

UNIVERSITA' DEGLI STUDI DI PARMA

Dottorato di ricerca in Diagnostica per immagini avanzata con tecniche
tridimensionali ad indirizzo interventistico

Ciclo XX

Correzione percutanea del Forame Ovale Pervio: Follow-Up clinico-
strumentale a lungo termine

Coordinatore:
Chiar.mo Prof. Umberto Squarcia

Tutor:
Chiar.mo Prof. Umberto Squarcia

Dottorando: Dr. Luigi Vignali

[2009]

Correzione percutanea del Forame Ovale Pervio: Follow-Up clinico-strumentale a lungo termine.

INTRODUZIONE

Circa il 30-40% degli stroke ischemici non hanno chiara eziologia e sono chiamati criptogenetici. Nel 1988 Lechat aveva dimostrato che in un gruppo di 60 pazienti con stroke criptogenetico con età inferiore ai 55 anni confrontati con un gruppo di 100 soggetti normali, il forame ovale pervio (PFO) era significativamente più frequente nel gruppo con lo stroke (54%) rispetto ai soggetti di controllo (10%)¹. Questi dati venivano confermati da altri studi². Alcuni aspetti morfologici sembrano essere associati ad un alto rischio di stroke. In particolare un aneurisma del setto interatriale risulta essere un fattore di rischio per stroke ischemico quando associato al PFO.

Cabanes e collaboratori avevano trovato che sia l'aneurisma del setto interatriale che il PFO erano associati in maniera indipendente con la diagnosi di stroke criptogenetico con un Odds Ratio (OR) pari rispettivamente a 4.3 e 3.9. Quando queste 2 anomalie erano presenti contemporaneamente l'OR risultava pari a 33³.

Più recentemente Mas e collaboratori hanno effettuato uno studio prospettico di 581 pazienti (con età tra 18 e 55 anni) che si presentavano con stroke criptogenetico e mostravano che il rischio di ricorrenza di TIA o stroke a 4 anni era del 19% in pazienti con PFO ed aneurisma, del 5,6% in pazienti con PFO isolato e dell'1,7% nei pazienti con aneurisma⁴. Questi dati sono stati confermati soprattutto in soggetti giovani in studi ulteriori e nella metanalisi di Overell⁵. La terapia proposta per prevenire i fenomeni neurologici ischemici ricorrenti consiste nel trattamento medico con anticoagulanti o antiaggreganti piastrinici o nella chiusura percutanea del PFO. Una recente review sistematica che analizzava i dati raggruppati provenienti da 10 studi di chiusura percutanea (1355 pazienti) e 6 studi di terapia medica (395 pazienti) nella prevenzione delle recidive di eventi ischemici in pazienti con ictus criptogenetico e PFO, dimostrava un tasso di ricorrenza di eventi

neurologici a 1 anno tra lo 0% e il 4,9% nei pazienti con sottoposti a chiusura per cutanea e compresa tra il 3.8 % ed il 12% nei soggetti trattati con sola terapia medica⁶

Infine un'analisi post-hoc dello studio WARSS ha dimostrato che il tasso di ricorrenza a 2 anni di eventi ischemici nel sottogruppo di pazienti con PFO ed ictus criptogenetico trattati con Aspirina o Warfarin era pari a circa il 15% mentre il tasso di complicanze emorragiche era pari al 2.2% pazienti-anno nel gruppo trattato con Warfarin e 1.49% pazienti-anno nel gruppo di pazienti trattati con Aspirina⁷.

PFO ed EMICRANIA.

Due gruppi Italiani avevano riportato per primi l'alta incidenza di forame ovale pervio nell'emicrania con aura (Del Sette-1998 ed Anzola-1999), suggerendo che uno shunt destro-sinistro poteva essere non solo associato con un aumentato rischio di stroke ma anche implicato nel meccanismo dell'aura^{8,9}. Questi dati preliminari venivano confermati da Lamy che aveva mostrato in una coorte di 581 pazienti giovani con stroke una prevalenza di emicrania nel 27% di pazienti con PFO e nel 14% nei pazienti senza PFO. Inoltre l'associazione tra PFO ed aneurisma del setto interatriale aumentava ulteriormente il rischio di emicrania (OR = 2.71)¹⁰.

Sztajela aveva dimostrato una prevalenza di emicrania del 52% nei pazienti con stroke e PFO e del 13% nei pazienti con stroke senza PFO¹¹.

Wilmshurst aveva studiato una coorte di 200 subacquei ed aveva dimostrato che la presenza di emicrania con aura dopo immersione era più frequenti in soggetti con ampio shunt destro-sinistro a riposo rispetto a quelli con scarso shunt. Inoltre anche l'emicrania con aura nella vita quotidiana era più frequente in questi soggetti¹².

Anzola nel 2006 dimostrava che pazienti con emicrania avevano un più ampio shunt rispetto a quelli senza emicrania. Una aumentata prevalenza di emicrania veniva anche trovata in soggetti con cause non cardiache di shunt destro-sinistro come pazienti con malformazione artero-venose polmonari¹³.

ALTRI DATI CLINICI

Infine il ruolo patogenetico del PFO è stato accertato nei pazienti con sindrome di platipnea-ortodeoxia, nei pazienti con embolia paradossa dopo trapianto di fegato, nella chirurgia della fossa cranica posteriore, in soggetti con trombofilia.

MATERIALI E METODI

Sulla base di queste conoscenze ed in costante collaborazione con i colleghi Neurologi, dall'Ottobre 2001 abbiamo iniziato la nostra esperienza di trattamento percutaneo delle anomalie del setto interatriale tipo PFO in soggetti adulti. Abbiamo integrato in questo ambito, l'esperienza già condotta in precedenza dai cardiologi pediatri del nostro ospedale.

Alla data odierna, nel nostro laboratorio, sono stati trattati con tecnica percutanea in tutto 161 pazienti con anomalie del setto interatriale tipo PFO. Oggetto del nostro studio osservazionale sono 161 soggetti adulti portatori di PFO di cui 54 (33.5%) con e 107 (66.5%) senza aneurisma della fossa ovale (Fig 1), con indicazione a chiusura percutanea.

Le caratteristiche cliniche principale della popolazione in studio sono illustrate nella tabella 1: 84 maschi e 77 femmine, età media 49 ± 13 anni, il 38% ipertesi il 28% fumatori e solo il 4% diabetici (tab 1). Ogni soggetto è stato sottoposto a preliminare valutazione clinica e strumentale da parte dell'equipe cardio-neurologica (TAC/RMN cerebrale, Eco-doppler TSA, Eco-doppler transcranico, Ecocardiogramma Trans-Toracico (TT) e Trans-Esofageo (TE) con eco-contrasto per concordare la corretta indicazione. Le indicazioni alla chiusura sono elencate nella tabella 2: evento ischemico embolico documentato mediante TC/RMN cerebrale, ad eziopatogenesi criptogenetica (con verosimile meccanismo di embolia paradossa) in 153 pz., un paziente dedito ad attività subacquea professionale; 4 pazienti destinati in urgenza ad intervento in fossa cranica posteriore; 3 pz con complicanza embolica sistemica in corso di embolia polmonare di cui 1 anche con platipnea ortodeoxia (tab 2). I pazienti sono stati tutti pretrattati con aspirina 100 mg/die ed hanno fornito

consenso informato firmato all'esecuzione della manovra interventistica ed al trattamento dei dati personali. Durante la procedura è stata somministrata eparina non frazionata con controllo dell'ACT entro un intervallo compreso fra 250''-300''. La procedura di occlusione trans-catetere è stata eseguita mediante approccio per cutaneo e puntura della vena femorale, in narcosi generale con controllo mediante ecocardiogramma trans-esofageo in 126 pz ed in particolare per le anatomie complesse e nella fase iniziale della curva di apprendimento della metodica; nella fase avanzata della nostra esperienza è stata utilizzata la metodica di ecocardiografia intra-cardiaca, in 35 pz con anatomia semplice. Le procedure sono state eseguite in 128 casi (79,50%) in anestesia generale, in 32 casi (19,87%) mediante semplice sedazione ed anestesia locale e in un solo caso (0,62%) in stato di coma anestesiológico per un pz che doveva essere sottoposto ad intervento neurochirurgico in fossa cranica posteriore (Fig. 2). E' stato utilizzato in 127 (78,88%) Pazienti un Amplatzer PFO occluder o un Amplatzer Cribriform e in 30 (18,63%) casi si è fatto ricorso al Cardia PFO occluder (vari modelli fino all'attuale Intrasept); tra i due gruppi di trattamento (Amplatzer e Cardia) non sono state evidenziate differenze statisticamente significative in termine di distribuzione di fattori di rischio (tab 4). Quattro procedure sono fallite (2,48%) per impossibilità di oltrepassare la fossa ovale (tab 3).

Alla dimissione è stata raccomandata terapia con aspirina (100 mg/die) per un anno e tienopiridine in associazione per tre/quattro mesi . Tutti i pazienti sono stati sottoposti a controllo mediante ecocardiogramma TT post-procedurale e prima della dimissione, ed è stato programmato un controllo clinico e strumentale ad 1 anno dalla procedura consistente in un follow-Up clinico mediante visita ambulatoriale per la verifica di eventuali recidive emboliche e per la valutazione della persistenza di emicrania, ed in un follow-up Strumentale mediante Doppler Transcranico con soluzione sonicata e TTE, integrato con TEE in caso di sospetta trombosi su device o shunt residuo. I controlli successivi sono stati eseguiti mediante visite ambulatoriali annuali. I criteri di valutazione sono stati: successo procedurale in caso di assenza di passaggio di microbolle o passaggio inferiore a 15

microbolle; risultato subottimale in caso di passaggio di 15-50 microbolle; insuccesso in caso di passaggio > a 50 microbolle.

Analisi statistica

Le variabili categoriche sono state descritte come valori assoluti e frequenze, e confrontate con test chi quadro; le variabili continue sono state descritte come medie e deviazioni standard. L'analisi è stata eseguita mediante SPSS versione 15 Illinois

Risultati

La procedura di correzione trans-catetere mediante impianto di Device su PFO è stata condotta con successo nel 97,5% dei pazienti; 4 procedure sono fallite per impossibilità di oltrepassare il forame ovale (2,48%). 4 Pz (2,48%) che hanno avuto complicanze procedurali in acuto non hanno riportato reliquati grazie a pronta risoluzione della stessa: 1 versamento pericardico; 1 trombosi su device; 1 embolia coronarica gassosa; 1 pseudoaneurisma femorale.

Il follow-up strumentale a un anno dalla procedura è stato completato su 73 pazienti (43,99%) mentre quello clinico annuale è stato eseguito su tutti i pazienti con una mediana di 42 ± 18 mesi dalla procedura interventistica. Due pazienti sono deceduti per causa non direttamente correlata al PFO: Embolia polmonare e Infarto miocardico. I controlli strumentali a distanza, eseguiti in 54 Pz (42,51% del gruppo Amplatzer) e in 19 Pz (63,33% del gruppo Cardia), hanno evidenziato una chiusura ottimale del PFO in tutti i casi. Le recidive ischemiche cerebrali sono state osservate in soli tre pazienti, tutti appartenenti al gruppo Amplatzer, a distanza di 5 mesi, due anni e 4 anni dalla procedura indice. I tre pz con recidive al controllo strumentale programmato eseguito a distanza di un anno dalla procedura non avevano riportato shunt residuo. La presenza di cefalea ed in particolare cefalea tipicamente emicranica era presente in 34 pazienti della popolazione dello studio. I

risultati a distanza completati in 25 dei pazienti con emicrania evidenziano una risoluzione completa delle crisi o netto miglioramento in 24 pazienti (70,6%).

Conclusioni

Il riconoscimento del potenziale ruolo del PFO nella patogenesi di sindromi di rilevante importanza clinica ed epidemiologica, come l'Ictus/TIA criptogenetico, l'emicrania con aura, sindrome di platipnea-ortodeoxia, nella malattia da decompressione dei subacquei, nell'embolia paradossa durante intervento chirurgico in fossa cranica posteriore, ha avuto il merito di aver aperto una strada per un approfondimento critico ed attento dei rapporti causali e dei meccanismi fisiopatologici. Allo stato attuale non esistono studi che permettano di trarre delle conclusioni definitive. Malgrado il rapido sviluppo e la commercializzazione di numerosi dispositivi di chiusura trans-catetere del PFO, la relativa facilità e sicurezza, come evidenziato anche dalla nostra esperienza (incidenza di complicanze del 2,4 % e percentuale di chiusura nel 97% dei pazienti), al momento, tale procedura non è approvata da nessuna delle maggiori associazioni professionali e scientifiche di cardiologia e neurologia che hanno analizzato il problema. Pertanto l'impiego di prima scelta della chiusura trans-catetere del PFO sia in prevenzione primaria che nella prevenzione secondaria delle recidive emboliche cerebrali è da considerarsi "off-label". Tale atteggiamento è stato ribadito recentemente dalla Food and Drug Administration che prende in considerazione la possibilità della chiusura percutanea del PFO solo nei casi di ripetuti episodi di ischemia cerebrale malgrado una terapia medica ottimale (doppia antiaggregazione o anticoagulazione; classe IIb, livello di evidenza C)¹⁴. In tale contesto si è preso atto che al momento esistono solo dati favorevoli desunti da analisi statistiche basate su studi non controllati utili per generare ipotesi da verificare e non evidenze scientifiche né tantomeno indicazioni approvate. I nostri dati peraltro confermano questo generale e condiviso atteggiamento in considerazione della presenza di tre recidive ischemiche in tre pazienti (2% della popolazione in studio) che al controllo a distanza presentavano assenza di shunt residuo. Le recidive peraltro si sono manifestate in tre pazienti trattati con device

Amplatzer in assenza di differenze statisticamente significative in termini di fattori di rischio nei due gruppi. Probabilmente i risultati dei numerosi studi controllati in corso permetteranno di definire meglio il ruolo terapeutico della chiusura percutanea del PFO nelle varie sindromi cliniche. Nel frattempo ogni singolo caso deve essere discusso individualmente e senza fretta con il paziente, in stretta consulenza tra neurologo e cardiologo come è normale pratica clinica nel nostro ospedale. Anche i nostri dati evidenziano una percentuale di risoluzione dell'emicrania con aura nel 70% dei pazienti emicranici. Tuttavia lo studio MIST, l'unico studio randomizzato attualmente pubblicato, non ha dimostrato alcuna differenza in termini di risoluzione/miglioramento dell'emicrania nei pazienti sottoposti a chiusura trans-catetere rispetto ai pazienti in terapia medica¹⁵. Quindi l'indicazione alla chiusura per cutanea deve essere stabilita individualmente dopo una attenta valutazione dei singoli quadri clinici.

Tabella 1. Caratteristiche cliniche della popolazione

	n = 161	%
Età (media+/-DS)	49,2+/- 12,9	
Uomini	84	51,6
Iperensione	61	37,9
Fumo	46	28,6
Diabete	6	3,7

Tabella 2. Indicazioni alla procedura

	n = 161	%
Indicazione		
- Ictus	58	36,0
- Tia	95	59,0
- Altro	8	4,9

Tabella 3. Device utilizzati

	N	%
CARDIA 20	5	3,1
CARDIA 25	20	12,4
CARDIA 30	4	2,5
CARDIA Atriasept 2	1	,6
PFO 18	12	6,8
PFO 25	74	46,0
PFO 25 Cribriform	1	,6
PFO 25 Cribriform	27	16,8
PFO 30	3	1,9
PFO 35	6	3,7
PFO 35 Cribriform	4	2,5
Fallita	4	1,9

Tabella 4. Distribuzione fattori di rischio tra i 2 gruppi di trattamento

	Amplatzer (n=127)	Cardia (n=30)	P
Diabete	5 (6%)	1 (3%)	NS
Ipertensione arteriosa	48 (38%)	13 (43%)	NS
Fumo	41 (32%)	6 (20%)	NS
Tipo di difetto:			
- PFO	79 (62%)	24 (80%)	NS
- PFO + AN	48 (38%)	6 (20%)	NS

Figure

Figura 1.

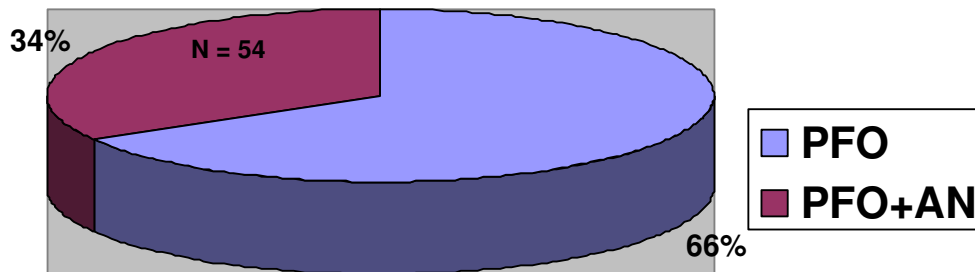


Figura 2.

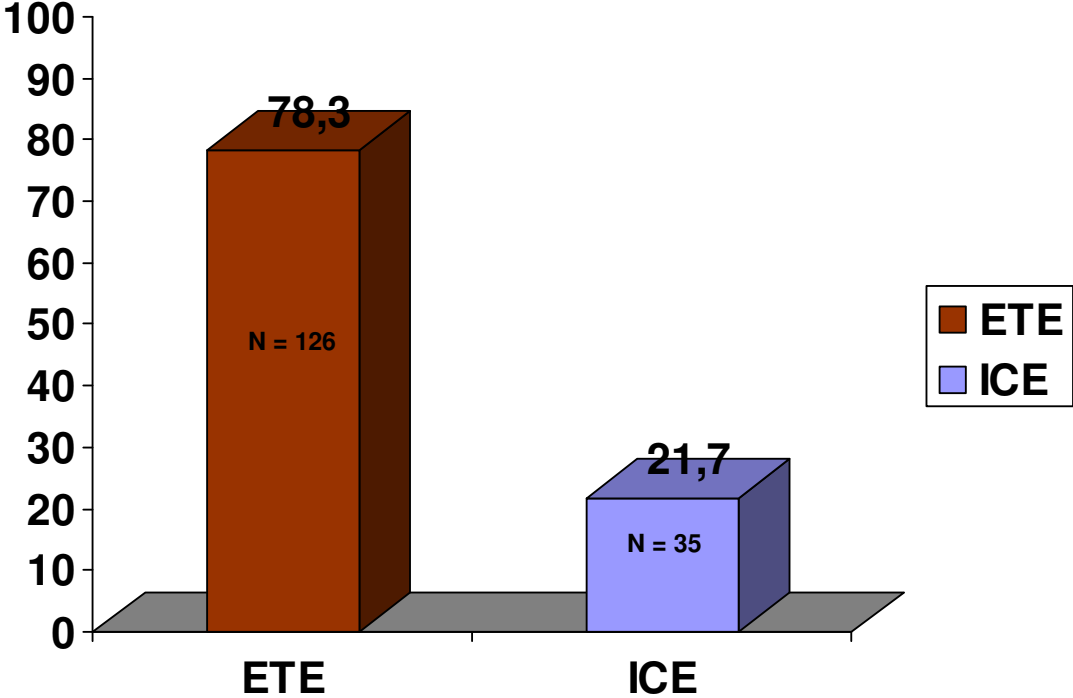
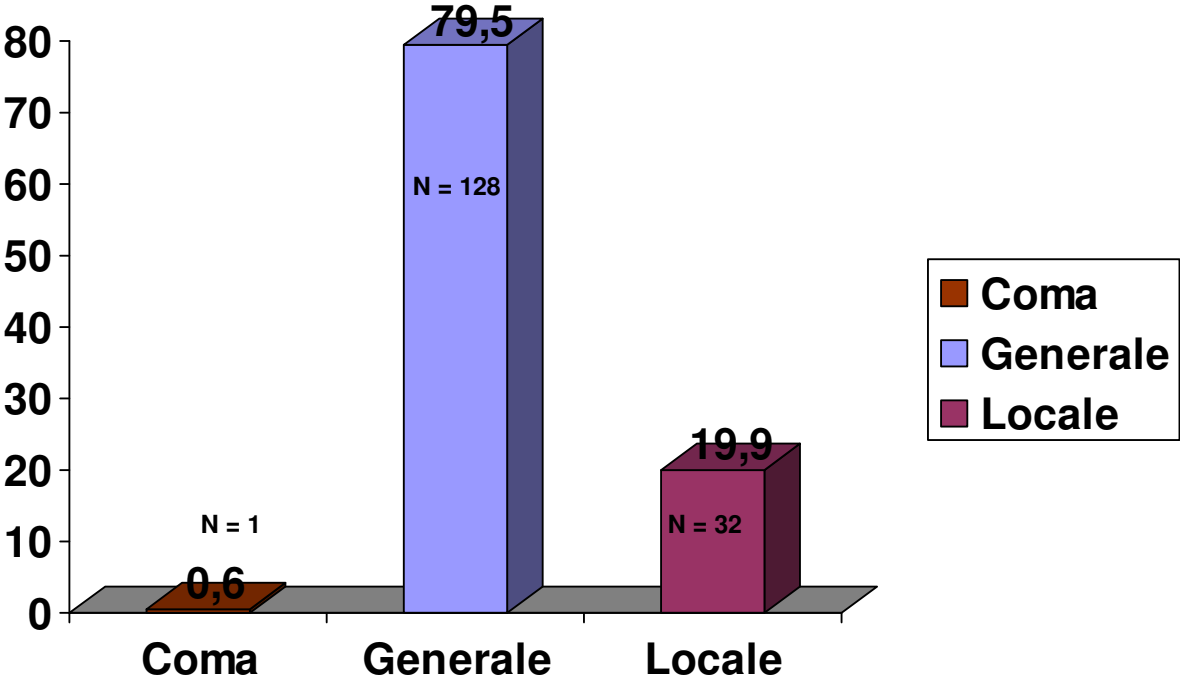


Figura 3.



Legenda

Figura 1

Tipologia di difetto. PFO: Forame Ovale Pervio, AN: aneurisma setto inter-atriale

Figura 2

Guida Ecocardiografica

Figura 3

Tipo di anestesia

Referenze

- ¹ Lechat P, Mas JL, Lascault G, Loron P, Theard M, Klimczac M, Drobinski G, Thomas D, Grosogeat Y. Prevalence of patent foramen ovale in patients with stroke. *N Engl J Med.* 1988 May 5;318(18):1148-52.

- ² Webster MW, Chancellor AM, Smith HJ, Swift DL, Sharpe DN, Bass NM, Glasgow GL. Patent foramen ovale in young stroke patients. *Lancet.* 1988 Jul 2;2(8601):11-2.

- ³ Cabanes L, Mas JL, Cohen A, Amarenco P, Cabanes PA, Oubary P, Chedru F, Guérin F, Bousser MG, de Recondo J. Atrial septal aneurysm and patent foramen ovale as risk factors for cryptogenic stroke in patients less than 55 years of age. A study using transesophageal echocardiography. *Stroke.* 1993 Dec;24(12):1865-73.

- ⁴ Mas JL, Arquizan C, Lamy C, Zuber M, Cabanes L, Derumeaux G, Coste J; Patent Foramen Ovale and Atrial Septal Aneurysm Study Group. Recurrent cerebrovascular events associated with patent foramen ovale, atrial septal aneurysm, or both. *N Engl J Med.* 2001 Dec 13;345(24):1740-6.

- ⁵ Overell JR, Bone I, Lees KR. Interatrial septal abnormalities and stroke: a meta-analysis of case-control studies. *Neurology.* 2000 Oct 24;55(8):1172-9. [Click here to read](#)

- ⁶ Khairy P, O'Donnell CP, Landzberg MJ. Transcatheter closure versus medical therapy of patent foramen ovale and presumed paradoxical thromboemboli: a systematic review. *Ann Intern Med.* 2003 Nov 4;139(9):787-8.

- ⁷ Sacco RL, Prabhakaran S, Thompson JL, Murphy A, Sciacca RR, Levin B, Mohr JP; WARSS Investigators. Comparison of warfarin versus aspirin for the prevention of recurrent stroke or death: subgroup analyses from the Warfarin-Aspirin Recurrent Stroke Study. *Cerebrovasc Dis.* 2006;22(1):1-3.

- ⁸ Del Sette M, Angeli S, Leandri M, Ferriero G, Bruzzone GL, Finocchi C, Gandolfo C. Migraine with aura and right-to-left shunt on transcranial Doppler: a case-control study. *Cerebrovasc Dis.* 1998 Nov-Dec;8(6):327-30.

- ⁹ 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.* 1999 May 12;52(8):1622-5.

- ¹⁰ Lamy C, Giannesini C, Zuber M, Arquizan C, Meder JF, Trystram D, Coste J, Mas JL. Clinical and imaging findings in cryptogenic stroke patients with and without patent foramen ovale: the PFO-ASA Study. Atrial Septal Aneurysm. *Stroke.* 2002 Sep;33(9):2149-50; author reply 2149-50.

¹¹ 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):102-6.

¹² Wilmshurst P, Bryson P.
Relationship between the clinical features of neurological decompression illness and its causes.
Clin Sci (Lond). 2000 Jul;99(1):65-75.

¹³ Anzola GP, Frisoni GB, Morandi E, Casilli F, Onorato E
Shunt-associated migraine responds favorably to atrial septal repair: a case-control study.
Stroke. 2006 Feb;37(2):430-4. Epub 2005 Dec 22.

¹⁴ Slottow TL, Steinberg DH, Waksman R.
Overview of the 2007 Food and Drug Administration Circulatory System Devices Panel meeting on patent foramen ovale closure devices.
Circulation. 2007 Aug 7;116(6):677-82. Review

¹⁵ Dowson A, Mullen MJ, Peatfield R, Muir K, Khan AA, Wells C, Lipscombe SL, Rees T, De Giovanni JV, Morrison WL, Hildick-Smith D, Elrington G, Hillis WS, Malik IS, Rickards A
Migraine Intervention With STARFlex Technology (MIST) trial: a prospective, multicenter, double-blind, sham-controlled trial to evaluate the effectiveness of patent foramen ovale closure with STARFlex septal repair implant to resolve refractory migraine headache.
Circulation. 2008 Mar 18;117(11):1358-60.