- Copyright - Il Pensiero Scientifico Editore downloaded by IP 18.223.0.53 Mon, 29 Apr 2024, 08:27:13

Indicazioni alla chiusura percutanea del forame ovale pervio: una questione di buon senso

Achille Gaspardone[1], Cesare Iani[2], Marco Papa[3]

[1]U.O.C. di Cardiologia, [1]U.O.C. di Neurologia, Ospedale S. Eugenio, ASL Rm C, Roma, [3]Dipartimento di Cardiologia, Istituto Scientifico San Raffaele, Milano

Key words:
Migraine;
Patent foramen ovale;
Stroke;
Transcatheter closure.

Patent foramen ovale (PFO) is a remnant of the normal fetal circulation consisting in a communication between septum primum and septum secundum. Postnatally, the two septa fuse completing separation of the atria. In 25% of normal individuals incomplete fusion leads to the persistence of the flap valve leaving a PFO. In the recent years a variety of clinical conditions has been associated with or attributed to PFO. In particular, PFO has been implicated in the pathogenesis of cryptogenic stroke/transient ischemic attack due to paradoxical embolism and to the pathogenesis of migraine headache. PFO has also been associated with decompression illness in divers and to minor diseases such as platypnea-orthodeoxia syndrome and high-altitude pulmonary edema. Meta-analyses and observational studies indicate that the prevalence of PFO is ~3-fold higher in patients with cryptogenic stroke and migraineurs compared controls. Conversely, observational evidences indicate a 2-3-fold increased prevalence of migraine and cerebrovascular events in PFO carriers. Observational studies and meta-analyses suggest that, compared to optimal medical treatment, transcatheter closure of PFO might significantly reduce the recurrence of ischemic cerebrovascular events in patients with previous stroke/transient ischemic attack; however, albeit mechanical closure of PFO is an attractive alternative to medical therapy, randomized trials supporting the efficacy of this approach have not been completed. Furthermore, about 80% of patients undergoing PFO closure for nonmigraine indications reported improvement in their migraine symptoms. However, these studies were predominantly retrospective, nonrandomized and conducted in highly selected populations. The recently published MIST trial, the only randomized study available, failed to demonstrate a significant favorable effect of PFO closure for migraine resolution and/or migraine improvement. At present, as insufficient evidence exists to support transcatheter PFO closure for prevention of cryptogenic stroke recurrence as well as for migraine therapy, and considering that the procedure is not riskless (major complications occurring in 1.5-2% of patients whose PFO was closed), a very prudent and wise approach is imperative in individual patients when this therapeutic strategy is carried out.

(G Ital Cardiol 2008; 9 (9): 593-602)

© 2008 AIM Publishing Srl

Ricevuto il 14 marzo 2008; accettato il 16 aprile 2008.

Per la corrispondenza:

Prof. Achille Gaspardone

U.O.C. di Cardiologia
Ospedale S. Eugenio
ASL Rm C
Piazzale dell'Umanesimo, 10
00144 Roma
E-mail: a_gaspardone@yahoo.com

L'interesse della comunità medica sulle problematiche cliniche connesse al forame ovale pervio (PFO) è dimostrato dall'incremento di lavori scientifici pubblicati su questo argomento negli ultimi 8 anni (Figura 1). Dal 2000 ad oggi, ogni 2.5 giorni è stato pubblicato un lavoro riguardante il PFO (www.pubmed.gov, 14 marzo 2008). Tale interesse, stimolato in parte dalla vorticosa introduzione di nuovi dispositivi di chiusura del PFO e dalla forte pressione commerciale, ha prodotto una progressiva e non controllata espansione iatrogena delle indicazioni alla chiusura percutanea transcatetere del PFO, trascurando spesso le evidenze scientifiche attualmente disponibili. In questa rassegna, dopo alcune note introduttive di embriologia, verranno prese in considerazione le sindromi cliniche più frequentemente associate e/o attribuite al PFO e, in assenza di linee guida definitive, verranno discusse criticamente le indicazioni pratiche alla chiusura transcatetere del PFO alla luce del buon senso e dell'evidenza clinica maturata a tutt'oggi.

Embriologia, anatomia e fisiologia del forame ovale

Il forame ovale si forma durante la vita embrionaria (quinta settimana di gestazione) ed è di fondamentale importanza per la vita intrauterina. La cavità atriale, inizialmente unica, viene progressivamente divisa dalla formazione del septum primum. Quest'ultimo è una struttura fibrosa a forma di semiluna che progredisce in senso craniocaudale dal tetto atriale verso il canale atrioventricolare; il suo bordo libero è diretto verso il canale atrioventricolare e la comunicazione venutasi a definire tra gli atri primitivi destro e sinistro è l'ostium primum (Figura 2A). In una fase di svilup-

- Copyright - Il Pensiero Scientifico Editore downloaded by IP 18.223.0.53 Mon, 29 Apr 2024, 08:27:13

Chiave di Lettura

Ragionevoli certezze. Evidenze epidemiologiche indicano che nei pazienti di età <55 anni che hanno sofferto di eventi ischemici cerebrali (ictus e attacchi ischemici transitori) e nei pazienti con emicrania, la prevalenza di forame ovale pervio (PFO) è significativamente maggiore rispetto ai soggetti di controllo. Si ritiene pertanto che possa esistere un nesso causale tra PFO e queste condizioni cliniche.

Questioni aperte. Benché in letteratura vi siano numerosi studi osservazionali e non controllati condotti in pazienti con pregressi eventi ischemici cerebrali che supportano la chiusura percutanea del PFO come strategia terapeutica in termini di riduzione di nuovi eventi ischemici a distanza, al momento non esiste alcuno studio controllato e quindi nessuna indicazione basata sull'evidenza che tale procedura sia migliore della terapia medica tradizionale (antiaggregante e/o anticoagulante) nel prevenire le recidive ischemiche. Sono attualmente in corso vari studi che dovrebbero chiarire il ruolo della chiusura percutanea del PFO in questo contesto clinico. Per quanto riguarda l'emicrania, l'unico studio controllato finora pubblicato, il MIST (Migraine Intervention with Starflex Technology), non ha dimostrato una maggior efficacia di tale strategia terapeutica rispetto alla tradizionale terapia medica a fronte di una incidenza di complicazioni periprocedurali significativamente superiore. Tale risultato contrasta con numerose osservazioni cliniche non controllate che indicano una significativa riduzione dell'intensità, della frequenza e della durata delle crisi emicraniche in soggetti sottoposti a chiusura del PFO; pertanto vi è la necessità di esplorare in ulteriori studi controllati e ben disegnati l'efficacia della strategia percutanea nella terapia dell'emicrania.

Le ipotesi. Circa il 30-40% degli attacchi ischemici cerebrali non presentano una causa evidente e quindi vi è una difficoltà nell'instaurare un'adeguata terapia etiologica e un'efficace strategia preventiva. La possibilità che l'embolismo paradosso attraverso grossi PFO possa svolgere un ruolo patogenetico importante appare ragionevole e con rilevanti implicazioni cliniche. Anche nella patogenesi dell'emicrania, lo shunt destro-sinistro attraverso il PFO e il "mixing" di mediatori notoriamente implicati nello scatenamento della crisi cefalalgica, potrebbe avere un ruolo patogenetico importante. Entrambe queste ipotesi sono ragionevoli e di grande valore clinico e fisiopatologico; devono tuttavia essere ancora dimostrate in modo convincente selezionando i pazienti giusti e con la metodologia appropriata.

po successiva, dal margine inferiore del septum primum si dipartono delle propaggini di tessuto la cui proliferazione porta alla progressiva chiusura dell'ostium primum; tuttavia, prima che ciò si realizzi completamente, si vengono a creare delle perforazioni, inizialmente isolate, a livello della parte postero-superiore del septum primum (Figura 2A), che confluendo portano alla formazione di una seconda apertura, l'ostium secundum (Figura 2B). Quest'ultima apertura permette la persistenza della comunicazione interatriale anche dopo la chiusura completa dell'ostium primum, consentendo così il passaggio di sangue ossigenato dalla vena cava inferiore (che drena il sangue proveniente dalla vena ombelicale) all'atrio sinistro. Il septum secundum (muscolare) scende dalla parte superiore dell'atrio destro alla destra del septum primum progredendo caudalmente fino a coprire l'ostium secundum (Figura 2B). Si viene così a formare una specie di tunnel a valvola tra septum primum e septum secundum che permette al sangue ossigenato proveniente dalla vena cava inferiore di entrare direttamente in atrio sinistro bypassando la circolazione polmonare (Figura 2C). Attraverso questo percorso, la maggior parte del sangue proveniente dalla vena cava inferiore viene indirizzato verso la circolazione sistemica. In questo contesto anatomico, la valvola della vena cava inferiore, detta di Eustachio, svolge un ruolo emodinamico significativo. Quest'ultima è costituita da una formazione membranosa a forma di mezzaluna, posta nella parete posteriore dell'atrio destro del cuore in corrispondenza dell'orifizio che permette alla vena cava inferiore di collegarsi alla cavità cardiaca. La sua funzione, oltre che quella di indirizzare il sangue verso il forame ovale durante la vita intrauterina, è di impedire il reflusso di sangue venoso nella vena cava inferiore durante la contrazione atriale. Dopo la nascita le resistenze vascolari polmonari si riducono per l'espansione dei vasi polmonari e, di conseguenza, la pressione dell'atrio sinistro supera quella dell'atrio destro. Il gradiente pressorio creatosi tra atrio sinistro e atrio destro spinge il septum primum verso il septum secundum con conseguente chiusura funzionale del forame ovale e cessazione del fisiologico shunt destro-sinistro (Figura 2C). Pertanto il forame ovale è di fatto pervio in tutti i neonati e in questo senso non può e non deve essere considerato una cardiopatia congenita. Nella maggior parte delle persone la chiusura anatomica del forame ovale avviene entro il primo anno di vita; in circa un quarto dei casi tuttavia non si realizza una fusione anatomica tra septum primum e secundum ma solo funzionale facendo sì che persista anche dopo la nascita una comunicazione virtuale tra i due atri (persistente pervietà del forame ovale).

Pertanto con il termine di PFO si definisce una condizione postnatale del tutto fisiologica, presente in circa il 25% delle persone sane, caratterizzata da una comu-

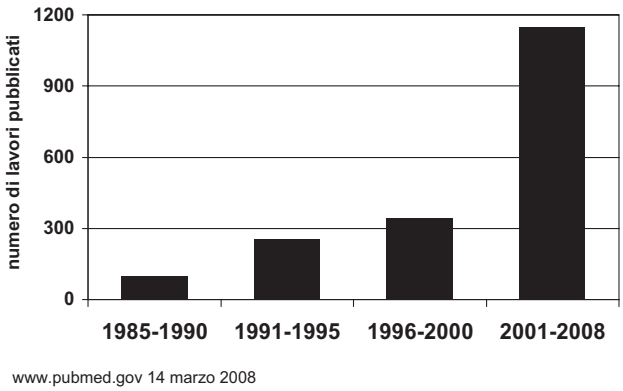

Figura 1. *Numero di lavori pubblicati su riviste recensite da www.pubmed.gov dal 1985 al marzo 2008 sul forame ovale pervio (parola chiave inserita: patent foramen ovale). Negli ultimi 8 anni è stato pubblicato su riviste "peer-reviewed" un lavoro sul forame ovale pervio ogni 2.5 giorni.*

- Copyright - Il Pensiero Scientifico Editore downloaded by IP 18.223.0.53 Mon, 29 Apr 2024, 08:27:13

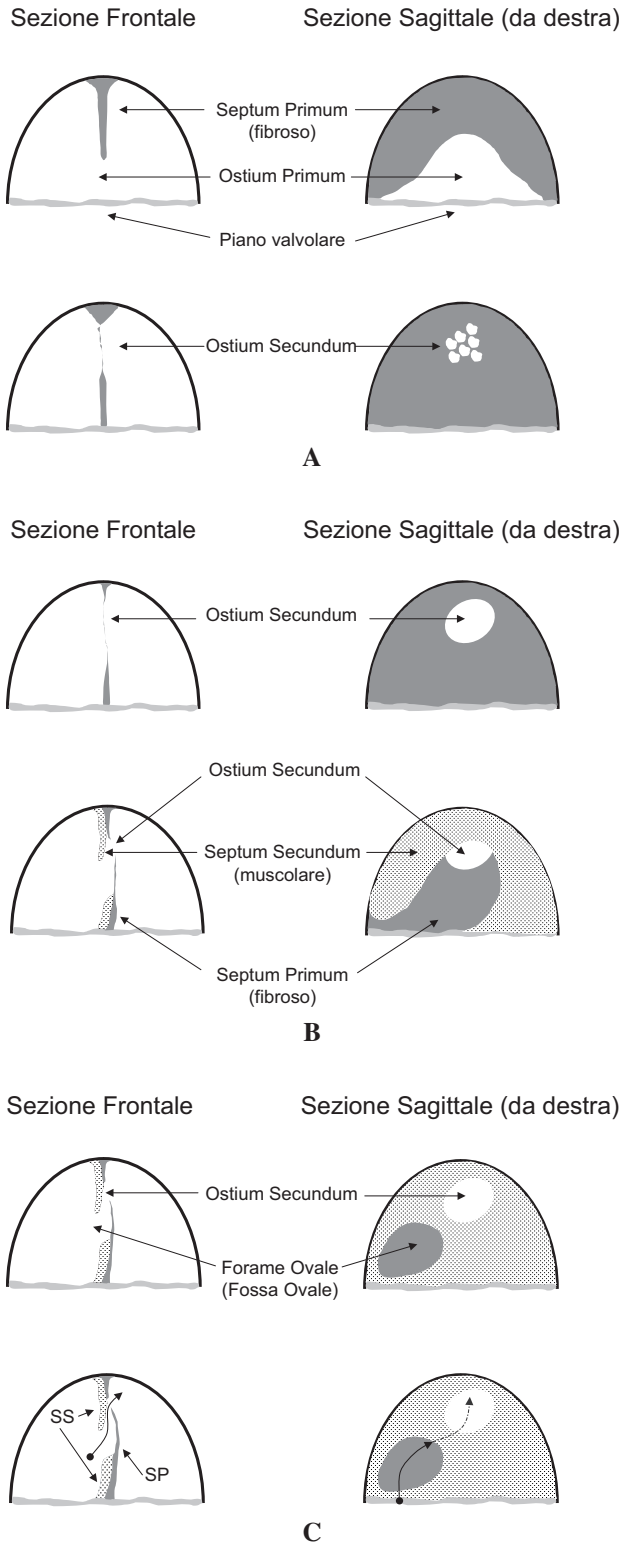

Figura 2. *Per la spiegazione si rimanda al testo.*

nicazione virtuale tra atrio destro e sinistro a livello della fossa ovale e precisamente tra septum primum (che costituisce la "valvola del forame ovale") e il septum secundum. Reperti autoptici hanno documentato che solamente nel 6% dei casi di PFO la comunicazione tra i due atri ha un diametro massimo >6 mm; nella maggior parte dei casi, dunque, la comunicazione tra i due atri attraverso il PFO è del tutto virtuale[1]. Uno studio su circa 1000 autopsie ha dimostrato che la prevalenza del PFO si riduce con l'età essendo presente nel 33% dei soggetti con meno di 30 anni e nel 20% dei soggetti con più di 80 anni[2]. Tale osservazione ha generato l'ipotesi che i soggetti con PFO presentino una mortalità globale maggiore ma non si può certamente escludere l'evenienza di una chiusura spontanea tardiva.

Generalmente il PFO è del tutto asintomatico; la possibilità di un minimo shunt destro-sinistro a livello atriale in condizioni di aumentata pressione atriale destra non si associa infatti ad alcuna manifestazione clinica.

In alcuni casi tuttavia la dinamica embriogenetica dello sviluppo intrauterino del septum primum e secundum è imperfetta. I due setti possono non combaciare perfettamente a causa di uno sviluppo ridotto di uno o di entrambi, il sistema a "valvola" non è funzionalmente efficiente a causa di un'eccessiva sottigliezza o ridondanza del septum primum o per la presenza di pervietà multiple nel corpo del septum primum. In genere queste alterazioni, a seconda del periodo embriogenetico in cui si realizzano, si associano ad una ridondanza del septum primum (aneurisma del setto interatriale), alla persistenza della valvola di Eustachio e della rete di Chiari (residui embrionari della valvola destra del seno venoso). In questi casi è possibile che si realizzi uno shunt destro-sinistro di entità significativa. Il volume di sangue che viene deviato dipende, oltre che dalle dimensioni della pervietà, anche dal gradiente pressorio tra i due atri. Quest'ultimo è influenzato da numerosi fattori emodinamici (pressione polmonare ed intratoracica, ritorno venoso sistemico e polmonare, ecc.), pertanto l'entità dello shunt destro-sinistro varia notevolmente a seconda delle circostanze emodinamiche. Infine, è interessante osservare che la persistenza di residui embrionari a livello atriale può associarsi ad anomalie del sistema elettrico atriale con possibilità di una maggiore predisposizione allo sviluppo di aritmie sopraventricolari, il cui ruolo etiologico nella patogenesi dell'embolia sistemica deve sempre essere tenuto presente[3].

Manifestazioni cliniche attribuite o associate a forame ovale pervio e indicazioni alla chiusura percutanea

Embolia paradossa

Circa un terzo degli ictus ischemici (che rappresentano il 75% di tutti gli ictus) sono criptogenetici, cioè senza una causa ben definita[4,5]. Tale percentuale è maggiore, circa il 40%, se si considerano solo gli ictus ischemici insorti prima dei 55 anni[5]. La dimostrazione che un ictus ischemico potesse essere causato dal passaggio di un embolo dall'atrio destro al sinistro attraverso un PFO è stata suggerita per la prima volta da Cohnheim[6] nel 1877 dopo aver eseguito un'autopsia in una giova-

- Copyright - Il Pensiero Scientifico Editore downloaded by IP 18.223.0.53 Mon, 29 Apr 2024, 08:27:13

ne donna con PFO deceduta per ictus cerebrale. Sebbene grosse formazioni trombotiche siano state documentate mediante ecocardiografia e durante chirurgica cardiaca, nella maggioranza dei casi gli emboli sono di grandezza piuttosto ridotta, non più di qualche millimetro. Le dimensioni piuttosto ridotte degli emboli consentono la loro potenziale disseminazione anche in vasi di calibro ridotto come quelli retinici e coronarici. Nella grande maggioranza dei casi l'origine di queste formazioni emboliche resta indeterminata. Una trombosi venosa profonda è riscontrabile in circa il 5-10% dei pazienti e solo in una minoranza dei casi è possibile individuare un evento predisponente o un fattore di rischio chiaro (interventi ortopedici e ginecologici, parti complicati, ipertensione polmonare grave, terapia anticoncezionale estro-progestinica, tabagismo, difetti della coagulazione)[7]. La formazione dell'embolo direttamente nel PFO o nella tasca dell'aneurisma del setto interatriale, seppur possibile, appare meno probabile.

L'importanza del quadro clinico dipende ovviamente dalla destinazione finale dell'embolo. Chiaramente il quadro clinico più temibile è quello derivante dall'embolia cerebrale. L'evidenza alla risonanza magnetica nucleare o alla tomografia computerizzata di ripetute pregresse lesioni di tipo embolico bilaterali a livello cerebrale del tutto asintomatiche in pazienti con un unico evento cerebrale sintomatico indica che nella maggior parte dei casi gli episodi embolici colpiscono aree cerebrali relativamente circoscritte o facilmente vicariabili. Raramente l'embolia paradossa colpisce il distretto coronarico causando infarto del miocardio o i distretti epatico, splenico e renale[8]. Verosimilmente la stragrande maggioranza delle embolie paradosse sistemiche sono del tutto asintomatiche.

Nel 1988 Lechat et al.[9] e Webster et al.[10] hanno riportato indipendentemente due casistiche personali di pazienti con pregresso ictus cerebrovascolare criptogenetico nelle quali si rilevava una prevalenza significativamente maggiore di PFO nei pazienti rispetto ai controlli. Tale osservazione è stata successivamente confermata nella metanalisi di Overell et al.[11] e nell'analisi di Homma e Sacco[12] nei pazienti con età <55 anni. In sintesi, la prevalenza di PFO nei pazienti con ictus criptogenetico con età <55 anni è di circa il 43% contro il 15% dei controlli (Tabella 1)[9,10,13-21]. Pertanto la presenza di PFO aumenta il rischio di embolia cerebrale di circa 3 volte (odds ratio 3.1). La maggiore incidenza di ictus criptogenetico nei pazienti con PFO associato ad aneurisma del setto interatriale sembra individuare un sottogruppo di pazienti a più alto rischio (odds ratio 15.6)[11], anche se nello studio PICSS (PFO in Cryptogenic Stroke Study)[22] i pazienti con PFO isolato e quelli con PFO associato ad aneurisma del setto interatriale presentavano la stessa incidenza di eventi cerebrali nel follow-up. Al contrario, la sola presenza di aneurisma del setto interatriale senza PFO non sembra essere statisticamente associata a ictus criptogenetico[23].

Indicazioni alla chiusura percutanea transcatetere

Malgrado il rapido sviluppo e la commercializzazione di numerosi dispositivi di chiusura transcatetere del PFO, la relativa facilità e sicurezza della procedura (incidenza di complicanze maggiori <2%) e l'efficacia della maggior parte dei dispositivi (percentuale di chiusura >90% a 6 mesi), al momento tale procedura non è approvata da nessuna delle maggiori associazioni professionali e scientifiche di cardiologia e di neurologia che hanno analizzato il problema (American College of

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

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

- Copyright - Il Pensiero Scientifico Editore downloaded by IP 18.223.0.53 Mon, 29 Apr 2024, 08:27:13

Chest Physicians, American Academy of Neurology, American Heart Association, American Stroke Association, SPREAD: Stroke Prevention and Educational Awareness Diffusion). Pertanto l'impiego di prima scelta della chiusura transcatetere del PFO sia in prevenzione primaria che nella prevenzione delle recidive emboliche cerebrali è da considerarsi "off-label". Tale atteggiamento è stato recentemente ribadito da una presa di posizione molto perentoria della Food and Drug Administration che prende in considerazione la possibilità della chiusura percutanea del PFO (raccomandazione dell'American Heart Association/American Stroke Association) solo nei casi di ripetuti episodi di ischemia cerebrale malgrado una terapia medica ottimale (doppia antiaggregazione o anticoagulazione; classe IIb, livello di evidenza C)[24]. In tale contesto, si è preso atto che al momento non esistono dati scientifici sufficienti per indicare la chiusura percutanea del PFO come una strategia valida nella prevenzione secondaria degli eventi ischemici cerebrali né tanto meno in prevenzione primaria. Sono in corso alcuni studi controllati di confronto tra terapia medica ottimale (antiaggregazione, anticoagulazione) e terapia transcatetere (Tabella 2) che dovrebbero nei prossimi anni contribuire a chiarire le idee al riguardo. Al momento sono solamente disponibili i dati di analisi relative a studi non controllati e/o registri prospettici. L'analisi di Homma e Sacco[12] prende in esame un totale di 2373 pazienti (età media 46 anni, follow-up 18 mesi) con eventi cerebrali ricorrenti, dei quali 1430 trattati mediante chiusura percutanea e 943 sottoposti a terapia medica ottimale. L'incidenza annuale di ictus/attacco ischemico transitorio (TIA) è stata dell'1.62% nei pazienti trattati per via transcatetere e del 4.22% nei pazienti trattati con terapia medica con una differenza assoluta di eventi del 2.6%. Nell'analisi di Landzberg e Khairy[25] sono stati valutati un totale di 2002 pazienti (1107 trattati per via percutanea e 895 con terapia medica; età media 46 anni). Dopo aggiustamento per le variabili di rischio (fumo, diabete, ipertensione, ipercolesterolemia), l'incidenza annuale di ricorrenze ischemiche cerebrali (ictus/TIA) è stata del 2.7% nel gruppo trattato per via percutanea e del 7.07% nel gruppo trattato medicalmente ($p < 0.001$) (Figura 3). Naturalmente queste analisi, basate su studi non controllati, seppur favorevoli al trattamento transcatetere, sono da considerarsi elaborazioni statistiche estremamente utili per generare ipotesi da verificare e non evidenze scientifiche né, tanto meno, rappresentano indicazioni approvate.

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

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

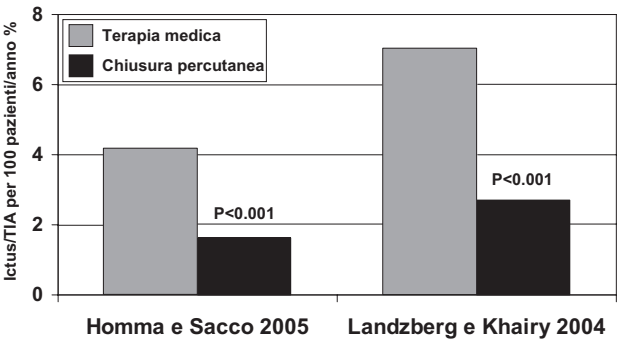

Figura 3. *Incidenza annuale di ricorrenze ischemiche cerebrali nei pazienti trattati con terapia medica ottimale (singola/doppia antiaggregazione o anticoagulazione) e con chiusura transcatetere del forame ovale pervio. TIA = attacco ischemico transitorio. Da Homma e Sacco[12] e Landzberg e Khairy[25], modificata.*

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

Emicrania

L'emicrania colpisce il 13-15% della popolazione di età compresa tra 20 e 64 anni con un rapporto maschi/femmine di 1 a 3 (Figura 4)[26-35]. In un terzo dei casi l'attacco emicranico è preceduto da aura[36,37]. In totale, l'emicrania colpisce più di 50 milioni di persone in Europa e ogni giorno 2 milioni di persone hanno un attacco emicranico. Il costo sociale dell'emicrania è stimato in circa 10 miliardi di euro all'anno[38]. L'osservazione casuale che la chiusura del PFO per la prevenzione della malattia da decompressione o l'ictus nei subacquei determinava la drammatica riduzione dell'intensità degli attacchi emicranici ha posto le basi per un'approfondita ricerca dell'associazione tra PFO ed emicra-

- Copyright - Il Pensiero Scientifico Editore downloaded by IP 18.223.0.53 Mon, 29 Apr 2024, 08:27:13

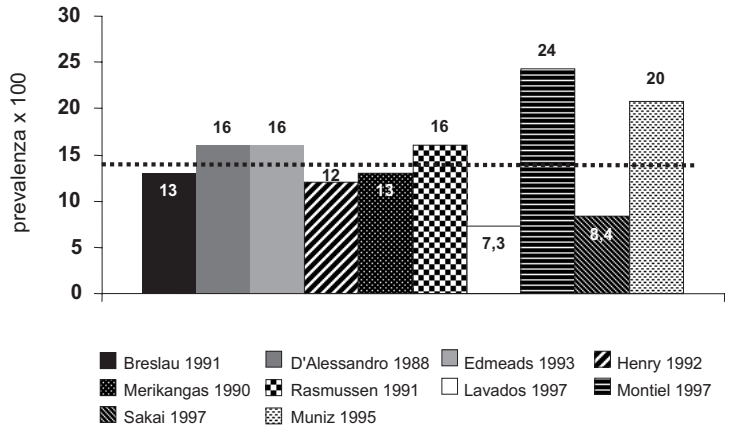

Figura 4. *Prevalenza dell'emicrania nella popolazione generale.*

nia[39]. Nei pazienti con emicrania la prevalenza di PFO è 2-3 volte superiore rispetto ai controlli (Figura 5)[21,40-42]; viceversa nei pazienti con PFO la prevalenza dell'emicrania è 2-5 volte superiore rispetto a quella riscontrata nei pazienti senza PFO. Inoltre nei pazienti con PFO e pregresso ictus/TIA la prevalenza di emicrania è circa 3 volte superiore rispetto ai pazienti con ictus/TIA senza PFO[21,42-46]. I meccanismi fisiopatologici che legano il PFO all'emicrania sono sconosciuti. Sono state avanzate varie ipotesi, tra le quali la più convincente è quella del passaggio diretto nella circolazione sistemica attraverso il PFO (bypassando così il catabolismo polmonare) di molecole in grado di scatenare l'attacco emicranico[39,47,48]. In questo senso la presenza del PFO non costituisce la causa dell'emicrania, bensì un fattore in grado di facilitare l'attacco emicranico favorendo una maggiore concentrazione di sostanze "trigger" a livello dei vasi cerebrali. Da un punto di vista fisiopatologico, l'emicrania presenta numerose analogie con l'allergia. Esistono infatti in entrambe le sindromi numerosi fattori patogenetici in grado di contribuire al raggiungimento di un valore soglia individuale al di là del quale l'attacco emicranico (così come l'attacco allergico) viene scatenato. La chiusura del PFO quindi non cura l'emicrania né costituisce pertanto una terapia etiologica, ma semplicemente elimina un fattore patogenetico, variabile nei diversi individui, che contribuisce al raggiungimento del valore soglia (Figura 6). In alcuni pazienti il PFO, favorendo il passaggio di molecole "trigger", potrebbe avere un ruolo facilitante nel raggiungimento della soglia emicranica; chiudendo il PFO, la soglia non verrebbe più raggiunta o raggiunta con maggior difficoltà. È infine interessante l'osservazione che sembra esistere una familiarità tra PFO ed emicrania[49].

In studi non controllati ed esperienze di singoli centri la chiusura transcatetere del PFO ha consistentemente determinato una risoluzione e/o un miglioramento dell'emicrania in circa l'80% dei pazienti (Tabella 3)[39,48,50-56]. In particolare, Anzola et al.[56] hanno prodotto negli ultimi anni, attraverso una serie di studi eleganti e ben disegnati, convincenti evidenze a supporto di uno stretto legame patogenetico tra PFO ed emicrania. Tuttavia, l'unico studio randomizzato, prospettico e multicentrico è lo studio MIST (Migraine Intervention with Starflex Technology)[57], che è stato recentemente pubblicato dopo un lungo periodo di gestazione. In questo studio sono stati randomizzati un totale di 147 pa-

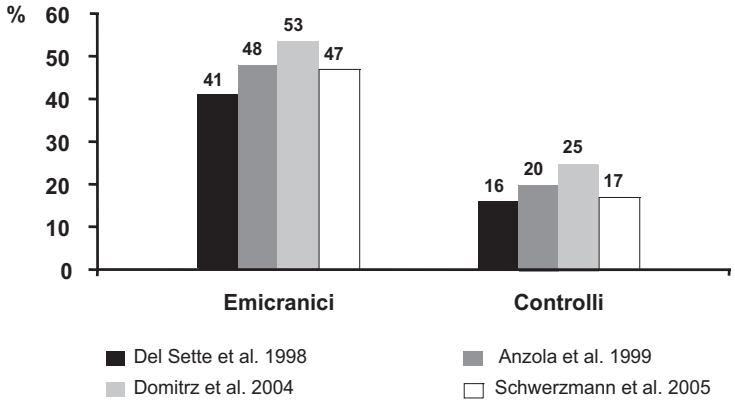

Figura 5. *Prevalenza di forame ovale pervio nei soggetti emicranici e nei soggetti di controllo. Nei pazienti emicranici la prevalenza di forame ovale pervio è 2-3 volte superiore che nei controlli.*

- Copyright - Il Pensiero Scientifico Editore downloaded by IP 18.223.0.53 Mon, 29 Apr 2024, 08:27:13

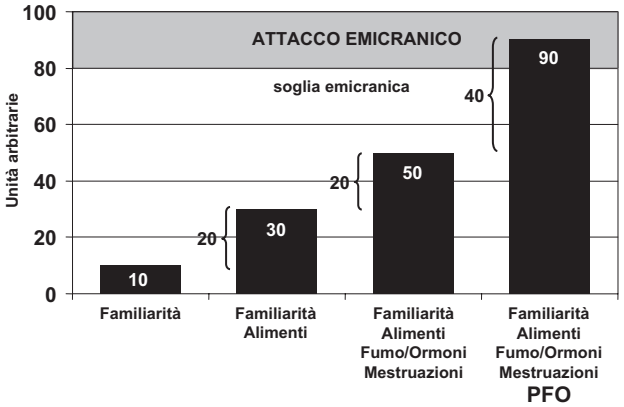

Figura 6. *Modello patogenetico dell'attacco emicranico. In base a questa ipotesi patogenica ogni paziente emicranico presenta una specifica soglia emicranica (nell'esempio la soglia emicranica è di 80 unità arbitrarie) superata la quale si scatena l'attacco emicranico. Al raggiungimento della soglia emicranica concorrono diversi fattori che possono essere diversi nei singoli individui e un peso emicranico diverso (*numeri in neretto con la parentesi *indicante lo specifico contributo al raggiungimento della soglia emicranica). Nell'esempio illustrato alcuni fattori concorrenti alla patogenesi dell'attacco emicranico (familiarità-meiopragia emicranica, alimentazione, fumo/disfunzione ormonale/ciclo mestruale, elevate concentrazioni sistemiche di fattori bioumorali che bypassano la catalisi polmonare attraverso un forame ovale pervio [PFO]), ognuno dei quali ha un proprio peso emicranico, si sommano fino al raggiungimento e superamento della soglia emicranica. La chiusura del PFO, attraverso la riduzione dello shunt destro-sinistro e quindi della riduzione della concentrazione sistemica di fattori bioumorali coinvolti nella patogenesi dell'attacco emicranico, è in grado di ridurre significativamente la possibilità di raggiungere la soglia emicranica e quindi lo scatenarsi dell'attacco emicranico. Secondo questa ipotesi patogenetica, la chiusura del PFO non costituisce quindi una terapia etiologica ma semplicemente elimina un fattore patogenetico, il cui peso è variabile nei singoli individui e che contribuisce insieme ad altri fattori al raggiungimento della soglia emicranica. In alcuni casi è possibile ipotizzare che la presenza del PFO non sia necessaria al raggiungimento del valore soglia in quanto il peso emicranico degli altri fattori patogenetici è più che sufficiente a tal fine e quindi la chiusura del PFO non ha alcuna influenza sulla sintomatologia emicranica di quel singolo paziente.*

zienti con emicrania e PFO; 74 sono stati sottoposti a chiusura percutanea del PFO e 73 sono stati sottoposti ad un intervento fittizio (incisione della cute inguinale seguita da terapia antiaggregante). Ad un follow-up di 6 mesi, non sono state osservate differenze negli endpoint primari (risoluzione completa dell'emicrania) e secondari (risoluzione parziale dell'emicrania) nei due gruppi di pazienti. Benché il disegno dello studio MIST presenti numerose e sostanziali limitazioni metodologiche che possono aver influito pesantemente sul risultato negativo[58], i risultati ottenuti sottolineano fondamentalmente l'importanza di effettuare studi controllati e multicentrici prima di trarre conclusioni definitive sull'impiego di qualsiasi strategia terapeutica. Non di poco conto peraltro è il rilievo della sorprendentemente alta incidenza di complicazioni periprocedurali maggiori osservate in questo studio (6.8%), decisamente più alta di quanto osservato nelle casistiche non controllate e nelle esperienze dei maggiori centri.

Indicazioni alla chiusura percutanea transcatetere

Attualmente la chiusura transcatetere per il trattamento dell'emicrania isolata non trova alcuna indicazione nelle linee guida delle società di cardiologia e di neurologia. Pertanto, al momento e soprattutto dopo la pubblicazione dello studio MIST, la chiusura percutanea del PFO per la cura dell'emicrania è da considerarsi "off-label". In casi molto selezionati ed attentamente valutati dopo un approfondito studio neurologico (pazienti giovani con documentati eventi ischemici cerebrali su base embolica, resistenti alla terapia plurifarmacologica antiemicranica, con attacchi di emicrania frequenti (≥4/mese) condizionanti una qualità di vita povera, con evidenza di lesioni cerebrovascolari multiple e bilaterali di ragionevole patogenesi embolica, dopo aver escluso altri evidenti meccanismi causali e con shunt destro-sinistro moderato-grave all'esame ecocardiografico transtoracico/transesofageo e transcranico), la possibilità di prendere in considerazione la chiusura percutanea del PFO appare percorribile dopo un'attenta e completa discussione con il/la paziente sui rischi della procedura e sui potenziali vantaggi.

La malattia da decompressione nei subacquei

Un'aumentata prevalenza di lesioni cerebrali è stata da tempo riscontrata nei subacquei amatoriali e professionisti anche in assenza di un'evidente sintomatologia da decompressione[59]. Studi condotti mediante valutazione con Doppler transcranico hanno documentato uno shunt destro-sinistro suggestivo di PFO in tutti i subac-

Tabella 3. Effetti della chiusura transcatetere del forame ovale pervio sull'emicrania in studi non controllati.

Autore	Anno	Tipo di studio	N. pazienti	Follow-up (mesi)	Risoluzione (%)	Miglioramento (%)
Wilmshurst et al.[39]	2000	Retrospettivo	21	17	48	38
Morandi et al.[48]	2003	Prospettico	17	12	29	59
Post et al.[51]	2004	Retrospettivo	26	6	84	ND
Schwerzmann et al.[52]	2004	Retrospettivo	47	24	ND	83
Azarbal et al.[53]	2005	Retrospettivo	37	3	60	40
Reisman et al.[54]	2005	Retrospettivo	50	12	56	14
Giardini et al.[55]	2006	Retrospettivo	35	20	83	8
Anzola et al.[56]	2006	Prospettico	50	12	38	48
Totale			283	13	57	41

ND = non disponibile.

- Copyright - Il Pensiero Scientifico Editore downloaded by IP 18.223.0.53 Mon, 29 Apr 2024, 08:27:13

quei con lesioni cerebrali bilaterali[60]. Sebbene lesioni cerebrali siano state descritte anche in subacquei senza PFO, in quelli con PFO l'entità e la gravità delle lesioni è significativamente superiore[61]. In uno studio sistematico condotto in 230 subacquei studiati mediante ecocardiografia transesofagea, benché il rischio assoluto di sviluppare una malattia da decompressione grave (di durata >24 h) è risultato piuttosto basso, la presenza di PFO condizionava un aumento del rischio 5 volte maggiore (29% in presenza di PFO vs 6% in assenza di PFO). Il rischio di sviluppare la malattia da decompressione era inoltre correlato alla gravità dello shunt destro-sinistro[62].

Indicazioni alla chiusura percutanea transcatetere
In subacquei con PFO e shunt destro-sinistro moderato-grave il consiglio è di smettere l'attività subacquea. Nei subacquei con PFO di grado lieve può essere raccomandata un'attività amatoriale meno intensa[62]. La chiusura transcatetere del PFO in casi selezionati, pur rappresentando una strategia terapeutica ragionevole, non è supportata da un'evidenza scientifica e dovrebbe essere attentamente e criticamente discussa con l'interessato.

Sindromi minori associate a forame ovale pervio
Una varietà di sindromi minori sono state associate alla presenza di PFO. L'associazione con una PFO è stata descritta per la sindrome platipnea-ortodeoxia, l'edema polmonare da alta quota, l'embolia perioperatoria in caso di ventilazione polmonare assistita o aumento della pressione intratoracica, la sindrome da stanchezza cronica associata ad ipossiemia, la sindrome di apnea notturna dopo embolia polmonare anch'essa associata ad ipossiemia[8]. Tra queste, la sindrome platipnea-ortodeoxia è del tutto peculiare[63]. Questa sindrome è caratterizzata da una progressiva desaturazione arteriosa fino alla cianosi dopo prolungati periodi di ortostatismo che si risolve dopo avere assunto la posizione clinostatica. Sebbene sia più frequente negli anziani, è riscontrabile anche in giovani adulti. Si ritiene che la desaturazione ortostatica sia legata ad una distorsione dell'anatomia atriale (favorita da un'ectasia aortica e dalla presenza di una valvola di Eustachio prominente) che favorisce il passaggio di sangue venoso attraverso il PFO anche in presenza di una normale pressione atriale destra. In questi casi vi è un generale consenso nel porre indicazione alla chiusura percutanea del PFO che risolve il quadro clinico definitivamente[8].

Conclusioni

Il riconoscimento del potenziale ruolo del PFO nella patogenesi di sindromi di rilevante importanza clinica ed epidemiologica, come l'ictus/TIA criptogenetico e l'emicrania, ha avuto il merito di aver aperto una strada per un approfondimento critico ed attento dei rapporti causali e dei meccanismi fisiopatologici. Allo stato attuale non esistono studi controllati che permettano di trarre delle conclusioni definitive. Probabilmente i risultati dei numerosi studi e registri attualmente in corso permetteranno di definire meglio il ruolo terapeutico della chiusura percutanea del PFO nelle varie sindromi cliniche. Nel frattempo ogni singolo caso deve essere discusso individualmente e senza fretta con il paziente, in stretta consulenza tra neurologo e cardiologo, considerando che la procedura non è esente da rischi anche in mani esperte. Inoltre c'è il rischio che un allargamento inappropriato delle indicazioni, oltre a generare patologie iatrogene di cui non possiamo prevederne la storia naturale, possa diluire la potenziale utilità terapeutica della chiusura del PFO in gruppi selezionati di pazienti nei quali tale procedura può costituire una strategia terapeutica effettivamente valida. Al di là dell'interesse scientifico e commerciale, il buon senso deve essere sempre la guida di ogni atto medico ricordando che non tutto ciò che si può fare si deve fare.

Riassunto

Il forame ovale pervio (PFO) è un residuo embrionale consistente in una comunicazione tra atrio destro e sinistro. Tale condizione è riscontrabile in circa il 25% della popolazione normale. Sulla base di evidenze epidemiologiche, negli ultimi anni una varietà di sindromi cliniche è stata associata o attribuita alla presenza di PFO. In particolare, è stato ipotizzato che il PFO possa svolgere un ruolo etiologico rilevante nella patogenesi dell'ictus criptogenetico (che costituisce il 40% di tutti gli ictus ischemici) e nella sindrome emicranica favorendo l'embolismo paradosso. Si ritiene inoltre che il PFO possa essere coinvolto nella patogenesi di sindromi cliniche minori (la malattia da decompressione nei subacquei, la sindrome platipnea-ortodeoxia, l'edema polmonare da alta quota). Analisi retrospettive hanno dimostrato che la prevalenza di PFO è 2-3 volte maggiore nei pazienti con ictus criptogenetico che nei soggetti di controllo o con ictus a patogenesi definita. Malgrado una terapia medica ottimale circa il 25% dei pazienti presenta ricorrenze cerebrovascolari a 4 anni. Analisi sistematiche di studi non randomizzati hanno suggerito che i pazienti con ictus criptogenetico sottoposti a chiusura transcatetere del PFO presentano una incidenza di eventi ad 1 anno significativamente ridotta rispetto ai pazienti trattati con terapia medica ottimale (antiaggregante o antitrombotica). Tuttavia, in assenza di dati definitivi derivanti da studi controllati, le società professionali di cardiologia e neurologia non raccomandano la chiusura transcatetere per la prevenzione delle ricorrenze cerebrovascolari, benché tale approccio possa essere considerato nei pazienti con persistenza di ricorrenze ischemiche malgrado la terapia medica ottimale. Inoltre, studi epidemiologici hanno dimostrata un'aumentata prevalenza di PFO nei pazienti emicranici. Studi non controllati indicano che circa l'80% dei pazienti emicranici sottoposti a chiusura percutanea per altri motivi presentano una risoluzione e/o miglioramento della sintomatologia emicranica. Tuttavia lo studio MIST, l'unico studio randomizzato attualmente pubblicato, non ha dimostrato alcuna differenza in termini di risoluzione e/o miglioramento dell'emicrania nei pazienti sottoposti a chiusura transcatetere rispetto ai pazienti in terapia medica. In assenza di evidenze definitive, l'indicazione alla chiusura percutanea deve essere stabilita individualmente dopo un'attenta valutazione dei singoli quadri clinici.

Parole chiave: Chiusura transcatetere; Emicrania; Forame ovale pervio; Ictus.

- Copyright - Il Pensiero Scientifico Editore downloaded by IP 18.223.0.53 Mon, 29 Apr 2024, 08:27:13

Bibliografia

1. Thompson T, Evans W. Paradoxical embolism. Quart J Med 1930; 23: 135-50.
2. Hagen PT, Sholz DG, Edwards WD. Incidence and size of patent foramen ovale during the first 10 decades of life: an autopsy study of 965 normal hearts. Mayo Clin Proc 1984; 59: 17-20.
3. Penther P. Patent foramen ovale: an anatomical study. Apropos of 500 consecutive autopsies. Arch Mal Coeur Vaiss 1994; 87: 15-21.
4. Messe SR, Silverman IE, Kizer JR, et al, for the Quality Standards Subcommittee of the American Academy of Neurology. Practice parameter: recurrent stroke with patent foramen ovale and atrial septal aneurysm: report of the Quality Standards Subcommittee of the American Academy of Neurology. Neurology 2004; 62: 1042-50.
5. Sacco RL, Ellenberg JH, Mohr JP, et al. Infarcts of undetermined cause: the NINCDS Stroke Data Bank. Ann Neurol 1989; 25: 382-90.
6. Cohnheim J. Trombose und embolie. Vorlesungen Uber Allegemenie Pathologie. Berlin: Hirschwald, 1877: 134.
7. Lethen H, Flachskampf FA, Schneider R, et al. Frequency of deep vein thrombosis in patients with patent foramen ovale and ischemic stroke or transient ischemic attack. Am J Cardiol 1997; 80: 1066-9.
8. Sommer RJ, Hijazi ZM, Rhodes JF Jr. Pathophysiology of congenital heart disease in the adult. Part I: Shunt lesions. Circulation 2008; 117: 1090-9.
9. Lechat P, Mass JL, Lescault G, et al. Prevalence of patent foramen ovale in patients with stroke. N Engl J Med 1988; 318: 1148-52.
10. Webster MW, Chancellor AM, Smith HJ, et al. Patent foramen ovale in young stroke patients. Lancet 1988; 2: 11-2.
11. **Overell JR, Bone I, Lees KR. Interatrial septal abnormalities and stroke: a meta-analysis of case-control studies. Neurology 2000; 55: 1172-9.**
    La prima metanalisi che ha suggerito un rapporto tra forame ovale pervio e ictus criptogenetico nei soggetti con età <55 anni.
12. **Homma S, Sacco RL. Patent foramen ovale and stroke. Circulation 2005; 112: 1063-72.**
    Una rassegna estremamente accurata che analizza i più importanti lavori relativamente alla prevenzione delle ricorrenze ischemiche nei pazienti trattati per via percutanea e con terapia medica ottimale.
13. Chen WJ, Lin SL, Cheng JJ, Lien WP. The frequency of patent foramen ovale in patients with ischemic stroke: a transesophageal echocardiographic study. J Formos Med Assoc 1991; 90: 744-8.
14. de Belder MA, Tourikis L, Leech G, Camm AJ. Risk of patent foramen ovale for thromboembolic events in all age groups. Am J Cardiol 1992; 69: 1316-20.
15. Di Tullio M, Sacco RL, Gopal A, Mohr JP, Homma S. Patent foramen ovale as a risk factor for cryptogenic stroke. Ann Intern Med 1992; 117: 461-5.
16. Hausmann D, Mugge A, Becht I, Daniel WG. Diagnosis of patent foramen ovale by transesophageal echocardiography and association with cerebral and peripheral embolic events. Am J Cardiol 1992; 70: 668-72.
17. Cabanes L, Mas JL, Cohen A, et al. Atrial septal aneurysm and patent foramen ovale as risk factors for cryptogenic stroke in patients less than 55 years of age. A study using transesophageal echocardiography. Stroke 1993; 24: 1865-73.
18. Job FP, Ringeistein EB, Grafen Y, et al. Comparison of transcranial contrast Doppler sonography and transesophageal contrast echocardiography for the detection of patent foramen ovale in young stroke patients. Am J Cardiol 1994; 74: 381-4.
19. Jones EF, Calafiore P, Donnan GA, Tonkin AM. Evidence that patent foramen ovale is not a risk factor for cerebral ischemia in the elderly. Am J Cardiol 1994; 74: 596-9.
20. Zahn R, Lehmkuhl S, Lotter R, Zander M, Senges J. Cardiac sources of cerebral ischemic events with special regard to a patent foramen ovale. Herz Kerislauf 1995; 74: 279-84.
21. Del Sette M, Angeli S, Leandri M, et al. Migraine with aura and right-to-left shunt on transcranial Doppler: a case-control study. Cerebrovasc Dis 1998; 8: 327-30.
22. Homma S, Sacco RL, Di Tullio MR, Sciacca RR, Mohr JP, for the 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.
23. Mas JL, Arquizan C, Lamy C, et al, for the 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.
24. **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.**
    Una presa di posizione chiara della Food and Drug Administration sulle indicazioni alla chiusura percutanea transcatetere del forame ovale pervio.
25. Landzberg MJ, Khairy P. Indications for the closure of patent foramen ovale. Heart 2004; 90: 219-24.
26. Breslau N, Davis GC, Andreski P. Migraine, psychiatric disorders, and suicide attempts: an epidemiologic study of young adults. Psychiatry Res 1991; 37: 11-23.
27. D'Alessandro R, Benassi G, Lenzi PL, et al. Epidemiology of headache in the Republic of San Marino. J Neurol Neurosurg Psychiatry 1988; 51: 21-7.
28. Edmeads J, Findlay H, Tugwell P, Pryse-Phillips W, Nelson RF, Murray TJ. Impact of migraine and tension-type headache on life-style, consulting behaviour, and medication use: a Canadian population survey. Can J Neurol Sci 1993; 20: 131-7.
29. Henry P, Michel P, Brochet P, Dartigues JF, Tison S, Salamon R. A nationwide survey of migraine in France: prevalence and clinical features in adults. Cephalalgia 1992; 12: 229-37.
30. Merikangas KR, Angst J, Isler H. Migraine and psychopathology. Results of the Zurich cohort study of young adults. Arch Gen Psychiatry 1990; 47: 849-53.
31. Rasmussen BK, Jensen R, Schroll M, Olesen J. Epidemiology of headache in a general population - a prevalence study. J Clin Epidemiol 1991; 44: 1147-57.
32. Lavados PM, Tenhamm E. Epidemiology of migraine headache in Santiago, Chile: a prevalence study. Cephalalgia 1997; 17: 770-7.
33. Montiel I, Muniz R, Asensio M, et al. Prevalence of migraine in a homogeneous population using the self-questionnaire "Alcoi-1995". Rev Neurol 1997; 25: 1177-80.
34. Sakai F, Igarashi H. Prevalence of migraine in Japan: a nationwide survey. Cephalalgia 1997; 17: 15-22.
35. Muniz R, Macia C, Montiel I, et al. Prevalence of migraine in the medical student population as determined by means of the "Acoi 1992" questionnaire. Rev Neurol 1995; 23: 870-3.
36. Lipton RB, Liberman JN, Kolodner KB, Bigal ME, Dowson A, Stewart WF. Migraine headache disability and health-related quality-of-life: a population-based case-control study from England. Cephalalgia 2003; 23: 441-50.
37. Lipton RB, Stewart WF, Diamond S, Diamond ML, Reed

- Copyright - Il Pensiero Scientifico Editore downloaded by IP 18.223.0.53 Mon, 29 Apr 2024, 08:27:13

M. Prevalence and burden of migraine in the United States: data from the American Migraine Study II. Headache 2001; 41: 646-57.
38. Silberstein SD. Migraine. Lancet 2004; 363: 381-91.
39. Wilmshurst PT, Nightingale S, Walsh KP, Morrison WL. Effect on migraine of closure of cardiac right-to-left shunts to prevent recurrence of decompression illness or stroke or for haemodynamic reasons. Lancet 2000; 356: 1648-51.
40. Domitrz I, Mieszkowski J, Kwiecinski H. The prevalence of patent foramen ovale in patients with migraine. Neurol Neurochir Pol 2004; 38: 89-92.
41. Schwerzmann M, Nedeltchev K, Lagger F, et al. Prevalence and size of directly detected patent foramen ovale in migraine with aura. Neurology 2005; 65: 1415-8.
42. Anzola GP, Magoni M, Guindani M, Rozzini L, Dalla Volta G. Potential source of cerebral embolism in migraine with aura: a transcranial Doppler study. Neurology 1999; 52: 1622-5.
43. Milhaud D, Bogousslavsky J, van Melle G, Liot P. Ischemic stroke and active migraine. Neurology 2001; 57: 1805-11.
44. Lamy C, Giannesini C, Zuber M, et al. Clinical and imaging findings in cryptogenic stroke patients with and without patent foramen ovale: the PFO-ASA study. Atrial Septal Aneurysm. Stroke 2002; 33: 706-11.
45. Carod-Artal FJ, da Silveira Ribeiro L, Braga H, Kummer W, Mesquita HM, Vargas AP. Prevalence of patent foramen ovale in migraine patients with and without aura compared with stroke patients. A transcranial Doppler study. Cephalalgia 2006; 26: 934-9.
46. Sztajzel R, Genoud D, Roth S, Mermillod B, Le Floch-Rohr J. Patent foramen ovale, a possible cause of symptomatic migraine: a study of 74 patients with acute ischemic stroke. Cerebrovasc Dis 2002; 13: 102-6.
47. Wilmshurst PT, Nightingale S. The role of cardiac and pulmonary pathology in migraine: a hypothesis. Headache 2006; 46: 429-34.
48. Morandi E, Anzola GP, Angeli S, Melzi G, Onorato E. Transcatheter closure of patent foramen ovale: a new migraine treatment? J Interv Cardiol 2003; 16: 39-42.
49. Wilmshurst PT, Pearson MJ, Nightingale S, Walsh KP, Morrison WL. Inheritance of persistent foramen ovale and atrial septal defects and the relation to familial migraine with aura. Heart 2004; 90: 1315-20.
50. Wilmshurst P, Bryson P. Relationship between the clinical features of neurological decompression illness and its causes. Clin Sci (Lond) 2000; 99: 65-75.
51. Post MC, Thijs V, Herroelen L, Budts WI. Closure of a patent foramen ovale is associated with a decrease in prevalence of migraine. Neurology 2004; 62: 1439-40.
52. Schwerzmann M, Wiher S, Nedeltchev K, et al. Percutaneous closure of patent foramen ovale reduces the frequency of migraine attacks. Neurology 2004; 62: 1399-401.
53. Azarbal B, Tobis J, Suh W, Chan V, Dao C, Gaster R. Association of interatrial shunts and migraine headaches: impact of transcatheter closure. J Am Coll Cardiol 2005; 45: 489-92.
54. Reisman M, Christofferson RD, Jesurum J, et al. Migraine headache relief after transcatheter closure of patent foramen ovale. J Am Coll Cardiol 2005; 45: 493-5.
55. Giardini A, Donti A, Formigari R, et al. Transcatheter patent foramen ovale closure mitigates aura migraine headaches abolishing spontaneous right-to-left shunting. Am Heart J 2006; 151: 922.e1-5.
56. **Anzola GP, Frisoni GB, Morandi E, Casilli F Onorato E. Shunt-associated migraine responds favorably to atrial septal repair: a case-control study. Stroke 2006; 37: 430-4.**
Questo studio riporta l'esperienza di un singolo centro relativamente all'effetto favorevole della chiusura transcatetere del forame ovale pervio in soggetti con emicrania. È uno studio elegante e ben disegnato i cui risultati sono molto convincenti.
57. **Dowson A, Mullen MJ, Peatfield R, et al. Migraine Intervention With STARFlex Technology (MIST) trial: a prospective, multicenter, double-blind, sham-controlled trial to evaluate the effectiveness of patent foramen ovale closure with STARFlex septal repair implant to resolve refractory migraine headache. Circulation 2008; 117: 1397-404.**
Il MIST è l'unico studio controllato, randomizzato, multicentrico e prospettico pubblicato finora. Benché i risultati siano fondamentalmente negativi, questo studio è fortemente influenzato da importanti limitazioni metodologiche.
58. Carroll JD. Migraine Intervention With STARFlex Technology trial: a controversial trial of migraine and patent foramen ovale closure. Circulation 2008; 117: 1358-60.
59. Reul J, Weis J, Jung A, Willmes K, Thron A. Central nervous system lesions and cervical disc herniations in amateur divers. Lancet 1995; 345: 1403-5.
60. Knauth M, Ries S, Pohimann S, et al. Cohort study of multiple brain lesions in sport divers: role of a patent foramen ovale. BMJ 1997; 314: 701-5.
61. Schwerzmann M, Seiler C, Lipp E, et al. Relation between directly detected patent foramen ovale and ischemic brain lesions in sport divers. Ann Intern Med 2001; 134: 21-4.
62. Torti SR, Billinger M, Schwerzmann M, et al. Risk of decompression illness among 230 divers in relation to the presence and size of patent foramen ovale. Eur Heart J 2004; 25: 1014-20.
63. Landzberg MJ, Sloss LJ, Faherty CE, et al. Orthodeoxia-platypnea due to intracardiac shunting - relief with transcatheter double umbrella closure. Cathet Cardiovasc Diagn 1995; 36: 247-50.