

Forame ovale pervio: innocente o colpevole?

Ipotesi, evidenze e risultati della sua chiusura percutanea nelle sindromi cliniche in cui è implicato

Patrizia Presbitero, Annachiara Aldrovandi, Paolo Pagnotta, Dennis Zavalloni, Veronica Lisignoli, Francesco Milone

Cardiologia Interventistica - Ospedale Humanitas - Milano

Riassunto

Il forame ovale pervio (FOP) è tutt'oggi oggetto di numerosi studi e dibattiti per la sua implicazione come fonte emboligena in numerose patologie ad eziologia tromboembolica. La più rilevante, lo stroke criptogenico, è stato correlato in diversi studi con particolari caratteristiche anatomiche del forame ovale quali le sue ampie dimensioni, l'aneurisma del setto interatriale (ASA), la presenza di una rete di Chiari o di una valvola di Eustachio. La terapia antiaggregante/anti-coagulante si è dimostrata scarsamente efficace.

La procedura di chiusura percutanea del FOP è ormai ampiamente accettata data la bassa incidenza di complicazioni (meno del 2%) e ottimi risultati a lungo termine (incidenza di recidive da 0 a 4%).

In questa overview abbiamo voluto riportare lo stato delle conoscenze al momento attuale e le indicazioni alla chiusura percutanea del forame ovale pervio che derivano anche dalla nostra ampia esperienza.

Summary

Patent foramen ovale (PFO) has been extensively studied as a potential source of embolism in several thromboembolic syndromes. There is increasing evidence of a causative role in cryptogenic stroke, with limited efficacy of either antiplatelet or anticoagulant therapy, especially when associated with anatomic characteristics such as large shunt flow, or presence of an atrial septal aneurysm (ASA), a Chiari network or an eustachian valve.

Percutaneous closure of a PFO is commonly performed with a very low incidence of periprocedural complications (less than 2%) and excellent long-term clinical results (recurrence rates less than 4%). This review will try to give an update on current indications and outcomes of PFO closure, based on recent literature and our own experience.

Parole chiave: Forame ovale pervio, Stroke criptogenico

Key words: Patent foramen ovale, Cryptogenic stroke

Definizione

Il forame ovale si forma durante la vita embrionaria (5^a settimana di gestazione): il setto primario si stende dalla porzione superiore dell'atrio comune fino a fondersi con i cuscinetti endocardici chiudendo il cosiddetto ostium primum. Una parte del septum primum poi si riassorbe dando luogo ad un secondo difetto, che si chiama ostium secundum. Il setto secondo scende dalla parte superiore dell'atrio destro alla destra del septum primum caudalmente fino a coprire l'ostium secundum (Fig. 1). Il forame ovale consiste in una specie di tunnel a valvola tra septum primum e septum secundum che permette al sangue ossigenato proveniente dalle vene uterine di entrare direttamente in atrio sinistro bypassando la

circolazione polmonare e quindi nella circolazione sistemica durante la vita intrauterina¹⁻².

Dopo la nascita i polmoni si espandono, le resistenze vascolari polmonari si riducono, la pressione dell'atrio sinistro supera quella dell'atrio destro e si ha l'accollamento del septum primum con il septum secundum con conseguente chiusura del forame ovale e cessazione dello shunt destro-sinistro. Nella maggioranza delle persone questa fusione avviene entro il primo anno di vita.

Il forame ovale rimane pervio in circa ¼ degli adulti³⁻⁴⁻⁵. L'incidenza di PFO è inversamente correlata all'età, suggerendo che alcuni pazienti con PFO hanno una chiusura spontanea con il progredire del tempo. La sua prevalenza nella popolazione generale declina progressivamente con l'avanzare dell'età



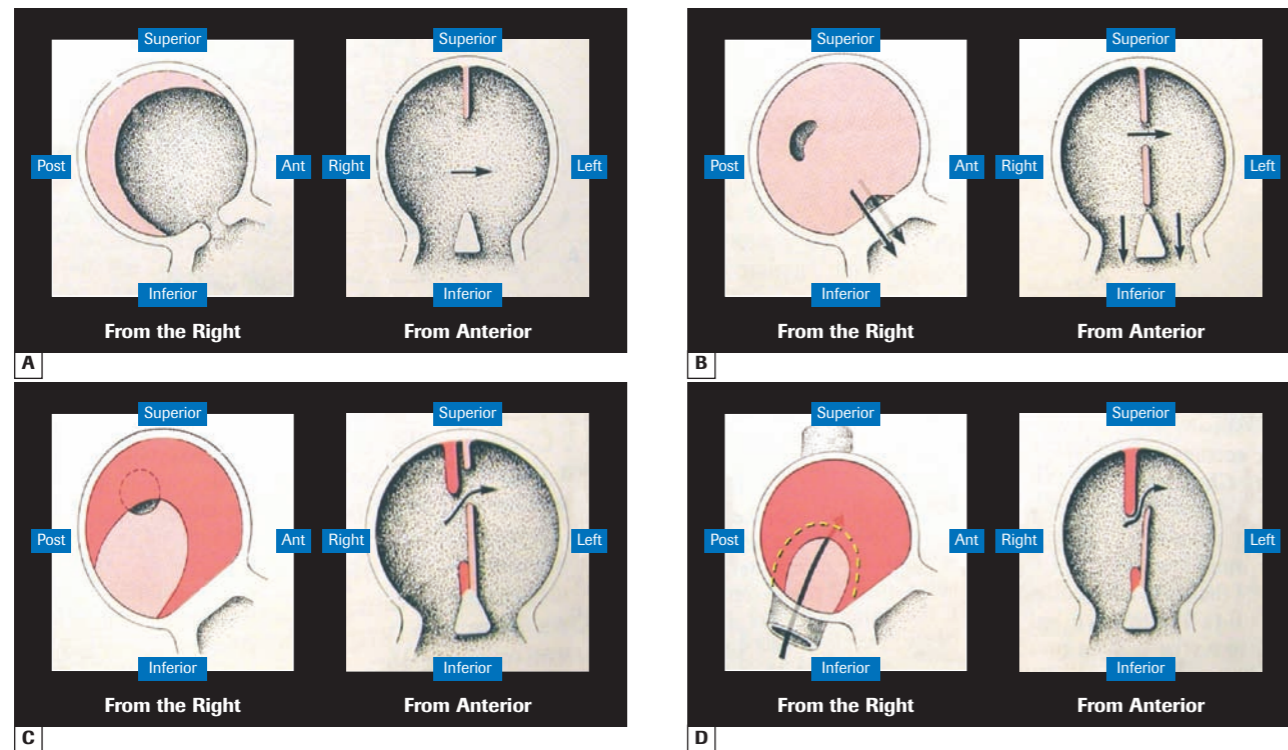


Fig. 1 - Anatomia ed embriologia del forame ovale.
(A): La sedimentazione dell'atrio unico inizia con il septum primum che scende dalla porzione superiore verso il piano atrio-ventricolare. **(B):** Riassorbimento di una porzione del septum primum che dà luogo all'ostium secundum. **(C):** Il septum secundum scende a destra del septum primum dall'alto verso il basso e viene a coprire l'ostium secundum. **(D):** Il septum primum e secundum sono perfettamente accollati non lasciando alcuna soluzione di continuità, ma rimane un canale formato dai due setti che permette nella vita embrionaria il passaggio di sangue da destra a sinistra.

passando dal 34% nelle prime 3 decadi al 25% nella 4^a - 8^a decade, al 20% nella 9^a decade⁴.

Perché la diagnosi di PFO è diventata così importante

Perché si è pensato che la sua chiusura, oggi ottenibile per via percutanea con un'altissima percentuale di successo e complicanze minime, possa servire in 4 condizioni patologiche:

- 1) Prevenzione secondaria di stroke criptogenici⁶⁻⁷.
- 2) Cura per la cefalea emicranica⁸⁻⁹.
- 3) Cura per la sindrome platipnea-ortodeoxia¹⁰⁻¹¹.
- 4) Prevenzione della malattia neurologica da decompressione nei subacquei¹²⁻¹³⁻¹⁴.

Quali evidenze ci sono?

1) Si definisce **stroke criptogenico** uno stroke del quale non sono identificabili le cause: per definizione è una diagnosi di esclusione. Rappresenta il 40%

degli stroke nei giovani sotto i 55 anni di età¹⁵⁻¹⁶. Molti casi sono attribuibili ad embolia paradossa attraverso una comunicazione centrale.

Ci si deve focalizzare principalmente su pazienti giovani (< 45 anni) o di mezza età (45-64 anni) che hanno minimi fattori di rischio per aterosclerosi e in cui la valutazione per malattie vascolari o sistemiche è negativa. Altre sorgenti di rischio per malattie cardioemboliche sono riportate nella tabella 1.

A tutt'oggi una relazione causale tra stroke criptogenico e PFO non è stata dimostrata con certezza; sappiamo per certo però di occasionali reperti di trombi a cavallo del forame ovale. Si pensa che nella maggioranza dei casi l'ictus ischemico sia dovuto a piccoli trombi venosi che attraversando la comunicazione interatriale embolizzano nella circolazione cerebrale¹⁻¹⁷.

L'incidenza di trombosi venosa profonda post-stroke criptogenico è inferiore al 10% se si utilizza la flebografia come metodo diagnostico. In uno studio venografico su 42 pazienti con stroke e PFO, una trombosi venosa profonda era documentata in 24 pazienti, ma in 13 pazienti avveniva nelle vene

Forame ovale pervio: innocente o colpevole?

Ipotesi, evidenze e risultati della sua chiusura percutanea nelle sindromi cliniche in cui è implicato

del polpaccio. Uno studio recente, utilizzando la venografia MRI pelvica, ha dimostrato un'incidenza di trombosi venosa profonda pelvica del 20% in pazienti con stroke criptogenico¹⁸. L'ipotesi che il trombo si formi in situ non è suffragata da riscontri ecocardiografici o autoptici e aritmie non sono quasi mai documentate nei pazienti con stroke criptogenico e PFO.

Il secondo aspetto che ha fatto pensare a una relazione causale tra stroke criptogenico e forame ovale pervio è che la prevalenza del PFO è più alta in questi malati. L'incidenza di PFO nei pazienti con ictus criptogenico nelle varie serie degli anni '90 risulta essere circa il doppio (45%) rispetto alla prevalenza nella popolazione normale (10-26% a seconda delle tecniche usate per visualizzarlo).

Cause potenziali	Fattori di rischio e condizioni associate	Prevalenza		Rischio stimato di stroke	Interventi possibili ed evidenza della riduzione nel rischio di stroke	Referenze
		Pz con stroke criptogenico	Popolazione generale			
Tumori cardiaci benigni						
Mixoma	Sporadico/famigliare	< 2%	Circa 0,01% (F:M = 2:1)	Alto	Resezione chirurgica	Reynen
Fibroelastoma papillare	sconosciuti	Molto bassa	Circa 0,003% (F:M = 1:1)	Non quantificabile	Resezione chirurgica vs. tp antiaggreg. o anticoagul.	Reynen, McAllister, Fenoglio
Strands valvolari	Forse l'età; mal. valvolare intrinseca	38,8%	46,9%	HR per strokes ricorrenti o morte, 0,59%	Terapia antiaggregante	Homma et al., Meissner et al.
Prolasso valvola mitrale	Disordini del tessuto connettivo	2,8% (< 45 aa con stroke o TIA)	2,4% (F 2,7%, M 2,1%; età media 56aa)	Giovane età: OR per stroke o TIA 1,06; età avanzata: 16% rischio per stroke o TIA	Terapia antiaggregante	Gilon et al., Freed et al., Avierinos et al.
Shunts intrapolmonari	HHT; epatopatie	Molto basso	Non quantificato	Non quantificabile	Embolizzazione percutanea/tp anticoagulante	Moussouttas et al.
Trombosi arco aortico	Aterosclerosi; ipercoagulabilità	Molto basso	Non quantificato	Alto, ma non quantificabile	Terapia anticoagulante	Laperche et al.
Fibrillazione atriale	Valvulopatia mitralica	1%	Circa 5-10% sopra 1 70 aa	5% l'anno	Terapia anticoagulante	Pappone et al.

Tab. 1 - Cause cardiache potenzialmente emboligene oltre al PFO.

Il primo caso di embolia paradossa attraverso PFO è riportata da Cohnheim nel 1877 in un paziente con embolia dell'arteria cerebrale media e trombosi venosa della gamba. Da allora 6 casi di trombi sono stati documentati attraverso PFO o all'autopsia o all'ecocardiografia.

La ragione per cui la sorgente emboligena può non essere riconosciuta è imputabile al fatto che i trombi venosi possono scomparire molto in fretta o spontaneamente o con la terapia anticoagulante. Tuttavia in assenza di una sorgente venosa emboligena la relazione causale tra PFO e ischemia cerebrale nel singolo paziente rimane fortemente presuntiva.

La metanalisi di **Overell** su Neurology del 2000⁷ mostra come in pazienti di età inferiore a 55 anni con stroke criptogenico, esiste un odds-ratio per stroke del 3.1 se è presente PFO, del 6.1 per un aneurisma del setto striale (ASA) e del 15.6 per la presenza contemporanea di PFO e ASA. L'incidenza di PFO in pazienti con stroke criptogenico di età inferiore a 55 anni è del 43% contro una percentuale del 21% nei pazienti con età superiore.

Per quanto riguarda la popolazione anziana (oltre i 55 anni), la prevalenza del PFO nei pazienti con stroke ischemico risulta molto minore (20-30%). Inoltre l'odds-ratio per questa popolazione per il

PFO è 1.27 con un intervallo di confidenza ampio, non risultando quindi statisticamente significativo, mentre l'odds-ratio per il PFO con ASA risulta 5 anche nella popolazione anziana. Tale più complessa anomalia del setto interatriale sarebbe molto più frequente nei pazienti con ictus ischemico, anche anziani, rispetto alla popolazione generale. L'unico studio prospettico è quello di Meissner⁴⁴ che ha seguito 585 persone di età superiore ai 45 anni sottoposte ad ecocardiogramma transesofageo e seguite per 5 anni, il 24% dei quali con PFO. 41 stroke si sono verificati durante il follow-up e non vi era una correlazione significativa tra questi e il PFO. Nei soggetti con ASA (10 pazienti) la correlazione era importante anche se non raggiungeva la signifi-

Autori	Anno	Pazienti	n° (%) pz. sottoposti a chiusura PFO con emicrania	Follow-up	% Risoluzione emicrania	% Miglioramento emicrania
Willshurst et al. (15)	2000	37	21(57)	17 mesi	48	38
Morandi et al. (66)	2003	17	17(100)	12 mesi	29	59
Post et al. (16)	2004	66	26(39)	6 mesi	84	Nv
Schwerzmann et al. (68)	2004	215	47(22)	24 mesi	Nv	83
Azarbal et al. (13)	2004	89	37(42)	6 mesi	60	16
Reisman et al. (14)	2004	162	57(35)	12 mesi	56	14
Totale		586	205(35)		55	42

Tab. 2 - Serie che hanno riportato l'efficacia della chiusura percutanea del PFO nel miglioramento o risoluzione dell'emicrania? (Nv: non valutabile).

tività statistica per l'esiguità del numero. È da sottolineare tuttavia che questa popolazione aveva un'età mediamente elevata (66 anni), con alta prevalenza di fattori di rischio per stroke.

La maggior incidenza di stroke criptogenico nei pazienti con PFO associato ad ASA, individua un sottogruppo di pazienti ad alto rischio. La fisiologia dello shunt destro-sinistro farebbe pensare che la presenza di una rete di Chiari, di una valvola di Eustachio o di ampie dimensioni del PFO favoriscano uno shunt destro-sinistro e quindi eventuali embolie paradosse. Tuttavia in letteratura le evidenze sono contrastanti circa le dimensioni del forame ovale e l'entità dello shunt, mentre l'unica correlazione dimostrata è quella con ASA e PFO che avrebbe un rischio per stroke molto maggiore⁷. Infatti la sola presenza di ASA senza PFO in molti lavori non è statisticamente associata a stroke criptogenico¹⁶. Inoltre la rilevanza clinica del PFO è influenzata dalla concomitante presenza di fattori di rischio

tromboembolico come traumi, contraccettivi orali e più di tutto, stati di ipercoagulabilità.

2) La presunta **associazione tra emicrania e PFO** è invece molto più recente: risale ad un numero di *Lancet* del 2000 l'osservazione di Wilms¹⁹ che in metà dei pazienti in cui il PFO era stato chiuso per sospetta embolia paradossa l'emicrania cessava. La possibile causa era indicata in piccoli emboli venosi che attraversando il PFO vengono immessi direttamente nel circolo cerebrale. Probabilmente questi piccoli emboli o aggregati piastrinici potrebbero favorire l'insorgere di un'onda di depolarizzazione, fenomeno neurologico alla base dell'emicrania. Come supporto a questa teoria uno studio recente ha dimostrato un'incidenza di 13.7 volte maggio-

re di lesioni MRI nei pazienti con emicrania rispetto ai controlli²⁹.

In alternativa è stato ipotizzato che l'emicrania possa essere precipitata, in soggetti particolarmente suscettibili, da sostanze chimiche che passerebbero direttamente nella circolazione sistemica, bypassando il passaggio detossificante attraverso i polmoni. Sebbene queste stesse sostanze, ad elevate concentrazioni, possano causare emicrania anche in pazienti suscettibili senza comunicazioni interatriali, nel caso di shunt centrale come nel PFO, queste raggiungerebbero la circolazione cerebrale in concentrazioni molto più alte. Secondo questa ipotesi, la presenza di PFO predisporrebbe all'embolia paradossa e all'ictus e quindi favorirebbe anche il passaggio di piccoli emboli che giustificano le lesioni MRI nei pazienti con emicrania²⁹.

Si stima che l'emicrania abbia una prevalenza di 8-13% (18% delle donne e 6% degli uomini) e viene classificata come 19^a causa di disabilità nel mondo.

L'emicrania con aura è un fattore di rischio per lo sviluppo di ictus, soprattutto nelle donne.

L'incidenza di comunicazioni interatriali, in primo luogo di PFO, sembra essere più elevata nei pazienti con emicrania⁸⁻⁹⁻¹⁹⁻²⁰⁻²¹⁻²²⁻²³⁻²⁴, specialmente nei pazienti con emicrania associata ad aura⁸⁻²³⁻²⁵⁻²⁶. In uno studio recente di Anzola et al.⁸, la prevalenza di PFO era del 48% nei pazienti con emicrania ed aura, contro il 23% nei pazienti con emicrania senz'aura e il 20% nei pazienti controllo (p = 0,01). In un altro studio, Sztajel et al. hanno investigato l'associazione tra PFO ed emicrania in pazienti con stroke criptogenico. Nei pazienti in cui il PFO si pensava potesse essere una causa dello stroke, l'emicrania con aura era presente nel 52% dei pazienti, mentre nei pazienti in cui il PFO non era associato all'evento ischemico questa era presente nel 16% dei casi. Numerose serie hanno riportato i risultati clinici della chiusura percutanea del PFO nei pazienti emicranici⁹⁻¹⁹⁻²³⁻²⁴⁻²⁶⁻²⁸ (Tab. 2).

In questi studi l'indicazione alla chiusura percutanea dei PFO veniva posta per la prevenzione secondaria di stroke. Sebbene le metodologie utilizzate e il follow-up fossero differenti, tutti e sei gli studi dimostrano un sensibile miglioramento sia della frequenza che della severità degli attacchi emicranici. Dopo la chiusura della comunicazione interatriale, l'emicrania spariva completamente nel 29-80% dei pazienti e il 70-88% dei pazienti aveva o una completa risoluzione o un significativo miglioramento della sintomatologia. In totale si è notata quindi una scomparsa dell'emicrania nel 30-60% dei PFO trattati con chiusura percutanea, percentuale superiore rispetto a qualsiasi altro trattamento medico.

Tuttavia l'unico studio randomizzato, **MIST I** (Migraine Intervention with STARflex Technology I), non ha trovato differenze statisticamente significative tra chiusura percutanea e placebo (anestesia generale e incisione) nella scomparsa totale dell'emicrania, che era l'end-point finale dello studio, mentre ha mostrato differenze significative nella riduzione sia dei giorni che dell'entità delle cefalee a favore del gruppo trattato con chiusura percutanea (79% contro 40%)²⁷ (Tab. 3).

End point	Chiusura PFO	Placebo	P
Scomparsa emicrania	3	3	NS
Riduzione del 50% giorni con emicrania	42	23	0,038
Riduzione entità delle ricorrenze	37	17	0,033

Tab. 3 - Risultati studio MIST I

[Criteri di arruolamento: età compresa tra 18 e 60 anni, refrattarietà ad almeno due classi di farmaci anti-emicrania e storia di emicrania da almeno un anno]².

3) **Platipnea-orthodeoxia** è una sindrome rara caratterizzata da dispnea e desaturazione arteriosa con l'assunzione della posizione eretta¹⁰⁻¹¹⁻³⁰. Tale sindrome si ritrova comunemente in pazienti anziani con storia di malattia polmonare importante come pneumonectomia, emboli polmonari ricorrenti o malattia polmonare cronica. Tipicamente le pressioni arteriose polmonari sono nella norma. Il meccanismo fisiopatologico è tuttora sconosciuto³⁰. Il disordine è causato dall'accentuazione di uno shunt destro-sinistro attraverso una comunicazione interatriale, solitamente un PFO, in ortostatismo. L'eliminazione di tale shunt attraverso la chiusura percutanea del difetto interatriale sembra essere una valida terapia in quanto si ha un miglioramento sia della saturazione arteriosa che della sintomatologia respiratoria¹⁰⁻³¹⁻³².

4) La **malattia neurologica da decompressione nei subacquei** è causata dalla formazione di bolle di gas rilasciate dai tessuti quando i subacquei tornano

in superficie³³: tali bolle possono ostruire il flusso di sangue venoso e/o arterioso o attivare le cascate della coagulazione o dell'infiammazione tissutale. La sintomatologia può essere

molto varia: nei casi meno gravi questa può comprendere affaticamento, artralgie o prurito, mentre nei pazienti con una sindrome grave si possono avere complicanze sia a livello polmonare che neurologico.

Da recenti studi, l'incidenza di PFO in pazienti con malattia neurologica da decompressione sembra più elevata¹²⁻¹³: infatti il rischio per l'insorgenza di tale malattia è molto più alto nei pazienti con PFO rispetto ai controlli³⁴.

In uno studio, la presenza di pervietà del forame ovale nei subacquei incrementa il rischio di eventi embolici legati alla decompressione di circa 4.5 volte rispetto a quelli senza PFO³⁴. Inoltre, nei subacquei con PFO è stata riscontrata un'incidenza doppia di lesioni ischemiche cerebrali rispetto a quelli senza PFO³⁵.

In un altro studio sono state riscontrate numerose lesioni cerebrali associate alla presenza di ampi PFO anche in subacquei asintomatici.

La chiusura percutanea del difetto interatriale è risultata ottimale nella prevenzione di eventi neurologici ricorrenti nella malattia da decompressione dei subacquei³⁶.

Oggi nei subacquei professionisti la chiusura percutanea del PFO è indicata come prevenzione primaria.

Diagnosi

Ecocardiografia transesofagea

L'ecocardiografia transesofagea (ECO-TEE) è una metodica più sensibile rispetto all'ecocardiografia transtoracica nella diagnosi di forame ovale pervio, soprattutto per la maggiore definizione morfologica del difetto. Per determinare uno shunt destro-sinistro attraverso un PFO, dovrebbe essere iniettata una soluzione salina di contrasto in una vena periferica sia in situazione di riposo che durante l'esecuzione della manovra di Valsalva. Tale manovra aumenta la sensibilità della metodica incrementando la pressione atriale destra e favorendo quindi uno shunt destro-sinistro: se possibile la sedazione del paziente dovrebbe essere blanda in modo da ottenere una manovra di Valsalva più valida. Il PFO può essere visualizzato meglio a 90° piuttosto che a 30-45°, in quanto solitamente si trova cranialmente rispetto alla fossa ovale.

È importante sottolineare che, a volte, l'iniezione di contrasto attraverso una vena anticubitale non riesce a visualizzare lo shunt perché il sangue che fluisce dalla vena cava superiore è preferenzialmente diretto verso la valvola tricuspide, mentre il sangue proveniente dalla vena cava inferiore è diretto verso la fossa ovale. Di conseguenza la maggiore sensibilità si ha iniettando il contrasto da una vena femorale.

L'ECO-TEE permette uno studio anatomicamente dettagliato della fossa ovale e del PFO: può determinare le dimensioni del PFO, la presenza di un aneurisma del setto interatriale, la presenza di valvola di Eustachio o della rete di Chiari.

L'ecocardiografia transesofagea è un esame molto importante nel processo diagnostico di pazienti con stroke, non solo per la diagnosi di PFO, ma anche per lo screening di fonti emboligene. Permette infatti di escludere altre cause frequenti di stroke come i trombi intracardiaci (trombi in auricola sinistra in pazienti con fibrillazione atriale) o placche complicate dell'arco aortico.

Lo shunt si gradua in piccolo (5 bolle), medio (6-25

bolle) o grande (> 25 bolle) a seconda dell'entità del passaggio delle bolle di ecocontrasto da destra a sinistra durante la manovra di Valsalva³⁷⁻³⁸.

Doppler transcranico

Il Doppler transcranico (TCD) è un esame alternativo per la diagnosi di PFO: utilizza la tecnica Doppler per registrare il flusso nell'arteria cerebrale media. Il mezzo di contrasto viene iniettato con le stesse modalità dell'ecocardiografia e se è presente uno shunt destro-sinistro vengono visualizzate delle microbolle nell'arteria cerebrale media dopo circa 10-15 cicli cardiaci. In base al grado dello shunt possono essere rivelati altri dati (HITS, "curtain pattern" in caso di ampio shunt).

Il TCD è un test utile, non invasivo, ma meno sensibile dell'ECO-TEE (sensibilità del 90% nella maggior parte degli studi) e fornisce solo informazioni indirette: non può valutare il tipo di shunt intracardiaco, la struttura e la funzione cardiaca ed eventuali altre fonti emboligene. Si possono avere inoltre esiti falsamente positivi in caso di shunt intrapolmonare. Per queste ragioni il TCD non può essere considerato una valida alternativa all'ECO-TEE³⁹⁻⁴⁰.

Evidenze che la chiusura del PFO (oggi percutanea) riduca la ricorrenza di eventi embolici?

Uno dei più importanti studi sulla ricorrenza di eventi ischemici è quello di **Mas** sul *New England Journal of Medicine*⁴¹ che ha seguito 581 pazienti sotto i 55 anni di età che avevano avuto uno stroke ischemico di origine sconosciuta nei 3 mesi precedenti il loro ricovero in 30 reparti di neurologia. Tutti i pazienti assumevano Aspirina 300 mg/die. Dopo 4 anni di follow-up il rischio di stroke ricorrente era del 2,3% nei pazienti con forame ovale isolato, cioè non molto diverso da quello dei pazienti senza anomalie cardiache (4,2%). I pazienti con ASA erano troppo pochi per trarre alcuna conclusione (10 pazienti), ma la presenza di entrambe le anomalie cardiache (forame ovale pervio e ASA) era un fattore di rischio predittivo importante di stroke ricorrente (odds ratio = 15,2%) a 4 anni di distanza dal primo evento ischemico cerebrale. Sembra da questo studio che la profilassi con la sola Aspirina possa essere sufficiente nei pazienti con il solo forame ovale pervio, ma sia del

tutto insufficiente in quelli con ASA e PFO che costituirebbero un gruppo ad alto rischio di ricorrenza con la sola Aspirina.

L'unico studio che ha confrontato in maniera randomizzata l'effetto del trattamento con antiaggregante e con anticoagulante è quello di **Homma** su 600 casi di stroke ischemico¹⁶. In questo studio 203 pazienti avevano uno stroke con un forame ovale pervio, 50 dei quali avevano anche un ASA. Questi casi sono stati seguiti per 2 anni e gli end-points erano la ricorrenza di eventi ischemici cerebrali o la morte. L'età media dei pazienti era piuttosto avanzata (59 anni) e questo può spiegare l'alta ricorrenza di eventi durante il follow-up. All'interno del gruppo con PFO non vi era una differenza significativa negli end-points tra il gruppo trattato con Aspirina rispetto a quello trattato con anticoagulanti. Tuttavia nella coorte dei pazienti con stroke criptogenico vi era una tendenza ad una prognosi migliore rispetto ai pazienti trattati con anticoagulanti. In questa casistica i pazienti con ASA trattati non avevano una prognosi diversa da quelli con il solo PFO.

Le serie di *chiusura chirurgica* del forame ovale non sono numerose e mostrano una ricorrenza molto variabile di eventi embolici cerebrali da 0 in 2 serie a 7% in altre serie. È chiaro che in questi casi le cause di embolizzazione erano diverse dal PFO o ASA. Ovviamente nell'era dell'interventistica questa tecnica è stata praticamente abbandonata a favore della *chiusura percutanea*: le serie cominciano ad essere molto numerose coinvolgendo centinaia di pazienti. Viene riportata un'elevata incidenza di eventi embolici solo negli impianti in cui venivano usati i primi device e in metà di questi era inoltre presente uno shunt residuo. Nelle ultime serie che hanno usato device più attendibili come Cardioseal o Amplatzer la ricorrenza è tra 0,9 e 1,7%. È da sottolineare che le ricorrenze sono avvenute tutte nel primo anno, anzi nei primi 6 mesi dall'impianto, forse per la mancata endotelizzazione del device nei primi mesi. La serie più numerosa riportata è quella di **Braun**⁴⁵. In questo studio sono stati reclutati, da quattro centri differenti e con criteri molto stretti, 274 pazienti: tutti erano affetti da pervietà del forame ovale, avevano avuto almeno un episodio di ischemia cerebrale e assenza di qualunque altro apparente motivo di stroke embolico e a tutti era stato impiantato il medesimo device (PFO Star). Durante il follow-up (di circa 1 anno) vi erano state 6 ricorrenze, tutte solo di

TIA (nessuno stroke maggiore) e tutte nei primi 6 mesi dall'impianto. In 5 di queste ricorrenze non vi era shunt residuo attraverso il PFO, a testimonianza di altre fonti emboligene in questi pazienti diverse dal PFO, in quanto avevano tutti fattori di rischio cardiovascolari. Nei 62 pazienti con ASA solo uno ha avuto una ricorrenza di TIA, anche questo poche settimane dopo l'impianto, facendo pensare che questo sottogruppo di pazienti beneficerebbero particolarmente della chiusura, forse per la stabilizzazione del setto aneurismatico tra i due dischi del device.

Questa procedura, anche se apparentemente semplicissima, non è priva di complicazioni (Tab. 4).

Fino al 2004 non vi sono stati studi di confronto tra terapia medica e chiusura percutanea. Tuttavia nel 2003 una metanalisi ha identificato tra 236 articoli sull'argomento, 16 dei quali includevano in totale 2.250 pazienti: 10 articoli sulla chiusura transcatteter (1.355 pazienti) e 6 sul trattamento medico (895 pazienti) e li ha confrontati tra loro.

Le complicanze maggiori della chiusura percutanea rappresentavano l'1,5%, mentre le minori il 7,9%. Dopo il primo anno di follow-up l'incidenza di stroke o TIA variava da 3,8% a 12% nei pazienti trattati con terapia medica, mentre variava da 0% a 4,9% in quelli sottoposti a chiusura percutanea⁴³. È da sottolineare tuttavia che, in questa metanalisi, nel gruppo di pazienti trattati medicamente vi era una maggior prevalenza di fattori di rischio per aterosclerosi (diabete e fumo) e più maschi.

Tuttavia una riduzione così importante nei pazienti trattati con chiusura percutanea non può essere ignorata. Anche l'aneurisma del setto interatriale era presente in misura simile nei pazienti trattati medicamente o con chiusura percutanea. Il ruolo di questa anomalia aggiuntiva nella decisione di chiudere o no il PFO sembrerebbe assumere minore importanza.

L'unico studio di confronto tra terapia medica e chiusura percutanea è quello di **Windecker**⁴², mentre siamo in attesa degli studi randomizzati in corso. Tale studio ha seguito e confrontato un gruppo di 150 pazienti con pregresso stroke ischemico o TIA, in cui il PFO era stato chiuso per via percutanea, con un altro gruppo di 158 pazienti con PFO e sottoposti alla sola terapia medica con antiaggreganti o con anticoagulanti. A 4 anni di follow-up la chiusura percutanea mostrava un trend non significativo di riduzione dell'end-point combinato di morte, stroke

o TIA (8,5% versus 24,3% nei pazienti trattati con terapia medica). All'analisi univariata gli unici due fattori predittivi di minore incidenza di recidive ischemiche cerebrali, dopo chiusura percutanea del PFO rispetto al trattamento medico, erano la completa scomparsa dello shunt e la molteplicità degli eventi cerebrovascolari prima della chiusura. Tali dati confermano che nei pazienti ad alto rischio, in particolare quelli con più di un evento ischemico cerebrale, la chiusura del PFO porta un beneficio. Sarebbe ovviamente importante tuttavia individuare prima i pazienti a rischio di recidiva in modo da evitare uno stroke successivo. Probabilmente al mo-

PFO e l'incidenza di stroke o TIA dopo chiusura percutanea. Alternativamente questo potrebbe essere dovuto ad una mancata compliance a distanza del gruppo di pazienti trattati con terapia medica. In ambedue i casi si rafforza la validità del presupposto fisiopatologico dello shunt quale meccanismo alla base dell'ischemia cerebrale embolica e, quindi, in qualunque caso una chiusura del PFO potrebbe essere curativa.

Ciò apre prospettive nuove che riguardano la chiusura di tutti i PFO come prevenzione secondaria dopo un evento ischemico cerebrale di origine sco-

Autori	N° Pazienti	Follow up (mesi)	Recurrence dopo procedura	Complicanze	Recurrence in terapia medica
Bridges <i>Circul</i> 1992	36	8	0		
Ende <i>Am J Cardiol</i> 1996	10	32	0		
Sievert <i>Am J Cardiol</i> 1998	46	12	1		
Hung <i>J Ann Coll Card</i> 2000	67	30	4 (3,2%)		
Windecker <i>Circul</i> 2000	80 (25 ASA)	18	8 (3,2%)	10%	
Martin <i>Circul</i> 2000	110 (16 ASA)	33	2 (0,9%)	4%	
Brunch <i>Circul</i> 2000	66 (33 ASA)	24	0	0%	
Braun <i>JACC</i> 2002	276 (62 ASA)	15	6 (1,7%)	6%	
Onorato <i>J Int Card</i> 2003	256	19	0,5%	9%	
Schrader <i>J Int Card</i> 2003	457	20	1,9% (%/year)		
Windecker <i>JACC</i> 2004	308	48	7,8% (a 4 anni)	6%	22,2
Khositseth <i>Mayo Cl Proc</i> 2004	103	23	3,6%	6,8%	
Braun <i>Eur Heart J</i> 2004	307		0,8%	3%	
Presbitero	101	16	1%	2%	
Khairy <i>Ann Int Med</i> 2003 (metanalisi)	2.250 (1.355 procedure)	12	0,7%-4,9% (a 1 anno)	1,5% (maggiori) 7,9% (minori)	3,8%-12% (a 1 anno)

Tab. 4 - Principali complicanze e relative frequenze della chiusura percutanea del PFO.

mento attuale tali caratteristiche sono quelle anatomiche (tipo di PFO, presenza di ASA, presenza della rete di Chiari, etc.) e quelle cliniche (età, stato della coagulazione, etc.). È rilevante in questo lavoro che le due curve di probabilità di eventi in pazienti trattati con anticoagulanti/antiaggreganti e in pazienti trattati con chiusura percutanea divergono dopo 2 anni. Si potrebbe ipotizzare che ciò sia dovuto alla persistenza di uno shunt nei primi 2 anni che si riduce nel tempo, quando è completata l'endotelizzazione del device.

Tuttavia nella metanalisi di Khairy⁴³ nessuna relazione era stata trovata tra la completa chiusura del

nosciuta indipendentemente dall'età e dai fattori di rischio del soggetto. Questo dipende molto da quanto poco rischiosa è diventata la procedura di chiusura percutanea e la sicurezza dei device impiantati.

Reports recenti indicano ulteriori miglioramenti nei device (assenza di shunt residui), nella loro facilità di impiego e di conseguenza una netta riduzione delle complicanze maggiori. È chiaro quindi che sono necessari studi controllati randomizzati, in cui arruolare centri con ampia esperienza in modo che i vantaggi clinici offerti dalla chiusura del PFO possano essere pienamente valutati.

Bibliografia

- Meier B, Lock JE. Contemporary management of patent foramen ovale. *Circulation*. Jan 7 2003; 107(1): 5-9.
- Tsimikas S. Transcatheter closure of patent foramen ovale for migraine prophylaxis: hope or hype? *J Am Coll Cardiol*. Feb 15 2005; 45(4):496-498.
- Wahl A, Windecker S, Meier B. Patent foramen ovale: pathophysiology and therapeutic options in symptomatic patients. *Minerva Cardioangiologica*. Dec 2001;49(6):403-411.
- 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*. Jan 1984; 59(1):17-20.
- Kerut EK, Norfleet WT, Plotnick GD, Giles TD. Patent foramen ovale: a review of associated conditions and the impact of physiological size. *J Am Coll Cardiol*. Sep 2001;38(3):613-623.
- Di Tullio M, Sacco RL, Gopal A, Mohr JP, Homma S. Patent foramen ovale as a risk factor for cryptogenic stroke. *Ann Intern Med*. Sep 15 1992;117(6):461-465.
- Overell JR, Bone I, Lees KR. Interatrial septal abnormalities and stroke: a meta-analysis of case-control studies. *Neurology*. Oct 24 2000;55(8):1172-1179.
- Anzola GP, Magoni M, Guindani M, Rozzini L, Dalla Volta G. Potential source of cerebral embolism in migraine with aura: a transcranial Doppler study. *Neurology*. May 12 1999;52(8):1622-1625.
- Post MC, Thijs V, Herroelen L, Budts WI. Closure of a patent foramen ovale is associated with a decrease in prevalence of migraine. *Neurology*. Apr 27 2004;62(8):1439-1440.
- Rao PS, Palacios IF, Bach RG, Bitar SR, Sideris EB. Platypnea-orthodeoxia: management by transcatheter buttoned device implantation. *Catheter Cardiovasc Interv*. Sep 2001;54(1):77-82.
- Sorrentino M, Resnekov L. Patent foramen ovale associated with platypnea-orthodeoxia. *Chest*. Oct 1991;100(4):1157-1158.
- Germonpre P, Dendale P, Unger P, Balestra C. Patent foramen ovale and decompression sickness in sports divers. *J Appl Physiol*. May 1998;84(5):1622-1626.
- Moon RE, Camporesi EM, Kisslo JA. Patent foramen ovale and decompression sickness in divers. *Lancet*. Mar 11 1989;1(8637):513-514.
- Hidehiko H et al. Patent foramen ovale: current pathology, pathophysiology and clinical status. *J Am Coll Cardiol*. Sep 2005; 46:1768-1776.
- Sacco RL, Ellemberg JH, Mohr JP, et al. Infarcts of undetermined cause: the NINCDS Stroke Data Bank. *Ann Neurol*. Apr 1989;25(4):382-390.
- Homma S, Sacco RL, Di Tullio MR, Sciacca RR, Mohr JP. Effect of medical treatment in stroke patients with patent foramen ovale: patent foramen ovale in Cryptogenic Stroke Study. *Circulation*. Jun 4 2002;105(22):2625-2631.
- Di Tullio MR, Homma S. Mechanisms of cardioembolic stroke. *Curr Cardiol Rep*. Mar 2002;4(2):141-148.
- Cramer SC, Rordorf G, Maki JH, et al. Increased pelvic vein thrombi in cryptogenic stroke: results of the Paradoxical Emboli from Large Veins in Ischemic Stroke (PELVIS) study. *Stroke*. Jan 2004;35(1):46-50.
- Wilmshurst PT, Nightingale S, Walsh KP, Morrison WL. Effect on migraine of closure of cardiac right-to-left shunts to prevent recurrence of decompression illness or stroke or for haemodynamic reasons. *Lancet*. Nov 11 2000;356(9242):1648-1651.
- 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*. Mar 2002;33(3):706-711.
- Anzola GP. Clinical impact of patent foramen ovale: diagnosis with transcranial Doppler. *Eur J Ultrasound*. Nov 2002;16(1-2):11-20.
- Del Sette M, Angeli S, Leandri M, et al. Migraine with aura and right-to-left shunt on transcranial Doppler: a case-control study. *Cerebrovasc Dis*. Nov-Dec 1998;8(6):327-330.
- Azarbal B, Tobis J, Suh W, Chan V, Dao C, Gaster R. Association of interatrial shunts and migraine headaches: impact of transcatheter closure. *J Am Coll Cardiol*. Feb 15 2005;45(4):489-492.
- Reisman M, Christofferson RD, Jesurum J, et al. Migraine headache relief after transcatheter closure of patent foramen ovale. *J Am Coll Cardiol*. Feb 15 2005;45(4):492-495.
- Sztajzel R, Genoud D, Roth S, Mermillod B, Le Floch-Rohr J. Patent foramen ovale, a possible cause of symptomatic migraine: a study of 74 patients with acute ischemic stroke. *Cerebrovasc Dis*. 2002;13(2):102-106.
- Morandi E, Anzola GP, Angeli S, Melzi G, Onorato E. Transcatheter closure of patent foramen ovale: a new migraine treatment? *J Interv Cardiol*. Feb 2003;16(1):39-42.
- <http://www.theheart.org/viewArticle.do?primaryKey=486111&from=/searchLayout.do>.
- Schwarzmann M, Wiher S, Nedelchev K, et al. Percutaneous closure of patent foramen ovale reduces the frequency of migraine attacks. *Neurology*. Apr 27 2004;62(8):1399-1401.
- Kruit MC, van Buchem MA, Hofman PA, et al. Migraine as a risk factor for subclinical brain lesions. *Jama*. Jan 28 2004;291(4):427-434.
- Seward JB, Hayes DL, Smith HC, et al. Platypnea-orthodeoxia: clinical profile, diagnostic workup, management, and report of seven cases. *Mayo Clin Proc*. Apr 1984;59(4):221-231.
- Guerin P, Lambert V, Godart F, et al. Transcatheter closure of patent foramen ovale in patients with platypnea-orthodeoxia: results of multicentric French registry. *Cardiovasc Intervent Radiol*. Mar-Apr 2005; 28(2):164-168.
- Delgado G, Inglessis I, Martin-Herrero F, et al. Management of platypnea-orthodeoxia syndrome by transcatheter closure of atrial communication: hemodynamic characteristics, clinical and echocardiographic outcome. *J Invasive Cardiol*. Oct 2004;16(10):578-582.
- Barratt DM, Harch PG, Van Meter K. Decompression illness in divers: a review of the literature. *Neurologist*. May 2002;8(3):186-202.
- Schwarzmann M, Seiler C, Lipp E, et al. Relation between directly detected patent foramen ovale and ischemic brain lesions in sport divers. *Ann Intern Med*. Jan 2 2001;134(1):21-24.
- Knauth M, Ries S, Pohmann S, et al. Cohort study of multiple brain lesions in sport divers: role of a patent foramen ovale. *Bmj*. Mar 8 1997;314(7082):701-705.
- Walsh KP, Wilmshurst PT, Morrison WL. Transcatheter closure of patent foramen ovale using the Amplatzer septal occluder to prevent recurrence of neurological decompression illness in divers. *Heart*. Mar 1999;81(3):257-261.
- Belkin RN, Pollack BD, Ruggiero ML, Alas LL, Tatini U. Comparison of transesophageal and transthoracic echocardiography with contrast and color flow Doppler in the detection of patent foramen ovale. *Am Heart J*. Sep 1994;128(3):520-525.
- Chen WJ, Kuan P, Lien WP, Lin FY. Detection of patent foramen ovale by contrast transesophageal echocardiography. *Chest*. Jun 1992;101(6):1515-1520.
- Droste DW, Silling K, Stypmann J, et al. Contrast transcranial doppler ultrasound in the detection of right-to-left shunts: time window and threshold in microbubble numbers. *Stroke*. Jul 2000;31(7):1640-1645.
- Nemec JJ, Marwick TH, Lorig RJ, et al. Comparison of transcranial doppler ultrasound and transesophageal contrast echocardiography in the detection of interatrial right-to-left shunts. *Am J Cardiol*. Dec 1 1991;68(15):1498-1502.
- Mas JL, Arquiza C, Lamy C, et al. Recurrent cerebrovascular events associated with patent foramen ovale, atrial septal aneurysm, or both. *N Engl J Med*. Dec 13 2001;345(24):1740-1746.
- Windecker S, Wahl A, Nedelchev K, et al. Comparison of medical treatment with percutaneous closure of patent foramen ovale in patients with cryptogenic stroke. *J Am Coll Cardiol*. 2004;44:750-758.
- Khairy L, M. J. Transcatheter closure versus medical therapy of patent foramen ovale and presumed paradoxical thromboemboli: a systematic review. *Ann Intern Med*. Nov 4 2003;139(9):753-760.
- Meissner I, Khandheria BK, Heit JA, Petty GW, et al. Patent foramen ovale: innocent or guilty? *J Am Coll Cardiol*. 2006; 47.
- Braun MU, Fassbender D, et al. Transcatheter closure of patent foramen ovale in patients with cerebral ischemia. *J Am Coll Cardiol*. 2002;39:2019-25.