

POSITION PAPER

# Documento di posizione multidisciplinare sulla gestione del forame ovale pervio in presenza di ischemia cerebrale criptogenica – versione 2013

Società Italiana di Cardiologia Invasiva (SICI-GISE), Associazione Italiana Ictus (ISA-AIS), Scienze Neurologiche Ospedaliere - Società dei Neurologi, Neurochirurghi e Neuroradiologi Ospedaliere (SNO), Gruppo di Studio sulle Cardiopatie Congenite della Società Italiana di Cardiologia (SIC), Associazione Nazionale Medici Cardiologi Ospedaliere (ANMCO), Società Italiana di Cardiologia Pediatrica (SICP), Società Italiana di Ecografia Cardiovascolare (SIEC), Società Italiana per lo Studio dell'Emostasi e della Trombosi (SISET)

Christian Pristipino<sup>1</sup>, Gian Paolo Anzola<sup>2</sup>, Luigi Ballerini<sup>3</sup>, Antonio Bartorelli<sup>4</sup>, Moreno Cecconi<sup>5</sup>, Massimo Chessa<sup>6</sup>, Andrea Donti<sup>7</sup>, Achille Gaspardone<sup>8</sup>, Giuseppe Neri<sup>1</sup>, Eustaquio Onorato<sup>9</sup>, Gualtiero Palareti<sup>7</sup>, Serena Rakar<sup>10</sup>, Gianluca Rigatelli<sup>11</sup>, Gennaro Santoro<sup>12</sup>, Danilo Toni<sup>13</sup>, Gian Paolo Ussia<sup>14</sup>, Roberto Violini<sup>15</sup>, Giulio Guagliumi<sup>16</sup>, Francesco Bedogni<sup>17</sup>, Alberto Cremonesi<sup>18</sup>

<sup>1</sup>Ospedale San Filippo Neri, Roma, <sup>2</sup>Ospedale Sant'Orsola Fatebenefratelli, Brescia, <sup>3</sup>Ospedale San Carlo, Potenza,

<sup>4</sup>Centro Cardiologico Monzino, Milano, <sup>5</sup>Ospedali Riuniti, Ancona, <sup>6</sup>IRCCS Policlinico San Donato, San Donato Milanese (MI),

<sup>7</sup>Università degli Studi e Ospedale Sant'Orsola-Malpighi, Bologna, <sup>8</sup>Ospedale Sant'Eugenio, Roma, <sup>9</sup>Clinica Montevergine, Mercogliano (AV),

<sup>10</sup>Ospedale Cattinara, Trieste, <sup>11</sup>Ospedale Generale di Rovigo, Rovigo, <sup>12</sup>Ospedale Careggi, Firenze,

<sup>13</sup>Policlinico Umberto I, Sapienza Università di Roma, Roma, <sup>14</sup>Policlinico Tor Vergata, Università degli Studi Tor Vergata, Roma,

<sup>15</sup>Ospedale San Camillo, Roma, <sup>16</sup>Ospedali Riuniti, Bergamo, <sup>17</sup>Istituto Clinico Sant'Ambrogio, Milano,

<sup>18</sup>Clinica Villa Maria Cecilia, Cotignola (RA)

There is no generally accepted consensus on the management of patent foramen ovale (PFO) in the presence of cryptogenic cerebral ischemia, because of the lack of conclusive evidence. The aim of this position paper was to develop and promote a joint approach based on available data that may be shared by different specialists, while waiting for definite results from randomized controlled trials.

A position statement was produced involving the major national scientific societies. The task force members were nominated by the presidents and/or executive boards of each society or working group, as appropriate, based on their previous work in relevant topic areas. Specific task force working groups prepared the drafts. In order to achieve maximum agreement, these drafts were merged and distributed to the scientific societies for local evaluation. The ensuing final draft, merging all the revisions, was reviewed by the task force and finally approved by all scientific societies. The following issues were addressed: definitions of transient ischemic attack (TIA) and both symptomatic and asymptomatic cryptogenic stroke; formulation of a diagnostic workup for patients with clinical event(s) and PFO; recommendations regarding medical and interventional treatment options considering individual risk factors based on the three available randomized trials and other observational studies; recommendations regarding requirements for operators and centers in Italy; definition of a follow-up evaluation protocol.

In conclusion, available data provided the basis for the first multi-society position paper on the management of cryptogenic stroke/TIA and PFO.

**Key words.** Cryptogenic cerebral ischemia; Patent foramen ovale; Transient ischemic attack.

G Ital Cardiol 2013;14(10):699-712

© 2013 Il Pensiero Scientifico Editore

Ricevuto 29.04.2013; nuova stesura 13.06.2013; accettato 26.06.2013.

Gli autori dichiarano i seguenti conflitti di interesse:

- Massimo Chessa ha un contratto di proctor con AGA Medical, St. Jude Medical, Gore and Cardia.
- Andrea Donti ha un contratto di proctor con AGA Medical.
- Achille Gaspardone ha avuto un contratto di proctor con NMT Medical (BioSTAR device) ed è stato un ricercatore dello studio BRAVO (A Prospective, Multi-Centre, Registry for Evaluation of the BioSTAR Septal Repair Implant for the Closure of Patent Foramen Ovale) e attualmente ha un contratto di proctor con Occlutech, Germania.
- Eustaquio Onorato è stato il ricercatore principale dello studio INTUIRE (In-Tunnel PFO Closure Italian Registry) riguardante il Coherex FlatStent EF (Coherex Medical) ed ha un contratto di proctor con Occlutech, Italia.
- Gianluca Rigatelli ha un contratto di proctor e di consulenza con St. Jude Medical.
- Gennaro Santoro ha un contratto di proctor con AGA Medical.
- Vittorio Ambrosini ha ricevuto onorari come relatore in simposi sponsorizzati da Occlutech, Italia.

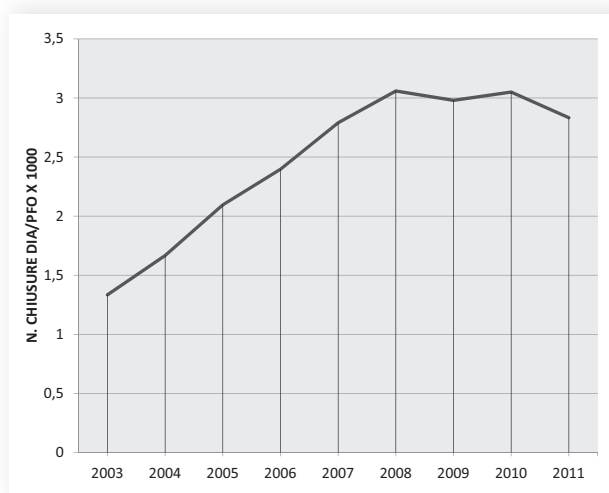
Le spese per la riunione di consenso sono state a carico di: AGA Medical Italia, St. Jude Medical Italia, Occlutech Italia, Biosense Webster Italia.

Per la corrispondenza:

**Dr. Christian Pristipino** Via Alessandro Poerio 140, 00152 Roma. e-mail: pristipino.c@gmail.com

## INTRODUZIONE

L'ictus criptogenico, definito come un ictus da cause sconosciute, indeterminate o incerte, rappresenta il 30-40% di tutti gli ictus<sup>1,2</sup>. La possibile correlazione tra un'ischemia cerebrale criptogenica ed un forame ovale pervio (PFO) è stata ipotizzata più di 130 anni or sono<sup>3</sup> e in seguito dimostrata da casi aneddotici, ma il suo ruolo e le sue implicazioni nella popolazione generale rimangono ancora controversi<sup>4-12</sup>. Solo tre studi randomizzati, di recente pubblicazione e di numerosità limitata, sono a tutt'oggi disponibili, motivo per il quale le linee guida – preesistenti – sono state proposte basandosi su dati osservazionali. Il risultato è stato però un'eterogeneità considerevole di indicazioni, pur essendo ognuna molto restrittiva nei confronti delle terapie interventistiche<sup>13-15</sup>. Come conseguenza di questa schizofrenia di indicazioni, nel cosiddetto mondo reale le indicazioni terapeutiche sono invece ancora basate principalmente su variabili aleatorie e su criteri locali derivati da diverse interpretazioni dei dati disponibili in letteratura. In Italia questo si è tradotto in un graduale aumento delle procedure interventistiche di chiusura del PFO dal 2004 ad oggi, apparentemente con un *plateau* raggiunto dal 2008 (Figura 1).



**Figura 1.** Grafico del numero di procedure per la chiusura di difetto interatriale/forame ovale pervio (DIA/PFO) in Italia dal 2003 al 2011. Dati GISE reperibili su: [www.gise.it](http://www.gise.it).

Tale incremento comporta rilevanti conseguenze dal punto di vista medico, sociale e legale<sup>16</sup>. Per contribuire a comporre le conflittualità che inevitabilmente emergono nell'ambito di un argomento controverso, è parte della missione delle società scientifiche di esprimere posizioni ufficiali condivise che possano essere tradotte localmente in strategie sanitarie razionali con un impianto comune. Tradizionalmente lo strumento principale per conseguire questo obiettivo è la formalizzazione di linee guida, tuttavia quando il livello delle evidenze scientifiche non è sufficiente o è ancora troppo contraddittorio e/o la natura della materia sfugge a una prescrizione stringente e generalizzata, lo scopo può essere raggiunto mediante documenti di posizione, nell'attesa di evidenze più solide e dirimenti. Di conseguenza abbiamo concordato una strategia di gestione che potesse essere condivisa da diverse figure professionali, al fine di rispondere alla necessità considerata urgente di acquisire un

paradigma comune e interdisciplinare nella gestione dei pazienti con ictus e PFO. È previsto l'aggiornamento periodico del documento all'acquisizione di nuove evidenze.

## METODI

Il PFO può essere associato a numerosi quadri clinici (embolia periferica, sindrome platipnea-ortodeossia, embolie associate a interventi chirurgici, malattia da decompressione, ecc.), tuttavia questo documento è focalizzato sulla sola associazione tra ictus e PFO. Inoltre, anche in presenza di PFO, l'ictus rimane una sindrome complessa e multifattoriale nella quale numerosi fattori patogenetici (come la fibrillazione atriale, la trombofilia o l'aterosclerosi) giocano un ruolo ed interagiscono tra di loro. Tuttavia, in considerazione dell'assenza di studi largamente accettati riguardanti questi aspetti, e per semplificare questa prima, vasta, iniziativa di consenso abbiamo limitato l'interesse al puro ictus criptogenico, escludendo ulteriori meccanismi complessi. Sulla base di una precedente esperienza regionale<sup>17</sup>, abbiamo sviluppato raccomandazioni consensuali tra le società scientifiche coinvolte dalla materia (vedi Appendice). La Società Italiana di Cardiologia Invasiva (SICI-GISE) ha selezionato i membri della commissione sulla base dell'attività individuale nella materia (attività scientifica e operatoria). Le altre società scientifiche o gruppi di lavoro hanno identificato indipendentemente i membri del gruppo di lavoro. Nel corso della riunione iniziale sono stati identificati gli argomenti specifici e sono stati creati le corrispondenti commissioni che hanno in seguito prodotto dei canovacci sull'argomento assegnato. Le commissioni hanno realizzato revisioni sistematiche della letteratura (tramite ricerca su Medline/PubMed, Embase, Scopus, Central, Google Scholar), utilizzato linee guida precedentemente pubblicate, documenti e dati personali e opinioni di esperti per riassumere le evidenze esistenti, per indicare punti ancora oscuri e, quando opportuno, per formulare raccomandazioni. I canovacci sono stati composti in un'unica proposta dal comitato di redazione e in seguito distribuiti alle società scientifiche per una valutazione e una revisione da parte del maggior numero possibile di esperti nella materia. La revisione diffusa così ottenuta è stata rielaborata per creare il canovaccio finale, che è stato rivisto dal gruppo di lavoro nel suo insieme e di nuovo distribuito alle società scientifiche per l'approvazione finale.

### Gradi di evidenza utilizzati per il documento

La medicina basata sulle evidenze si fonda tradizionalmente sui trial randomizzati controllati (RCT) e su registri osservazionali. Entrambi questi metodi hanno punti di forza e limiti.

I RCT sono gerarchicamente la più alta forma di evidenza perché possono controllare i dati per il più alto numero di confondenti. Per questa ragione la Food and Drug Administration statunitense ha raccomandato l'esecuzione di RCT nell'ambito dell'ictus criptogenico con PFO sia per la terapia medica (anti-coagulanti e antiplastrinici) che per quella interventistica<sup>18</sup>. Sono stati quindi intrapresi studi negli Stati Uniti, in Europa e in Australia<sup>19</sup> ma solo tre sono stati pubblicati<sup>20-22</sup> e con risultati che si prestano a interpretazioni contrastanti e non facilmente estrapolabili alla popolazione generale<sup>23,24</sup>.

I limiti che si riscontrano nei RCT sul PFO comprendono: 1) la ridotta validità esterna; 2) follow-up troppo breve per valutare l'efficacia e la sicurezza di terapie farmacologiche da as-

sumere indefinitamente; 3) difficile generalizzazione dei risultati ottenuti con specifici dispositivi; 4) lungo periodo di arruolamento e numero di pazienti limitato rispetto agli studi con farmaci; 5) arruolamento di pazienti a basso rischio; 6) inclusione di centri ed operatori con insufficiente esperienza; 7) scarsa stratificazione del rischio; 8) inclusione di pazienti eterogenei riguardo al ruolo patogenico del PFO; 9) erronea stima del rischio di base e/o troppo ottimistica attesa di efficacia nel braccio sperimentale, con conseguente sottodimensionamento dello studio.

Al contrario, i grandi registri osservazionali possono riflettere più accuratamente la routine clinica quotidiana e la multififormità dei pazienti. Tuttavia l'assenza di randomizzazione comporta l'impossibilità di controllare l'influenza di tutti i fattori confondenti, i quali possono condizionare la scelta e l'efficacia di diverse terapie. Inoltre, gli strumenti di correzione statistica, come l'analisi di propensione, possono solo parzialmente attenuare questi limiti. Tenendo presente queste limitazioni è necessario quindi rilevare come questo percorso diagnostico-terapeutico sia stato redatto basandosi sia sui registri indipendenti sia sui pochi studi randomizzati disponibili, allo scopo di avere a disposizione uno strumento razionale e pratico anche in assenza di grandi RCT che abbiano fornito risposte definitive.

Questo documento è quindi inteso come una guida che aiuti a creare localmente un approccio razionale focalizzato sul giudizio clinico multidisciplinare di casi individuali.

## PROCESSI DECISIONALI MULTIDISCIPLINARI E EMPOWERMENT

L'ictus cerebrale criptogenico è di per sé un paradigma di complessità in medicina, e lo è ancor più se associato a un PFO che complica il determinismo della sindrome a causa della sua elevata prevalenza nella popolazione normale (20-30%). L'osservazione diretta di un trombo che attraversi un PFO è infatti un evento rarissimo, ma è l'unica che consenta di essere certi del nesso di causa-effetto tra un PFO ed un accidente cerebrovascolare criptogenico. In tutti gli altri casi, la ricerca di tale correlazione causale non può che essere probabilistica, bayesiana, centrata su fattori clinici e anatomici che possano stimare la probabilità che un dato e specifico PFO possa essere un elemento critico di una sindrome clinica maggiore. Per questo le scelte terapeutiche devono essere proposte al paziente sulla base della probabilità di eventuali recidive, stimata individualmente con criteri clinici multiparametrici e multidisciplinari. Considerando la complessità di queste valutazioni, che comprendono aspetti cardiologici, neurologici, ematologici e di imaging, è necessaria la costituzione formale di un gruppo di lavoro che risponda all'esigenza di una stima multidisciplinare. Si raccomanda quindi che nei centri di riferimento siano costituiti team cuore-cervello per valutare collegialmente i singoli casi al fine di arrivare a scelte personalizzate che tengano presente gli aspetti neurologici e cardiologici (clinico, interventistico e di imaging). In alcuni casi possono essere richiesti contributi anche da parte di (neuro)radiologi ed ematologi. Nelle realtà locali dove non siano presenti tutte queste figure professionali, si raccomanda di riferirsi a protocolli realizzati territorialmente con neurologi e cardiologi interventisti esperti nella materia, o di chiedere loro consulti specifici nei casi complessi o incerti. Tuttavia, anche in

queste situazioni più disagiate la collaborazione in fase diagnostica almeno con un neurologo esperto è considerata assolutamente indispensabile.

Nel valutare le opzioni diagnostiche e terapeutiche è necessario dare la massima importanza all'informazione dettagliata del paziente concernente l'approccio probabilistico all'ischemia cerebrale criptogenica di cui ha sofferto. Il paziente deve anche essere chiaramente informato dei punti forza, dei limiti e delle incertezze delle evidenze scientifiche riguardanti la loro condizione e le diverse opzioni terapeutiche disponibili. Ben oltre il semplice consenso informato, si raccomanda quindi che i pazienti comprendano pienamente gli obiettivi, i rischi e i potenziali benefici di ogni fase della gestione della loro malattia e che partecipino in tutte le fasi del processo decisionale, da quello diagnostico a quello terapeutico. Per fare questo i pazienti devono avere il tempo necessario per riflettere e confrontarsi con i curanti e con i familiari, riguardo alle ricadute dei dati forniti dal team curante e di soppesare queste informazioni alla luce delle proprie aspettative di salute e valori personali.

## VALUTAZIONE DELL'ICTUS CRIPTOGENICO E DEL FORAME OVALE

### Definizioni

#### *Ictus criptogenico*

L'ictus ischemico criptogenico è definito come una sindrome clinica consistente in un deficit neurologico focale o globale, correlato a una lesione ischemica alla tomografia computerizzata (TC) o alla risonanza magnetica (RM), e che non abbia una causa soggiacente nonostante un'approfondita ricerca con le tecniche diagnostiche attualmente disponibili (Figura 2)<sup>25</sup>.

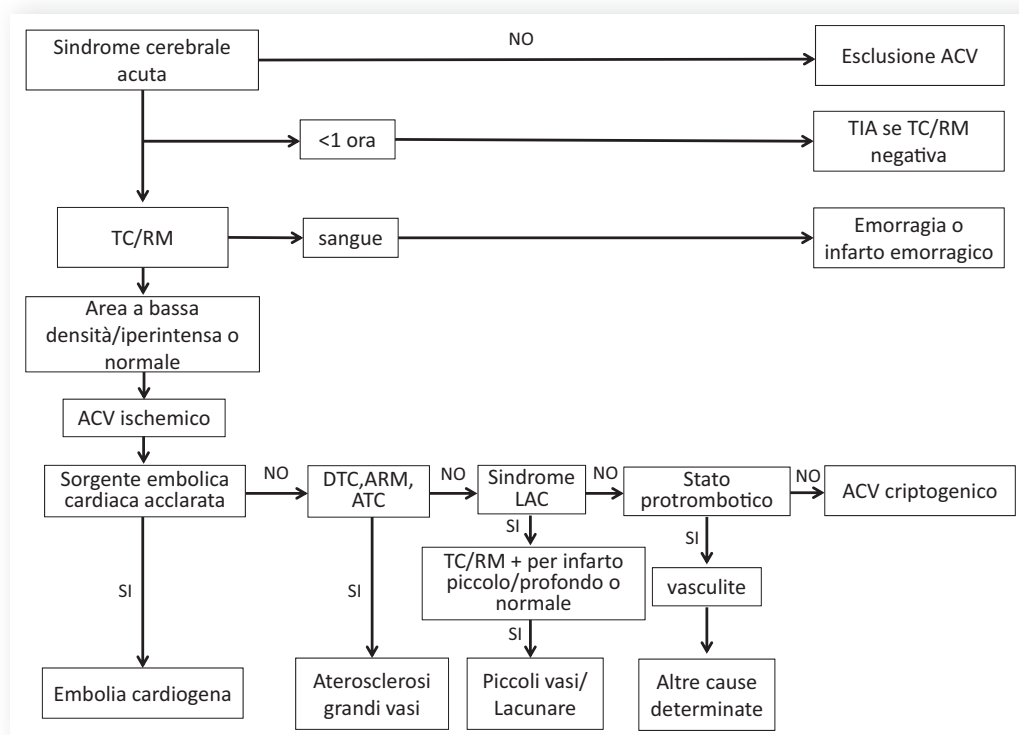
L'ictus criptogenico silente è definito come una lesione asintomatica (singola o multipla) della sostanza bianca o grigia che sia documentata alla TC o alla RM e per la quale non sia stata evidenziata alcuna causa dopo una ricerca approfondita con le tecniche diagnostiche attualmente disponibili.

#### *Attacco ischemico transitorio criptogenico*

Un attacco ischemico transitorio (TIA) criptogenico è definito come una sindrome clinica consistente in una disfunzione neurologica transitoria causata da un'ischemia retinica, spinale o cerebrale focale senza infarto acuto alla TC o alla RM<sup>26</sup>. Un TIA criptogenico è clinicamente manifesto come una qualsiasi combinazione di deficit visivo, motorio o di linguaggio e rimane senza una causa dopo una ricerca approfondita con le tecniche diagnostiche attualmente disponibili.

### DIAGNOSI

Lo scopo di ogni percorso diagnostico nel contesto degli accidenti ischemici cerebrali criptogenici è quello di identificare un nesso sufficientemente probabile tra l'evento ischemico e un dato PFO. Ne consegue che, quando un'associazione è stata stabilita, la diagnosi alla fine del processo dovrebbe essere diversa da "ictus criptogenico", perché una causa è stata identificata. Tuttavia è bene sottolineare che nella maggior parte dei casi l'associazione tra un ictus e un PFO non è causale ma probabilistica. Il grado di probabilità dell'associazione guiderà poi



**Figura 2.** Algoritmo diagnostico per l'ictus criptogenico. ACV, accidente cerebrovascolare; ARM, angio-RM; ATC, angio-TC; DTC, Doppler transcranico o Doppler duplex; LAC, attualmente descritta come sindrome lacunare classica, può includere altre sindromi da infarti focali profondi (ad es. alterazioni magnetiche da infarti talamici o caudati); RM, risonanza magnetica; TC, tomografia computerizzata; TIA; attacco ischemico transitorio. Modificata da Toni et al.<sup>25</sup>.

le tappe successive delle decisioni terapeutiche. A questo proposito è fondamentale ricordare che un'embolia paradossa è difficile da diagnosticare con precisione, anche perché le cause dell'ictus criptogenico per definizione sono eterogenee, trattandosi di una sindrome. È necessario quindi ottenere un grado di certezza ragionevolmente elevato di associazione tra ictus criptogenico e PFO, prima di procedere con il protocollo terapeutico di seguito proposto. È verosimile che l'introduzione di tecniche diagnostiche nuove e più sensibili, permettendo una più sicura diagnosi etiologica, consentirà sia di ridurre il numero di ictus classificati come criptogenici che di scegliere terapie più individualizzate.

Una valutazione neurologica preliminare deve essere eseguita in tutti i pazienti con TIA o ictus criptogenici (questi ultimi, sia sintomatici sia asintomatici). Nonostante il progresso nei test diagnostici oggi disponibili, la diagnosi del meccanismo patogenetico di un accidente cerebrovascolare criptogenico è ancora difficile. Il meccanismo di un ictus non può essere determinato con la sola valutazione clinica ma deve essere eseguito un approfondimento strumentale con tempistica adeguata, i cui risultati devono essere univoci per classificare un ictus come criptogenico (Figura 2)<sup>25</sup>.

La maggioranza dei TIA dura meno di un'ora e non è osservata direttamente da un medico ma i segni e sintomi sono descritti dal paziente o da testimoni. Per una diagnosi certa, i deficit motori e di linguaggio sono più affidabili mentre quelli sensitivi sono più ambigui<sup>27</sup>. I pazienti solitamente descrivono i deficit visivi come una cecità transitoria anche quando il deficit è in realtà una emianopsia. Di conseguenza questi disturbi spes-

so sono stati scartati dagli score prognostici, invece in questo documento sono stati inclusi. È richiesta una valutazione neurologica accurata per differenziare un TIA da una sincope, dalla vertigine periferica o dai deficit focali transitori come quelli che hanno luogo dopo crisi epilettiche o che sono associati ad attacchi emicranici. Quando si sta valutando una diagnosi di TIA, la natura criptogenica è determinata come descritto per l'ictus.

L'ictus è raro nell'infanzia ed è generalmente associato a difetti cardiaci congeniti. Solo raramente non emergono prove di meccanismi patogenetici, e quindi, nel complesso, il ruolo del PFO rimane ancor più controverso che nell'adulto<sup>28</sup>. Nei giovani dovrebbero comunque essere considerate ed escluse esplicitamente le cause rare di ictus<sup>28-32</sup>.

L'ictus criptogenico silente localizzato nella sostanza bianca è di solito un infarto lacunare, spesso una conseguenza di lipolalinosi (stenosi delle arterie penetranti profonde)<sup>25</sup>. Tuttavia, infarti multipli e profondi possono anche essere secondari a eventi embolici<sup>33,34</sup>, specialmente quando sono localizzati in entrambi gli emisferi, al confine tra la sostanza bianca e la sostanza grigia<sup>35</sup>. Purtroppo però, a tutt'oggi, non esistono criteri standard e generalmente accettati – a livello di imaging – per una diagnosi certa di eventi embolici<sup>36,37</sup>. Quindi non si dovrebbe scartare a priori la possibilità che alcuni infarti silenti della sostanza bianca abbiano un'origine cardioembolica, specie in giovani che non abbiano fattori di rischio per malattia lacunare (ipertensione e diabete), arteriopatia cerebrale autosomica dominante con infarti sottocorticali e leucoencefalopatia (CADASIL) pre-clinica o malattia di Fabry. È fondamentale a questo proposito rilevare

GESTIONE DEL PFO IN PRESENZA DI ISCHEMIA CEREBRALE CRIPTOGENICA

l'importanza della diagnosi differenziale dell'infarto della sostanza bianca dalle minute lesioni aspecifiche riscontrabili alla RM, spesso refertate come "gliosi", di frequente riscontro ma di nessun valore diagnostico in questo contesto.

Gli ictus silenti possono comunque essere trovati anche nella sostanza grigia, il cui reperto suggerisce un'origine embolica anche quando sono piccoli. Una storia di embolia polmonare alla presenza di lesioni cerebrali asintomatiche sia della sostanza bianca che grigia può essere una chiave interpretativa che aiuta a porre diagnosi di embolia paradossa<sup>38</sup>.

Poiché l'etiologia di un ictus può essere subdola, si raccomanda di porre particolare attenzione ai seguenti aspetti: 1) vista l'associazione tra PFO e aritmie sopraventricolari<sup>39</sup>, è indicato un attento studio aritmologico che includa un monitoraggio continuo dell'ECG per i pazienti ricoverati in terapia intensiva o in *stroke unit* e, per tutti almeno un ECG a 12 derivazioni ed un ECG Holter per 24-72h. Se ci sono dubbi di aritmie cardiache che non siano state osservate o che non sia possibile osservare, deve essere preso in considerazione l'uso di *loop recorder* impiantabile o non impiantabile; una radiografia del torace di routine deve essere eseguita per escludere malformazioni artero-venose macroscopiche. Nel caso di una familiarità per sindrome di Rendu-Osler potrebbe essere utile eseguire anche una RM o una TC del torace.

L'esistenza di un PFO deve di solito essere ricercata dopo aver stabilito la diagnosi di ictus criptogenico in modo sicuro, ma può anche far parte degli esami iniziali quando un'embolia paradossa sia la causa più probabile dell'ischemia cerebrale (come per esempio nei giovani). Le ricerche di un PFO devono porsi come obiettivo: 1) di escludere ulteriormente altre cause di embolia cardiovascolare che non siano uno shunt destro-sinistro, 2) di quantificare l'entità dello shunt interatriale; e 3) di valutare l'anatomia delle strutture vascolari e cardiache.

**Anamnesi**

Prima di qualunque test invasivo, deve essere condotta un'accurata anamnesi focalizzando i sintomi potenzialmente correlati a un'embolia di origine cardiaca, così come i sintomi che

suggeriscono aritmie. È fondamentale ricostruire le circostanze durante le quali i sintomi si sono verificati e valutare attentamente i fattori di rischio per ictus.

**Analisi ematiche**

In molte realtà si eseguono valutazioni approfondite degli stati di ipercoagulabilità nei pazienti con ictus criptogenico, soprattutto in coloro che sono suscettibili di essere candidati per la chiusura percutanea di PFO. Di fatto, nonostante l'insufficienza di evidenze scientifiche riguardo a che le trombofilie ereditarie siano un fattore di rischio per embolia in pazienti con PFO, i test ematici per lo screening delle trombofilie possono essere utili in pazienti selezionati.

Nonostante la presenza di lupus anticoagulante e/o di moderati o elevati livelli di antifosfolipidi sia associata agli accidenti cerebrovascolari ischemici<sup>40</sup>, uno studio recente non ha confermato un aumento del rischio di eventi in soggetti con la presenza di valori elevati di anticorpi antifosfolipidi e PFO<sup>41</sup>.

**STUDIO DEL FORAME OVALE PERVIO**

Numerose indagini sono disponibili per definire un PFO. Le loro caratteristiche sono riassunte nella Tabella 1<sup>42-48</sup>.

L'osservazione di >10 segnali ad alta intensità nell'arteria cerebrale media indagata al Doppler transcranico (DTC) è considerata diagnostica di shunt destro-sinistro<sup>49</sup>. La procedura è ben tollerata dai pazienti, facile da eseguire, economica e facilmente disponibile. Nonostante nel 20% dei pazienti non sia possibile eseguire correttamente l'esame a causa di un'insufficiente finestra acustica temporale, questo ostacolo può essere sormontato con l'uso di mezzo di contrasto. Un training specifico dell'operatore è però necessario per eseguire correttamente l'esame. Gli altri limiti del DTC includono la mancanza di standardizzazione e la variabilità delle tecniche tra operatori. Infatti, la tecnica di esecuzione può significativamente influenzare i risultati dell'esame (ad es. il volume e la velocità di iniezione del contrasto, la tempistica dell'esecuzione della manovra di Valsalva rispetto all'iniezione di contrasto, il decubito del

**Tabella 1.** Tecniche diagnostiche per il forame ovale pervio.

| Tecnica              | Sensibilità | Specificità | Vantaggi  | Limiti   |
|----------------------|-------------|-------------|---|--|
| ETT <sup>43-48</sup> | 68-100%     | 93-100%     | <ul style="list-style-type: none"> <li>• Ben tollerata</li> <li>• Bassi costi e riproducibile</li> <li>• Facile eseguire manovra di Valsalva</li> <li>• Visualizzazione e quantificazione dello shunt</li> <li>• Riproducibile nel follow-up</li> </ul>   | <ul style="list-style-type: none"> <li>• Sensibilità inferiore al DTC per gli shunt lievi</li> <li>• Necessità di sufficiente finestra ecografica</li> <li>• Valutazione semiquantitativa degli shunt</li> <li>• Necessità di formazione dell'operatore</li> </ul> |
| ETE                  | 80-100%     | 80-99%      | <ul style="list-style-type: none"> <li>• <i>Gold standard</i> per la visualizzazione delle strutture cardiache, aortiche e per le sorgenti emboliche (tumori, trombi, vegetazioni, placche aortiche complesse)</li> <li>• Valutazione dello shunt</li> </ul>  | <ul style="list-style-type: none"> <li>• Può essere disagiata per il paziente</li> <li>• Spesso qualità subottimale della manovra di Valsalva</li> <li>• Necessità di formazione dell'operatore</li> </ul>   |
| DTC                  | 95-98%      | 90-99%      | <ul style="list-style-type: none"> <li>• Ben tollerato</li> <li>• Bassi costi e riproducibile</li> <li>• Alta sensibilità per shunt destro-sinistro</li> <li>• Valutazione semiquantitativa dello shunt</li> <li>• Il contrasto consente una maggiore sensibilità in caso di cattiva finestra acustica</li> <li>• L'entità dello shunt è un predittore di recidiva</li> </ul> | <ul style="list-style-type: none"> <li>• Finestra acustica insufficiente nel 20% dei casi</li> <li>• Impossibile determinare la sede dello shunt</li> <li>• Mancanza di standardizzazione</li> <li>• La tecnica di esecuzione influenza i risultati</li> </ul>     |

DTC, Doppler transcranico; ETE, ecocardiografia transesofagea; ETT, ecocardiografia transtoracica. Riprodotta con permesso da Pristipino et al.<sup>42</sup>.



paziente). Inoltre, è impossibile visualizzare la sede dello shunt, per questa ragione con il DTC non si può fare diagnosi di PFO ma solo di shunt.

L'ecocardiografia transtoracica (ETT) è ampiamente usata per valutare le strutture cardiache, la motilità del setto interatriale e le altre potenziali cause di embolia cardiogenica come una massa atriale sinistra o i trombi. L'ETT, eseguita con un test alle bolle, è molto utile per fare diagnosi di shunt intracardiaco rilevante, sia a riposo sia dopo manovra di Valsalva<sup>43-46</sup>. Lo shunt intratriale è diagnosticato in caso di visualizzazione di contrasto nell'atrio sinistro nei primi 3-5 battiti dopo l'arrivo dello stesso in atrio destro. Quando le microbolle sono osservate dopo 3-5 battiti si deve sospettare uno shunt intrapolmonare<sup>50</sup>.

L'ecocardiografia transesofagea (ETE) è un esame insostituibile per caratterizzare il setto interatriale, le strutture atriali e la radice aortica<sup>51</sup>. Inoltre, l'ETE preprocedurale è essenziale per una programmazione accurata dell'intervento di chiusura percutanea e dovrebbe necessariamente comprendere i parametri e le misure elencati nella Tabella 2.

**Tabella 2.** Parametri da ottenere all'ecocardiografia transesofagea.

- |  |
|--|
| 1. Lunghezza e spessore del setto interatriale (mm)  |
| 2. Lunghezza ed ampiezza del tunnel del PFO (mm) <sup>a</sup>  |
| 3. Presenza/assenza e misurazione di aneurisma settale (escursione e ampiezza della base in mm) <sup>b</sup> |
| 4. Misura del <i>rim</i> antero-superiore (in mm) <sup>c</sup>   |
| 5. Presenza/assenza di setto interatriale multifenestrato  |
| 6. Quantificazione dello shunt (test alle bolle) <sup>d</sup>  |
| 7. Misurazione della valvola di Eustachio (mm)   |
| 8. Presenza/assenza di rete di Chiari  |

PFO, forame ovale pervio.

<sup>a</sup>lunghezza del tunnel: sovrapposizione massima tra septum primum e septum secundum; il tunnel viene definito lungo se la sovrapposizione massima è >10 mm. Ampiezza del tunnel: separazione massima tra septum primum e septum secundum.

<sup>b</sup>aneurisma del setto interatriale: escursione rispetto al piano settale (verso sinistra o destra o somma delle escursioni verso sinistra e destra) >10 mm con una base di ampiezza ≥15 mm.

<sup>c</sup>*rim* antero-superiore: distanza minima dell'inizio del tunnel dalla parete antero-superiore degli atri.

<sup>d</sup>shunt significativo: passaggio di >20 microbolle.

### Raccomandazioni

- Una ETT deve essere eseguita in tutti i pazienti con ischemia cerebrale criptogenica.
- Un DTC con contrasto o un ETT con test alle bolle sono indicati come studio preliminare per individuare e quantificare uno shunt. Il DTC è più sensibile dell'ETT per i piccoli shunt ed è utile per stimare il potenziale di recidiva durante il follow-up<sup>52</sup>.
- L'ETE deve essere eseguita di routine nella valutazione diagnostica di ogni PFO e deve prevedere la misurazione di tutti i parametri richiesti per una possibile procedura interventistica.

### TERAPIA

Il team cuore/cervello deve prendere collegialmente tutte le decisioni inerenti alla terapia dei pazienti.

Nei pazienti asintomatici e senza storia di ictus o TIA criptogenico e nei quali il PFO sia un reperto occasionale, non deve essere iniziato alcun trattamento a meno che non sia identificato un ictus criptogenico silente alla TC o alla RM. Di conseguenza, *la prevenzione primaria dell'ictus, sia con farmaci sia con presidi impiantabili, non è indicata nei pazienti con un PFO scoperto accidentalmente.*

Nei pazienti con un ictus ischemico, TIA criptogenico o embolia sistemica paradossa, la scelta della strategia terapeutica è basata sulla valutazione, complessa, della probabilità che un dato PFO sia in correlazione causale con l'evento clinico e della sua probabilità di recidiva.

Il rischio complessivo di recidiva nei pazienti con PFO è basso. Una recente metanalisi che includeva uno studio randomizzato e controllato, 3 studi caso-controllo e 11 studi di coorte ha mostrato un tasso di recidiva di ictus o TIA di 4 eventi/100 pazienti-anno, del tutto simile a quello dell'ictus criptogenico senza PFO<sup>53</sup>. Considerati gli eventi avversi di una procedura invasiva, quindi, le indicazioni per una terapia progressivamente più invasiva dovrebbero essere limitati ai pazienti con più alta probabilità di nesso causale e con più alta probabilità di recidiva. Il team cuore-cervello deve quindi valutare congiuntamente questi aspetti prima di pronunciarsi.

### Terapia medica

Non è stato finora condotto alcuno studio per stabilire la sicurezza e l'efficacia della terapia medica nella prevenzione secondaria dell'ictus criptogenico in pazienti con PFO, per cui nessuna terapia può essere considerata come un *gold standard*. Inoltre, non ci sono dati riguardo alla durata necessaria della terapia.

Sono stati eseguiti solo alcuni studi sull'ictus criptogenico in generale ma non hanno mostrato una chiara superiorità del warfarin sull'aspirina. Il più importante di questi è lo studio PICCS, una analisi secondaria prespecificata di un sottogruppo di pazienti sottoposti ad ETE, nell'ambito di uno studio randomizzato di pazienti con ictus randomizzati ad aspirina o warfarin. Questo studio non ha mostrato alcun beneficio dell'anticoagulazione con warfarin rispetto all'aspirina nella sottopopolazione di pazienti con PFO<sup>54</sup>.

Invece, nella metanalisi citata in precedenza, è stato al contrario osservato un rischio relativo di ictus/TIA di 0.5 [intervallo di confidenza (IC) 95% 0.4-0.7] nei pazienti trattati con warfarin rispetto a quelli trattati con aspirina<sup>53</sup>. Questo dato deve però essere bilanciato dal fatto che gli studi che considerano la prevenzione secondaria, anche se realizzati nella popolazione *in toto* di pazienti con ictus non necessariamente criptogenico, suggeriscono che il possibile beneficio ottenibile con l'anticoagulazione orale può essere però superato dal rischio di sanguinamento (2.22 e 2.0 per 100 pazienti-anno rispettivamente negli studi WARSS ed ESPRIT)<sup>55,56</sup>.

Alcune condizioni possono però essere associate a un rischio notevolmente aumentato di eventi ischemici cerebrali ricorrenti nei pazienti con PFO e possono quindi giustificare una terapia più aggressiva del solo uso di antiaggreganti. È quindi fondamentale identificare pazienti a più alto rischio che possono beneficiare di diverse possibilità terapeutiche. Presentano un rischio aumentato di recidive condizioni quali un aneurisma del setto interatriale e lesioni ischemiche multiple o recidive<sup>4</sup>. Alcune linee guida raccomandano, infatti, di utilizzare una terapia anticoagulante nei pazienti che hanno un PFO con aneurisma del setto interatriale<sup>14</sup>, anche se ciò non è universalmente accettato<sup>57</sup>.

La correlazione tra la presenza di alterazioni trombofiliche e il rischio di complicazioni trombotiche in soggetti con PFO è stata studiata in numerosi studi con risultati contrastanti. Una recente metanalisi dimostra che i pazienti con PFO e mutazione del fattore V Leiden (G1691A) o della protrombina G20210A (le due più comuni alterazioni protrombotiche ereditarie) hanno un odds ratio per ictus di 1.98 confrontato con soggetti di controllo<sup>58</sup>. Ciononostante, a tutt'oggi non esistono evidenze sufficienti per procedere a uno screening per trombofilia in tutti i soggetti con ictus criptogenico e per trattare con antagonisti della vitamina K quelli risultanti positivi.

Alcuni pazienti con un ictus o un TIA criptogenico potrebbero anche avere altre condizioni che richiedono un'anticoagulazione, quali una trombosi venosa profonda o un'embolia polmonare. In questi casi, i pazienti dovrebbero assumere anti-coagulanti al posto di antiaggreganti.

### Raccomandazioni

1. In accordo con le linee guida internazionali<sup>14,57,59</sup>, si raccomanda che i pazienti con PFO e ictus o TIA criptogenico siano trattati con antiaggreganti a tempo indefinito. A giudizio individuale del team cuore-cervello, è possibile considerare sicura la sospensione degli antiaggreganti in alcuni pazienti con pregressa, efficace, chiusura del PFO confermata nel follow-up (ovvero i pazienti nei quali si abbia la più alta probabilità che il PFO sia la causa diretta dell'evento ischemico indice e non ve ne siano altri di alternativi).
2. L'anticoagulazione orale con gli antagonisti della vitamina K potrebbe essere considerata in alternativa alla terapia antiaggregante in pazienti ad alto rischio di recidive come coloro con eventi ischemici ricorrenti, coesistente aneurisma del setto interatriale, alterazioni protrombotiche ereditarie o sindrome antifosfolipidi. In questi casi si può iniziare una terapia anticoagulante se il rischio di sanguinamento sia basso, se sia possibile garantire un monitoraggio adeguato dell'anticoagulazione e se l'aderenza alla terapia sia ottimale.
3. Si raccomanda la sola terapia anticoagulante nei pazienti con ictus o TIA criptogenico e PFO che abbiano altre condizioni che richiedono l'uso di anticoagulanti come l'embolia polmonare o la trombosi venosa profonda.
4. Nonostante gli studi siano limitati, è misura prudentiale considerare la terapia anticoagulante nei pazienti con eventi ischemici occorsi in terapia antiaggregante o quando la chiusura percutanea sia controindicata o rifiutata dal paziente.

### Terapia interventistica

La chiusura percutanea del PFO è una tecnica transcateretere che usa dispositivi di occlusione per il setto interatriale. La procedura è stata inizialmente descritta nel 1992 per la prevenzione secondaria dell'ictus<sup>60</sup>.

A tutt'oggi sono stati pubblicati tre studi randomizzati per un totale di 2303 pazienti arruolati<sup>20-22</sup>. Il primo studio randomizzato e controllato che sia stato pubblicato – il CLOSURE I – ha mostrato, dopo 2 anni di follow-up, una prognosi sovrapponibile nel braccio trattato con terapia percutanea e in quello con terapia medica, con un profilo di sicurezza simile<sup>20</sup>. Nello studio CLOSURE I sono stati randomizzati 909 pazienti a terapia medica (antiaggreganti, anticoagulanti o altro, a discrezione del medico) o a terapia interventistica, usando lo STAR-

Flex Septal Occluder. La ricerca ha dimostrato in un'analisi per intenzione a trattare a 2 anni, un'incidenza del 5.5% dell'endpoint primario (recidiva di ictus o TIA) nel braccio interventistico rispetto al 6.8% nel braccio di terapia medica (hazard ratio 0.78; IC 95% 0.45-1.35; p=0.37).

Lo studio RESPECT<sup>21</sup> ha randomizzato 980 pazienti a terapia medica o chiusura percutanea con Amplatzer PFO Occluder valutando come obiettivo primario la recidiva di ictus ischemico franco (fatale e non fatale) nel follow-up o la morte precoce dopo la randomizzazione. Lo studio è stato interrotto, come previsto, al verificarsi di 25 eventi complessivi, a una mediana di 2.1 anni di follow-up (ma con follow-up esteso fino a 7 anni in alcuni pazienti), ed ha dimostrato – nell'analisi con intenzione a trattare – una riduzione statisticamente non significativa degli eventi nel braccio trattato con chiusura percutanea (hazard ratio con la chiusura 0.49; IC 95% 0.22-1.11; p=0.08). Tuttavia, in ragione della diversa esposizione alla terapia tra i due gruppi (follow-up più lungo nel gruppo con chiusura percutanea), è stata invece evidenziata una riduzione statisticamente significativa degli eventi nel braccio con chiusura percutanea sia nell'analisi prespecificata di aderenza al protocollo (hazard ratio 0.37; IC 95% 0.14-0.96; p=0.03) sia in quella, sempre prespecificata, effettuata in base all'effettivo trattamento ricevuto con 0.39 eventi/100 pazienti-anno vs 1.45 eventi/100 pazienti-anno (hazard ratio 0.27; IC 95% 0.10-0.75; p=0.007).

Lo studio PC Trial<sup>22</sup> ha randomizzato 414 pazienti a chiusura percutanea con Amplatzer PFO Occluder o terapia medica valutando l'incidenza dell'endpoint primario composito (morte, TIA, ictus o embolia periferica) a 4.5 anni. L'endpoint primario ha avuto un'incidenza del 3.4% nel gruppo trattato con chiusura percutanea e del 5.2% nel gruppo trattato con terapia medica (hazard ratio 0.63; IC 95% 0.24-1.62; p=0.34).

L'interpretazione dei dati forniti da questi trial è complessa e, nonostante il disegno randomizzato, non c'è ancora consenso su un messaggio definitivo riguardante la terapia interventistica rispetto alla terapia medica<sup>23,61</sup>. Infatti, anche se ciascuno di questi studi indica una tendenza statisticamente non significativa ad una migliore prognosi con la terapia interventistica rispetto alla terapia medica, le valutazioni metanalitiche finora effettuate hanno dato però anch'esse risultati incerti e contraddittori<sup>62,63</sup>. Questo è attribuibile in misura rilevante ai molti limiti che riducono significativamente la validità interna ed esterna di ciascuno studio: *in primis* il notevole sottodimensionamento del campione rispetto al rischio basale dei pazienti effettivamente arruolati<sup>24</sup>. Inoltre il confronto tra i tre studi è molto difficile a causa delle differenze di presidi utilizzati, del diverso rischio basale dei pazienti e della differente definizione degli endpoint. Tuttavia, nonostante la multiformità dei dati pubblicati e delle loro interpretazioni, la terapia interventistica emerge almeno come un'alternativa sicura ed efficace alla terapia medica nel medio termine (2-4 anni), mentre la prognosi a più lungo termine rimane un interrogativo a cui non è stata data risposta.

A livello delle evidenze osservative, un'analisi combinata di 21 studi ha invece mostrato una recidiva di ictus di 0.19 eventi/100 pazienti-anno dopo la chiusura di PFO (IC 95% 0.05-0.49), in contrasto con 1.98 eventi/100 pazienti-anno dopo terapia medica (IC 95% 1.48-2.60)<sup>64</sup>.

Alcuni studi hanno identificato alcuni fattori clinici e anatomici che possono aumentare la probabilità che il PFO sia la

causa effettiva del primo ictus o di quelli ricorrenti<sup>65-67</sup> (Figura 3). Sebbene non sia emerso ancora un consenso sul valore predittivo di questi fattori<sup>20,53,68</sup>, più recentemente lo studio RESPECT sembra convalidare il maggiore rischio dei pazienti con aneurisma del setto interatriale e di coloro con uno shunt sinistrorso significativo<sup>21</sup>.

Quando indicata, si raccomanda che la chiusura del PFO sia rimandata ad almeno 1 mese dopo un ictus maggiore, perché la somministrazione di eparina durante la procedura potrebbe essere pericolosa in pazienti con lesioni cerebrali di grandi dimensioni. In pazienti con un ictus minore o con TIA, non è necessario alcun intervallo di tempo particolare prima di procedere con l'intervento.

**Raccomandazioni**

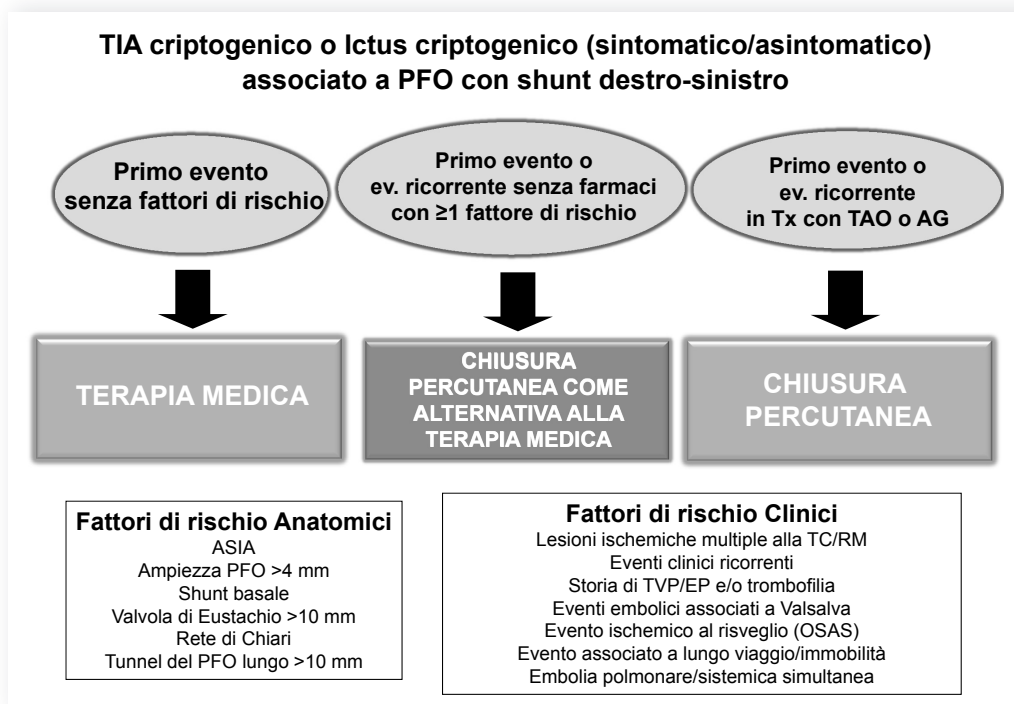
1. Nell'attesa del completamento della valutazione diagnostica per la pervietà del forame ovale, si raccomanda che i pazienti con ictus criptogenico siano trattati con la terapia medica appropriata (anticoagulanti o antiaggreganti).
2. Nei pazienti con un primo evento, senza fattori di rischio clinici o anatomici (specificati nella Figura 2), si raccomanda la terapia medica appropriata.
3. Nei pazienti con un evento che abbiano uno o più fattori di rischio clinico o anatomico si raccomanda che sia offerta al paziente la terapia interventistica come un'alternativa ad una terapia medica a vita. I pazienti devono comunque essere informati chiaramente che i dati attuali non consentono di affermare la superiorità di una terapia sull'altra a breve e medio termine (2-4 anni).
4. Nei pazienti con un primo evento od un evento ricorrente occorso durante terapia antiaggregante si raccomanda la

chiusura percutanea del PFO. Se la terapia interventistica è controindicata o se il paziente rifiuta l'intervento, la terapia medica di scelta dovrebbe essere l'anticoagulante orale.

5. La chiusura transcateretere del PFO è indicata nei pazienti con un primo evento o un evento ricorrente insorto durante terapia anticoagulante orale.
6. Ai pazienti con un ictus o un TIA criptogenico che debbano successivamente assumere cronicamente una terapia anticoagulante orale per ragioni concomitanti (ad es. embolia polmonare ricorrente, trombofilia o sindrome da anticorpi antifosfolipidi) non deve essere offerta la terapia percutanea a meno che l'evento neurologico indice sia occorso durante terapia anticoagulante. La terapia percutanea è invece indicata in caso di necessità di interrompere la terapia anticoagulante.
7. I pazienti già sottoposti a chiusura percutanea del PFO che presentino a 6 mesi dalla procedura uno shunt residuo significativo, immutato rispetto a prima della procedura, possono essere considerati dal team cuore-cervello per una procedura di chiusura aggiuntiva immediata, secondo il rischio clinico di base. I pazienti che mostrino una sensibile riduzione dello shunt a 6 mesi dopo la procedura sono invece candidati ad una nuova procedura di occlusione settale solo in caso di ictus o TIA criptogenico recidivo.

**Complicanze della terapia percutanea e loro prevenzione**

Le complicanze possono essere procedurali (durante o immediatamente dopo la procedura), subacute (<6 mesi dopo la procedura) o tardive (>6 mesi dopo la procedura) e possono essere maggiori o minori. Sebbene la casistica mondiale sia in co-



**Figura 3.** Schema delle raccomandazioni terapeutiche. AG, antiaggreganti; ASIA, aneurisma del setto interatriale; EP, embolia polmonare; OSAS, sindrome delle apnee ostruttive del sonno; PFO, forame ovale pervio; RM, risonanza magnetica; TAO, terapia anticoagulante orale; TC, tomografia computerizzata; TIA, attacco ischemico transitorio; TVP, trombosi venosa profonda; Tx, terapia. Modificata da Pristipino et al.<sup>42</sup>.



GESTIONE DEL PFO IN PRESENZA DI ISCHEMIA CEREBRALE CRIPTOGENICA

stante aumento, non ci sono pubblicazioni con grandi numeri che consentano di ottenere statistiche di riferimento in merito, soprattutto riguardo all'incidenza di ogni singolo evento. In merito alle complicanze precoci, in un recente registro osservazionale italiano, l'IPOS (Italian PFO Survey), che include 1090 pazienti sottoposti a chiusura di PFO in 50 centri, la mortalità intraospedaliera è stata nulla, si è osservato un solo caso di fistola artero-venosa, un caso di embolizzazione di dispositivo (recuperato con successo per via percutanea), un TIA e un versamento pericardico lieve (dati non pubblicati). Le complicanze maggiori nel loro complesso comprendono emorragie maggiori, tamponamento cardiaco, erosione delle strutture cardiache dovute al presidio impiantato, intervento chirurgico d'urgenza, embolia polmonare e morte, e sono state osservate dai dati in letteratura fino all'1.5% dei pazienti; le complicanze minori che includono aritmie, fratture o embolizzazione del dispositivo, embolia gassosa, ematoma femorale e fistole sono state osservate nel loro insieme fino al 7.9% dei pazienti<sup>69,70</sup>.

In assenza di complicanze precoci il paziente può essere dimesso dall'ospedale 24h dopo la procedura. Le complicanze sono riassunte nella Tabella 3<sup>42,70-85</sup>.

**Raccomandazioni per la prevenzione di complicanze mediante la selezione del dispositivo da impiantare**

Nonostante l'aumento del numero di procedure percutanee, la morfologia del PFO è spesso trascurata. Una migliore comprensione della morfologia è indispensabile peraltro per lo sviluppo di dispositivi più individualizzati.

Il PFO ha due tipi di morfologia<sup>86</sup>: le cosiddette "valve competent" e "valve incompetent". Nella forma "valve competent", la sottile valvola del forame ovale si sovrappone in modo ade-

guato al bordo più compatto del forame, lasciando una fessura stretta tra il septum primum e il septum secundum. Nella forma "valve incompetent" la valvola assume una forma aneurismatica a pallone, creando di fatto una comunicazione interatriale in una valvola a lembo precedentemente efficace. Distinguere tra le due forme può aiutare nella selezione del dispositivo più appropriato per l'impianto e conseguire un maggiore successo con minori complicanze<sup>87</sup>. Altri fattori anatomici che possono influenzare la scelta del dispositivo sono la presenza di un setto interatriale multifenestrato, l'ampiezza dell'aneurisma settale, la distanza tra il PFO e l'aorta e tra il PFO ed il tetto atriale, lo spessore del setto atriale, la presenza di una valvola di Eustachio ridondante e la presenza di una rete di Chiari.

Poiché alcuni dispositivi di chiusura di PFO possono adattarsi meglio a specifiche condizioni anatomiche, in assenza di dati randomizzati, è ragionevole indicare una selezione dei presidi di occlusione su base individuale, seguendo le caratteristiche anatomiche. La scelta di dimensioni e tipo di dispositivo possono inoltre anche essere influenzate da altri fattori come patologie coagulative e la vulnerabilità alla fibrillazione atriale.

**Raccomandazioni per la prevenzione eco-guidata delle complicanze**

Nonostante alcuni studi non randomizzati abbiano descritto la fattibilità della chiusura percutanea senza monitoraggio ecografico in centri ad alto volume per mano di operatori esperti e con alto volume interventistico specifico dopo valutazione molto accurata all'ETE preprocedurale<sup>88</sup>, si deve riconoscere che durante la chiusura percutanea di PFO sia ancora necessario l'uso di un monitoraggio ecografico nella maggioranza dei centri.

**Tabella 3.** Complicanze della chiusura percutanea.

| Complicanze                                       | Incidenza  | Fisiopatologia  | Sintomi/segni   | Diagnosi  |
|---|------------|---|---|---|
| Aritmie atriali <sup>71,72</sup>                  | 0.5-7.6%   | <ul style="list-style-type: none"> <li>• Correlato all'età o all'aneurisma settale<sup>80-82</sup></li> <li>• Irritazione meccanica<sup>80</sup></li> <li>• Reazione infiammatoria<sup>71</sup></li> <li>• Barriera elettrica da protesi<sup>71,80</sup></li> <li>• Dispersione onda P<sup>80,82</sup></li> </ul> | <ul style="list-style-type: none"> <li>• Anche asintomatiche</li> <li>• Fibrillazione atriale</li> <li>• Aritmie sopraventricolari</li> <li>• Embolie sistemiche</li> </ul> | <ul style="list-style-type: none"> <li>• ECG Holter</li> <li>• Loop recorder</li> </ul>                   |
| Trombosi protesica <sup>73</sup>                  | 2%         | <ul style="list-style-type: none"> <li>• Trombosi delle porzioni non coperte da endocardio</li> </ul>   | <ul style="list-style-type: none"> <li>• Anche asintomatica</li> <li>• Embolie sistemiche</li> </ul>  | <ul style="list-style-type: none"> <li>• ETT</li> <li>• ETE</li> </ul>                                    |
| Versamento pericardico/tamponamento <sup>70</sup> | 0.5-1%     | <ul style="list-style-type: none"> <li>• Perforazione durante procedura</li> <li>• Erosioni precoci (24-48h) o tardive<sup>83</sup></li> <li>• Reazioni allergiche (versamenti lievi)<sup>84,85</sup></li> </ul>  | <ul style="list-style-type: none"> <li>• Anche asintomatici</li> <li>• Dispnea</li> <li>• Dolore toracico</li> </ul>  | <ul style="list-style-type: none"> <li>• ETT</li> <li>• ETE (erosione)</li> </ul>                         |
| Embolizzazione della protesi <sup>70,74-76</sup>  | Rara       | <ul style="list-style-type: none"> <li>• Mobilizzazione precoce e tardiva</li> </ul>  | <ul style="list-style-type: none"> <li>• Anche asintomatica</li> <li>• Embolia polmonare</li> </ul>   | <ul style="list-style-type: none"> <li>• ETT</li> <li>• ETE</li> <li>• Rx torace</li> </ul>               |
| Endocardite <sup>77</sup>                         | Aneddotica | <ul style="list-style-type: none"> <li>• Colonizzazione delle parti non coperte da endocardio</li> </ul>  | <ul style="list-style-type: none"> <li>• Febbri non spiegate</li> <li>• Embolie settiche</li> </ul>   | <ul style="list-style-type: none"> <li>• ETE</li> </ul>   |
| Fistola atrio-aortica <sup>78</sup>               | Aneddotica | <ul style="list-style-type: none"> <li>• Erosione della parete aortica</li> </ul>   | <ul style="list-style-type: none"> <li>• Soffio di recente insorgenza</li> </ul>  | <ul style="list-style-type: none"> <li>• ETE</li> </ul>   |
| Shunt residuo <sup>70,79</sup>                    | 4-49%      | <ul style="list-style-type: none"> <li>• Leak protesico temporaneo o persistente dovuto a mismatch tra la protesi e il PFO e/o alla ricopertura incompleta con tessuto endocardico (fino a 1 anno)</li> </ul>   | <ul style="list-style-type: none"> <li>• Anche asintomatico</li> <li>• Embolie sistemiche</li> <li>• Osservato in diverse posizioni</li> </ul>                              | <ul style="list-style-type: none"> <li>• DTC</li> <li>• ETT con test alle bolle</li> <li>• ETE</li> </ul> |

DTC, Doppler transcranico; ETE, ecocardiografia transesofagea; ETT, ecocardiografia transtoracica; PFO, forame ovale pervio; Rx, radiografia. Riprodotta con permesso da Pristipino et al.<sup>42</sup>.

L'ETE intraprocedurale, eseguita necessariamente con il paziente in sedazione profonda, consente: a) un'accurata valutazione e misurazione del setto e della fossa ovale in diverse proiezioni, b) il monitoraggio del rilascio del dispositivo, c) una diagnosi precoce delle complicanze<sup>89</sup>. L'ecografia intracardiaca (ICE) è un'alternativa efficace ed affidabile<sup>90</sup> che consente una procedura senza sedazione, risparmiando quindi sulla durata della procedura, dell'occupazione della sala di emodinamica, sui costi di anestesia (per i centri dove questi sono a pagamento specifico) e riducendo i rischi e i disagi connessi con l'anestesia generale. Tuttavia l'ICE è più costosa, richiede una formazione specifica e un secondo accesso vascolare. L'ETT, nonostante possa essere un'alternativa in casi molto particolari, in genere non è sufficiente a consentire un monitoraggio durante la procedura.

#### **Raccomandazioni per la prevenzione delle complicanze mediante la terapia medica**

È indicata una profilassi antibiotica prima della procedura con antibiotici ad ampio spettro (ad es. amoxicillina 2 g o oppure clindamicina 600 mg 60 min prima della procedura *per os* o endovena).

Nonostante l'assenza di dati al riguardo, è ragionevole cominciare una doppia antiaggregazione almeno 12h prima della procedura. Nei pazienti in terapia anticoagulante, tale terapia deve essere sospesa nei giorni precedenti e non appena l'INR sia <2 si deve iniziare l'eparina non frazionata endovena. L'eparina poi deve essere sospesa alcune ore prima della procedura, per consentire un preciso e corretto controllo della dose eparinica durante la procedura partendo da un tempo di tromboplastina parziale normale. Durante la procedura si modulerà la somministrazione eparinica per ottenere un tempo di coagulazione attivata >200 s.

Le evidenze sono contraddittorie anche per quello che concerne la terapia dopo la chiusura di PFO. Dopo la procedura si suggerisce di trattare i pazienti con aspirina e clopidogrel per 3-6 mesi e aspirina da sola per altri 6 mesi aggiuntivi. Non esistono dati di sicurezza/efficacia sufficienti per poter indicare nuovi antiaggreganti quali il ticagrelor o il prasugrel. Deve anche essere indicata una profilassi antibiotica contro l'endocardite in caso di procedure invasive o interventi chirurgici nei primi 6 mesi dopo la procedura. I pazienti che richiedano anticoagulazione orale per altre indicazioni devono assumere la terapia come indicato per la condizione di base e – oltre i primi 6 mesi – non devono assumere antiaggreganti in aggiunta, a meno di altre indicazioni specifiche (ad es. pazienti che abbiano anche impiantato uno stent a rilascio farmacologico nei 12 mesi precedenti possono necessitare di tripla terapia antitrombotica con aspirina, anticoagulanti e clopidogrel o prasugrel o ticagrelor).

La decisione di continuare la terapia antiaggregante con aspirina oltre i 6 mesi è a discrezione del team cuore-cervello e deve essere basata sulla valutazione dello shunt residuo e sulla valutazione della probabilità che altri fattori, oltre al PFO (ad es. aterosclerosi aortica) possano aver avuto un ruolo nella genesi dell'evento ischemico cerebrale indice. Nei pazienti più anziani con malattia aterosclerotica è indicata l'antiaggregazione con aspirina a tempo indefinito.

#### **REQUISITI DI OPERAZIONE E CENTRI PER LA CHIUSURA PERCUTANEA DEL FORAME OVALE PERVIO**

Non esistono studi che abbiano determinato né i livelli di esperienza necessaria per realizzare procedure più sicure né i volumi

di attività necessari per mantenerla. Formulare raccomandazioni in tal senso è quindi basato sull'esperienza empirica e sulla base di precedenti documenti di consenso in cardiologia strutturale con i quali è preciso intento di questo gruppo di lavoro mantenere una continuità ed un'omogeneità di prospettiva. Il gruppo di lavoro concorda quindi di raccomandare i seguenti parametri:

1. formazione minima prima di essere primo operatore: analogamente a quanto proposto per la formazione in cardiologia strutturale (ad es. occlusione dell'auricola sinistra) si raccomanda un'esperienza di almeno 35 procedure di interventistica strutturale nei 2 anni precedenti, che prevedano manovre nell'atrio destro e/o sinistro;
2. mantenimento del livello di competenza: necessaria un'attività che possa essere considerata non occasionale, quantificabile secondo questo gruppo di lavoro in 10 procedure/anno;
3. requisiti di struttura: a) terapia intensiva cardiologica, b) possibilità di invio rapido a una cardiocirurgia (anche non *on-site*) con protocolli d'emergenza condivisi a priori, c) protocolli d'emergenza condivisi a priori con i servizi di chirurgia non cardiaca disponibili nell'ospedale dove si effettuano le procedure (vascolare, toracica, d'urgenza);
4. dotazione del laboratorio: a) disponibilità di più di un dispositivo di chiusura per rispondere a diverse necessità cliniche ed anatomiche, b) disponibilità di ETT ed ETE in sala di emodinamica, c) kit per pericardiocentesi, d) kit per recupero dispositivi embolizzati (introduttori, *snare*, ecc.).

#### **FOLLOW-UP DOPO CHIUSURA DEL FORAME OVALE PERVIO**

A tutt'oggi non esistono linee guida né raccomandazioni di società scientifiche riguardo ai metodi e ai tempi di follow-up dopo chiusura di PFO.

I pazienti devono essere visitati regolarmente per monitorare il processo di endotelizzazione, di regressione dello shunt e per diagnosticare le complicanze.

#### **Raccomandazioni per la valutazione in follow-up**

Per le loro caratteristiche di sensibilità e specificità (Tabella 1), a 6 mesi sono indicati il DTC con contrasto o l'ETT con test alle bolle per visualizzare e misurare un eventuale shunt residuo. Un'ETT al follow-up, con o senza un test alle bolle, può essere utile per visualizzare la posizione del dispositivo, le strutture cardiache contigue e lo shunt residuo, se presente.

Al follow-up è anche raccomandata la misurazione della frazione di eiezione, le dimensioni atriali, la morfologia e la funzione dell'apparato valvolare.

L'esecuzione di un'ETE è tassativa quando è presente uno shunt al DTC con contrasto o all'ETT con test alle bolle o alla presenza di sospetto di complicanze trombotiche o meccaniche. Quando insorgano palpitazioni è indicata l'esecuzione di un ECG a 12 derivazioni e di un Holter delle 24h.

Riassumendo si raccomanda di eseguire:

1. un'ETT alla dimissione e a 1, 3, 6 mesi (solo se non è stata programmata un'ETE in questo intervallo) e a 12 mesi dopo la procedura. In seguito, una valutazione annuale;
2. un DTC con contrasto o un'ETT con test alle bolle a 6 mesi dopo la procedura;
3. un ECG e un Holter quando clinicamente indicato;

## GESTIONE DEL PFO IN PRESENZA DI ISCHEMIA CEREBRALE CRIPTOGENICA

4. un'ETE quando il DTC o l'ETT mostrino uno shunt significativo o quando suggerito dalla clinica.

### CONCLUSIONI

La gestione del PFO con ictus o TIA criptogenico è controversa. In alcune realtà le procedure interventistiche sono radicalmente in aumento, mentre in altre sono pressoché bandite, dando origine a comportamenti contraddittori e a volte irrazionali sia nei pazienti sia nella comunità medica. Prendendo in considerazione i dati disponibili, inclusi tre studi randomizzati di recente pubblicazione, abbiamo proposto un approccio multidisciplinare che può essere utilizzato come base per una gestione condivisa di questi pazienti, nell'attesa di evidenze più solide. L'incertezza diagnostica, dovuta all'alta incidenza di PFO nella popolazione normale, richiede una valutazione probabilistica, bayesiana, da parte di un team dedicato che valuti caso per caso i dati clinici e laboratoristici per determinare: 1) la probabilità di nesso causale tra PFO e accidente cerebrovascolare e 2) le probabilità di recidiva. Quanto più elevate sono queste probabilità, tanto più la gestione del PFO può essere invasiva. Ulteriori iniziative a livello nazionale ed internazionale sono comunque necessarie per colmare la distanza tra le necessità dei pazienti e le risposte della comunità scientifica riguardo a questi ed altri aspetti delle patologie correlate con il PFO.

### REVISIONI DEL DOCUMENTO E RIFERIMENTI DI LETTERATURA

Sono programmate revisioni ordinarie del documento ogni 2 anni dalla prima pubblicazione dello stesso e straordinarie ogniqualvolta vi siano novità scientifiche rilevanti da riconsiderare con urgenza.

Questo documento di consenso è già stato parzialmente pubblicato in lingua inglese<sup>42</sup> in una versione antecedente alla pubblicazione degli studi RESPECT e PC Trial. Questa versione ne rappresenta una rielaborazione alla luce della valutazione critica dei dati in seguito pubblicati. Tuttavia tale valutazione non ha mutato nella sostanza le indicazioni del documento pubblicato inizialmente.

### RIASSUNTO

Il forame ovale pervio (PFO) è associato all'ictus criptogenico, tuttavia non esiste un ampio accordo sulla gestione del PFO in presenza di ischemia cerebrale criptogenica. Lo scopo di questo documento di posizione multisocietario è stato quello di concordare un approccio sulla gestione del PFO in presenza di ischemia cerebrale criptogenica, condiviso da diversi specialisti e basato sui dati randomizzati e osservazionali disponibili, nell'attesa di studi che siano in grado di dare risposte definitive.

### BIBLIOGRAFIA

1. Adams HP Jr, Bendixen BH, Kappelle LJ, et al. Classification of subtype of acute ischemic stroke. Definitions for use in a multicenter clinical trial. TOAST. Trial of Org 10172 in Acute Stroke Treatment. *Stroke* 1993;24:35-41.
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. Thrombose und Embolie: Vorlesung über Allgemeine Pathologie. Berlin: Hirschwald, 1877:134.

4. Handke M, Harloff A, Olschewski M, Hetzel A, Geibel A. Patent foramen ovale

I membri del gruppo di lavoro sono stati identificati dal presidente e/o dai consigli direttivi delle rispettive società scientifiche o gruppo di studio, basandosi sull'attività specifica nella materia. Per ottenere un consenso diffuso, i primi canovacci individuali sono stati fusi e distribuiti perifericamente dalle società scientifiche per un'ampia condivisione dei contenuti. Il canovaccio finale, ottenuto con questo processo, è stato rivisto dal gruppo di lavoro e infine approvato dalle varie società scientifiche o gruppi di studio. Sono stati presi in considerazione: le definizioni di attacco ischemico transitorio e ictus sintomatici e asintomatici; un percorso diagnostico comune con cui stabilire la probabile etiologia degli eventi clinici e le caratteristiche di ogni PFO; le raccomandazioni per la terapia medica e interventistica basate sulla stratificazione individuale del rischio; la strutturazione razionale del follow-up; i requisiti di operatori e centri per la terapia interventistica.

In conclusione, è stato possibile realizzare il primo documento di posizione multisocietario sulla gestione del PFO in presenza di ischemia cerebrale criptogenica.

**Parole chiave.** Attacco ischemico transitorio; Forame ovale pervio; Ischemia cerebrale criptogenica.

### RINGRAZIAMENTI

Si ringraziano Armando Liso, Maria Concetta Altavista e Antonio Auriti per il contributo in fase di revisione del documento.

### APPENDICE

#### Componenti del Gruppo di Lavoro e Società Scientifiche coinvolte

Christian Pristipino (Chairman), Giulio Guagliumi (Presidente SICI-GISE, biennio 2010-2011).

*Associazione Italiana Ictus (ISA-AIS):* Danilo Toni, Maurizio Melis, Maurizio Paciaroni, Paolo Bovi.

*Scienze Neurologiche Ospedaliere (SNO):* Giuseppe Neri.

*Gruppo di Studio sulle Cardiopatie Congenite della Società Italiana di Cardiologia (SIC):* Massimo Chessa.

*Società Italiana di Cardiologia Pediatrica (SICP):* Luigi Ballerini.

*Associazione Nazionale Medici Cardiologi Ospedalieri (ANMCO):* Serena Rakar.

*Società Italiana di Ecografia Cardiovascolare (SIEC):* Moreno Cecconi.

*Società Italiana per lo Studio dell'Emostasi e della Trombosi (SISSET):* Gualtiero Palareti.

*Come componenti del GISE:* Gian Paolo Anzola, Antonio Bartorelli, Mario Carminati, Fausto Castriota, Andrea Dondi, Achille Gasparone, Sandra Giusti, Eustaquio Onorato, Gianluca Rigatelli, Gennaro Santoro, Gian Paolo Ussia, Roberto Violini.

*Come componenti del Consiglio Direttivo GISE:* Alberto Cremonesi (Presidente SICI-GISE, biennio 2012-2013), Francesco Bedogni (Responsabile Documenti di consenso), Vittorio Ambrosini.

- Life-threatening pulmonary embolism associated with a thrombus straddling a patent foramen ovale: report of a case. *J Card Surg* 2008;23:376-8.
7. Penther P. Patent foramen ovale: an anatomical study. Apropos of 500 consecutive autopsies. *Arch Mal Coeur Vaiss* 1994; 87:15-21.
8. Overell JR, Bone I, Lees KR. Interatrial septal abnormalities and stroke: a meta-analysis of case-control studies. *Neurology* 2000;55:1172-9.
9. Messé SR, Cucchiara B, Luciano J, Kasner SE. PFO management: neurologists vs cardiologists. *Neurology* 2005;65:172-3.
10. Meissner I, Khandheria BK, Heit JA, et al. Patent foramen ovale: innocent or guilty? Evidence from a prospective population-based study. *J Am Coll Cardiol* 2006; 47:440-5.
11. Alsheikh-Ali AA, Thaler DE, Kent DM. Patent foramen ovale in cryptogenic stroke: incidental or pathogenic? *Stroke* 2009;40: 2349-55.
12. Di Tullio MR, Sacco RL, Sciacca RR, Jin Z, Homma S. Patent foramen ovale and the risk of ischemic stroke in a multiethnic population. *J Am Coll Cardiol* 2007;49:797-802.
13. Ictus cerebrale: Linee guida italiane di prevenzione e trattamento. Sintesi e raccomandazioni. VI edizione. Stesura del 7 gennaio 2010. [www.spread.it](http://www.spread.it) [ultimo accesso 1 luglio 2013].
14. European Stroke Organisation (ESO) Executive Committee and ESO Writing Committee. Guidelines for management of ischaemic stroke and transient ischaemic attack 2008. *Cerebrovasc Dis* 2008;25:457-507.
15. Furie KL, Kasner SE, Adams RJ, et al.; American Heart Association Stroke Council, Council on Cardiovascular Nursing, Council on Clinical Cardiology, and Interdisciplinary Council on Quality of Care and Outcomes Research. Guidelines for the prevention of stroke in patients with stroke or transient ischemic attack: a guideline for healthcare professionals from the American Heart Association/American Stroke Association. *Stroke* 2011;42:227-76.
16. Elenco generale delle procedure effettuate nei Laboratori italiani nel 2009. *Giornale Italiano di Cardiologia Invasiva*. [http://www.ilgiornale.gise.it/view\\_articoli.php?cartella=02&base\\_path=2\\_2010\\_suppl&da=19&a=37](http://www.ilgiornale.gise.it/view_articoli.php?cartella=02&base_path=2_2010_suppl&da=19&a=37) [ultimo accesso 1 luglio 2013].
17. Pristipino C, Toni D, Violini R, et al. Documento di consenso regionale sulle indicazioni alla chiusura percutanea del forame ovale pervio in presenza di ictus criptogenico. *Giornale Italiano di Cardiologia Invasiva* 2010;7:21-31.
18. Slottow TL, Steinberg DH, Waksman R. Overview of the 2007 Food and Drug Administration Circulatory System Devices Panel meeting on patent foramen ovale closure devices. *Circulation* 2007;116:677-82.
19. Stroke trials registry. The Internet Stroke Center. <http://www.strokecenter.org/trials/browse.aspx?status=4>. Modified in March 12, 2010 [accessed July 1, 2013].
20. Furlan AJ, Reisman M, Massaro J, et al.; CLOSURE I Investigators. Closure or medical therapy for cryptogenic stroke with patent foramen ovale. *N Engl J Med* 2012;366: 991-9.
21. Carroll JD, Saver JL, Thaler DE, et al.; RE-SPECT Investigators. Closure of patent foramen ovale versus medical therapy after cryptogenic stroke. *N Engl J Med* 2013;368: 1092-100.
22. Meier B, Kalesan B, Mattle HP, et al; PC Trial Investigators. Percutaneous closure of patent foramen ovale in cryptogenic embolism. *N Engl J Med* 2013;368:1083-91.
23. Messé SR, Kent DM. Still no closure on the question of PFO closure. *N Engl J Med* 2013;368:1152-3.
24. Pristipino C, Bedogni F, Cremonesi A. Patent foramen ovale and cryptogenic stroke. *N Engl J Med* 2013;369:89-90.
25. Toni D, Sacco RL, Brainin M, Mohr JP. Classification of ischemic stroke. In: Mohr JP, Wolf PA, Grotta JC, Moskowitz MA, Mayberg M, von Kummer R, eds. *Stroke: Pathophysiology, Diagnosis, and Management*. 5th edition. Philadelphia, PA: Saunders Elsevier, 2011:293-306.
26. Easton JD, Saver JL, Alberts GW, et al. Definition and evaluation of transient ischemic attack: a scientific statement for healthcare professionals from the American Heart Association/American Stroke Association Stroke Council; Council on Cardiovascular Surgery and Anesthesia; Council on Cardiovascular Radiology and Intervention; Council on Cardiovascular Nursing; and the Interdisciplinary Council on Peripheral Vascular Disease. *Stroke* 2009;40:2276-93.
27. Johnston SC, Rothwell PM, Nguyen-Huynh MN, et al. Validation and refinement of scores to predict very early stroke risk after transient ischaemic attack. *Lancet* 2007; 369:283-92.
28. Ballerini L, Cifarelli A, Ammirati A, Gimigliano F. Patent foramen ovale and cryptogenic stroke. A critical review. *J Cardiovasc Med* 2007;8:34-8.
29. Testai FD, Gorelick PB. Inherited metabolic disorders and stroke part 1: Fabry disease and mitochondrial myopathy, encephalopathy, lactic acidosis, and stroke-like episodes. *Arch Neurol* 2010;67:19-24.
30. Chabriat H, Joutel A, Dichgans M, Tournier-Lasserre E, Bousser MG. *CADASIL*. *Lancet Neurol* 2009;8:643-53.
31. Testai FD, Gorelick PB. Inherited metabolic disorders and stroke part 2: homocystinuria, organic acidurias, and urea cycle disorders. *Arch Neurol* 2010;67:148-53.
32. Roder C, Nayak NR, Khan N, Tatagiba M, Inoue I, Krischek B. Genetics of Moyamoya disease. *J Hum Genet* 2010;55:711-6.
33. Gerraty RP, Parsons MW, Barber PA, et al. Examining the lacunar hypothesis with diffusion and perfusion magnetic resonance imaging. *Stroke* 2002;33:2019-24.
34. Wessels T, Röttger C, Jauss M, Kaps M, Traupe H, Stolz E. Identification of embolic stroke patterns by diffusion-weighted MRI in clinically defined lacunar stroke syndromes. *Stroke* 2005;36:757-61.
35. Papa M, Gaspardone A, Fragasso G, et al. Usefulness of transcatheter patent foramen ovale closure in migraineurs with moderate to large right-to-left shunt and instrumental evidence of cerebrovascular damage. *Am J Cardiol* 2009;104:434-9.
36. Jauss M, Wessels T, Trittmacher S, Alendorfer J, Kaps M. Embolic lesion pattern in stroke patients with patent foramen ovale compared with patients lacking an embolic source. *Stroke* 2006;37:2159-61.
37. Feurer R, Sadikovic S, Esposito L, et al. Lesion patterns in patients with cryptogenic stroke with and without right-to-left-shunt. *Eur J Neurol* 2009;16:1077-82.
38. Clergeau MR, Hamon M, Morello R, Saloux E, Viader F, Hamon M. Silent cerebral infarcts in patients with pulmonary embolism and a patent foramen ovale: a prospective diffusion-weighted MRI study. *Stroke* 2009;40:3758-62.
39. Stöllberger C, Finsterer J. Detection of paroxysmal atrial fibrillation and patent foramen ovale in cryptogenic stroke. *Eur J Neurol* 2009;16:160-1.
40. Tanne D, D'Olhaberriague L, Schultz LR, Salowich-Palm L, Sawaya KL, Levine SR. Anticardiolipin antibodies and their associations with cerebrovascular risk factors. *Neurology* 1999;52:1368-73.
41. Rajamani K, Chaturvedi S, Jin Z, et al.; PICSS-APASS Investigators. Patent foramen ovale, cardiac valve thickening, and antiphospholipid antibodies as risk factors for subsequent vascular events: the PICSS-APASS study. *Stroke* 2009;40:2337-42.
42. Pristipino C, Anzola GP, Ballerini L, et al.; Italian Society of Invasive Cardiology (SICI-GISE); Italian Stroke Association (ISA-AIS); Italian Association of Hospital Neurologists, Neuroradiologists, Neurosurgeons (SNO); Congenital Heart Disease Study Group of Italian Society of Cardiology; Italian Association of Hospital Cardiologists (ANMCO); Italian Society of Pediatric Cardiology (SICP); Italian Society of Cardiovascular Echography (SIEC); Italian Society of Hemostasis and Thrombosis (SISSET). Management of patients with patent foramen ovale and cryptogenic stroke: a collaborative, multidisciplinary, position paper. *Catheter Cardiovasc Interv* 2013;82:E38-51.
43. González-Alujas T, Evangelista A, Santamarina E, et al. Diagnosis and quantification of patent foramen ovale. Which is the reference technique? Simultaneous study with transcranial Doppler, transthoracic and transesophageal echocardiography. *Rev Esp Cardiol* 2011;64:133-9.
44. Daniëls C, Weytjens C, Cosyns B, et al. Second harmonic transthoracic echocardiography.



- graphy: the new reference screening method for the detection of patent foramen ovale. *Eur J Echocardiogr* 2004;5:449-52.
45. Maffè S, Dellavesa P, Zenone F, et al. Transthoracic second harmonic two- and three-dimensional echocardiography for detection of patent foramen ovale. *Eur J Echocardiogr* 2010;11:57-63.
46. Pepi M, Evangelista A, Nihoyannopoulos P, et al.; European Association of Echocardiography. Recommendations for echocardiography use in the diagnosis and management of cardiac sources of embolism: European Association of Echocardiography (EAE) (a registered branch of the ESC). *Eur J Echocardiogr* 2010;11:461-76.
47. Clarke NR, Timperley J, Kelion AD, Banning AP. Transthoracic echocardiography using second harmonic imaging with Valsalva maneuver for the detection of right to left shunts. *Eur J Echocardiogr* 2004;5: 176-181.
48. Madala D, Zaroff JG, Hourigan L, Foster E. Harmonic imaging improves sensitivity at the expense of specificity in the detection of patent foramen ovale. *Echocardiography* 2004;21:33-6.
49. Anzola GP, Morandi E, Casilli F, Onorato E. Different degrees of right-to-left shunting predict migraine and stroke: data from 420 patients. *Neurology* 2006;66:765-7.
50. Giardina A, Stefanini G, Giofrè G, Iamelle M, Gaspardone A. La manovra di Valsalva per la diagnosi di forame ovale pervio. *G Ital Cardiol* 2010;11:478-80.
51. Mügge A, Daniel WG, Angermann C, et al. Atrial septal aneurysm in adult patients. A multicenter study using transthoracic and transesophageal echocardiography. *Circulation* 1995;91:2785-92.
52. Anzola GP, Zavarize P, Morandi E, Rozzini L, Parrinello G. Transcranial Doppler and risk of recurrence in patients with stroke and patent foramen ovale. *Eur J Neurol* 2003;10:129-35.
53. Almekhlafi MA, Wilton SB, Rabi DM, Ghali WA, Lorenzetti DL, Hill MD. Recurrent cerebral ischemia in medically treated patent foramen ovale: a meta-analysis. *Neurology* 2009;73:89-97.
54. Homma S, Sacco RL, Di Tullio MR, Sciacca RR, Mohr JP; PFO in Cryptogenic Stroke Study (PICSS) Investigators. Effect of medical treatment in stroke patients with patent foramen ovale: patent foramen ovale in Cryptogenic Stroke Study. *Circulation* 2002;105:2625-31.
55. Mohr JP, Thompson JL, Lazar RM, et al.; Warfarin-Aspirin Recurrent Stroke Study Group. A comparison of warfarin and aspirin for the prevention of recurrent ischemic stroke. *N Engl J Med* 2001;345: 1444-51.
56. Halkes PH, van Gijn J, Kappelle LJ, Koudstaal PJ, Algra A; ESPRIT Study Group. Medium intensity oral anticoagulants versus aspirin after cerebral ischaemia of arterial origin (ESPRIT): a randomised controlled trial. *Lancet Neurol* 2007;6:115-24.
57. Messé SR, Silverman IE, Kizer JR, et al.; 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.
58. Pezzini A, Grassi M, Zotto ED, et al. Do common prothrombotic mutations influence the risk of cerebral ischaemia in patients with patent foramen ovale? Systematic review and meta-analysis. *Thromb Haemost* 2009;101:813-7.
59. Albers GW, Amarenco P, Easton JD, Sacco RL, Teal P; American College of Chest Physicians. Antithrombotic and thrombolytic therapy for ischemic stroke: American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines (8th Edition). *Chest* 2008;133(6 Suppl):630S-69.
60. Bridges ND, Hellenbrand W, Latson L, Filiano J, Newburger JW, Lock JE. Transcatheter closure of patent foramen ovale after presumed paradoxical embolism. *Circulation* 1992;86:1902-8.
61. Furlan AJ, Jauss M. Patent foramen ovale and cryptogenic stroke: the hole story. *Stroke* 2013;44:2676-8.
62. Kitsios GD, Thaler DE, Kent DM. Potentially large yet uncertain benefits: a meta-analysis of patent foramen ovale closure trials. *Stroke* 2013;44:2640-3.
63. Rengifo-Moreno P, Palacios IF, Junpappap P, Witzke CF, Morris DL, Romero-Corral A. Patent foramen ovale transcatheter closure vs medical therapy on recurrent vascular events: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Eur Heart J* 2013 Jul 19 [Epub ahead of print].
64. Homma S, Sacco RL. Patent foramen ovale and stroke. *Circulation* 2005;112: 1063-72.
65. Mas JL, Arquizan C, Lamy C, et al.; Patent Foramen Ovale and Atrial Septal Aneurysm Study Group. Recurrent cerebrovascular events associated with patent foramen ovale, atrial septal aneurysm, or both. *N Engl J Med* 2001;345:1740-6.
66. Anzola GP, Giusti del Giardino L, Piras MP. Patent foramen ovale (PFO) and cryptogenic stroke. *J Thromb Haemost* 2010;8: 1675-7.
67. Goel SS, Tuzcu EM, Shishehbor MH, et al. Morphology of the patent foramen ovale in asymptomatic versus symptomatic (stroke or transient ischemic attack) patients. *Am J Cardiol* 2009;103:124-9.
68. Serena J, Marti-Fabregas J, Santamarina E, et al.; 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. *Stroke* 2008;39:3131-6.
69. Khairy P, O'Donnell CP, Landzberg MJ. Transcatheter closure versus medical therapy of patent foramen ovale and presumed paradoxical thromboemboli: a systematic review. *Ann Intern Med* 2003;139:753-60.
70. Yared K, Baggish AL, Solis J, et al. Echocardiographic assessment of percutaneous patent foramen ovale and atrial septal defect closure complications. *Circ Cardiovasc Imaging* 2009;2:141-9.
71. Kiblawi FM, Sommer RJ, Levchuck SG. Transcatheter closure of patent foramen ovale in older adults. *Catheter Cardiovasc Interv* 2006;68:136-42.
72. Spies C, Khandelwal A, Timmermanns I, Schrader R. Incidence of atrial fibrillation following transcatheter closure of atrial septal defects in adults. *Am J Cardiol* 2008; 102:902-6.
73. Krumsdorf U, Ostermayer S, Billinger K, et al. Incidence and clinical course of thrombus formation on atrial septal defect and patent foramen ovale closure devices in 1000 consecutive patients. *J Am Coll Cardiol* 2004;43:302-9.
74. Alamedine F, Block PC. Transcatheter patent foramen ovale closure for secondary prevention of paradoxical embolic events: acute results from the FORECAST registry. *Catheter Cardiovasc Interv* 2004;62:512-6.
75. Misra M, Sadiq A, Nambodiri N, Karunakaran J. The "aortic rim" recount: embolization of interatrial septal occluder into the main pulmonary artery bifurcation after atrial septal defect closure. *Interact Cardiovasc Thorac Surg* 2007;6:384-6.
76. Beitzke A, Schuchlenz H, Gamillscheg A, Stein JJ, Wendelin G. Catheter closure of the persistent foramen ovale: mid-term results in 162 patients. *J Interv Cardiol* 2001; 14:223-9.
77. Saguner AM, Wahl A, Praz F, et al. Figulla PFO occluder versus Amplatzer PFO occluder for percutaneous closure of patent foramen ovale. *Catheter Cardiovasc Interv* 2011;77:709-14.
78. Mahadevan VS, Horlick EM, Benson LN, McLaughlin PR. Transcatheter closure of aortic sinus to left atrial fistula caused by erosion of Amplatzer septal occluder. *Catheter Cardiovasc Interv* 2006;68:749-53.
79. Onorato E, Melzi G, Casilli F, et al. Patent foramen ovale with paradoxical embolism: mid-term results of transcatheter closure in 256 patients. *J Interv Cardiol* 2003;16:43-50.
80. Burow A, Schwerzmann M, Wallmann D, et al. Atrial fibrillation following device closure of patent foramen ovale. *Cardiology* 2008;111:47-50.
81. Wagdi P. Incidence and predictors of atrial fibrillation following transcatheter closure of interatrial septal communications using contemporary devices. *Clin Res Cardiol* 2010;99:507-10.
82. Staubach S, Steinberg DH, Zimmermann W, et al. New onset atrial fibrillation after



patent foramen ovale closure. *Catheter Cardiovasc Interv* 2009;74:889-95.

**83.** Amin Z, Hijazi ZM, Bass JL, Cheatham JP, Hellenbrand WE, Kleinman CS. Erosion of Amplatzer septal occluder device after closure of secundum atrial septal defects: review of registry of complications and recommendations to minimize future risk. *Catheter Cardiovasc Interv* 2004;63:496-502.

**84.** Rabkin DG, Whitehead KJ, Michaels AD, Powell DL, Karwande SV. Unusual presentation of nickel allergy requiring explantation of an Amplatzer atrial septal occluder device. *Clin Cardiol* 2009;8:E55-7.

**85.** Slavin L, Tobis JM, Rangarajan K, Dao C,

Krivokapich J, Liebeskind DS. Five-year experience with percutaneous closure of patent foramen ovale. *Am J Cardiol* 2007;99:1316-20.

**86.** Ho SY, MacCarthy KP, Rigby ML. Morphological features pertinent to interventional closure of patent oval foramen. *J Interv Cardiol* 2003;16:33-8.

**87.** Rigatelli G, Dell'Avvocata F, Ronco F, Giordan M, Cardaioli P. Patent oval foramen transcatheter closure: results of a strategy based on tailoring the device to the specific patient's anatomy. *Cardiol Young* 2010;20:144-9.

**88.** Wahl A, Praz F, Stinimann J, et al. Safe-

ty and feasibility of percutaneous closure of patent foramen ovale without intra-procedural echocardiography in 825 patients. *Swiss Med Wkly* 2008;138:567-72.

**89.** Pelliccia F, Cianfrocca C, Pasceri V, et al. Transcatheter occlusion of interatrial communications: postprocedural transoesophageal echocardiography allows timely detection and treatment of intracardiac thrombus formation. *Eur J Echocardiogr* 2009;10:439-41.

**90.** Zanchetta M, Rigatelli G, Pedon L, et al. Transcatheter atrial septal defect closure assisted by intracardiac echocardiography: 3-year follow-up. *J Interv Cardiol* 2004;17:95-8.