

# RESPONSABILITÀ DELL'ANEURISMA E DELLA PERVIETÀ DEL SETTO INTERATRIALE NEL PROVOCARE L'EMBOLIA CEREBRALE E L'EMICRANIA

*G. La Canna*

**Ospedale S. Raffaele, IRCCS, Milano.**

La conformazione anatomica del setto inter-atriale, per quanto morfologicamente semplice, è la risultante di un articolato processo embriogenetico, che svolge un ruolo essenziale per la fisiologia della circolazione fetale e per l'adattamento emodinamico di alcune cardiopatie congenite complesse. Durante la vita intrauterina, il mancato accollamento dei due rispettivi foglietti (septum primum e septum secundum) mantiene il forame ovale pervio per consentire la deviazione del flusso ematico placentare già ossigenato dalla vena cava inferiore, verso il distretto arterioso sistemico. Dopo la nascita, l'espansione del parenchima polmonare per attivazione della funzione respiratoria spontanea, determinando la chiusura funzionale del forame ovale, consente un normale ritorno venoso verso il distretto circolatorio polmonare. Nella maggioranza dei soggetti la definitiva chiusura anatomica del forame ovale si realizza entro 2 anni dalla nascita, per un progressivo processo di fibrosi. Tuttavia, rilievi autoptici <sup>1</sup> ed ecocardiografici <sup>2</sup> hanno riportato una separazione dei foglietti del setto interatriale in una significativa percentuale di soggetti senza cardiopatia (circa 27%), condizionante la persistenza di pervietà della fossa ovalis (PFO) ed un conseguente shunt interatriale (di base o durante condizioni fisio-patologiche caratterizzate da un significativo gradiente tra le camere atriali). La prevalenza di PFO diminuisce con l'età, con valori rispettivamente del 34% durante le prime tre decadi di vita, 25% nei soggetti con età compresa tra 30 e 80 anni e 20 % nei soggetti con età maggiore di 80 anni. L'ampiezza della PFO è tuttavia maggiore nei soggetti in età avanzata, con un incremento di valori di diametro medio di 3.4 mm nella prima decade, fino a valori di 5.8 mm per la quinta decade di vita <sup>1</sup>. In aggiunta alla presenza o meno di PFO, il setto inter-atriale può essere sede di degenerazione strutturale (lipoidea, mixomatosa, amilodolica), neoplasie e di aneurisma. In particolare, l'aneurisma del setto interatriale (ASA) è relativamente frequente (circa 2.25 della popolazione generale) ed allorché associato a PFO, condiziona un ampio shunt destro/si-

nistro. Malformazioni del setto interatriale, isolate o associate ad altra cardiopatia, possono non solo mantenere la “memoria fisiologica” della circolazione intrauterina, ma rappresentare una potenziale fonte di eventi clinici condizionati dal “paradosso” della comunicazione tra circolazione venosa sistemica e distretto arterioso. Studi clinici hanno riportato una associazione di PFO e/o ASA con numerose condizioni cliniche presupponenti un meccanismo cardioembolico paradossale quali lo stroke, l’emicrania, la sindrome “platypnea-orthodeoxia”, la ipossiemia dopo paralisi del diaframma o pneumectomia, la malattia da decompressione (immersioni subacquee, malattia da altitudine di aviatori ed astronauti), la sindrome da apnea notturna, amnesia globale transitoria<sup>3</sup>.

Nelle ultime decadi, si è aperto pertanto un inatteso scenario configurante una “sindrome embolica del setto interatriale”, nella quale la patologia del setto interatriale rappresenta il comune denominatore patogenetico ed un potenziale target diagnostico-terapeutico di svariate manifestazioni cliniche.

Gli episodi ischemici cerebrali criptogenetici e l’emicrania rappresentano le condizioni di maggiore impatto clinico-terapeutico e più frequentemente studiati per supportare meccanismi patogenetici cardioembolici mediati dalla patologia del setto interatriale (Tabella I).

### **Identificazione del PFO e dell’ASA**

La diagnosi di PFO si avvale della diretta dimostrazione dello scollamento dei foglietti del setto interatriale e del relativo shunt mediante iniezione di soluzione salina agitata durante esame ecocardiografico transtoracico, transesofageo o Doppler transcranico, effettuati di base e dopo manovra di Valsalva. La visualizzazione di “effetto contrasto” nella cavità atriale sinistra entro tre cicli cardiaci dalla opacizzazione atriale destra, suggerisce uno shunt interatriale. La somministrazione di soluzione salina per via femorale incrementa l’accuratezza dell’ecocontrastografia, rispetto all’iniezione per via antero-cubitale nell’identificazione dello shunt. L’ecocardiografia transesofagea con iniezioni ripetute di ecocontrasto è da considerare la metodica standard per la diagnosi della presenza e dell’entità dello shunt associato a PFO. L’ecocardiografia fornisce inoltre importanti informazioni sulla tipizzazione morfologica e la mobilità del setto interatriale. La estroflessione persistente (destra o sinistro-convessa) o la ridondanza anatomica (“setto floppy”) con eccessive escursioni interatriali sono elementi essenziali per la diagnosi di aneurisma del setto interatriale (ASA). Criteri diagnostici più accettati di ASA includono: diametro della base della porzione aneurismatica >15 mm, protrusione di almeno 15 mm oltre il piano del setto interatriale, escursioni fasiche di almeno 15 mm durante le fasi respiratorie<sup>4</sup>.

### ***Esistono correlazioni certe tra PFO ed eventi cerebrali cardio-embolici?***

Nei soggetti normali sussiste una fisiologica asincronia di contrazione tra le camere atriali che in presenza di PFO può essere responsabile di un transitorio shunt destro/sinistro. Condizioni fisiologiche (fase compressiva della manovra di Valsalva), morfologiche (ridondanza anatomica) o patologiche (responsabili di un incremento della pressione intratriale destra), possono determinare un ampio shunt inter-atriale destro/sinistro, correlabile rispettivamente

all'entità dello scollamento dei foglietti della fossa ovalis e del gradiente interatriale. La presenza di PFO può pertanto condizionare quadri di embolia sistemica conseguenti al passaggio paradossale di materiale emboligeno (trombi, vegetazioni settiche, materiale adiposo o gassoso). In alternativa, la patologia del setto interatriale può essere sede di trombosi in situ e di successiva embolizzazione sistemica. Osservazioni aneddotiche di documentazione di trombo a cavaliere del setto interatriale in soggetti con embolia sistemica, supportano la responsabilità della patologia del setto interatriale come causa concausa di malattie cardioemboliche sistemiche. La prima osservazione di trombo a cavaliere del setto interatriale in un paziente deceduto per stroke è stata riportata nel 1930<sup>5</sup>. L'avvento dell'ecocardiografia e di altre modalità di imaging non invasivo, ha reso possibile la documentazione in vivo del trombo interatriale rinforzando la plausibilità delle anomalie del setto interatriale nella eziopatogenesi di eventi cardioembolici<sup>6-8</sup>. Numerose cardiopatie congenite con incremento della pressione intratriale destra (Malattia di Ebstein, valvulopatie polmonari, atresia della tricuspide) sono caratterizzate da una storia clinica di embolie o ascessi cerebrali riconducibili alla persistenza di ampia PFO con importante shunt conseguente all'elevato gradiente interatriale. La responsabilità patogenetica della PFO nella genesi di eventi cardioembolici è altrettanto chiara nelle condizioni cliniche di incremento transitorio o fasico della pressione atriale destra, quali l'embolia polmonare, l'infarto ventricolare destro, gravidanza, ventilazione assistita. Di particolare impatto clinico è l'osservazione, in pazienti ospedalizzati per embolia polmonare, di una più elevata frequenza di ACI nei soggetti con PFO, rispetto ai controlli (rispettivamente 13% vs 2%) associata ad una più elevata mortalità (rispettivamente 33% vs 14%)<sup>9</sup>.

La diagnosi di ACI da embolia paradossa richiede tre condizioni:

- evento ischemico in assenza di cause note;
- coincidenza di trombosi o masse del distretto venoso sistemico o cardiaco destro;
- presenza di shunt intracardiaco.

La presenza di uno shunt interatriale, basale o inducibile, è da considerare pertanto un elemento clinico essenziale non solo per la diagnosi, ma anche per la prevenzione e la gestione terapeutica delle condizioni a rischio di embolia paradossa in pazienti con patologia venosa sistemica (trombosi, vegetazioni, trombi neoplastici), masse intratriali destre (autoctone o in transito), stati di ipercoagulabilità.

### ***Embolia cerebrale inspiegabile e PFO. Associazione patogenetica o spuria?***

In una rilevante proporzione di pazienti (30-40% di soggetti di età < di 55 anni) con storia di attacchi cerebrali ischemici (ACI) non è possibile identificare cause dirette o condizioni patologiche di rischio specifico<sup>10</sup>. Numerosi studi sono stati condotti allo scopo di definire il ruolo della PFO a sostegno della teoria della genesi cardioembolica paradossa degli ACI apparentemente criptogenetici.

### **Studi di prevalenza caso-controllo**

Da una meta-analisi degli studi caso-controllo si evidenzia un'elevata prevalenza di PFO nei soggetti d'età giovanile (<55 anni) con ACI rispetto ai

soggetti di controllo (OR 3.1; limiti di confidenza 2.3-4.2) e con ACI criptogenetici, rispetto sia a soggetti di controllo (OR 5; limiti di confidenza 3.2-7.75) che a pazienti con ACI da causa nota (OR 6; limiti di confidenza 3.72-9.68); la coesistenza di ASA conferisce un rilevante rischio additivo con OR, rispettivamente, 15.59 (CI:2.83-85.7), 23.93 (CI: 3.09-185.42), 17.09 (CI: 2.19-133.46) <sup>11</sup>. Uno studio recentemente pubblicato comprendente 596 pazienti arruolati dopo ACI e sottoposti ad esame ecocardiografico transesofageo, ha esteso le osservazioni di un'elevata prevalenza di PFO/ASA in soggetti in età avanzata (>55 anni) con stroke apparentemente criptogenetico <sup>12</sup>.

I risultati degli studi caso-controllo tuttavia sono da interpretare con cautela, in quanto potenzialmente condizionati da numerosi fattori. La ricerca più accurata di fonti cardioemboligene in pazienti con ACI criptogenetici e la elevata prevalenza del PFO nella popolazione generale, sono i fattori di confondimento potenzialmente responsabili di un'associazione spuria tra PFO e ACI criptogenetici.

### Studi di popolazione

Un recente studio condotto in un'ampia e non selezionata casistica di 1072 pazienti, ha evidenziato una prevalenza di PFO in soggetti con ACI, sovrapponibile a quella della popolazione generale <sup>4</sup>. Esistono soltanto due studi prospettici condotti in soggetti non selezionati con anomalie del setto interatriale, che tuttavia non hanno dimostrato alcuna correlazione tra PFO ed incidenza di ACI. Meissner e coll non hanno documentato, nonostante un'elevata prevalenza di PFO (140 su 577), alcuna incidenza di ACI dopo follow-up mediano di 5 anni <sup>13</sup>. Di Tullio e coll in un ampio studio coinvolgente 1100 soggetti, di cui 164 con PFO, non hanno osservato alcuna incidenza significativa di ACI dopo un follow-up medio di 6.6 anni <sup>14</sup>. I dati forniti da questi due studi supportano l'ipotesi di un'associazione spuria tra PFO ed ACI, correlabile all'elevata prevalenza di PFO nella popolazione altrimenti normale.

#### Tabella I - Punti chiave

- 
- La persistenza di PFO, consentendo la comunicazione tra cuore destro e circolazione arteriosa sistemica, è da considerare una potenziale determinante di embolia cerebrale. Rilevi autoptici e metodiche di imaging "in vivo" hanno di fatto documentato la presenza di trombi trapassanti la fossa ovalis, coincidenti con manifestazioni cliniche di stroke.
  - Condizioni cliniche caratterizzate da trombosi venosa sistemica, ipertensione atriale destra (persistente od intercorrente), ipercoagulabilità, possono supportare il ruolo concausale della PFO nella genesi delle embolizzazioni cerebrali.
  - Studi caso-controlli hanno riportato un'elevata prevalenza di PFO in soggetti con ACI criptogenetici. Criteri di campionamento, una maggiore motivazione diagnostica e l'elevata prevalenza, possono essere responsabili di un'associazione spuria, di fatto non confermata da studi di popolazione.
  - Il riscontro di PFO non rappresenta un fattore predittivo indipendente dello sviluppo di eventi cerebrali.
-

## Alla ricerca di determinanti del rischio di ACI in soggetti con PFO

Studi clinici hanno riportato una significativa associazione degli eventi cardioembolici con ampiezza del PFO e del relativo shunt. Nello studio PICSS (Patent Forame Ovale in Cryptogenetic Stroke Study), la presenza di una separazione dei foglietti settali di almeno 2 mm e l'evidenza di un ampio shunt (definito dal passaggio di almeno 10 microbolle in atrio sinistro) sono risultati più frequenti in pazienti con ACI criptogenetici rispetto ai soggetti con ACI da causa nota <sup>15</sup>. L'ampiezza dello shunt inoltre è risultata correlata ad una maggiore frequenza di recidive in soggetti con ACI criptogenetici. L'ASA rappresenta un elemento importante nella caratterizzazione del profilo di rischio cardioembolico nei soggetti con PFO.

Dall'analisi degli studi con metodologia accurata secondo i criteri dell'American Academic of Neurology, la presenza di PFO isolata non caratterizza un più elevato rischio di recidive di eventi (stroke o morte) in pazienti con ACI criptogenetici, mentre soltanto la combinazione di PFO e ASA caratterizza un trend non-omogeneo di aumentato rischio di recidive <sup>16</sup>. L'ASA può rappresentare un elemento facilitatore dell'embolia paradossa incrementando il diametro della PFO e l'entità del relativo shunt, il rischio della trombosi autoctona e l'incidenza di aritmie. Il rischio aritmogenico e specialmente di fibrillazione atriale può essere incrementato dalla coesistenza di degenerazione amiloidotica del setto interatriale.

Altri elementi di rischio sono la persistenza di valvola di Eustachio e di Rete di Chiari che possono favorire il flusso verso la fossa ovale ostacolando la chiusura. La dimostrazione di trombosi del sistema venoso profondo (popliteo-femorale e pelvico) conferisce un incremento di rischio embolico nei soggetti con PFO, soprattutto in coincidenza di embolizzazione polmonare. Cramer et coll hanno riscontrato una prevalenza significativa di trombosi del distretto venoso pelvico in soggetti con stroke criptogenetico e PFO, rispetto ai soggetti con stroke da causa nota (22% vs 4%) <sup>17</sup>. Tuttavia, un mancato riscontro di trombosi venosa profonda può essere correlato alla migrazione del trombo, inaccuratezza delle metodiche per il rilievo di trombi di piccole dimensioni ma clinicamente rilevanti, mancata ricerca nel distretto pelvico. Disordini genetici dell'attività protrombinica (fattore VIII, deficit di attività di proteina C e S, antitrombina, mutazioni del fattore V di Leiden e della protrombina (G20210A) caratterizzano uno stato di trombofilia frequentemente associato alla ACI con persistenza di PFO <sup>18</sup>. Gli studi finora condotti hanno maggiormente focalizzato l'attenzione in gruppi di pazienti in età giovanile nell'intento di dimostrare la responsabilità del PFO e del relativo shunt per lo sviluppo di ACI. Tuttavia, per quanto sussistano limitate osservazioni cliniche, i pazienti in età avanzata (>65 anni) con PFO mostrano una più elevata recidiva di eventi cerebrali avversi rispetto ai pazienti con ACI criptogenetici in età giovanile (< 55 anni) <sup>22</sup>. In considerazione della maggior ampiezza della PFO e lo stato di ipercoagulabilità, età-dipendente, i soggetti in età avanzata possono rappresentare il sottogruppo a più elevato rischio di patologia venosa sistemica e correlata embolia paradossa.

La tabella II riassume i risultati degli studi relativi agli elementi clinici e strumentali potenzialmente associati ad uno sfavorevole profilo di rischio di cardioembolia paradossa.

Tabella II - Fattori associati ad un potenziale incremento di rischio di cardioembolia paradossa

FATTORI DI RISCHIO	RISULTATI
<b>Ampiezza della PFO</b>	
Steiner et al <sup>23</sup>	Maggiore prevalenza di ampio PFO in soggetti con stroke criptogenetico rispetto a soggetti con stroke da causa nota (26% vs 6%)
Schuchlenz et al <sup>24</sup>	Il diametro di PFO >4 mm è associato con un aumentato rischio di stroke (OR 12)
Homma et al <sup>15</sup>	OR 0.59 di recidive di stroke tra pazienti con e senza PFO (non significativo)
<b>Entità dello shunt destro/sinistro</b>	
De Castro et al <sup>25</sup>	Maggiore recidiva di stroke entro 3 anni in soggetti con shunt basale (12.5% vs 4.3%)
Stone et al <sup>25</sup>	Maggiore incidenza di eventi in pazienti con ampio shunt (31% vs 0)
Anzola et al <sup>27</sup>	Incremento di recidive di stroke in pazienti con ampio shunt OR 14.8
<b>Coesistenza di aneurisma settale interatriale</b>	
Cabanes et al <sup>28</sup>	Incremento di rischio di stroke criptogenetico (OR 33.3 vs controlli)
Overell et al (metanalisi) <sup>11</sup>	Incremento di rischio di stroke criptogenetico (OR 17.09 vs stroke da causa nota)
Mas et al <sup>29</sup>	Incremento di rischio di recidive di stroke (OR 4.17 vs paz senza PFO o ASA)
<b>Trombosi del distretto venoso sistemico</b>	
Cramer et al <sup>17</sup>	Aumentata prevalenza di trombosi venosa pelvica in pazienti con stroke criptogenetico (20%) ed in pazienti con stroke criptogenetico e PFO (22%) vs pazienti con stroke di origine nota (4%)
<b>Mutazioni dei fattori della coagulazione</b>	
<b>Fattore V di Leiden</b>	
Pezzini et al <sup>18</sup>	11% in soggetti con PFO vs 2.2% in soggetti senza PFO (non significativa) Fattore V di Leiden e mutazioni della protrombina predispongono all'embolia paradossa in soggetti con PFO
<b>Protrombina (G20210A)</b>	
Lichy <sup>19</sup>	OR 3.66 in pazienti con stroke e PFO vs controlli
Pezzini <sup>18</sup>	OR 10.9 in soggetti con PFO vs soggetti senza PFO
<b>Fattore V di Leiden o protrombina (G20210A)</b>	
Karttunen et al <sup>20</sup>	OR 13.99 in pazienti con stroke criptogenetico vs soggetti normali di controllo
<b>Anticorpi antifosfolipidi</b>	
Dodge et al <sup>21</sup>	Elevata prevalenza (38%) di titolo anticorpale antifosfolipidi in pazienti con stroke criptogenetico inviati per chiusura percutanea di PFO e sottoposti a screening per ipercoagulabilità

*Tabella II* - (continua) Fattori associati ad un potenziale incremento di rischio di cardioembolia paradossa

FATTORI DI RISCHIO	RISULTATI
<b>Caratteristiche cliniche</b>	
<b>Età</b>	
Homma et al <sup>22</sup>	La presenza di PFO aumenta il rischio di eventi sfavorevoli in soggetti d'età >65 anni con stroke criptogenetico trattati con terapia farmacologica, rispetto ai pazienti < 55 anni
<b>Evento ischemico preceduto da manovra di Valsalva o dispnea</b>	
<b>Eventi ischemici multidistrettuali</b>	

### Studi di prevenzione secondaria

La terapia convenzionale per la prevenzione delle recidive di ACI apparentemente criptogenetici, comprende l'impiego di antiaggreganti o di anticoagulanti orali. Nonostante la terapia farmacologica, almeno il 25% dei pazienti presenta una recidiva di eventi ischemici cerebrali entro 4 anni dal primo evento. Mas e coll, in uno studio retrospettivo, hanno riportato in 581 pazienti con stroke criptogenetico trattati con aspirina, una incidenza di recidive (1.2%/anno di stroke, 3.45%/anno di stroke ed eventi ischemici transitori), più elevata in soggetti con PFO ed ASA (15.2%) <sup>29</sup>. Secondo i dati del PICSS (PFO in Cryptogenetic Stroke Study) 265 pazienti con stroke criptogenetico non hanno dimostrato significative differenze nel prevenire recidiva dopo 2 anni tra trattamento anticoagulante con Warfarin (16.7%) e con aspirina (23.2%) (incidenza di eventi elevata per la differente età media 57.9 vs 40.3 dello studio di Mas), senza un eccesso di rischio associato alla coesistenza di ASA <sup>15</sup>. In tabella III sono riportati i principali studi relativi alla chiusura percutanea della PFO in soggetti con storia di ACI.

*Tabella III* - Recidive di stroke in pazienti sottoposti a chiusura percutanea di PFO

Studio	N°pazienti	Follow-up (anni)	Recidive di stroke (%)	N° Pz con shunt residuo (%)
Hung <sup>30</sup>	63	2.6 (0.1-8.2)	6	9 (14)
Wahl <sup>31</sup>	152	1.7 (0.1-6.5)	4.9	32 (21)
Bruch <sup>32</sup>	66	0.1-3.6	0	2
Onorato <sup>33</sup>	256	1.6 (0.1-2.8)	0	—
Hong <sup>34</sup>	50	1.4	0	3 (6)
Giardini <sup>35</sup>	72	1.7 (0.1-4.9)	2.4	5 (8)
De Ridder <sup>36</sup>	32	1.3 (0.03-5.3)	0	2 (7)
Chatterjee <sup>37</sup>	55	1.6 (0.3-2.7)	0	2 (4)
Windecker <sup>38</sup>	150	2.3 (0.6-4.0)	1	—
Schuchlenz <sup>39</sup>	167	2.8	0.6	-30
Harms <sup>40</sup>	137	5	3.4	(14%)

Una revisione sistematica di studi non randomizzati ed aperti comprendenti complessivamente 1355 pazienti sottoposti a chiusura percutanea della PFO ha rilevato una significativa riduzione della percentuale di recidive entro un anno, rispetto al gruppo di controllo di 895 pazienti con trattamento farmacologico (0-4.9% vs 3.8-12%), con una incidenza di complicanze maggiori dell'1.5% e minori del 7.9% <sup>41</sup>. Tuttavia, i risultati di questi studi possono essere condizionati in termini di efficacia da criteri di selezione tendenti ad avviare i pazienti a maggior rischio verso la chiusura percutanea della PFO. La tabella IV sintetizza le raccomandazioni delle principali società scientifiche, relative alle misure di prevenzione secondarie delle recidive di stroke. In base alle attuali conoscenze, i pazienti con stroke criptogenetico e coesistenza di PFO non sono considerati per trattamento terapeutico differenziato. La responsabilità della PFO non è accettata da nessuna delle società scientifiche e la chiusura della PFO è raccomandata soltanto dalla AHA/Stroke Association in pazienti con recidive, nonostante la terapia farmacologica. Nonostante l'assenza di ogni evidenza nella pratica clinica, la chiusura della PFO è relativamente frequente (negli Stati Uniti vengono effettuate circa 3.000-5.000 procedure per anno).

*Tabella IV - Raccomandazioni terapeutiche per la prevenzione secondaria dello stroke criptogenetico*

<i>Raccomandazioni terapeutiche in pazienti con stroke criptogenetico</i>	
<i>American College of Chest Physicians</i>	Terapia antiaggregante o, quando appropriata, anticoagulante (disordini della coagulazione/trombosi venosa sistemica)
<i>American Academy of Neurology</i>	Il rischio di recidive non è condizionato dalla presenza di PFO. Non esistono differenze tra trattamento antiaggregante e anticoagulante. Non ci sono evidenze sull'efficacia della chiusura della PFO nella prevenzione delle recidive.
<i>AHA/American Stroke Association</i>	Terapia antiaggregante (Classe I, Evidenza A). Nei pazienti con PFO la terapia antiaggregante appare ragionevole (Classe IIa, Evidenza B). Il trattamento anticoagulante è appropriato nei pazienti con disordini della coagulazione o con dimostrazione di trombosi venosa profonda (Classe IIa, Evidenza C). Non esistono dati sufficienti per raccomandare la chiusura della PFO in pazienti con primo evento. La chiusura della PFO può essere considerata in pazienti con recidiva di stroke, nonostante la terapia farmacologica (Classe IIb, Evidenza C).

#### ***Patologia del setto inter-atriale in soggetti con emicrania.***

L'emicrania è un disturbo largamente diffuso e debilitante. Recentemente, è stata prospettata una relazione tra PFO ed emicrania con aura. L'emicrania dimostra una prevalenza 3.5 volte più elevata nei soggetti con PFO rispetto alla popolazione generale <sup>42</sup>. Scwerzmann e coll hanno riportato una prevalenza



di PFO in pazienti con emicrania associata ad aura, rispetto ai pazienti con emicrania senza aura (rispettivamente 47% vs 17%), con un rischio di emicrania maggiore in presenza di PFO e shunt (OR 7.78) <sup>43</sup>. La prevalenza della PFO è del 48% in pazienti con emicrania, 23% in pazienti senza aura e 20% nei controlli. È stato prospettato un modello di trasmissione autosomica dominante della PFO e della emicrania con aura. Reisman e coll hanno riportato, dopo chiusura percutanea della PFO in uno studio comprendente 162 pazienti, una completa risoluzione in 56% dei pazienti ed una significativa riduzione in 14% dei soggetti, con una più elevata efficacia nei soggetti con emicrania con aura (75% vs 31%) <sup>44</sup>. In base ai dati derivati dagli studi caso-controllo, è stata prospettata per l'emicrania con aura una ipotesi patogenetica cardioembolica conseguente al passaggio di micromeboli mediato dalla PFO non sufficienti per produrre lo stroke. In alternativa, è stato ipotizzato il passaggio di sostanze generalmente degradate a livello polmonare, dal circolo venoso sistemico al distretto arterioso. In accordo con l'ipotesi patogenetica cardioembolica, è stata proposta la chiusura della PFO per il trattamento dell'emicrania. La tabella V riassume i risultati degli studi relativi all'efficacia della chiusura della PFO in pazienti con emicrania. Mediamente, viene riportata una risoluzione completa (29-60%) od una riduzione significativa (14-59%) degli attacchi di emicrania. Tuttavia, si tratta di studi non randomizzati, con scarsa numerosità e senza un adeguato gruppo di controllo, che non sono da considerare dimostrativi dell'associazione causale tra PFO ed emicrania. Studi randomizzati in via di completamento (MIST-trial) potranno apportare significativi dati a sostegno o abbandono dell'ipotesi cardioembolica dell'emicrania.

Tabella V - Studi di efficacia della chiusura di PFO in pazienti con emicrania

Studio	N° pz	Età	N°pazienti con aura (%)	Follow-up medio (mesi)	Risoluzione	Riduzione intensità/frequenza	Ineff. controllo
Wilmshurst <sup>45</sup>	21	--	16 (76%)	1.5-32.0	48% (44% con aura, 60% senza aura)	38%(50% con aura, 0% senza aura)	14% (6% con aura, 40% senza aura)
Moranti <sup>46</sup>	17	48±15	9 (53%)	6	29%	59%	12%
Schwerzmann <sup>47</sup>	48	49	37 (77)	18	-	54% con aura, 62% senza aura	3 con aura ed ampio shunt
Azarbal <sup>42</sup>	37	--	20 (54)	12	75% con aura 40% senza aura	5% con aura 40% senza aura	-
Reisman <sup>44</sup>	57	47	39 (68)	9	56% (54% con aura, 62% senza aura)	14% (14% con aura, 15% senza aura)	30% (32% con aura, 23% senza aura)

### ***Interpretazione patogenetica unitaria dello spettro clinico della “sindrome embolica del setto interatriale”***

Per quanto non sussistano definitive e convincenti dimostrazioni, è stata prospettata una interpretazione patogenetica cardioembolica in numerose manifestazioni cliniche del presunto spettro clinico della “sindrome embolica del setto interatriale”, delle quali l’emicrania e lo stroke rappresentano le condizioni di maggiore rilevanza clinica e terapeutica. Studi caso-controllo hanno riportato un’associazione tra emicrania, stroke e PFO. Lamy e coll hanno riscontrato che i pazienti con stroke criptogenetico e PFO hanno una frequenza doppia di emicrania rispetto ai pazienti senza PFO (rispettivamente 27% vs 14%)<sup>47</sup>. Kruit et coll hanno documentato un’elevata frequenza di lesioni MRI in pazienti con emicrania con aura<sup>48</sup>. D’altra parte, studi di popolazione hanno evidenziato nei soggetti con emicrania uno sfavorevole profilo di rischio cardiovascolare convenzionale (ipertensione arteriosa, Framingham score elevato per rischio di CAD) ed una elevata prevalenza di fattori protrombotici (fattore di von Willebrand, Fattore V di Leyden, fattore protrombina, aumento di omocisteinemia, polimorfismo C677T)<sup>49-51</sup>. L’emicrania costituisce un fattore di rischio di stroke criptogenetico in soggetti giovani senza altre condizioni note di rischio. Milhaud et coll hanno riportato un’elevata prevalenza di infarti cerebrali posteriori, in pazienti in età giovanile (< 45 anni) con storia di emicrania<sup>52</sup>. Kriut et coll hanno evidenziato una prevalenza di infarti cerebrali posteriori in soggetti con emicrania ed aura, rispetto ai soggetti con emicrania senza aura (rispettivamente 8.1% vs 2.2%)<sup>48</sup>. Questi dati hanno condotto all’interpretazione patogenetica comune di emicrania e/o stroke conseguente al passaggio di trombi di differenti dimensioni. L’emicrania con aura può essere considerata una fase di microembolia paradossa, come dimostrato dalla più elevata prevalenza di lesioni cerebrali in soggetti con emicrania con aura. Di fatto, l’emicrania da aura può evolvere in un persistente deficit neurologico focale, coerente con l’aura, configurando il cosiddetto “stroke emicranico”.

### **Prospettive e controversie:**

1. La persistenza di PFO/ASA costituisce una reale condizione favorente eventi cerebrali embolici in pazienti con masse nel distretto venoso sistemico o nel cuore destro. Il rischio cardioembolico e le manifestazioni cliniche possono essere condizionati da fattori morfo-funzionali che incrementano l’entità dello shunt interatriale (aneurisma del setto interatriale, incremento persistente o transitorio della pressione atriale destra).
2. In assenza di una diretta visualizzazione di masse trapassanti il setto interatriale o di condizioni patogenetiche a rischio di embolia paradossa, la semplice documentazione di PFO non costituisce definitiva dimostrazione di una reale associazione causale con eventi cerebrali criptogenetici.
3. La coesistenza di PFO in soggetti con ACI non comporta un incremento di rischio di recidive rispetto ai pazienti senza PFO. Studi caso-controllo o di prevenzione secondaria supportano la tesi che la chiusura di PFO può essere presa in considerazione per la prevenzione di recidive in soggetti ad alto rischio e refrattari a trattamento farmacologico convenzionale. Tuttavia, negli studi di prevenzione secondaria disponibili, le recidive dopo chiusura di

- PFO, sono comprese entro i limiti di confidenza osservati in assenza di chiusura di PFO. Inoltre, studi prospettici di popolazione non hanno confermato una correlazione tra PFO ed incidenza di ACI.
4. Studi prospettici potranno fornire elementi conoscitivi per supportare una interpretazione unitaria delle manifestazioni cliniche, attribuibili a patologia del setto interatriale (“sindrome embolica del setto interatriale”), come un continuum di rischio cardioembolico relativo alla ampiezza dello shunt, condizionanti il passaggio di emboli di diversa grandezza e di correlati eventi clinici (dall’emicrania con aura fino allo stroke conclamato).
  5. Allo stato attuale delle conoscenze, il riscontro di PFO/ASA in pazienti con emicrania o stroke apparentemente criptogenetico, può supportare la ricerca di condizioni che possono caratterizzare un potenziale rischio di embolia paradossa, ma non è ancora da considerare una indicazione primaria a misure di prevenzione terapeutica differenziata <sup>53-55</sup>.

#### BIBLIOGRAFIA

- 1) *Hagen PT, Scholz DG, Edwards WD.* Incidence and size of patent foramen ovale during the first 10 decades of life: an autopsy study of 965 normal hearts. *Mayo Clin Proc* 1984; 59:17-20
- 2) *Meissner I, Whisnant JP, Khanderia BK, et al.* Prevalence of potential risk factors for stroke assessed by transesophageal echocardiography and carotid ultrasonography. The SPARC study. *Stroke prevention: assessment of risk in a community.* *Mayo Clin Proc* 1999; 74:730-736
- 3) *Drighil A, Mosalami HE, Elbadaoni N, chraibi S, Bennis A.* Patent foramen ovale: anew disease? *Int J Cardiol* 2007; 122:1-9
- 4) *Petty GW, Khandeira BK, Meissner I, et al.* Population-base study of the relationship between patent foramen ovale and cerebrovascular ischemic events. *Mayo Clin Proc* 2006; 81:602-608
- 5) *Thompson T, Evans W.* Paradoxical embolism. *Q J Med* 1930; 23:135-150
- 6) *Meacham RR, Headley S, Bronze MS, Lewis JB, Rester MM.* Impending paradoxical embolism. *Arch Intern Med* 1998; 158:438-448
- 7) *Kessel-Schaefer A, lefkovits M, Zellweger MJ, et al.* Migrating thrombus trapped in a patent foramen ovale. *Circulation* 2001; 103:1928
- 8) *Iwanaga T, Iguchi Y, Shibazakii k, Inoue T, Kimura K.* Paradoxical brain embolism in an acute stroke. *J Neurol Sci* 2007; 254:102-4
- 9) *Konstantinides S, Geibel A, Kasper W, Olschewiski M, Blumel L, Just H.* Patent foramen ovale is an important predictor of adverse outcome in patients with major pulmonary embolism. *Circulation* 1998; 97:1946-51
- 10) *Sacco RL, Ellenberg JH, Mohr JP, et al.* Infarcts of undetermined cause: the NINCDS Stroke Data Bank. *Ann Neurol* 1989; 25:382-90
- 11) *Overell JR, Bone I, Lees KR.* Interatrial septal abnormalities and stroke: a meta-analysis of case-control studies. *Neurology* 2000; 55:1172-9
- 12) *Handke M, Harloff A, Olschewski M, Hetzel A, Geibel A.* Patent foramen ovale and cryptogenetic stroke in older patients. *N Engl J Med* 2007; 357:2262-8
- 13) *Meissner I, Khandeira BK, Heit JA, et al.* Patent foramen ovale: innocent or guilty? *J Am Coll Cardiol* 2006; 47:440-5
- 14) *Di Tullio MR, Sacco RL, Sciacca RR, Jin Z, Homma S.* Patent foramen ovale and the risk of ischemic stroke in a multiethnic population. *J Am Coll Cardiol* 2007; 49:797-802

- 15) *Homma S, Sacco RL, Di Tullio MR, Sciacca RR, Mohr JP.* Effect of medical treatment in stroke patients with PFO: PFO in cryptogenetic study. *Circulation* 2002; 105:2625-31
- 16) *Messè SR, Silverman IE, Kizer JR, et al.* Practice parameter: recurrent stroke with patent foramen ovale and atrial septal aneurysm. Report of the Quality Standard Subcommittee of the American academy of Neurology 2004; 62:1042-50
- 17) *Cramer SC, et al.* Increased pelvic vein thrombi in cryptogenetic stroke. Results of the Paradoxical Emboli From Large Veins in Ischemic Stroke (PELVIS) Study. *Stroke* 2004; 35:46-50
- 18) *Pezzini A, et al.* Inherited thrombophilic disorders in young adults with ischemic stroke and patent foramen ovale. *Stroke* 2003; 34:28-33
- 19) *Lichy C, et al.* Prothrombin G200221A mutation, but not factor V Leiden, is a risk factor in patients with persistent foramen ovale and otherwise unexplained cerebral ischemia. *Cerebrovasc Dis* 2003; 16:83-21
- 20) *Karttunen V, Hiltunen L, Rasi V, et al.* Factor V Leiden and prothrombin gene mutation may predispose to paradoxical embolism in subjects with patent foramen ovale. *Blood Coagul Fibrinolysis* 2003; 14:261-268
- 21) *Dodge MS, Hassel K, Anderson CA, Keller J, Groves B, Carroll JD.* Antiphospholipid antibodies are common in patients referred for percutaneous patent foramen ovale closure. *Catheter Cardiovasc Interv* 2004; 61:123-127
- 22) *Homma S, Di Tullio MR, Sacco RL, Sciacca RR, Mohr JP.* Age as a determinant of adverse events in medically treated cryptogenetic stroke patients with patent foramen ovale. *Stroke* 2004; 35:2145-9
- 23) *Steiner MM, et al.* Patent foramen ovale size and embolic brain imaging finding among patients with ischemic stroke. *Stroke* 1998; 29:944-948
- 24) *Schuchlenz H, et al.* Persisting Eustachian valve in adults: relation to patent foramen ovale and cerebrovascular events. *J Am Soc Echocardiogr* 2004; 17:231-233
- 25) *De Castro S, et al.* Morphological and functional characteristics of patent foramen ovale and their embolic implications. *Stroke* 2000; 31:2407-13
- 26) *Stone DA, et al.* Patent foramen ovale: association between the degree of shunt by contrast transesophageal echocardiography and the risk of future ischemic neurologic events. *Am Heart J* 1996; 131:158-161
- 27) *Anzola GP, et al.* Transcranial Doppler and risk of recurrence in patients with stroke and patent foramen ovale. *Eur J Neur* 2003; 10:129-135
- 28) *Cabanes L, et al.* Atrial septal aneurysm and patent foramen ovale as a risk factors for cryptogenetic stroke in patients less than 55 years of age. A study using transesophageal echocardiography. *Stroke* 1993; 24:1865-73
- 29) *Mas JL, Arquizan C, Lamy C, et al.* Recurrent cerebrovascular events associated with patent foramen ovale, atrial septal aneurysm, or both. *N Engl J Med* 2001; 345:1740-6
- 30) *Hung J, et al.* Closure of patent foramen ovale for paradoxical emboli: intermediate-term risk of recurrent neurological events following transcatheter device placement. *J Am Coll Cardiol* 2000; 35:1311-16
- 31) *Wahl A, et al.* Prognosis after percutaneous closure of patent foramen ovale for paradoxical embolism. *Neurology* 2001; 57:1330-32
- 32) *Bruch L, et al.* Transcatheter closure of intratrial communications for secondary prevention of paradoxical embolism: single center experience. *Circulation* 2002; 105:2845-48
- 33) *Onorato E, et al.* Patent foramen ovale with paradoxical embolism: mid-term results of transcatheter closure in 256 patients. *J Interv Cardiol* 2003; 16:43-50
- 34) *Hong TE, et al.* Transcatheter closure of patent foramen ovale associated with paradoxical embolism using the Amplatzer PFO occluder: initial and intermediate-term results of the US multicenter clinical trial. *Catheter Cardiovasc Interv* 2003; 60:524-528

- 35) *Giardini A, et al.* Comparison of results of percutaneous closure of patent foramen ovale for paradoxical embolism in patients with versus without thrombophilia. *Am J Cardiol* 2004; 94:1012-16
- 36) *De Ridder S, et al.* Percutaneous transcatheter closure of atrial septal defects: initial single experience and follow-up results. Initial experience with three-dimensional echocardiography. *Acta cardiol* 2005; 60:171-178
- 37) *Chatterjee T, et al.* Interventional closure with Amplatzer PFO occluder of patent foramen ovale in patients with paradoxical cerebral embolism. *J Interv Cardiol* 2005; 18:173-179
- 38) *Windecker S, et al.* Comparison of medical treatment with percutaneous closure of patent foramen ovale in patients with cryptogenetic stroke. *J Am Coll Cardiol* 2004; 44: 750-758
- 39) *Schuchlenz HW, et al.* Secondary prevention after cryptogenetic cerebrovascular events in patients with patent foramen ovale. *Int J Cardiol* 2005; 101:77-82
- 40) *Harms V, Reisman M, Fuller CJ, et al.* Outcomes after transcatheter closure of patent foramen ovale in patients with paradoxical embolism. *Am J Cardiol* 2007; 99:1312-15
- 41) *Khairy P, et al.* Transcatheter closure versus medical therapy of patent foramen ovale and presumed paradoxical thromboemboli: a systematic review. *Ann Intern Med* 2003; 139:753-760
- 42) *Azarbal B, et al.* Association of interatrial shunts and migraine headaches: impact of transcatheter closure. *J Am Coll Cardiol* 2005; 45:489-492
- 43) *Scherzmann M, et al.* Percutaneous closure of patent foramen ovale reduces the frequency of migraine attacks. *Neurology* 2004; 62:1399-1401
- 44) *Reisman M, et al.* Migraine headache relief after transcatheter closure of patent foramen ovale. *J Am Coll Cardiol* 2005; 45:493-495
- 45) *Wilmshurst PT, et al.* Effect on migraine of closure of cardiac right-to-left shunt to prevent recurrence of decompression illness or stroke or for haemodynamic reasons. *Lancet* 2000; 356:1648-51
- 46) *Morandi E, et al.* Transcatheter closure of patent foramen ovale: a new migraine treatment? *J Interv Cardiol* 2003; 16:39-42
- 47) *Lamy C, et al.* Clinical and imaging findings in cryptogenic stroke patients with and without patent foramen ovale: the PFO-ASA Study. *Stroke* 2002; 33:706-711
- 48) *Kruit MC, et al.* Migraine as a risk factor for subclinical brain lesions. *JAMA* 2004; 291:427-434
- 49) *Kurth T, Gaziano JM, Cook NR, et al.* Migraine and risk of cardiovascular disease in women. *JAMA* 2006; 296:283-291
- 50) *Diener H-C, Kurth T, Dodick D.* Patent foramen ovale, stroke, and cardiovascular disease in migraine. *Curr Opin Neurol* 2007; 20:310-319
- 51) *Scherzmann M, Nedeltchev K, Meier B.* Patent foramen ovale closure: a new therapy for migraine. *Cath Cardiovasc Interv* 2007; 69:277-284
- 52) *Milhaud D, et al.* Ischemic stroke and active migraine. *Neurology* 2001; 57:1805-11
- 53) *Slottow PTL, 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; 116:677-682
- 54) *Sacco RL, Adams R, Albers G, et al.* Guidelines for prevention of stroke in patients with ischemic stroke or transient ischemic attack. A statement for Healthcare Professionals from the American Heart Association/American Stroke Association Council on Stroke. *Circulation* 2006; 113:e409-e449
- 55) *Meier B.* Patent foramen ovale, guilty but only as a gang member and for a lesser crime. *J Am Coll Cardiol* 2006; 47:446-8