



## COMMISSIONE CARDIOLOGICA CARDIOCHIRURGICA REGIONALE

# PERCORSO DIAGNOSTICO-TERAPEUTICO DEL FORAME OVALE PERVIO

**Data di pubblicazione:** maggio 2009

**Gruppo di lavoro:**

---

Dott.ssa Donata Guidetti	Azienda USL di Piacenza
Dott. Gianni De Berti	Azienda Ospedaliera di Reggio Emilia
Dott. Vincenzo Guiducci	Azienda Ospedaliera di Reggio Emilia
Dott. Giovanni Malferrari	Azienda Ospedaliera di Reggio Emilia
Dott. Antonio Manari	Azienda Ospedaliera di Reggio Emilia
Dott. Mauro Silingardi	Azienda Ospedaliera di Reggio Emilia
Dott.ssa Virginia Agnoletto	Azienda USL di Modena
Dott.ssa Federica Casoni	Azienda USL di Modena
Prof. Roberto D'Alessandro	Azienda Ospedaliero-universitaria di Bologna
Dott. Andrea Donti	Azienda Ospedaliero-universitaria di Bologna
Prof. Gualtiero Palareti	Azienda Ospedaliero-universitaria di Bologna
Prof. Fernando Maria Picchio	Azienda Ospedaliero-universitaria di Bologna
Dott. Marco Pastore Trossello	Azienda Ospedaliero-universitaria di Bologna
Dott.ssa Daniela Prandstaller	Azienda Ospedaliero-universitaria di Bologna
Dott.ssa Rita Rinaldi	Azienda Ospedaliero-universitaria di Bologna
Dott.ssa Graziana Labanti	Azienda USL di Bologna
Dott. Gaetano Procaccianti	Azienda USL di Bologna
Dott.ssa Elisabetta Varani	Azienda USL di Ravenna
Dott.ssa Elena Berti	Agenzia Sanitaria e Sociale Regionale
Dott.ssa Rossana de Palma	Agenzia Sanitaria e Sociale Regionale

## Premessa

Questo documento è il prodotto del lavoro di un gruppo interdisciplinare di professionisti che hanno collaborato con l'Agencia Sanitaria e Sociale e Regionale, per definire il percorso diagnostico-terapeutico assistenziale dei pazienti con forame ovale pervio, alla luce delle raccomandazioni formulate dalle principali società scientifiche ed agenzie di technology assessment internazionali. Sulla base della revisione della letteratura scientifica e della propria esperienza clinica, il gruppo di lavoro ha identificato le diverse fasi del percorso assistenziale dei pazienti con forame ovale pervio ed ha formulato una serie di suggerimenti relativi alle modalità di comportamento in alcuni contesti clinici. In particolare, viene proposta una flow-chart diagnostico/terapeutica per i pazienti con pervietà del forame ovale e storia di eventi ischemici cerebrali e/o sistemici.

In relazione alla definizione corretta della patologia in questione, ed in particolare della patologia cerebrovascolare, pur non essendo scopo di queste raccomandazioni condivise definire e concordare le indagini e la condotta diagnostica di fronte ad un evento ischemico cerebrale, riteniamo che si debba specificare quanto segue:

- 1) L'unica classificazione eziologica validata dell'ictus ischemico con criteri definiti è il TOAST<sup>1,2</sup>, sebbene presenti alcune criticità<sup>3</sup>. A tale classificazione si farà quindi riferimento.
- 2) L'avvio dell'iter diagnostico-terapeutico è giustificato solo in pazienti che abbiano in anamnesi uno o più episodi di ischemia cerebrale e/o sistemica e solo dopo avere escluso ogni altra possibile causa al di fuori del forame ovale pervio (ictus criptogenetico). Qualora si attribuisca alla pervietà del forame ovale il determinarsi dell'evento ischemico cerebrale, esso non ricade più né nella categoria "ictus ad eziologia indeterminata" né in quella "ictus criptogenetico", bensì nella categoria "ictus cardioembolico" (essendo il PFO classificato fra le cardiopatie a rischio basso o incerto di cardioembolia). Quindi, al fine di porre correttamente tale inquadramento, occorre verificare se sono presenti anche i criteri neuroradiologici (vedi appendice 1).
- 3) Il termine " ictus criptogenetico", largamente utilizzato in letteratura, ha il limite di avere definizioni varie e non univoche. Per quanto concerne il presente documento per "ictus o TIA criptogenetico" si intende un evento ischemico cerebrale per il quale non sia stato possibile identificare una causa dopo una completa valutazione neurologica (esula dallo scopo di questo documento identificare il percorso diagnostico da utilizzare per arrivare alla diagnosi di evento ischemico cerebrale criptogenetico).
- 4) Per quanto riguarda la definizione di evento ischemico transitorio (TIA) si fa riferimento alla definizione WHO (evento neurologico focale di presunta origine vascolare di durata inferiore a 24 ore).

## **RACCOMANDAZIONI DIAGNOSTICHE**

### **PAZIENTE CON ICTUS CRIPTOGENETICO**

- La diagnosi di evento ischemico cerebrale (TIA/STROKE) criptogenetico, deve essere formulata da un neurologo, preferibilmente con competenze vascolari, se disponibile (vedi appendice 1).
- Nei pazienti di età inferiore/uguale a 55 anni, con diagnosi di evento ischemico cerebrale e/o sistemico criptogenetico, è giustificato l'avvio dell'iter diagnostico finalizzato alla ricerca di un forame ovale pervio con shunt dx/sn. Raramente uno shunt dx/sn può essere conseguenza di una o più fistole arterovenose polmonari (tale patologia dovrà essere adeguatamente ricercata – Appendice 4)
- Nei pazienti di età superiore a 55 anni e diagnosi di evento ischemico cerebrale e/o sistemico criptogenetico, l'avvio dell'iter diagnostico finalizzato alla ricerca del forame ovale pervio dovrà essere valutato caso per caso sulla base del profilo di rischio per evento ischemico cerebrale non secondario a embolia paradossa attraverso il forame ovale.

### **PAZIENTE ASINTOMATICO**

- Nei pazienti asintomatici, il riscontro occasionale di forame ovale pervio e/o aneurisma del setto interatriale, non giustifica né l'avvio dell'iter diagnostico finalizzato a quantizzare l'entità dello shunt dx/sn e l'anatomia del PFO (Doppler Trans Cranico/ Ecocardiografia Trans Esofagea) né l'esecuzione di RM/TC cerebrale per ricerca di lesioni asintomatiche.
- Nei pazienti asintomatici, il riscontro occasionale di lesioni della sostanza bianca alla RM cerebrale non giustifica l'avvio dell'iter diagnostico finalizzato a ricercare il forame ovale pervio.

### **PAZIENTE EMICRANICO**

- Nei pazienti emicranici con o senza aura, in assenza di sintomatologia neurologica focale di verosimile genesi vascolare, non è giustificato l'avvio dell'iter diagnostico finalizzato a ricercare il forame ovale pervio (anche in presenza di piccole lesioni multiple della sostanza bianca alla RM cerebrale).
- Nei pazienti con ictus emicranico è giustificato l'avvio dell'iter diagnostico finalizzato alla ricerca del forame ovale pervio. Per ictus emicranico si intende un quadro clinico caratterizzato da uno o più sintomi neurologici dell'aura associati ad una lesione ischemica in area congrua, evidenziata da indagini neuroradiologiche.  
Criteri diagnostici ( ICHD-II ):
  - attacco emicranico in soggetto che soffre di emicrania con aura con caratteristiche tipiche, ad eccezione della durata di uno o più sintomi dell'aura (superiore a 60 minuti)
  - indagini neuroradiologiche che mostrano una lesione ischemica in un'area congrua non attribuita ad altra condizione o patologia.

## VALUTAZIONE STRUMENTALE DI I LIVELLO

- Nei pazienti di età inferiore/uguale a 55 anni e diagnosi di evento ischemico cerebrale e/o sistemico criptogenetico è indicata l'esecuzione di Eco-color Doppler Transcranico (DTC) per la ricerca e la quantizzazione di shunt dx/sn (vedi appendice 2). L'Ecocardiografia Transtoracica II armonica con contrasto o l'Ecocardiografia Trans Esofagea possono essere accettati come indagini per la diagnosi di shunt dx/sn qualora non sia disponibile il Doppler Trans Cranico.

Per la quantizzazione dello shunt dx/sn si raccomanda di utilizzare il Doppler Trans Cranico. L'utilizzo dell'Ecocardiogramma Trans Esofageo è lasciato alla decisione del clinico nell'ambito del processo diagnostico dell'evento ischemico cerebrale (il gruppo di lavoro ritiene di consigliare l'esecuzione di tale indagine come parte integrante del processo diagnostico di un evento ischemico cerebrale a causa altrimenti non identificabile).

- Nei pazienti di età inferiore/uguale a 55 anni e diagnosi di evento ischemico cerebrale e/o sistemico criptogenetico è indicata l'esecuzione dello screening sierologico per trombofilia congenita o acquisita (vedi appendice 3).

## VALUTAZIONE STRUMENTALE DI II LIVELLO

- Nei pazienti con shunt dx/sn > 10 bolle al Doppler Trans Cranico, è indicata l'esecuzione dell'Ecocardiografia Trans Esofagea non solo per escludere altre possibili fonti emboliche (vedi valutazione strumentale di I livello) ma anche per definire la sede dello shunt dx/sn e precisare le caratteristiche anatomiche del forame ovale (vedi appendice 4) nell'ottica di una possibile indicazione a chiusura percutanea del forame ovale.

# **RACCOMANDAZIONI TERAPEUTICHE**

## **PAZIENTE CON ICTUS CRIPTOGENETICO**

### **PRIMO EVENTO CEREBROVASCOLARE ISCHEMICO**

- Nei pazienti di qualsiasi età che vanno incontro ad un evento cerebrovascolare ischemico criptogenetico è indicata, come prima terapia, quella antiaggregante<sup>4</sup>.
- Nei pazienti di età inferiore/uguale a 55 anni, diagnosi clinico-strumentale di primo evento ischemico cerebrale e/o sistemico criptogenetico e presenza preferibilmente di almeno due condizioni, che sulla base dei dati disponibili, potrebbero essere considerate fattori predisponenti al rischio di recidiva ischemica (vedi appendice 5), è proponibile il trattamento di chiusura transcateretere del forame ovale pervio come alternativa alla terapia medica, informando i pazienti che ad oggi non ci sono prove certe a sostegno della sua superiorità rispetto alla terapia medica<sup>5,6,7,8</sup>. Si sottolinea che il valore predittivo di tali fattori predisponenti al rischio di recidiva non è stato univocamente dimostrato in letteratura e quindi il loro peso nell'iter decisionale non può essere determinante, soprattutto se presenti singolarmente.

### **RECIDIVA DI EVENTO CEREBROVASCOLARE ISCHEMICO**

- I pazienti che presentano recidiva di evento ischemico cerebrale e/o sistemico criptogenetico, in particolare se di età inferiore/uguale a 55 anni, sono candidati in prima istanza ad effettuare un nuovo work-up diagnostico da un neurologo preferibilmente con competenze vascolari, e solo al termine di tali indagini (comprehensive di studio delle arterie intracraniche, esclusione di cause cardioemboliche di maggior peso fra cui FA parossistica, studio dell'arco aortico e valutazione della lesione parenchimale cerebrale al neuroimaging codificata come patologia cardioembolica), l'eventuale proposta di chiusura transcateretere potrà essere valutata.
- Nei pazienti di età inferiore/uguale a 55 anni, recidiva di evento ischemico cerebrale e/o sistemico criptogenetico, nuovo work up diagnostico negativo, in trattamento con terapia antiaggregante e shunt dx/sn > 10 bolle al Doppler TC, è proponibile il trattamento di chiusura transcateretere del forame ovale pervio come alternativa alla terapia anticoagulante orale cronica che, generalmente, viene consigliata in questi casi pur in assenza di evidenze certe di superiorità della terapia anticoagulante su quella antiaggregante<sup>9,10,11,12</sup>.
- Nei pazienti di età inferiore/uguale a 55 anni, recidiva di evento ischemico cerebrale e/o sistemico criptogenetico, nuovo work up diagnostico negativo, in trattamento con terapia anticoagulante ben condotta (INR 2-3) e shunt dx/sn > 10 bolle al Doppler TC, è indicato il trattamento di chiusura transcateretere del forame ovale pervio<sup>4,13</sup>.

## **CASI PARTICOLARI**

### **TROMBOSI VENOSA PROFONDA E/O EMBOLIA POLMONARE IDIOPATICA**

- Nei pazienti con storia di trombosi venosa profonda e/o embolia polmonare idiopatica, in presenza o meno di trombofilia, qualora il clinico ritenga indicata una terapia anticoagulante cronica, non vi è indicazione a chiusura transcateretere del forame ovale.

### **LAC POSITIVI O SINDROME DA ANTICORPI ANTIFOSFOLIPIDI**

- Nei pazienti con positività dei LAC o sindrome da anticorpi antifosfolipidi che abbiano presentato uno o più episodi di ischemia cerebrale/sistemica anche in assenza di storia di trombosi venosa profonda/embolia polmonare, qualora il clinico ritenga indicata una terapia anticoagulante cronica, non vi è indicazione a chiusura transcateretere del forame ovale.

## **SISTEMA DI MONITORAGGIO**

Nell'ambito del sistema di monitoraggio delle angioplastiche coronariche (Registro Regionale delle Angioplastiche Coronariche, REAL) è stata prevista la possibilità di raccogliere un set condiviso d'informazioni cliniche e tecnico-procedurali (vedi appendice 6 e 7), che consentirà di monitorare l'appropriatezza del percorso diagnostico-terapeutico nei pazienti trattati con chiusura transcateretere del forame ovale ed avviare iniziative di ricerca.

## **AGGIORNAMENTO DEL DOCUMENTO**

Si prevede di aggiornare il documento nel corso del 2010, sulla base delle nuove evidenze disponibili e dei dati di monitoraggio raccolti.

# FLOW CHART DIAGNOSTICO-TERAPEUTICA

- Età  $\leq 55$  anni
- TIA/ICTUS criptogenico, infarto emicranico, embolia sistemica

## I LIVELLO DIAGNOSTICO

(Ecocardiografia TT/TE con contrasto positivo per shunt dx/sn)  
Doppler Transcranico (DTC) + Screening Trombofilia

• 10 HITS

> 10 HITS

## II LIVELLO DIAGNOSTICO

Ecocardiografia Trans Esofagea (ETE)

Se primo evento ischemico

Se primo evento ischemico e preferibilmente almeno due fattori predisponenti il rischio di recidiva (appendice 5)

Se recidiva è indicato un work-up completo eziologico da un neurologo preferibilmente con competenze vascolari, comprensivo di studio delle arterie intracraniche ed esclusione di cause cardioemboliche di maggior peso (es. FA parossistica)

Se in corso di terapia antiaggregante

Se in corso di terapia anticoagulante ben condotta (INR 2-3)

## TRATTAMENTO

Terapia medica antiaggregante

Chiusura transcateretere PFO proponibile come alternativa a terapia medica

Chiusura transcateretere PFO indicata come alternativa a terapia medica<sup>4,13</sup>

## APPENDICE 1

Il paziente che giunge ad osservazione medica per deficit neurologico acuto suggestivo per stroke/TIA a giudizio del neurologo, deve eseguire un esame di neuroimaging:

- a) l'esame di prima scelta deve essere la TC encefalo senza mezzo di contrasto (mdc)
- b) nei centri che possano accedere alla diagnostica RM in acuto sarebbe consigliabile ricorrere a tale metodica, con esecuzione di sequenza di diffusione entro i primi 7 giorni, al fine di individuare eventuali lesioni acute congrue con i sintomi.

### Reperti TC in fase acuta/subacuta suggestivi per danno ischemico:

- la sede e la distribuzione delle lesioni, per essere compatibile con l'ipotesi di embolia paradossa da PFO, deve rispondere ai criteri TOAST per cardioembolia:
  - i. lesione singola a distribuzione cortico-sottocorticale
  - ii. lesioni a distribuzione multifocale in più territori vascolari (es. circolo anteriore e circolo posteriore dei due lati)
  - iii. lesione singola corticale
  - iv. lesione singola sottocorticale (>15mm)
  - v. lesioni diffuse in un territorio vascolare (es. circolo anteriore di un lato o circolo posteriore)

### Reperti RM in fase acuta/subacuta suggestivi per danno ischemico:

- in fase acuta/subacuta precoce (entro 7 giorni) il rilievo di una lesione a diffusione ristretta alla sequenza diffusione è da attribuirsi a danno ischemico se congrua con il quadro clinico/neurologico
- talvolta l'unico segno di danno ischemico può essere un deficit perfusivo localizzato
- lesioni sufficientemente estese possono essere individuate anche sulle altre sequenze come ipointensità T1, iperintensità T2 e FLAIR, soffiatura ematica iperintensa in T1, impregnazione contrastografica giriforme; la distribuzione delle lesioni deve essere compatibile con l'ipotesi di stroke cardioembolico secondo i criteri TOAST per essere collegabile al PFO.

### Reperti RM in fase cronica suggestivi per danno ischemico:

- una lesione ischemica in esito (ipointensa in T1, iperintensa in T2 e FLAIR, associata ad aree malaciche e fenomeni di retrazione delle strutture viciniori) dovrà avere distribuzione compatibile con l'ipotesi di stroke cardioembolico secondo i criteri TOAST per essere collegabile al PFO; sarà inoltre da ricercare il dato anamnestico di evento neurologico acuto congruo con la sede del danno.

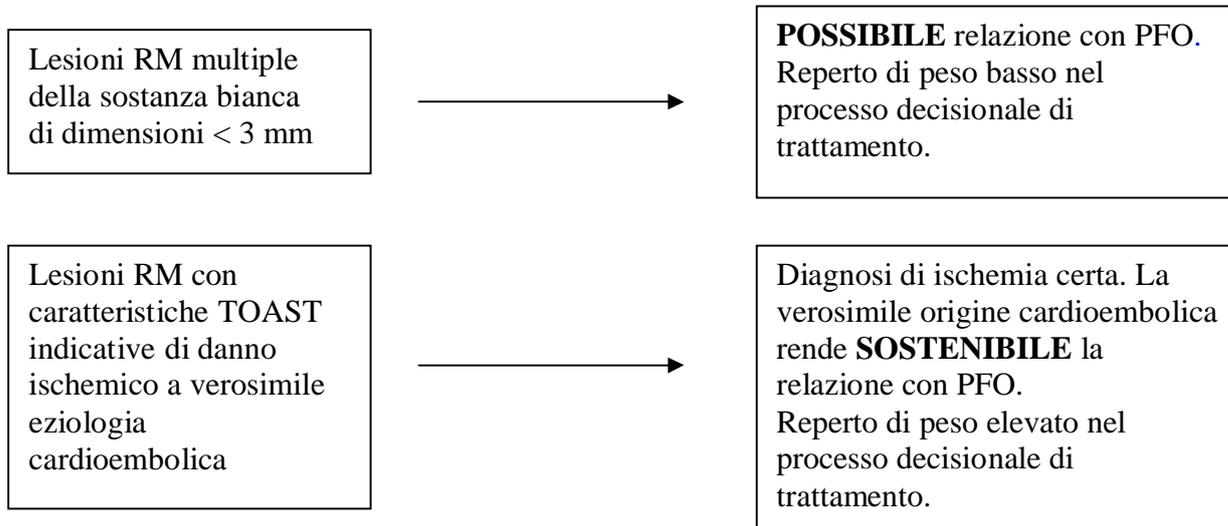
### Esame RM condotto in assenza di evento neurologico acuto:

Esami RM encefalo vengono spesso condotti per accertamento in pazienti con sospetti segni/sintomi neurologici (cefalea o vertigine) e possono portare al riscontro di piccole lesioni "aspecifiche": per queste viene solitamente sospettata una origine ischemica facendo sorgere il dubbio di una possibile relazione con il PFO.

In realtà, non sono disponibili dati di letteratura che possano dare indicazioni sicure per l'interpretazioni di questi casi, nei quali usualmente il reperto RM è del tutto silente e scollegato da eventi neurologici acuti attuali/anamnestici.

In presenza di lesioni multiple di piccole dimensioni (< 3 mm) iperintense in T2 e FLAIR situate nella sostanza bianca, non è possibile escludere altre eziologie (infiammatoria o idiopatica) rispetto a quella ischemica nè tanto meno è possibile individuare con certezza la origine di eventuali lesioni ischemiche (embolica, vasculitica o trombotica). Pertanto, l'associazione con il PFO, risulta solo "possibile" ma difficilmente dimostrabile.

Nel percorso decisionale verso l'eventuale chiusura del forame ovale, il dato avrà un peso basso e si consiglia di fondare la decisione su altri elementi.



## APPENDICE 2

Il **Doppler Transcranico (DTC)** o l'**Eco Color Doppler Transcranico** va eseguito iniettando un bolo di soluzione salina (9 cc) miscelata con 1 cc di aria in modo da ottenere una sospensione di microbolle (Consensus Conference europea dell'ESNCH, Venezia 1999), in condizioni basali e dopo manovra di Valsalva. L'aggiunta di 0,5-1cc di sangue alla miscela, migliora la qualità dell'ecocontrasto.

L'esame non è effettuabile nei pazienti la cui collaborazione o capacità di comprensione non è tale da poter eseguire correttamente una manovra di Valsalva. In tali casi può essere effettuata solo una manovra basale.

Si segnala inoltre che devono essere soddisfatte le seguenti condizioni:

- Distanza temporale di almeno 72 ore da un eventuale episodio attribuibile a deficit cerebrale focale
- Distanza temporale di almeno 72 ore da un eventuale episodio attribuibile a embolia arteriosa retinica

L'entità dello shunt dx/sn viene stabilita come segue:

- 0-10 HITS = negativo
- >10 HITS = positivo
- effetto doccia/tendina = severo

### APPENDICE 3

Per lo **screening della trombofilia congenita o acquisita** vanno eseguiti la seguente lista di esami sierologici a distanza di un mese dall'evento acuto. Il dosaggio dei LAC e degli anticorpi antifosfolipidi, se positivo, va confermato con un secondo prelievo a distanza di 90 giorni.

- Antitrombina III
- Prot.C
- Prot.S
- Ricerca mutazione Fatt. II e Fatt. V
- LAC
- Anticorpi antifosfolipidi (anticardiolipina e anti-2glicoproteina1)
- Omocisteina
- Markers tumorali a giudizio del clinico:  
uomini: CEA, Alfa 1 fetoproteina, CA 19-9, PSA, CYFRA, Beta- HCG, NSE  
donne: CEA , Alfa 1 fetoproteina, CA 125, CA 15-3, CA 19-9, CYFRA, NSE

### APPENDICE 4

All' **Ecocardiografia Trans Esofagea (ETE)** vanno descritte le seguenti caratteristiche del forame ovale:

- Sede shunt dx/sn : PFO , DIA o fistole AV polmonari (verificare eventuale ritorno del contrasto dalle vene polmonari bilateralmente).
- Aneurisma del SIA : viene considerato aneurisma un bulging del setto • 11 mm o in atrio destro o in atrio sinistro.
- Ampiezza PFO : misurazione della separazione fra septum primum e septum secundum Si considera ampio un PFO con separazione dei due setti • 4 mm.
- Entità dello shunt dx/sn : valutazione semiquantitativa utilizzando lo stesso tipo di contrasto utilizzato per TCCD con valutazione basale e dopo Valsalva (shunt ampio se passaggio in atrio sinistro di un cluster di microbolle con opacizzazione della maggior parte dell'atrio sinistro e dell'aorta).
- Presenza di Valvola della vena cava inferiore ridondante (lunghezza > 10 mm)
- Presenza in atrio destro di Rete di Chiari

### APPENDICE 5

Si considerano items , che sulla base dei dati disponibili, potrebbero essere considerati fattori predisponenti il rischio di recidiva ischemica cerebrale/sistemica:

1. Eventi clinici ischemici cerebrali pregressi
2. Lesioni ischemiche neuroradiologiche (TC/RMN) multiple certe ( vedi appendice 1)
3. Storia di trombosi venosa profonda/embolia polmonare
4. Trombofilia
5. Aneurisma del setto interatriale.
6. Shunt dx/sn ampio soprattutto basale/diametro del PFO • 4 mm

## APPENDICE 6

Informazioni che verranno raccolte in corso di trattamento per cutaneo di chiusura di Forame Ovale Pervio.

Nome della variabile	Modalità di codifica
Specialista che ha dato indicazione	Neurologo, cardiologo, internista, altro
Dati anamnestici	TVP/EP, trombofilia congenita, trombofilia acquisita emicrania senza aura, emicrania con aura, malattia da decompressione dei subacquei, sindrome platipnea-ortodeossia, ALTRO
Sintomi (a risposta multipla)	TIA primo episodio, TIA ricorrenti, STROKE primo episodio, STROKE ricorrenti, embolia sistemica, ALTRO
Terapia pre procedura	ASA, diidropiridine, TAO (dosaggio, data inizio)
Risultato Doppler Transcranico (DTC)	≤ 10 bolle spontaneo, >10 bolle spontaneo, ≤ 10 bolle Valsalva, > 10 bolle Valsalva
Effetto doccia tendina (DTC) Basale	Sì, no
Effetto doccia tendina (DTC) Valsalva	Sì, no
Risultato Ecocardiografia Trans Esofagea (ETE) sede shunt	PFO, DIA, fistole AV polmonari
Aneurisma del SI (ETE)	Sì, no
Ampiezza PFO ≥ 4 mm (ETE)	Sì, no
Entità dello shunt (ETE)	Lieve, moderato, severo
Valvola VCI ridondante	Sì, no
Rete di Chiari	Sì, no
Tomografia computerizzata	Lesione Toast singola; Lesione Toast multipla; Lesione non Toast singola; Lesione non Toast multipla
Risonanza magnetica	Lesione Toast singola; Lesione Toast multipla; Lesione non Toast singola; Lesione non Toast multipla
Dispositivo utilizzato	(dato importato da magazzino)
Più di un dispositivo	Sì, no
Sizing del difetto	Sì, no
ETE intraprocedurale	Sì, no
ICE intraprocedurale	Sì, no
Complicanze procedurali	embolizzazione, embolia gassosa, tamponamento cardiaco, aritmie, ematoma, altro
Terapia post procedura	ASA, diidropiridine, TAO (dosaggio, data inizio, durata)



## SCHEDA DI RACCOLTA DATI

**Data della procedura:** \_\_/\_\_/\_\_\_\_

**Numero Progressivo della Scheda di Dimissione Ospedaliera:** \_\_/\_\_/\_\_/\_\_/\_\_/

**Specialista che ha dato indicazione alla chiusura:**

Neurologo  Cardiologo  Internista  Altro \_\_\_\_\_(specificare)

### CARATTERISTICHE CLINICO-STRUMENTALI

**Dati anamnestici:**

TVP/EP  trombofilia congenita  trombofilia acquisita  emicrania senza aura  emicrania con aura  malattia da decompressione dei subacquei  sindrome platipnea-ortodeossia  Altro \_\_\_\_\_(specificare)

**Sintomi:**

TIA primo episodio  TIA ricorrenti  STROKE primo episodio  STROKE ricorrenti  embolia sistemica  Altro \_\_\_\_\_(specificare)

**Terapia preprocedura:**

- ASA: dosaggio \_\_\_\_\_ mg; data inizio \_\_/\_\_/\_\_\_\_
- Diidropiridine: \_\_\_\_\_ mg; data inizio \_\_/\_\_/\_\_\_\_
- TAO: \_\_\_\_\_ mg; data inizio \_\_/\_\_/\_\_\_\_

**Risultato Doppler Transcranico (DTC):**

- ≤ 10 bolle spontaneo  >10 bolle spontaneo
- ≤ 10 bolle Valsalva  > 10 bolle Valsalva
- Effetto doccia tendina Basale:  Si  No
- Effetto doccia tendina Valsalva:  Si  No

**Risultato Ecocardiografia Trans Esofagea (ETE):**

- Sede shunt:  PFO  DIA  Fistole AV polmonari
- Aneurisma del Setto Interatriale:  Si  No
- Ampiezza PFO ≥ 4 mm:  Si  No
- Entità dello shunt:  Lieve  Moderato  Severo
- Valvola VCI ridondante:  Si  No
- Rete di Chiari:  Si  No

**Tomografia computerizzata cerebrale:**

- Lesione Toast singola  Lesione Toast multipla  Lesione non Toast singola  
 Lesione non Toast multipla

**Risonanza magnetica cerebrale:**

- Lesione Toast singola  Lesione Toast multipla  Lesione non Toast singola  
 Lesione non Toast multipla

**CARATTERISTICHE PROCEDURALI**

**Dispositivo utilizzato:**

- Amplatzer  STARFlex  GORE HELEX  
 Altro \_\_\_\_\_(specificare)

**Più di un dispositivo:**  Si  No

**Sizing del difetto:**  Si  No

**ETE intraprocedurale:**  Si  No

**ICE intraprocedurale:**  Si  No

**Complicanze procedurali:**

- embolizzazione  embolia gassosa  tamponamento cardiaco  
 aritmie  ematoma  altro \_\_\_\_\_(specificare)

**Terapia post procedura:**

- ASA: \_\_\_\_\_ mg; data inizio \_\_/\_\_/\_\_\_\_ durata \_\_\_\_\_
- diidropiridine: \_\_\_\_\_ mg; data inizio \_\_/\_\_/\_\_\_\_ durata \_\_\_\_\_
- TAO: \_\_\_\_\_ mg; data inizio \_\_/\_\_/\_\_\_\_ durata \_\_\_\_\_

## FORAME OVALE PERVIO

### Rassegna della letteratura secondaria

#### Rapporti di Technology Assessment

Ente	N	Mese e anno di pubblicazione	Oggetto	Outcome indagato	Conclusioni del rapporto	Note
NICE <sup>14</sup>	UK	Gen 2005	Chiusura percutanea di FOP nel trattamento dello stroke criptogenico	Diminuzione ricorrenze stroke ad un anno	La chiusura del setto è efficace e sicura, ma la sua efficacia nel prevenire episodi ischemici ricorrenti non è ancora dimostrata, pertanto la proc. puo' essere eseguita a patto che il paz. sia informato e si raccolgano dati di outcome nel registro nazionale.	Serie di casi Mancanze di dati comparativi Studi poco confrontabili SIA, follow up corto 24m, device vecchi e diversi, outcome diversi) RCT in corso.
HAS <sup>15</sup>	FR	Lug 2005 e Lug 2006	Chiusura percutanea di FOP nel trattamento dello stroke	Prevenzione secondaria degli episodi ischemici cerebrovascolari	Non ci sono ancora sufficienti prove di efficacia- In fase di ricerca clinica	Serie di casi Mancanze di dati comparativi Studi poco confrontabili, retrospettivi
			Chiusura percutanea di FOP nel trattamento dell'emicrania	Diminuizione emicrania con o senza aura ad un anno	Non ci sono ancora sufficienti prove di efficacia- In fase di ricerca clinica	Serie di casi Mancanze di dati comparativi Studi poco confrontabili, retrospettivi

HAS <sup>15</sup>	FR	Lug 2005 e Lug 2006	Chiusura percutanea di FOP nel trattamento platipnea-ortodeossia	Elevazione della saturazione di ossigeno. Miglioramento dei sintomi e della qualità della vita.	Parere favorevole. Ci sono prove di efficacia	
			Chiusura percutanea di FOP nel trattamento della malattia da decompressione dei subacquei	Prevenzione secondaria della malattia da decompressione	Non ci sono ancora sufficienti prove di efficacia- In fase di ricerca clinica	Serie di casi Mancanze di dati comparativi Studi poco confrontabili, retrospettivi
ANZHSN <sup>16</sup>	AU	Giu 2006	Chiusura percutanea di FOP nel trattamento dell'emicrania	Riduzione, scomparsa degli episodi di emicrania	La relazione causa effetto tra emicrania e chiusura di PFO è ancora da dimostrare, pertanto si raccomanda di non introdurre la tecnologia	Serie di casi RCT in corso
NHSC <sup>17</sup>	UK	Gen 2006	Chiusura percutanea di FOP nel trattamento dell'emicrania	Riduzione, scomparsa degli episodi di emicrania	Fintanto che studi comparativi (uno solo ad oggi) non lo dimostreranno, la relazione causa effetto tra emicrania e chiusura di PFO non può essere assunta.	Serie di casi RCT in corso

## Linee-guida

Ente	N	Anno	Patologia	Raccomandazioni	Grading di evidenza
AAN <sup>18</sup>	USA	2004	Prevezione ictus cerebrale	Non ci sono ancora sufficienti prove di efficacia.	
AHA/ASA AAN <sup>13</sup>	USA	2006	Prevezione ictus/TIA cerebrale	<p>1. Nei pazienti con ictus/TIA ischemico e POF, la terapia antiaggregante è indicata nella prevenzione delle recidive. Il Warfarin rappresenta il trattamento ragionevole per i pazienti ad alto rischio che hanno altre indicazioni per il trattamento anticoagulante orale come quelli con un stato di ipercoagulabilità latente o evidenze di trombosi venose.</p> <p>2. Non ci sono sufficienti evidenze per raccomandare la chiusura del POF nei pazienti con primo stroke e PFO. La chiusura di POF può essere considerata nei pazienti con ictus criptogenico ricorrente nonostante terapia medica ottimale.</p>	<p><b>Classe II a, livello B</b></p> <p><b>Classe II a, livello C</b></p> <p><b>Classe II b, livello C</b></p>
SPREAD <sup>4</sup>	ITA	2007	Prevenzione e trattamento ictus cerebrale	<p>Nei pazienti con ictus ischemico o TIA e forame ovale pervio, esenti da trombosi venose profonde e al primo evento tromboembolico <b>è indicato</b> il trattamento con ASA.</p> <p>Nei casi di ictus o TIA e</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• FOP associato ad ASI e primo evento;</li> <li>• FOP isolato e TVP o diatesi trombofilica;</li> <li>• FOP isolato, con <i>shunt</i> di grosse dimensioni, e multipli eventi ischemici;</li> </ul> <p>dopo avere escluso altre eziologie <b>è indicato</b> scegliere, sulla base del rapporto tra rischi benefici, tra terapia anticoagulante (INR 2-3) e la chiusura transcateretere.</p> <p>Nei casi di ictus o TIA e</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• FOP associato ad ASI al primo evento ma con TVP o diatesi trombofilica e controindicazioni alla TAO;</li> <li>• FOP con sintomatologia recidivante nonostante TAO;</li> </ul> <p>dopo avere escluso altre eziologie <b>è indicata</b> la chiusura transcateretere e, in caso di fallimento, la chiusura chirurgica.</p>	<p>Raccomandazione 12.13a <b>Grado D</b></p> <p>Raccomandazione 12.13b <b>Grado D</b></p> <p>Raccomandazione 12.13c <b>Grado D</b></p>
STROKE	AU	2007	Management	Pazienti con Forame ovale pervio	

FOUNDATION <sup>19</sup>			dell'ictus acuto	<p>Tutti i pazienti con ictus ischemica o TIA, dovrebbero ricevere come prima scelta il trattamento anti-aggreganti</p> <p>Il trattamento anticoagulante può essere considerato tenendo conto di altri fattori di rischio e dei rischi connessi con questa terapia</p> <p>Al momento non vi sono sufficienti evidenze per raccomandare la chiusura del PFO</p>	<p>Raccomandazione 7.8 a, livello di evidenza II, <b>Grado C</b></p> <p>Raccomandazione 7.8 b, livello di evidenza II, <b>Grado C</b></p>
ACCP <sup>20</sup>	USA	2008	Malattia valvolare e strutturale cardiaca	<p>Forame ovale pervio e aneurisma del setto interatriale: La chiusura per cutanea di PFO può essere considerata per i pazienti con ictus criptogenetici ricorrenti, nonostante terapia antitrombotica.</p> <p>Nei pazienti con icuts ischemico e PFO, si raccomanda la terapia anti-aggregante e si suggerisce la terapia antiaggregante rispetto a quella anti-coagulante</p> <p>Nei pazienti con ictus criptogenetico e PFO, con evidenza di trombosi venosa profonda od altra indicazione per terapia anticoagulante, come la FA o uno stato concomitante di ipercoagulabilità, si raccomanda la terapia anticoagulante (Target INR, 2.5; range, 2.0 to 3.0)</p>	<p>Raccomandazione 5.0.1. <b>Grado 1A e Grado 2°</b></p> <p>Raccomandazione 5.0.2. <b>Grado 1C</b></p>
ESO <sup>21</sup>	EU	2008	Ictus ischemico e dell'attacco ischemico transitorio	La chiusura endovascolare del PFO senza o con aneurisma del setto e fattibile e potrebbe ridurre il rischio di ictus paragonato alla terapia medica; tuttavia, mancano RCT per confermare questa ipotesi	
AHA/ASA ACC/AAN <sup>22</sup>	USA	2009	Prevenzione secondaria dell'ictus ischemico	La terapia ottimale per la prevenzione delle recidive di ictus/TIA nei pazienti con ictus criptogenetico e PFO non è ancora stata definita. Nonostante numerosi studi osservazionali hanno suggerito una forte associazione tra PFO e ictus criptogenetico, una relazione causale non è stata convincentemente dimostrata per la maggioranza dei pazienti affetti. Vengono pertanto incoraggiati i clinici ad arruolare questi pazienti nei trial clinici randomizzati in corso.	Science advisory

## Meta-analisi

Primo autore e anno	Oggetto	Disegno degli studi	Numero dei pazienti	Sintesi dei risultati	Conclusioni
Overell J.R. 2000 <sup>23</sup>	Associazione tra FOP, ASI ictus ed ictus criptogenetico	Pz con ictus e FOP= 15 caso-controllo Pz con ictus e ASI= 9 caso-controllo Pz con ictus e PFO/ASI=4 caso-controllo	Ictus/controlli =892/721 Ictus cripto/controlli =477/457	Confronto presenza FOP nei pz con ictus < 55 rispetto a controlli = OR 3.10 Confronto presenza FOP nei pz con ictus > 55 rispetto a controlli = OR 1.60 Confronto presenza FOP nei pz con ictus cripto < 55 rispetto a controlli = OR 6.00 Confronto presenza FOP nei pz con ictus cripto > 55 rispetto a controlli = OR 2.26	Il FOP e l'ASI sono significativamente associati con l'ictus ischemico nei pazienti con età minore di 55 anni. Ulteriori studi sono necessari per definire se esiste un'associazione nei pazienti con età superiore a 55 anni.
Khairy P.2003 <sup>24</sup>	Prevenzione delle recidive di tromboembolia paradossa ed incidenza delle complicanze ad 1 anno tra chiusura per cutanea (CP), FOP e terapia medica (TM)	CP= 10 serie di casi TM= 6 serie di casi	CP=1355 TM=895	CP= incidenza delle recidive 0-4.9% Incidenza delle complicanze 1.5-7.9%  TM= incidenza delle recidive 1.5-7.9%	La CP del PFO, rispetto alla TM, può prevenire una quota sostanziale di eventi embolici ricorrenti. Tuttavia la qualità degli studi non consente di dimostrare la superiorità di una terapia rispetto all'altro e pertanto è necessario attendere i risultati di trial clinici controllati randomizzati.
Schwedt TJ 2008 <sup>25</sup>	Prevalenza del PFO in pazienti emicranici con (ECA) e senza aura (ESA). Effetto della chiusura per cutanea FOP su emicrania	ECA=4 serie di casi ESA=3 serie di casi	ECA=665 pz ESA= 241pz	Associazione PFO ed emicrania OR 5.13 Associazione PFO ed emicrania con aura OR 3.21 Associazione tra emicrania e PFO or	Il basso grado delle evidenze non consente di determinare l'associazione FOP ed emicrania

		CP FOP: 6 studi retrospettivi di cui uno controllato	CP FOP=194	2.54  Riduzione dell'emicrania dopo CP PFO= evidenze di grado molto basso	Il basso grado delle evidenze non consente di determinare l'efficacia del PFO nel trattamento dell'emicrania
Pezzini A. 2009 <sup>26</sup>	Associazione mutazione dei fattori II e V della coagulazione, FOP e ictus.	7 studi caso-controllo	pz con ictus/ pz controllo= 1107/1213	Associazione Fatt.II e ictus con FOP: verso pz non stroke 3.85 OR; verso pz stroke non FOP 2.31 OR Associazione Fatt.V e ictus con FOP: verso pz non stroke 1.18 OR; verso pz stroke non FOP 1.14 OR Associazione Fatt II e V e ictus con FOP: verso pz non stroke 1.98 OR; verso pz stroke non FOP 1.62 OR.	Le mutazioni dei fattori II e/o V possono essere considerate fattori predisponenti l'ictus PFO correlato ed utilizzati come criterio per stratificare i pazienti con PFO.
Almekhlafi M.A. 2009 <sup>27</sup>  Disponibile solo abstract	Rischio relativo e assoluto di recidiva nei pazienti con FOP e ictus criptogenetico	4 studi con controllo senza FOP 9 studi senza controllo	Non valutabile	RR di recidiva ischemica nei pazienti con FOP verso quelli senza=1.1 (4 studi) RR per ictus ischemica =0.8 RA nei pazienti con FOP verso quelli senza 4/100 persone anno; RA per ictus ischemico 1.6 per 100	Nei pz con ictus criptogenetico, RA di ricorrenza è variabile e non è evidente un RR di ricorrenza superiore in presenza di FOP. La CP non è pertanto raccomandabile prima di conoscere i risultati dei trial in corso

### Trial clinici randomizzati in corso:

Nome del Trial	Dispositivo utilizzato	Sponsor	Data inizio	Data conclusione prevista	Stima del campione	Per maggiori informazioni
RESPECT	Amplatzer	AGA medical	2003	Ongoing, data finale non disp.	500	<a href="http://www.strokecenter.org/trials">http://www.strokecenter.org/trials</a>
CLOSURE-1	STARFlex	NMT medical	2003	Ongoing, fine arruolamento	900	<a href="http://www.clinicaltrials.gov/ct2/show/NC T00201461">http://www.clinicaltrials.gov/ct2/show/NC T00201461</a>
PC-Trial	Amplatzer	AGA medical	2000	Ongoing, data prevista 2007 ma esteso	500	<a href="http://www.clinicaltrials.gov/ct2/show/NC T00166257">http://www.clinicaltrials.gov/ct2/show/NC T00166257</a>

CLOSE	Qualsiasi		2007	Dicembre 2012	900	<a href="http://www.clinicaltrials.gov/ct2/show/NC/T00562289">http://www.clinicaltrials.gov/ct2/show/NC/T00562289</a>
Gore REDUCE	GORE HELEX	WL Gore and Associates	2008	2014	664	<a href="http://www.clinicaltrials.gov/ct2/show/NC/T00738894">http://www.clinicaltrials.gov/ct2/show/NC/T00738894</a>

## Bibliografia

- 1- Classification of subtype of acute ischemic stroke. Definitions for use in a multicenter clinical trial. TOAST. Trial of Org 10172 in Acute Stroke Treatment.  
Adams HP Jr, Bendixen BH, Kappelle LJ, Biller J, Love BB, Gordon DL, Marsh EE 3rd.  
Stroke. 1993 Jan;24(1):35-41.
- 2- An evidence-based causative classification system for acute ischemic stroke.  
Ay H, Furie KL, Singhal A, Smith WS, Sorensen AG, Koroshetz WJ.  
Ann Neurol. 2005 Nov;58(5):688-97.
3. Classification of Stroke Subtypes.  
P. Amareno, J. Bogousslavsky, L.R. Caplan, G.A. Donnan, M.G. Hennerici  
Cerebrovasc Dis 2009;27:493–501
- 4- SPREAD 2007 Ictus cerebrale: linee guida italiane di prevenzione e trattamento.  
<http://www.spread.it/pdf/sintesi.pdf>
5. Frequency and mechanisms of stroke recurrence after cryptogenic stroke.  
Bang OY, Lee PH, Joo SY, Lee JS, Joo IS, Huh K.  
Ann Neurol 2003;54:227-234
6. Detection of paroxysmal atrial fibrillation and patent foramen ovale in cryptogenic stroke.  
C. Stöllberger a and J. Finsterer  
European Journal of Neurology 2009; Volume 16 Issue 2, Pages 160 – 161
7. Cardiological diagnostic work-up in stroke patients – a comprehensive study of test results and therapeutic implications  
B. Schaer, C. Sticherling, P. Lyrer, S. Osswald  
European J Neurology 2009; Volume 16, Issue 2, Pages: 268–273
8. Recurrent Stroke and Massive Right-to-Left Shunt: Results From the Prospective Spanish Multicenter (CODICIA) Study.  
Serena, J, Marti-Fabregas J; Santamarina, E, Rodriguez JJ, Perez-Ayuso, M, Masjuan, J, Segura T, Gallego J, Davalos A.  
Stroke, Dec 2008; 39: 3131 - 3136
9. Frequency and mechanisms of stroke recurrence after cryptogenic stroke.  
Bang OY, Lee PH, Joo SY, Lee JS, Joo IS, Huh K.  
Ann Neurol. 2003;54:227-234
10. Detection of paroxysmal atrial fibrillation and patent foramen ovale in cryptogenic stroke.  
Stollberger, C.; Finsterer, J.  
European Journal of Neurology 2009; Volume 16 Issue 2, Pages 160 – 161;
11. Cardiological diagnostic work-up in stroke patients - a comprehensive study of test results and therapeutic implications.  
Schaer, B.; Sticherling, C.; Lyrer, P.; Osswald, S.  
European J Neurology 2009; Volume 16, Issue 2, Pages: 268–273;
12. CODICIA, Right-to-Left Shunt in Cryptogenic Stroke Study; Stroke Project of the Cerebrovascular Diseases Study Group, Spanish Society of Neurology. Recurrent Stroke and Massive Right-to-Left Shunt: Results From the Prospective Spanish Multicenter (CODICIA) Study

Serena J, Marti-Fàbregas J, Santamarina E, Rodríguez JJ, Perez-Ayuso MJ, Masjuan J, Segura T, Gállego J, Dávalos A;  
Stroke, Dec 2008; 39: 3131 - 3136

13- AHA/ASA/AAN Primary prevention of ischemic stroke: a guideline from the American Heart Association/American Stroke Association Stroke Council: cosponsored by the Atherosclerotic Peripheral Vascular Disease Interdisciplinary Working Group; Cardiovascular Nursing Council; Clinical Cardiology Council; Nutrition, Physical Activity, and Metabolism Council; and the Quality of Care and Outcomes Research Interdisciplinary Working Group: the American Academy of Neurology affirms the value of this guideline.

Goldstein et al.

Stroke. 2006 Jun;37(6):1583-633.

14- NICE National Institute for Clinical Excellence 2005 Percutaneous closure of patent foramen ovale for the prevention of cerebral embolic stroke

15- HAS Haute Autorite de Sante/French National Authority for Health 2006 Transcatheter closure of a patent foramen ovale

16- ANZHSN Adelaide Health Technology Assessment on behalf of National Horizon Scanning Unit (HealthPACT and MSAC) 2006 Foramen ovale closure devices for migraine; horizon scanning prioritising summary - volume 13

17- NHSC Birmingham: National Horizon Scanning Centre (NHSC) 2006 Patent foramen ovale closure for migraine: horizon scanning review

18- Practice parameter: recurrent stroke with patent foramen ovale and atrial septal aneurysm: report of the Quality Standards Subcommittee of the American Academy of Neurology.

Messè SR et al.

Neurology. 2004 Apr 13;62(7):1042-50. Review.

19- Clinical Guidelines for Acute Stroke Management. National Stroke Foundation 2007

Australian Government- National Health and Medical Research Council

[http://www.strokefoundation.com.au/component/option,com\\_docman/task,cat\\_view/gid,76/dir,DESC/order,date/limit,5/limitstart,5/](http://www.strokefoundation.com.au/component/option,com_docman/task,cat_view/gid,76/dir,DESC/order,date/limit,5/limitstart,5/)

20- Valvular and Structural Heart Disease.

Salem D. N., O'Gara P. T., Madias and C. Pauker S. G.

Chest 2008;133;593S-629S

21- Guidelines for Management of Ischaemic Stroke and Transient Ischaemic Attack 2008

The European Stroke Organization (ESO) Executive Committee and the ESO Writing Committee

[http://www.eso-stroke.org/pdf/ESO08\\_Guidelines\\_Original\\_english.pdf](http://www.eso-stroke.org/pdf/ESO08_Guidelines_Original_english.pdf)

22- Percutaneous Device Closure of Patent Foramen Ovale for Secondary Stroke Prevention

A Call for Completion of Randomized Clinical Trials. A Science Advisory From the American

Heart Association/American Stroke Association and the American College of Cardiology

Foundation Patrick T. O'Gara, Steven R. Messe, E. Murat Tuzcu, ; Gloria Catha, BA; John C. Ring,

Circulation. 2009;119:2743-2747

23- Interatrial septal abnormalities and stroke: a meta-analysis of case-control studies.

Overell JR, Bone I, Lees KR.

Neurology. 2000 Oct 24;55(8):1172-9.

24- Transcatheter closure versus medical therapy of patent foramen ovale and presumed paradoxical thromboemboli: a systematic review.  
Khairy P, O'Donnell CP, Landzberg MJ.  
Ann Intern Med. 2003 Nov 4;139(9):753-60.

25- Patent foramen ovale and migraine: a quantitative systematic review  
Schwedt TJ, Demaerschalk BM, Dodick DW.  
Cephalalgia. 2008 May;28(5):531-40

26- Do common prothrombotic mutations influence the risk of cerebral ischaemia in patients with patent foramen ovale? Systematic review and meta-analysis.  
Pezzini A, Grassi M, Zotto ED, Gioiosi A, Volonghi I, Costa P, Grau A, Magoni M, Padovani A, Lichy C.  
Thromb Haemost. 2009 May;101(5):813-7

27- Recurrent cerebral ischemia in medically treated patent foramen ovale. A meta-analysis  
Almekhlafi MA, Wilton SB, Rabi DM, Ghali WA, Lorenzetti DL, Hill MD.  
Neurology 2009 May 13