

Ανοικτό ωοειδές τρήμα: μια παθολογία εμπλεκόμενη πράγματι σε διάφορες κλινικές οντότητες;

•❖ Σταύρος Χ. Μαντζούκης

Καρδιολόγος, Υπότροφος Ελληνικής Καρδιολογικής Εταιρείας, Β' Καρδιολογική Κλινική Πανεπιστημιακού Γενικού Νοσοκομείου Ιωαννίνων, Ιωάννινα

•❖ Λάμπρος Σ. Λάκκας

Επικουρικός Καρδιολόγος, Β' Καρδιολογική Κλινική Πανεπιστημιακού Γενικού Νοσοκομείου Ιωαννίνων, Ιωάννινα

•❖ Κωνσταντίνος Δ. Παππάς

Διευθυντής Καρδιολογίας, Β' Καρδιολογική Κλινική Πανεπιστημιακού Γενικού Νοσοκομείου Ιωαννίνων, Ιωάννινα

•❖ Λάμπρος Κ. Μιχάλης

Καθηγητής Καρδιολογίας, Β' Καρδιολογική Κλινική Πανεπιστημιακού Γενικού Νοσοκομείου Ιωαννίνων, Ιωάννινα

1. Εισαγωγή

Το ανοικτό ωοειδές τρήμα (Patent Foramen Ovale - PFO) είναι ένας τύπος ελλείμματος του μεσοκολπικού διαφράγματος. Ουσιαστικά αποτελεί τύπο μεσοκολπικής επικοινωνίας και δεν αντιπροσωπεύει αληθές έλλειμμα ιστού¹. Στην εμβρυϊκή κυκλοφορία η παρουσία ανοικτού ωοειδούς τρήματος είναι φυσιολογική, καθώς με τον τρόπο αυτό επιτρέπεται η μεταφορά οξυγονωμένου αίματος από το δεξιό προς τον αριστερό κόλπο, παρακάμπτοντας έτσι την υψηλών αντιστάσεων και πτωχά αεριζόμενη πνευμονική κυκλοφορία. Το γεγονός αυτό είναι σημαντικό για την επιβίωση του εμβρύου, διότι η διέλευση του προερχόμενου από τον πλακούντα αίματος (κορεσμένου με οξυγόνο σε ποσοστό 67%) από την πνευμονική κυκλοφορία, θα οδηγούσε σε περαιτέρω μείωση του κορεσμού οξυγόνου, με αποτέλεσμα την

ανεπαρκή οξυγόνωση των οργάνων και των ιστών του. Κατά τη γέννηση, η είσοδος αέρα στις κυψελίδες του νεογνού οδηγεί σε άνοιγμα των πνευμονικών αρτηριολίων, μείωση των πνευμονικών αντιστάσεων και ακολούθως πτώση των πιέσεων των δεξιών κοιλοτήτων (μείωση της πίεσης του δεξιού κόλπου σε χαμηλότερο επίπεδο της πίεσης του αριστερού κόλπου). Συνέπεια των παραπάνω μεταβολών είναι η σύγκλιση του πρωτογενούς διαφράγματος και η σταδιακή συγχώνευση με το δευτερογενές, που σταδιακά ολοκληρώνεται σε ποσοστό 75% του πληθυσμού στην ηλικία των 2 ετών, προκαλώντας έτσι σύγκλιση του ωοειδούς τρήματος². Σε ένα ποσοστό 20-25% υπάρχει αποτυχία σύγκλισης του ωοειδούς τρήματος, πιθανά λόγω γενετικών παραγόντων, με αποτέλεσμα την παραμονή ανοικτού ωοειδούς τρήματος (Patent Foramen Ovale - PFO). Υπάρχουν

διάφορες μελέτες, που συσχετίζουν τα ελλείμματα του μεσοκολπικού διαφράγματος με συγκεκριμένους τύπους κληρονομικότητας³. Το ανοικτό ωοειδές τρήμα, στην πλειοψηφία των ενήλικων ατόμων, δεν οδηγεί στην εμφάνιση συμπτωμάτων. Σε κάποια άτομα όμως μπορεί να οδηγήσει στην εμφάνιση κλινικών εκδηλώσεων, με προεξάρχουσες το κρυπτογενές αγγειακό εγκεφαλικό επεισόδιο και την ημικρανία με αύρα, λόγω της παράκαμψης της πνευμονικής κυκλοφορίας. Το PFO ταξινομείται σε απλό ή σύνθετο. Ως σύνθετο χαρακτηρίζεται εκείνο που έχει ένα από τα παρακάτω χαρακτηριστικά: συνυπάρχον ανεύρυσμα μεσοκολπικού διαφράγματος, δίκτυο Chiari, ευσταχιανή βαλβίδα ή άλλα ανατομικά χαρακτηριστικά, όπως εύρος >8 mm, πολλαπλές οπές στο μεσοκολπικό διάφραγμα, πάχος δευτερογενούς διαφράγματος >10 mm ή παραλλαγμένη ανατομία λόγω διατεταμένης αορτικής ρίζας⁴.

2. Συζήτηση

2.1. Κλινικές εκδηλώσεις σχετιζόμενες με PFO

Το PFO συνδέεται με πληθώρα νοσολογικών οντοτήτων (**Πίνακας 1**), αλλά λόγω του υψηλού επιπολασμού του στο γενικό πληθυσμό δεν μπορεί να υποστηριχθεί απόλυτα η αιτιώδης σχέση μεταξύ PFO και αυτών των καταστάσεων.

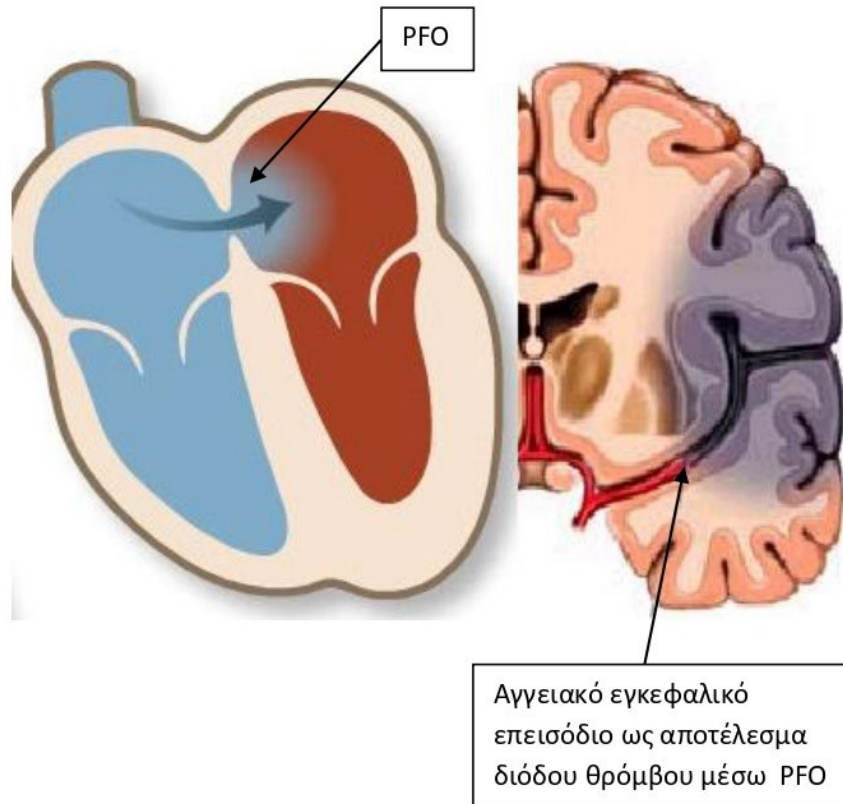
Πίνακας 1: Σχετιζόμενες με το PFO κλινικές καταστάσεις.

Κρυπτογενές αγγειακό εγκεφαλικό επεισόδιο
Έμφραγμα μυοκαρδίου
Περιφερική εμβολή
Ημικρανία
Υποξαιμικές καταστάσεις
Νόσος εξ αποσυμπίεσης
Σπασμός στεφανιαίων αγγείων

Κρυπτογενές αγγειακό εγκεφαλικό επεισόδιο στα πλαίσια PFO

Τα αγγειακά εγκεφαλικά επεισόδια αποτελούν μία από τις σημαντικότερες αιτίες θανάτου και αναπηρίας, παγκοσμίως. Παρά την πρόοδο που έχει συντελεστεί στη διάγνωση και θεραπεία των εγκεφαλικών επει-

σοδίων, ένα σημαντικό ποσοστό των ασθενών θα χρειαστεί μακρά νοσηλεία ή/και θα συνεχίσει το υπόλοιπο της ζωής του με σημαντικό βαθμό αναπηρίας. Να τονισθεί, επίσης, ότι κάποιοι από τους ασθενείς αυτούς θα υποστούν εκ νέου αγγειακό εγκεφαλικό επεισόδιο παρά τη συμμόρφωση στη θεραπεία⁵. Τα ισχαιμικά εγκεφαλικά επεισόδια διακρίνονται σε αθηροσκληρωτικά, εμβολικά ή κενοτοπιώδη (lacunar). Ένα ισχαιμικό εγκεφαλικό επεισόδιο χαρακτηρίζεται ως κρυπτογενές όταν, παρά την ενδελεχή διερεύνηση, δεν ανευρίσκεται η ακριβής αιτία του⁶. Ενώ η συχνότητα του PFO στο γενικό πληθυσμό ανέρχεται στο 20%, στους ασθενείς με κρυπτογενές εγκεφαλικό επεισόδιο ανακαλύπτεται ανοικτό ωοειδές τρήμα σε ποσοστό 44-66% και το ποσοστό αυτό αυξάνεται στο 93% των ασθενών με κρυπτογενές εγκεφαλικό επεισόδιο και ιστορικό ημικρανίας⁷⁻⁹. Θα μπορούσε να θεωρηθεί, ότι το PFO είναι υπεύθυνο για την εμφάνιση εγκεφαλικών επεισοδίων σε αυτούς τους ασθενείς, καθώς, θεωρητικά, θρόμβοι από το φλεβικό σύστημα μέσω του δεξιού κόλπου και του PFO μπορούν να περάσουν στον αριστερό κόλπο και από εκεί στη συστηματική κυκλοφορία (**Εικόνα 1**)¹⁰. Πρέπει να σημειωθεί, όμως, ότι μόνο 1 στους 1.000 ασθενείς με PFO παρουσιάζει αγγειακό εγκεφαλικό επεισόδιο ανά έτος, οπότε δεν είναι τόσο εύκολο να αποδειχθεί η αιτιώδης σχέση μεταξύ PFO και αγγειακού εγκεφαλικού επεισοδίου. Η λήψη αποφάσεων σχετικά με τη σύγκλιση ή μη του PFO πρέπει να εξατομικεύεται με βάση τα κλινικά, ανατομικά και απεικονιστικά χαρακτηριστικά του κάθε ασθενή και κυρίως με βάση αν αυτά τα χαρακτηριστικά υποστηρίζουν τον αιτιώδη ρόλο του PFO στην κλινική κατάσταση του ασθενή, καθώς και με βάση την πιθανότητα επανεμφάνισης νέου αγγειακού εγκεφαλικού επεισοδίου¹¹. Οι αρχικές τυχαίοποιημένες κλινικές μελέτες (CLOSURE1, PC Trial, RESPECT early follow-up)^{2,12-14}, που συνέκριναν την αποτελεσματικότητα και την ασφάλεια της διαδερμικής σύγκλισης του PFO με τη φαρμακευτική θεραπεία (αντιπηκτική ή/και αντιαιμοπεταλιακή αγωγή), απέτυχαν να αναδείξουν την ανωτερότητα της διαδερμικής σύγκλισης. Ωστόσο, νεότερες μελέτες (RESPECT long-term follow-up, CLOSE, REDUCE, DEFENCE-PFO)¹⁵⁻¹⁹ ανέδειξαν την ανωτερότητα της σύγκλισης του PFO, συγκριτικά με τη συντηρητική προσέγγιση. Η διαφορά μεταξύ των παραπάνω μελετών οφείλεται πιθανά στην επιλογή



Εικόνα 1 . Παθοφυσιολογία κρυπτογενούς αγγειακού εγκεφαλικού επεισοδίου στα πλαίσια PFO.

του πληθυσμού που συμπεριλήφθηκε στις μελέτες και τη διάρκεια της περιόδου παρακολούθησης. Ενδεικτικό είναι, ότι στις αρχικές μελέτες περιελήφθησαν ασθενείς με μικρό RoPEscore (έναν προγνωστικός δείκτης για την επανεμφάνιση ισχαιμικού επεισοδίου μετά από σύγκλειση του PFO)²⁰⁻²², με αποτέλεσμα ασθενείς με κρυπτογενές εγκεφαλικό επεισόδιο, μη σχετιζόμενο με PFO, να έχουν συμπεριληφθεί στους πληθυσμούς των μελετών και να επηρεάζουν σαφώς τα αποτελέσματα²³. Μεταanalύσεις των παραπάνω τυχαιοποιημένων κλινικών μελετών φανερώνουν σαφώς, ότι η σύγκλειση του PFO σε ασθενείς με κρυπτογενές εγκεφαλικό επεισόδιο μειώνει σημαντικά την πιθανότητα επανεμφάνισης αγγειακού εγκεφαλικού επεισοδίου^{24,25}.

Έμφραγμα μυοκαρδίου στα πλαίσια PFO

Η εμβολή των στεφανιαίων αγγείων αποτελεί μία σημαντική αιτία οξέων στεφανιαίων με επιπολασμό 2,9%²⁶. Τα έμβολα στα στεφανιαία αγγεία, με βάση την προέλευσή τους, μπορεί να είναι άμεσα, όπως σε ασθενείς με κολπική μαρμαρυγή, ιατρογενή, όπως κατά τη διάρκεια καρδιακών καθετηριασμών και

αγγειοπλαστικών, καθώς και παράδοξα, όπως στην περίπτωση PFO. Η πραγματική συχνότητα οξέων στεφανιαίων συνδρόμων, που οφείλονται σε παράδοξη εμβολή λόγω PFO, είναι δύσκολο να εκτιμηθεί. Ωστόσο, υπάρχουν αρκετές περιγραφές, κυρίως με τη μορφή case – reports²⁷⁻³⁰. Σε ασθενείς με ισχυρή υποψία, θα πρέπει, μετά την επεμβατική αντιμετώπιση του οξέος στεφανιαίου συνδρόμου, να αναζητείται η πιθανή πηγή εμβόλων, συμπεριλαμβανομένου και του αποκλεισμού PFO υπερηχοκαρδιογραφικά.

Περιφερική εμβολή στα πλαίσια PFO

Αν και η πιο συχνή εμβολική εκδήλωση του PFO είναι το κρυπτογενές αγγειακό εγκεφαλικό επεισόδιο, παρατηρούνται περιπτώσεις παράδοξης περιφερικής εμβολής. Μάλιστα, σύμφωνα με κάποιες μελέτες, το 3% των ασθενών προσερχόμενων προς σύγκλειση PFO είχε ως πρώτη εκδήλωση μια περιφερική εμβολή. Η κλινική εικόνα της περιφερικής εμβολής είναι αυτή της ισχαιμίας του αντίστοιχου άκρου και πάντα μετά την αντιμετώπισή της θα πρέπει να διερευνάται το ενδεχόμενο να σχετίζεται με PFO, το οποίο σε αυτήν την περίπτωση θα πρέπει να συγκλείεται^{31,32}.

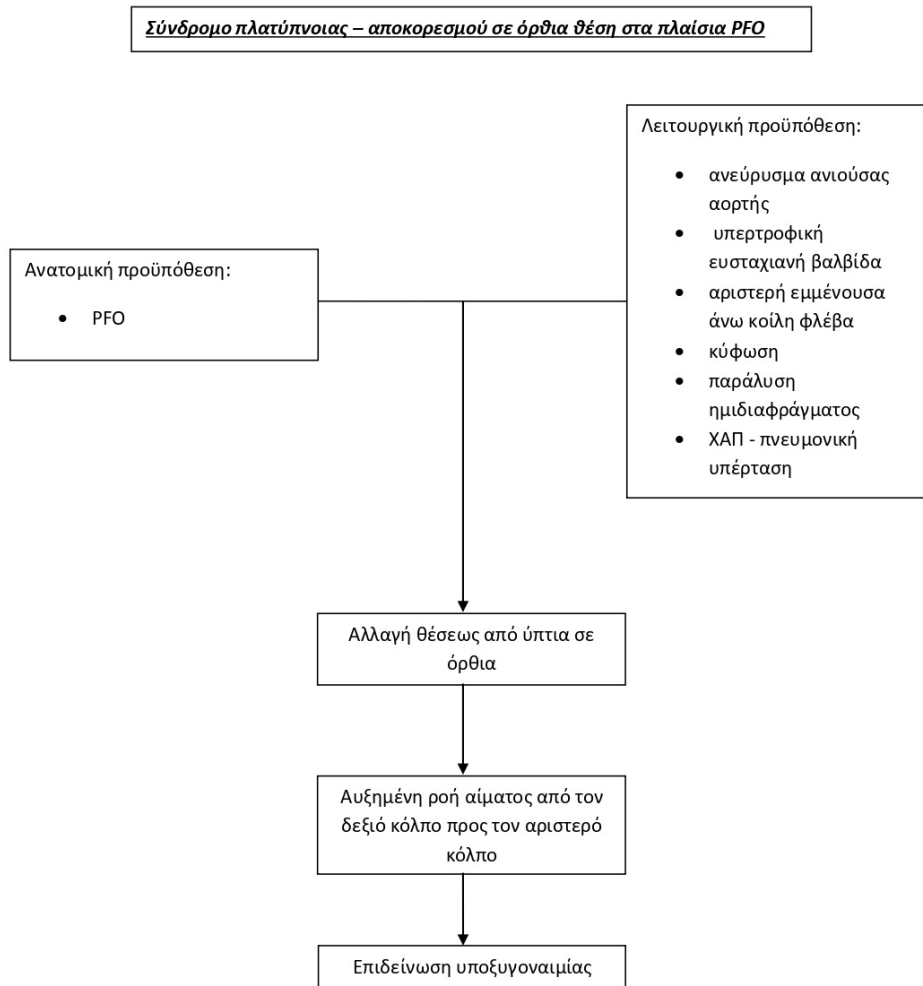
Ημικρανία στα πλαίσια PFO

Η ημικρανία είναι ιδιαίτερα συχνή στο γενικό πληθυσμό και επηρεάζει περίπου 12% των ανθρώπων, ενώ η ημικρανία με αύρα αφορά σε 1-4% των ανδρών και 3-10% των γυναικών³³. Το PFO, όπως προαναφέρθηκε, είναι συχνότερο σε άτομα με ημικρανία με αύρα, σε σχέση με το γενικό πληθυσμό, ιδίως όταν συνυπάρχει κρυπτογενές αγγειακό εγκεφαλικό επεισόδιο^{7,34}. Το παθοφυσιολογικό υπόβαθρο της ημικρανίας με αύρα σε άτομα με PFO είναι η μέσω της δεξιάς προς τα αριστερά επικοινωνίας μεταφορά αγγειοδραστικών ουσιών ή και αιμοπεταλιακών θρόμβων, που παρακάμπτοντας τους πνεύμονες οδηγούν σε διαταραχή της εκπόλωσης των νευρώνων του εγκεφαλικού φλοιού^{35,36}. Μετα-αναλύσεις τυχαίοποιημένων μελετών³⁷⁻³⁹ φανερώνουν, πως η σύγκλιση του PFO μειώνει σημαντικά την επίπτωση και την ένταση των ημικρανιών με αύρα. Μάλιστα, η ύπαρξη αύρας φαίνεται να είναι κριτήριο επιλογής των ασθενών με ημικρανία και PFO που θα ωφεληθούν από σύγκλιση του PFO⁴⁰. Αρχικά, όμως, όλα τα άτομα με ημικρανία θα πρέπει να αντιμετωπίζονται με τις συνήθεις θεραπείες αυτής, και η σύγκλιση του PFO θα μπορούσε να χρησιμοποιηθεί μόνο σε άτομα με ημικρανία με αύρα ως συμπληρωματική πάντα θεραπεία³³. Ωστόσο, περισσότερη έρευνα είναι απαραίτητη στον τομέα αυτό.

Υποξαιμικές καταστάσεις στα πλαίσια PFO

Σε άτομα χωρίς υποκείμενα νοσήματα, η πίεση στον αριστερό κόλπο είναι μεγαλύτερη σε σχέση με το δεξιό κόλπο. Σε άτομα, όμως, με χρόνια αναπνευστικά προβλήματα παρατηρείται αύξηση των πιέσεων των δεξιών κοιλοτήτων. Αυτό έχει ως αποτέλεσμα, όταν συνυπάρχει PFO, να παρατηρείται διαφυγή μη οξυγονωμένου αίματος από το δεξιό προς τον αριστερό κόλπο, οδηγώντας σε υποξυγοναιμία, σοβαρότερη της αναμενόμενης με βάση την υποκείμενη αναπνευστική νόσο των ατόμων αυτών. Σε αρκετές περιπτώσεις φαίνεται, ότι η σύγκλιση του PFO οδηγεί σε βελτίωση της υποξυγοναιμίας των ασθενών αυτών⁴¹⁻¹³. Πιο συγκεκριμένα, σε ασθενείς με χρόνια αποφρακτική πνευμονοπάθεια (ΧΑΠ) παρατηρείται συχνότερα ύπαρξη PFO^{44,45}. Το διαγνωστικό πρόβλημα στους ασθενείς αυτούς είναι ο τρόπος με τον οποίο θα αποδειχθεί σε ποια επικοινωνία (ενδοκαρδιακή ή ενδοπνευμονική) οφείλεται, κατά κύριο λόγο, η υποξυγοναιμία, προκειμέ-

νου να ληφθούν θεραπευτικές αποφάσεις. Σημαντική βοήθεια παρέχει ο δεξιός καθετηριασμός, με τη μέτρηση του κορεσμού οξυγόνου στο αίμα των πνευμονικών φλεβών και τη σύγκρισή του με τον κορεσμό οξυγόνου της συστηματικής κυκλοφορίας. Σε ασθενή με υποξυγοναιμία, η ανεύρεση χαμηλού κορεσμού στις πνευμονικές φλέβες φανερώνει, πως η κύρια αιτία υποξυγοναιμίας είναι κάποιο πνευμονικό νόσημα. Σε αντίθετη περίπτωση, η υποξυγοναιμία οφείλεται σε ενδοκαρδιακή επικοινωνία και η διόρθωση αυτής μπορεί να οδηγήσει σε βελτίωση της υποξυγοναιμίας⁴⁶. Στις υποξαιμικές καταστάσεις, που συχνά σχετίζονται με PFO, περιλαμβάνονται το σύνδρομο υπνικής άπνοιας, το σύνδρομο πλατύπνοιας - αποκορεσμού σε όρθια θέση (platypnea-orthodeoxiasyndrome - POS) και τα νοσήματα των μεγάλων υψομέτρων (νόσος υψομέτρου, πνευμονικό οίδημα σε μεγάλο υψόμετρο^{47,48}). Το σύνδρομο υπνικής άπνοιας είναι αυτό που σχετίζεται συχνότερα με PFO, ενώ κάποιες μελέτες παρατήρησης δείχνουν, ότι τα άτομα αυτά έχουν υψηλότερο πηλίκο δείκτη αποκορεσμού προς δείκτη απνοιών-υποπνοιών, γεγονός που φανερώνει, ότι υπάρχει υποξυγοναιμία δυσανάλογη της βαρύτητας της υπνικής άπνοιας και, επομένως, η σύγκλιση του PFO θα μπορούσε να βελτιώσει την κατάσταση των ασθενών^{49,50}. Από παθοφυσιολογική σκοπιά, κατά τη διάρκεια των απνοιών, δημιουργείται αρνητική ενδοθωρακική πίεση, με αποτέλεσμα τη μεγάλη φλεβική επιστροφή προς το δεξιό κόλπο και την από δεξιά προς τα αριστερά επικοινωνία μέσω του PFO. Αυτό έχει ως αποτέλεσμα τόσο την επιδείνωση της υποξυγοναιμίας όσο και την αύξηση του κινδύνου παράδοξης εμβολής⁵¹. Το σύνδρομο πλατύπνοιας είναι ένα σπάνιο σύνδρομο, που χαρακτηρίζεται από δύσπνοια στην πλάγια θέση και πτώση του κορεσμού (>5%) στην όρθια θέση. Το σύνδρομο αυτό έχει διάφορες αιτίες, που χωρίζονται σε καρδιακές, εξωκαρδιακές και άλλες. Στις καρδιακές περιλαμβάνονται ενδοκαρδιακές επικοινωνίες (όπως το PFO), που μπορεί να συνδυάζονται με καταστάσεις που ευνοούν τη ροή αίματος προς την επικοινωνία αυτή, όπως ανεύρυσμα ανιούσας αορτής^{52,53}, υπερτροφική ευσταχιανή βαλβίδα, αριστερή εμμένουσα άνω κοίλη φλέβα, κύφωση, παράλυση ημιδιαφράγματος, ΧΑΠ, πνευμονική υπέρταση και άλλα⁵⁴. Ουσιαστικά, απαιτείται η ύπαρξη μιας ανατομικής συνιστώσας (ενδοκαρδιακή επικοινωνία) και μιας λειτουργικής συ-



Σχήμα 1. Παθοφυσιολογία πλατύπνοιας (POS).

νιστώσας, που ευνοεί την αναστροφή της ροής του αίματος κατά την αλλαγή θέσης⁵⁵. Οι εξωκαρδιακές περιλαμβάνουν ενδοπνευμονικές επικοινωνίες ή διαταραχές αερισμού-αιμάτωσης (**Σχήμα 1**)⁵⁴. Η ενδελεχής αιτιολογική διερεύνηση του POS οδηγεί στην επιλογή κατάλληλης θεραπείας. Δεδομένα που υπάρχουν από περιγραφές περιστατικών και μία μεγάλη μελέτη παρατήρησης, που περιέλαβε 78 ασθενείς, δείχνουν, ότι η σύγκλειση του PFO βελτιώνει την κατάσταση των ασθενών με POS λόγω PFO⁵⁶⁻⁵⁹. Συμπερασματικά, εξατομικευμένη διαγνωστική προσπέλαση προς αποκλεισμό καταστάσεων, που οδηγούν σε μεγάλη πτώση των επιπέδων οξυγόνωσης, θα πρέπει να ακολουθείται σε κάθε ασθενή. Η επεμβατική απόδειξη του παθογενετικού ρόλου του PFO στην πτώση του κορεσμού οξυγόνου (μέσω δεξιού καθετηριασμού, όπως προαναφέρθηκε) θα πρέπει να προτιμάται, όπου αυτό είναι δυνατό,

ενώ η επιλογή των ατόμων για σύγκλειση του PFO θα πρέπει να γίνεται πολύ προσεκτικά, λαμβάνοντας υπόψιν, ότι πέραν των μελετών παρατήρησης που υπάρχουν μέχρι στιγμής χρειάζονται τυχαιοποιημένες μελέτες, προκειμένου να καθιερωθεί η σύσταση για σύγκλειση του PFO για βελτίωση των παραπάνω καταστάσεων³³.

Νόσος εξ αποσυμπίεσης (Νόσος των δυτών) στα πλαίσια PFO

Μία σημαντική αιτία θανάτου ή και αναπηρίας των δυτών, τα παλαιότερα χρόνια, ήταν η νόσος εξ αποσυμπίεσης. Αυτή παρατηρείται ακόμα και σήμερα, κυρίως λόγω σφαλμάτων των δυτών κατά τη διαδικασία ανόδου από μεγάλα βάθη προς την επιφάνεια της θάλασσας. Κατά την κατάδυση, το μίγμα αερίων (συνήθως με υψηλή περιεκτικότητα σε άζωτο), που εισπνέεται από τους δύτες, διαχέεται στους ιστούς, αλλά

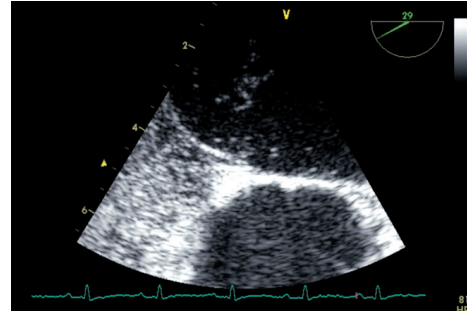
κατά την απότομη άνοδο των δυτών προς την επιφάνεια (και άρα σε προς μικρότερα επίπεδα εξωτερικής περιβάλλουσας πίεσης) τα αέρια αυτά δημιουργούν φυσαλίδες, που μπορούν να εισέλθουν στη φλεβική κυκλοφορία και μέσω PFO να περάσουν στον αριστερό κόλπο και από εκεί στη συστηματική κυκλοφορία, με αποτέλεσμα εκδηλώσεις εμβολής αέρα⁶⁰. Υπάρχουν μελέτες παρατήρησης, που δείχνουν ότι δύτες με PFO παρουσιάζουν συχνότερα νόσο των δυτών και συχνότερα βλάβες της λευκής ουσίας του εγκεφάλου⁶¹. Η ύπαρξη PFO θα πρέπει να διερευνάται σε άτομα που εμφάνισαν νόσο εξ αποσυμπίεσης, χωρίς άλλους παράγοντες κινδύνου για αυτή, ή με άλλους αλλά μη τροποποιήσιμους παράγοντες κινδύνου. Δύτες με PFO, που είναι ασυμπτωματικοί, δεν θα πρέπει να οδηγούνται προς σύγκλιση αυτού, αλλά να τους προτείνεται να ακολουθούν πιστά της οδηγίες για σταδιακή άνοδο στην επιφάνεια της θάλασσας⁶⁰. Αντιθέτως, δύτες με PFO και ένα ή περισσότερα επεισόδια νόσου εξ αποσυμπίεσης θα πρέπει να ακολουθούν συμπεριφορές και συνήθειες που μειώνουν τον κίνδυνο για νόσο εξ αποσυμπίεσης, και αν αυτό δεν είναι εφικτό, θα πρέπει πιθανά να αντιμετωπίζονται με σύγκλιση PFO^{33,60,62,63}.

Σπασμός στεφανιαίων αγγείων στα πλαίσια PFO

Η ύπαρξη ανοικτού ωοειδούς τρήματος, σε κάποιες περιπτώσεις, φαίνεται να σχετίζεται με σπασμό των στεφανιαίων αρτηριών και ακολούθως έμφραγμα μυοκαρδίου. Παθοφυσιολογικό υπόβαθρο θα μπορούσε να θεωρηθεί η απελευθέρωση στη συστηματική κυκλοφορία αγγειοδραστικών ουσιών, όπως η σεροτονίνη. Χρειάζονται, όμως, μελέτες μεγαλύτερης κλίμακας τόσο για την αποσαφήνιση του παθοφυσιολογίας όσο και της επίδρασης ενδεχόμενης σύγκλισης του PFO⁶⁴.

2.2. Διάγνωση PFO

Η μέθοδος εκλογής για τη διάγνωσή του είναι ο καθετηριασμός των δεξιών κοιλοτήτων. Ωστόσο, η μέθοδος που συχνότερα χρησιμοποιείται είναι η διαθωρακική ηχοκαρδιογραφία αντίθεσης, με χρήση αναδευμένου φυσιολογικού ορού, καθώς είναι εύκολα πραγματοποιήσιμη, μη επεμβατική αλλά με μικρότερη ευαισθησία. Άλλη μία χρήσιμη μέθοδος είναι το διακρανικό Doppler, με υψηλή ευαισθησία και χαμηλό κόστος, για την αποκάλυψη δεξιάς προς αριστερά επικοινωνίας.⁶⁵ Επίσης, η διοισοφάγεια υπερηχοκαρ-



Εικόνα 2 Απεικόνιση ανοικτού ωοειδούς τρήματος με δεξιά προς αριστερά επικοινωνία με χρήση διοισοφάγιας ηχοκαρδιογραφίας⁶⁸.

διογραφία είναι ιδιαίτερα χρήσιμη μέθοδος, καθώς επιτρέπει την πολύ καλή απεικόνιση του μεσοκοιλιακού διαφράγματος, απεικονίζοντας ταυτόχρονα τυχόν ανεύρυσμα μεσοκοιλιακού διαφράγματος, ευσταχιακή βαλβίδα ή δίκτυο Chiarí^{66,67,68}. **(Εικόνα 2)** Συμπερασματικά, λοιπόν, προτείνεται το διακρανικό Doppler για την απόδειξη δεξιάς προς αριστερά επικοινωνίας και ακολούθως η διοισοφάγεια υπερηχοκαρδιογραφία προς διαφοροδιάγνωση μεταξύ PFO και άλλης ενδοπνευμονικής αρτηριοφλεβικής επικοινωνίας¹. Η διοισοφάγεια ηχοκαρδιογραφία, πέραν της διάγνωσης, παρέχει σημαντικές ανατομικές και λειτουργικές πληροφορίες, που συχνά, σε συνδυασμό με το ιστορικό του ασθενή, θέτουν και την ένδειξη σύγκλισης του PFO. Παράλληλα, χρησιμοποιείται και για τη μετεγχειρητική παρακολούθηση των ασθενών αυτών⁶⁶.

2.3. Σύγκλιση PFO

Η σύγκλιση PFO σε συμπτωματικό ασθενή μπορεί να γίνει είτε διαδερμικά είτε χειρουργικά. Πλέον, η χειρουργική σύγκλιση χρησιμοποιείται μόνο για την αφαίρεση συσκευών σύγκλισης, που έχουν τοποθετηθεί σε προγενέστερο χρόνο, λόγω επιπλοκών ή σε περίπτωση αλλεργίας. Η διαδερμική σύγκλιση θα πρέπει να ακολουθείται από διπλή (1-6 μήνες) και ακολούθως μονή αντισταθμιστική αγωγή (για τουλάχιστον 5 έτη)³³. Ανάλογα με τον προθρομβωτικό κίνδυνο του ασθενή θα πρέπει να εξετάζεται από το θεράποντα ιατρό το ενδεχόμενο χορήγησης αντιπηκτικής αντί της αντισταθμιστικής αγωγής. Ωστόσο, η εμφύτευση συσκευών σύγκλισης μπορεί να συνοδεύεται από επιπλοκές, όπως κολπική μαρμαρυγή (η συχνότερη), κολπικός πτερυγισμός, πνευμοθώρακας, αιμοθώρακας, καρδιακός επιπωματισμός, αγγειακές επιπλοκές και θάνατος. Ο

Θεράπων ιατρός θα πρέπει να είναι σε επιφυλακή για το ενδεχόμενο εμφάνισης των επιπλοκών αυτών, καθώς μπορεί να εμφανιστούν καθυστερημένα⁶⁹⁻⁷¹.

3. Συμπεράσματα

Το PFO σχετίζεται με πολλές κλινικές εκδηλώσεις, που αφορούν κυρίως σε κρυπτογενή αγγειακά εγκεφαλικά επεισόδια, ημικρανίες με αύρα και υποξαιμι-

κές καταστάσεις. Ωστόσο, αν και υπάρχουν αρκετές μελέτες που φανερώνουν το ρόλο του, χρειάζονται περισσότερες τυχαιοποιημένες μελέτες για την αποσαφήνιση ορισμένων θεμάτων, όπως η γενετική βάση του PFO, η αποτελεσματικότητα της σύγκλεισης του PFO στη μείωση συγκεκριμένων κλινικών καταστάσεων, καθώς και η βελτίωση της αποτελεσματικότητας και της ασφάλειας των συσκευών σύγκλεισης. ■

► ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

- Hampton T, Alsaleem M, Murphy-Lavoie HM. Patent Foramen Ovale. In: StatPearls. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2020.
- Silva GV. Patent foramen ovale. *Tex Heart Inst J*. 2014;41(3):306-308.
- WilmshurstPT, PearsonMJ, NightingaleS, WalshKP, MorrisonWL. Inheritance of persistent foramen ovale and atrial septal defects and the relation to familial migraine with aura. *Heart*. 2004;90:1315-1320.
- RanaBS, ShapiroLM, McCarthyKP, HoSY. Three-dimensional imaging of the atrial septum and patent foramen ovale anatomy: defining the morphological phenotypes of patent foramen ovale. *Eur J Echocardiogr*. 2010;10:i19-i25.
- Benjamin EJ, Blaha MJ, Chiuve SE, et al. American Heart Association Statistics Committee and Stroke Statistics Subcommittee. Heart Disease and Stroke Statistics-2017 Update: A Report From the American Heart Association. *Circulation*. 2017;135(10):e146-e603.
- Amarenco P, Bogousslavsky J, Caplan LR, Donnan GA, Hennerici MG. Classification of stroke subtypes. *Cerebrovasc Dis*. 2009;27(5):493-501.
- LechatP, MasJL, LascaultG, et al. Prevalence of patent foramen ovale in patients with stroke. *N Engl J Med*. 1988;318:1148-1152.
- CabanesL, MasJL, CohenA, 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(12):1865-1873.
- KentDM, ThalerDE. The Risk of Paradoxical Embolism (RoPE) study: developing risk models for application to ongoing randomized trials of percutaneous patent foramen ovale closure for cryptogenic stroke. *Trials*. 2011;12:185.
- Kedia G, Tobis J, Lee MS. Patent foramen ovale: clinical manifestations and treatment. *RevCardiovascMed*. 2008;9(3):168-73.
- Pristipino C, Sievert H, D'Ascenzo F, et al. Eapci Scientific Documents and Initiatives Committee; International Experts. European position paper on the management of patients with patent foramen ovale. General approach and left circulation thromboembolism. *Eur Heart J*. 2019;40(38):3182-3195.
- MeierB, KalesanB, MattleHP, et al. Percutaneous closure of patent foramen ovale in cryptogenic embolism. *N Engl J Med*. 2013;368:1083-1091.
- CarrollJD, SaverJL, ThalerDE, et al. Closure of patent foramen ovale versus medical therapy after cryptogenic stroke. *N Engl J Med*. 2013;368:1092-1100.
- SaverJL, CarrollJD, ThalerDE, et al. Long-term outcomes of patent foramen ovale closure or medical therapy after stroke. *N Engl J Med*. 2017;377:1022-1032.
- MasJL, DerumeauxG, GuillonB, et al. Patent foramen ovale closure or anticoagulation vs. antiplatelets after stroke. *N Engl J Med*. 2017;377:1011-1021.
- SøndergaardL, KasnerSE, RhodesJF, et al. Patent foramen ovale closure or antiplatelet therapy for cryptogenic stroke. *N Engl J Med*. 2017;377:1033-1042.
- LeePH, SongJK, KimJS, et al. Cryptogenic stroke and high-risk patent foramen ovale: the DEFENSE-PFO trial. *J Am Coll Cardiol*. 2018;71:2335-2342.
- ThalerDE. Patient selection for PFO closure based on the RoPE study. *CardiacInterventionsToday*. 2014;58-61:68.
- Mojadidi MK, Zaman MO, Elgendy IY, et al. Cryptogenic Stroke and Patent Foramen Ovale. *J Am Coll Cardiol*. 2018;71(9):1035-1043.
- 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(6):1327-1332.
- KentDM, RuthazerR, WeimarC. An index to identify stroke-related vs incidental patent foramen ovale in cryptogenic stroke. *Neurology*. 2013;81:619-625.
- LevineSR. Hypercoagulable states and stroke: a selective review. *CNS Spectr*. 2005;10:567-578.
- KarS, NouredinN, AboulhosnJ, MahmziY, ColuzziA, TobisJ. Percutaneous closure of patent foramen ovale or atrial septal defect in the presence of thrombophilia. *Struct Heart Dis*. 2017;3:135-140.
- KotloorSJ, Arora RR. Cryptogenic Stroke: To Close a Patent Foramen Ovale or Not to Close? *J Cent Nerv Syst Dis*. 2018;10:1179573518819476.
- Abdelghani M, El-Shedoudy SAO, Nassif M, Bouma BJ, de Winter RJ. Management of Patients with Patent Foramen Ovale and Cryptogenic Stroke: An Update. *Cardiology*. 2019;143(1):62-72.
- CaranoN, AgnettiA, HaglerDJ, TchanaB, SquarciaU, BernasconiS. Acute myocardial infarction in a child: possible pathogenic role of patent foramen ovale associated with heritable thrombophilia. *Pediatrics*. 2004;114:e255-e258.
- Alenezi AR, AlanbaeiM, Abouelenein I. Acute Myocardial Infarction Secondary to Paradoxical Embolism. *Eur J Case Rep Intern Med*. 2020;7(12):001951.

28. Alkhalil M, Cahill TJ, Boardman H, Choudhury RP. Concomitant pulmonary embolism and myocardial infarction due to paradoxical embolism across a patent foramen ovale: a case report. *Eur Heart J Case Rep.* 2017;1(2):ytx010.
29. Hayiroğlu M, Bozbeyoğlu E, Akyüz Ş, et al. Acute myocardial infarction with concomitant pulmonary embolism as a result of patent foramen ovale. *Am J Emerg Med.* 2015;33:5–7.
30. Popovic B, Agrinier N, Bouchahda N, et al. Coronary embolism among ST-segment-elevation myocardial infarction patients: mechanisms and management. *Circ Cardiovasc Interv.* 2018;11(1):e005587.
31. Dao CN, Tobis JM. PFO and paradoxical embolism producing events other than stroke. *Cathet Cardiovasc Interv.* 2011;77:903–909.
32. West BH, Noureddin N, Mamzhi Y, et al. Frequency of patent foramen ovale and migraine in patients with cryptogenic stroke. *Stroke.* 2018;49:1123–1128.
33. Pristipino C, Germonpré P, Toni D, et al. European position paper on the management of patients with patent foramen ovale. Part II - Decompression sickness, migraine, arterial deoxygenation syndromes and select high-risk clinical conditions, *European Heart Journal.* 2021;ehaa1070.
34. West BH, Noureddin N, Mamzhi Y, et al. Frequency of Patent Foramen Ovale and Migraine in Patients With Cryptogenic Stroke. *Stroke.* 2018;49(5):1123–1128.
35. Charles AC, Baca SM. Cortical spreading depression and migraine. *Nat Rev Neurol.* 2013;9(11):637–644.
36. Wilmshurst P, Nightingale S. The role of cardiac and pulmonary pathology in migraine: a hypothesis. *Headache.* 2006;46:429–434.
37. Kheiri B, Abdalla A, Osman M, et al. Percutaneous closure of patent foramen ovale in migraine: a meta-analysis of randomized clinical trials. *JACC Cardiovasc Interv.* 2018;11:816–818.
38. Elbadawi A, Barssoum K, Abuzaid AS, et al. Meta-analysis of randomized trials on percutaneous patent foramen ovale closure for prevention of migraine. *Acta Cardiol.* 2019;74:124–129.
39. Kumar P, Shapiro H, West B, et al. Percutaneous Patent Foramen Ovale Closure with the Amplatzer PFO Occluder in Patients with Migraine: A Patient Level Analysis of Randomized Trials. Philadelphia, PA: American Heart Association Scientific Sessions; 2019.
40. Shi YJ, Lv J, Han XT, Luo GG. Migraine and percutaneous patent foramen ovale closure: a systematic review and meta-analysis. *BMC Cardiovasc Disord.* 2017;17(1):203.
41. Ilkhanoff L, Naidu SS, Rohatgi S, Ross MJ, Silvestry FE, Herrmann HC. Transcatheter device closure of interatrial septal defects in patients with hypoxia. *J Interv Cardiol.* 2005;18(4):227–232.
42. Fenster BE, Nguyen BH, Buckner JK, Freeman AM, Carroll JD. Effectiveness of percutaneous closure of patent foramen ovale for hypoxemia. *Am J Cardiol.* 2013;112(8):1258e62.
43. Tobis JM, Narasimha D, Abudayyeh I. Patent Foramen Ovale Closure for Hypoxemia. *Interv Cardiol Clin.* 2017;6(4):547–554.
44. Soliman A, Shanoudy H, Liu J, Russell DC, Jarmukli NF. Increased prevalence of patent foramen ovale in patients with severe chronic obstructive pulmonary disease. *J Am Soc Echocardiogr.* 1999; 12(2): 99– 105.
45. Hacievliyagil SS, Gunen H, Kosar FM, Sahin I, Kilic T. Prevalence and clinical significance of a patent foramen ovale in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Respir Med.* 2006; 100(5): 903– 10.
46. Kilic H, Balci MM, Aksoy MN, et al. Patent foramen ovale among patients with mild chronic obstructive pulmonary disease and unexplained hypoxia. *Echocardiography.* 2010;27(6):687–90.
47. West BH, Fleming RG, Al Hemyari B, et al. Relation of patent foramen ovale to acute mountain sickness. *Am J Cardiol.* 2019;123:2022–2025.
48. Allemann Y, Hutter D, Lipp E, et al. Patent foramen ovale and high-altitude pulmonary edema. *JAMA.* 2006;296:2954–2958.
49. Mojadidi MK, Bokhoor PI, Gevorgyan R, et al. Sleep apnea in patients with and without a right-to-left shunt. *J Clin Sleep Med.* 2015;11:1299–1304.
50. Rimoldi S, Ott S, Rexhaj E, et al. Patent foramen ovale closure in obstructive sleep apnea improves blood pressure and cardiovascular function. *Hypertension.* 2015;66:1050–1057.
51. Pellaton C, Heinzer R, Michel P, Eeckhout E. Patent foramen ovale and obstructive sleep apnoea: from pathophysiology to diagnosis of a potentially dangerous association. *Arch Cardiovasc Dis.* 2011;104(4):242–51.
52. Hasegawa M, Nagai T, Murakami T, Ikari Y. Platypnea-orthodeoxia syndrome due to deformation of the patent foramen ovale caused by a dilated ascending aorta: a case report. *Eur Heart J Case Rep.* 2020;4(2):1–4.
53. Medina A, Suarez de Lezo J, Caballero E, et al. Platypnea-orthodeoxia due to aortic elongation. *Circulation.* 2001;104:741.
54. Agrawal A, Palkar A, Talwar A. The multiple dimensions of Platypnea-Orthodeoxia syndrome: A review. *Respir Med.* 2017;129:31–38.
55. Cheng TO. Mechanisms of platypnea-orthodeoxia: what causes water to flow uphill? *Circulation.* 2002;105(6):e47.
56. Mirwais S, Mirwais M, Altaf A, Collins J. Patent Foramen Ovale With Platypnea - Orthodeoxia Syndrome: A Case Report. *Cureus.* 2020;12(10):e10958.
57. Landzberg MJ, Sloss LJ, Faherty CE, et al. Orthodeoxia-platypnea due to intracardiac shunting—relief with transcatheter double umbrella closure. *Cathet Cardiovasc Diagn.* 1995;36:247–250.
58. Shah AH, Osten M, Leventhal A, et al. Percutaneous intervention to treat platypnea-orthodeoxia syndrome: the Toronto experience. *JACC Cardiovasc Interv.* 2016;9:1928–1938.
59. Guérin P, Lambert V, Godart F, et al. Transcatheter closure of patent foramen ovale in patients with platypnea-orthodeoxia: results of a multicentric French registry. *Cardiovasc Intervent Radiol.* 2005;28:164–168.
60. Hexdall EJ, Cooper JS. Patent Foramen Ovale In Diving. In: *Stat Pearls.* Treasure Island: StatPearls Publishing; 2020.
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;134:21–24.
62. Klingmann C, Rathmann N, Hausmann D, Bruckner T, Kern R. Lower risk of decompression sickness after recommendation of

- conservative decompression practices in divers with and without vascular right-to-left shunt. *Diving Hyperb Med.* 2012;42(3):146-50.
63. Sivertsen W, Risberg J, Norgård G. Apert foramen ovale og trykfallssyke hos dykkere [Patent foramen ovale and decompression illness in divers]. *Tidsskr Nor Lægeforen.* 2010;130(8):834-8.
64. Bourgault C, Bergeron S, Bogaty P, Poirier P. A most unusual acute coronary syndrome. *Can J Cardiol.* 2006;22:429-432.
65. Mojadidi MK, Roberts SC, Winoker JS, et al. Accuracy of transcranial Doppler for the diagnosis of intracardiac right-to-left shunt: a bivariate meta-analysis of prospective studies. *JACC Cardiovasc Imaging.* 2014;7:236-250.
66. Vitarelli A. Patent Foramen Ovale: Pivotal Role of Transesophageal Echocardiography in the Indications for Closure, Assessment of Varying Anatomies and Post-procedure Follow-up. *Ultrasound Med Biol.* 2019;45(8):1882-1895.
67. Aggeli C, Verveniotis A, Andrikopoulou E, Vavuranakis E, Toutouzias K, Tousoulis D. Echocardiographic features of PFOs and paradoxical embolism: a complicated puzzle. *Int J Cardiovasc Imaging.* 2018;34(12):1849-1861.
68. Katsanos AH, Fiolaki A, Pappas K, Siarava E, Tsivgoulis G, Giannopoulos S. A Case Contradicting the Definition of Embolic Strokes of Undetermined Source: The Necessity of Transesophageal Echocardiography. *J Clin Neurol.* 2016;12(2):241-2.
69. Merkle AE, Gialdini G, Yaghi S, et al. Safety outcomes after percutaneous transcatheter closure of patent foramen ovale. *Stroke.* 2017;48:3073-3077.
70. Hornung M, Bertog SC, Franke J, et al. Long-term results of a randomized trial comparing three different devices for percutaneous closure of a patent foramen ovale. *Eur Heart J.* 2013;34:3362-3369.
71. Kumar P, Orford JL, Tobis JM. Two cases of pericardial tamponade due to nitinol wire fracture of a gore septal occluder. *Catheter Cardiovasc Interv.* 2020; 96(1):219-224.



Βάζο με Ηλιοτρόπια Henri Matisse, 1898