

Kdy uzavírat perzistující foramen ovale?

MUDr. Martin Šrámek^{1,2}

¹Komplexní cerebrovaskulární centrum Ústavu klinických neurooborů, Ústřední vojenská nemocnice – Vojenská fakultní nemocnice Praha

²Neurologická klinika 2. LF UK a FN Motol, Praha

Uzavěr perzistujícího foramen ovale (PFO) po prodělané cévní mozkové příhodě (CMP) je účinná sekundárně preventivní metoda prokázaná randomizovanými studiemi. Klíčem je výběr správného pacienta pomocí série vyšetření, které vyloučí podíl obvyklých cévních rizik (pokročilá ateroskleróza, fibrilace síní, ...) na prodělané CMP a naopak prokáží významné PFO. K identifikaci vhodného pacienta používáme také ROPE (Risk Of Paradoxial Embolization) skóre. Naopak uzavěr PFO u pacientů s migrénou indikovaný není, stejně tak jako u většiny potápěčů s průkazem PFO.

Klíčová slova: perzistující foramen ovale, cévní mozková příhoda, kryptogenní, migréna s aurou, dekompresní nemoc.

When to close patent foramen ovale?

Closure of patent foramen ovale (PFO) is effective secondary prevention after ischemic stroke proven by randomised clinical trials. The key is selection of the right patient by excluding usual cerebrovascular risk factors (atherosclerosis, atrial fibrillation,...). A suitable tool to identify the proper patient is the ROPE score (risk of paradoxial embolization). Closure of PFO is not indicated either in patients with migraine or in most divers with identified PFO.

Key words: patent foramen ovale, ischaemic stroke, cryptogenic, migraine with aura, decompression sickness.

Cévní mozková příhoda

Otevřené foramen ovale (PFO) je nezacelený defekt v septu mezi pravou a levou srdeční síní, který se jako pozůstatek embryonálního oběhu vyskytuje u části populace (15–30%) (Arquiza et al., 2001). Umožňuje přímou komunikaci mezi velkým a malým oběhem a mimo jiné tak může být cestou, kudy případné tromby vzniklé v žilním řečišti mohou embolizovat přímo do mozkové cirkulace, eventuálně může dojít ke vzniku trombu in situ v kanále PFO. Vztah mezi kryptogenní ischemickou cévní mozkovou příhodou a PFO zejména u mladších pacientů je známý již dlouho (Cohnheim, 1877). V posledních cca 25 letech máme navíc k dispozici metody, jak PFO uzavřít. V současné klinické praxi naprosto dominují endovaskulární postupy s implantací okluderu prováděné na některých intervenčních kardiologických pracovištích.

Průkazy o prospěšnosti uzavěru PFO v sekundární prevenci ischemické cévní mozkové příhody (iCMP) dlouho chyběly. V roce 2017 však byly publikovány pozitivní výsledky tří studií (CLOSE, REDUCE, RESPECT extendet), které shodně prokázaly statisticky významnou redukci výskytu recidivy CMP u pacientů po kryptogenní CMP a uzavěru PFO (Saver et al., 2017; Søndergaard et al., 2017; Mas et al., 2017). Klíčem k úspěchu byl jednak pečlivý výběr vhodných pacientů a také dostatečná doba jejich sledování vzhledem k všeobecně nízké rekurenci CMP u této skupiny pacientů.

Ve studii CLOSE byl počet recidiv CMP 0 (z 238 intervenovaných) a 14 (z 235 léčených antiagregancii) při mediánu doby sledování 5,4 respektive 5,2 let. Ve skupině intervenovaných došlo ke 14 závažným nežádoucím událostem v souvislosti s výkonem. Ve studii REDUCE byl

počet recidiv CMP 6 (ze 441 intervenovaných) a 12 (z 223 léčených antiagregancii) při mediánu doby sledování 3,2 let. Ve skupině intervenovaných došlo k šesti nežádoucím událostem v souvislosti s výkonem a rozvoji fibrilace síní u 29 pacientů. Ve studii RESPECT byl počet recidiv CMP 18 (ze 499 intervenovaných) a 28 (ze 481 léčených konzervativně) při mediánu doby sledování 5,9 let. Ve skupině intervenovaných došlo k 21 nežádoucím událostem v souvislosti s výkonem nebo okluderem.

Práce mají sice některé metodologické limity (vysoký follow-up lost, nedostatečná detekce fibrilace síní, ...), ale jejich závěry jsou všeobecně přijímány a například FDA schválila již dva typy okluderů k použití v prevenci recidivy CMP.

Kdy je tedy vhodné indikovat pacienta k uzavěru PFO? Podmínkou je zejména správná identifikace pacienta a poté jeho odeslání na zkušene

Tab. 1.

Nálezy podporující podíl PFO na prodělané CMP	Nálezy svědčící pro jinou etiologii CMP
<ul style="list-style-type: none"> trombóza v žilách dolních končetin nebo pánve trombofilní stav Valsalvův manévr v úvodu obtíží významný pravo-levý zkrat intrakardiální lokalizace významné PFO, dlouhý kanál PFO aneurysma septa síní trombus v kanále PFO 	<ul style="list-style-type: none"> ischemická léze do 1,5 cm průměru exulcerované nebo hemodynamicky významné pláty karotid stenóza nad 30% disekce přívodné tepny těžké aterosklerotické postižení aortálního oblouku nízká ejekční frakce (pod 35 %) jiný zdroj kardiální embolizace fibrilace síní vaskulitida

kardiologické pracoviště, které je zárukou nízkého výskytu peri- a post-procedurálních komplikací.

Při výběru vhodného pacienta je naší snahou určení proběhlé CMP jako kryptogenní cestou postupného vyloučení jiných možných příčin vzniku iktu dle kritérií ASCOD (Amarencu et al., 2013). Pokud je zároveň prokázána přítomnost PFO, je jeho podíl na vzniku CMP velmi pravděpodobný. Minimem pro etiologické vyšetření jsou vstupní kritéria výše uvedených studií, ale jejich přísnější posuzování a rozšíření o další metody je vhodné.

Jedná se o vyloučení následujících nálezů při použití některé z metod uvedených v závorce:

- ischemická léze do 1,5 cm průměru odpovídající spíše onemocnění malých tepen (CT, MR mozku)
- aterosklerotické postižení přívodných tepen mozkových, zejména exulcerované nebo hemodynamicky významné pláty; stenóza nad 30% je již velmi suspektní z onemocnění velkých tepen jako možné příčiny proběhlé CMP (sonografie, CTAG, MRAG)
- disekce přívodné tepny (CTAG, MRAG, DSAG)
- těžké aterosklerotické postižení aortálního oblouku (TEE)
- nízká ejekční frakce (pod 35 %) nebo jiný možný zdroj kardiální embolizace při echokardiografickém vyšetření (TEE, TTE)
- fibrilace síní (EKG monitoring, 24h EKG Holter); nad rámec vyšetření požadovaných ve studiích je vhodná dlouhodobá monitorace EKG, v ČR je dobře dostupná čtyřtydenní; na druhou stranu u pacientů mladších 50 let při absenci jiných patologií (zvýšený D-dimer, NTproBNP, dilatace levé síně) se jeví dlouhodobá monitorace spíše zbytečná vzhledem ke zcela minimální pravděpodobnosti zachytu fibrilace síní
- vaskulitida (laboratorní imunologické vyšetření, event. DSAG)

Přítomnost níže uvedených nálezů podporuje podezření na paradoxní embolizaci cestou PFO:

- trombóza v žilách dolních končetin nebo pánve, případně rozsáhlý hematoma v této oblasti (sono žil dolních končetin a pánve)
- trombofilní stav, nejčastěji mutace genu pro faktor V a II (genetické vyšetření, kompletní hemokoagulace)
- Valsalvův manévr v úvodu obtíží (anamnéza)
- významný pravo-levý zkrat intrakardiální lokalizace (transkraniální sonografie s podáním pulmolabilní echoktrastní látky)

Echokardiografický nálezy podporující význam PFO na etiologii prodělané CMP:

- významné PFO, dlouhý kanál PFO, aneurysma septa síní (jícnová echokardiografie) (Mas et al., 2001)
- trombus v kanále PFO (jícnová echokardiografie)

Vhodnou pomůckou pro identifikaci prokázaného PFO jako původce CMP může být ROPE skóre (Risc Of Paradoxial Embolization). V podstatě nám říká, že čím je pacient s CMP mladší a čím méně má obvyklých cévních rizik, tím je vyšší pravděpodobnost, že právě PFO může být zodpovědné za proběhlou CMP (Kent et al., 2013). ROPE skóre se tedy používá u pacientů s kryptogenní CMP a prokázaným PFO. Může dosahovat hodnot od 0 do 10 a hodnoty nad 6 nám signalizují pacienta jako vhodného kandidáta na uzávěr PFO.

K definitivní indikaci pacienta je nutný multidisciplinární přístup ve spolupráci neurologa a kardiologa. Neurolog provedením a vyhodnocením série výše uvedených vyšetření určuje PFO jako nejpravděpodobnější příčinu proběhlé CMP. Úkolem kardiologa je zejména určit, zda je výkon technicky proveditelný vzhledem k anatomickým poměrům v srdci. Po výkonu je po dobu minimálně jednoho měsíce nutná duální

antiagregační terapie, po které následuje trvalá antiagregační léčba v monoterapii.

Samozřejmostí je informování pacienta o výhodách a rizicích obou možných postupů, tedy uzávěru PFO nebo farmakoterapie, a další postup dle jeho preferencí. Vzhledem k obecně nízkému riziku rekurence kryptogenních CMP v mladším věku (1,1 % ročně) je při preferenci pacienta i případný konzervativní postup medicínsky obhajitelný (Arauz, 2012).

Pacienty ponecháváme v dispenzarizaci cévní poradny a ze zkušeností našeho pracoviště je s výhodou i při klinicky dobrém průběhu bez recidivy CMP provádět s odstupem cca dvou let kontrolní MR mozku k vyloučení tvorby nových, klinicky němých ischemických lézí. V případě jejich výskytu je nutné přehodnotit dosavadní postup a zvážit další vyšetření (např. odběr likvoru k vyloučení demyelinizace, ...).

Indikace uzávěru PFO po proběhlé CMP patří do rukou zkušeného cerebrovaskulárního pracoviště, které má s metodou zkušenost a úzce spolupracuje s intervenčními kardiologi.

Migréna

Z publikované literatury je již dlouho známa vyšší prevalence PFO u pacientů trpících nigrénou s auroou oproti běžné populaci (Del Sette et al., 1998). Patofyziologická souvislost není zatím objasněna, zvažuje se působení chemických látek, které obešly filtr plicních kapilár, na mozkové řečiště, případně paradoxní mozkové mikroembolizace spouštějící korovou depresi, nutnou podmínkou je pak iritabilní terén. Také jsou známy kazuistiky pacientů, kteří referovali úplné vymizení nebo alespoň zmírnění migrenózních obtíží po uzávěru PFO z důvodu například prodělané CMP (Wilmshurst et al., 2000).

Tab. 2. ROPE skóre

Charakteristika	Body
Není hypertonik	1
Není diabetik	1
Dosud neprodělal CMP nebo TIA	1
Nekuřák	1
Kortikální lokalizace léze	1
Věk	
18–29	5
30–39	4
40–49	3
50–59	2
60–69	1
70 a více	0

Dosud provedené randomizované studie zkoumající efekt okluze PFO u migreniků (MIST, PRIMA, PREMIUM) neuspěly v primárním cíli (ústup migrény), nicméně ve všech bylo zaznamenáno snížení frekvence atak migrény a auroy (Dowson et al., 2009; Mattle et al., 2016; Tobis et al., 2017). Tento poznatek podporuje výše uvedené patofyziologické teorie, kdy po uzavěru PFO sice dojde k redukci počtu spouštěčů, ale samotný zvýšeně iritabilní terén mozku migrenika je nedotčen a reaguje na spouštěče jiného původu. Uzávěr PFO pouze z indikace migrény tedy není v současnosti indikován.

Potápěči

Souvislost mezi PFO a vznikem dekompresní nemoci u potápěčů je známa již delší dobu (Wilmshurst, Ellis et Jenkins, 1986). Patofyziologickým podkladem je vznik bublin dusíku převážně v žilním systému při výstupu z hloubky (dekomprese) a jejich embolizace do arteriálního řečiště via PFO. I když je absolutní riziko malé, metaanalýza provedených studií prokazuje 4–6násobně vyšší riziko rozvoje dekompresní nemoci s neurologickým postižením u potápěčů s PFO v závislosti na významnosti zkratu (Lairez et al., 2009). Při

do držení některých zásad (omezení hloubky ponorů do 15–18 m, maximálně jeden ponor denně, důsledné dodržování dekompresních časů, ...) je však možné toto riziko významně snížit.

Uzávěr PFO tedy zvažujeme jen u potápěčů profesionálů s významným PFO, kteří mají v anamnéze těžkou dekompresní příhodu nebo věku neodpovídající rozsah gliových změn na magnetické rezonanci, které svědčí o prodělaných plynových emboliích. U ostatních doporučujeme výše uvedená režimová opatření.

LITERATURA

1. Amarencu P, Bogousslavsky J, Caplan LR, Donnan GA, Wolf ME, Hennerici MG. The ASCOD phenotyping of ischemic stroke (Updated ASCO Phenotyping). 1. Cerebrovasc Dis. 2013; 36(1): 1–5.
2. Arauz A, Murillo L, Márquez JM, Tamayo A, Cantú C, Roldán FJ, Vargas-Barrón J, Barinagarrementeria F. Long-term risk of recurrent stroke in young cryptogenic stroke patients with and without patent foramen ovale. Int J Stroke 2012; 7(8): 631–634.
3. Arquizán C, Costel J, Touboul PJ, et al. Is Patent foramen ovale a family trait? Stroke 2001; 32: 1563–1566.
4. Cohnheim J. Thrombose und Embolie. In: Vorlesung über allgemeine Pathologie, Vol. 1. Berlin: August Hirschwald Verlag 1877: 134.
5. Del Sette M, Angeli S, Leandri M, Ferriero G, Bruzzzone GL, Finocchi C, Gandolfo C. Migraine with aura and right-to-left shunt on transcranial Doppler: A case-control study. Cerebrovasc Dis 1998; 8: 327–330.
6. Dowson A, Mullen MJ, Peatfield R, Muir K, Khan AA, Wells C, Lipscombe SL, Rees T, De Giovanni JV, Morrison WL, Hildick-Smith D, Elrington G, Hillis WS, Malik IS, Rickards A. 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(11): 1397–1404.
7. Kent DM, Ruthazer R, Wimar C, Mas JL, Serena J, Homma S, Di Angelantonio E, Di Tullio MR, Lutz JS, Elkind MS, Griffith J, Jaigobin C, Mattle HP, Michel P, Mono ML, Nedelchev K, Peppetti F, Thaler DF. An index to identify stroke-related vs incidental patent foramen ovale in cryptogenic stroke. Neurology 2013; 81(7): 619–625.
8. Lairez O, Cournot M, Minville V, Roncalli J, Austruy J, Elbaz M, Galinier M, Carrie D. Risk of neurological decompression sickness in the diver with a right-to-left shunt: literature review and meta-analysis. Clin J Sport Med 2009; 19: 231–235.
9. Mas JL, Arquizán C, Lamy C, Zuber M, Cabanes L, Derumeaux G, Coste J. 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: 1740–1746.
10. Mas JL, Derumeaux G, Guillon B, Massardier E, Hosseini H, Mechtouff L, Arquizán C, Béjot Y, Vuillier F, Detante O, Guéroux C, Canaple S, Vaduva C, Dequatre-Ponchelle N, Sibon I, Garnier P, Ferrier A, Timsit S, Robinet-Borgomano E, Sablot D, Lacour JC, Zuber M, Favrole P, Pinel JF, Apoil M, Reiner P, Lefebvre C, Guérin P, Piot C, Rossi R, Dubois-Randé JL, Eicher JC, Meneveau N, Lussan JR, Bertrand B, Schleich JM, Godart F, Thambo JB, Leborgne L, Michel P, Pierard L, Turc G, Barthelet M, Charles-Nelson A, Weimar C, Moulin T, Juliard JM, Chatellier G. Patent foramen ovale closure or anticoagulation vs. antiplatelets after stroke. N Engl J Med. 2017; 377: 1011–1021.
11. Mattle HP, Evers S, Hildick-Smith D, Becker WJ, Baumgartner H, Chataway J, Gawel M, Göbel H, Heinze A, Horlick E, Malik I, Ray S, Zermansky A, Findling O, Windecker S, Meier B. Percutaneous closure of patent foramen ovale in migraine with aura, a randomized controlled trial. Eur Heart J. 2016; 37(26): 2029–2036.
12. Saver JL, Carroll JD, Thaler DE, Smalling RW, MacDonald LA, Marks DS, Tirschwell DL. Long-term outcomes of patent foramen ovale closure or medical therapy after stroke. N Engl J Med. 2017; 377: 1022–1032.
13. Søndergaard L, Kasner SE, Rhodes JF, Andersen G, Iversen HK, Nielsen-Kudsk JE, Settergren M, Sjöstrand C, Roine RO, Hildick-Smith D, Spence JD, Thomassen L. Patent foramen ovale closure or antiplatelet therapy for cryptogenic stroke. N Engl J Med. 2017; 377: 1033–1042.
14. Tobis JM, Charles A, Silberstein SD, Sorensen S, Maini B, Horwitz PA, Gurley JC. Percutaneous closure of patent foramen ovale in patients with migraine: The PREMIUM Trial. J Am Coll Cardiol. 2017; 70(22): 2766–2774.
15. Wilmshurst PT, Ellis BG, Jenkins BS. Paradoxical gas embolism in a scuba diver with an atrial septal defect. Brit Med J 1986; 293: 1277.
16. Wilmshurst PT, Nightingale S, Walsh KP et al. 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: 1648–1651.