

Casi clinici

Trombo endoventricolare sinistro in paziente affetto da sindrome da anticorpi antifosfolipidi e da iperomocisteinemia

Paolo Cattaneo, Giovanni Mariscalco, Claudio Blanzola, Paolo Chelazzi, Mehran Faeli, Andrea Sala

Cattedra di Cardiocirurgia, Università degli Studi dell'Insubria, Ospedale di Circolo e Fondazione Macchi, Varese

Key words:
Antiphospholipid antibodies; Left ventricular mass; Thrombosis, intravascular; Transesophageal echocardiography.

This report describes the case of a 39-year-old man, admitted for the occasional finding of left ventricular, irregular and pedicled mass. Because of the elevated risk of thromboembolism, cardiac surgery was performed with complete removal of the mass. Histologic examination showed it to be composed entirely of thrombotic material. Additional laboratory data revealed the simultaneous presence of two thrombophilic disorders: antiphospholipid syndrome and hyperhomocysteinemia. Screening laboratory evaluation for hypercoagulable states is recommended in similar cases.

(Ital Heart J Suppl 2003; 4 (1): 54-57)

© 2003 CEPI Srl

Ricevuto il 23 luglio 2002; nuova stesura il 3 gennaio 2003; accettato il 7 gennaio 2003.

Per la corrispondenza:

Dr. Paolo Cattaneo

Divisione di
Cardiocirurgia
Ospedale di Circolo e
Fondazione Macchi
Viale Borri, 57
21100 Varese
E-mail: p.cattaneo@tin.it

Introduzione

È ormai ampiamente dimostrata la responsabilità degli anticorpi antifosfolipidi e dell'iperomocisteinemia nella patogenesi del tromboembolismo venoso e/o arterioso. Le più comuni evenienze trombotiche sono la trombosi venosa profonda, la tromboembolia polmonare e la trombosi arteriosa cerebrale¹⁻⁴. Peraltro, nei pazienti affetti da sindrome da anticorpi antifosfolipidi (APS) o da iperomocisteinemia, anche le superfici endocardica e coronarica possono rappresentare siti favorevoli all'apposizione di trombi⁵⁻⁷. In questo report descriviamo il riscontro occasionale di un trombo murale intraventricolare in un paziente affetto da APS concomitante ad iperomocisteinemia.

Caso clinico

T.S., maschio di 39 anni, con anamnesi positiva per trombosi venosa profonda 2 anni addietro, giungeva presso la nostra Divisione a seguito di riscontro ecocardiografico occasionale di una massa irregolare, pedunculata e mobile, di dimensioni di 3 × 2.5 cm, adesa all'apice del ventricolo sinistro. I restanti reperti, ed in particolar modo la funzione contrattile e la continenza valvolare, erano normali.

All'ingresso il paziente era asintomatico per dispnea ed angina pectoris, l'esame obiettivo non evidenziava nulla di patologi-

co; pressione arteriosa sistemica 130/80 mmHg, frequenza cardiaca 86 b/min e respiratoria 20 atti/min. La routine ematica era nella norma, l'elettrocardiogramma mostrava ritmo sinusale con ventricologramma nei limiti. Alla radiografia del torace, silhouette cardiaca nella norma e trasparenza parenchimale conservata.

Per l'elevato rischio di embolizzazione sistemica, e considerata la giovane età del paziente, non veniva eseguito studio coronarografico e si procedeva ad intervento cardiocirurgico, condotto in bypass cardiopolmonare totale ed ipotermia moderata, con monitoraggio transesofageo intraoperatorio (Figg. 1 e 2). Con accesso transaortico si ispezionava la cavità ventricolare sinistra e si dimostrava la presenza di una massa pedunculata, friabile ed a superficie irregolare, con esile base di impianto in corrispondenza della base del muscolo papillare posteriore. Si procedeva pertanto ad asportazione della massa *in toto* (Fig. 3). Il controllo ecocardiografico transesofageo intraoperatorio evidenziava assenza di trombosi residua endocavitaria (Fig. 4).

L'esame istologico della massa dimostrava una formazione trombotica fibrosa organizzata con calcificazioni focali, parzialmente rivestita da endocardio.

La degenza postoperatoria era priva di complicanze. Le indagini laboratoristiche di approfondimento diagnostico evidenziavano la presenza di anticorpi anticardiolipi-



Figura 1. Ecocardiogramma transesofageo intraoperatorio: massa adesiva all'apice del ventricolo sinistro.



Figura 2. Ecocardiogramma transesofageo intraoperatorio: particolare della massa.

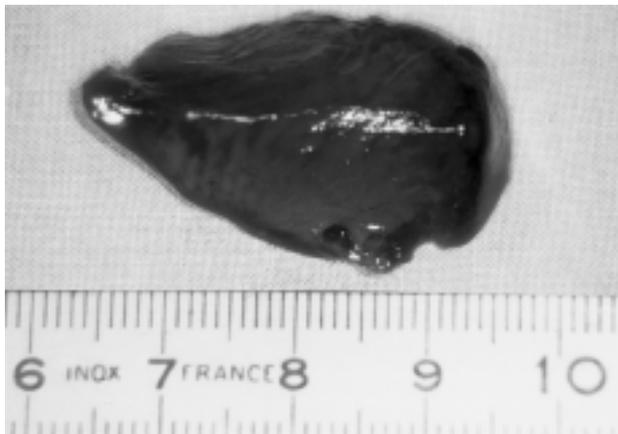


Figura 3. Reperto operatorio.

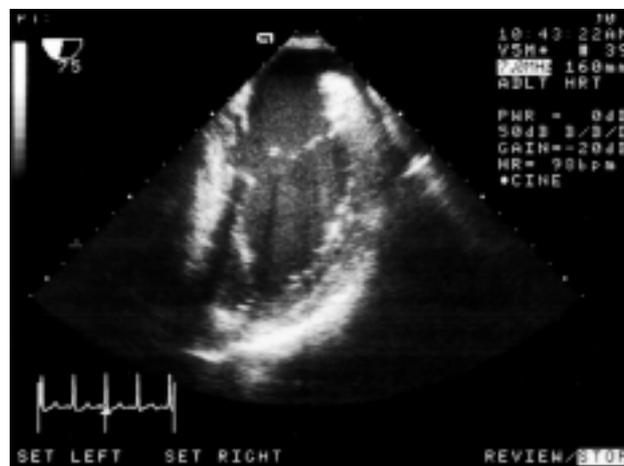


Figura 4. Ecocardiogramma transesofageo intraoperatorio: assenza di masse residue endocavitarie.

na di classe IgG pari a 29 GPL U/ml (valori normali < 13 GPL U/ml) e di classe IgM pari a 16 MPL U/ml (valori normali < 9 MPL U/ml), con positività del lupus anticoagulant (LAC) al test del DRVTT (ratio 2.74), al tempo di coagulazione con caolino (177 s) ed al "silice clotting time" (64%); ricerca del fattore reumatoide, degli anticorpi antinucleari, anti-DNA nativo e anti-ENA negativa. Il dosaggio dell'antitrombina III, della proteina C, della proteina S e del fibrinogeno era nella norma, le mutazioni del fattore V (mutazione G1691A) e del fattore II (mutazione G20210A) erano assenti, mentre la concentrazione plasmatica di omocisteina risultava > 25 $\mu\text{mol/l}$ (valori normali 5-15 $\mu\text{mol/l}$).

Il paziente veniva pertanto dimesso con la prescrizione di terapia anticoagulante orale, vitamina B6, vitamina B12 e folati e programma di follow-up ecocardiografico e di laboratorio, che confermava la positività degli anticorpi anticardiolipina e del LAC e l'iperomocisteinemia nei successivi controlli.

Discussione

I trombi del ventricolo sinistro sono complicazioni comuni dell'infarto del miocardio con o senza asinergie di parete o delle cardiomiopatie. Possono però riscontrarsi, seppure di rado, in pazienti senza patologie coronariche note, ad esempio in seguito al parto, ai disordini della coagulazione, alla trombosi venosa profonda, a traumi e perfino in pazienti senza alcuna patologia apparente⁸.

Cause frequenti di trombofilia sono l'APS e l'iperomocisteinemia. L'APS è caratterizzata dalla comparsa di trombosi venose e/o arteriose recidivanti o di complicanze gravidiche (morte intrauterina del feto, parto prematuro, aborto spontaneo o ripetuto), associata alla presenza di anticorpi antifosfolipidi⁹. Gli anticorpi antifosfolipidi rappresentano un gruppo eterogeneo di anticorpi la cui reattività antigenica può essere valutata mediante metodiche immunoenzimatiche che utilizza-

no come antigene la cardiolipina (anticorpi anticardiolipina) o la β_2 -glicoproteina I, mentre la loro attività funzionale anticoagulante (LAC) può essere valutata mediante test di coagulazione fosfolipido-dipendenti. Nel nostro caso erano presenti sia gli anticorpi anticardiolipina IgG e IgM sia il LAC. La prevalenza degli anticorpi antifosfolipidi nella popolazione generale oscilla tra l'1 e il 5%¹⁰, mentre è molto maggiore nei pazienti affetti da lupus eritematoso sistemico in cui si è riscontrata una positività per LAC nel 34% dei casi e per anticorpi anticardiolipina nel 44% dei casi¹¹.

Nell'ambito dell'APS si distinguono una forma primaria o idiopatica ed una forma secondaria a malattie autoimmuni quali il lupus eritematoso sistemico e l'artrite reumatoide, ad empatie quali i linfomi e le leucemie, ad alcune malattie infettive, compresa l'infezione da HIV, ed all'assunzione di farmaci quali la clorpromazina e la procainamide. Il caso da noi riportato è inquadrabile in una forma primaria di APS.

L'iperomocisteinemia è un'alterazione del metabolismo aminoacidico che porta ad un aumento dei livelli di omocisteina nel plasma. L'omocisteina è un aminoacido solforato che si forma come prodotto intermedio nel processo di conversione metabolica della metionina in cisteina. L'iperomocisteinemia è un'importante causa congenita ed acquisita di complicanze trombotiche venose ed arteriose giovanili e di malattia aterosclerotica precoce^{3,7,12-14}. La forma congenita è dovuta al difetto dell'enzima cistationina- β -sintetasi. Aumentati livelli di omocisteina si possono osservare in numerose condizioni acquisite quali gravi e persistenti carenze vitaminiche (di folati, piridossina o cobalamina), neoplasie, psoriasi, diabete mellito non insulino-dipendente, insufficienza renale cronica, alcolismo. Nel nostro caso l'iperomocisteinemia non era associata a nessuna di queste condizioni. La prevalenza dell'iperomocisteinemia nella popolazione generale non è nota, né si conosce la frequenza dell'associazione tra iperomocisteinemia ed APS¹⁴.

Nel caso che abbiamo descritto è lecito ritenere che la coesistenza nello stesso paziente di APS e di iperomocisteinemia, in assenza di altre cause contingenti di trombosi, abbia costituito il fattore di rischio condizionante la formazione del trombo nel ventricolo sinistro.

La trombosi intraventricolare sinistra predispone il paziente all'embolizzazione sistemica nel 10% circa dei casi totali¹⁵ e fino al 60% nei soggetti con trombi mobili e peduncolati¹⁶. Le caratteristiche ecocardiografiche di mobilità e protrusione del trombo, e quindi l'elevato rischio di embolizzazione, hanno motivato e giustificato a nostro avviso, come primo approccio terapeutico, l'intervento cardiocirurgico di asportazione della massa. In alternativa, potrebbe essere presa in considerazione la terapia anticoagulante con monitoraggio ecocardiografico seriato, benché l'efficacia e la sicurezza di tale approccio non siano stati provati, in particolar modo nei trombi mobili e di grandi dimensioni¹⁷.

La migliore tecnica di imaging dei trombi cardiaci endocavitari rimane l'ecocardiogramma bidimensionale, possedendo questa metodica una sensibilità compresa tra il 77 e il 95% ed una specificità tra l'86 ed il 93%, ed è quindi di indubbia utilità per tale diagnosi, grazie anche alla sua non invasività ed alla rapidità di esecuzione dell'esame¹⁸.

In letteratura sono stati segnalati solo pochi casi di trombosi endocavitaria dovuti esclusivamente a condizioni trombofiliche^{5,19-22}. A nostra conoscenza questo report presenta il primo caso di trombo endocavitario ventricolare sinistro in un paziente affetto da due disturbi trombofilici concomitanti: l'APS e l'iperomocisteinemia.

In conclusione, sulla scorta di questa esperienza raccomandiamo, in caso di riscontro di trombi nel ventricolo sinistro non conseguenti ad infarto miocardico acuto né ad altre situazioni in cui è evidente una causa parietale o emodinamica di trombosi intraventricolare sinistra, l'esecuzione delle prove diagnostiche di trombofilia.

Riassunto

Viene riportato il caso di un uomo di 39 anni giunto alla nostra osservazione in seguito a reperto ecocardiografico occasionale di massa intracavitaria ventricolare sinistra, in assenza di rallentamenti localizzati di flusso. Tale massa appariva irregolare, peduncolata e mobile. Per l'elevato rischio di embolizzazione il paziente è stato sottoposto ad intervento cardiocirurgico di asportazione della massa, con successiva evidenza istologica di formazione trombotica fibrosa con calcificazioni focali. Ulteriori indagini diagnostiche rivelavano la concomitante presenza di due disturbi trombofilici, la sindrome da anticorpi antifosfolipidi e l'iperomocisteinemia, la cui ricerca è pertanto raccomandata in casi analoghi.

Parole chiave: Anticorpi antifosfolipidi; Ecocardiografia transesofagea; Massa ventricolare sinistra; Trombosi intracardiaca.

Bibliografia

1. Galli M, Barbui T. Antiprothrombin antibodies: detection and clinical significance in the antiphospholipid syndrome. *Blood* 1999; 93: 2149-57.
2. Loralie J. Hyperhomocysteinemia and the increased risk of venous thromboembolism. *Arch Intern Med* 2000; 160: 961-4.
3. Ray JG. Meta-analysis of hyperhomocysteinemia as a risk factor for venous thromboembolic disease. *Arch Intern Med* 1998; 158: 2101-6.
4. Clinical and laboratory findings in patients with antiphospholipid antibodies and cerebral ischemia. The Antiphospholipid Antibodies in Stroke Study Group. *Stroke* 1990; 21: 1268-73.

5. Lubbe WF, Asherson RA. Intracardiac thrombus in systemic lupus erythematosus associated with lupus anticoagulant. *Arthritis Rheum* 1988; 31: 1453-4.
6. Kaplan SD, Chartash EK, Pizzarello RA, et al. Cardiac manifestations of the antiphospholipid syndrome. *Am Heart J* 1992; 124: 1331-7.
7. Refsum H, Ueland PM, Nygard O, Vollset SE. Homocysteine and cardiovascular disease. *Annu Rev Med* 1998; 49: 31-62.
8. Nili M, Deviri E, Jortner R, Strasberg B, Levy MJ. Surgical removal of a mobile, pedunculated left ventricular thrombus: report of 4 cases. *Ann Thorac Surg* 1988; 46: 396-400.
9. Levine S, Branch DW, Rauch J. The antiphospholipid syndrome. *N Engl J Med* 2002; 346: 752-63.
10. Petri M. Epidemiology of the antiphospholipid antibody syndrome. *J Autoimmun* 2000; 15: 145-51.
11. Love PE, Santoro SA. Antiphospholipid antibodies: anti-cardiolipin and the lupus anticoagulant in systemic lupus erythematosus (SLE) and in non-SLE disorders. Prevalence and clinical significance. *Am J Med* 1990; 112: 682-98.
12. Boushey CJ, Beresford SA, Omenn GS, et al. A quantitative assessment of plasma homocysteine as a risk factor for vascular disease. Probable benefits of increasing folic acid intakes. *JAMA* 1995; 274: 1049-57.
13. Cattaneo M. Hyperhomocysteinemia, atherosclerosis and thrombosis. *Thromb Haemost* 1999; 81: 165-76.
14. D'Angelo A, Selhub J. Homocysteine and thrombotic disease. *Blood* 1997; 90: 1-11.
15. Antman EM, Braunwald E. Acute myocardial infarction. In: Braunwald E, ed. *Heart disease. A textbook of cardiovascular medicine*. Philadelphia, PA: WB Saunders, 2001: 1197.
16. Haugland JM, Asinger RW, Mikell FL, et al. Embolic potential of left ventricular thrombi detected by two-dimensional echocardiography. *Circulation* 1984; 70: 588-98.
17. Mottram PM, Gelman JS. Mitral valve thrombus mimicking a primary tumor in the antiphospholipid syndrome. *J Am Soc Echocardiogr* 2002; 15: 746-8.
18. Nicolosi GL. *Trattato di ecocardiografia clinica*. Padova: Piccin, 1999: 1409-10.
19. Plein D, Van Camp G, Efira A, et al. Intracardiac thrombi associated with antiphospholipid antibodies. *J Am Soc Echocardiogr* 1996; 9: 891-3.
20. Aguilar JA, Summerson C. Intracardiac thrombus in antiphospholipid antibody syndrome. *J Am Soc Echocardiogr* 2000; 13: 873-5.
21. Latagliata R, Celesti F, Bongarzone V, et al. Intracardiac thrombus in a patient with autoimmune hemolytic anemia leading to a diagnosis of antiphospholipid syndrome. *Acta Haematol* 2002; 107: 170-2.
22. Brancaccio G, Di Gioia C, Prifti E, et al. Antiphospholipid antibodies and intracardiac thrombosis. A case report. *J Cardiovasc Surg* 2002; 43: 479-82.