

# L'ICTUS CRIPTOGENICO: EVOLUZIONE DEL CONCETTO E APPLICAZIONI NELLA PRATICA CLINICA

*Dario Giobbe*  
*Dip. di Neuroscienze*  
*A.O.U. Città della Salute e della Scienza Torino*

# ICTUS CRIPTOGENICO

## DEFINIZIONE

Un ictus si considera criptogenico quando non se ne è identificata la causa

# CLASSIFICAZIONE TOAST 1993

- Usa il termine ictus indeterminato, equivalente di ictus criptogenico, per 3 situazioni:
  - iter diagnostico incompleto
  - assenza di una causa definita
  - presenza di più cause
- Basandosi solo su clinica e TC comprende circa il 40% degli ictus ischemici
- Non è specificato l'iter diagnostico necessario

# CLASSIFICAZIONE CCSS 2007

- Il Causative Classification Stroke System include anche dati RM e angioRM e suddivide l'ictus criptogenico in 4 subcategorie
- Causa sconosciuta
- Valutazione incompleta
- Non classificato (più di 1 causa)
- **Embolia criptogenica** (brusca interruzione di flusso in un'arteria apparentemente sana, ricanalizzazione completa di arteria occlusa)

# CLASSIFICAZIONE A.S.C.O. 2009

Include 4 cause potenziali (ATS-piccoli vasi, cardiopatia, altre cause) ciascuna con un grado di probabilità\* e di evidenza, l'ictus è criptogenico quando tutti i parametri ASCO sono 0, o nessuno è 1

Iter diagnostico minimo di esclusione

Stenosi extracranica: 1 tra DS-CTA-MRA-XRA

Stenosi intracranica: 1 tra TCD-CTA-MRA-XRA

SVD: MR (T2-FLAIR-GRE-DWI) e clinica

cardiopatia: ECG e vis. Cardiologica, 1 tra TCD-TTE-TEE

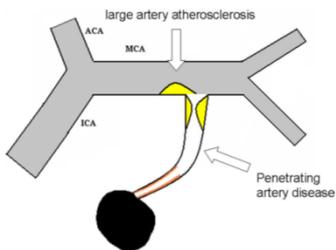
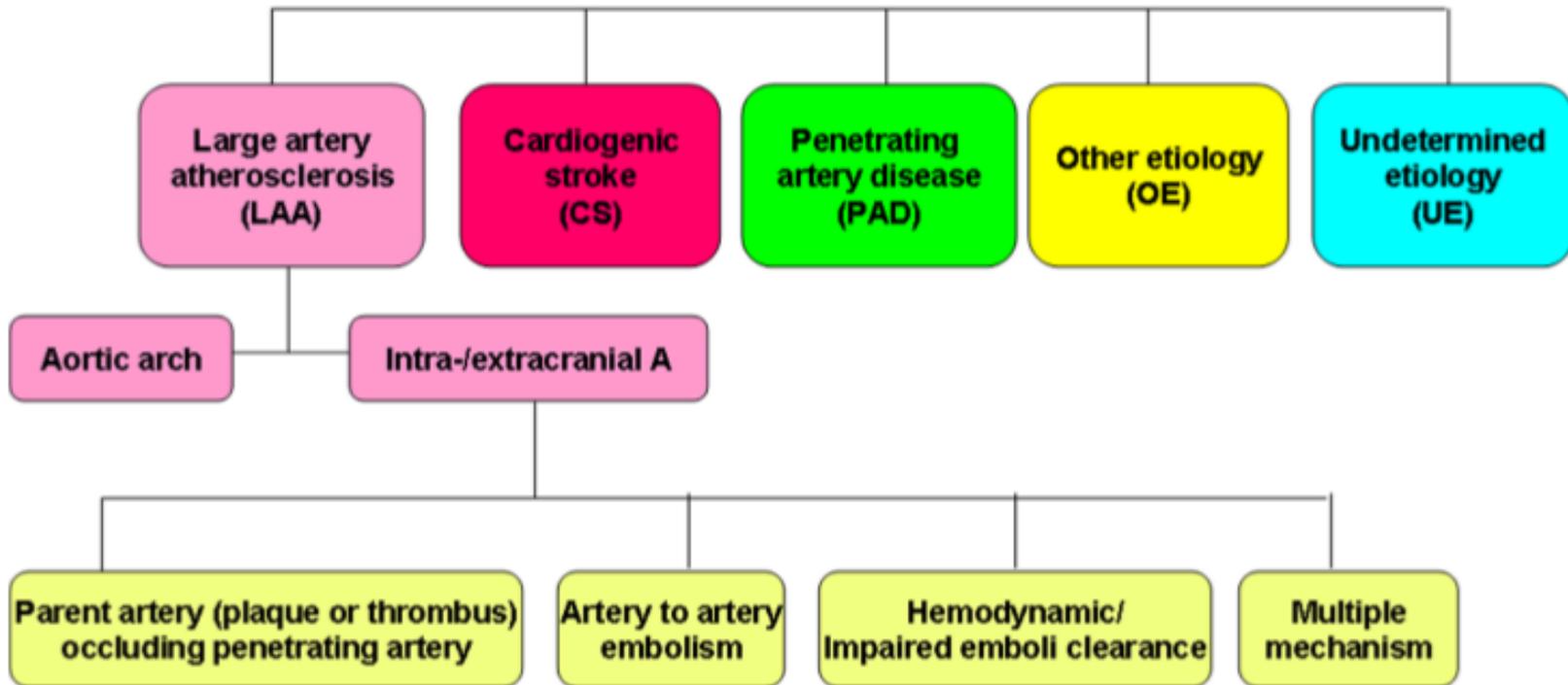
altre cause: LCS, test coagulativi, imaging card, fam, MKR inf

\* 1 probabile, 2 dubbia, 3 improbabile, 9 non studiata a sufficienza, 0 assente

# CLASSIFICAZIONE CISS 2011

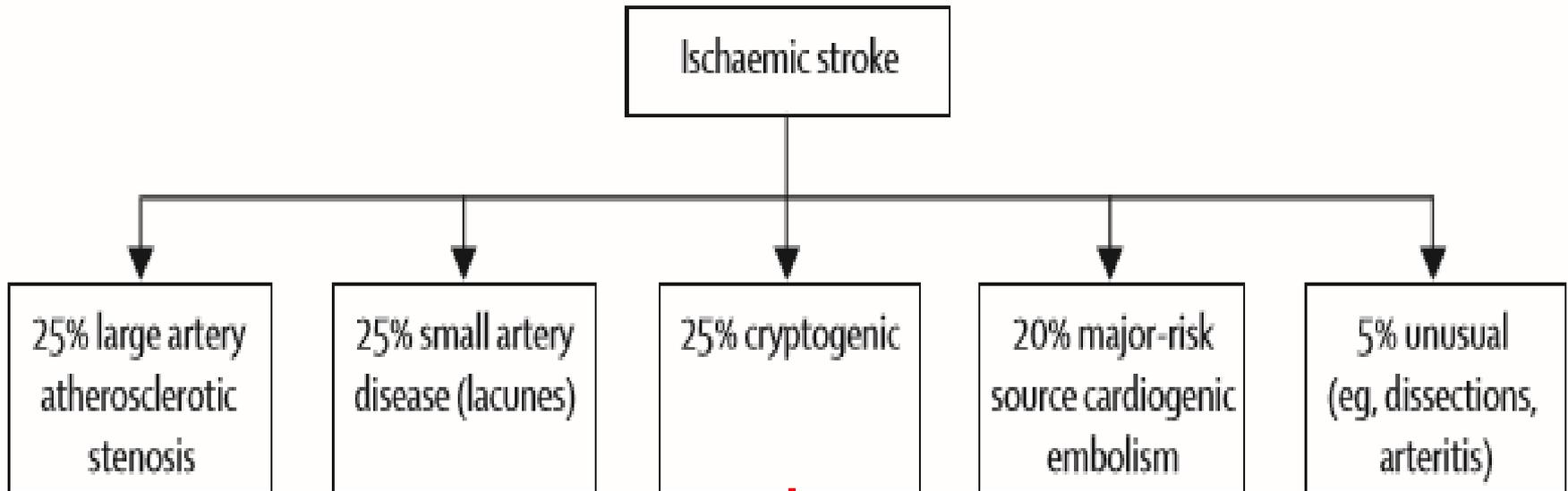
La Chinese Ischemic Stroke Subclassification mantiene le 5 categorie del CCSS, sostituendo il termine SAO (Small Artery Occlusion) con il termine PAD (Penetrating Artery Disease) a prescindere dall'estensione dell'infarto e inserendo l'ATS dell'arco aortico nella categoria ATS grandi vasi.

# Overview of CISS

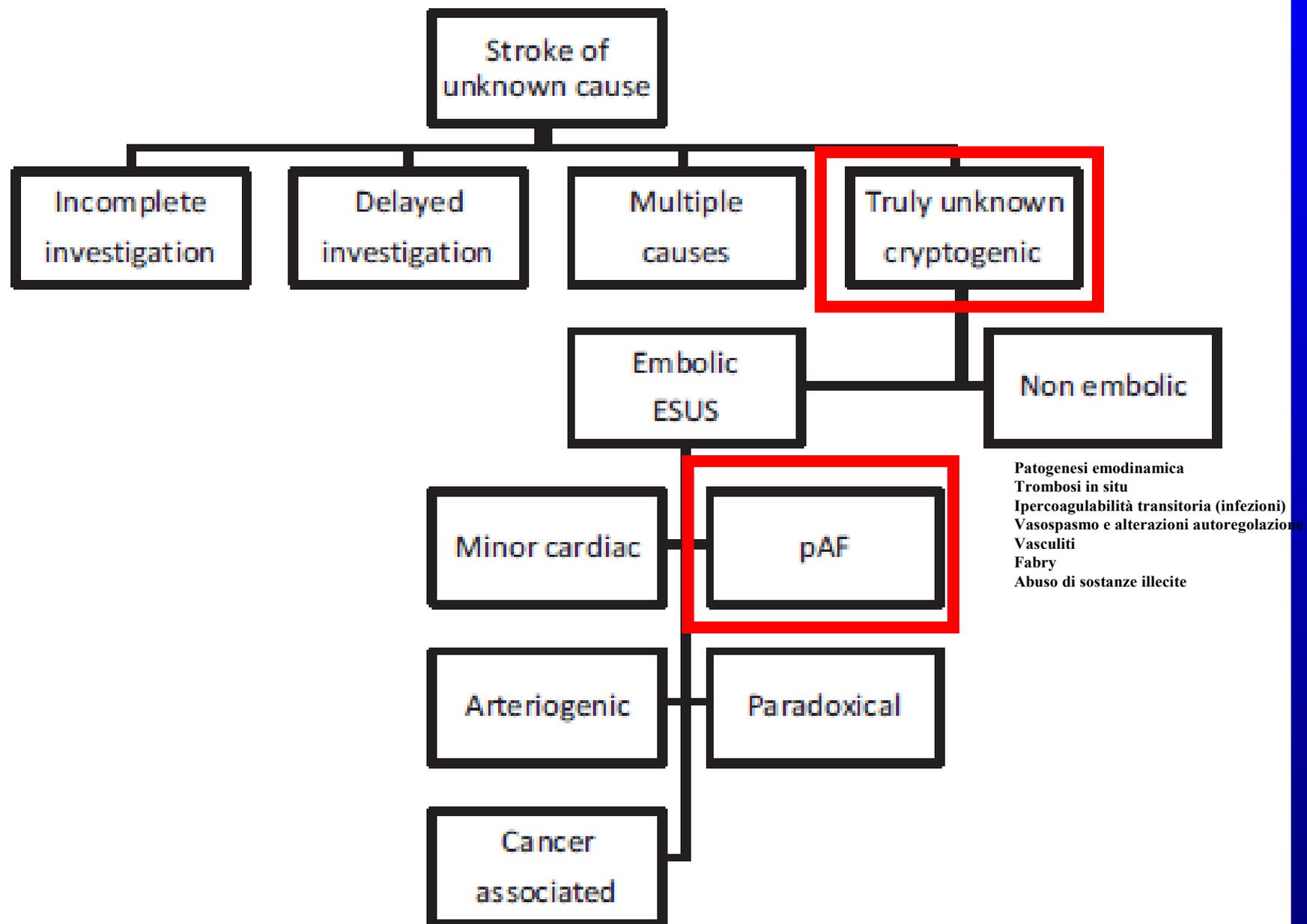


Non definito l'iter diagnostico

## Studi Europei e Nordamericani



% ancora alta e prognosi poco favorevole con AA



**Table 1** Criteria for diagnosis of embolic stroke of undetermined source (from (2))

---

1. Stroke detected by CT or MRI that is not lacunar. Lacunar stroke is defined as a subcortical infarct  $\leq 1.5$  cm ( $\leq 2.0$  cm on MRI diffusion images) in largest dimension, including on MRI diffusion-weighted images, and in the distribution of the small, penetrating cerebral arteries. Visualization by CT usually requires delayed imaging  $>24$ – $48$  h after stroke onset **No clinica**
2. Absence of extracranial or intracranial atherosclerosis causing  $\geq 50\%$  luminal stenosis in arteries supplying the area of ischemia
3. No major-risk cardioembolic source of embolism. Cardioembolic sources include permanent or paroxysmal atrial fibrillation, sustained atrial flutter, intracardiac thrombus, prosthetic cardiac valve, atrial myxoma or other cardiac tumours, mitral stenosis, recent ( $<4$  weeks) myocardial infarction, left ventricular ejection fraction  $<30\%$ , valvular vegetations or infective endocarditis **Solo fonti ad alto rischio**
4. No other specific cause of stroke identified (e.g. arteritis, dissection, migraine/vasospasm, drug abuse)

### Panel 3: Proposed diagnostic assessment for embolic stroke of undetermined source\*

- Brain CT or MRI
- 12-lead ECG
- Precordial echocardiography
- Cardiac monitoring for  $\geq 24$  h with automated rhythm detection†
- Imaging of both the extracranial and intracranial arteries supplying the area of brain ischaemia (catheter, MR, or CT angiography, or cervical duplex plus transcranial doppler ultrasonography)

\*Imaging of the proximal aortic arch is not needed; special blood tests for prothrombotic states only if the patient has a personal or family history of unusual thrombosis or associated systematic signs or disorder. †Cardiac telemetry is not sufficient.

# **SORGENTI EMBOLICHE CARDIACHE A BASSO RISCHIO**

- **Valvolari:** mixomatosi con prolasso e calcificazione mitralica, stenosi e calcificazione aortica
- **Atriali:** asistolia, SSS, TPSV, smoke, aneurisma del setto, rete di Chiari
- **Ventricolari:** disfunzione sistolica o diastolica, non compattazione, fibrosi endomiocardica

# CAUSE DI EMBOLIA PARADOSSA

- PFO
- DIFETTO DEL SETTO INTERATRIALE
- FISTOLA ARTEROVENOSA  
POLMONARE

# SORGENTI DI EMBOLIA ARTERIOSA

- PLACCHE ATS ARCO AORTICO
- PLACCHE NON STENOSANTI ULCERATE DEI VASI CEREBROAFFERENTI (intra-extracranici)

# CAUSE ASSOCIATE A TUMORI MALIGNI

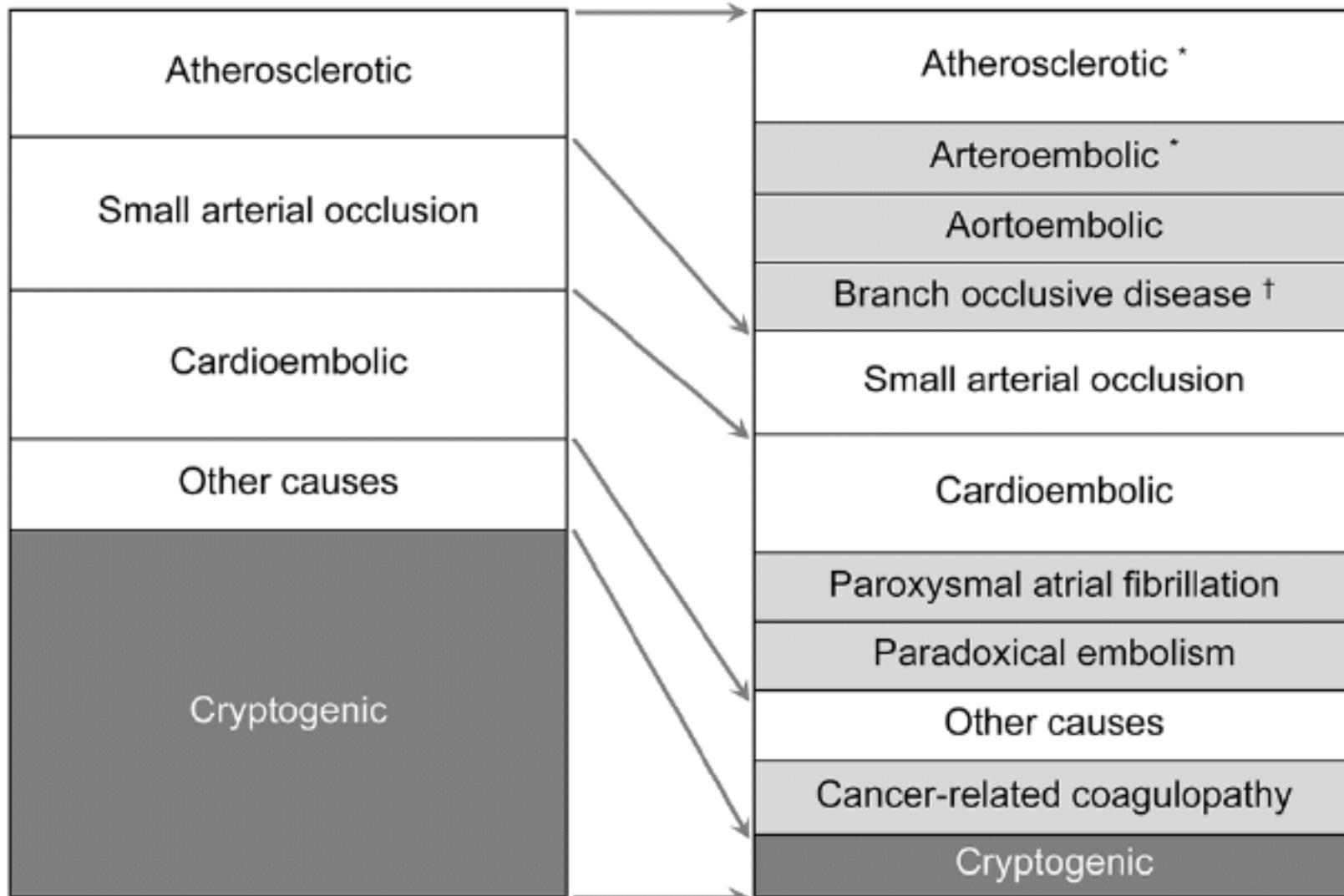
- Endocardite marantica misconosciuta
- Embolia tumorale da tumori maligni occulti

# DIAGNOSTICA AVANZATA

- Imaging Cerebrale: RM DWI
- Imaging Vascolare
- ✓ Extra-Intracranico: RMHR, CEUS 3D, TCD
- ✓ Arco aortico: TEE, TCA
- ✓ Fistole polmonari: TCA
- Studio del Cuore: TEE, RM, CTA, monitoraggio ritmo
- LAB: NT-proBNP, D-dimero, PCR, screening  
coagulazione, alfa galattosidasi, screening tossicologico  
(cocaina, amfetamine e metamfetamina, MDMA (ecstasy), oppiacei (eroina, metadone), cannabinoidi  
(marijuana), ketamina, GHB e BDZ)

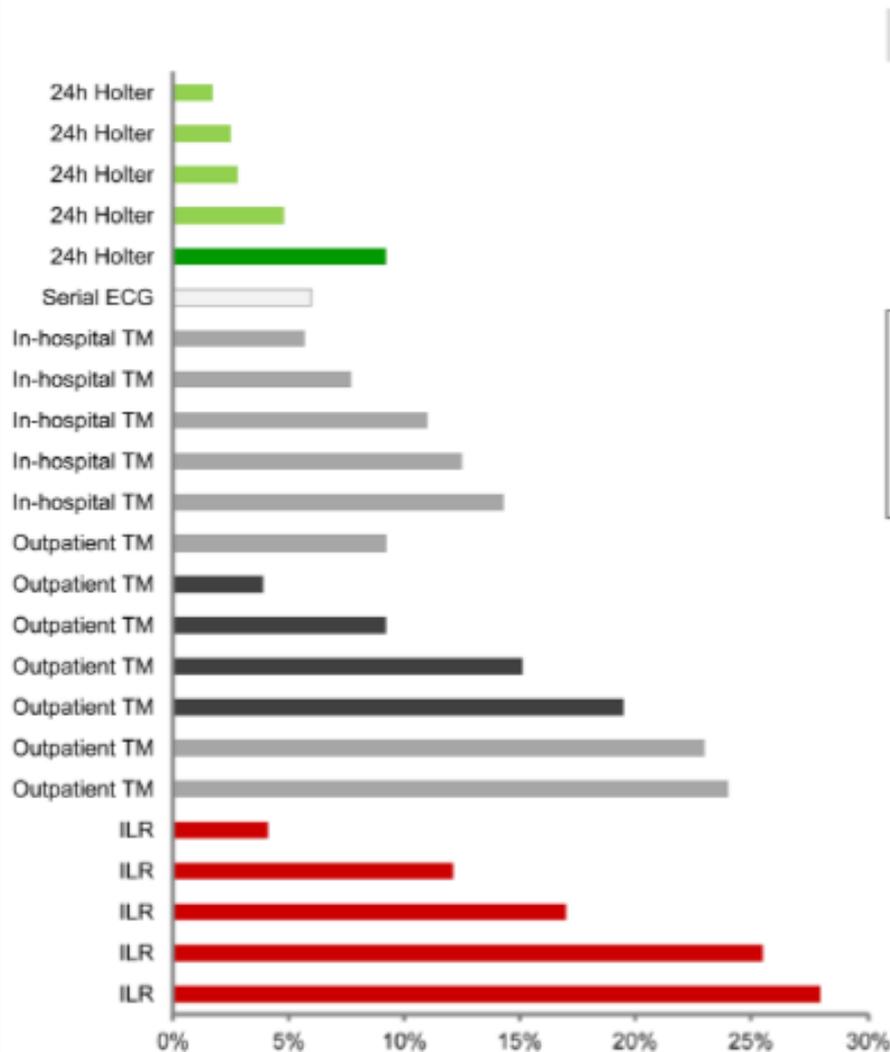
## Conventional classification

## Incorporation of advanced techniques



# FIBRILLAZIONE ATRIALE PAROSSISTICA (PAF)

# % di rilevazione più alta nei criptogenici e per ogni metodica cresce con durata di registrazione



Stroke/TIA	Age	Monitoring duration	AF definition	Reference	No. case
Cryptogenic	63	1 day	>30 sec	Ritter	60
Any	65	1 day	>30 sec	Alhadramy	413
Non-CE	69	1 day	>30 sec	Rizos	496
Non-CE	70	1 day	>30 sec	Stahrenberg	281
Any	65	1 day	<30 and >30 sec	Alhadramy	413
Any	72			Douen	133
Non-CE, holter(-)	67	7 days	>30 sec	Jabaudon	149
Non-CE	69	7 days	>30 sec	Rizos	496
Non-CE	72	3.1 days	>30 sec	Kallmunzer	245
Non-CE, holter(-)	70	2.7 days	>30 sec	Stahrenberg	224
Cryptogenic	64	2.9 days	>30 sec	Barthelemy	28
Non-CE, holter(-)	63	24 days	>30 sec	Gaillard	98
Cryptogenic	69	2 days	<30 and >30 sec	Miler	156
Cryptogenic	69	7 days	<30 and >30 sec	Miler	156
Cryptogenic	69	14 days	<30 and >30 sec	Miler	156
Cryptogenic	69	21 days	<30 and >30 sec	Miler	156
Cryptogenic	66	21 days	<30 and >30 sec	Tayal	56
Cryptogenic	61	21 days	>30 sec	Bhatt	62
Cryptogenic	49	430 days	<30 and >30 sec	Dion	24
Cryptogenic	65	30 days	>5 sec	Flint	239
Cryptogenic	63	13 days	>30 sec	Ritter	60
Cryptogenic	52	48 days	>2 min	Cotter	51
Non-CE	73	400 days	>5 min	Ziegler	319

# RISULTATI DEI TRIAL

# EMBRACE N Eng J Med 2014

- Studio di confronto tra monitoraggio ambulatoriale non invasivo (cintura portaelettrodi) per 30 gg e Holter ECG convenzionale (24 h) nel riconoscimento PAF nell'ictus criptogenico
- 280 pz con monitoraggio non invasivo 277 controlli
- PAF > 30" nel 16,1% (3,2% nei controlli)
- PAF > 150" nel 9,9% (vs 2,5%)

ASSERT 6', MOST 5'

# SURPRISE Eur J Neu 2014

- Studio di prevalenza della PAF nell'ictus criptogenico con monitoraggio a lungo termine (ILR)
- 85 pz monitorati per una durata media di 569 gg
- PAF nel 20,7% (rilevata con LR nel 16,1%)
- Sempre asintomatica
- Intervallo medio al I evento 109 gg
- Durata prevalente 1-4 h

# CRYSTAL AF NEJM 2014

- Studio di confronto tra monitoraggio a lungo termine (ILR) e follow up convenzionale nel rilievo di FAP nell'ictus criptogenico
- 441pz (221ILR-220 controlli)
- PAF nell'8,9% a 6 mesi (vs 1,4), nel 12,4% a 1 anno (vs 2) Nei 48 pz con follow up di 3 anni 30% (vs 3)
- Intervallo medio 84 gg
- Durata massima giornaliera media 11 h

# METANALISI AFZAL

- 3 RCT e 13 studi osservazionali
- Il riscontro di FAP aumenta con la durata del monitoraggio
- I risultati sono migliori con ILR che con i dispositivi indossabili

**REGISTRO MOLINETTE  
DEI PORTATORI DI LOOP  
RECORDER NELL'ESUS**

# POPOLAZIONE STUDIATA

- 95 pz ricoverati per ESUS nel Dip. di Neuroscienze dell'AOU Città della Salute e della Scienza di Torino dal gennaio 2011 al marzo 2017 con punteggio allo STAF SCORE  $\geq 5$
- Sesso: 53 M 42 F
- Età media: 66 anni  $\pm 15$
- CHA2DS2-VASC: 4,5  $\pm 1,2$

# INDAGINI CLINICO-STRUMENTALI PRELIMINARI

- RM encefalo inclusiva di angio RM intracranica
- Ecocolordoppler vasi epiaortici
- Ecocardiogramma transtoracico e transesofageo
- Holter ECG 24 h
- Esami di laboratorio inclusivi di screening della coagulazione, NT-proBNP, PCR, D-dimero

# STAF SCORE (cutoff 5)

**Table 1.** Criteria and scoring used in the STAF

		Points
Age	>62 years	2
	≤62 years	0
Baseline NIHSS score	≥8	1
	<8	0
Left atrial dilatation	Yes	2
	No	0
Vascular aetiology <sup>1</sup>	Yes	0
	No	3
Total		0–8

<sup>1</sup> Defined by the absence of symptomatic extracranial stenosis ≥50% or occlusion presumed atherothrombotic, symptomatic arterial dissection, or clinico-radiologic lacunar syndrome.

# CARATTERISTICHE DEL MONITORAGGIO

- Impiego di ILR Reveal XT
- Intervallo esordio sintomi-impianto: < 45 gg
- Durata mediana del monitoraggio: 337 gg
- Durata max monitoraggio: 3 anni



Volume: 9 cc

Weight: 15 g

Dimensions: 62 x 19 x 8 mm

† For more information regarding reimbursement, contact your local Medtronic representative. In the United States, Medicare coverage of Reveal XT Implant is limited to unexplained fainting. Coverage to monitor for more than unexplained syncope has not been approved. Providers with questions should contact their local Medicare representative.

**Actual Size**



Viene iniettato  
sotto cute



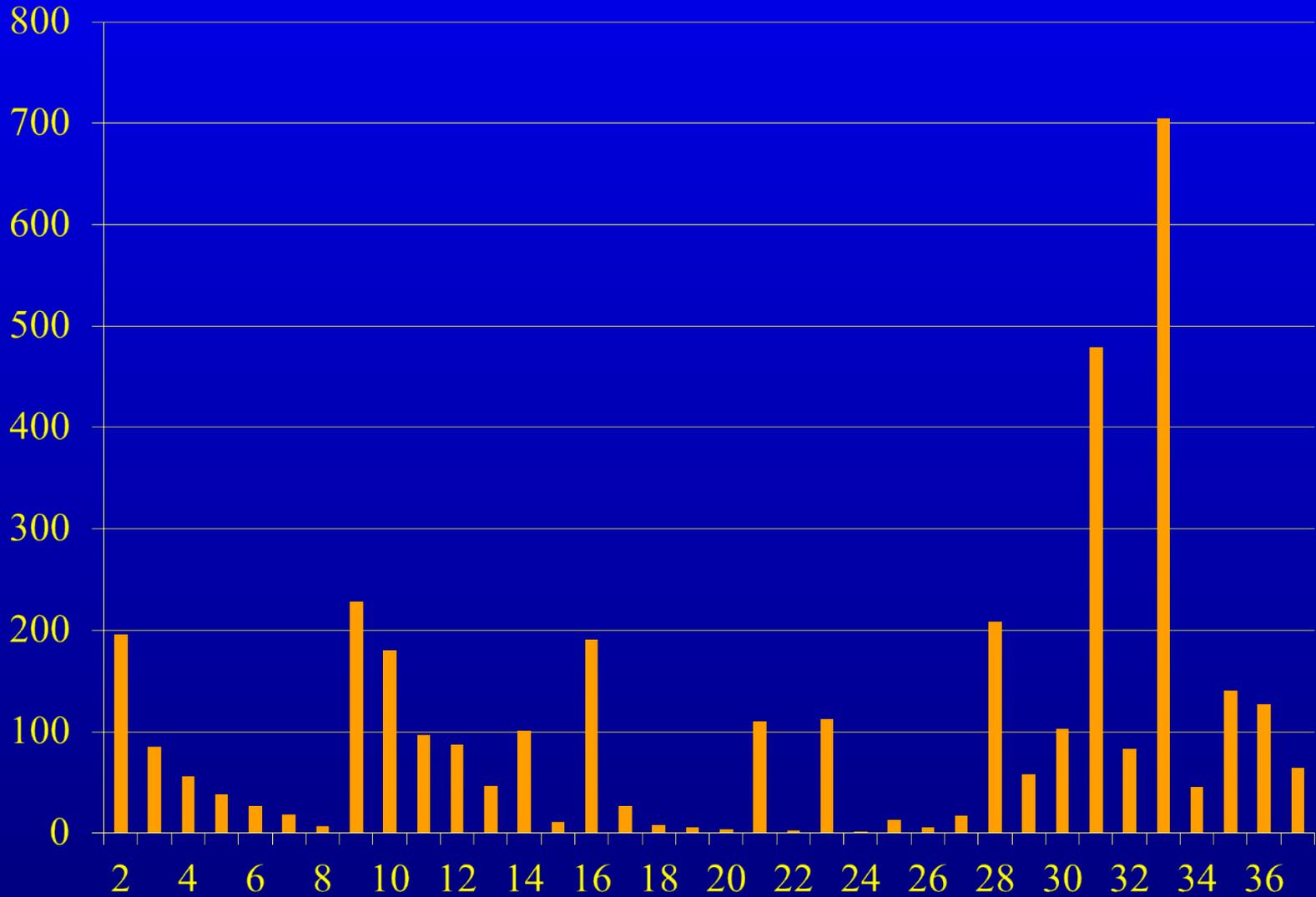
# RISULTATI

In 36 pazienti (21 M, 15 F, età media 71aa), pari al 38% dei pz sottoposti all'impianto del loop recorder, è stata rilevata una fibrillazione atriale parossistica (durata > 5')

# **DURATA DEL MONITORAGGIO PRIMA DEL RISCONTRO DI FAP**

- Mediana: 84 giorni (4-712)
- In 8 pz (22%) l'intervallo tra impianto e riscontro è risultato  $> 180$  giorni

# DURATA DEL MONITORAGGIO PRIMA DEL RISCONTRO DI FAP



# BURDEN

<b>Durata max</b>	<b>Numero pz</b>
5-60'	10
1-24 h	17
> 24 h	9

## ALTRI DATI FOLLOW UP

- Pz asintomatici durante FAP : 28
- Switch a TAO: nel 97%
- Recidive ischemiche: 4 (2 con riscontro FAP, 2 senza)

# FATTORI ASSOCIATI AL RISCONTRO DI FAP

- Età avanzata
- Dilatazione atriale sn
- Battiti atriali prematuri (420 vs 5 al giorno),  
in specie se precoci (P su T)

# CONSIDERAZIONI FINALI I

- In precedenti studi in pazienti con ictus ischemici criptogenici sottoposti a impianto di loop recorder la Fibrillazione Atriale Parossistica è stata riscontrata in circa il 25 % dei casi (12-33%)\*
- Questo fa ritenere che tale procedura possa svolgere un ruolo importante nell'iter diagnostico di questo tipo di pazienti

\*EMBRACE NEJM 2014   SURPRISE EJN 2014   CRYSTAL AF NEJM 2014

Cotter Neurology 2013   Rojo Martinez Rev Neurol 2013

# ANALISI DEI COSTI

- Il costo per paziente dopo un primo evento ischemico cerebrale è di 1838 € contro i 258 della diagnostica tradizionale
- Un secondo evento ischemico che si verifichi solo nei pz non impiantati ha però un costo di 7418 € con un risparmio di 5838 € per ogni evento ischemico evitato
- Quindi risulta importante la selezione dei pazienti

## CONSIDERAZIONI FINALI II

Nella nostra casistica lo screening preliminare con l'impiego dello STAF Score sembra aumentare ulteriormente la percentuale di positività della procedura, consentendone un utilizzo ancora più mirato