# Rychle progredující demence v mladém věku jako první příznak paradoxní embolizace

(Rapidly progressive early onset dementia as the first symptom of paradoxical embolism)

**Jurij Talanov, Tomáš Roubíček, Jindřich Kupec, Rostislav Polášek**

*Kardiocentrum, Krajská nemocnice Liberec, a.s., Liberec*

INFORMACE O ČLÁNKU

*Historie článku:*
Vložen do systému: 3. 3. 2019
Přijat: 3. 4. 2019
Dostupný online: 21. 11. 2019

*Klíčová slova:*
Demence v mladém věku
Paradoxní embolizace
Patentní foramen ovale

SOUHRN

Nejčastější příčinou demence u mladších pacientů je Alzheimerova choroba. Na druhém místě je pak vaskulární demence, jejíž nejčastější formou je multiinfarktová demence. Ta je definována jako kognitivní porucha vyplývající z mnoha lézí a infarktů v bílé a šedé hmotě mozku, příčinou kterých jsou okluze v mozkových tepnách a arteriolách. Jednou ze vzácných příčin kardioembolizačních cévních mozkových příhod je paradoxní embolizace při patentním foramen ovale (PFO). V naší kazuistice prezentujeme případ 41letého muže s rychle progredující demencí s multiinfarktovým postižením mozku nejspíše při opakované paradoxní embolizaci, u kterého bylo PFO diagnostikováno až v důsledku masivní plicní embolie s mobilním trombem prolabujícím do levé síně. Pacient byl léčen chirurgickou embolektomií a suturou PFO s následnou antikoagulační terapií. U syndromu demence s časným začátkem je zásadní rozpoznání potenciálně reverzibilních příčin. Mezi takové patří právě paradoxní embolizace u PFO, která by měla být cíleně vyloučena v časných stadiích onemocnění.

© 2019, ČKS.

ABSTRACT

The most common cause of dementia in younger patients is Alzheimer's disease followed by vascular – most often multi-infarct dementia. Multi-infarct dementia is defined as a cognitive disorder caused by multiple lesions and infarctions in grey and white matter of the brain caused by occlusions of the arteries and arterioles. One of the possible causes of cardioembolic stroke is paradoxical embolism in patients with patent foramen ovale (PFO).

We present a case of a 41-year-old man with rapidly progressive dementia with multi-infarct brain damage likely due to paradoxical embolism. He was diagnosed with PFO only after massive pulmonary embolism with mobile thrombus protruding to the left atrium. The patient was treated with a surgical embolectomy and suture-mediated PFO closure followed by anticoagulation therapy. In early onset dementia, it is crucial to recognize potentially reversible causes. One of them is aforementioned paradoxical embolism in patients with PFO which should be purposefully excluded in early stages of the disease.

*Keywords:*
Early onset dementia
Paradoxical embolism
Patent foramen ovale

**Adresa pro korespondenci:** MUDr. Jurij Talanov, Kardiocentrum, Krajská nemocnice Liberec, a.s., Husova 10, 460 01 Liberec, e-mail: Talanovj@gmail.com
**DOI:** 10.33678/cor.2019.014

**Tento článek prosím citujte takto:** Talanov J, Roubíček T, Kupec J, Polášek R. Rychle progredující demence v mladém věku jako první příznak paradoxní embolizace. Cor Vasa 2019;61:e635–e639.

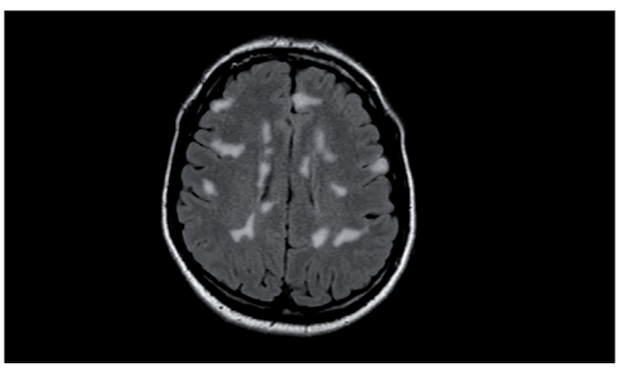
635_639_Kazuistika_Talanov.indd 635 03/12/2019 10:47:42

## Úvod

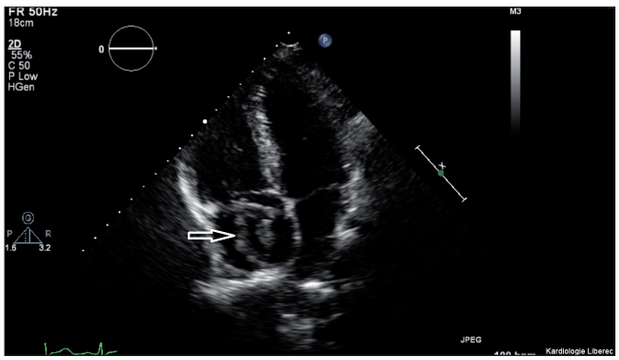
Syndrom demence je označován za epidemii 21. století. Počet pacientů je celosvětově odhadován na 44 milionů a očekává se, že do roku 2050 bude až trojnásobný, což představuje závažný socioekonomický problém. Ačkoli se ve většině případů jedná o onemocnění lidí starších 65 let, výjimkou není manifestace u pacientů mladších – tzv. early onset dementia.[1] Nejčastější příčinou demence u mladších pacientů je Alzheimerova choroba, na druhém místě pak vaskulární demence, jejíž nejčastější formou je multiinfarktová demence. Ta je definována jako kognitivní porucha vyplývající z mnoha lézí a infarktů v bílé a šedé hmotě mozku, příčinou kterých jsou okluze v mozkových tepnách a arteriolách. Jednou z možných příčin kardioembolizačních cévních mozkových příhod je paradoxní embolizace při patentním foramen ovale (PFO).[2–4]

## Kazuistika

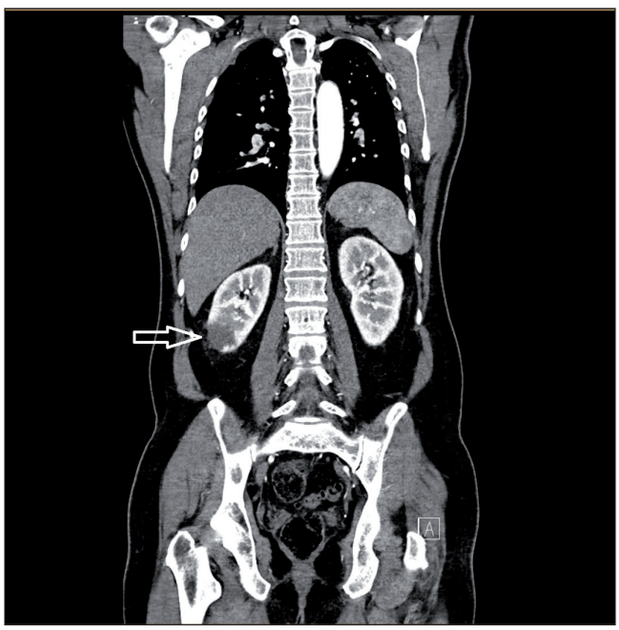
Jednačtyřicetiletý muž, bez chronických interních onemocnění, byl od roku 2014 sledován praktickým lékařem a psychiatrem pro středně těžkou depresivní poruchu. V roce 2016 došlo k náhlému zhoršení symptomů deprese, navíc pacient popisoval i nové symptomy jako dušnost a palpitace. CT mozku a následná vyšetření (transthorakální echokardiografie, holterovské EKG a spirometrie) neodhalila žádnou organickou příčinu a pacient byl nadále léčen pro anxiózně-depresivní syndrom. Změna farmakoterapie (citalopram byl vyměněn za venlafaxin) vedla ke zlepšení klinického stavu. V roce 2017 v posledních třech měsících před příjmem do nemocnice došlo k dalšímu zhoršení kognitivních funkcí. Objevily se poruchy krátkodobé paměti, zhoršovala se pozornost a pacient nebyl schopen plánování a řešení běžných denních činností, přestal chodit do zaměstnání, nedbal na osobní hygienu a měl problémy se sebeobsluhou. Do nemocnice byl přijat po synkopě. Stav byl vzhledem k popsaným okolnostem (křeče a následná dezorientace) vstupně vyhodnocen jako pravděpodobně proběhlý epileptický záchvat. Na urgentním příjmu byl pacient již při vědomí a hemodynamicky stabilní. Neurologické vyšetření nezaznamenalo závažný motorický deficit, pacient jevil známky středně těžké demence (Mini-Mental State Examination 16b/30). Provedeno nativní CT a MR vyšetření mozku s nálezem vícečetného subkortikálního a kortikálního ložiskového postižení (obr. 1). Žádná z lézí nejevila charakter čerstvého ischemického či hemoragického mozkového infarktu.



**Obr. 1 – MR vyšetření mozku s nálezem vícečetného subkortikálního a kortikálního ložiskového postižení**

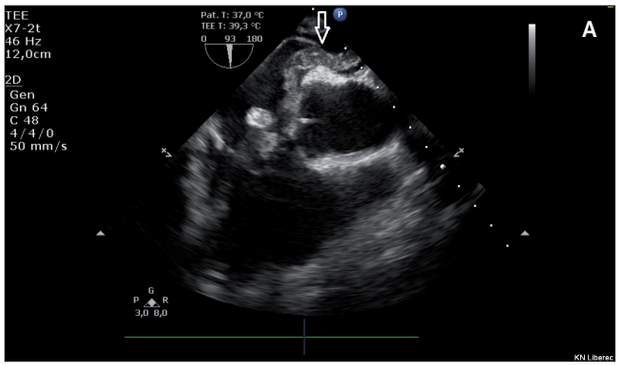



**Obr. 2 – Mobilní trombus v pravé síni – TTE**

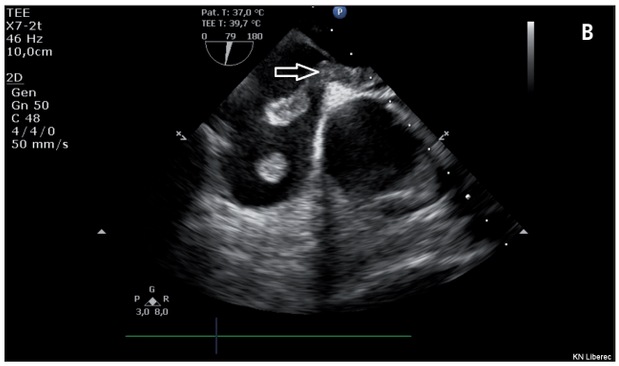


**Obr. 3 – Následek systémové embolizace – infarkt pravé ledviny**

Následně na urgentním příjmovém oddělení, během transthorakálního echokardiografického vyšetření byla zjištěna přítomnost velkého mobilního trombu v pravé síni (obr. 2). CT angiografie hrudníku a břicha prokázala rozsáhlou bilaterální plicní embolii se známkami plicní hypertenze a infarkt pravé ledviny (obr. 3). Dále bylo doplněno transezofageální echokardiografické vyšetření, které kromě přítomnosti mobilního trombu v pravé síni odhalilo také jeho zaklínění a prolabování do levé síně přes PFO (obr. 4A, 4B). Pacient byl neprodleně přeložen na kardiochirurgické pracoviště, kde byla provedena chirurgická trombektomie, byly odsáty tromby z obou větví plicnice a provedena sutura PFO. Výkon proběhl bez komplikací a pacient byl po osmi dnech poté přeložen zpět na naše pracoviště, kde za hospitalizace a poté ambulantně pokračoval v rehabilitaci. U pacienta byla indikována trvalá antikoagulační léčba. Po roce sledování nedošlo k dalšímu zhoršení kognitivních funkcí. Pacient je nadále odkázán na trvalou pomoc druhé osoby.




**Obr. 4 – (A) Trombus zaklíněný v PFO – TEE**




**Obr. 4 – (B) Trombus zaklíněný v PFO – TEE**

## Diskuse

Demence je klinický syndrom, který se projevuje kognitivním deficitem, jenž je natolik závažný, že zasahuje do společenského a pracovního života člověka. Demence je bez ohledu na příčinu provázena změnami osobnosti, poruchou myšlení, plánování, paměti, vyjadřování a schopností rozeznávat lidi a předměty. Jde o zhoršení kognitivních a exekutivních funkcí vedoucí k úplné nebo částečné ztrátě soběstačnosti a závislosti na druhé osobě.[5]

Nověji je demence v literatuře označována jako velká neurokognitivní porucha, nicméně pro zjednodušení bude v tomto článku užíváno starší pojmenování „demence". Demence u mladých pacientů (young onset dementia) je definována jako demence, která se manifestuje před 65. rokem života. Tato arbitrární hranice byla zvolena spíše z psychosociálních důvodů než z neurobiologických příčin.[6] V námi popsaném případě nejde o klasickou multiinfarktovou demenci, která typicky začíná ve věku od 60 do 75 let a je spojena s rizikovými faktory typickými obecně pro ischemickou cévní mozkovou příhodu, jako je věk, arteriální hypertenze, diabetes mellitus, ateroskleróza a dyslipidémie.[2] Kognitivní deficit pacienta z naší kazuistiky byl způsoben nejspíše opakovanými mozkovými infarkty a mikroinfarkty kardioembolizační etiologie mechanismem paradoxní embolizace při foramen ovale patens, z nichž některé mohly mít silentní průběh a pravděpodobně až jejich kumulativní efekt způsobil klinicky manifestní kognitivní deficit. Žilní tromboembolická nemoc (TEN) je třetí nejčastější kardiovaskulární onemocnění a zahrnuje hlubokou žilní trombózu (HŽT) a plicní embolii (PE). Celková roční incidence TEN je 100–200 nemocných na 100 000 obyvatel.[7] PE je jednou z hlavních příčin mortality, morbidity a hospitalizací v Evropě.[8] Zdrojem plicní embolie je nejčastěji HŽT, která ve studii s použitím venografie jako referenční diagnostické metody byla nalezena u 70 % pacientů s prokázanou PE.[9]

Ve 4 až 18 procentech případů jsou u pacientů s akutní PE echokardiograficky prokázány tranzitorní tromby v pravostranných srdečních oddílech. Tento nález je specifickým ukazatelem dysfunkce pravé komory srdeční a také potenciálním zdrojem fatální embolizace do plicnice. V případě současné přítomnosti patentního foramen ovale (PFO) může dojít k paradoxní embolizaci do velkého krevního oběhu.[10] „PFO není pravý defekt mezisíňové přepážky, ale jedná se o fyziologickou variantu, kdy je mezi vývojovými vrstvami mezisíňové přepážky (septum primum a septum secundum) přítomen drobný kanál variabilního tvaru. PFO má v neselektované populaci prevalenci 17 až 27 %." Za normálních okolností je PFO neprůchodné nebo může být přítomen hemodynamicky nevýznamný levopravý zkratový tok. Při trvalém (prekapilární formy plicní hypertenze) nebo přechodném (Valsalvův manévr či kašel) zvýšení tlaku v pravé síni vzniká pravolevý zkrat. Tímto mechanismem, stejně jako v případě pacienta v naší kazuistice, může dojít k přesunu trombu z oblasti pravé síně do levé síně a dále pak do systémového oběhu.[11] Zlatým standardem v detekci PFO je transezofageální echokardiografie (TEE). Při podezření na paradoxní embolizaci je nutný průkaz pravolevého zkratu. Větší zkrat lze zachytit i pomocí barevného dopplerovského mapování (CFM), avšak k detekci menšího zkratového toku se využívá speciálních echo-kontrastních látek, například hydroxyethyl škrobu nebo směsi fyziologického roztoku se vzduchovými bublinami. Během TEE je podána echo-kontrastní látka intravenózně, a to v klidových podmínkách i během provokačních manévrů (Valsalvův manévr, kašel), které způsobí zvýšení tlaku v pravé síní dokumentované vyklenutím mezisíňové přepážky směrem do levé síně. Při průkazu pravolevého zkratu by mělo dojít k průniku kontrastu kanálem PFO z pravé do levé síně během tří srdečních cyklů do úplného vymizení vyklenutí mezisíňové přepážky. Tato metoda umožňuje i semikvantitativní posouzení zkratu, kdy průnik více než dvaceti mikrobublin do levé síně znamená relativně velký pravolevý zkrat. Pokud se kontrastní látka objeví v levé síni později, a to do pátého srdečního cyklu, je nutné pomýšlet i na plicní arteriovenózní malformaci. Výhodou této metody je fakt, že k dosažení dobré vizualizace lze podání kontrastní látky i několikrát opakovat. TEE umožňuje posouzení dalších rizikových faktorů paradoxní embolizace, a to morfologii PFO, závažnost pravolevého zkratu, přítomnost Chiariho síťky nebo Eustachovy chlopně. Přesnější měření rozměru defektu síňového septa umožňuje trojrozměrná TEE. Periprocedurální TEE je bezpodmínečnou nutností při perkutánním nebo chirurgickém uzávěru PFO.[12] Existují i alternativní metody detekce pravolevých zkratů, jako například transkraniální ultrazvukové cévní vyšetření nebo transthorakální kontrastní echokardiografie, ale jejich výtěžnost a použitelnost v běžné praxi oproti TEE je zatím nedostačující.

Při rutinním TTE vyšetření, a to i u pacientů s plicní embolií, je často opomíjena diagnostika spontánního nebo provokovaného pravolevého zkratu při PFO nebo jiné intrakardiální zkratové vady s rizikem paradoxní embolizace. V běžné praxi se příliš často nedaří přímo zachytit trombus, který z pravé síně prochází přes PFO a je vizualizován i v levé síni, kdy není pochybnosti o mechanismu paradoxní embolizace, zvláště jsou-li detekována emboligenní ložiska v orgánech systémového oběhu. V případě kryptogenní ischemické cévní mozkové příhody (CMP) a současné přítomnosti PFO mluvíme o předpokládaném mechanismu vzniku CMP pouze jako o ,,možné paradoxní embolizaci", kdy není prokázáno onemocnění intrakraniálních mozkových tepen či intrakardiální trombóza ani arteriální zdroj embolizace. Avšak v dostupné literatuře byla popsána řada studií prokazujících souvislost mezi kryptogenní ischemickou CMP a nálezem PFO, dále byl zjištěn signifikantně vyšší výskyt PFO v populaci mladších pacientů s kryptogenní ischemickou CMP.[4,13,14] U pacientů s akutní PE se současným výskytem PFO může docházet vlivem paradoxní embolizace i ke klinicky němým (silentním) mozkovým infarktům, jejichž citlivější detekci umožňuje magnetická rezonance (MR) mozku.[15] Obzvlášť vhodné podmínky k průniku trombotických hmot přes PFO u pacientů s akutní plicní embolií nastávají při přetížení pravé komory, kdy zvýšení tlaku v pravostranných srdečních oddílech je podkladem hemodynamických podmínek umožňujících pravolevý zkrat.[16] V práci Konstantinidese et al. byla přítomnost PFO s pravolevým zkratem u pacientů s akutní PE spojena s dvojnásobně vyšším rizikem hospitalizační mortality a s více než pětinásobně vyšším rizikem ischemické CMP.[17] Podstatou sekundární prevence ischemické CMP je snaha zamezit recidivě onemocnění. Tato opatření mohou velmi výrazně ovlivnit celkovou prognózu, a to především u mladších pacientů, kteří většinou nejsou zatíženi závažnými přidruženými onemocněními. V rámci sekundární prevence u pacientů s PFO a kryptogenní ischemickou CMP bylo zkoumáno použití okluderů PFO ve srovnání s farmakoterapií (antikoagulační a antiagregační terapie). Dle výsledků tří randomizovaných multicentrických studií CLOSURE I, PC Trial a RESPECT nebyla jasně prokázána signifikantní redukce rekurentních embolických příhod ve skupině pacientů po uzávěru PFO oproti skupině pacientů léčených medikamentózně.[18–20] Avšak následná metaanalýza prokázala statisticky významný benefit ve skupině po uzávěru PFO [21]. Jasnější odpověď na tuto otázku poskytly výsledky studií CLOSE a REDUCE, zabývající se uzávěrem PFO u mladších nemocných ve věkové skupině od 18 do 60 let po prodělané kryptogenní CMP. Bylo prokázáno statisticky významné snížení rizika recidivy CMP při uzávěru PFO okluderem a následné antiagregační terapii oproti pouhé antiagregační terapii. Nicméně u 5 % pacientů byl uzávěr PFO spojen se zvýšeným rizikem vzniku fibrilace síní.[22] Indikace k uzávěru PFO u pacientů s kryptogenní CMP je tedy stále předmětem diskusí. Stále tady platí, že návrh terapie v rámci sekundární prevence u pacienta po kryptogenní CMP s přítomností PFO musí být individualizován a často je zapotřebí konsensu mezi kardiologem, kardiochirurgem, neurologem a případně i hematologem. Strategie léčby samotné plicní embolie se odvíjí od velikosti rizika časného úmrtí stanoveného stratifikací pacientů dle určených prognostických ukazatelů. Na jedné straně jsou pacienti s plicní embolií s nízkým rizikem časného úmrtí, které léčíme antikoagulancii, na druhé straně jsou pacienti s plicní embolií s vysokým rizikem časného úmrtí s projevy hemodynamické nestability vyžadující reperfuzní trombolytickou terapii nebo chirurgickou embolektomii. Chirurgická embolektomie může být zvážena u pacientů s tromby v pravostranných srdečních oddílech nasedajících na mezisíňové septum v oblasti PFO. Ve prospěch chirurgické embolektomie u pečlivě vybraných pacientů svědčí i fakt, že v posledních desetiletích došlo k výraznému zlepšení výsledků této metody, a to díky rostoucímu pokroku v chirurgické technice a pooperační péči.[24] Velmi slibné výsledky publikovali Leacche a spol., kdy ve skupině 47 nemocných, kteří podstoupili chirurgickou embolektomii, byla zaznamenána pouze 6% celková hospitalizační mortalita.[25] Pro srovnání uvádíme, že dle výsledků souboru nemocných operovaných na konci šedesátých let minulého století již s použitím mimotělního oběhu dosahovala hospitalizační mortalita chirurgické embolektomie 50 %.[26] U našeho pacienta byla indikována chirurgická léčba, kdy byly odstraněny trombotické hmoty z plicnice a srdečních oddílů a následně během téhož chirurgického výkonu provedena sutura PFO. Echokardiografická kontrola po roce neprokázala významnou plicní hypertenzi či jinou závažnou patologii.

## Závěr

U syndromu demence s časným začátkem je zásadní rozpoznání potenciálně reverzibilních příčin. Mezi takové patří právě paradoxní embolizace u PFO, která by měla být cíleně vyloučena v časných stadiích onemocnění.

**Prohlášení autorů o možném střetu zájmů**
Autoři nemají žádný střet zájmů.

**Financování**
Žádné financování.

**Prohlášení autorů o etických aspektech publikace**
Autoři prohlašují, že jejich práce byla realizována podle etických standardů.

**Informovaný souhlas**
Pacient souhlasil s publikací.

**Literatura**

1. Prince MJ. The Global Impact of Dementia 2013–2050, (2013). https://www.alz.co.uk/research/G8-policy-brief. Navštíveno 10. 2. 2019.
2. Thal DR, Grinberg LT, Attems J. Vascular dementia: different forms of vessel disorders contribute to the development of dementia in the elderly brain. Exp Gerontol 2012;47:816–824.
3. Iadecola C. The pathobiology of vascular dementia. Neuron 2013;80:844–866.
4. Meissner I, Khandheria BK, Heit JA, et al. Patent foramen ovale: innocent or guilty? Evidence from a prospective population-based study. J Am Coll Cardiol 2006;47:440–445.
5. Chertkow H, Feldman HH, Jacova C, Massoud F. Definitions of dementia and predementia states in Alzheimer's disease and vascular cognitive impairment: consensus from the Canadian

conference on diagnosis of dementia. Alzheimers Res Ther 2013;5:S2.
6. Rossor MN, Fox NC, Mummery CJ, et al. The diagnosis of young-onset dementia. Lancet Neurol 2010;9:793–806.
7. Heit JA. The epidemiology of venous thromboembolism in the community. Arterioscler Thromb Vasc Biol 2008;28:370–372.
8. Cohen AT, Agnelli G, Anderson FA, et al.; VTE Impact Assessment Group in Europe (VITAE). Venous thromboembolism (VTE) in Europe. The number of VTE events and associated morbidity and mortality. Thromb Haemost 2007;98:756–764.
9. Hull RD, Hirsh J, Carter CJ, et al. Pulmonary angiography, ventilation lung scanning, and venography for clinically suspected pulmonary embolism with abnormal perfusion lung scan. Ann Intern Med 1983;98:891–899.
10. Widimský J. Diagnosis and treatment of acute pulmonary embolism. Cor Vasa 2013;55:e497–e509.
11. Popelová J. Otevřené foramen ovale a paradoxní embolizace. In: Popelová J. Vrozené srdeční vady v dospělosti. Praha: Grada Publishing, 2003:53–62.
12. Saric M, Armour AC, Arnaout MS, et al. Guidelines for the Use of Echocardiography in the Evaluation of a Cardiac Source of Embolism. J Am Soc Echocardiogr 2016;29:1–42.
13. Handke M, Harloff A, Olschewski M, et al. Patent foramen ovale and cryptogenic stroke in older patients. N Engl J Med 2007;357:2262–2268.
14. Webster MW, Chancellor AM, Smith HJ, et al. Patent foramen ovale in young stroke patients, Lancet 1988;2:11–12.
15. Clergeau MR, Hamon M, Morello R, et al. Silent cerebral infarcts in patients with pulmonary embolism and a patent foramen ovale: a prospective diffusion-weighted MRI study. Stroke 2009;40:3758–3762.
16. Goliszek S, Wiśniewska M, Kurnicka K, et al. Patent foramen ovale increases the risk of acute ischemic stroke in patients with acute pulmonary embolism leading to right ventricular dysfunction. Thromb Res 2014;134:1052–1056.
17. 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.
18. Furlan AJ, Reisman M, Massaro J, et al. Closure or Medical Therapy for Cryptogenic Stroke with Patent Foramen Ovale. N Engl J Med 2012;366:991–999.
19. Meier B, Kalesan B, Mattle HP, et al.; PC Trial Investigators. Percutaneous closure of patent foramen ovale in cryptogenic embolism. N Engl J Med 2013;368:1083–1091.
20. Carroll JD, Saver JL, Thaler DE, et al.; RESPECT Investigators. Closure of patent foramen ovale versus medical therapy after cryptogenic stroke. N Engl J Med 2013;368:1092–1100.
21. Kent DM, Dahabreh IJ, Ruthazer R, et al. Device Closure of Patent Foramen Ovale After Stroke: Pooled Analysis of Completed Randomized Trials. J Am Coll Cardiol 2016;67:907–917.
22. Kottoor SJ, Arora RR. Cryptogenic Stroke: To Close a Patent Foramen Ovale or Not to Close? J Cent Nerv Syst Dis 2018;10:1179573518819476.
23. Kernan WN, Ovbiagele B, Black HR, 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;45:2160–2236.
24. 2014 ESC Guidelines on the diagnosis and management of acute pulmonary embolism: The Task Force for the Diagnosis and Management of Acute Pulmonary Embolism of the European Society of Cardiology (ESC). Endorsed by the European Respiratory Society (ERS). Eur Heart J 2014;35:3033–3073.
25. Leacche M, Unic D, Goldhaber SZ, et al. Modern surgical treatment of massive pulmonary embolism: results in 47 consecutive patients after rapid diagnosis and aggressive surgical approach. J Thorac Cardiovasc Surg 2005;129:1018–1023.
26. Samoukovic G, Malas T, deVarennes B. The role of pulmonary embolectomy in the treatment of acute pulmonary embolism: a literature review from 1968 to 2008. Interact Cardiovasc Thorac Surg 2010;11:265–270.