

## Σύγκλειση Ανοικτού Ωοειδούς Τρήματος. Νεότερα Δεδομένα

ΓΕΩΡΓΙΟΣ Δ.ΚΑΤΣΙΜΑΓΚΛΗΣ

Διευθυντής Καρδιολογικής Κλινικής & Αιμοδυναμικού  
Εργαστηρίου Ναυτικού Νοσοκομείου Αθηνών

### Λέξεις Ευρετηρίου:

Ανοικτό ωοειδές τρήμα, Συσκευές σύγκλεισης,  
Κρυπτογενή ισχαιμικά εγκεφαλικά επεισόδια,  
Μελέτη respect

### Κατσιμαγκλής Δ. Γεώργιος

Διευθυντής Καρδιολογικής Κλινικής &  
Αιμοδυναμικού Εργαστηρίου Ναυτικού Νοσοκομείου Αθηνών

### Διεύθυνση Επικοινωνίας:

Δεινοκράτους 70, 11521, Αθήνα  
Τηλ: +30 2107261629  
E-mail: gvkats@yahoo.gr

**Τ**ο ανοικτό ωοειδές τρήμα (ΑΩΤ) είναι ένας χώρος που ομοιάζει με τούνελ ανάμεσα στο πρωτογενές και δευτερογενές μεσοκοιλιακό διάφραγμα που συνήθως στο 75% των ανθρώπων συγκλείεται στη γέννηση. Κατά την εμβρυϊκή ζωή, ένα μέρος από το οξυγονωμένο αίμα του πλακούντα της μητέρας που εισέρχεται στο δεξιό κόλπο περνά από το ΑΩΤ προς τον αριστερό κόλπο και στη συνέχεια την αριστερή κοιλία και την αορτή. Μετά τη γέννηση τα δύο διαφράγματα συνενούνται και το ωοειδές τρήμα κλείνει. Το ΑΩΤ μπορεί να συνυπάρχει με μεσοκοιλιακά ανευρύσματα, με παραμονή ευσταχιανής βαλβίδας (υπόλειμμα της βαλβίδας του φλεβώδους κόλπου), και με δίκτυο Chiari.

Η ύπαρξη του ΑΩΤ δεν αποτελεί από μόνο του παθολογικό εύρημα, έχει όμως συσχετισθεί με κρυπτογενή ισχαιμικά επεισόδια. Οι μηχανισμοί που ενοχοποιούνται είναι: α. το ΩΤ δρα ως αγωγός παράδοξης εμβολής από τη φλεβική προς τη συστηματική κυκλοφορία και β. το σχήμα σαν τούνελ και η μικρή ταχύτητα ροής του αίματος διαμέσου αυτού προδιαθέτουν στην in situ δημιουργία θρόμβων. Το μέγεθος του ΑΩΤ (όσο πιο μεγάλο είναι αυξάνεται ο κίνδυνος κρυπτογενικού ισχαιμικού επεισοδίου), η ανατομία του δεξιού κόλπου, η τυχόν παρουσία ανευρύσματος μεσοκοιλιακού διαφράγματος συμβάλλουν και αυτά στην πιθανότητα ισχαιμικού επεισοδίου. Η ευσταχιανή βαλβίδα και το δίκτυο Chiari μπορεί να καθοδηγούν το αίμα από την κάτω κοίλη φλέβα προς το μεσοκοιλιακό διάφραγμα και να ευνοούν μια R-L επικοινωνία-shunt. Παθολογικές καταστάσεις που αυξάνουν την πίεση στον δεξιό κόλπο, αλλά και η δοκιμασία Valsalva, το πτόρνημα, η βαθιά εισπνοή, ο βήχας ευνοούν τη R-L επικοινωνία-shunt. Επιπρόσθετα το ΑΩΤ έχει ενοχοποιηθεί για τη νόσο δυτών, τις ημικρανίες, και platypnea-orthodeoxia σύνδρομο (δύσπνοια και αποκορεσμός στην όρθια θέση με βελτίωση των συμπτωμάτων κατά την κατάκλιση). Περίπου 20-30% των ισχαιμικών επεισοδίων είναι κρυπτογενή.<sup>1</sup> Υπάρχει ισχυρή συσχέτιση ανάμεσα στα κρυπτογενή επεισόδια και την ύπαρξη ανοικτού ωοειδούς τρήματος. Η θεωρία της παράδοξης εμβολής μέσω του ΑΩΤ μπορεί να αποτελεί την αιτία «ανεξήγητων» τέτοιων επεισοδίων.<sup>2</sup>

Υπάρχουν πάρα πολλές συσκευές σύγκλεισης του ΑΩΤ οι περισσότερες από αυτές έχουν τη μορφή διπλής ομπρέλας. Τέτοιες συσκευές είναι: η Amplatzer® PFO Occluder (AGA Medical Corporation, Plymouth, MN, USA), Helex® Septal Occluder (W.L. Gore & Associates, Inc., Flagstaff, AZ, USA), Solysafe® Septal Occluder (Carag AG, Baar, Switzerland), Occlutech device (Occlutech AB, Helsingborg, Sweden) and Cardia devices (Cardia, Eagan, MN, USA). Για ΑΩΤ με πιο επίμηκες σχήμα (longtunnels) μπορεί να χρησιμοποιηθούν Premere occluder (St. Jude

Medical, Inc., St. Paul, MN, USA, PFO SeptRx® device (SeptRx, Inc., Fremont, CA, USA) ή Coherex FlatStent™ PFO closure system (Coherex Medical, Salt Lake City, UT, USA). Τα πλεονεκτήματα αυτών των συσκευών είναι η ελάχιστη παραμόρφωση του μεσοκοιλιακού διαφράγματος (μικρότερος κίνδυνος εμφάνισης αρρυθμιών και σχηματισμού θρόμβου).

Πριν όμως την τοποθέτηση μια συσκευής σύγκλεισης σε ασθενείς που έχουν υποστεί ένα κρπτογενές ισχαιμικό επεισόδιο είναι απαραίτητο να διενεργηθεί ένας ενδεδειγμένος έλεγχος. Η διάγνωση ενός κρπτογενικού αγγειακού επεισοδίου γίνεται μέσω αποκλεισμού των πιθανών αιτιών. Θα πρέπει πρώτα να γίνει έλεγχος υπερηχοκτικότητας με πρωτεΐνη C και S, Anti-thrombin III, παράγοντας V Leiden, αντισώματα για ΣΕΛ και αντικαρδιολιπίνης. Εν συνεχεία τοποθέτηση Holter ρυθμού προς αποκλεισμό επεισοδίων παροξυσμικής κοιλιακής μαρμαρυγής και διενέργεια διαθωρακικού ηχοκαρδιογραφήματος προς αποκλεισμό παρουσίας ανευρύσματος αριστερής κοιλίας και ύπαρξης θρόμβου ωτίου του αριστερού κόλπου. Με το triplex καρωτίδων θα αποκλειστεί η αθηρωμάτωση καρωτίδων και με τη διοισοφαγική ηχοκαρδιογραφική μελέτη η αθηρωμάτωση της αορτής. Εφόσον μετά από όλο αυτόν τον έλεγχο υπάρχει η πιθανότητα της παράδοξης εμβολής τότε η διενέργεια bubble test με διαθωρακική ή διοισοφαγική ηχοκαρδιογραφική μελέτη μπορεί να αναδείξει μια επικοινωνία δεξιά προς αριστερά.

Τα αποτελέσματα που παρουσιάστηκαν από τις τρεις τυχαιοποιημένες μελέτες (RESPECT, CLOSURE, PC Trial) που έγιναν δεν ήταν ιδιαίτερα ενθαρρυντικά καθώς δεν κατέστη δυνατόν να αναδείξουν μείωση του κινδύνου επανεμφάνισης ισχαιμικού επεισοδίου σε ασθενείς με σύγκλειση του ΑΩΤ σε σχέση με φαρμακευτική αγωγή μόνο.<sup>3,5</sup> Ωστόσο τα αποτελέσματα από meta-analysis και μια network meta analysis (δημοσιευμένες το 2015 και 2016) ήταν διαφορετικά, δείχνοντας μείωση του κινδύνου επανεμφάνισης ισχαιμικών επεισοδίων σε σχέση με τη φαρμακευτική θεραπεία.<sup>6,7</sup> Πεδίο διένεξης κατά την ερμηνεία των μελετών αυτών είναι και η διάρκεια παρακολούθησης των ασθενών που συμμετείχαν. Τα αποτελέσματα των τριών πρώτων μελετών αναφέρουν χρονικό διάστημα παρακολούθησης των ασθενών από 2 έως 4 έτη, ενώ υπάρχουν μελέτες, παρατήρησης όμως, με μεγαλύτερο χρονικό διάστημα παρακολούθησης.<sup>8</sup>

Πρόσφατα (Σεπτέμβριο 2017) δημοσιεύθηκαν τα αποτελέσματα της μελέτης RESPECT που αφορού-

σαν μέσο χρόνο παρακολούθησης των ασθενών 5.9 έτη. Η μελέτη RESPECT είναι μια πολυκεντρική τυχαιοποιημένη μελέτη που περιλαμβάνει 980 ασθενείς από 69 κέντρα. Περιελάμβανε ασθενείς ηλικίας 18-60 ετών που είχαν ήδη υποστεί ένα κρπτογενές ισχαιμικό αγγειακό επεισόδιο (εάν υπήρχε έστω η υποψία άλλης αιτιολογίας, οι ασθενείς δεν ήταν κατάλληλοι για συμμετοχή στη μελέτη) και είχαν επιβεβαιωμένο ΑΩΤ με διοισοφαγείο υπερηχοκαρδιογράφημα.

**Η ύπαρξη του ΑΩΤ δεν αποτελεί από μόνο του παθολογικό εύρημα, έχει όμως συσχετισθεί με κρπτογενή ισχαιμικά επεισόδια. Οι μηχανισμοί που ενοχοποιούνται είναι: α. το ΩΤ δρα ως αγωγός παράδοξης εμβολής από τη φλεβική προς τη συστηματική κυκλοφορία και β. το σχήμα σαν τούνελ και η μικρή ταχύτητα ροής του αίματος διαμέσου αυτού προδιαθέτουν στην in situ δημιουργία θρόμβων.**

Στον πληθυσμό της μελέτης, 18 ασθενείς στην ομάδα που είχαν υποβληθεί σε σύγκλειση του ΑΩΤ και 28 ασθενείς στην ομάδα που ελάμβαναν μόνο φαρμακευτική αγωγή παρουσίασαν νέο ισχαιμικό αγγειακό επεισόδιο, (0.58 events per 100 patient-years and 1.07 events per 100 patient-years, αντίστοιχα) (hazard ratio with PFO closure vs. medical therapy, 0.55; 95% confidence interval [CI], 0.31 to 0.999;  $p = 0.046$  by the logrank test). Νέα ισχαιμικά επεισόδια που δεν κατέστη δυνατόν να διαπιστωθεί η αιτία ήταν 10 στην ομάδα σύγκλεισης και 23 στην ομάδα της φαρμακευτικής αγωγής. (hazard ratio, 0.38; 95% CI, 0.18 to 0.79;  $P = 0.007$ ). Επεισόδια πνευμονικής εμβολής και ΕΒΦΘ ήταν πιο συχνά στην ομάδα των ασθενών που είχαν υποστεί σύγκλειση του ΑΩΤ.

Τα αποτελέσματα της μελέτης RESPECT είναι ενθαρρυντικά για την αποτελεσματικότητα της σύγκλεισης του ΑΩΤ των ασθενών που έχουν υποστεί κρπτογενές ισχαιμικό επεισόδιο. Όμως, ένας αριθμός νέων ισχαιμικών επεισοδίων, και στις δυο ομάδες ασθενών, παραμένει ανεξήγητος διατηρώντας

στην επιφάνεια τον προβληματισμό που υπάρχει γύρω από τη θεραπεία των κρυπτογενών ισχαιμικών επεισοδίων. Σίγουρα περισσότερες μελέτες με περισσότερους ασθενείς και μεγαλύτερο χρόνο παρακολούθησης είναι αναγκαία για την κάμψη των αμφιβολιών και την παροχή ακόμη καλύτερης φροντίδας σε αυτούς τους ασθενείς.

## Βιβλιογραφία

1. Hart RG, Diener HC, Coutts SB, et al. Embolic strokes of undetermined source: the case for a new clinical construct. *Lancet Neurol* 2014; 13: 42938
2. AlsheikhAli AA, Thaler DE, Kent DM. Patent foramen ovale in cryptogenic stroke: incidental or pathogenic? *Stroke* 2009; 40: 234955
3. Furlan AJ, Reisman M, Massaro J, et al. Closure or medical therapy for cryptogenic stroke with patent foramen ovale. *N Engl J Med* 2012; 366: 9919
4. Carroll JD, Saver JL, Thaler DE, et al. Closure of patent foramen ovale versus medical therapy after cryptogenic stroke. *N Engl J Med* 2013; 368: 1092100
5. Meier B, Kalesan B, Mattle HP, et al. Percutaneous closure of patent foramen ovale in cryptogenic embolism. *N Engl J Med* 2013; 368: 108391
6. Stortecky S, da Costa BR, Mattle HP, et al. Percutaneous closure of patent foramen ovale in patients with cryptogenic embolism: a network metaanalysis. *Eur Heart J* 2015; 36: 1208
7. Kent DM, Dahabreh IJ, Ruthazer R, et al. Device closure of patent foramen ovale after stroke: pooled analysis of completed randomized trials. *J Am Coll Cardiol* 2016; 67: 90717
8. Eeckhout E, Martin S, Delabays A, et al. Very long-term followup after percutaneous closure of patent foramen ovale. *EuroIntervention* 2015; 10: 14749
9. Saver JL, Carroll JD, Thaler DE, et al. Long-Term Outcomes of Patent Foramen Ovale Closure or Medical Therapy after Stroke. *N Engl J Med*. 2017 Sep 14;377(11):1022-1032

## Patent Foramen Ovale Closure. New clinical data

Georgios Katsimagklis

*1st Department of Cardiology, Athens Naval Hospital*

The percentage of cryptogenic ischemic strokes varies between 20 and 30%. There appears to be a strong association between cryptogenic strokes and the presence of patent foramen ovale (PFO), suggesting that paradoxical embolism through a PFO may be the cause of otherwise unexplained episodes. Three published randomized trials (CLOSURE, RESPECT, PC Trial) individually did not show a significantly lower risk of recurrent stroke with PFO closure than with medical therapy alone, but in a pooled metaanalysis and a study-level network metaanalysis, closure of the PFO was found to result in a lower risk of recurrence of ischemic stroke than medical therapy.

In the long term outcomes of the RESPECT trial, in the intention-to-treat population, recurrent ischemic stroke occurred in 18 patients in the PFO closure group and in 28 patients in the medical therapy group, resulting in rates of 0.58 events per 100 patient-years and 1.07 events per 100 patient-years, respectively (hazard ratio with PFO closure vs. medical therapy, 0.55; 95% confidence interval [CI], 0.31 to 0.999;  $P = 0.046$  by the logrank test). Recurrent ischemic stroke of undetermined cause occurred in 10 patients in the PFO closure group and in 23 patients in the medical therapy group (hazard ratio, 0.38; 95% CI, 0.18 to 0.79;  $P = 0.007$ ). Venous thromboembolism (which comprised events of pulmonary embolism and deep vein thrombosis) was more common in the PFO closure group than in the medical therapy group.

Despite these results there is still concern on the proper treatment concerning cryptogenic strokes. More data are warranted to be able to provide the best possible care for our patients.

**KEYWORDS:** Patent Foramen Ovale, PFO closure, Cryptogenic ischemic stroke