

INDICE

INTRODUZIONE	PAG. 1
---------------------------	---------------

CAPITOLO 1. ISCHEMIA CEREBRALE CRIPTOGENETICA: RUOLO FISIOPATOLOGICO DEL FORAME OVALE PERVIO (PFO)

1.1	CENNI DI ANATOMIA DEL SETTO INTER-ATRIALE	PAG.3
1.2	FORAME OVALE PERVIO: ASPETTI FISIOPATOLOGICI.....	PAG.7
1.3	EMBOLIZZAZIONE PARADOSSA: RILEVANZA CLINICA.....	PAG.9
1.4	ATTUALI STRATEGIE TERAPEUTICHE: QUANDO CHIUDERE IL PFO?.....	PAG.11

CAPITOLO 2. IMPIEGO DELL'ULTRASONOGRAFIA NELLA DIAGNOSI DI ISCHEMIA CEREBRALE CRIPTOGENETICA

2.1	DOPPLER TRANS-CRANICO (TCD).....	PAG.14
2.2	ECOCARDIOGRAFIA TRANS-ESOFAGEA (ETE).....	PAG. 18
2.3	ECOCARDIOGRAFIA TRANS-TORACICA (ETT).....	PAG. 19

CAPITOLO 3: STUDIO CLINICO

3.1	SCOPO DELLO STUDIO	PAG.22
3.2	MATERIALI E METODI	PAG. 23
3.3	RISULTATI	PAG. 29
3.4	DISCUSSIONE	PAG. 34
3.5	CONCLUSIONI	PAG. 38

BIBLIOGRAFIA

Abstract

Introduzione: Circa un terzo degli ictus ischemici (che rappresentano il 75% di tutti gli ictus) sono criptogenetici, cioè senza una causa ben definita. Il ruolo patogenetico dell'embolizzazione paradossa da forame ovale pervio (PFO) in questo contesto clinico è ancora materia di discussione. Esiste inoltre un'ampia variabilità nell'approccio alla diagnosi del PFO.

Scopo dello studio: Valutare l'utilità clinica di un approccio ultrasonografico combinato, integrando i risultati di Doppler Trans-Cranico (TCD), Ecocardiografia Trans-Esofagea (ETE) ed Ecocardiografia Trans-Toracica (TTE) nell'identificazione di un PFO.

Materiali e metodi: Il campione di studio è stato selezionato da una serie consecutiva di pazienti accettati nella nostra "Stroke Unit" (SU) con sintomi di ischemia cerebrale acuta. I sottotipi di stroke sono stati definiti in base ai criteri TOAST (Trial of Org 10172 in Acute Stroke Treatment). L'indice di gravità clinica è stato assegnato secondo la "NIH Stroke Scale" (NIHSS). Se non controindicata, una RMN cerebrale è stata effettuata entro 12-24 ore dall'ingresso del paziente. I soggetti con ictus o TIA da causa indeterminata ("criptogenici") sono stati sottoposti a TCD per valutazione del numero di segnali microembolici indotti dall'iniezione e.v. di un m.d.c. ecografico salino. I pazienti risultati positivi per RLS ("Right to Left shunt"), sono stati sottoposti ad ETE multiplanare con m.d.c. salino, per la conferma del PFO, seguita da una valutazione con TTE o una rivalutazione al TCD nei casi negativi. Le variabili clinico-demografiche, i reperti RMN a l'outcome a sei mesi sono stati comparati nel gruppo con e senza PFO confermato.

Risultati: Su 674 pazienti accettati per ischemia cerebrale acuta, sono stati selezionati 154 pazienti con eziologia indeterminata. Il TCD non è stato eseguito in 7 casi per inadeguata finestra temporale. Il TCD ha identificato un RLS in 76 casi (52%); l'ETE, eseguito in 61 pazienti, ha confermato la presenza di un PFO in 49 casi (66%). Integrando i risultati della valutazione combinata con TTE e TCD, il numero di PFO identificati saliva a 53 casi (77%). Non è stata osservata una significativa diversità nella distribuzione delle variabili clinico-demografiche nel gruppo con e senza PFO.

Conclusioni: L'utilizzo di una valutazione ultrasonografica integrata secondo un algoritmo decisionale flessibile, rappresenta un "tool diagnostico" di notevole utilità clinica nella diagnosi di PFO in pazienti ricoverati con diagnosi di ischemia cerebrale acuta criptogenetica.

Abstract

Background: About one third of ischemic stroke are of uncertain origin and the exact role played by a patent foramen ovale (PFO) is actually matter of debate.

So if the clinical relevance of this condition appears unclear, the “gold standard” diagnostic skills too are not yet established.

Study aim: To investigate clinical usefulness of an integrated ultrasound approach, combining results of Trans Cranial Doppler (TCD), Trans Esophageal Echocardiography (TEE) and Trans-Thoracic Echocardiography (TTE) in detection of a PFO.

Methods: The target population was selected from a consecutive series of 674 patients admitted in our Stroke Unit (SU) with symptoms of acute cerebral ischemia. Stroke subtypes were defined according to the Trial of Org 10172 in Acute Stroke Treatment (TOAST) classification criteria. Stroke severity was assessed by the NIH Stroke Scale (NIHSS). If not contraindicated, patients had MRI/MRA within 12-24 hours from admission. Patients with uncertain stroke etiology underwent to high intensity transient signals (HITS) detection in the middle cerebral artery (MCA) by Trans-Cranial Doppler (TCD) monitoring. Patients who scored positive on TCD for a R-to-L shunt (RLS) underwent to Trans-Esophageal Echocardiography (TEE) for PFO confirmation, followed by a TTE or TCD examination in case of PFO not confirmed. Demographics, vascular risk factors, clinical and MRI findings, and 6-month outcome were compared between patients with and without a PFO.

Results: On 674 patients admitted for acute cerebral ischemia, there were 154 patients with no clear aetiology for their stroke. TCD could not be performed in 7 patients due to lack of adequate TBW. TCD detected HITS passage in 76 (52%) of them (52%); TEE was performed in 61 of them and confirmed the presence of PFO in 49 (66 %) of them. Combining results from TTE and TCD examinations a PFO was detected in 53 (77%) of them. No significant clinical-demographics differences were observed between patients with and without PFO.

Conclusions: Combined ultrasound evaluation is a valuable diagnostic tool in cryptogenic acute ischemia clinical setting.

Parole chiave: PFO, ecocardiografia, ictus, criptogenetico, forame, ovale, pervio, ecocontrasto

INTRODUZIONE

Circa un terzo degli ictus ischemici (che rappresentano il 75% di tutti gli ictus) sono criptogenetici, cioè senza una causa ben definita.¹⁻² Tale percentuale è maggiore, circa il 40%, se si considerano solo gli ictus ischemici insorti prima dei 55 anni.²

La dimostrazione che un ictus ischemico potesse essere causato dal passaggio di un embolo dall'atrio destro al sinistro attraverso un forame ovale pervio (PFO) è stata suggerita per la prima volta da Cohnheim³ nel 1877 dopo aver eseguito un'autopsia in una giovane donna con PFO deceduta per ictus cerebrale.

La pervietà del forame ovale è una condizione caratterizzata da una mancata fusione dei due setti interatriali (septum primum e septum secundum) durante l'embriogenesi cardiaca. Questa variante anatomica è riscontrabile, a seconda dei diversi studi, nel 20-30% della popolazione sana⁴, con dati simili in serie sia cliniche sia autoptiche. Tale percentuale aumenta fino al 39-54% nei pazienti con pregressi eventi di ischemia cerebrale criptogenetica (ictus o attacco ischemico transitorio), in cui non sia stata riscontrata una causa cerebro- o cardiovascolare organica o funzionale evidente.⁵ Numerosi studi hanno dimostrato l'associazione clinica ed epidemiologica tra forame ovale pervio ed ischemia cerebrale criptogenetica, consentendo di ipotizzare tale difetto cardiaco come possibile fattore predisponente all'embolia paradossa (passaggio dall'atrio destro a quello sinistro e quindi nella circolazione sistemica di emboli provenienti dal circolo venoso profondo).

La disponibilità di farmaci antiaggreganti e anticoagulanti efficaci per la prevenzione secondaria, nonché l'avvento di nuove e sempre più sicure metodiche di chiusura del forame ovale pervio per via percutanea, hanno favorito l'incremento negli ultimi anni dell'interesse nei riguardi di tale condizione patologica.

In tale contesto, la necessità di poter definire con accuratezza in quali casi di ischemia cerebrale criptogenetica possa essere reperito un PFO, rende l'atto diagnostico una fase di cruciale importanza, per quanto ne conseguirà in termini prognostici e terapeutici.

La valutazione con tecniche ultrasonografiche è certamente cardine di una diagnosi quanto mai complessa ed integrata; Doppler Trans-Cranico (TCD), Ecocardiografia Trans-Esofagea (ETE) e Trans-Toracica (ETT), sono state utilizzate diffusamente negli innumerevoli studi clinici condotti, sia singolarmente che in combinazioni, ma è ancora materia di confronto quale sia la metodica (o le metodiche) eleggibili quale “*gold standard*” in questo setting clinico.

CAPITOLO 1. ISCHEMIA CEREBRALE CRIPTOGENETICA: RUOLO FISIOPATOLOGICO DEL FORAME OVALE PERVIO (PFO)

1.1 CENNI DI ANATOMIA DEL SETTO INTER-ATRIALE

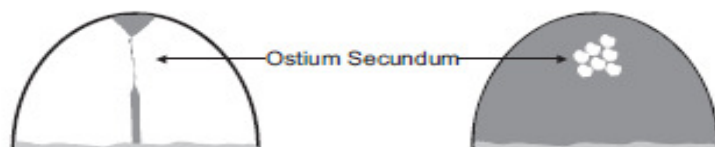
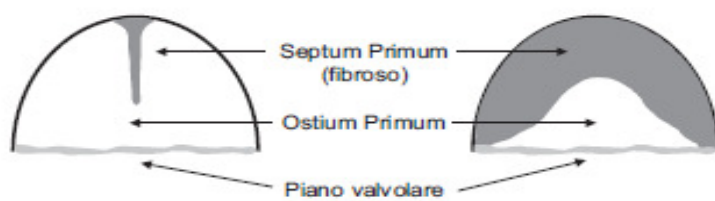
Il forame ovale si forma durante la vita embrionale (quinta settimana di gestazione) ed è di fondamentale importanza per la vita intrauterina. La cavità atriale, inizialmente unica, viene progressivamente divisa dalla formazione del septum primum. Quest'ultimo è una struttura fibrosa a forma di semiluna che progredisce in senso craniocaudale dal tetto atriale verso il canale atrioventricolare; la comunicazione che si viene a definire tra gli atri primitivi destro e sinistro è l'ostium primum (Figura 1A). In una fase di sviluppo successiva, dal margine inferiore del septum primum si dipartono delle propaggini di tessuto la cui proliferazione porta alla progressiva chiusura dell'ostium primum; tuttavia, prima che ciò si realizzi completamente, si vengono a creare delle perforazioni, inizialmente isolate, a livello della parte postero-superiore del septum primum (Figura 1A), che confluendo portano alla formazione di una seconda apertura, l'ostium secundum (Figura 1B). Quest'ultima apertura permette la persistenza della comunicazione interatriale anche dopo la chiusura completa dell'ostium primum, consentendo il passaggio di sangue ossigenato dalla vena cava inferiore (che drena il sangue proveniente dalla vena ombelicale) all'atrio sinistro. Il septum secundum (muscolare) scende dalla parte superiore dell'atrio destro alla destra del septum primum progredendo

caudalmente fino a coprire l'ostium secundum (Figura 1B). Si viene così a formare una specie di tunnel a valvola tra septum primum e septum secundum che permette al sangue ossigenato proveniente dalla vena cava inferiore di entrare direttamente in atrio sinistro bypassando la circolazione polmonare (Figura 1C). Attraverso questo percorso, la maggior parte del sangue proveniente dalla vena cava inferiore viene indirizzato verso la circolazione sistemica. In questo contesto anatomico, la valvola della vena cava inferiore, detta di Eustachio, svolge un ruolo emodinamico significativo. Quest'ultima è costituita da una formazione membranosa a forma di mezzaluna, posta nella parete posteriore dell'atrio destro del cuore in corrispondenza dell'orifizio che permette alla vena cava inferiore di collegarsi alla cavità cardiaca. La sua funzione, oltre che quella di indirizzare il sangue verso il forame ovale durante la vita intrauterina, è di impedire il reflusso di sangue venoso nella vena cava inferiore durante la contrazione atriale.

Dopo la nascita le resistenze vascolari polmonari si riducono per l'espansione dei vasi polmonari e, di conseguenza, la pressione dell'atrio sinistro supera quella dell'atrio destro. Il gradiente pressorio creatosi tra atrio sinistro e atrio destro spinge il septum primum verso il septum secundum con conseguente chiusura funzionale del forame ovale e cessazione del fisiologico shunt destro-sinistro (Figura 1C). Pertanto il forame ovale è di fatto pervio in tutti i neonati e in questo senso non può e non deve essere considerato una cardiopatia congenita.

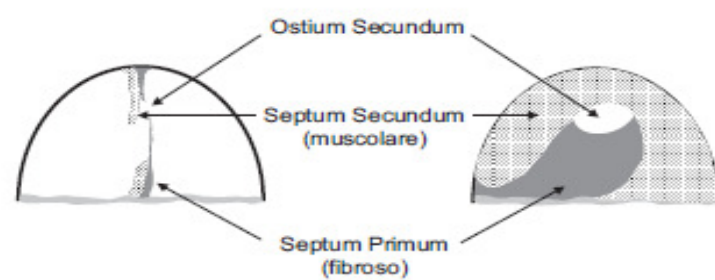
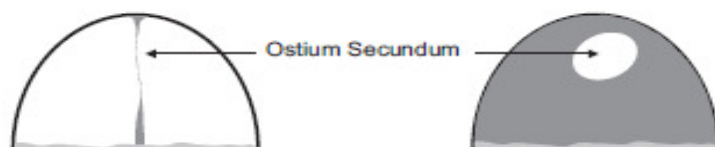
Nella maggior parte delle persone la chiusura anatomica del forame ovale avviene entro il primo anno di vita; in circa un quarto dei casi tuttavia non si realizza una fusione anatomica tra septum primum e secundum ma solo funzionale facendo sì che persista anche dopo la nascita una comunicazione virtuale tra i due atri (persistente pervietà del forame ovale). Pertanto con il termine di PFO si definisce una condizione postnatale del tutto fisiologica, presente in circa il 25% delle persone sane, caratterizzata da una comunicazione virtuale tra atrio destro e sinistro a livello della fossa ovale e precisamente tra septum primum (che costituisce la "valvola del forame ovale") e il septum secundum.

Sezione Frontale Sezione Sagittale (da destra)



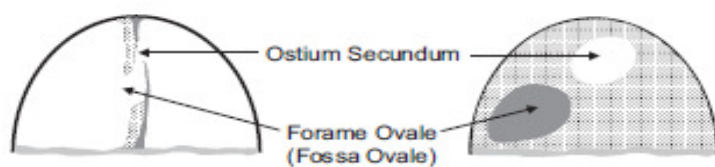
A

Sezione Frontale Sezione Sagittale (da destra)



B

Sezione Frontale Sezione Sagittale (da destra)



C

Figura 1. Per la spiegazione si rimanda al testo.

Reperti autoptici hanno documentato che solamente nel 6% dei casi di PFO la comunicazione tra i due atri ha un diametro massimo >6 mm; nella maggior parte dei casi, dunque, la comunicazione tra i due atri attraverso il PFO è del tutto virtuale⁶. Uno studio su circa 1000 autopsie ha dimostrato che la prevalenza del PFO si riduce con l'età essendo presente nel 33% dei soggetti con meno di 30 anni e nel 20% dei soggetti con più di 80 anni⁷. Tale osservazione ha generato l'ipotesi che i soggetti con PFO presentino una mortalità globale maggiore ma non si può certamente escludere l'evenienza di una chiusura spontanea tardiva.

Generalmente il PFO è del tutto asintomatico; la possibilità di un minimo shunt destro-sinistro a livello atriale in condizioni di aumentata pressione atriale destra non si associa infatti ad alcuna manifestazione clinica. In alcuni casi tuttavia la dinamica embriogenetica dello sviluppo intrauterino del septum primum e secundum è imperfetta. I due setti possono non combaciare perfettamente a causa di uno sviluppo ridotto di uno o di entrambi, il sistema a "valvola" non è funzionalmente efficiente a causa di un'eccessiva sottigliezza o ridondanza del septum primum o per la presenza di pervietà multiple nel corpo del septum primum. In genere queste alterazioni, a seconda del periodo embriogenetico in cui si realizzano, si associano ad una ridondanza del septum primum (aneurisma del setto interatriale), alla persistenza della valvola di Eustachio e della rete di Chiari (residui embrionari della valvola destra del seno venoso).

In questi casi è possibile che si realizzi uno shunt destro-sinistro di entità significativa. Il volume di sangue che viene deviato dipende, oltre che dalle dimensioni della pervietà, anche dal gradiente pressorio tra i due atri. Quest'ultimo è influenzato da numerosi fattori emodinamici (pressione polmonare ed intratoracica, ritorno venoso sistemico e polmonare, ecc.), pertanto l'entità dello shunt destro-sinistro varia notevolmente a seconda delle circostanze emodinamiche. Infine, è interessante osservare che la persistenza di residui embrionari a livello atriale può associarsi ad anomalie del sistema elettrico atriale con possibilità di una maggiore predisposizione allo sviluppo di aritmie sopraventricolari, il cui ruolo etiologico nella patogenesi dell'embolia sistemica deve sempre essere tenuto presente⁸.

1.2 FORAME OVALE PERVIO: ASPETTI FISIOPATOLOGICI

La fossa ovale rappresenta la normale via di comunicazione interatriale presente nella vita intrauterina. Durante lo sviluppo del cuore, dalla parete supero-posteriore dell'atrio primitivo si forma una sepimentazione (septum primum), che divide in modo incompleto la cavità atriale, lasciando una comunicazione residua al di sopra del canale atrioventricolare (ostium primum). Con il procedere dello sviluppo cardiaco l'ostium primum si chiude e contemporaneamente si forma una nuova comunicazione nella porzione superiore del septum primum: l'ostium secundum o forame ovale. Nel frattempo dalle pareti anteriore e superiore dell'atrio destro si sviluppa il septum secundum, che scende sulla destra del septum primum. Durante la vita fetale la Valvola di Eustachio direziona il sangue proveniente dalla vena cava inferiore verso il forame ovale. L'accrescimento del septum secundum è molto lento e solo poco prima della nascita raggiunge e sorpassa il margine anteriore del septum primum. Al momento della nascita l'aumento della pressione nell'atrio sinistro determina l'accollamento del septum primum al septum secundum e di conseguenza la chiusura funzionale del forame ovale. Dopo la nascita i due setti si fondono (chiusura anatomica) e nell'adulto ritroviamo la fossa ovale. In alcuni soggetti questa fusione non avviene e permane un'apertura simile a un tunnel. Questa condizione non rappresenta un vero e proprio difetto interatriale, ma una sede di potenziale comunicazione tra i due atri e di embolia paradossa, sia in condizioni di aumento della pressione nelle cavità destre sia per semplici dinamiche di flusso del sangue venoso reflu dalla vena cava inferiore. Le cause di questo mancato accollamento non sono note, verosimilmente più concause concorrono alla patogenesi di questo difetto. Le caratteristiche morfologiche del difetto possono condizionare la potenziale embolizzazione paradossa. Studi autoptici hanno dimostrato che le dimensioni del forame ovale pervio possono variare da 1 a 19 mm, con una media di 4,9 mm.³

Mentre alcuni studi hanno dimostrato un'associazione tra difetti di maggiori dimensioni e rischio di embolia paradossa,^{4,5} altri⁶ hanno messo in discussione tale assunto, dimostrando che i difetti di piccole dimensioni sono maggiormente distensibili in condizioni di alterazione delle pressioni intra-atriali (ad es. manovra di Valsalva), ipotizzando pertanto che le dimensioni del forame ovale pervio non correlino necessariamente con il rischio di embolia.

Il forame ovale pervio è spesso associato ad altre anomalie anatomiche, la più rilevante delle quali è rappresentata dall'aneurisma del setto interatriale. L'aneurisma del setto interatriale è una condizione in cui il setto interatriale appare aneurismatico e ha un'escursione di almeno 10 mm (15 mm in alcuni studi) durante il ciclo cardiaco; l'aneurisma coinvolge prevalentemente la regione della fossa ovale, ma può interessare anche tutto il setto.⁷ Una pervietà del forame ovale è presente nella maggior parte (70%) dei pazienti che presentano un aneurisma del setto interatriale.³

1.3 EMBOLIZZAZIONE PARADOSSA: RILEVANZA CLINICA

La dimostrazione che un ictus ischemico potesse essere causato dal passaggio di un embolo dall'atrio destro al sinistro attraverso un PFO è stata suggerita per la prima volta da Cohnheim³ nel 1877 dopo aver eseguito un'autopsia in una giovane donna con PFO deceduta per ictus cerebrale.

Sebbene grosse formazioni trombotiche siano state documentate mediante ecocardiografia e durante chirurgia cardiaca, nella maggioranza dei casi gli emboli sono di grandezza piuttosto ridotta, non più di qualche millimetro.

Le dimensioni piuttosto ridotte degli emboli consentono la loro potenziale disseminazione anche in vasi di calibro ridotto come quelli retinici e coronarici.

Nella grande maggioranza dei casi l'origine di queste formazioni emboliche resta indeterminata. Una trombosi venosa profonda è riscontrabile in circa il 5-10% dei pazienti e solo in una minoranza dei casi è possibile individuare un evento predisponente o un fattore di rischio chiaro (interventi ortopedici e ginecologici, parti complicati, ipertensione polmonare grave, terapia anticoncezionale estro-progestinica, tabagismo, difetti della coagulazione)⁹. La formazione dell'embolo direttamente nel PFO o nella tasca dell'aneurisma del setto interatriale, seppur possibile, appare meno probabile.

L'importanza del quadro clinico dipende ovviamente dalla destinazione finale dell'embolo, ove l'evento più temibile è, ovviamente, quello derivante da un embolia cerebrale. L'evidenza alla risonanza magnetica nucleare o alla tomografia computerizzata di ripetute pregresse lesioni di tipo embolico bilaterali a livello cerebrale del tutto asintomatiche in pazienti con un unico evento cerebrale sintomatico, indica che nella maggior parte dei casi gli episodi embolici colpiscono aree cerebrali relativamente circoscritte o facilmente vicariabili.

Raramente l'embolia paradossa colpisce il distretto coronarico causando infarto del miocardio o i distretti epatico, splenico e renale¹⁰. Verosimilmente la stragrande maggioranza delle embolie paradosse sistemiche sono del tutto asintomatiche.

Nel 1988 Lechat et al.¹¹ e Webster et al.¹² hanno riportato indipendentemente due casistiche personali di pazienti con pregresso ictus cerebrovascolare criptogenetico nelle quali si rilevava una prevalenza significativamente maggiore di PFO nei pazienti rispetto ai controlli.

Tale osservazione è stata successivamente confermata nella metanalisi di Overell et al.¹³ e nell'analisi di Homma e Sacco¹⁴ nei pazienti con età <55 anni. In sintesi, la prevalenza di PFO nei pazienti con ictus criptogenetico con età <55 anni è di circa il 43% contro il 15% dei controlli (Tabella 1)^{11,12,15-23}.

Tabella 1. Prevalenza di forame ovale pervio (PFO) in pazienti con ictus cerebrale criptogenetico e nei soggetti di controllo.

Autore	Anno	N. pazienti	Prevalenza di PFO (%)		p
			Ictus criptogenetico	Controlli	
Pazienti con età <55 anni					
Lechat et al. ⁹	1988	26	54	10	<0.001
Webster et al. ¹⁰	1988	34	56	15	<0.001
Chen et al. ¹³	1991	39	44	16	<0.001
de Belder et al. ¹⁴	1992	39	13	3	NS
Di Tullio et al. ¹⁵	1992	21	47	4	<0.001
Hausmann et al. ¹⁶	1992	18	50	11	<0.05
Cabanes et al. ¹⁷	1993	64	56	18	<0.0001
Job et al. ¹⁸	1994	74	51	42	NS
Jones et al. ¹⁹	1994	26	27	10	NS
Zahn et al. ²⁰	1995	120	42	20	<0.05
Del Sette et al. ²¹	1998	73	36	16	<0.05
Totale		534	43	15	<0.001
Pazienti con età >55 anni					
de Belder et al. ¹⁴	1992	64	20	5	<0.001
Di Tullio et al. ¹⁵	1992	24	38	8	<0.001
Hausmann et al. ¹⁶	1992	20	15	23	NS
Jones et al. ¹⁹	1994	57	18	16	NS
Zahn et al. ²⁰	1995	120	22	15	NS
Totale		285	23	13	NS

Pertanto la presenza di PFO aumenta il rischio di embolia cerebrale di circa 3 volte (odds ratio 3.1). La maggiore incidenza di ictus criptogenetico nei pazienti con PFO associato ad aneurisma del setto interatriale sembra individuare un sottogruppo di pazienti a più alto rischio (odds ratio 15.6)¹³, anche se nello studio PICSS (PFO in Cryptogenic Stroke Study)²⁴ i pazienti con PFO isolato e quelli con PFO associato ad aneurisma del setto interatriale presentavano la stessa incidenza di eventi cerebrali nel follow-up.

Al contrario, la sola presenza di aneurisma del setto interatriale senza PFO non sembra essere associata a significativo incremento di eventi embolici cerebrali²⁵.

1.4 ATTUALI STRATEGIE TERAPEUTICHE: QUANDO CHIUDERE IL PFO?

Malgrado il rapido sviluppo e la commercializzazione di numerosi dispositivi di chiusura transcateretere del PFO, la relativa facilità e sicurezza della procedura (incidenza di complicanze maggiori <2%) e l'efficacia della maggior parte dei dispositivi (percentuale di chiusura >90% a 6 mesi), al momento tale procedura non è approvata da nessuna delle maggiori associazioni professionali e scientifiche di cardiologia e di neurologia che hanno analizzato il problema. (American College of Chest Physicians, American Academy of Neurology, American Heart Association, American Stroke Association, SPREAD: Stroke Prevention and Educational Awareness Diffusion).

Pertanto l'impiego di prima scelta della chiusura transcateretere del PFO sia in prevenzione primaria che nella prevenzione delle recidive emboliche cerebrali è da considerarsi "off-label".

Tale atteggiamento è stato recentemente ribadito da una presa di posizione molto perentoria della Food and Drug Administration che prende in considerazione la possibilità della chiusura percutanea del PFO (raccomandazione dell'American Heart Association/American Stroke Association) solo nei casi di ripetuti episodi di ischemia cerebrale malgrado una terapia medica ottimale (doppia antiaggregazione o anticoagulazione; classe IIb, livello di evidenza C)²⁶

In tale contesto, si è preso atto che al momento non esistono dati scientifici sufficienti per indicare la chiusura percutanea del PFO come una strategia valida nella prevenzione secondaria degli eventi ischemici cerebrali né tanto meno in prevenzione primaria.

Sono in corso alcuni studi controllati di confronto tra terapia medica ottimale (antiaggregazione, anticoagulazione) e chiusura trans-
(Tabella 2) i cui risultati forniranno
certe al riguardo.

Tabella 2. Studi controllati in corso per la valutazione dell'efficacia della chiusura transcateretere del forame ovale pervio nella prevenzione delle recidive ischemiche cerebrali.

RESPECT (Randomized Evaluation of Recurrent Stroke Comparing PFO Closure to Establish Current Standard of Care Treatment - Amplatzer AGA Medical, USA)	indicazioni più
CLOSURE I (STARFlex NMT Medical, USA)	
CARDIAC PFO Trial (Cardia Inc., USA)	
PC Trial (PFO and Cryptogenic Embolism - Amplatzer AGA Medical, Europe and Australia)	disponibili i

Al momento sono solamente
dati di analisi relative a studi non controllati e/o registri prospettici. L'analisi di Homma e Sacco¹⁴ prende in esame un totale di 2373 pazienti (età media 46 anni, follow-up 18 mesi) con eventi cerebrali ricorrenti, dei quali 1430 trattati mediante chiusura percutanea e 943 sottoposti a terapia medica ottimale. L'incidenza annuale di ictus/attacco ischemico transitorio (TIA) è stata dell'1.62% nei pazienti trattati per via transcateretere e del 4.22% nei pazienti trattati con terapia medica con una differenza assoluta di eventi del 2.6%. Nell'analisi di Landzberg e Khairy²⁷ sono stati valutati un totale di 2002 pazienti (1107 trattati per via percutanea e 895 con terapia medica; età media 46 anni). Dopo aggiustamento per le variabili di rischio (fumo, diabete, ipertensione, ipercolesterolemia), l'incidenza annuale di ricorrenze ischemiche cerebrali (ictus/TIA) è stata del 2.7% nel gruppo trattato per via percutanea e del 7.07% nel gruppo trattato medicalmente (p <0.001) (Figura 2).

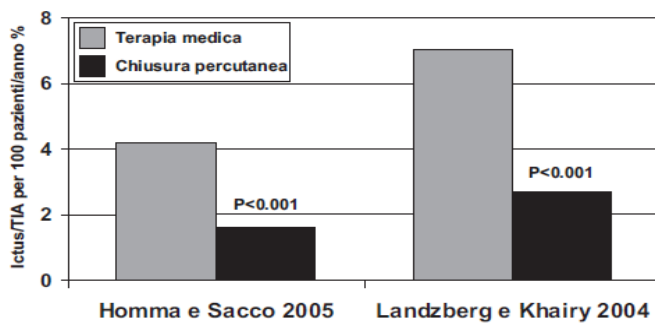


Figura 2. Incidenza annuale di ricorrenze ischemiche cerebrali nei pazienti trattati con terapia medica ottimale (singola/doppia antiaggregazione o anticoagulazione) e con chiusura transcateretere del forame ovale pervio. TIA = attacco ischemico transitorio. Da Homma e Sacco¹⁴, Landzberg e Khairy²⁷, modificata.

Naturalmente queste analisi, basate su studi non controllati, seppur favorevoli al trattamento transcateretere, sono da considerarsi elaborazioni statistiche estremamente utili per generare ipotesi da verificare e non evidenze scientifiche né, tanto meno, rappresentano indicazioni approvate.

In attesa dei risultati degli studi controllati in corso è necessario avere un atteggiamento prudente e il più possibile individualizzato al singolo paziente.

La chiusura transcateretere profilattica del PFO in pazienti asintomatici (prevenzione primaria) non ha alcun razionale né basi scientifiche. Nei pazienti giovani (<55 anni) con più di un episodio documentato di ischemia cerebrale criptogenetica sintomatica, associato ad evidenza strumentale (tomografia computerizzata o risonanza magnetica nucleare) di lesioni cerebrali ischemiche multiple e bilaterali e già in terapia antiaggregante o anticoagulante, dopo attenta esclusione di altri potenziali meccanismi etiopatogenetici embolici (vasculopatia aortica e carotidea, aritmie, valvulopatie, ecc.), la chiusura transcateretere del PFO può essere un'alternativa ragionevole ad una terapia medica cronica di lunga durata, considerando che anche quest'ultima presenta potenziali rischi ed effetti collaterali. Ovviamente la presenza di fattori di rischio per tromboembolia venosa, caratteristiche anatomiche del PFO (aneurisma del setto atriale, iperplasia della valvola di Eustachio), presenza di shunt destro-sinistro di entità moderata-grave costituiscono tutti fattori aggiuntivi per la chiusura transcateretere.

CAPITOLO 2: IMPIEGO DELL'ULTRASONOGRAFIA NELLA DIAGNOSI DI ISCHEMIA CEREBRALE CRIPTOGENETICA

2.1 DOPPLER TRANS-CRANICO (TCD)

Fino a pochi anni fa l'esplorazione dei vasi arteriosi intracranici mediante ultrasonografia doppler aveva trovato un ostacolo insormontabile nella forte attenuazione del segnale nell'attraversamento delle pareti ossee della teca cranica.

Nel 1982 il fisiologo Rune Aaslid ha sviluppato un sistema doppler pulsato, bidirezionale ad alta energia che, operando ad una frequenza di emissione degli ultrasuoni molto bassa (2 MHz), è riuscito a superare la barriera ossea.

L'applicazione della sonda viene posta in particolare regioni della teca cranica (finestre) dove lo spessore osseo è più sottile e dove è possibile più facilmente insonare arterie intracraniche nel loro decorso.

La principale finestra ultrasonica transcranica è localizzata nella regione temporale subito al di sopra dell'arcata zigomatica. Attraverso questa finestra è possibile esplorare l'arteria cerebrale media, l'arteria cerebrale anteriore, l'arteria comunicante anteriore, parte del sifone carotideo.

La finestra transorbitaria, appoggiando la sonda sulla palpebra superiore, si avvale della fessura sfenoidale per lasciare penetrare gli ultrasuoni fino ad incontrare l'arteria oftalmica ed un'altra porzione del sifone carotideo.

La finestra transnucleare, che si avvale della fessura posta tra forame occipitale ed atlante, permette l'esplorazione dell'arteria basilare e dei tratti intracranici delle arterie vertebrali.

In generale la prima arteria che generalmente si riesce ad individuare è la cerebrale media registrabile in corrispondenza della finestra transtemporale posizionando il volume campione ad una profondità di circa 30-60 mm. Essa presenta un flusso ortograde. Il Doppler transcranico offre la possibilità di individuare pazienti che presentano dei segnali improvvisi che si sovrappongono allo spettro doppler e sono variamente udibili come schiocchi o click o rapidi gorgoglii. I microemboli possono essere di varia natura (lipidica, piastrinica, ateromatosa) e di varia provenienza (camere cardiache, arterie extracraniche, protesi valvolari, sludging delle emazie nei falcemici). In tale contesto il TCD si pone come una metodica ad elevata sensibilità ma scarsamente sensibile per ciò che concerne la natura e la fonte dei microemboli registrabili.

Un'applicazione interessante di tale metodica risiede nella possibilità di studiare la presenza e l'entità di uno shunt destro-sinistro quale possibile base fisiopatogenetica di un'embolizzazione paradossa attraverso un PFO. In tale contesto il TCD, impiegando un contrasto ecografico ed un software dedicato, è in grado di contare i segnali microembolici gassosi discriminandoli da quelli corpuscolari.

Il mezzo di contrasto maggiormente impiegato si ottiene agitando, tramite un rubinetto a tre vie, soluzione salina, aria e sangue del paziente, sì da ottenere una soluzione ricca di "microbolle" che viene iniettata in una vena ante cubitale.

Il monitoraggio TCD viene effettuato prima a riposo e successivamente dopo manovra di Valsalva al fine di valutare la precocità, la presenza ed il grado di shunt destro-sinistro nelle due condizioni. Per il monitoraggio dei segnali microembolici viene solitamente utilizzata l'arteria cerebrale media che è accessibile nella quasi totalità dei pazienti (95% c.a) e consente un'eccellente allineamento tra flusso e segnale ultrasonoro (Tabella 3).

Tabella 3.

Recenti lavori hanno focalizzato l'attenzione sull'impiego di altri mezzi di contrasto ecografico quali l'*Echovist*®

(Schering, 4th Meeting European Society of Neurosonology and Cerebral Hemodynamics. Venezia, '99
Berlin,
Germany)

- Paz. in posizione supina
 - Agocannula da 18 G in vena antecubitale
 - 250 ml sol. fisiol. connessa con deflussore al butterfly
 - 2 siringhe da 20 ml: siringa A – 9 ml sol fisiol; siringa B – 1 ml di aria
 - Miscelare il contenuto tramite un rubinetto a 3 vie
 - Iniettare rapidamente
- MANOVRA DI VALSALVA
- Comando inizio dopo 5 sec dall'iniezione del mdc
 - Durata 10 sec.
 - Controllo efficacia tramite riduzione della velocità media della MCA del 25%

costituito da una soluzione di micro particelle di D-

Galattosio, mentre più raramente è stata impiegata l'Oxypoligelatina 10®²⁸.

Non sono stati mai riportati effetti collaterali con l'utilizzo di soluzioni saline agitate benchè la dimensione delle microbolle non sia standardizzabile ed esista il rischio teorico di un'occlusione delle arterie retiniche in caso di shunt di grado severo. Al fine di incrementare la sicurezza del test e ridurre il carico di micro bolle, la manovra di Valsalva dovrebbe essere limitata a quei pazienti che non presentino shunt a riposo o che presentino uno shunt di grado lieve.

Il "timing" di iniezione del m.d.c. rispetto l'esecuzione della manovra di Valsalva, varia nei differenti studi. L'iniezione può precedere la manovra di Valsalva^{20, 28, 29}, può essere effettuata durante la manovra di Valsalva^{30, 31, 32}, o addirittura dopo la fase di rilascio³³. Un confronto tra le varie metodiche di iniezione³⁴ ha dimostrato un a maggiore sensibilità iniettando il m.d.c. prima dell'esecuzione della manovra ed impiegando una soluzione salina agitata come contrasto. Analoghi risultati sono stati ottenuti impiegando³⁵ l'*Echovist*®. La manovra di Valsalva dovrebbe essere iniziata cinque secondi dopo l'inizio dell'iniezione e proseguita per almeno altri cinque.

Studi recenti hanno enfatizzato³⁶ la necessità di quantificare l'entità dello shunt impiegando l'ETE.

L'assessment del grado di shunt può essere ottenuto al TCD in forma semi-quantitativa conteggiando le micro bolle dopo iniezione di m.d.c.³⁷. Il numero di micro bolle può variare in base a molte variabili metodologiche inclusa la posizione del paziente ed il dosaggio di m.d.c.^{38, 35} ed altri fattori quali l'adesione del m.d.c. alla vena brachiale, differenze inter-individuali nell'emodinamica e la composizione del m.d.c. che è difficilmente standardizzabile. L'assessment quantitativo dello shunt richiede un'attenta standardizzazione della procedura diagnostica, al fine di ottenere risultati riproducibili.

results. La quantificazione dello shunt viene effettuata secondo i seguenti criteri, riferiti ad un monitoraggio monolaterale (tra parentesi i dati se effettuato un monitoraggio bilaterale): assente; lieve 1-10 (1-20); moderato >10 (>20) ma non curtain; severo (curtain) quando gli emboli non sono contabili. Il TCD con m.d.c. è comunemente utilizzato nella valutazione degli shunts destro-sinistri quali possibile causa di stroke o TIA.

In ogni caso la significatività clinica della diagnosi di shunt destro-sinistro in un particolare paziente è ancora di incerto significato. I criteri di significatività clinica di un TCD positivo per shunt non sono ancora stabiliti con certezza.

Alcune osservazioni indicano una distribuzione delle microbolle preferenziale nei territori vascolari sedi di lesione ischemica³⁹ ed in tale contesto parrebbe sensato poter valutare più vasi o quantomeno preferire comunque un monitoraggio bilaterale della cerebrale media^{34, 31}. Tali ipotesi di lavoro necessitano di ulteriori studi per essere oggetto di validazione.

2.2. ECOCARDIOGRAFIA TRANS-ESOFAGEA (ETE)

L'ETE è la tecnica ecografica di riferimento nella visualizzazione del PFO e dell'ASA.

Questo approccio permette lo studio dell'anatomia del PFO consentendo la visualizzazione del canale e fornendo le esatte dimensioni del PFO attraverso la determinazione del diametro longitudinale (lunghezza di sovrapposizione dei due setti) e del diametro trasverso (distanza tra septum primum e septum secundum).

L'ampiezza di quest'ultimo classifica i PFO in piccoli, moderati o grandi ed è predittiva del rischio di stroke^{40,41}. Oltre all'analisi anatomica, l'ETE consente lo studio funzionale dello shunt, che può essere effettuato sia con il color-Doppler sia con lo studio contrastografico.

La visualizzazione mediante color-Doppler ha il vantaggio di fornire sempre un'evidenza diretta della localizzazione in fossa ovale dello shunt destro-sinistro, ma la sua sensibilità è risultata piuttosto bassa⁴².

Al contrario, molto sensibile è l'ecocontrastografia. Il mezzo di contrasto (m.d.c.) più ampiamente utilizzato è una miscela galenica di micro bolle di aria in soluzione salina. In letteratura, tuttavia, sono stati usati anche altri m.d.c. (Levovist, Sonovue) che, pur avendo il vantaggio di essere costituiti da micro bolle omogenee in dimensioni, hanno lo svantaggio di passare il circolo polmonare, essere lungamente persistenti nel circolo ed essere costosi^{43,44}.

Il m.d.c. viene iniettato in bolo rapido nella vena antecubitale del braccio in attesa dell'opacizzazione del cuore destro e dell'eventuale passaggio di micro bolle nelle camere cardiache di sinistra. Il test viene eseguito sia in condizioni basali sia durante manovra di Valsalva, la quale, determinando un incremento delle pressioni in atrio destro, favorisce lo scollamento dei setti e l'instaurarsi dello shunt²⁵. La specificità della diagnosi di FOP dipende da un limite temporale: infatti, per essere certi che lo shunt sia localizzato a livello dell'atrio è necessario che il m.d.c. passi in atrio sinistro entro tre cicli cardiaci dalla completa opacizzazione dell'atrio destro. Se il numero di cicli necessari alla visualizzazione delle microbolle in atrio sinistro è superiore a tre, è verosimile che lo shunt sia extracardiaco e localizzato nel circolo polmonare⁴².

I dati di letteratura hanno definito un maggiore rischio di stroke criptogenetico se il FOP è ampio. Non è ancora chiaramente definita la classificazione di shunt piccolo o ampio; alcuni studi utilizzano un valore di cut-off di 20 microbolle visualizzate in atrio sinistro (<20 microbolle: shunt piccolo, >20 microbolle: shunt ampio), altri quello di 10 microbolle²⁴.

2.3 ECOCARDIOGRAFIA TRANS-TORACICA (ETT)

Nonostante l'ETE sia definita la tecnica “*gold standard*” nella diagnosi di FOP, anche l'ETT ha dimostrato un buon valore di screening.

Gli studi che hanno valutato la sensibilità dell'ETT in seconda armonica nella diagnosi di FOP hanno riscontrato un ottimo valore predittivo positivo e una buona accuratezza diagnostica⁴⁵⁻⁵⁰. L'ETT, infatti, anche se non consente lo studio dell'anatomia del FOP, ha una buona sensibilità nella valutazione funzionale dello shunt e delle strutture spesso associate al FOP (valvola di Eustachio e rete di Chiari).

Per questo motivo, è sempre più frequente il suo impiego in

prima battuta, riservando lo studio ETE solo ai casi in cui esista un forte sospetto di embolia di origine cardiaca e l'ETT sia risultata negativa o quando il paziente debba essere sottoposto a chiusura percutanea del FOP.

Per la diagnosi di ASA, invece, l'equivalenza dell'ETT con imaging armonico rispetto all'ETE non è ancora confermata, sebbene la discordanza tra i due esami ai fini del riconoscimento di questa anomalia sia bassa⁵¹.

Le sezioni dell'ETT in cui l'ASA è più facilmente evidenziabile sono l'asse corto parasternale a livello dei vasi della base e le sezioni quattro e cinque camere apicale e quattro camere sottocostale. I criteri attualmente più utilizzati per la diagnosi dell'ASA sono quelli definiti da Hanley et al.⁵² (Figura 3):

- Protrusione del setto interatriale o di una parte di esso >15 mm, oltre la linea mediana che identifica il piano del setto
- Escursione fasica del setto interatriale, durante il ciclo respiratorio, con una somma globale dell'escursione >15 mm
- Base della porzione aneurismatica >15 mm.

Altri autori, invece, considerano sufficiente per la diagnosi di ASA una protrusione oppure un'escursione del setto interatriale >10 mm, ampliando così la prevalenza dell'anomalia⁵³.

All'esame ecocardiografico, l'ASA si può presentare con diverse caratteristiche. Per definire i singoli tipi di questa anomalia sono state proposte numerose classificazioni: la più comunemente usata è la classificazione di Olivares-Reyes⁵⁴, che suddivide l'ASA in cinque tipi (Figura 3):

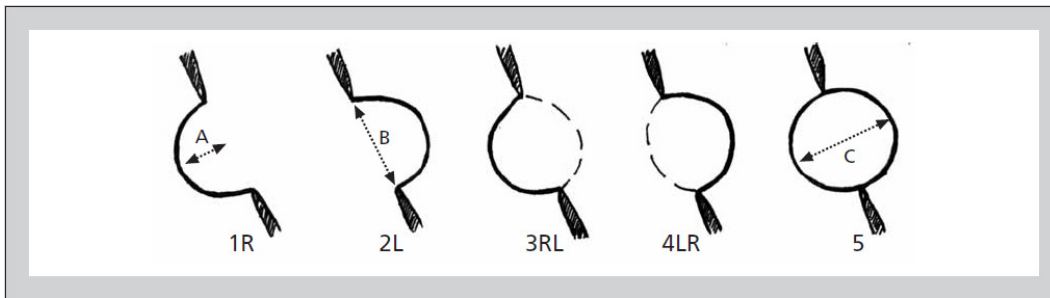


Figura 3. Disegno schematico per la classificazione di aneurisma del setto interatriale: protrusione del setto interatriale o di una parte di esso >15 mm, oltre la linea mediana che identifica il piano del setto (**A**). Escursione fasica del setto interatriale, durante il ciclo respiratorio, con una somma globale dell'escursione >15 mm (**B**). Base della porzione aneurismatica >15 mm (**C**). **In basso**, La classificazione secondo Olivares-Reyes et al.⁵⁴

- *Tipo 1R*: con protrusione dalla linea mediana del setto interatriale verso l'atrio destro durante il ciclo cardiorespiratorio
- *Tipo 2L*: come il tipo 1R, ma con protrusione verso l'atrio sinistro
- *Tipo 3RL*: con massima escursione dell'ASA verso l'atrio destro e minore verso l'atrio sinistro
- *Tipo 4LR*: come il precedente, ma con escursione massima a sinistra
- *Tipo 5*: l'escursione dell'ASA è bidirezionale con analoghe escursioni in entrambi gli atri durante il ciclo cardiorespiratorio.

CAPITOLO 3: STUDIO CLINICO

3.1 SCOPO DELLO STUDIO

Nella nostra esperienza clinica quotidiana è dato osservare che un gran numero di ischemie cerebrali acute, siano esse TIA o veri e propri ictus, nonostante un'appofondita valutazione clinico-strumentale, non sembrano riconoscere una eziologia evidente.

I dati di letteratura riportano che circa un terzo^{1,2} dei casi di ischemia cerebrale acuta non riconoscono una causa determinata; quale sia poi il reale peso patogenetico del forame ovale pervio (PFO) in questo contesto clinico è ancora materia di discussione.

Appare quindi assai rilevante poter ridurre questa “zona grigia”, ottimizzando le nostre capacità diagnostiche del PFO, al fine di poter garantire ai nostri pazienti una diagnosi “certa” ed indirizzandoli alle migliori opzioni di trattamento.

Abbiamo pertanto voluto indagare l'utilità di una valutazione ultrasonografica integrata, effettuando un primo screening dei casi di ischemia cerebrale criptogenetica con Doppler Trans-Cranico ed eco contrasto, sottoponendo poi i pazienti positivi per shunt destro-sinistro (RLS) a studio Ecocardiografico Trans-Esofageo (ETE) e/o Trans-Toracico (ITE) con eco contrasto.

3.2 MATERIALI E METODI

Modalità di arruolamento e criteri di eleggibilità.

Abbiamo studiato una serie consecutiva di 674 pazienti pervenuti alla Stroke Unit del nostro Policlinico con diagnosi di TIA o ictus cerebrale ischemico insorto entro le 24/48 ore. Il periodo di arruolamento è stato di 40 mesi.

I pazienti sono stati classificati sulla base di criteri eziologici TOAST (Trial of Org 10172 in Acute Stroke Treatment⁵⁵, integrando i dati clinici, laboratoristici e di imaging. Un indice di gravità clinica è stato assegnato a ciascun paziente impiegando la NIHSS (National Institute of Health Stroke Scale) ed il modified Ranking Score (mRS).

Aterosclerosi dei vasi di grosso calibro		
Cardioembolia (possibile/probabile)		
Occlusione dei piccoli vasi		
Ictus da cause diverse		
Ictus da cause non determinate	a.	identificazione di due o più cause
	b.	valutazione negativa
	c.	valutazione incompleta

Tabella 4. Classificazione eziologica dello dei sottotipi di ictus ishemico (TOAST, 1993)

Caratteristiche		aterosclerosi dei TSA	cardio- embolismo	lacunare	altri
Cliniche	disfunzione corticale o cerebellare	+	+	-	+/-
	sindrome lacunare	-	-	+	+/-
Neuroradiologiche	infarto corticale, cerebellare o subcorticale >1,5 cm	+	+	-	+/-
	infarto subcorticale o del tronco encefalico <1,5 cm	-	-	+/-	+/-
Indagini strumentali	stenosi della carotide interna extracranica	+	-	-	-
	sorgente cardioembolica	-	+	-	-
	altre anomalie	-	-	-	+

Tabella 5. Sottotipi di ictus ischemico e correlati clinico-strumentali (TOAST, 1993)

Entro 12/24 ore dall'ammissione, i pazienti hanno effettuato un RMN cerebrale ed un angio-RMN dei vasi intracranici o, se controindicata, una angio-TC con m.d.c.

Nel gruppo degli ictus “criptogenici”, sono stati inclusi anche pazienti portatori dei classici fattori di rischio CV o nei quali più meccanismi patogenetici erano ipotizzabili, qualora presentassero un pattern lesionale suggestivo di cardioembolismo al neuro-imaging.

Sono stati esclusi dallo studio i pazienti che non avessero finestre ultrasonografiche per il monitoraggio al TCD o franche controindicazioni all'ETE.

Tutti i pazienti sono stati trattati secondo le linee guida internazionali.

Sono state raccolte le informazioni riguardanti i fattori di rischio CV, pregressi episodi di TIA o stroke e l'elenco dei farmaci assunti dai pazienti.

La valutazione diagnostica di routine includeva un monitoraggio telemetrico, un ecocolordoppler delle arterie extra-craniche, un Doppler Trans-Cranico (TCD) ed una valutazione ecocardiografica trans-toracica bidimensionale e Color-Doppler (ETT).

I pazienti di età inferiore ai 60 anni effettuavano anche uno screening completo per anomalie della coagulazione (proteina C ed S, LAC, anticorpi antifosfolipidi, fattore V Leiden, alterazioni del fattore II, iperomocisteinemia).

Esami complementari quali l'esecuzione di un TTE con m.d.c., malattie autoimmuni, collagenopatie o tesarismosi, RMN o TC dei vasi extra-cranici, TC del torace per la ricerca di MAV polmonari, sono stati eseguiti ove clinicamente indicati e possibilmente durante il ricovero in SU.

Protocollo di esame con Doppler Trans-cranico (TCD)

Tutti i pazienti con diagnosi di stroke o TIA di natura indeterminata sono stati sottoposti a monitoraggio TCD con Trans-Cranial and Vascular DWL® Doppler System (Compumedics Germany GmbH).

Il monitoraggio è stato effettuato sull'arteria cerebrale media (bilateralmente ove possibile) in condizioni basali e successivamente dopo manova di Valsalva, prima e dopo iniezione in una vena antecubitale di ecocontrasto ottenuto miscelando con l'ausilio di due siringhe ed un rubinetto a tre vie, 9 ml di soluzione fisiologica, 1 ml di aria ed 1 ml di sangue autologo.

Tutti gli studi sono stati esaminati da due neurologi esperti nella metodica, in cieco con il trattamento assegnato, il sottotipo di stroke ed i risultati dell'RMN.

La valutazione dell'entità dello shunt si basava sul conteggio dei segnali microembolici:

- lieve per meno di 10 microemboli (20 in monitoraggio bilaterale);
- moderato per più di 10 microemboli (20 in monitoraggio bilaterale);
- severo se il numero dei segnali microembolici era tale da non essere quasi contabili (“shower”) o francamente non contabili (“curtain”).

Protocollo di esame con Ecocardiografia Trans-Esofagea (ETE)

I pazienti risultati positivi per shunt destro-sinistro al TCD sono stati sottoposti ad ETE effettuata con Philips Ultrasound System HD11 (Bothell, WA USA) da un cardiologo esperto, in cieco con i risultati del TCD.

L'esame ETE veniva svolto a paziente sveglio o con leggera sedazione ove necessario (Midazolam 0,1 mg/kg), previa anestesia locale del faringe ottenuta mediante Xilocaina spray 0,1%.

Lo studio ecocardiografico ETE prevedeva una valutazione bidimensionale per:

- presenza di rete di Chiari e valvola di Eustachio o di aneurisma del setto interatriale (ASA) definito secondo i criteri proposti da Pearson et al.⁵³ (protrusione oltre la linea mediana di almeno 10 mm con base d'impianto di almeno 15 mm e valutato mediante i criteri di Olivares-Reyes⁵⁴ riguardo la morfologia (tipo 1R, tipo 2L, tipo 3RL, tipo 4LR e tipo 5);
- valutazione morfologica del setto interatriale per individuazione di pervietà, scollamento della valvola del forame ovale a riposo e dopo manovra di Valsalva ed induzione di “bulging” sinistro-convesso;
- ecocontrasto spontaneo o immagini in plus in atrio e ed auricola sinistri;
- presenza di lesioni ateromasiche a carico dell'arco aortico definendone dimensioni, caratteristiche di ecogenicità e di superficie della placca.

Successivamente venivano ricercati shunts a livello del setto inter-atriale con metodica Color Doppler valutandone grado e direzione a riposo e dopo manovra di Valsalva.

Si procedeva quindi a valutazione dello shunt destro-sinistro con iniezione in una vena antecubitale di soluzione fisiologica “dinamizzata” secondo la medesima procedura utilizzata al TCD (soluzione fisiologica 9 ml, aria 1ml, sangue autologo 1ml, miscelata rapidamente ed iniettata in bolo con l’ausilio di due siringhe ed un rubinetto a tre vie). La valutazione del passaggio sinistro destro veniva valutata a riposo e dopo manovra di Valsalva.

Riguardo la valutazione dell’entità dello shunt è stata applicata la seguente classificazione²⁴:

1. shunt di grado lieve se meno di 10 microbolle;
2. shunt di grado moderato se più di 10 microbolle;
3. shunt di grado severo per marcata opacificazione della cavità atriale sinistra.

L’esistenza di shunt attraverso PFO è stata valutata in base alla sede di passaggio delle microbolle ed alla precocità del passaggio (entro 3 cicli cardiaci)^{24,32}.

Il forame ovale pervio è stato valutato anche in base alle sue dimensioni, definendolo “ampio”, ove lo scollamento tra septum primum e septum secundum fosse ≥ 2 mm²⁴.

.

Valutazione con Ecocardiografia Trans-Toracica (ETT) e m.d.c.

I pazienti non collaboranti o con scarsa compliance all’intubazione per ETE, sono stati sottoposti a ricerca del RLS mediante ETT con m.d.c.

Gli esami sono stati condotti con Philips Ultrasound System HD11 (Bothell, WA USA) da un cardiologo esperto in cieco con i risultati del TCD.

La valutazione condotta comprendeva uno studio ecocardiografico senza m.d.c. mirato per:

- presenza di rete di Chiari o valvola di Eustachio, morfologia del setto interatriale (SIA) ed individuazione di eventuale aneurisma, definito secondo i criteri proposti da Pearson et al.⁵³ (protrusione oltre la linea mediana di almeno 10 mm con base d’impianto di almeno 15 mm e

valutato mediante i criteri di Olivares-Reyes⁵⁴ riguardo la morfologia (tipo 1R, tipo 2L, tipo 3RL, tipo 4LR e tipo 5);

- localizzazione di pervietà del SIA con metodica Color Doppler a riposo e dopo manovra di Valsalva, con valutazione dell'induzione di "bulging" sinistro-convesso.

Si procedeva quindi a valutazione dello shunt destro-sinistro con iniezione in una vena antecubitale di soluzione fisiologica "dinamizzata" secondo la medesima procedura utilizzata all'ETE (soluzione fisiologica 9 ml, aria 1ml, sangue autologo 1ml, miscelata rapidamente ed iniettata in bolo con l'ausilio di due siringhe ed un rubinetto a tre vie). La valutazione del passaggio sinistro destro veniva valutata a riposo e dopo manovra di Valsalva mediante una proiezione apicale 4 camere.

Riguardo la valutazione dell'entità dello shunt è stata applicata la seguente classificazione²⁴:

1. shunt di grado lieve se meno di 10 microbolle;
2. shunt di grado moderato se più di 10 microbolle;
3. shunt di grado severo per marcata opacificazione della cavità atriale sinistra.

L'esistenza di shunt attraverso PFO è stata valutata in base alla sede di passaggio delle microbolle ed alla precocità del passaggio (entro 3 cicli cardiaci)^{24,32}.

Assessment degli Endpoints

L'endpoint primario consisteva nella valutazione dell'utilità di uno screening combinato mediante TCD+ETE+TTE con m.d.c. nella diagnosi di PFO:

Gli endpoint secondari erano:

1. valutazione dell'utilità clinica dello screening combinato mediante TCD+ETE+TTE con m.d.c. nel definire l'eziologia dell'evento ischemico cerebrale acuto riducendo i casi definiti come "criptogenici";
2. fattibilità dell'ETE nella fase acuta dell'ictus e possibilità di effettuare esami alternativi meno invasivi, richiedenti minor collaborazione da parte del paziente e minor impegno di risorse umane e materiali (TTE con m.d.c.);

3. concordanza tra il risultato osservato al TCD e quello osservato alle metodiche ecocardiografiche;
4. valutazione dell'impatto nelle scelte terapeutiche per la prevenzione secondaria dell'ictus (singola o doppia antiaggregazione, anticoagulanti orali, chiusura trans catetere del PFO) ed outcome funzionale a 6 mesi.

Analisi statistica

Test parametrici e non parametrici verranno utilizzati ove appropriato per comparare fattori demografici, clinici, di imaging ed indici di outcome a 6 mesi, in pazienti con e senza PFO sulla base della valutazione con metodica combinata.

La concordanza inter-metodica è stata valutata al fine di indentificare il migliore algoritmo diagnostico per il PFO in questo setting clinico.

3.3 RISULTATI

In 40 mesi sono stati accettati presso la nostra "Stroke Unit" 674 pazienti con stroke o TIA insorto entro 24/48 ore.

Alla valutazione iniziale sono stati identificati 520 pazienti classificabili nei sottotipi eziologici proposti dai criteri TOAST (Gruppo 1).

Sono stati individuati 154 casi di ischemia cerebrale criptogenetica(23%).

Tra questi 7 pazienti sono stati esclusi dallo studio per insufficiente finestra acustica temporale (TBW).

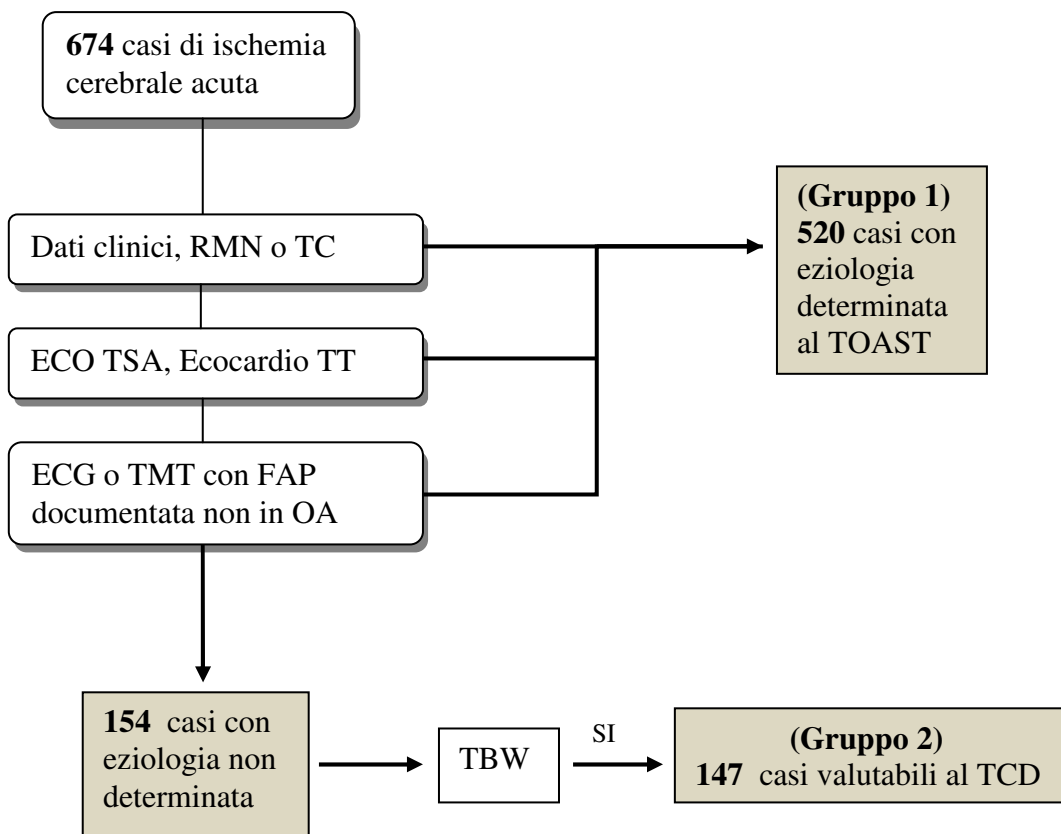


Figura 4. Selezione dei pazienti valutabili al TCD.

Sono stati quindi sottoposti a valutazione con TCD 147 pazienti (Gruppo 2) di cui 76 positivi per RLS (52%)

Lo shunt è stato valutato lieve in 14 pazienti, moderato in 16 e severo in 46.

Il TCD è risultato positivo a riposo in 15/76 (44%) pazienti e dopo Valsalva in 61/76 (80%) pazienti.

Sono stati quindi avviati alla valutazione con ETE un totale di 61 pazienti (Gruppo 3), ove 1 paziente è deceduto prima di poter essere studiato, 4 sono stati persi al follow-up e 10 pazienti non hanno effettuato l'esame per scarsa collaborazione o mancato consenso.

Il PFO è stato confermato all'ETE in 49 pazienti (64 %), in 20 casi associato con ASA (41%).

Il PFO non è stato confermato all'ETE in 12 pazienti (16%) di cui 6 presentavano un ASA isolato (50%).

In 7 di essi (58%) la sola valutazione ultrasonografica ha consentito di identificare una verosimile causa dell'evento ischemico (3 pazienti presentavano una placca ulcerata dell'arco aortico, 1 paziente era portatore di un DIA chiuso chirurgicamente con shunt residuo, 3 pazienti sono stati valutati positivi per RLS al TTE con m.d.c.).

Sulla base della negatività per RLS in valutazione ultrasonografica combinata, 2 pazienti (16%) rivalutati al TCD sulla base di un TTE con m.d.c. negativo, sono poi risultati completamente negativi per RLS.

Un'altro paziente risultato negativo per PFO alle indagini ultrasonografiche, è stato valutato con TAC del torace e riscontrato portatore di una MAV polmonare.

Con l'aggiunta della valutazione al TTE con m.d.c. i PFO confermati sono stati 52.

Tra i 10 pazienti che non avevano effettuato l'ETE per scarsa collaborazione o mancato consenso, 5 sono stati valutati con il solo TTE con m.d.c. di cui 4 risultati positivi per RLS ed 1, successivamente rivalutato al TCD con m.d.c. e risultato negativo.

Utilizzando quindi le tre metodiche ultrasonografiche con m.d.c. in combinazione sono stati accertati 56 PFO su 73 RLS confermati.

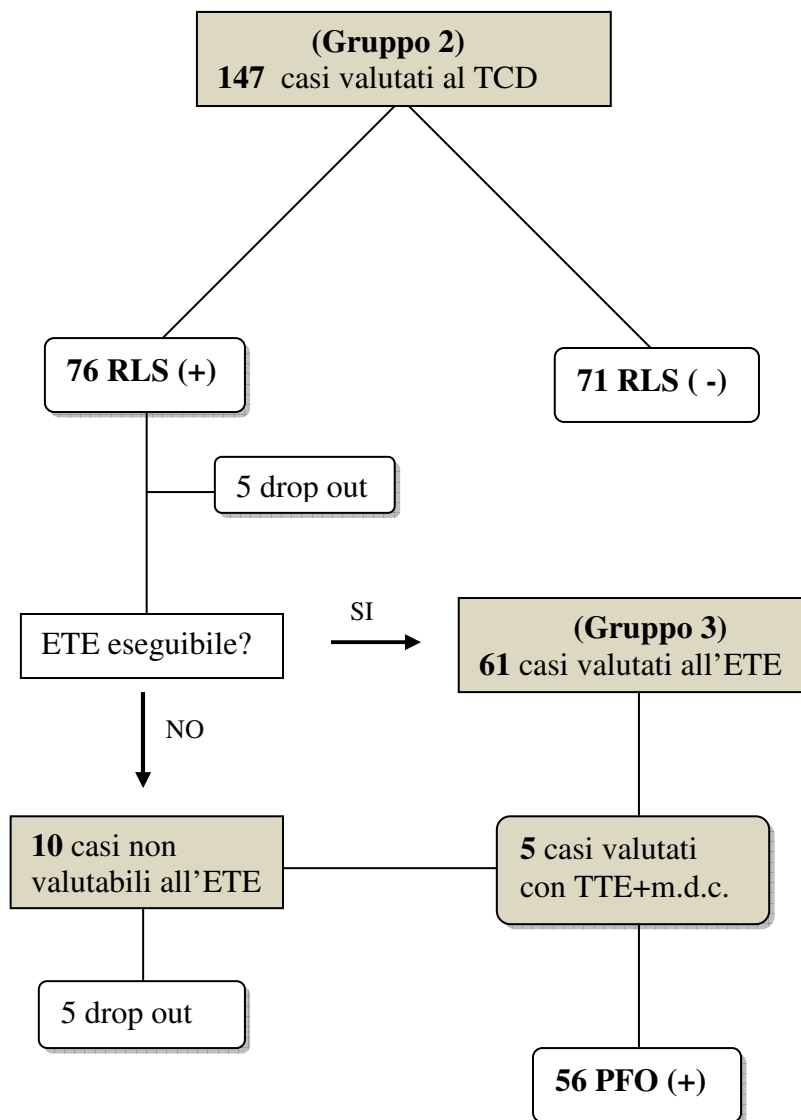


Figura 5. Algoritmo diagnostico dei casi con PFO.

I valori di concordanza inter-metodica nell'identificazione di un RLS da PFO sono stati: a) TCD vs. ETE 65%; b) TCD vs. TTE 100%

Il tasso di identificazione del PFO è stato:

a) TCD+ETE 66%; b) TCD+ETE+TTE 77%.

Il tasso di esclusione della diagnosi di ischemia cerebrale criptogenetica è stato:

a) TCD+ETE 36%; b) TCD+ETE+TTE 41%.

I pazienti con PFO e senza PFO sono stati confrontati secondo le variabili clinico-demografiche analizzate come di seguito in tabella 5 e 6:

	PFO (+) N=56	PFO (-) N=73	VALORE DELLA P
ETÀ, MEDIA ($\pm$ DS)	57 ($\pm$ 14)	60 ($\pm$ 14)	0,57
ETÀ $\leq$ 55 ANNI, N (%)	21 (37%)	26 (36%)	0,67
SESSO MASCHILE, N (%)	30 (52%)	55 (76%)	0,02*
FATTORI DI RISCHIO VASCOLARI, N (%): IPERTENSIONE ARTERIOSA DIABETE MELLITO IPERCOLESTEROLEMIA DIPENDENZA DAL FUMO DI SIGARETTE	28 (49%) 8 (14%) 17 (30%) 21 (37%)	32 (50%) 12 (17%) 12 (16%) 35 (48%)	0,59 0,91 0,03* 0,12
ANOMALIE DELLA COAGULAZIONE	7 (9%)	15 (21%)	0,04*
IN TERAPIA ANTIAGGREGANTE PRIMA DELL'EVENTO ISCHEMICO CEREBRALE, N (%)	14 (25%)	19 (26%)	0,86
PRECEDENTI TIA O ICTUS, N (%)	11 (19%)	12 (17%)	0,52
STATINA PRIMA DELL'EVENTO ISCHEMICO CEREBRALE, N (%)	7 (12%)	5 (7%)	0,09
PREGRESSE LESIONI ISCHEMICHE ALL' ESAME RM, N (%)	39 (68%)	55 (76%)	0,25

Tabella 6: Differenze demografiche, nei fattori di rischio vascolari e nelle terapie effettuate tra i 2 gruppi (TIA: attacco ischemico transitorio; * Mantel-Haenszel chi-square analysis).

	PFO (+) N=56	PFO (-) N=73	VALORE DELLA P
TIA/ICTUS ISCHEMICO, N (%)	10 (17.5%)	20 (27%)	0,1
LESIONE SINGOLA/MULTIPLE/NO LESIONE	37/10/10	35/17/20	0,1
TERRITORIO DI CIRCOLO ANTERIORE (ARTERIA CEREBRALE MEDIA)	32 (56%)	40 (55%)	0,78
SINTOMI PRESENTI AL RISVEGLIO	10 (17.5%)	8 (11%)	0,09
NIHSS ESORDIO, MEAN ($\pm$ DS)	5 ($\pm$ 4)	6 ($\pm$ 5)	0,3
NIHSS A 24 ORE DALL'ESORDIO, MEAN ($\pm$ DS)	3 ($\pm$ 3)	5 ($\pm$ 4)	0,04*
NIHSS ALLA DIMISSIONE, MEAN ($\pm$ DS)	2 ($\pm$ 3)	3 ($\pm$ 3)	0,11
DURATA DEL RICOVERO, MEDIA ($\pm$ DS)	4.4 ($\pm$ 2.1)	4.5 ($\pm$ 2.7)	0,3
FOLLOW-UP A 6 MESI			
NIHSS, MEDIA ($\pm$ DS)	2 ($\pm$ 2)	2 ($\pm$ 2)	0,28
MODIFIED RANKIN SCORE (MRS), MEDIA ($\pm$ DS)	2 ($\pm$ 1)	1 ($\pm$ 2)	0,35
BARTHEL INDEX (BI), MEDIA ($\pm$ DS)	92 ($\pm$ 24)	97 ($\pm$ 25)	0,19

Tabella 7: Differenze nelle caratteristiche cliniche dell'ischemia cerebrale e di outcome a 6 mesi

(TIA: attacco ischemico transitorio; *Student's t-test for mean)

I pazienti con diagnosi di PFO sono stati quindi gestiti secondo le opzioni terapeutiche suggerite dalle linee guida non potendo prescindere da una valutazione individualizzata basata sull'età del paziente, sulle terapie precedentemente assunte, sui dati clinici, laboratoristici e di imaging. Le terapie assegnate ai 56 pazienti con PFO sono state:

singola antiaggregazione con ASA (100-325 mg) in 23 casi; singola antiaggregazione con Clopidogrel (75 mg) in 15 casi; doppia antiaggregazione con ASA+Clopidogrel (100+75 mg) in 4 casi; doppia antiaggregazione con ASA+Dipiridamolo (100+400 mg) in 4 casi; anticoagulazione orale (INR 2.0-3.0) in 9 casi; nessuna terapia in un paziente con grave piastrinopenia. I pazienti avviati alla chiusura trans-catetere sono stati in tutto 11.

3.4 DISCUSSIONE

Considerando che, secondo i dati di letteratura, circa un terzo degli ictus ischemici (che rappresentano il 75% di tutti gli ictus) non riconoscono una causa ben definita¹⁻², l'ischemia cerebrale criptogenetica rappresenta un problema di enorme rilevanza clinica e sociale.

In tale contesto, benché non si possa trascurare il ruolo di altri fattori patogenetici, il PFO è stato riconosciuto già nel XIX secolo, quale possibile causa di ischemia cerebrale determinata da embolizzazione paradossa³.

Nella letteratura più recente è riscontrabile una significativa divergenza di opinioni su quale sia la reale valenza clinica e fisiopatologica del forame ovale pervio. Ciò è in larga misura ascrivibile all'eterogeneità degli studi condotti, ove si riscontra un'ampia variabilità nella selezione del campione, nelle metodiche impiegate, negli endpoints valutati⁵⁶⁻⁵⁸.

Appare quanto mai evidente, infatti, che, se vogliamo indagare un fenomeno complesso, ove più elementi concausali possono entrare in gioco (fattori di rischio CV, stati trombofilici o procoagulativi, comorbidità, ecc.), un'attenta selezione del paziente da includere nello studio clinico risulta di fondamentale importanza.

Abbiamo pertanto voluto focalizzare la nostra attenzione su di un numero relativamente limitato di casi, ma che rispondessero a dei criteri di eleggibilità molto severi. Il nostro è infatti l'unico studio che abbia preso in considerazione esclusivamente pazienti con ischemia cerebrale criptogenica acuta studiati estensivamente durante il ricovero in Stroke unit (SU).

Entro 12/24 ore dall'ammissione tutti i pazienti sono stati infatti studiati con metodiche di neuro-imaging e sottoposti ad ecocolorDoppler delle arterie extra-craniche, Ecocardiografia Trans-Toracica (TTE) bidimensionale e Color-Doppler, TCD+ETE con m.d.c e monitoraggio telemetrico durante il ricovero in SU (mediana di degenza di 6 giorni). Lo screening per le anomalie della coagulazione è stato effettuato su tutti i pazienti con meno di 60 anni. Soltanto gli esami complementari quali, l'esecuzione di un TTE con m.d.c., lo screening per malattie autoimmuni, collagenopatie o tesaurismi, RMN o TC

dei vasi extra-cranici, TC del torace per ricerca di MAV polmonari, sono stati eseguiti, ove non fosse possibile durante il ricovero, in dimissione protetta.

Sono stati inoltre inclusi anche pazienti portatori dei classici fattori di rischio CV o nei quali più meccanismi patogenetici erano ipotizzabili, qualora presentassero un pattern lesionale suggestivo di cardioembolismo al neuro-imaging.

Abbiamo impiegato un algoritmo diagnostico, ove, nel rispetto del disegno dello studio, una o più metodiche ultrasonografiche potevano essere applicate o ripetute se necessario, al fine di raggiungere la massima accuratezza diagnostica di PFO o altre condizioni cardioemboliche che potessero dare spiegazione dell'evento clinico.

Bisogna certamente rilevare che l'utilizzo dell'ETE con m.d.c., ritenuto ad oggi *"gold standard"* nella conferma diagnostica del PFO, presenta alcuni vantaggi sostanziali in questo setting clinico. A fronte, infatti, di una maggiore invasività, della necessità di una sonda dedicata e di un maggiore impegno di risorse umane, fornisce informazioni morfologiche imprescindibili nei pazienti la cui opzione terapeutica sarà la chiusura trans-catetere.

Tale metodica ha inoltre il vantaggio di fornire informazioni preziose su altre possibili cause di cardioembolismo, rimaste occulte alla valutazione iniziale, con importanti ricadute in termini di valutazione prognostica ed indirizzo terapeutico⁵⁹⁻⁶³.

Nel nostro studio tra i 12 pazienti con PFO non confermato all'ETE, in 4 casi (33%) è stata identificata una causa embolica alternativa (3 pazienti presentavano una placca ulcerata dell'arco aortico, 1 paziente era portatore di un DIA chiuso chirurgicamente con shunt residuo).

In relazione all'accuratezza diagnostica del PFO, gli studi riportano una sensibilità e specificità sovrapponibile del TTE con m.d.c. se confrontato con l'ETE con m.d.c.⁶⁴⁻⁶⁶

In un recente studio condotto con ETE su un campione di 1663 pazienti con ictus ischemico, è stato sottolineato come nel 32% dei casi non fosse ottenibile un adeguato incremento della pressione atriale destra alla manovra di Valsalva, valutato mediante induzione di "bulging" sinistro-convesso del SIA⁶⁷.

Nel nostro studio dei 61 pazienti RLS positivi al TCD sottoposti ad ETE, il PFO è stato confermato all'ETE in 49 pazienti (64 %) e non confermato in 12 pazienti (16%)

In 3 di essi (25%) la valutazione ETE ha consentito di identificare una verosimile causa di falsa positività al TCD (placca ulcerata dell'arco aortico). Sulla base della negatività per RLS in valutazione ultrasonografica combinata, ulteriori 2 pazienti (17%) rivalutati al TCD sulla base di un TTE con m.d.c. negativo, sono poi risultati completamente negativi per RLS.

Tra i rimanenti 8 pazienti 4 avevano una condizione predisponente a RLS durante manovra di Valsalva (1portatore di un DIA chiuso chirurgicamente con shunt residuo, 3 valutati positivi per RLS al TTE con m.d.c), 1 era portatore di una MAV polmonare e 3 sono stati confermati come ictus criptogenici.

Abbiamo quindi riscontrato un 25% di falsi negativi alla valutazione con ETE, ove il fenomeno dell' *“uneffective Valsalva”* potrebbe giocare un ruolo fondamentale.

Il bilancio complessivo è un sostanziale “pareggio” a favore dell'ETE ove a fronte di tre *“misses”* RLS ha consentito quattro nuove diagnosi.

D'altro canto il TTE, essendo peraltro un esame non invasivo, maggiormente disponibile e meno costoso, ha dimostrato di possedere una sensibilità elevata nell'identificazione dell'RLS, ove è comparabile al TCD⁶⁸⁻⁶⁹.

Nell'algoritmo diagnostico del PFO che abbiamo ipotizzato (Figura 6), la valutazione al TTE con m.d.c. è senz'altro l'esame ecocardiografico di screening da impiegarsi in questo setting clinico ove l'ETE può essere riservato in prima istanza ai casi dove la finestra toracica sia inaccessibile o nei casi in cui, le caratteristiche clinico-demografiche, indirizzino fortemente ad una chiusura trans-catetere.

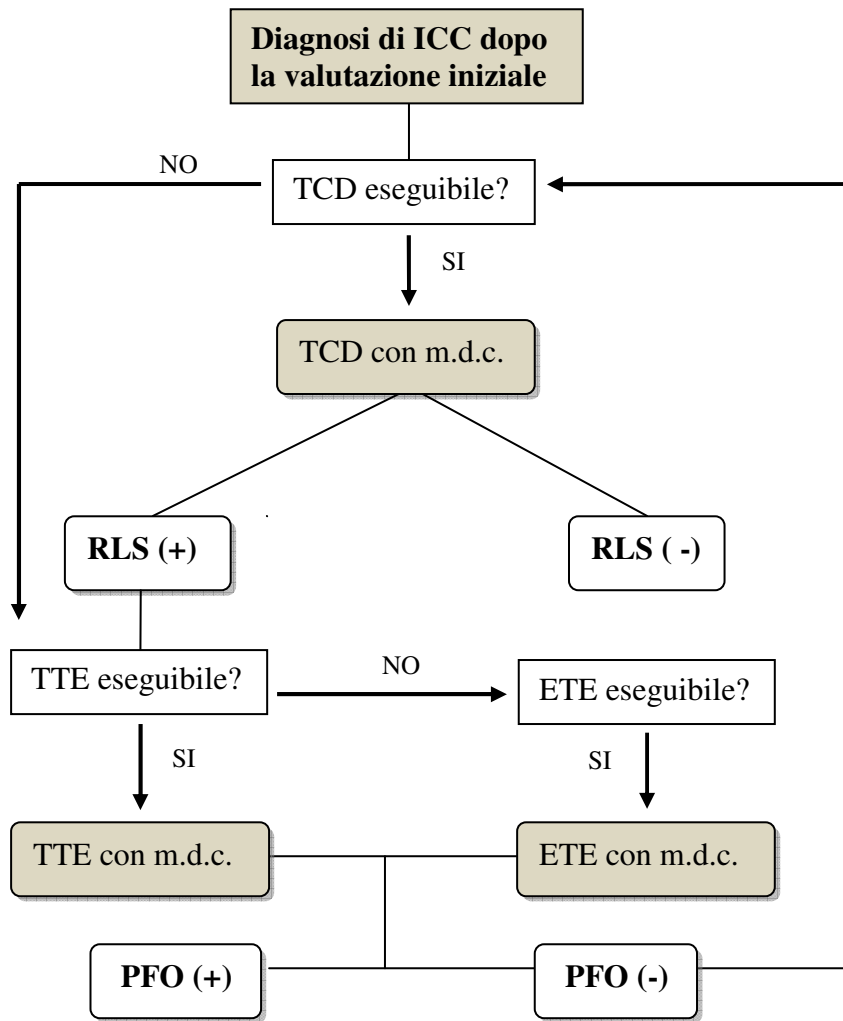


Figura 6. Algoritmo diagnostico decisionale “flessibile”; (ICC:ischemia cerebrale criptogenetica).

3.5 CONCLUSIONI

L'ischemia cerebrale criptogenetica rappresenta un capitolo di grande complessità clinica e dal forte impatto socio-economico.

Il PFO, il cui reale peso patogenetico in questo ambito clinico, è ancora motivo di acceso dibattito scientifico, rappresenta certamente una condizione di possibile embolizzazione cerebrale in popolazioni selezionate.

L'utilizzo di una valutazione ultrasonografica integrata secondo un algoritmo decisionale flessibile, rappresenta un "tool diagnostico" di notevole utilità clinica nella diagnosi di PFO in pazienti ricoverati con diagnosi di ischemia cerebrale acuta criptogenetica.

BIBLIOGRAFIA

1. Messe SR, Silverman IE, Kizer JR, et al, for the Quality Standards Subcommittee of the American Academy of Neurology. Practice parameter: recurrent stroke with patent foramen ovale and atrial septal aneurysm: report of the Quality Standards Subcommittee of the American Academy of Neurology. *Neurology* 2004; 62: 1042-50.
2. Sacco RL, Ellenberg JH, Mohr JP, et al. Infarcts of undetermined cause: the NINCDS Stroke Data Bank. *Ann Neurol* 1989; 25: 382-90.
3. Cohnheim J. Trombose und embolie. Vorlesungen Uber Allgemeiner Pathologie. Berlin: Hirschwald, 1877: 134
4. Schrader R. Indication and techniques of transcatheter closure of patent foramen ovale. *J Intervent Cardiol* 2003;16:543-551.
5. Bijl JM, Ruygrok PN, Hornung TS, Wilson NJ, West T. Percutaneous closure of patent foramen ovale. *Internal Medicine Journal* 2005;35:706-710.
6. Thompson T, Evans W. Paradoxical embolism. *Quart J Med* 1930; 23: 135-50.
7. Hagen PT, Sholz 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.
8. Penther P. Patent foramen ovale: an anatomical study. Apropos of 500 consecutive autopsies. *Arch Mal Coeur Vaiss* 1994; 87: 15-21.
9. Lethen H, Flachskampf FA, Schneider R, et al. Frequency of deep vein thrombosis in patients with patent foramen ovale and ischemic stroke or transient ischemic attack. *Am J Cardiol* 1997; 80: 1066-9.
10. Sommer RJ, Hijazi ZM, Rhodes JF Jr. Pathophysiology of congenital heart disease in the adult. Part I: Shunt lesions. *Circulation* 2008; 117: 1090-9.
11. Lechat P, Mass JL, Lescault G, et al. Prevalence of patent foramen ovale in patients with stroke. *N Engl J Med* 1988; 318: 1148-52.
12. Webster MW, Chancellor AM, Smith HJ, et al. Patent foramen ovale in young stroke patients. *Lancet* 1988; 2: 11-2.
13. Overell JR, Bone I, Lees KR. Interatrial septal abnormalities and stroke: a meta-analysis of case-control studies. *Neurology* 2000; 55: 1172-9. La prima metanalisi che ha suggerito un rapporto tra forame ovale pervio e ictus criptogenetico nei soggetti con età <55 anni.
14. Homma S, Sacco RL. Patent foramen ovale and stroke. *Circulation* 2005; 112: 1063-72.
15. Chen WJ, Lin SL, Cheng JJ, Lien WP. The frequency of patent foramen ovale in patients with ischemic stroke: a transesophageal echocardiographic study. *J Formos Med Assoc* 1991; 90: 744-8.
16. de Belder MA, Tourikis L, Leech G, Camm AJ. Risk of patent foramen ovale for thromboembolic events in all age groups. *Am J Cardiol* 1992; 69: 1316-20.
17. Di Tullio M, Sacco RL, Gopal A, Mohr JP, Homma S. Patent foramen ovale as a risk factor for cryptogenic stroke. *Ann Intern Med* 1992; 117: 461-5.