

# Δομικές Καρδιοπάθειες IV: Σύγκλιση ανοικτού ωοειδούς τρήματος

ΙΩΑΝΝΗΣ ΜΑΜΑΡΕΛΗΣ

Διευθυντής Καρδιολογικής Κλινικής 401 Γ.Σ.Ν.Α.

**Ο** Το ανοικτό ωοειδές τρήμα αποτελεί μια δυνητική πηγή εμβολής στον εγκέφαλο σε ασθενείς με κρυπτογενές εγκεφαλικό επεισόδιο. Πολλαπλές τυχαιοποιημένες μελέτες έχουν συμβάλει στην κατοχύρωση του ρόλου και της ανωτερότητας της σύγκλεισης (ασφαλής, αποτελεσματική, σπάνιες επιπλοκές, cost effective) έναντι της καλύτερης φαρμακευτικής θεραπείας, σε ασθενείς ηλικίας <60 ετών με κρυπτογενές εγκεφαλικό επεισόδιο. Πλήρης διαγνωστική διερεύνηση του εγκεφαλικού επεισοδίου με αξιοποίηση των υπερηχοκαρδιογραφικών χαρακτηριστικών και του Porescore σε συνδυασμό με την δημιουργία ομάδας ειδικών (επεμβατικού καρδιολόγου, νευρολόγου) θα συμβάλει στην σωστή επιλογή των ασθενών (ασθενείς με σημαντικό shunt, με μεσοκοιλιακό ανεύρυσμα και οι ηλικίας <45 ετών) που θα ωφεληθούν σε μέγιστο βαθμό από την σύγκλειση του ανοικτού ωοειδούς τρήματος. Η καλή γνώση της τεχνικής μαζί με την επιλογή της κατάλληλης συσκευής, ελαττώνει σημαντικά την πιθανότητα αποτυχίας στην εμφύτευση, αρρυθμίας (κολπικής μαρμαρυγής) και απώτερων επιπλοκών (διάβρωση του κολπικού τοιχώματος ή της αορτής). Η αξία της σύγκλεισης του ανοικτού ωοειδούς τρήματος (PFO) σε άλλες κλινικές καταστάσεις (πχ ημικρανίες) δεν έχει μελετηθεί αρκετά.

## Εισαγωγή

Το ανοικτό ωοειδές τρήμα αποτελεί μια κοινή ανωμαλία που εμφανίζεται σε ποσοστό 20-34% του πληθυσμού.<sup>1</sup> Μετά την γέννηση η φυσική πορεία του ωοειδούς τρήματος είναι η αυτόματη σύγκλειση η οποία ολοκληρώνεται στο 50% των περιπτώσεων στην ηλικία των δύο ετών και στο 65% των περιπτώσεων στην ηλικία των είκοσι ετών.<sup>2</sup> Για τους περισσότερους ανθρώπους το ωοειδές τρήμα είναι μη ανιχνεύσιμο και αποτελεί τυχαίο εύρημα στην διάρκεια καρδιολογικής εξέτασης. Για μερικούς όμως το ωοειδές τρήμα μπορεί να ανοίγει διάπλατα και να αποτελεί αγωγό μεταφοράς θρόμβων, αέρα ή αγγειοδραστικών πεπτιδίων από την φλεβική στην αρτηριακή κυκλοφορία προκαλώντας πα-

### Λέξεις ευρετηρίου

Ανοικτό ωοειδές τρήμα, κρυπτογενές ΑΕΕ, σύγκλειση

### Ιωάννης Μαρρέλης

Διευθυντής Καρδιολογικής Κλινικής 401 Γ.Σ.Ν.Α.

### Διεύθυνση επικοινωνίας

E-mail: imamarelis@gmail.com

Τηλ.: 6932 489144

**Πίνακας 1.**

**Πρόσφατες Τυχαίοποιημένες μελέτες σύγκλισης του ανοικτού ωοειδούς τρήματος (PFO) για δευτερογενή πρόληψη του αγγειακού εγκεφαλικού επεισοδίου**

| Μελέτη                  | Συσκευή            | Συχνότητα επανάληψης του ΑΕΕ (%) (Σύγκλιση με συσκευή /Φαρμακευτική) | Αριθμός ασθενών που χρειάζεται να θεραπευθούν (NNT) | Μέση διάρκεια παρακολούθησης (Έτη) |
|-------------------------|--------------------|--|---|------------------------------------|
| RESPECT Extended (2017) | Amplatzer PFO      | 3.6% έναντι 5.8%   | 45  | 5.9                                |
| REDUCE (2017)           | Gore Cardioform    | 1.4% έναντι 5.4%   | 25  | 3.5                                |
| CLOSE (2017)            | Πολλαπλές συσκευές | 0% έναντι 5.1%   | 17  | 5.4                                |
| DEFENCE PFO (2018)      | Amplatzer PFO      | 0% έναντι 12.9%  | 10  | 2.8                                |

ράδοξη εμβολή.<sup>3</sup> Αυτό μπορεί να έχει σαν συνέπεια κρυπτογενές εγκεφαλικό επεισόδιο (αγνώστου αιτιολογίας μη σχετιζόμενο με κολπική μαρμαρυγή, καρωτιδική στένωση ή αορτικές αθηρωματικές πλάκες, 4-5% των εγκεφαλικών επεισοδίων), συστηματική εμβολή, ημικρανία με αύρα, σύνδρομο πλατύπνοιας - ορθουποξίας και νόσο αποσυμπίεσης στους δύτες.<sup>4,5</sup>

Η διαδερμική σύγκλιση του ανοικτού ωοειδούς τρήματος αποτελεί μια πρακτική αλλά και ταυτόχρονα εκλεπτυσμένη λύση του προβλήματος, σε προσεκτικά επιλεγμένους ασθενείς.

## Ενδείξεις σύγκλισης

Τα αποτελέσματα πρόσφατων τυχαίοποιημένων μελετών (**Πίνακας 1**) αποδεικνύουν ότι η σύγκλιση ενδείκνυται σε επιλεγμένους ασθενείς με ανεξήγητο εγκεφαλικό επεισόδιο.<sup>6,7</sup> Ιδιαίτερα ανατομικά χαρακτηριστικά του ανοικτού ωοειδούς τρήματος σχετίζονται με αυξημένο κίνδυνο εγκεφαλικού επεισοδίου. (**Πίνακας 2**)<sup>8</sup>

Το Ropescore (Risk of Paradoxical Embolism)<sup>9</sup> (**Εικόνα 1**) μπορεί να αναπτύχθηκε με σκοπό να μπορέσει να προβλέψει την πιθανότητα το ανοικτό ωοειδές τρήμα (PFO) να αποτελεί την αιτία πρόκλησης του κρυπτογενούς εγκεφαλικού επεισοδίου, αλλά πρέπει να χρησιμοποιείται σε συνδυασμό με άλλες παραμέτρους όπως η

**Πίνακας 2.**

**Ανατομικά χαρακτηριστικά του ανοικτού ωοειδούς τρήματος που σχετίζονται με αυξημένο κίνδυνο Α.Ε.Ε.**

1. Μακριά σπραγγώδης μορφή (longtunnel>10 mm)
2. Ανεύρυσμα του μεσοκολπικού διαφράγματος (>10 mm από τη μεσότπτά του)
3. Παχύ δευτερογενές μεσοκολπικό διάφραγμα (>10 mm)
4. Πολλαπλές θυρίδες προς στον αριστερό κόλπο
5. Ευστασιανή βαλβίδα ή δίκτυο Chiari
6. Υπερκινητικό μεσοκολπικό διάφραγμα
7. Μέτριες – Μεγάλες επικοινωνίες (6-25 και >25-30 μικροφυσσαλίδες)

ύπαρξη ανευρύσματος του μεσοκολπικού διαφράγματος ή εν τω βάθει φλεβικής θρόμβωσης/πνευμονικής εμβολής. Ασθενείς ηλικίας 18-60 ετών με επιβεβαιωμένο κρυπτογενές εγκεφαλικό αγγειακό ή παροδικό ισχαιμικό επεισόδιο ή συστηματικής εμβολής και με υψηλό Ropescore>6 βρίσκονται σε αυξημένο κίνδυνο επανάληψης του εγκεφαλικού επεισοδίου και αυξημένης θνητότητας και είναι αυτοί που ωφελούνται περισσότερο από την σύγκλιση σε όλες τις μελέτες μακροχρόνιας παρακολούθησης.<sup>10-12</sup>

## Συσκευές σύγκλεισης

Εγκεκριμένες συσκευές σύγκλεισης (FDA approval) σήμερα είναι η συσκευή Amplatzer PFO Occluder (2017) και η Gore Cardioform Septal Occluder (2018) (Εικόνα 2).

## Προεπεμβατική διερεύνηση και απεικόνιση

Καθώς η πλέον κοινή ένδειξη για σύγκλειση του ανοικτού ωοειδούς τρήματος αποτελεί το κρυπτογενές εγκεφαλικό επεισόδιο πρέπει αρχικά να δίνεται έμφαση στη διερεύνηση του εγκεφαλικού με αξονική τομογραφία εγκεφάλου, απεικόνιση των καρωτίδων αρτηριών, έλεγχο θρομβοφιλίας σε συνεργασία με τους αιματολόγους και αποκλεισμό της κολπικής μαρμαρυγής με Holter καρδιακού ρυθμού τουλάχιστον 72 ωρών σε νεαρούς ασθενείς ηλικίας <50 ετών και με υποδόρια εμφυτεύσιμους καταγραφείς (ILR) για 6 μήνες σε ασθενείς >50 ετών.

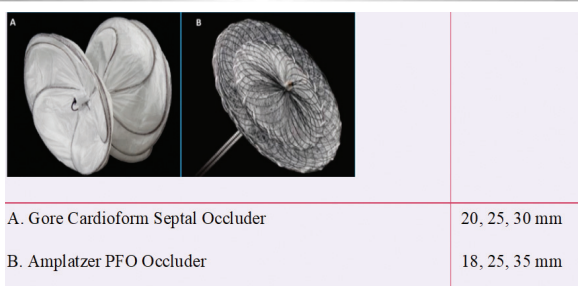
Δεν υπάρχει «χρυσός κανόνας» για την διάγνωση του ανοικτού ωοειδούς τρήματος και μπορεί να απαιτηθεί συνδυασμός διαθωρακικού, διοισοφάγειου και διακρνιακού Doppler. Το υπερηχογράφημα αντίθεσης με φυσαλίδες και τον ασθενή να εκτελεί δοκιμασία Valsava αποτελεί εξέταση κλειδί για την αποκάλυψη της δεξιάς προς τα αριστερά επικοινωνίας (Εικόνα 3).

## Απεικόνιση κατά την επέμβαση

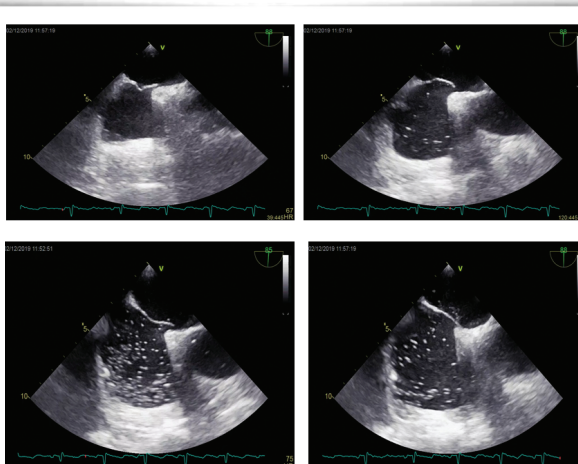
Η καθοδήγηση κατά την διάρκεια της επέμβασης μπορεί να γίνει με διοισοφάγειο υπερηχογράφημα υπό γενική αναισθησία ή με ενδοκαρδιακό υπερηχογράφημα (ICE) χωρίς γενική αναισθησία αλλά με πρόσθετη φλεβική προσπέλαση. Ελέγχεται το ωοειδές τρήμα καθώς και η πιθανή παρουσία συνυπάρχουσων θυρίδων στο μεσοκοιλιακό διάφραγμα, με σκοπό την επιλογή του κατάλληλου μεγέθους της συσκευής σύγκλεισης ενώ ταυτόχρονα διενεργείται συνεχής έλεγχος κατά την διάρκεια της επέμβασης της σωστής θέσης των δίσκων τόσο κατά την διάρκεια όσο και μετά την απελευθέρωση της συσκευής, καθώς και δοκιμασία με φυσαλίδες για την επιβεβαίωση της πλήρους σύγκλεισης της επικοινωνίας.

| TABLE 1. ROPE SCORE CALCULATOR  |        |       |
|---|--------|-------|
| Characteristic  | Points | Score |
| No history of hypertension  | 1      |       |
| No history of diabetes  | 1      |       |
| No history of stroke or TIA   | 1      |       |
| Nonsmoker   | 1      |       |
| Cortical infarct on imaging   | 1      |       |
| <b>Age (y)</b>  |        |       |
| 18–29   | 5      |       |
| 30–39   | 4      |       |
| 40–49   | 3      |       |
| 50–59   | 2      |       |
| 60–69   | 1      |       |
| ≥ 70  | 0      |       |
| <b>Total score (sum of individual points)</b>   |        |       |
| Maximum score (a patient < 30 y without vascular risk factors, no history of stroke or TIA, and cortical infarct) |        | 10    |
| Minimum score (a patient ≥ 70 y with vascular risk factors, prior stroke, and no cortical infarct)                |        | 0     |

Εικόνα 1. Υπολογισμός του Rope score.



Εικόνα 2. Εγκεκριμένες από τον FDA συσκευές σύγκλεισης ανοικτού ωοειδούς τρήματος (PFO).



Εικόνα 3. Διοισοφάγεια απεικόνιση του PFO με δοκιμασία φυσαλίδων.

Ακτινοσκοπικές προβολές που χρησιμοποιούνται για την διαπέραση του ωοειδούς τρήματος και την τοποθέτηση, έλεγχο και απελευθέρωση της συσκευής είναι η προσθιοπισθία (A/P) και η αριστερά πλάγια κεφαλική προβολή.

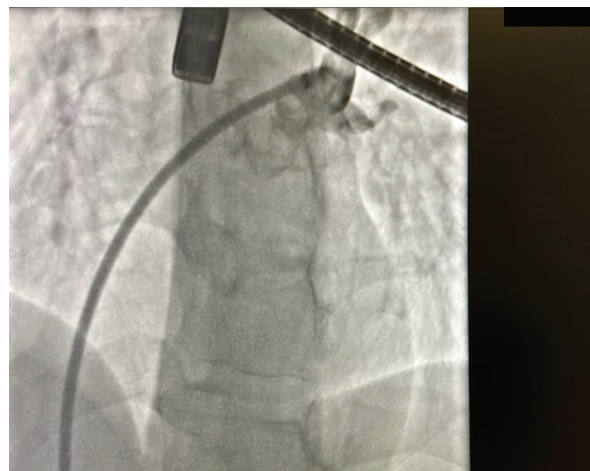
## Επεμβατική διαδικασία

Η σύγκλιση του ανοικτού ωοειδούς τρήματος είναι μίας ημέρας επέμβαση (day-case), σε κοινό εργαστήριο καθετηριασμών υπό ακτινοσκόπηση και τυπική ηλεκτροκαρδιογραφική παρακολούθηση.<sup>13,14</sup>

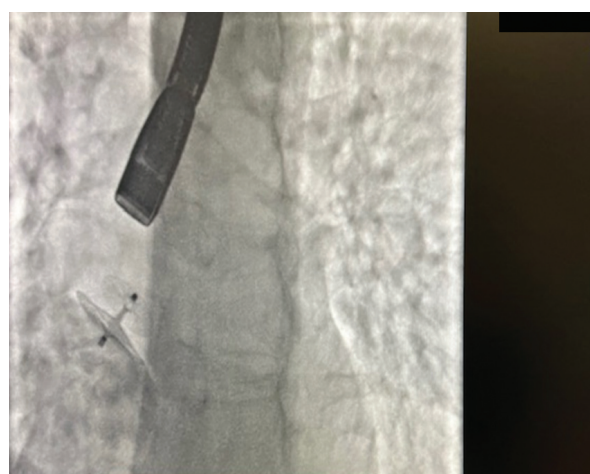
Η επέμβαση πραγματοποιείται με παρακέντηση της μηριαίας φλέβας, ιδανικά υπό υπερηχογραφική καθοδήγηση για την αποφυγή επιπλοκών. Χορηγείται μη κλασματοποιημένη ηπαρίνη 80-100 IU/Kg, με στόχο επαρκή ενεργοποιημένο χρόνο πήξεως ACT>200 msec. Η διαπέραση του ωοειδούς τρήματος γίνεται με ένα διαγνωστικό καθετήρα MP 6Fr (**Εικόνα 4**). Ένα 0.035 ίντσες σχήματος J οδηγό σύρμα προωθείται στη αριστερά άνω πνευμονική φλέβα και αντικαθίσταται από ένα σκληρό οδηγό σύρμα για την προώθηση της συσκευής σύγκλισης ή τυχόν μπαλονιών αν και αυτά δεν χρησιμοποιούνται στη σύγκλιση του ωοειδούς τρήματος όπως στη σύγκλιση της μεσοκολπικής επικοινωνίας για μέτρηση του μεγέθους λόγω του κινδύνου να διευρυνθεί το ωοειδές τρήμα.

Το θηκάρι τοποθέτησης της συσκευής προωθείται κατόπιν στον αριστερό κόλπο και η συσκευή τοποθετείται διαμέσου του ωοειδούς τρήματος. Με προσεκτική υπερηχογραφική καθοδήγηση και ακτινοσκοπικά σε αριστερή πλάγια κεφαλική προβολή, ο αριστερός δίσκος εκπτύσσεται ενώ ταυτόχρονα ολόκληρη η συσκευή έλκεται προς το μεσοκολπικό διάφραγμα και ακολουθεί η έκπτυξη του δεξιού δίσκου. Μετά και την επιβεβαίωση από το διοισοφάγειο υπερηχογράφημα της σωστής τοποθέτησης της συσκευής (απουσία υπολειμματικής επικοινωνίας, απουσία επίδρασης στις γειτονικές καρδιακές δομές) αυτή απελευθερώνεται (**Εικόνα 5**).

Μετά την επέμβαση, πριν την έξοδο και στους έξι μήνες, ο ασθενής πρέπει να υποβληθεί σε διαθωρακικό υπερηχογραφικό έλεγχο για τον αποκλεισμό της περικαρδιακής συλλο-



**Εικόνα 4.** Καθετήρας, θηκάρι στην αριστερή άνω πνευμονική φλέβα διαμέσου του ωοειδούς τρήματος (PFO).



**Εικόνα 5.** Απελευθερωμένη συσκευή σύγκλισης διπλού δίσκου Amplatzer.

γής και του εμβολισμού της συσκευής. Δοκιμασία με φυσαλίδες μπορεί να γίνει μετά τους έξι μήνες που χρειάζεται για να ενδοθηλιοποιηθεί η συσκευή αν και αυτό έχει σημασία μόνο για τους ασθενείς που σχεδιάζουν να καταδυθούν. Διπλή αντιαιμοπεταλιακή αγωγή είναι απαραίτητη για 1-6 μήνες και κατόπιν συνέχιση μονής αντιαιμοπεταλιακής αγωγής για διάστημα  $\geq 5$  έτη. Αντιβιοτική προφύλαξη για ενδοκαρδίτιδα είναι απαραίτητη για τους πρώτους έξι μήνες μετά την επέμβαση<sup>15</sup>.

## Επιπλοκές

Κατά την διάρκεια της επέμβασης υπάρχει κίνδυνος εμβολής αέρα ή θρόμβου που μπορεί να αποφευχθεί με την τοποθέτηση του καθετήρα χαμηλότερα στο επίπεδο του τραπεζιού, με προσεκτικό flushing των καθετήρων και επαρκή αντιπηξία κατά την επέμβαση. Κολπική μαρμαρυγή κατά ή αμέσως μετά την επέμβαση μπορεί να συμβεί και είναι συνήθως αυτοπεριοριζόμενη, χωρίς ανάγκη για καρδιοανάταξη ενώ ο κίνδυνος ανάπτυξης χρόνιας κολπικής μαρμαρυγής είναι πολύ χαμηλός (λιγότερο από 2%). Εμβολή της συσκευής είναι επίσης πολύ σπάνιο να συμβεί ενώ και ο κίνδυνος διάβρωσης του αριστερού κόλπου ή της αορτής από την συσκευή είναι πολύ μικρός (μόλις 0,1%-0,2% για την συσκευή Amplatzer).

## Μελλοντικές κατευθύνσεις

Πολλά θέματα που αφορούν την σύγκλιση του ανοικτού ωοειδούς τρήματος αναμένεται να διευκρινιστούν τα επόμενα χρόνια. Επιπλέον έρευνα θα αποσαφηνίσει την αιτιολογική σχέση μεταξύ αιτίου που είναι το ανοικτό ωοειδές τρήμα και του αποτελέσματος που είναι το αγγειακό εγκεφαλικό επεισόδιο ώστε να βελτιωθεί η επιλογή των ασθενών και η δευτερογενής πρόληψη.<sup>15</sup>

Νέες προοπτικές μελέτες θα διευκρινίσουν περισσότερο τους κινδύνους και το όφελος της σύγκλισης. Η επιλογή μεταξύ αντιπηκτικής ή αντιαιμοπεταλιακής αγωγής δεν έχει ακόμα αποσαφηνισθεί πλήρως ενώ και ο ρόλος νέων αντιπηκτικών (DOAC's) δεν είναι ακόμα ξεκάθαρος.<sup>16</sup>

Το όφελος από την σύγκλιση σε ηλικιωμένους ασθενείς >60 ετών δεν είναι ακόμη γνωστό ενώ καινούργιες συσκευές (ειδικά σχεδιασμένες για σπραγγώδη «tunnel» PFO, με βιοαπορροφούμενα υλικά και με ράμματα συσκευές) αναμένεται να επιτυγχάνουν μεγαλύτερα ποσοστά πλήρους σύγκλισης με περιορισμό των επιπλοκών καθώς θα αφήνουν ελάχιστο υλικό στον αριστερό κόλπο, θα προκαλούν καθόλου ή ελάχιστη παραμόρφωση του μεσοκολπικού διαφράγματος με αποτέλεσμα μικρότερη πιθανότητα ανάπτυξης αρρυθμιών, ή θρόμβου στη συσκευή. Τέλος η αποτελεσματικότητα έναντι του κόστους των συσκευών σύγκλισης αναμένεται να επιβεβαιωθεί από την συλλογή στοιχείων από την κλινική κατάληξη των εγκεφαλικών επεισοδίων που σχετίζονται με ανοικτό ωοειδές τρήμα.<sup>17</sup>

## Βιβλιογραφία

1. Saver JL, Mattle HP, Thaler D. Patent Foramen Ovale Closure Versus Medical Therapy for Cryptogenic Ischemic Stroke. A topical Review. *Stroke*. 2018;49:1541-1548
2. Andre C. Endovascular Closure of patent foramen ovale: a critical appraisal of published trials. *Arq Neuropsychiatr* 2019;77(10):731-740
3. Gilbert JP, Abdul-Samad O, Shapiro LM, et al. Patent Foramen Ovale Closure in 2019. *International Cardiology Review* 2019;14(1):34-41
4. Kumar P, Kijima Y, West B, et al. The Connection Between Patent Foramen Ovale and Migraine. *Neuroimaging Clinics of North America* 2019; 29(2):261-270
5. Wilmshurst P. Risk mitigation in divers with persistent (patent) foramen ovale. *Diving and Hyperbaric Medicine* 2019; 49 (2):77-78
6. Kasner SE, Thomassen L, Søndergaard L et al. Patent foramen ovale closure with GORE HELEX or CARDIOFORM Septal Occluder vs. antiplatelet therapy for reduction of recurrent stroke or new brain infarct in patients with prior cryptogenic stroke: Design of the randomized Gore REDUCE Clinical Study. *International Journal of Stroke* 2017; 12(9): 998-1004
7. Lee PH, Song JK, Kim JS, et al. Cryptogenic Stroke and High-Risk Patent Foramen Ovale: The DEFENSE-PFO Trial. *J Am Coll Cardiol* 2018;71: 2335-42
8. Malhotra K, Katsanos A, Frogoudaki A, et al. Patent Foramen Ovale: Risk Factors and Diagnostic Comparison of Transcranial Doppler versus Echocardiography for Secondary Stroke Prevention. *J Neurosonol Neuroimag* 2019; 11(1):22-23
9. Morais LA, Sousa L, Fiarresga A, et al. RoPE Score as a Predictor of Recurrent Ischemic Events After Percutaneous Patent Foramen Ovale Closure. *Int Heart J* 2018; 59: 1327-1332
10. Safouris A, Kargiotis O, Psychogios K, et al. A Narrative and Critical Review of Randomized-Controlled Clinical Trials on Patent Foramen Ovale Closure for Reducing the Risk of Stroke Recurrence. *Frontiers in Neurology* 2020; 11(434):1-13
11. Pasceri V, Pelliccia F, Bressi E, et al. Net clinical benefit of patent foramen ovale closure in patients with cryptogenic stroke: Meta-analysis and meta-regression of randomized trials. *Inter-*

- national Journal of Cardiology 2018; 266: 75-80
12. Lattanzi S, Brigo F, Cagnetti C, Di Napoli M, Silvestrini M. Patent Foramen Ovale and Cryptogenic Stroke or Transient Ischemic Attack: To Close or Not to Close? A Systematic Review and Meta-Analysis. *Cerebrovascular Diseases* 2018; 45 (5): 193-203
  13. Collado FMS, Poulin MF, Murphy JJ, Jneid H, Kavinsky CJ. Patent Foramen Ovale Closure for Stroke Prevention and Other Disorders. *JAHA* 2018;7:e007146
  14. Messé SR, Gronseth GS, Kent DM, et al. Practice advisory update summary: Patent foramen ovale and secondary stroke prevention. *Neurology* 2020;94(20):876-885
  15. Vukadinović D, Böhm M. Personalized approach as the best treatment strategy in patients after cryptogenic stroke and PFO. *Clinical Research in Cardiology* 2019;108(4): 453-454
  16. Pistipino C, Sievert H, D'Ascenzo F et al. European position paper on the management of patients with patent foramen ovale. General approach and left circulation thromboembolism. *European Heart Journal* 2019;40(38):3182-3195
  17. Tirschwell DL, Turner M, Thaler D, et al. Cost-effectiveness of percutaneous patent foramen ovale closure as secondary stroke prevention. *Journal of Medical Economics* 2018; 21 (7): 656-665