

# ICTUS CRIPTOGENETICO OLTRE I 60 ANNI. IL FORAME OVALE VA CHIUSO?

A. Gaspardone, G. A. Sgueglia

UOC Cardiologia, Ospedale S. Eugenio, Roma.

## **Abstract**

*Il Forame Ovale Pervio (PFO) rappresenta una comunicazione anatomica tra l'atrio sinistro e l'atrio destro dovuta alla mancata chiusura della fossa ovale. Dati epidemiologici ottenuti essenzialmente in popolazioni giovani hanno suggerito che il PFO, permettendo l'embolizzazione paradossa di materiale trombotico dal distretto venoso al sistema arterioso, giocasse un ruolo significativo nella patogenesi delle sindromi ischemiche cerebrali criptogenetiche. Recentemente, tre studi randomizzati su pazienti di  $\leq 60$  anni con storia di ictus criptogenetico hanno dimostrato la superiorità della chiusura percutanea del PFO rispetto alla terapia medica antitrombotica. Diversi studi hanno tuttavia indicato anche in pazienti più anziani con ischemia cerebrale criptogenetica una prevalenza maggiore di PFO associata a un basso rischio aterosclerotico e cardioembolico, un'aumentata incidenza di eventi avversi neurologici (prevalentemente criptogenetici nei pazienti trattati con terapia medica ma probabilmente dovuti a una nuova causa nei pazienti sottoposti a chiusura percutanea del PFO). Con l'età, aumentano inoltre i fattori favorevoli la trombosi venosa profonda e l'embolizzazione paradossa attraverso il PFO, suggerendo quindi di valutare con attenzione il quadro complessivo di un paziente ultrasessantenne con ictus criptogenetico perché non gli sia precluso, per mera considerazione anagrafica, il beneficio di un intervento di chiusura percutanea del PFO, specialmente alla luce delle nuove tecniche disponibili.*

Il Forame Ovale Pervio (PFO) è un difetto congenito che determina una comunicazione anatomica tra l'atrio sinistro e l'atrio destro dovuta alla mancata chiusura della fossa ovale che si verifica normalmente dopo la nascita con la fusione di septum primum e septum secundum. La persistenza del PFO in-

teressa circa una persona su quattro ma la sua prevalenza risulta significativamente maggiore nei pazienti con ictus criptogenetico. Questo dato, ottenuto essenzialmente in popolazioni giovani, ha suggerito che il PFO, permettendo l'embolizzazione paradossa di materiale trombotico dal distretto venoso al sistema arterioso, potesse giocare un ruolo chiave nella patogenesi di sindromi ischemiche cerebrali per le quali non vi è una causa evidente. È attualmente stimato che circa un terzo dei 400.000 attacchi ischemici transitori e degli ictus che si registrano ogni anno in Europa Occidentale siano criptogenetici. La miglior strategia terapeutica per la prevenzione delle recidive ischemiche cerebrali è stata oggetto di numerosi studi negli ultimi 20 anni. Recentemente, tre studi randomizzati hanno dimostrato la superiorità della chiusura percutanea rispetto alla terapia medica antitrombotica nella riduzione di eventi ischemici cerebrali ricorrenti in pazienti con storia di ictus criptogenetico attribuibile a un PFO<sup>1-3</sup>. In questi studi, tuttavia, sono stati arruolati soltanto pazienti di età inferiore o uguale a 60 anni.

### **Associazione tra PFO e ictus criptogenetico nei pazienti ultrasessantenni**

In un'influente meta-analisi di studi caso-controllo pubblicata nel 2000, l'associazione tra PFO e ictus criptogenetico risultava significativa nei pazienti di età inferiore a 55 anni ma non nei pazienti di età superiore<sup>4</sup>. Tuttavia, l'eccessiva eterogeneità tra gli studi inclusi in questo secondo gruppo di pazienti inficiava significativamente l'attendibilità del risultato.

Nel 2007, in un'analisi di 503 pazienti consecutivi con storia di ictus, la prevalenza di PFO risultava significativamente maggiore nei pazienti con ictus criptogenetico rispetto ai pazienti con ictus da altre cause, sia che l'età fosse inferiore (44% contro 14%,  $p < 0.01$ ) che superiore (28% contro 12%,  $p < 0.001$ ) a 55 anni<sup>5</sup>. Questo studio si mostrava marcatamente differente dai precedenti in quanto tutti i soggetti arruolati erano stati sottoposti ad un ecocardiogramma transesofageo per la diagnosi di PFO e valutati prospetticamente.

Questo riscontro è stato recentemente confermato in uno studio di popolazione innestato nell'Oxford Vascular Study, in cui pazienti consecutivi con recente attacco ischemico transitorio o ictus non invalidante sono stati studiati con Doppler transcranico che ha dimostrato una prevalenza di shunt destro-sinistro significativamente più elevata nei pazienti con ischemia cerebrale criptogenetica (36% contro 21%,  $p < 0.001$ )<sup>6</sup>. Le caratteristiche cliniche dei pazienti, assai simili a quelle dei soggetti arruolati negli studi sulla chiusura percutanea del PFO, costituiscono un aspetto distintivo e rilevante di questo studio. Inoltre, in una estrapolazione dei loro risultati nella popolazione britannica, gli Autori hanno calcolato che ogni anno si verificherebbero 8.477 eventi ischemici cerebrali criptogenetici ascrivibili a un significativo shunt destro-sinistro di cui il 70% in pazienti di età maggiore a 60 anni.

### **Rischio di ictus criptogenetico nei pazienti con PFO e più di 60 anni**

In una diversa analisi dell'Oxford Vascular Study, i pazienti con recente ictus criptogenetico (età media 70 anni) mostravano una prevalenza significativamente più bassa dei singoli fattori di rischio aterosclerotico, del loro nu-

mero complessivo, della presenza di aterosclerosi sintomatica di un altro di stretto arterioso, e il più basso rischio di andare incontro a un evento coronarico acuto rispetto ai pazienti con ictus dovuto a malattia dei grandi e piccoli vasi cerebrali<sup>7</sup>. Analogamente, i pazienti con ictus criptogenetico avevano la più bassa prevalenza e la più bassa incidenza di episodi subclinici di fibrillazione atriale parossistica a lungo termine, la più bassa prevalenza di anomalie cardiache rilevabili in un ecocardiogramma standard e il più basso rischio di eventi embolici sistemici rispetto ai pazienti con gli altri tipi di ictus. Nel complesso questi dati indicano che i pazienti con ictus criptogenetico presentano un basso rischio aterosclerotico e cardioembolico.

D'altro canto, con l'avanzare dell'età alcuni rilevanti fattori quali modificazioni della funzione endoteliale e piastrinica, comorbilità e riduzione dell'attività fisica, incrementano il rischio di trombosi nelle vene della pelvi e degli arti inferiori. Inoltre, nei pazienti più anziani, è più grande il diametro del PFO ed è maggiore la pressione di riempimento del ventricolo destro<sup>8</sup>. Pertanto, la più elevata probabilità di materiale trombotico nel distretto venoso e di condizioni emodinamiche che favoriscono uno shunt destro-sinistro, aumentano il rischio di embolia paradossa nei pazienti anziani.

### **Rischio di eventi ricorrenti nei pazienti di età avanzata con PFO e ictus criptogenetico**

In un'analisi retrospettiva dello studio PICSS (PFO In Cryptogenic Stroke Study), 250 pazienti trattati con terapia medica sono stati suddivisi per età in tre categorie: minore di 55 anni, tra 55 e 64 anni, uguale o superiore a 65 anni<sup>9</sup>. Di questi pazienti, 98 (39%) avevano un PFO. Il rischio di eventi avversi (morte e ictus ricorrente) a due anni associato al PFO era significativamente maggiore nei pazienti di età uguale o superiore a 65 anni (hazard ratio 3.21; intervallo di confidenza al 95% 1.33-7.75;  $p=0.01$ ) ma non nei due gruppi di pazienti più giovani (hazard ratio 0.21; intervallo di confidenza al 95% 0.02-1.78;  $p=0.15$  nei pazienti di meno di 55 anni e hazard ratio 0.72; intervallo di confidenza al 95% 0.14-3.73;  $p=0.70$  nei pazienti tra 55 e 64 anni).

In uno studio britannico su 2.555 pazienti con età media di 74 anni e recente ictus, l'incidenza di eventi avversi ischemici cerebrali fino a 10 anni risultava simile nei diversi tipi di ictus, mentre il 63% degli ictus ricorrenti nei pazienti con ictus criptogenetico erano a loro volta criptogenetici<sup>7</sup>. Nell'insieme, questi dati suggeriscono che l'esclusione di pazienti con più di 60 anni possa avere condizionato l'esito di alcuni studi clinici di confronto tra terapia medica e chiusura percutanea del PFO.

### **Rischio di eventi ricorrenti nei pazienti di età avanzata sottoposti a chiusura percutanea di PFO**

Sono state pubblicate diverse casistiche di pazienti di età superiore a 55 anni sottoposti a chiusura percutanea di PFO con impianto di dispositivo in seguito a un ictus criptogenetico<sup>10-13</sup>. La tab. I ne riassume le caratteristiche salienti. Gli studi differiscono per rigore metodologico, presentazione dei dati e risultati. Quando disponibile, la prevalenza dei fattori di rischio aterosclerotici-

Tabella 1 - Sinossi degli studi di chiusura percutanea del PFO in pazienti di età superiore a 55 anni.

Autore	Anno	N. pazienti "giovani"	N. pazienti "anziani"	Follow-up	Eventi ricorrenti "giovani"	Eventi ricorrenti "anziani"	p
Kiblawi FM <sup>10</sup>	2006	272 <55 anni	184 >55 anni	1-45 mesi (media 18 mesi)	1.5%	1.6%	0.80
Spies C <sup>11</sup>	2008	632 <55 anni	423 >55 anni	0-162 mesi (mediana 18 mesi)	1.3%	1.8%	0.60
Luermans JG <sup>12</sup>	2011	215 <55 anni	120 >55 anni	Media 4 anni	0.6%	2.4%	0.005
Scacciarella P <sup>13</sup>	2016	307 <55 anni	151 ≥55 anni	19-5217 giorni (media 4.5 anni)	0.3%	4.0%	0.002

co, in particolare ipertensione arteriosa sistemica, ipercolesterolemia, diabete mellito, è significativamente maggiore nei pazienti ultracinquantacinquenni, mentre la percentuale di shunt residuo non appare diversa tra i due gruppi.

I primi due studi pubblicati si riferiscono a registri americani e non dimostrano una differenza significativa di eventi neurologici ricorrenti nei pazienti di età superiore a 55 anni<sup>10,11</sup>. I successivi due studi di provenienza europea dimostrano entrambi, a un follow-up marcatamente più lungo, un'incidenza significativamente aumentata di eventi neurologici ischemici nei pazienti con più di 55 anni<sup>12,13</sup>. In questi ultimi due studi le curve di Kaplan-Meier iniziano a separarsi tardivamente, suggerendo un'evoluzione del quadro clinico generale e l'intervento di una nuova causa nei pazienti con nuovo evento ischemico cerebrale. Questo dato appare in accordo con la dimostrazione nei pazienti con PFO e ictus criptogenico di una causa identificabile diversa dall'embolia paradossa in più di un terzo degli eventi neurologici ricorrenti<sup>14</sup>.

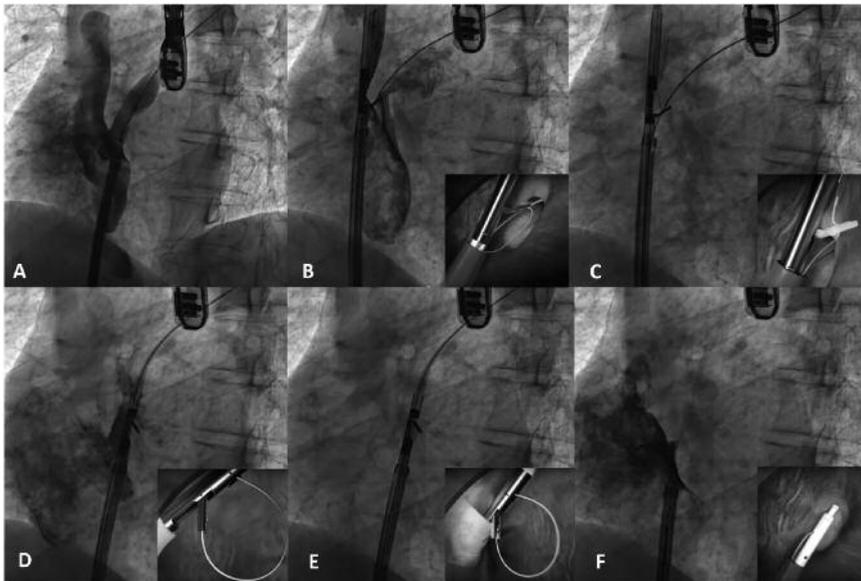
Infine, nessuno studio dimostrava una diversa incidenza di complicanze peri-procedurali tra i due gruppi di pazienti in seguito a chiusura percutanea di forame ovale pervio con un dispositivo impiantabile.

### Attualità e sviluppi futuri nel trattamento dei pazienti con PFO

Dopo un lungo dibattito nella comunità scientifica sul miglior trattamento dei pazienti con PFO, nel 2017 sono stati pubblicati i risultati di tre importanti studi clinici randomizzati - il follow-up esteso dello studio RESPECT, lo studio REDUCE e lo studio CLOSE - che dimostrano una riduzione degli eventi neurologici ischemici in seguito a chiusura percutanea del PFO con un dispositivo impiantabile rispetto alla sola terapia medica con acido acetilsalicilico in pazienti di età non superiore a 60 anni e storia di ictus criptogenico<sup>1-3</sup>. Tuttavia, nei pazienti sottoposti a chiusura percutanea del PFO risultava maggiore l'incidenza di eventi avversi, in particolare episodi di fibrillazione atriale. Tale evenienza appare associata alla presenza e alle dimensioni del dispositivo a doppio disco impiantato per la chiusura del PFO con meccanismo a ombrello. Inoltre, la presenza di un dispositivo metallico nel cuore è associata ad un vasto spettro di complicanze che, sebbene più rare, possono essere anche molto gravi. Infine, la terapia antitrombotica necessaria a scongiurare il ri-

schio di trombosi del dispositivo durante il periodo che precede la sua completa endotelizzazione è essa stessa una possibile fonte di complicanze iatrogene.

Sono stati perciò sviluppati nuovi approcci mirati a evitare l'impianto di un dispositivo metallico nel cuore. Da una parte, un trattamento farmacologico più potente con i nuovi anticoagulanti orali, non sembra offrire vantaggi rispetto alla terapia antiaggregante con acido acetilsalicilico<sup>15</sup>. Dall'altra parte, la chiusura del PFO mediante sutura percutanea con sistema NobleStitch EL appare assolutamente promettente. Tale tecnologia prevede l'impiego di due cateteri distinti per la sutura in polipropilene del septum secundum e del septum primum e di un terzo catetere per garantire una chiusura della fossa ovale attuata attraverso il piegamento del septum primum verso l'atrio destro così da determinare la coaptazione con il septum secundum stabilizzata dal fissaggio delle suture (fig. 1). I vantaggi di tale approccio comprendono un aumentato comfort del paziente e una più elevata sicurezza procedurale per l'assenza di guida ecocardiografica transesofagea e della necessaria sedazione, l'assenza di un dispositivo impiantato nel cuore e di qualsiasi materiale estraneo nel versante sinistro del setto interatriale, la prevedibile assenza delle complicanze tipicamente ascrivibili alla presenza del dispositivo e in particolare la non necessità della terapia antitrombotica.



*Fig. 1.* Chiusura percutanea del PFO con sistema NobleStitch EL. (A) Valutazione del PFO con sizing balloon per determinare l'anatomia del Septum Secundum (SS) e del Septum Primum (SP) durante iniezione di mezzo di contrasto. (B-E) Avanzamento sequenziale dei due cateteri per la sutura del septum secundum e del septum primum. (F) Successivamente, in seguito all'applicazione di una moderata tensione sui fili di sutura, il septum primum viene ribaltato verso l'atrio destro così da coaptare con il septum secundum e determinare la chiusura della fossa ovale. Questa configurazione viene stabilizzata con un punto in polipropilene rilasciato da un terzo catetere sul versante destro del setto interatriale (asterisco). Lo stesso catetere viene utilizzato per tagliare i fili di sutura eccedenti che sono quindi rimossi insieme ad esso.

Sono stati recentemente pubblicati i risultati del NobleStitch EL Italian Registry che descrive la prima esperienza clinica con questo sistema in 186 pazienti con storia di ictus criptogenetico attribuibile a un PFO<sup>16</sup>. Ad un follow-up medio di 206±130 giorni, il controllo ecocardiografico con contrasto durante manovra di Valsalva ha dimostrato la presenza di shunt destro-sinistro di grado 0-1 nell'89% dei pazienti, mentre non è stata osservata alcuna complicanza riferibile alla sutura dei setti atriali. In particolare, non è stato registrato nessun episodio di fibrillazione atriale. Messa in rapporto con i dati dei principali studi pubblicati (tab. II), i risultati del Registro Italiano mostrano che l'efficacia della chiusura del PFO mediante sutura percutanea con sistema NobleStitch EL è sovrapponibile a quella dei tradizionali dispositivi impiantabili mentre l'assoluta sicurezza configura questo approccio innovativo e rivoluzionario.

Tabella II - Risultati del NobleStitch EL Italian Registry in prospettiva.

Studio	Shunt destro-sinistro grado 0-1	Eventi avversi
CLOSURE I	86.7%	16.9%
PC Trial	91.1%	21.1%
Gore Helix	94.5%	12.8%
RESPECT	93.5%	4.2%
NobleStitch EL Italian Registry	89%	0%

## Conclusioni

Sebbene la prevalenza di caratteristiche cliniche associate a ictus da cause note aumenti con l'età, lo stesso accade con i fattori favorevoli all'embolia paradossa attraverso un PFO. Inoltre, l'inclusione di soggetti di età non superiore a 60 anni negli studi clinici randomizzati che hanno dimostrato il vantaggio della chiusura percutanea del PFO non deve costituire una preclusione al trattamento dei pazienti più anziani, che sono a maggior rischio di recidiva di ischemia cerebrale. In un paziente di più di 60 anni, un'attenta valutazione delle caratteristiche temporali e topografiche dell'ictus, dei fattori di rischio aterosclerotico, del ritmo cardiaco, dell'anatomia del setto interventricolare, delle vene degli arti inferiori, del grado di autonomia, delle co-morbilità e dell'equilibrio emo-coagulativo, aiutano a valutare il rischio relativo di un ictus criptogenetico rispetto ad un evento ischemico da altre cause. Inoltre, la recente introduzione in ambito clinico della chiusura del PFO mediante sutura percutanea, appare particolarmente favorevole all'impiego nei pazienti più anziani per migliore tollerabilità della procedura, elevata sicurezza sia durante la procedura che per l'assenza di complicanze al follow-up, e il sostanziale esonero dalla terapia antitrombotica.

## BIBLIOGRAFIA

- 1) *Sondergaard L, Kasner SE, Rhodes JF et al, and Gore RCSI. Patent Foramen Ovale Closure or Antiplatelet Therapy for Cryptogenic Stroke. N Engl J Med*

- 2017; 377:1033-42
- 2) *Saver JL, Carroll JD, Thaler DE et al and Investigators R.* Long-Term Outcomes of Patent Foramen Ovale Closure or Medical Therapy after Stroke. *N Engl J Med* 2017; 377:1022-32
  - 3) *Mas JL, Derumeaux G, Guillon B et al, and Investigators C.* Patent Foramen Ovale Closure or Anticoagulation vs. Antiplatelets after Stroke. *N Engl J Med* 2017; 377:1011-21
  - 4) *Overell JR, Bone I and Lees KR.* Interatrial septal abnormalities and stroke: a meta-analysis of case-control studies. *Neurology* 2000; 55:1172-9
  - 5) *Handke M, Harloff A, Olschewski M, Hetzel A, Geibel A.* Patent foramen ovale and cryptogenic stroke in older patients. *N Engl J Med* 2007; 357:2262-8
  - 6) *Mazzucco S, Li L, Binney L, Rothwell PM and Oxford Vascular Study Phenotyped C.* Prevalence of patent foramen ovale in cryptogenic transient ischaemic attack and non-disabling stroke at older ages: a population-based study, systematic review, and meta-analysis. *Lancet Neurol* 2018; 17:609-617
  - 7) *Li L, Yiin GS, Geraghty OC and Oxford Vascular S.* Incidence, outcome, risk factors, and long-term prognosis of cryptogenic transient ischaemic attack and ischaemic stroke: a population-based study. *Lancet Neurol* 2015; 14:903-913
  - 8) *Mattle HP and Saver JL.* Patent foramen ovale increases stroke risk in older people. *Nat Rev Neurol* 2018
  - 9) *Homma S, Di Tullio MR, Sacco RL, Sciacca RR, Mohr JP and Investigators P.* Age as a determinant of adverse events in medically treated cryptogenic stroke patients with patent foramen ovale. *Stroke* 2004; 35:2145-9
  - 10) *Kiblawi FM, Sommer RJ and Levchuck SG.* Transcatheter closure of patent foramen ovale in older adults. *Catheter Cardiovasc Interv* 2006; 68:136-42; discussion 143-4
  - 11) *Spies C, Khandelwal A, Timmemanns I, Kavinsky CJ, Schrader R, Hijazi ZM.* Recurrent events following patent foramen ovale closure in patients above 55 years of age with presumed paradoxical embolism. *Catheter Cardiovasc Interv* 2008; 72:966-70
  - 12) *Luermans JG, Budts W, Ten Berg JM, Plokker HW, Suttorp MJ, Post MC.* Comparison of outcome after patent foramen ovale closure in older versus younger patients. *EuroIntervention* 2011; 7:209-15
  - 13) *Scacciatella P, Meynet I, Presbitero P, Giorgi M et al.* Recurrent cerebral ischemia after patent foramen ovale percutaneous closure in older patients: A two-center registry study. *Catheter Cardiovasc Interv* 2016; 87:508-14
  - 14) *Mono ML, Geister L, Galimanis A et al.* Patent foramen ovale may be causal for the first stroke but unrelated to subsequent ischemic events. *Stroke* 2011; 42:2891-5
  - 15) *Hart RG, Sharma M, Mundl H, Kasner SE et al.* Rivaroxaban for Stroke Prevention after Embolic Stroke of Undetermined Source. *N Engl J Med* 2018; 378:2191-2201
  - 16) *Gasparidone A, De Marco F, Sgueglia GA et al.* Novel percutaneous suture-mediated patent foramen ovale closure technique: early results of the NobleStitch EL Italian Registry. *EuroIntervention* 2018; 14:e272-e279