacije paroksizmalne supraventrikularne tahikardije kod pacijentkinje detektuju se paroksizmi atrijske fibrilacije te se pacijentkinji uključi antiakoagulantna terapija. Tokom daljeg praćenja pacijentkinja bez simptomatskih recidiva. Ovaj prikaz slučaja naglašava važnost produženog monitoringa za detekciju atrijske fibrilacije kod pacijenata sa kriptogenim moždanim udarima, što značajno može uticati na terapijsku strategiju i prevenciju recidiva.

Ključne reči: kriptogeni moždani udar, ESUS, PFO, atrijska fibrilacija

Uvod

Kriptogeni moždani udar definiše se kao ishemijski moždani udar nepoznatog uzroka (tj. ne može da se pripiše kardijalnom embolizmu, aterosklerotskoj bolesti velikih arterija ili bolesti malih arterija), uprkos detaljnoj dijagnostičkoj evaluaciji. (1) Ovaj tip moždanog udara čini oko 20-40% svih ishemijskih moždanih udara, što ga čini značajnim kliničkim problemom zbog nejasne etiologije i izazova u prevenciji recidiva. Razumevanje potencijalnih uzroka i mehanizama kriptogenog moždanog udara ključno je za adekvatno dijagnostikovanje i izbor optimalne terapije. U daljem prikazu slučaja, detaljno će biti opisani klinički nalazi, dijagnostički postupci i terapijski pristup kod pacijenta sa kriptogenim moždanim udarom.

Prikaz bolesnika

Pacijentkinja uzrasta 37 godina, hospitalizovana je u Kliniku za kardiologiju, Odeljenje za elektrofiziologiju i elektrostimulaciju srca, IKVB Dedinje, radi ablacije paroksizmalne supraventrikularne tahikardije. U anamnestičkim podacima pacijentkinja navodi godinama unazad napade ubrzanog lupanja srca, uglavnom trajanja do 5 minuta, spontane terminacije. Povremeno je imala duže napade tahikardije, trajanja do sat vremena, praćene osećajem nedostatka daha i stezanjem u grudima, usled kojih je morala da se javi u službu hitne medicinske pomoći (SHMP). U SHMP tahikardija je elektrokardiografski verifikovana: tahikardija uskih QRS kompleksa, pravilnih RR intervala, kratkog RP intervala, fr. 140/min.

U ličnoj anamnezi pacijentkinja je 2019. god. hospitalno lečena na Vojnomedicinskoj akademiji zbog ptoze levog kapka i jake glavobolje, kada je otpuštena pod dijagnozom tranzitornog ishemijskog ataka. U sklopu dijagnostičke obrade radila je nuklearnu magnetnu rezonancu endokranijuma gdje su opisane 2 ishemijske lezije. Isključeno postojanje demijelinizacionog obolenja i vaskulitisa. Genetsko ispitivanje na trombofiliju – MTHFR mutirani homozigot. EMNG: hronična radikulopatija C8 obostrano. Magnetna rezonanca vratne kičme: nalaz neupadljiv. Na otpusnom pismu prepisana terapija: Acetilsalicilna kiselina 100mg 1x1, Klopidoogrel 75mg 1x1, Bisoprolol 5mg 1x1, Propafenon 150mg 2x1.

U toku dalje dijagnostičke evaluacije tranzitornog ishemijskog ataka urađen je ultrazvuk srca gde se verifikuje aneurizmatički izmenjen interatrijalni septum, učinjena kontrastna proba, registrovan manji D-L šant. Radi bolje vizualizacije šanta urađena transezofagusna ehokardiografija na kojoj se opiše aneurizma interatrijalnog septuma i u okviru aneurizme minimalni šant po tipu tunelskog foramena ovale. Davanjem kontrasta naValsalva manevar registruje se prelazak kontrasta iz DP u LP. Navedena medicinska dokumentacija pacijentkinje prezentovana je kardiohirurškom konzilijumu IKVB Dedinje koji indikuje katetersko zatvaranje atrijskog septalnog defekta.

Opis procedure: urađeno katetersko zatvaranje patentnog foramena ovale (PFO). Punktirana desna femoralna vena. MP kateter sondira PFO i pozicionira u donju levu plućnu venu. Plasiranje 9F dugačkog sheath-a u levu prekomoru. Pod kontrolom transsezofagusnog ultrazvuka i fluoro praćenjem pozicioniranje i oslobađanje

Occlutech 23/25 PFO okludera, uz dobru stabilnost i stabilizaciju aneurizme.

Ehokardiografski nalaz na otpustu: u poziciji interatrijalnog septuma okluder koji je dobro pozicioniran, ne registruje se patološki protokol.

Terapija na otpustu: Acetilsalicilna kiselina 100mg 1x1, Klopidogetrel 75mg 1x1, Bisoprolol 5mg 1x1.

Zbog učesalih ataka tahikardije, dokumentacija pacijentkinje prezentovana elektroziološkom konzilijumu IKVB Dedinje koji indikuje elektrofiziološko ispitivanje i katersku ablaciju supstrata tahikardije.

Na prijemu pacijentkinja prilaže poslednji nalaz magnetne rezonance endokranijuma na kojem je opisano 6 ishemijskih promena (dinamika u odnosu na prethodne 2). Takođe pacijentkinja navodi da je imala ponovne neurološke deficite koji su se povukli.

U toku pripreme za ablaciju PSVT, pacijentkinji plasirani dijagnostički kateteri. Neposredno po plasiranju dijagnostičkih u nekoliko navrata registruje se paroksizam atrijalne fibrilacije trajanja nekoliko minuta. Daljim elektrofiziološkim ispitivanjem kod pacijentkinje se dijagnostikuje AVNRT te se učini ablacija iste.

Na otpustu preporučena terapija je bila flekainid 100mg 1x1, rivaroksaban 20mg 1x1, pantoprazol 20mg 1x1.

Na kontrolnom pregledu nakon 6 meseci bez ponavljanja ataka tahikardije, bez ponovnih neuroloških ispada.

Diskusija

Kriptogeni moždani udari predstavljaju 10%-40% svih moždanih udara.²⁻⁵ Procenat kriptogenih moždanih udara opao je tokom poslednjih decenija, uglavnom zahvaljujući napretku u dijagnostici. Za razliku od 40% koliko je predstavljao 1970ih, danas taj udio iznosi 10%-15%.⁴⁻⁵ Najčešći identifikovani uzroci ishemijskog moždanog udara nakon inicijalne dijagnostičke evaluacije predstavljaju aterosklerotska bolest velikih arterija, kardioembolizam i bolest malih krvnih sudova, pri čemu svaki od njih učestvuje sa oko 25%.⁶

U poređenju sa moždanim udarima poznatog uzroka, kriptogeni moždani udari se uglavnom prezentuju sa manje izraženim neurološkim deficitima, blažim krajnjim invaliditetom i nižim mortalitetom.⁷

Embolijski moždani udari nepoznatog porijekla (ESUS – embolic stroke of undetermined source) predstavljaju podkategoriju kriptogenih moždanih udara. Termin ESUS je uveden da identifikuje nelakunarne moždane udare čiji mehanizam je verovatno embolijski ali porijeklo embolizma ostaje nepoznato.⁸ Ovi pacijenti imaju rizik od recidiva 4%-5% godišnje.⁸ Glavni izvori embolizma predstavljaju skrivena atrijalna fibrilacija, atrijalna kardiomiopatija, disfunkcija lijeve komore srca, aterosklerotski plakovi, otvoren foramen ovale, i karcinom.⁸

Pokazano je da oko polovine pacijenata mlađe životne dobi sa kriptogenim moždanim udarom ima otvoren foramen ovale (PFO). Uprkos ovoj povezanosti, prisustvo PFO ne mora nužno ukazivati na uzročnu vezu sa moždanim udarom, s obzirom na njegovu visoku prevalenciju u opštoj populaciji – 25%.⁹

Stoga je neophodna pažljiva evaluacija svakog pacijenta kako bi se utvrdila verovatnoća da je PFO doprineo na-

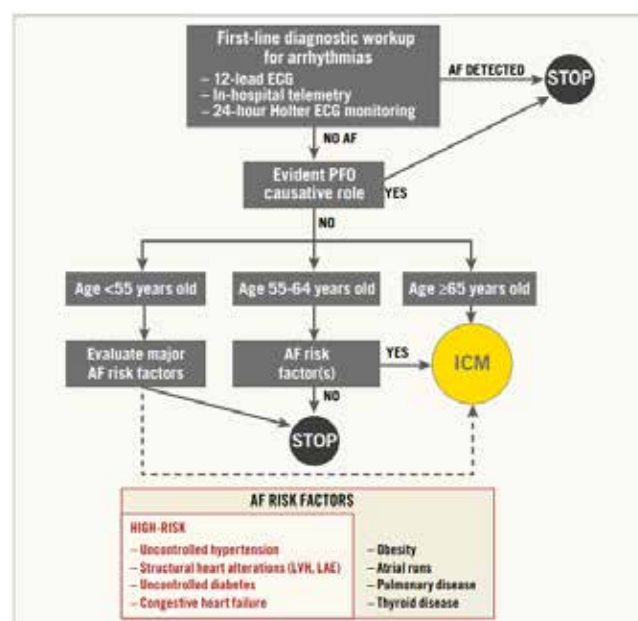
stanku moždanog udara. Evropski konsenzus dokument o lečenju pacijenata sa PFO²⁹ preporučuje interdisciplinarni pristup, uzimajući u obzir individualne karakteristike pacijenta i specifične kliničke okolnosti.

U skladu sa navedenim konsekusom važno je proceniti dve glavne karakteristike kod ovakvih pacijenata: 1) verovatnoća da je PFO imao ulogu u nastanku kliničkog događaja; 2) verovatnoća da će se događaj ponoviti. Kod pacijenata sa velikom verovatnoćom za oba scenarija savetuje se zatvaranje PFO. Kod pacijenata sa niskom vjerovatnoćom treba razmotriti medikamentoznu terapiju, dok je kod pacijenata sa umerenom verovatnoćom potrebna klinička procena radi donošenja adekvatne odluke uz konsultaciju sa pacijentom.¹⁸

Prilikom procene verovatnoće povezanosti PFO sa moždanim udarom određuju se karakteristike samog foramena ovale kao i klinički scenario prilikom kojeg se događaj desio. Prisustvo atrijalne septalne aneurizme i/ili umerenog do teškog šanta su snažno povezani sa ulogom PFO u nastanku moždanog udara.¹⁰⁻¹² Druge karakteristike iz randomizovanih studija koje pokazuju kauzalnu povezanost su veliki PFO i hiperobilnost atrijalnog septuma.¹²

Sa druge strane klinički znaci koji nam mogu ukazivati na povezanost su istovremena pojava plućne tromboembolije (snažna povezanost), dugotrajna imobilizacija, nedavna velika hirurška intervencija ili dugotrajna putovanja.¹³⁻¹⁵

Pri proceni rizika od recidiva identifikovano je nekoliko faktora rizika kao što su: atrijalna septalna aneurizma i/ili dijametar PFO, starija životna dob, poremećaji koagulacije, vrednost D dimera >1mg/L na prijemu.¹⁶⁻¹⁷



Slika 1. Dijagnostički algoritam za skrining atrijalne fibrilacije kod pacijenata sa ESUS. Pacijenti <55 god. mogu se razmotriti za ICM kada postoji sumnja na AF (≥2 visokorizična faktora za AF); LVH: left ventricular hypertrophy; LAE: left atrial enlargement

Međutim pored evaluacije karakteristika PFO i procene verovatnoće da je PFO uzrok moždanog udara neophodno je kod takvih pacijenata uvek razmotriti mogućnost

atrijalne fibrilacije kao uzročnika. Podaci iz studija ukazuju da je atrijska fibrilacija (AF) uzrok moždanog udara kod 30% pacijenata sa ESUS.¹⁹⁻²¹ To ima bitne implikacije u kliničkoj praksi kada je u pitanju terapija ovih pacijenata, jer je pacijentima sa moždanim udarom i atrijskom fibrilacijom neophodan tretman oralnom antikoagulantnom terapijom u prevenciji recidiva. Mnogi pacijenti imaju paroksizmalnu, često asimptomatsku AF koja se možda neće detektovati rutinskim metodama detekcije nakon moždanog udara (12-kanalni EKG, 24h holter EKG). Detekcija AF kod pacijenata sa ESUS se povećava sa dužinom trajanja monitoringa.¹⁹ Verovatnoća detekcije atrijske fibrilacije kreće se od 2% nakon 7 dana, do preko 20% nakon 3 godine praćenja kod pacijenata sa implantabilnim monitoring uređajima.²²

Faktori koji su povezani sa većom verovatnoćom detekcije AF kod pacijenata sa ESUS su starija životna dob²³,²⁴, uvećana leva pretkomora²³, kortikalni moždani udar²⁵, veći broj supraventrikularnih ekstrasistola na 24h holter EKG²⁵, iregularan ritam, kao i skorovi za stratifikaciju rizika (CHA2DS2-VASc, C2HEST).

Kod visokorizičnih pacijenata za AF, produženi monitoring u trajanju od 6 meseci je opravdan radi isključenja AF pre donošenja odluke o zatvaranju PFO.²⁶

NAVIGATE ESUS²⁷ i RE-SPECT ESUS²⁸ predstavljaju dve randomizovane kontrolisane studije koje su ispitivale ulogu NOAK (rivaroksaban 15mg o.d. i dabigatran 150mg ili 110mg b.i.d.) naspram aspirina 100mg o.d. kod pacijenata sa ESUS bez dokumentovane atrijske fibrilacije. Obe studije nisu pokazale prednost u prevenciji recidiva ishemijskog moždanog udara ali je upotreba rivaroksabana bila povezana sa većim rizikom od major krvarenja (1.8% vs. 0.7%, HR 2.72, 95% CI 1.68 - 4.39; P<0.001), dok su pacijenti sa dabigatranom imali veću učestalost klinički značajnih non-major krvarenja (1.6% vs. 0.9%). Obe studije su pokazale da upotreba NOAK u prevenciji recidiva moždanog udara kod pacijenata sa ESUS bez dokumentovane atrijske fibrilacije nije opravdana.

Zaključak

Ovaj prikaz slučaja ukazuje na značaj sveobuhvatne dijagnostičke evaluacije kod pacijenata sa kriptogenim moždanim udarima, naročito u prisustvu PFO. U skladu sa aktuelnim preporukama, kod pacijentkinje je sprovedeno katetersko zatvaranje PFO, što je klinički opravdano kod mlađih pacijenata sa ponavljajućim moždanim udarima nejasne etiologije i visokim rizikom od embolizacije. Međutim u odsustvu faktora visokog rizika za atrijsku fibrilaciju kod pacijentkinje nije sproveden produženi skrining. Do identifikacije novih parametara u proceni rizika od atrijske fibrilacije potrebno je da se vodimo principima Evropskog udruženja kardiologa – “*look harder, look longer, and use more sophisticated monitoring tools*”. Individualizovani pristup, koji uključuje detaljnu dijagnostičku evaluaciju i razmatranje svih mogućih uzroka, ključan je za smanjenje rizika od ponovljenih cerebrovaskularnih događaja.

Literatura

1. Saver JL. Cryptogenic stroke. N Engl J Med 2016;375:e26.
2. Sacco RL, Ellenberg JH, Mohr JP, et al. Infarcts of undetermined cause: the NINCDS Stroke Data Bank. Ann Neurol 1989;25:382-390.
3. Li L, Yiin GS, Geraghty OC, et al. Incidence, outcome, risk factors, and longterm prognosis of cryptogenic transient ischaemic attack and ischaemic stroke: a population-based study. Lancet Neurol 2015;14:903-913.
4. Ji R, Schwamm LH, Pervez MA, et al. Ischemic stroke and transient ischemic attack in young adults: risk factors, diagnostic yield, neuroimaging, and thrombolysis. JAMA Neurol 2013;70:51-57.
5. Wolf ME, Grittner U, Böttcher T, et al. Phenotypic ASCO characterisation of young patients with ischemic stroke in the prospective multicentre observational sifap1 study. Cerebrovasc Dis 2015;40:129-135.
6. Paciaroni M, Agnelli G, Caso V, et al. Atrial fibrillation in patients with first-ever stroke: frequency, antithrombotic treatment before the event and effect on clinical outcome. J Thromb Haemost 2005;3:1218-1223.
7. Scullen TA, Monlezun DJ, Siegler JE, et al. Cryptogenic stroke: clinical consideration of a heterogeneous ischemic subtype. J Stroke Cerebrovasc Dis 2015;24: 993-9.
8. Hart RG, Diener HC, Coutts SB, et al. Embolic strokes of undetermined source: the case for a new clinical construct. Lancet Neurol 2014;13:429-438.
9. Jeffrey L, Saver T. Cryptogenic stroke. N Engl J Med 2016;374: 2065-2074.
10. Mas J-L, Derumeaux G, Guillon B, et al. Patent foramen ovale closure or anticoagulation vs. antiplatelets after Stroke. N Engl J Med 2017;377:1011-1021.
11. Saver JL, Carroll JD, Thaler DE, et al. Long term outcomes of patent foramen ovale closure or medical therapy after stroke. N Engl J Med 2017;377:1022-1032.
12. Lee PH, Song JK, Kim JS, et al. Cryptogenic stroke and high-risk patent foramen ovale: The DEFENSE-PFO trial. J Am Coll Cardiol 2018;71:2335-2342.
13. Lapergue B, Decroix JP, Evrard S, et al. Diagnostic yield of venous thrombosis and pulmonary embolism by combined CT venography and pulmonary angiography in patients with cryptogenic stroke and patent foramen ovale. Eur Neurol 2015;74:69-72.
14. Ozcan Ozdemir A, Tamayo A, Munoz C, et al. Cryptogenic stroke and patent foramen ovale: Clinical clues to paradoxical embolism. J Neurol Sci 2008;275:121-127.
15. Lamy C, Giannesini C, Zuber M, et al. Clinical and imaging findings in cryptogenic stroke patients with and without patent foramen ovale: the PFO-ASA Study. Atrial Septal Aneurysm. Stroke 2002;33:706-711.
16. Katsanos AH, Spence JD, Bogiatzi C, et al. Recurrent stroke and patent foramen ovale: a systematic review and metaanalysis. Stroke 2014;45:3352-3359.
17. Kim YD, Song D, Nam HS, et al. D-dimer for prediction of long-term outcome in cryptogenic stroke patients with patent foramen ovale. Thromb Haemost 2015;114:614-622.
18. Pristipino C, Sievert H, D'Ascenzo F, et al. European position paper on the management of patients with patent foramen ovale. General approach and left circulation thromboembolism. Eur Heart J 2019;40(38):3182-3195.
19. Sanna T, Diener HC, Passman RS, et al. Cryptogenic stroke and underlying atrial fibrillation. N Engl J Med 2014;370: 2478-2486.
20. Rubiera M, Aires A, Antonenko K, et al. European Stroke Organisation (ESO) guideline on screening for subclinical atrial fibrillation after stroke or transient ischaemic attack of undetermined origin. Eur Stroke J 2022;7:VI.
21. von Falkenhausen AS, Feil K, Sinner MF, et al. Atrial fibrillation risk assessment after embolic stroke of undetermined source. Ann Neurol 2023;93:479-488.
22. Sagris D, Harrison SL, Buckley BJR, Ntaios G, Lip GYH. Long-term cardiac monitoring after embolic stroke of undetermined source: search longer, look harder. Am J Med 2022;135:e311-7.
23. Liantinioti C, Palaodimou L, Tympas K, et al. Potential utility of neurosonology in paroxysmal atrial fibrillation detection in patients with cryptogenic stroke. J Clin Med 2019;8:2002.

24. Tsivgoulis G, Katsanos AH, Grory BM, et al. Prolonged cardiac rhythm monitoring and secondary stroke prevention in patients with cryptogenic cerebral ischemia. *Stroke* 2019;50:2175–2180.
25. Favilla CG, Ingala E, Jara J, et al. Predictors of finding occult atrial fibrillation after cryptogenic stroke. *Stroke* 2015;46:1210–1215.
26. Kernan W, Ovbiagele B, Black H, et al. 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.
27. Hart RG, Sharma M, Mundl H, et al. Rivaroxaban for stroke prevention after embolic stroke of undetermined source. *N Engl J Med* 2018;378:2191–2201.
28. Diener HC, Sacco RL, Easton JD, et al. Dabigatran for prevention of stroke after embolic stroke of undetermined source. *N Engl J Med* 2019;380:1906–1917.
29. Pristipino C, Sievert H, D'Ascenzo F, et al. Evidence synthesis team; EAPCI Scientific Documents and Initiatives Committee; International Experts. European position paper on the management of patients with patent foramen ovale. General approach and left circulation thromboembolism. *Eur Heart J* 2019;40(38):3182–3195.

Abstract

Case Report of a Patient with Recurrent Cryptogenic Strokes

Vladimir Beronja¹, Bojan Stanetić^{1,2}, Dragan Unčanin^{1,2}, Ljiljana Kos^{1,2}, Tamara Kovačević Preradović^{1,2}

¹Department of Cardiology, University Clinical Center of Republic of Srpska, Banja Luka, Bosnia and Herzegovina, ²Medical faculty, University of Banja Luka, Banja Luka, Bosnia and Herzegovina

Cryptogenic stroke is an ischemic stroke of unknown cause after a comprehensive diagnostic workup and accounts for a significant percentage of all strokes. This paper presents the case of a 37-year-old female patient with recurrent ischemic strokes, in whom a patent foramen ovale (PFO) was diagnosed and subsequently closed via catheter-based intervention. Despite this therapeutic procedure, further recurrences occurred. During electrophysiological evaluation and ablation of paroxysmal supraventricular tachycardia, paroxysms of atrial fibrillation were detected, leading to the initiation of anticoagulant therapy. During follow-up, the patient remained free of symptomatic recurrences. This case highlights the importance of prolonged monitoring for the detection of atrial fibrillation in patients with cryptogenic strokes, which can significantly influence therapeutic strategies and recurrence prevention.

Key words: cryptogenic stroke, ESUS, PFO, atrial fibrillation