

Dorzální míšní ischemie u mladé pacientky s otevřeným foramen ovale a primární trombofilií

MUDr. Martin Richnavský, MUDr. Václav Boček, Ph.D.

Neurologické oddělení, Nemocnice Strakonice, a. s.

Představujeme kazuistiku 34leté pacientky, heterozygotky Leidenské mutace, postižené autozomálně dominantní polycystickou chorobou ledvin (AD PCKD), přijaté pro náhle vzniklé symptomy netraumatické inkompletní transversální míšní léze v úrovni Th4–5. Vstupní zobrazení mozku a celé míchy magnetickou rezonancí (MR) neprokázalo žádné ložiskové změny. Pomocí CT angiografie jsme vyloučili disekci aorty. V likvoru byl normální nále. Třetího dne se na kontrolní MR hrudní míchy vykreslilo ložisko myelopatie přibližně v úrovni Th5. Pátého dne bylo toto ložisko již bez podstatného vývoje. Dle klinického průběhu a výsledků komplementárních vyšetření jsme stav hodnotili jako míšní ischemii. Doplněná transezofageální echokardiografie a bubble test prokázaly high-grade permanentní pravo-levý zkrat při otevřeném foramen ovale (FOP). Další laboratorní a zobrazovací vyšetření k objasnění etiologie byla negativní. Byla indikována okluze FOP. Pacientka rehabilitovala a její zdravotní stav se postupně zlepšoval.

Klíčová slova: míšní ischemie, otevřené foramen ovale, primární trombofilie, polycystická choroba ledvin, mladá pacientka, inkompletní netraumatická transversální míšní léze.

Dorsal spinal cord infarction in a young adult female patient with patent foramen ovale and primary trombophilia

We present a case report of a 34-year-old female patient, heterozygote f.V Leiden, affected by autosomal dominant polycystic kidney disease (AD PCKD), admitted for sudden onset of symptoms of a non-traumatic incomplete transverse spinal cord lesion at the Th4–5 level. Initial magnetic resonance (MR) imaging of the brain and whole spinal cord showed no focal changes. CT angiography was used to exclude aortic dissection. The CSF showed normal findings. On the third day, a follow-up MRI of the thoracic spinal cord showed a focus of myelopathy at approximately Th5 level. On the fifth day, this lesion was no longer significantly developed. We assessed the condition as spinal cord ischemia based on the clinical course and the results of complementary examinations. The supplementary transesophageal echocardiography and bubble test revealed a high-grade, permanent right-to-left shunt with a patent foramen ovale (FOP). Further laboratory and imaging investigations to clarify the aetiology of spinal cord infarctions were negative. FOP occlusion was indicated. The patient was rehabilitated and her condition gradually improved.

Key words: spinal cord infarction, patent foramen ovale, primary trombophilia, polycystic kidney disease, young adult female patient, non-traumatic incomplete transverse spinal cord injury.

Úvod

Akutní míšní ischemie (AMI) patří mezi méně časté příčiny akutních míšních symp-

tomů (5–8 %) a z celkového množství ischemických příhod CNS představuje asi 1–2 % případů (Hanna Al-Shaikh et al., 2023). Má

DECLARATIONS:

Declaration of originality:

The manuscript is original and has not been published or submitted elsewhere.

Ethical principles compliance:

The authors attest that their study was approved by the local Ethical Committee and is in compliance with human studies and animal welfare regulations of the authors' institutions as well as with the World Medical Association Declaration of Helsinki on Ethical Principles for Medical Research Involving Human Subjects adopted by the 18th WMA General Assembly in Helsinki, Finland, in June 1964, with subsequent amendments, as well as with the ICMJE Recommendations for the Conduct, Reporting, Editing, and Publication of Scholarly Work in Medical Journals, updated in December 2018, including patient consent where appropriate.

Conflict of interest:

Not applicable.

Consent for publication:

Not applicable.

Cit. zkr: *Neurol. praxi*. 2025;26(1):76-79

<https://doi.org/10.36290/neu.2024.037>

Článek přijat redakcí: 2. 4. 2024

Článek přijat k publikaci: 6. 5. 2024

MUDr. Martin Richnavský

neurologie@nemocnice-st.cz

nepříznivou prognózu a často invalidizující následky. O jejích možných rizikových faktorech, etiologii a diagnostických a terapeutických postupech nemáme k dispozici robustní epidemiologická data, a z toho důvodu čerpáme tyto informace především z kazuistických sdělení.

Cévní zásobení míchy je komplexní a vykazuje velkou interindividuální variabilitu. Přední dvě třetiny zásobí arteria spinalis anterior a zadní třetinu dvě arteriae spinales posteriores. Mezi těmito tepnami existuje bohaté kolaterální řečiště, což může vysvětlovat zřídka výskyt ischemických příhod v míše. Drtivá většina (asi 96 %) případů AMI probíhá v povodí arteria spinalis anterior, přičemž izolované ischemie v povodí arteria spinalis posterior jsou vzácné (Hsu et al., 2019). Nejčastěji je ischemií postižena míšní etáž Th4–7 (Naik et al., 2022).

Mezi známé příčiny AMI patří patologie aorty (disekce, aneurysma, komplikace operačních výkonů), disekce vertebrální tepny, arteriální či kardiogenní embolizace (včetně paradoxní embolizace u otevřeného foramen ovale), fibrokarilaginózní embolizace, koagulopatie, dekompresní nemoc, vaskulitidy, systémová hypotenze nebo globální hypoperfuze u srdeční zástavy a komprese radikulární tepny meziobratlovou ploténkou (Hsu et al., 2019). Etiologie přibližně 25 % AMI zůstává neobjasněna (Khoueiry et al., 2019).

Hlavními rizikovými faktory AMI jsou ve své podstatě obecné vaskulární rizikové faktory: kouření, hypertenze, hyperlipidemie a diabetes (Müller et al., 2012).

V rámci diferenciální diagnózy akutní míšní symptomatologie musíme odlišit zejména demyelinizaci, intramedulární tumor, infekci, metabolickou myelopatii a arteriovenózní malformaci (Selvadurai et al., 2020).

V terapii AMI existují kazuistická sdělení o sporné účinnosti i. v. trombolýzy aplikované do 4,5 hodiny od vzniku příznaků (Pikija et al., 2022). Dubiozní efekt má prevence edému kortikosteroidy, podávání statinů, aplikace erythropoetinu či antioxidantu edaravonu (Naik et al., 2022). Sekundární prevence záleží na odhalení rizikových faktorů a jejich správném managementu.

Prognóza pacientů se spontánní AMI závisí na rozsahu postižení a efektivitě rehabilitace. Plné schopnosti chůze dosáhne necelých 40 % pacientů (Stenimahitis et al., 2023). Přibližně 36 % pacientů vykazuje minimální nebo žádné zlepšení (Caton et Huff, 2023).

Kazuistika

Naše pacientka je 34letá žena, heterozygotka genu pro Leidenskou mutaci, s autozomálně dominantní polycystickou chorobou ledvin (AD PCKD) bez renální insuficience. V 16 letech prodělala hlubokou žilní trombózu pravé dolní končetiny provokovanou imobilizací sádrovou fixací, užíváním hormonální kontracepce a kouřením.

Osm měsíců před současnými obtížemi podstoupila operaci Achillovy šlachy a dva měsíce před nimi utrpěla distorzi levého kotníku. Pacientka je aktivní sportovkyně, již několik let nekouří a neužívá hormonální kontracepci.

Z rodinné anamnézy stojí za zmínku těžký infarkt myokardu u otce pacientky ve věku 49 let a u matky kromě AD PCKD a Leidenské mutace ještě seronegativní revmatoidní artritida.

Pacientka se v den vzniku příznaků probudila s prudkou bolestí v pravé polovině beder, která se posléze přestěhovala k břichu a byla bez reakce na běžná analgetika. Po hodině od vzniku obtíží se přidaly nepříjemné parestzie pravé a poté i levé dolní končetiny, doprovázené svalovou slabostí a namáhavou chůzí. Poruchu močení pacientka neměla. K vyšetření se dostavila přibližně 6,5 hodiny od začátku obtíží.

Objektivně byl nález na mozkových nervech a horních končetinách intaktní. Na trupu byla ostrá hranice jemného taktilního citu v úrovni Th4, byla přítomna hyperalgie od této úrovně se zachovalým citím termickým, hluboké vibrační citu bylo nevýbavné od spina iliaca anterior superior distálně, břišní reflexy byly oboustranně nižší, kontrakce břišních svalů byla přítomna v celém rozsahu. Na dolních končetinách bylo difuzní lehké oslabení svalové síly s maximem v proximálních svalových skupinách, byla zde hyperreflexie s oboustranně pozitivními spastickými jevy (ochotněji vpravo) a ataxie horší se při vyloučení zrakové kontroly.

Chůze pacientky byla toporná, se smíšeným atakticko-paraparetickým vzorcem. Klinický obraz tedy svědčil pro dorzálně uloženou míšní lézi v horní hrudní míše, v úvahu připadala AMI s atypickou lokalizací léze či dramaticky probíhající myelitida.

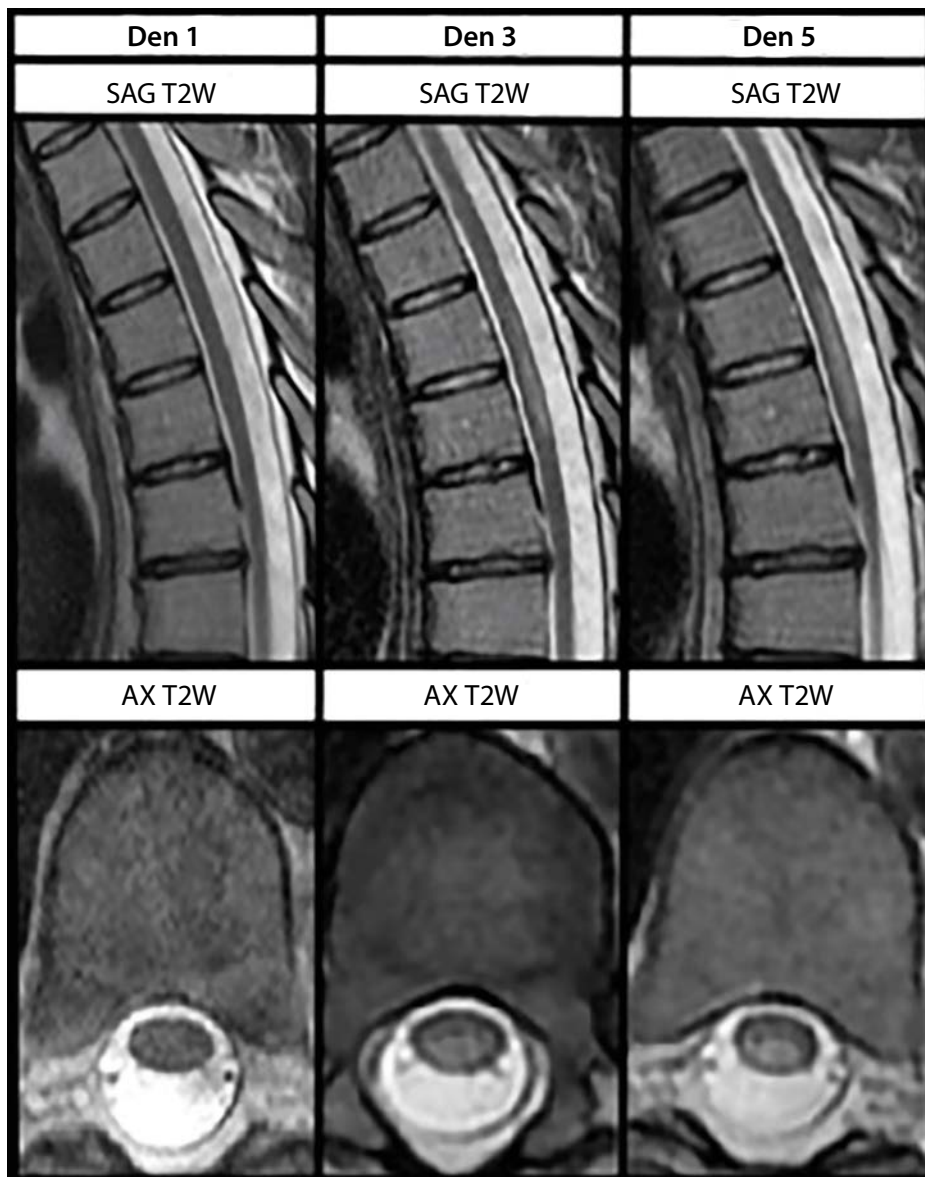
Po domluvě s vyšším radiologickým pracovištěm byla statimově doplněna MR hrudní a krční míchy a MR mozku (z diferenciálně diagnostických důvodů k vyloučení případného demyelinizačního postižení i dalších partií CNS), na našem pracovišti v pohotovostním režimu víkendové služby nedostupná. Ložiskové změny nebyly prokázány. S neurologem vyššího pracoviště jsme se domluvili na hospitalizaci na našem oddělení. CTA aorty vyloučila její disekci. Bylo provedeno vyšetření mozkomíšního moku s normálním nálezem 1 elementu/μl a 0,319 g/l celkové bílkoviny, likvor a sérum byly odeslány k dalšímu vyšetření přítomnosti oligoklonálních páسů, protilátek anti-MOG, anti-AQP4 a stanovení protilátek běžných agens myelitid (borelie, lues, HSV, VZV) s později negativním výsledkem. Stejně tak byl negativní serologický screening autoimunitních onemocnění.

Ihned byla zahájena sekundární prevence ischemické příhody acetylsalicylovou kyselinou a podávána profylaktická dávka LMWH. Po zvážení možných benefitů a rizik bylo přikročeno k podání i. v. methylprednisolonu, byť likvorologický ani MR obraz nebyl zánětlivý. Symptomaticky byla podávána antineuropatika (pregabalin).

Klinický obraz se v následujících dnech neměnil. Vyšetření motorických evokovaných potenciálů svědčilo pro lézi pod krční intumescencí. Na kontrolní MR Th míchy se třetího dne trvání obtíží vykreslilo T2 hyperintenzní ložisko myelopatie umístěné především dorzálně v úrovni Th5–6, zaujímající asi 75 % transverzálního průřezu míchy. Kontrolní MR Th míchy pátého dne byla beze změny (Obr. 1).

Na základě klinického průběhu (stacionární klinický obraz ve dnech následujících po vzniku) a provedených laboratorních a zobrazovacích vyšetřeních byla stanovena diagnóza AMI.

Při pátrání po etiologii míšní ischemie jsme pomocí jícnové echokardiografie od-

Obr. 1. Vývoj obrazu míšní ischemie v čase na MR v T2 vážených sekvencích

Den 1: normální nález na MR v T2W sekvencích, den 3: T2 hyperintenzní ložisko myelopatie dorzální lokalizace v úrovni Th5–6, den 5: T2 hyperintenzní ložisko myelopatie bez vývoje

Tab 1. Diagnostická kritéria míšní ischemie (Zalewski et al., 2019)

1) Akutní netraumatická míšní léze	nejhlubší deficit do 12 h od vzniku příznaků rychlé zhoršení deficitu v průběhu méně než 12 h
2) MR	a) žádná komprese míchy b) T2-hyperintenzní ložisko myelopatie c) restrikce difuze v DWI sekvencích, přidružený infarkt obratlového těla, disekce/okluze odpovídající arterie
3) Mozkomíšní mok	nezánětlivý
4) Jiné možné diagnózy	nepravděpodobné
Typy spontánní míšní ischemie	
Jistá	1, 2a, 2b, 2c, 4
Pravděpodobná	1, 2a, 2b, 3, 4
Možná	1, 4

halili otevřené foramen ovale. Na následně neurosonograficky provedeném bubble testu jsme prokázali high-grade permanentní pravo-levý zkrat. RoPE (Risk of Paradoxical

Embolism) skóre bylo 8, což znamená 84% pravděpodobnost otevřeného foramen ovale jako příčiny ischemické příhody (Kent et al., 2013). EKG vyšetření bylo se sinu-

sovým rytmem. Sonografie extrakraniálních tepen byla s normálním nálezem na karotických i vertebrálních tepnách. Vyšetření Fabryho nemoci metodou suché kapky bylo negativní.

Pacientka byla po 10 dnech hospitalizace přeložena na spinální jednotku. Subjektivně byla bez bolestí, sfinkterové potíže se neobjevily. Porucha cití byla bez vývoje. Nepříjemné parestzie přetrvávaly, ale byly tlumeny antineuropatickou medikací. Svalová síla dolních končetin se mírně zlepšila zejména akrálně. Pacientka byla schopna samostatné chůze s pomocí nízkého chodítka i mimo pokoj. Byl započat nácvik chůze o dvou francouzských holích, s těmito byla ale chůze zatím nejistá a nestabilní.

Následně podstupovala několikátýdenní intenzivní rehabilitaci s dalším zlepšováním stavu, byla schopna samostatné chůze o dvou francouzských holích. V mezidobí proběhl katetrizační uzávěr otevřeného foramen ovale s nasazením duální antiagregace (ASA + clopidogrel) po dobu šesti měsíců.

Dále byla na vyšším pracovišti provedena kontrolní lumbální punkce a magnetická rezonance bez dalšího vývoje v nálezech a beze změny diagnostického závěru.

Závěr a diskuze

Hlavní argumenty pro míšní ischemii jsou následující:

- **Osobní a rodinná anamnéza:** Pacientka má primární trombofilii a hlubokou žilní trombózu v anamnéze (tj. je riziková stran trombózy a případné embolie).
- **Dynamika nástupu:** Příznaky se rozvinuly v rámci desítek minut z plného zdraví.
- **Lokalizace:** Ložisko myelopatie se nacházelo ve střední části hrudní míchy, což je lokalizace vulnerabilní pro ischemii kvůli menšímu kolaterálnímu krevnímu zásobení dané oblasti (Živković et al., 2017).
- **Zobrazovací vyšetření:** MR byla vstupně negativní, což v časných fázích míšní ischemie bývá častým nálezem (Pawar et al. 2017). Klinický obraz i obraz na MR byl následně bez dalšího vývoje.
- **Terapeutický pokus:** Parenterální podání 4 g Solu-Medrol bylo bez efektu.

Dle diagnostických kritérií z roku 2019 (Zalewski et al., 2019) (Tab. 1) byla míšní is-

chemie *pravděpodobnou* příčinou stavu. K tomu, abychom mohli dle těchto kritérií hovořit o *jisté* míšní ischemii, scházela restrikce difuze v DWI sekvencích na MR zobrazení míchy (tyto sekvence nejsou dosud rutinně prováděny), obraz infarktu přilehlého obratlového těla nebo disekce či okluze přilehlé arterie. Etiologií míšní ischemie byla velmi pravděpodobně embolizace skrze otevřené foramen ovale u pacientky s primární trombofilii.

K diskuzi zůstává otázka, zda mohla mít polycystická choroba ledvin teoreticky podíl na etiologii stavu. Příímý vztah mezi polycystickou nemocí ledvin a míšní ischemií prozatím sice nebyl popisován, experimentálně je však popisován vztah mezi polycystickou nemocí ledvin a vaskulární dysfunkcí bez ohledu na hypertenzi či renální insuficienci (Dennis et al., 2023). Dále je experimentálně popisován vztah mezi chronic-

kým onemocněním ledvin a hyperkoagulačním stavem (Adams et al., 2008).

Míšní ischemie je dáována do souvislosti s různými genetickými mutacemi, které vedou k hyperkoagulačnímu stavu. Jedná se kromě f.V Leiden například o mutace v genech pro MTHFR, faktor II, faktor XII či beta-fibrinogen (Khoueiry et al., 2019). V úvahu tedy připadá u naší pacientky dovyšetření těchto trombofilních mutací. Nejsou však známá konkrétní doporučení v případě jejich positivity.

Případné podání intravenózní trombolýzy (IVT) je diskutabilní. Třebaže současná doporučení připouštějí její podání v rozmezí 4,5–9 hodin (Neumann et al., 2021), zohledňují především mozkové, a nikoliv míšní ischemie. Většina kazuistik s podáním alteplázy operovala s časovým rozmezím

4,5 hodiny, byť podle relativně recentního sdělení lze tento interval mírně rozšířit až na 5 hodin (Almutlaq et al., 2022). Výsledky jsou zatím nejednoznačné (Pikija et al., 2022).

V rámci sekundárně preventivní medikace není dlouhodobá antikoagulační terapie indikovaná (Musil, 2020), navzdory tomu že pacientka s Leidenskou mutací prodělala již v minulosti hlubokou žilní trombózu, protože aktuálně nebyla trombóza v žilním řečišti prokázána (nesvědčil pro ni klinický obraz a D-dimery byly negativní). Z kardiologické indikace byla po uzavření foramen ovale indikovaná duální antiagregační terapie (kyselina acetylsalicylová + clopidogrel) po dobu 6 měsíců s následným ponecháním acetylsalicylové kyseliny v dávce 100 mg jednou denně (viz oddíl Kazuistika).

LITERATURA

1. Almutlaq A, Alkhalifa A, Bereznyakova O. Extended Window Thrombolysis in Acute Spinal Cord Ischemia. *Can J Neurol Sci.* 2022;49(3):465-466. doi: 10.1017/cjn.2021.142.
2. Basheer M, Saad E, Assy N. Pulmonary Embolism in Autosomal Dominant Polycystic Kidney Patient Induced by Inferior Vena Cava Mechanical Compression. *Eur J Case Rep Intern Med.* 2021;8(8):002767. doi: 10.12890/2021_002767.
3. Caton MT, Huff JS. Spinal Cord Ischemia. [Updated 2023 Aug 14]. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2023 Jan-.
4. Dennis MR, Pires PW, Banek CT. Vascular Dysfunction in Polycystic Kidney Disease: A Mini-Review. *J Vasc Res.* 2023;60(3):125-136. doi: 10.1159/000531647.
5. Hanna Al-Shaikh R, Czervionke L, Eidelman B, et al. Spinal Cord Infarction. [Updated 2023 Aug 14]. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2024 Jan-. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK545185/>.
6. Hsu JL, Cheng MY, Liao MF, et al. The etiologies and prognosis associated with spinal cord infarction. *Ann Clin Transl Neurol.* 2019;6(8):1456-1464. doi: 10.1002/acn3.50840. Epub 2019 Jul 15.
7. Khoueiry M, Moussa H, Sawaya R. Spinal cord infarction in a young adult: What is the culprit? *J Spinal Cord Med.* 2021;44(6):1015-1018. doi: 10.1080/10790268.2019.1671077.
8. Kent DM, Ruthazer R, Weimar C, et al. An index to identify stroke-related vs incidental patent foramen ovale in cryptogenic stroke. *Neurology.* 2013;81(7):619-25. doi: 10.1212/WNL.0b013e3182a08d59.
9. Musil D. Long-term anticoagulation therapy following deep vein thrombosis. *Med. Praxi.* 2020;17(4):229-232. doi: <https://doi.org/10.36290/med.2020.043>.
10. Müller KI, Steffensen LH, Johnsen SH. Thrombolysis in anterior spinal artery syndrome. *BMJ Case Rep.* 2012;2012:bcr2012006862. doi: 10.1136/bcr-2012-006862.
11. Naik A, Houser SL, Moawad CM, et al. Noniatrogenic spinal cord ischemia: A patient level meta-analysis of 125 case reports and series. *Surg Neurol Int.* 2022;13:228. doi: 10.25259/SNI_1252_2021.
12. Neumann J, Šaňák D, Tomek A, et al. Doporučení pro intravenózní trombolýzu v léčbě akutního mozkového infarktu – verze 2021. *Cesk Slov Neurol N.* 2021;84/117(3):291-299. doi: <https://doi.org/10.48095/ccsnn2021291>.
13. Pawar NH, Loke E, Aw DC. Spinal Cord Infarction Mimicking Acute Transverse Myelitis. *Cureus.* 2017;9(12):e1911. doi: 10.7759/cureus.1911.
14. Pikija S, Kunz AB, Nardone R, et al. Spontaneous spinal cord infarction in Austria: a two-center comparative study. *Ther Adv Neurol Disord.* 2022;15:17562864221076321. doi: 10.1177/17562864221076321. PMID: 35299778; PMCID: PMC8921761.
15. Selvadurai C, Silverman A, Traner C, et al. Progressive Tetraparesis in a 57-Year-Old Man With Congenital Absence of an Anterior Spinal Artery: A Case of Anterior Spinal Cord Infarction. *Neurohospitalist.* 2020;10(4):305-308. doi: 10.1177/1941874420926759.
16. Stenimahitis V, Fletcher-Sandersjö A, El-Hajj VG, et al. Long-term Outcomes After Periprocedural and Spontaneous Spinal Cord Infarctions: A Population-Based Cohort Study. *Neurology.* 2023;101(2):e114-e124. doi: 10.1212/WNL.0000000000207377.
17. Zaleski NL, Rabinstein AA, Krecke KN, et al. Characteristics of Spontaneous Spinal Cord Infarction and Proposed Diagnostic Criteria. *JAMA Neurol.* 2019;76(1):56-63. doi: 10.1001/jama-neurol.2018.2734.
18. Živković S, Ali ST, El-Dokla AM. Translational Correlation: Disorders of the Spinal Cord. Michael Con P. *Conn's Translational Neuroscience.* Academic Press. 2017, str. 489-494, ISBN 9780128023815.