

CASO CLINICO

# Embolia polmonare associata ad embolia arteriosa paradossa in paziente con pervietà del forame ovale

Stefano Maffè, Pierfranco Dellavesa, Antonello Perucca, Paola Paffoni, Anna Maria Paino, Marco Zanetta

Divisione di Cardiologia, Ospedale di Borgomanero, ASL 13, Borgomanero (NO)

Key words:

Paradoxical embolism;  
Patent foramen ovale;  
Pulmonary embolism.

Paradoxical embolism and patent foramen ovale have represented an issue of great interest during the last years, because of the strong correlation with cryptogenic stroke in young patients. The coexistence of pulmonary and paradoxical embolism is even more rare.

We present the case of a patient with evidence of concomitant pulmonary embolism and paradoxical systemic arterial embolism, which suggests the presence of patent foramen ovale. The available literature about this infrequent clinical event is also reviewed.

(G Ital Cardiol 2008; 9 (9): 637-640)

© 2008 AIM Publishing Srl

Ricevuto il 4 febbraio 2008; nuova stesura il 28 aprile 2008; accettato il 13 maggio 2008.

Per la corrispondenza:

Dr. Stefano Maffè

Via Sesalli, 15  
28100 Novara

E-mail:  
stemaffe@libero.it

## Introduzione

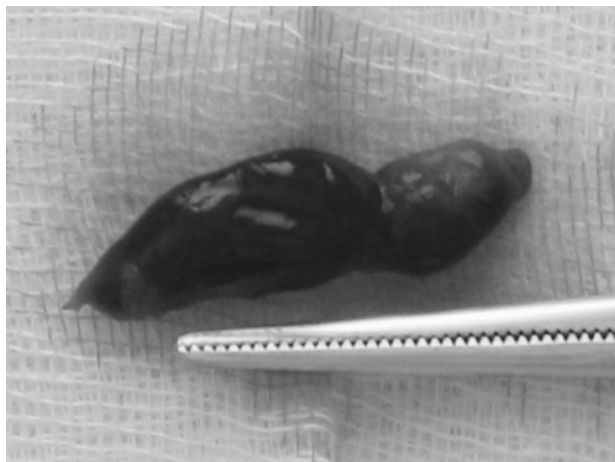
L'embolia paradossa è caratterizzata dal passaggio di un trombo dal sistema venoso a quello arterioso, fenomeno che comunemente accade a causa di un difetto del setto interatriale. Documentata per la prima volta da Cohnheim<sup>1</sup> nel 1877, la pervietà del forame ovale rappresenta un'anomalia congenita che, secondo recenti studi, può avere un ruolo importante nell'eziopatogenesi di embolie arteriose, in particolare di ictus ischemici giovanili<sup>2</sup>. Più raro è il riscontro simultaneo di embolia polmonare ed embolia arteriosa sistemica. Presentiamo un caso di embolia polmonare associata ad ischemia embolica dell'arto superiore sinistro.

## Caso clinico

Una donna di 53 anni, ipertesa, obesa e dislipidemia, senza precedenti cardiologici di rilievo, è giunta presso il nostro Centro sintomatica per dispnea da sforzo da alcuni giorni, divenuta progressivamente ingravescente, fino ad un quadro di dispnea a riposo. L'esame obiettivo non ha evidenziato anomalie di rilievo, in particolare non stasi polmonare, assenza di turgore giugulare, non segni di flebite agli arti inferiori, valori di pressione arteriosa 130/70 mmHg. Gli esami ematochimici hanno documentato una lieve leucocitosi neutrofila, aumento

della velocità di eritrosedimentazione e della proteina C-reattiva, elevati valori di D-dimero (1260 ng/ml); l'emogasanalisi ha evidenziato ipossiemia (pO<sub>2</sub> 60 mmHg) ed ipocapnia (pCO<sub>2</sub> 19 mmHg), con riduzione della saturazione di ossigeno in aria ambiente (85%), con pH normale. L'ECG ha mostrato una tachicardia sinusale (110 b/min), senza segni di sovraccarico destro. La tomografia computerizzata del torace con mezzo di contrasto ha documentato la presenza di una trombosi parziale a carico di entrambi i rami principali dell'arteria polmonare e dei loro rami lobari e segmentari. La paziente è stata ricoverata in unità coronarica per embolia polmonare bilaterale ed è stata avviata terapia con eparina a basso peso molecolare (enoxaparina 100 UI/kg 2 volte al dì), ossigeno, antibiotico. Dopo 1 h dal ricovero è comparsa una sintomatologia dolorosa al braccio sinistro, che è gradualmente divenuto freddo, con netta iposfigmia del polso omerale, radiale ed ulnare; l'eco-Doppler arterioso ha confermato la presenza di una trombosi acuta dell'asse arterioso ascellare-omerale distale sinistro, che ha richiesto un trattamento di trombectomia secondo Fogarty, con estrazione di formazione trombotica di circa 2.5 × 1 cm (Figura 1), con successivo ripristino di ottimo flusso a valle.

Per l'insolita contemporanea presenza di embolia polmonare ed arteriosa, nel dubbio di embolia paradossa, la paziente è stata sottoposta ad ecocardiografia transesofa-



**Figura 1.** Formazione trombotica di circa 2.5 × 1 cm, estratta mediante trombectomia secondo Fogarty dall'arteria omerale sinistra.

gea, che ha mostrato lieve dilatazione delle sezioni destre con contrattilità conservata (dato poi confermato all'ecocardiogramma transtoracico) ed escluso formazioni trombotiche endocavitarie, evidenziando una pervietà del forame ovale, con un septum primum assottigliato, ampiamente ridondante, non completamente saldato al septum secundum, con presenza di una tunnelizzazione del calibro di 2 mm dopo manovra di Valsalva (Figura 2); dopo iniezione di microbolle e manovra di Valsalva si è evidenziato uno shunt paradosso destro-sinistro di entità marcata (>30 microbolle) (Figura 3).

Lo screening emocoagulativo ha evidenziato una lieve iperomocisteinemia ed una mutazione eterozigote per il gene della metiltetraidrofolato-reduttasi (MTHFR). La ricerca di eventuali foci emboligeni primitivi (a livello venoso e addominale) ha dato esito negativo.

Il successivo decorso clinico è stato regolare, senza complicanze; è stata avviata terapia anticoagulante ora-

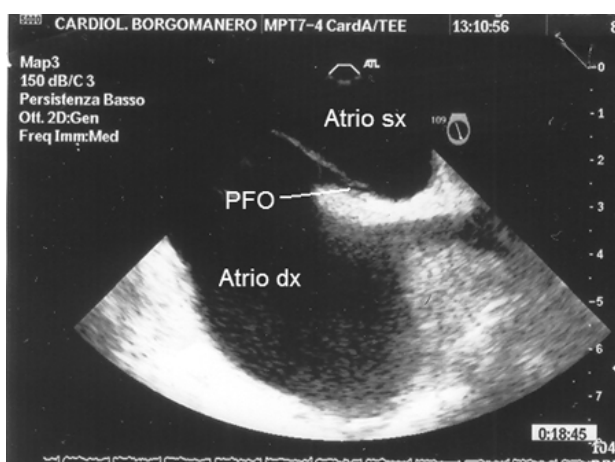


**Figura 3.** Dopo iniezione di mezzo di contrasto e manovra di Valsalva si evidenzia uno shunt interatriale destro-sinistro di marcata entità.

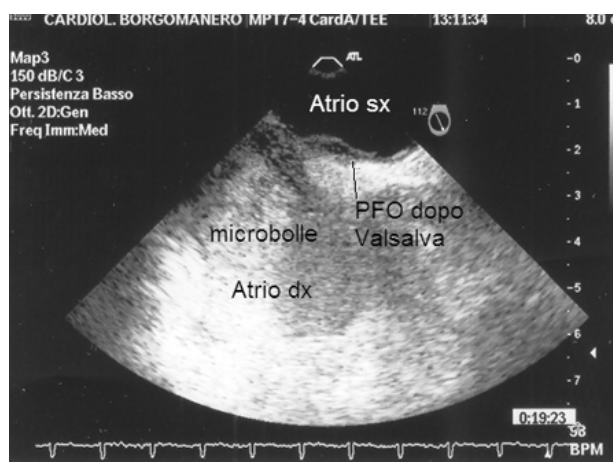
le, mantenendo i valori di *international normalized ratio* tra 2 e 3, senza procedere a chiusura percutanea del forame ovale pervio, poiché la paziente ha rifiutato il consenso alla procedura. Ad un follow-up clinico di 18 mesi le condizioni cliniche sono buone, senza che si siano registrate recidive trombotiche o emboliche.

## Discussione

L'embolia paradossa è un evento clinico la cui incidenza è relativamente bassa, meno del 2% di tutti gli emboli arteriosi sistemici; ciò nonostante questa condizione può causare conseguenze molto gravi, con un'incidenza di mortalità precoce riportata in alcune casistiche fino al 21%<sup>3</sup>. L'embolia paradossa va sempre sospettata in caso di evidenza di concomitante embolia arteriosa e venosa<sup>4</sup>.



A



B

**Figura 2.** A: ecocardiogramma transesofageo in proiezione biatriale-bicavale, che evidenzia un septum primum assottigliato, non adeso al septum secundum, con la presenza di una pervietà interatriale. B: dopo manovra di Valsalva si nota la ridondanza e lo scollamento tra i due setti. PFO = forame ovale pervio.

La definizione di embolia paradossa richiede la documentazione della cosiddetta triade, caratterizzata dalla pervietà del forame ovale, dal riscontro di embolia arteriosa sistemica in assenza di foci trombotici nelle sezioni cardiache sinistre e nel primo tratto dell'aorta, e dalla documentazione di una trombosi venosa o di un'embolia polmonare<sup>5</sup>. Nel caso descritto sono soddisfatti tutti gli elementi della triade. Alla base dell'embolia paradossa sta l'aumento della pressione nelle sezioni cardiache destre secondario all'embolia polmonare, che è in grado di determinare uno shunt destro-sinistro attraverso il forame ovale pervio.

La prevenzione di un'embolia paradossa in presenza di embolia polmonare importante è fattibile eseguendo precocemente un ecocardiogramma transtoracico per evidenziare, oltre al sovraccarico del cuore destro, l'eventuale presenza di trombi in transito in atrio destro e il loro eventuale intrappolamento nel forame ovale. A supporto della valutazione transtoracica, l'ecocardiografia transesofagea è un esame sicuramente più sensibile nell'evidenziare formazioni trombotiche endocavitari ed eventuali emboli intrappolati nel forame ovale; consente inoltre lo studio delle auricole atriali<sup>6</sup>, del setto interatriale, dei rapporti tra septum primum e secundum, permettendo di valutare la presenza di aneurisma del setto interatriale o di residui embrionali come valvola di Eustachio o rete di Chiari, e di misurare l'ampiezza della pervietà e il grado di shunt, dopo iniezione di mezzo di contrasto e manovra di Valsalva<sup>7</sup>. La prevenzione in casi di importante embolia polmonare richiede anche la precoce ricerca del focus emboligeno, con esecuzione di un eco-Doppler venoso degli arti inferiori per escludere forme di trombosi venosa profonda prossimale, potenzialmente in grado di portare a recidive emboliche precoci.

Nel caso clinico presentato la paziente mostra agli esami ematochimici dei valori elevati di omocisteina ed una mutazione eterozigote per il gene della MTHFR. Tale enzima è coinvolto nel metabolismo dell'omocisteina stessa intervenendo sulla trasformazione dei folati, che rappresentano un cofattore per la conversione dell'omocisteina; la mutazione determina una riduzione di attività dell'enzima (variabile a seconda che l'alterazione genetica sia omo- od eterozigote), favorendo l'aumento dei livelli sierici di omocisteina<sup>8</sup>. Il ruolo che tale mutazione può avere nella patogenesi della trombofilia è ancora molto discusso; a fronte di studi che sottolineano l'associazione tra la mutazione e il tromboembolismo venoso, le più recenti metanalisi evidenziano solo un lievissimo aumento del rischio trombotico nei pazienti portatori della mutazione<sup>9</sup>, e comunque tale discussione è limitata ai portatori omozigoti; la paziente presentata nel nostro caso clinico presenta una mutazione eterozigote, non sufficiente per considerarla trombofilica.

Le opzioni terapeutiche, in caso di riscontro di trombi in transito nelle sezioni cardiache destre o intrappolati nel forame ovale, includono anticoagulazio-

ne, trombolisi ed embolectomia chirurgica. Ognuna di queste opzioni presenta vantaggi e svantaggi ed il trattamento di scelta non è chiaro. Se da un lato le terapie anticoagulante e trombolitica sono di più facile disponibilità e hanno un miglior rapporto costo-efficacia<sup>10</sup>, dall'altro possono frammentare il trombo e provocare indirettamente ulteriori embolizzazioni. L'embolectomia chirurgica ha il vantaggio di rimuovere interamente il trombo anche quando è intrappolato nel forame ovale<sup>11</sup>, consente inoltre di chiudere chirurgicamente la pervietà mediante l'applicazione di un "patch", eliminando ulteriori rischi di embolia paradossa. È evidente che questa opzione espone ad un rischio operatorio non trascurabile e che, in un caso come quello presentato in cui il trombo sia interamente migrato in periferia, la priorità debba essere riservata alla rimozione dell'embolo con un'embolectomia secondo Fogarty, valutando in un secondo tempo se mantenere una terapia medica anticoagulante o se propendere per la chiusura percutanea del forame ovale pervio. In una revisione di 49 pazienti con presenza di formazioni trombotiche nelle camere cardiache destre, la mortalità era stata del 50% con trattamento medico e del 15% con trattamento chirurgico<sup>12</sup>. In contrasto con la suddetta esperienza, un'ulteriore recente revisione di 177 casi di tromboembolia delle sezioni cardiache destre ha documentato una percentuale di sopravvivenza sovrapponibile tra il gruppo trattato con anticoagulazione con eparina e il gruppo avviato a trattamento chirurgico<sup>13</sup>, sottolineando ulteriormente come entrambi i trattamenti siano validi; va però aggiunto che tale lavoro ha evidenziato una superiorità, ancorché non statisticamente significativa, della fibrinolisi rispetto sia alla terapia anticoagulante che alla chirurgia.

I casi clinici come quello presentato hanno il limite di non evidenziare il trombo intrappolato nel forame ovale, cosicché la certezza di embolia paradossa può ragionevolmente essere messa in dubbio. La terapia anticoagulante è in questo caso l'opzione terapeutica di scelta, essendo nel contempo un trattamento ideale per la profilassi di trombosi venosa, della tromboembolia polmonare e dell'embolia sistemica arteriosa.

Il forame ovale pervio è il più comune difetto cardiaco associato ad embolia paradossa; si tratta di un'anomalia congenita molto diffusa nella popolazione, dove, a seconda delle casistiche, presenta un'incidenza variabile tra il 25% e il 35% delle persone adulte<sup>14</sup>. La maggior parte dei pazienti con pervietà del forame ovale rimane asintomatica; in condizioni fisiologiche normali è presente un piccolo shunt sinistro-destro che non causa significative variazioni emodinamiche. In situazioni in cui la pressione atriale destra aumenta, può invece comparire uno shunt destro-sinistro, che può predisporre ad embolia paradossa. La più importante manifestazione clinica dell'embolia paradossa è l'ictus; meno frequente è il riscontro, come nel caso presentato, di embolia agli arti superiori, oppure di ascessi cerebrali o di malattia da decompressione nei subac-

quei<sup>15</sup>, di infarto miocardico<sup>16</sup>, ischemia renale od occlusione dell'arteria retinica<sup>17</sup>. Pazienti con un'embolia polmonare e un forame ovale pervio >4 mm hanno un rischio di morte 10 volte superiore e di embolia sistemica 5 volte superiore rispetto ai pazienti senza forame ovale pervio<sup>18</sup>.

Linee guida di comportamento nei casi di embolia paradossa non ne esistono; del resto anche la chiusura del forame ovale pervio dopo il primo evento embolico cerebrale è un argomento ancora dibattuto e le attuali linee guida sulla terapia dell'ictus raccomandano la procedura interventistica solo nei casi in cui sia presente una recidiva embolica durante terapia medica ottimizzata<sup>19</sup>. La chiusura percutanea del forame ovale pervio deve essere presa in considerazione quando sono pienamente soddisfatti i criteri della triade diagnostica, ricordandosi che l'intervento previene l'embolia paradossa ma non cura la malattia tromboembolica; per questo motivo alcuni autori propongono, nei pazienti con embolia paradossa con controindicazioni alla terapia anticoagulante, di praticare una chiusura percutanea del forame ovale associata all'interruzione della vena cava inferiore<sup>20</sup>.

Nel caso presentato la paziente è da ritenersi ad elevato rischio di recidive, viste le caratteristiche anatomiche del setto interatriale, l'entità dello shunt destro-sinistro e le documentate alterazioni del profilo emocoagulativo; l'intervento non è stato eseguito per decisione della paziente stessa, nonostante da parte dell'equipe medica sia stato consigliato. Un follow-up di 18 mesi libero da eventi, per quanto breve, ci conferma comunque l'efficacia della terapia anticoagulante orale. Gli studi di confronto tra terapia medica ed interventistica attualmente in corso potranno meglio chiarire quale sia l'atteggiamento terapeutico più valido.

## Riassunto

L'embolia paradossa attraverso la pervietà del forame ovale costituisce un argomento di estremo interesse negli ultimi anni, per la sua stretta correlazione con l'incidenza di ictus criptogenetici in età giovanile. Estremamente più raro è il riscontro contemporaneo di embolia polmonare e di embolia paradossa. Presentiamo un caso di embolia polmonare con contemporanea embolia paradossa arteriosa omerale sinistra avvenuta attraverso la pervietà del forame ovale. Abbiamo inoltre eseguito una revisione della letteratura in merito a tale raro evento clinico.

*Parole chiave:* Embolia paradossa; Embolia polmonare; Forame ovale pervio.

## Bibliografia

1. Cohnheim J. Thrombose und embolie. Vorlesungen uber allgemeine pathologie. Vol 1. Berlin: Hirschwald, 1877.
2. Lamy C, Giannesini C, Zuber M, et al. Clinical and imag-

- ing findings in cryptogenic stroke patients with and without patent foramen ovale: the PFO-ASA Study. *Atrial Septal Aneurysm. Stroke* 2002; 33: 706-11.
3. Aboyans V, Lacroix P, Ostyn E, Cornu E, Laskar M. Diagnosis and management of entrapped embolus through a patent foramen ovale. *Eur J Cardiothorac Surg* 1998; 14: 624-8.
4. Foster PP, Boriek AM, Butler BD, Gernhardt ML, Bove AA. Patent foramen ovale and paradoxical systemic embolism: a bibliographic review. *Aviat Space Environ Med* 2003; 74 (6 Pt 2): B1-B64.
5. Loscalzo J. Paradoxical embolism: clinical presentation, diagnostic strategies, and therapeutic options. *Am Heart J* 1986; 112: 141-5.
6. Huang G, Pavan D, Antonini-Canterin F, Piazza R, Cassin M, Nicolosi GL. Thrombus in the right atrial appendage during pulmonary and paradoxical embolism: a case report. *Ital Heart J* 2002; 3: 486-9.
7. Hausmann D, Mugge A, Becht I, Daniel WG. Diagnosis of patent foramen ovale by transesophageal echocardiography and association with cerebral and peripheral embolic events. *Am J Cardiol* 1992; 70: 668-72.
8. Jacques PF, Bostom AG, Williams RR, et al. Relation between folate status, a common mutation in methylenetetrahydrofolate reductase, and plasma homocysteine concentrations. *Circulation* 1996; 93: 7-9.
9. Den Heijer M, Lewington S, Clarke R. Homocysteine, MTHFR and risk of venous thrombosis: a meta-analysis of published epidemiological studies. *J Thromb Haemost* 2005; 3: 292-9.
10. Fan Z, Roedersheimer R, Lohr J. Systemic thrombolysis using tissue plasminogen activator for a patient with paradoxical embolism: a case report. *Vasc Endovascular Surg* 2007; 41: 136-9.
11. Claver E, Larrousse E, Bernal E, Lopez-Ayerbe J, Valle V. Giant thrombus trapped in foramen ovale with pulmonary embolus and stroke. *J Am Soc Echocardiogr* 2004; 17: 916-8.
12. Farfel Z, Shechter M, Vered Z, Rath S, Goor D, Gafni J. Review of echocardiographically diagnosed right heart entrapment of pulmonary emboli-in-transit with emphasis on management. *Am Heart J* 1987; 113: 171-8.
13. Rose PS, Punjabi NM, Pearse DB. Treatment of right heart thromboemboli. *Chest* 2002; 121: 806-14.
14. Hagen PT, Scholz DG, Edwards WD. Incidence and size of patent foramen ovale during the first 10 decades of life: an autopsy study of 965 normal hearts. *Mayo Clin Proc* 1984; 59: 17-20.
15. Inoue T, Tadehara F, Hinoi T, et al. Paradoxical peripheral embolism coincident with acute pulmonary thromboembolism. *Intern Med* 2005; 44: 243-5.
16. Agostoni P, Gasparini G, Destro G. Acute myocardial infarction probably caused by paradoxical embolus in a pregnant woman. *Heart* 2004; 90: e12.
17. Steuber C, Panzner B, Steuber T, Krause A, Teichmann W, Mende T. Open foramen ovale in patients with arterial vascular occlusions of the retina and optic nerve. *Ophthalmologie* 1997; 94: 871-6.
18. Kessel-Shaefer A, Lefkovits M, Zellweger MJ, et al. Migrating thrombus trapped in a patent foramen ovale. *Circulation* 2001; 103: 1928.
19. Inzitari D. The Italian guidelines for stroke prevention. The Stroke Prevention and Educational Awareness Diffusion (SPREAD) Collaboration. *Neurol Sci* 2000; 21: 5-12.
20. Travis JA, Fuller SB, Ligush J Jr, Plonk GW Jr, Geary RL, Hansen KJ. Diagnosis and treatment of paradoxical embolus. *J Vasc Surg* 2001; 34: 860-5.