

DIFICULTĂȚI DE DIAGNOSTIC ETIOLOGIC LA PACIENȚII CU ICTUS CRIPTOGENIC

**Natalia Șalari¹ – asistent, Elena Manole¹ – conf. univ., dr. șt. med.,
Olesea Odainic² – medic neurolog, dr. șt. med., Ianuș Dacin² – neuroimagist,**

¹Catedra de neurologie, USMF „Nicolae Testemițanu”,

²Institutul de Neurologie și Neurochirurgie din RM

tel. 022829074, natalia.salari@usmf.md

Rezumat

În pofida tehnicilor avansate de diagnostic o treime dintre ictusurile ischemice rămân a fi fără o cauză clară. Constituirend 30% dintre toate infarctele cerebrale și fiind caracteristic persoanelor tinere, ictusul criptogenic este actual și studiat în multe studii clinice. S-a efectuat un studiu prospectiv care a inclus 36 pacienți consecutivi cu ictus ischemic de etiologie neelucidată pe parcursul a 27 luni. Scopul lucrării a fost de a studia procedeele de diagnostic la pacienții cu ictus criptogenic, precum și analiza factorilor de risc, recurențelor și paternului imagistic. Pacienții au fost examinați clinic, prin teste de laborator, investigații instrumentale și imagistice. Doar unii dintre pacienții incluși în studiu au fost evaluați conform programului desfășurat de examinare. Cauza maladiei a fost determinată doar la 5 pacienți. Motivele de neelucidare sunt multiple: existența factorilor etiologici necunoscuți, reversibilitatea factorilor etiologici, investigațiile efectuate care nu au cuprins toate cauzele posibile. Subiecții cu ictus ischemic de etiologie neelucidată necesită a fi evaluați după un plan de diagnostic desfășurat, acesta necesitând cheltuieli mari. Procedeele de diagnostic în caz de ictus criptogenic sunt: ecocardiografia transesofagiană, Holter-ECG, angio-CT/RMN cerebrală, ultrasonografia Doppler transcraniană, determinarea trombozei venoase profunde în caz de suspecție de embolism paradoxal, biochimia sangvină și coagulograma desfășurată. Tratamentul și profilaxia secundară va depinde de factorul etiologic determinat; astfel că ictusul embolic va fi tratat cu anticoagulante orale, mecanismul aterotrombotic va necesita tratament cu dezagregante, statine sau chirurgical.

Cuvinte-cheie: ictus criptogenic, fibrilație atrială paroxistică, foramen oval persistent

Summary. Difficulties in ethiological diagnosis in patients with cryptogenic stroke

Despite advanced diagnostic techniques one third of ischemic infarcts remain without a clear cause. Representing 30% of all brain infarcts and being typical for young people, cryptogenic infarct is actual and is being studied in several clinical trials. We conducted a prospective study that included 36 consecutive patients with ischemic stroke of unknown etiology during 27 months. The aim of this work was to study the processes of diagnosis in patients with cryptogenic stroke and analysis of risk factors, recurrence and imaging pattern. The patients underwent clinically, laboratory and imaging investigations. Only a few patients in the study were evaluated according to the full investigation program. The cause of the disease has been determined for only 5 patients. There are multiple reasons for not elucidating: existence of unknown etiologic factors, reversibility of etiologic factors, investigations which did not cover all possible causes. Subjects with unexplained ischemic stroke etiology need to be evaluated through a extensive diagnostic plan, requiring large expenditures. Diagnostic procedures used in case of cryptogenic stroke are: transesophageal echocardiography, 24h-Holter-monitoring, CT- / MRI-angiography, transcranial ultrasound, venous ultrasound, MR-venography in case of suspected paradoxical embolism, blood investigations, coagulation tests. Treatment and secondary prophylaxis will depend on the determined etiologic factor; therefore paradoxical embolism or cardioembolic infarct will be treated with oral anticoagulants, atherothrombotic mechanism will require antiplatelet treatment, statins or surgery.

Key words: cryptogenic stroke, paroxysmal atrial fibrillation, patent foramen ovale

Резюме. Трудности этиологического диагноза у больных с криптогенным инсультом

Несмотря на продвинутые методы диагностики треть ишемических инсультов остаются без ясной причины. Представляя 30% из всех ишемических инфарктов мозга и будучи более типичным для молодых людей, криптогенный инсульт является актуальным, и в настоящее время изучается во многих клинических исследованиях. Мы провели проспективное исследование, включавшее 36 пациентов с ишемическим инсультом неизвестной этиологии в течение 27 месяцев. Целью данной работы было изучение алгоритма диагностики у пациентов с криптогенным инсультом и анализ факторов риска, рецидивов и нейровизуализации. Пациенты были обследованы клинически, лабораторными данными и компьютерной томографии (КТ) головного мозга или магнитно-резонансной томографии (МРТ) головного мозга. Лишь немногие пациенты были оценены в соответствии с полной программой исследования. Этиологический фактор был определен только у 5 пациентов. Есть несколько причин, по которым не удалось установить причину ишемического инсульта: существование неизвестных этиологических факторов, обратимость этиологических факторов, расследования которые не охватывают все возможные причины. Пациенты с необъяснимым ишемическим инсультом должны быть обследованы более тщательно, диагностические методы требуя чаще всего больших затрат. В случае криптогенного инсульта используются следующие диагностические исследования: пищеводная эхокардиография, мониторинг ЭКГ по Холтеру, КТ-/МРТ-ангиография, транскраниальная доплерография, венозный ультразвук, МР-венография в случае подозрения парадоксальной эмболии, исследования крови, коагуляционных тестов. Лечение и вторичная профилактика будет зависеть от определенного этиологического фактора. Поэтому лечение и профилактика эмболического инсульта будут проведены пероральными антикоагулянтами, а атеротромботический механизм потребует антитромботическое лечение, статины или хирургическое вмешательство.

Ключевые слова: криптогенный инсульт, пароксизмальная фибрилляция предсердий, открытое овальное отверстие

Introducere

Prin noțiunea de ictus criptogenic (IC) este definită ischemia cerebrală de etiologie neclară. Motivele de neelucidare sunt multiple: existența factorilor etiologici necunoscuți, reversibilitatea factorilor etiologici, investigațiile efectuate care nu au cuprins toate cauzele posibile sau examinarea insuficientă. Probabilitatea de a detecta cauza unui IC crește dacă suplimentar metodelor de diagnostic de rutină [ultrasonografia carotidiană, ecocardiografia transtoracică (ETT), Holter ECG 24 ore] se adaugă investigații mai specifice. Deci, depistarea cauzei IC depinde de procedeele specifice de diagnostic întreprinse pentru identificarea cauzelor rare.

Conform clasificării TOAST (Trial of Org 10172 in Acute Stroke Treatment) deosebim 5 tipuri de ictus ischemic:

- 1) tromboza datorată aterosclerozei arterelor mari (AAM);
- 2) cardioembolismul (CE);
- 3) ocluzia vaselor mici (OVM);
- 4) ictus criptogenic, care poate fi de cauză neidentificată sau din cauza investigării incomplete);
- 5) ictus provocat de etiologie rară (IER): vasculitele din cadrul maladiilor de sistem, disecția de arteră carotidă internă, displazia fibromusculară, maladia Moyamoya, vasculite infecțioase).

Conform diferitor studii epidemiologice rata fiecărui tip de ictus ischemic (conform clasificării TOAST) variază: AAM – 16,9% – 21,8%, CE – 18,9% – 29%, OVM – 20,5% – 38,7%, IC – 31% – 42,1%, IER – 1,5% – 4,8% [1,2,3,4].

Dacă la primele trei tipuri de ictus cauza accidentului vascular poate fi determinată prin examinările

de rutină, atunci IC și ictusurile provocate de cauze rare vor necesita un plan aparte de investigație. Se cunosc câteva mecanisme patofiziologice de producere al ictusului criptogenic, acestea fiind stările de hipercoagulabilitate asociate sau nu cu foramen oval patent, ateroscleroza aortei, vaselor precerebrale sau stenozele intracerebrale și aritmiile paroxistice. Aceste mecanisme sunt corelate cu vârsta. Stările de hipercoagulabilitate și FOP se întâlnesc mai des la persoanele tinere, aritmiile ascunse și boala aterosclerotică fiind mai des depistate la pacienții cu vârsta mai mare de 55 de ani [5].

Planul de investigații în caz de IC va include următoarele metode:

- 1) Metode utile:
 - Ecocardiografia transesofagiană (ETE)
 - Monitorizarea îndelungată a ECG
 - Angio-CT/RMN aortei și vaselor brahiocefalice
 - Ultrasonografia transcraniană
 - Ultrasonografia sistemului venos a membrilor inferioare/venografie-RMN/flebografie
 - Coagulograma desfășurată (teste pentru determinarea hemofiliilor ereditare)
 - Alfa galactozidază
- 2) Metode discutabile:
 - 3D RMN cerebrală
 - 3D RMN cerebral multidirecțională cu cartografierea funcțiilor cerebrale
 - RMN cardiac
 - Ecocardiografia intracardiacă
 - Teste biologice

Ecocardiografia transesofagiană (ETE) este indicată atunci când rezultatele ecocardiografiei transtoracice (ETT) nu sunt concludente [5, 6]. ETE apreciază abnormalități relevante la majoritatea pacienților tineri cu IC [6, 7]. Date relevante la pacienții cu IC include detectarea foramenului oval patent (FOP), maladiile valvulare, aneurismul sau defectul septului interatrial, plăcile aortale, dischinezia miocardică regională, dilatarea atriului stâng și alte patologii cardiace rare. Un studiu consecutiv, care a inclus 231 pacienți cu IC, a detectat la pacienți prin ETE un factor de risc cardiac major cu indicarea ulterioară de anticoagulate orale (ACO) [8]. Într-un alt studiu ce a cuprins 100 de pacienți cu IC, ETE a schimbat tratamentul la 90% dintre pacienți și a sugerat închiderea FOP la 38 dintre aceștia [8].

Una dintre cele mai relevante cercetări privind monitorizarea îndelungată a ECG este studiul multicentric CRYSTAL AF (*Cryptogenic Stroke and Underlying Atrial Fibrillation*) care a testat timp de 3 ani un cardiomonitor implantat. Rezultatele cercetării au fost următoarele: la 30% dintre pacienții cu IC s-au

depistat paroxisme de fibrilație atrială (FAP) cu durată mai lungă de 6 minute [10]. În grupul de control care a fost testat prin Holter ECG timp de 24 de ore FAP a fost depistată doar la 2% pacienți [9].

Ultrasonografia transcraniană este utilă în determinarea stenozei arteriale intracerebrale, șuntului arteriovenos, hipoplazia arterelor vertebrale, metoda fiind una simplă și neinvazivă [10]. Un studiu clinic efectuat pe un eșantion de 112 pacienți cu ictus ischemic în bazinul vertebrobasilar a arătat corelarea ictusului cu hipoplazia arterei vertebrale de aceeași parte la 58 pacienți, ceea ce a constituit 51,8% [19].

Angio-CT/RMN aortei și vaselor brahiocefalice trebuie efectuată la acei pacienți la care se suspectă placa aterosclerotică aortală, disecția de aortă sau disecția carotidiană, stenoza intracerebrală [12]. Disecția de arteră carotidă internă (DACI) poate apărea spontan sau în urma unui traumatism cervical la orice vârstă. Cel mai des disecția de carotidă se întâlnește la pacienții cu maladii de sistem. Zona cel mai des interesată este partea extracraniană deoarece este cel mai des supusă extensiei. DACI reprezintă factorul etiologic la 20-25% dintre pacienții cu ictus ischemic mai tineri de 45 ani [23, 24].

În cazurile în care se suspectă un embolism paradoxal sau tromboză venoasă profundă examinarea prin ultrasonografia sistemului venos a membrilor inferioare, venografie-RMN sau chiar flebografie este necesară. Însă există o problemă în determinarea cauzei IC, deoarece uneori trombul intraluminal la momentul examinării nu poate fi detectat [12]. Aprecieră D-dimerilor poate fi utilă în aceste cazuri.

Dacă se suspectă sindromul anti-fosfolipidic atunci sunt utile următoarele teste: numărul de trombocite, lupus anticoagulant, anticorpi anti-cardiolipinici. Testele sunt relevante la pacienții care nu urmează tratament anticoagulant [13]. Referitor la cercetarea stărilor de hipercoagulabilitate nu există un consensus privind utilitatea acestora.

Factorul V Leiden constituie o variantă anormală a factorului V ce devine rezistent la acțiunea proteinei C activate (APC). Este generat de o mutație punctiformă a genei de pe cromozomul 1q23 care codifică sinteza factorului V, prin substituția guaninei (G) cu adenina (A) în poziția 1691. În produsul proteic, substituția nucleotidică se exprimă prin înlocuirea argininei din poziția 506 cu glutamina (mutația R506Q). Factorul V astfel modificat este denumit factor Leiden, alterarea constând în modificarea situsului de legare a APC. Ca urmare a acestei mutații, factorul V Leiden este inactivat de 10 ori mai lent decât cel normal și persistă mai mult timp în circulație, ceea ce conduce la o generare crescută de trombină și astfel, la hipercoagulabilitate [16]. Mutația este transmisă

autozomal co-dominant și este prezentă la aproximativ 3-7% din populația caucaziană, fiind astfel cea mai frecventă cauză de trombofilie ereditară [16].

Material și metode

A fost efectuat un studiu care a inclus 36 pacienți cu ictus ischemic de etiologie neelucidată, internați în Institutul de Neurologie și Neurochirurgie, în perioada 1 ianuarie 2013 – 30 martie 2015. Au fost examinați 19 bărbați și 17 femei. Pentru elucidarea factorilor de risc au fost precăutate: antecedentele patologice și eredocolaterale, obișnuințele nocive. Pacienții au fost investigați paraclinic prin analize de laborator și investigații imagistice. Au fost efectuate următoarele analize de laborator: coagulograma efectuată în laboratorul instituției (nivelul de fibrinogen plasmatic, indicele protrombinic), glicemia, nivelul colesterolului și trigliceridelor serice. Au fost studiate electrocardiogramele pacienților, cu scopul de a aprecia prezența unor tulburări de ritm sau tulburărilor cardiace care ar putea servi drept factori de risc pentru ictus ischemic (fibrilația atrială, prezența infarctelor miocardice, cardiopatie ischemică). Toți pacienții au fost examinați prin ultrasonografia Doppler a vaselor brahiocefalice pentru a pune în evidență riscul aterotrombotic. Pentru aprecierea factorilor de risc rar întâlniți, suplimentar la examinările efectuate în staționar, o parte dintre pacienți au fost investigați prin analize de laborator specifice: testele caracteristice maladiilor de sistem, profilul sindromului antifosfolipidic, coagulograma desfășurată (antitrombina III, proteina C, proteina S), dozarea homocisteinei, aprecierea mutației factorului V Leiden, Holter-ECG 24 de ore, ecocardiografie transtoracică și transesofagiană, angiografie CT cerebrală.

Rezultate

Dintre cei 36 pacienți incluși în studiu repartizarea generală a fost: 19 bărbați (53%) și 17 femei (47%). Vârsta pacienților a fost cuprinsă între 21 și 59 ani la bărbați și 27-57 ani la femei. Vârsta medie a pacienților fiind de $44,1 \pm 0,52$ ani. Dintre cei 36 pacienți incluși în studiu, 21 pacienți (58%) au fost cu vârsta mai mică de 45 ani.

Nu toți pacienții au beneficiat de investigații desfășurate, astfel că doar 9 bolnavi au fost cercetați conform planului de investigații în caz de ictus criptogenic. Astfel s-a reușit de a aprecia diagnosticul etiologic la 5 pacienți – la doi pacienți s-au înregistrat paroxisme de fibrilație, la două paciente au fost apreciate persistența foramenului oval asociată cu tromboza venoasă profundă și la un bărbat s-a determinat ateroscleroză stenozantă intracerebrală prin angio-CT cerebrală.

Au fost identificați următorii factori de risc (figura 1): HTA – 15 pacienți; ateroscleroza nestenozantă și hipoplazia congenitală a arterelor brahiocefalice – 12 pacienți, obezitate - 12 pacienți, hiperlipidemie – 9 pacienți, tabagism (>5 ani) – 7 pacienți, diabet zaharat – 6 pacienți, antecedente eredocolaterale – 5 pacienți, alcoolism – 4 pacienți, fibrilație atrială paroxistică – 2 pacienți, tromboză venoasă profundă asociată cu foramen ovale patent – 2 pacienți, consum de droguri – 2 pacienți, migrenă – 2 pacienți, hiperhomocisteinemie – 2 pacienți, sindrom antifosfolipidic – 2 pacienți, maladii de sistem – 1 pacient. Pacienți fără niciun factor de risc au fost cinci.

Pentru fiecare bolnav au fost calculați factorii de risc (figura 2). La 8 pacienți a fost determinat doar un singur factor de risc, la 10 pacienți – 2 factori, la

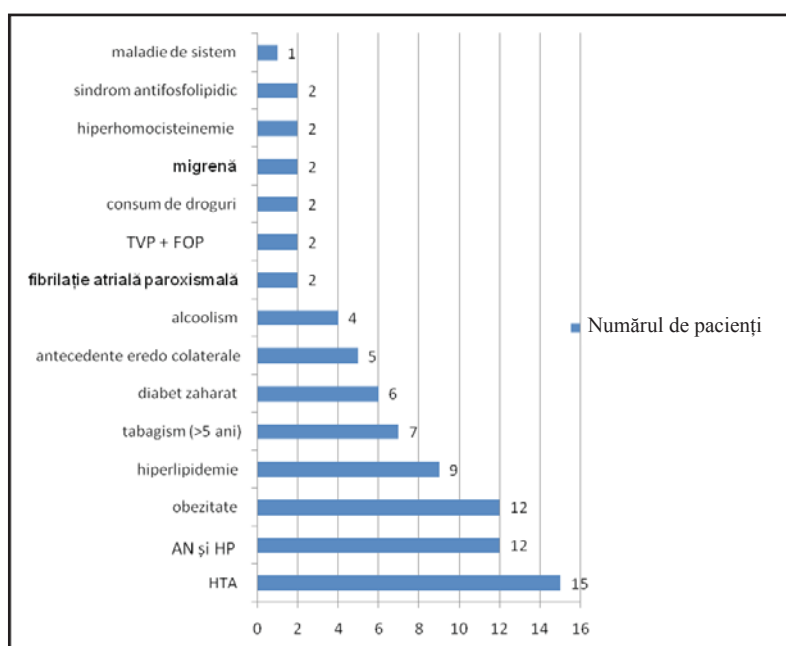


Figura 1. Repartizarea factorilor de risc în grupul pacienților studiați.

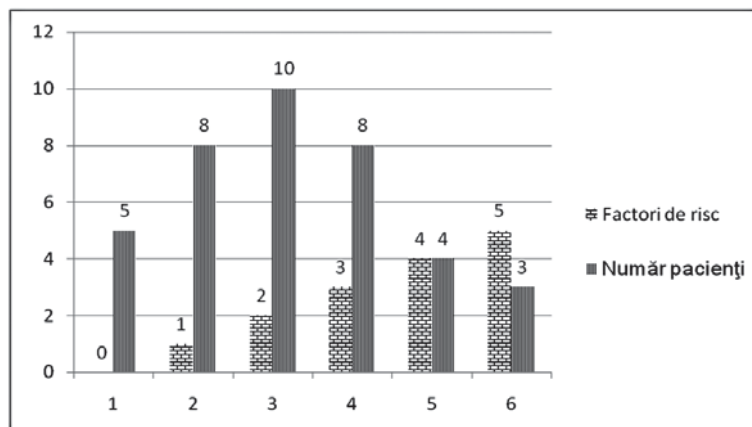


Figura 2. Repartizarea numărului factorilor de risc per pacient.

8 pacienți – 3 factori, la 4 pacienți – 4 factori și la 3 pacienți au fost depistați 5 factori de risc. Două pacienți de 34 și 57 de ani, au dezvoltat ictusul la a 2-a zi de la intervenția chirurgicală.

Dintre cei 36 pacienți cu ictus ischemic criptogen 12 au suferit de accident vascular ischemic în sistemul vertebrobazilar și 24 în sistemul carotidian (figura 3). Repartizarea conform tabloului imagistic a ictusurilor din sistemul carotidian este următoarea:

- 1) Ictusuri corticosubcorticele – 7 pacienți
- 2) Ictusuri profunde – 9 pacienți
- 3) Ictus masiv (>1/2 emisferă) – 5 pacienți
- 4) Mai mult de un focar – 3 pacienți.

La pacienții cu ictus ischemic în bazinul posterior (12 pacienți) au fost găsite schimbări ecografice ce corelau cu partea ictusului în 8 cazuri, procentual constituind 66,7%.

La 2 pacienți cu mecanism embolic tabloul imagistic a arătat mai multe focare ischemice în bazine diferite.

Pe parcursul supravegherii la 7 pacienți au fost înregistrate recurențe: la 4 pacienți s-au dezvoltat ictusuri în același bazin; la 3 pacienți ictusurile repetate au fost în bazine diferite.

Dacă am repartiza pacienții incluși în studiu conform clasificării TOAST, tabloul ar fi următor:

1) tromboza datorată aterosclerozei arterelor mari – 1 pacient

2) cardioembolism sau embolism paradoxal – 4 pacienți

3) ocluzia vaselor mici – 0 pacienți

4) ictus criptogen (cauză neidentificată sau investigare incompletă) – 31 pacienți

5) ictus provocat de etiologie rară – 0 pacienți.

Prezentăm cazul clinic al unei paciente, care la vârsta de 41 ani a suportat un ictus ischemic în bazinul arterei cerebrale posterioare drepte. Debutul maladiei a fost acut cu instalarea cefaleei unilaterale asociată cu scotoame. Pacienta avea anamnezic de maladie varicoasă a membrelor inferioare pentru care a fost operată cu 5 ani înainte de evenimentul cerebro-vascular. Anamnezicul erodocolateral agravat - tatăl și bunica pe linia tatălui au suferit de accident vascular nespecificat. Pacienta are un copil; pierderi de sarcină nu a avut, antecedente familiale de avort spontan nu sunt. Diagnosticul a fost confirmat prin RMN cerebrală 1,5 T la care s-a vizualizat o zonă de ischemie occipitală stângă cu imbibiție hemoragică. Examinarea ECG a arătat ritm sinusal regulat. Ultrasonografia vaselor brahiocefalice nu a depistat vreo schimbare vasculară patologică. Analizele de laborator au fost

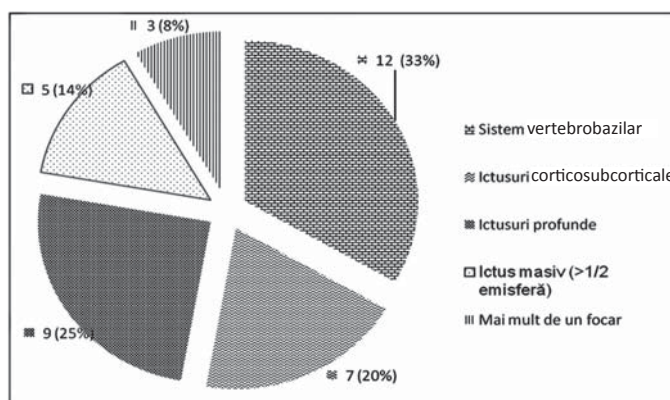


Figura 3. Tabloul imagistic al pacienților cu ictus criptogen.

în limitele normei. Examenul ecografic transtoracic al cordului a suspectat anevrism de sept interatrial (ASA), din care motiv pacienta a efectuat ecocardiografia transesofagiană. La cea din urmă metodă s-a determinat asocierea ASA cu persistența foramenului oval. Astfel a fost determinată cauza ictusului, acesta fiind un embolism cerebral paradoxal prin FOP, sursa embolului fiind tromboza venoasă profundă. A fost instituit tratament cu anticoagulante orale. Pacienta a fost consultată și de către cardiocirurg. Tratament chirurgical nu a fost indicat.

Un alt caz clinic - un tânăr de 35 ani, s-a prezentat în clinica noastră cu ictus ischemic criptogenic recurent în același bazin. Primul ictus a cuprins întreg lobul temporal drept (imaginea 1), al doilea ictus a fost putamenal posterior, cu implicarea arterelor lenticulostriate (imaginea 2). Cu câteva zile înaintea accidentului pacientul a abandonat tratamentul dezagregant. Bolnavul a suferit primul ictus în bazinul arterei cerebrale medii drepte la vârsta de 32 ani, fiind student în Turcia. Bolnavul nu era fumător, antecedentele ereditocilaterale și patologice neagravate. Nimerind în clinica din Istanbul, pacientul a fost supus întregului plan de investigații: coagulograma desfășurată, profil sindrom antifosfolipidic, teste pentru maladiile de sistem, mutația factorului V Leiden, ultrasonografia Doppler a vaselor brahiocefalice, angio-CT aortei și arterelor brahiocefalice, ETE, ultrasonografia vaselor membrelor inferioare, monitorizarea ECG-Holter. Nu a fost determinată nicio patologie care ar putea explica cauza ictusului ischemic. Pacientul a fost externat cu recomandarea de a continua tratament dezagregant.

Discuții

Rezultatele studiului și cazurile clinice prezentate relevă următoarele momente:

- Pacienții cu ictus criptogenic necesită a fi in-

vestigați conform planului desfășurat de examinare. În primul caz clinic, ecocardiografia transesofagiană a permis determinarea cauzei IC, pacienta urmând tratament profilactic specific, cu anticoagulante orale. Datorită înregistrărilor ECG s-a reușit detectarea paroxismelor de fibrilație atrială. Un alt pacient a fost diagnosticat cu stenoza intracerebrală datorită angiografiei cerebrale prin CT.

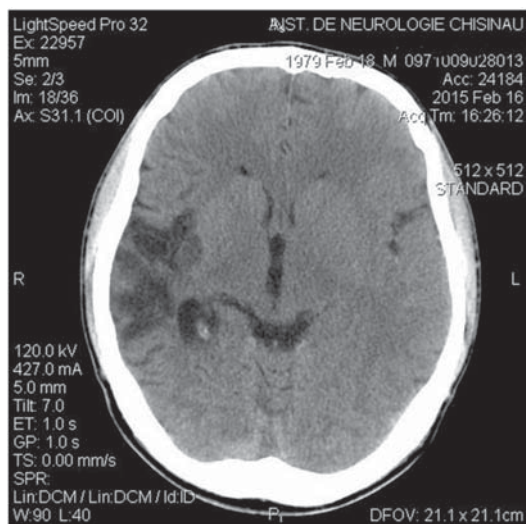
- Sunt cauze ale ictusului ischemic care încă nu se cunosc sau care se modifică în timp, fapt constatat de cel de-al doilea caz clinic prezentat.

La adulții tineri emboliile paradoxale via FOP și fibrilația atrială paroxismală (FAP) sunt considerate cele mai frecvente condiții care ar putea explica ictusul criptogenic [14]. Chiar dacă multe studii au raportat prevalența mare a FOP (45%) la pacienții cu ictus ischemic de etiologie neelucidată, încă nu a fost demonstrată o corelație clară dintre prezența FOP și incidența ictusului ischemic [18].

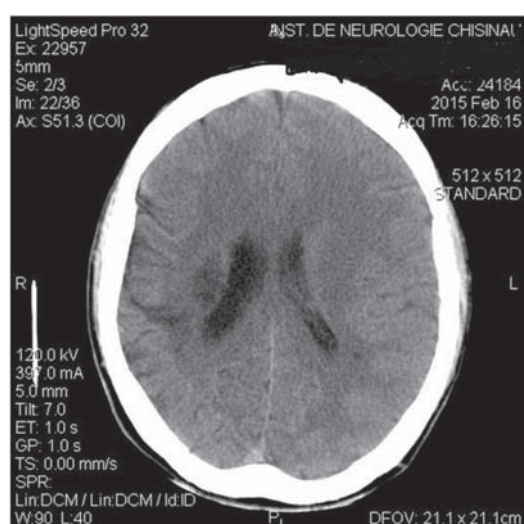
A fost observată corelarea hipoplaziei arterei vertebrale cu ictusul din sistemul cerebral posterior la 66,7% pacienții din studiul nostru. Prezența hipoplaziei arterei vertebrale de aceeași parte cu ictusul a fost observată și în alte studii [19, 20].

Importanța monitorizării de lungă durată a ECG a fost demonstrată prin studiile EMBRACE (*30-day Cardiac Event Monitor Belt for Recording Atrial Fibrillation*) și CRYSTAL AF (*Cryptogenic Stroke and Underlying Atrial Fibrillation*). Rezultatele acestor studii au fost relevante, astfel că la monitorizarea timp de 30 de zile a fost depistată FAP la 16% din pacienți comparativ cu grupul de control, la care FA a fost determinată doar la 3,2% pacienți, evaluați prin Holter monitoring de 24 ore.

Nu s-a stabilit un consensus privind durata minimă de FAP care ar putea necesita tratament anticoagulant. Durata de 5-6 minute a unui paroxism de fibri-



Imaginea 1



Imaginea 2

lație atrială se consideră a fi un predictor sau un factor de risc semnificativ pentru un eventual ictus [11].

Un studiu care și-a pus scopul de a compara rezultatele ecocardiografiei transesofagiene (ETE) cu cea transtoracică (ETT) a arătat că prin ETE au fost identificate surse potențiale de emboli cardiaci în 57% vs 15% depistate prin ETT [21].

Tratamentul chirurgical al foramenului oval patent este justificată în cazurile de recurențe pe fondal de doze terapeutice de anticoagulante orale și la cei la care tratamentul anticoagulant este contraindicat [22].

Concluzii

Analizând rezultatele studiului putem concluziona următoarele:

- Pacienții cu ictus ischemic de etiologie neelucidată necesită a fi evaluați după un plan desfășurat de diagnostic;
- Pacientul cu ictus criptogenic necesită a fi consultat multidisciplinar;
- Hipoplazia arterei vertebrale reprezintă un factor de risc important pentru ictusul din sistemul vertebrobazilar.
- Supravegherea pacienților cu ictusul criptogenic necesită a fi evaluați în dinamică pentru aprecierea eficacității tratamentului și profilaxiei secundare.
- Motivele de neelucidare pot fi explicate prin: investigații insuficiente pentru elucidarea cauzelor posibile, existența factorilor etiologici necunoscuți, reversibilitatea factorilor etiologici.

Bibliografie

1. Petty G.W., Brown R.D., Whisnant J.P., et al. Ischemic stroke subtypes; a population-based study of incidence and risk factors. *Stroke*. 1999;30:2513-2516.
2. Grau A.J., Weimar C., Buggle F., et al. Risk factors, outcome, and treatment in subtypes of ischemic stroke: The German Stroke Data Bank. *Stroke*. 2001;32:2559-2566.
3. Nagai Y., Kitagawa K., Sakaguchi H., et al. Significance of earlier carotid atherosclerosis for stroke subtypes. *Stroke*. 2001;32:1780-1785.
4. Austin H., Chimowitz M.I., Hill H.A., et al. Cryptogenic stroke in relation to genetic variation in clotting factors and other genetic polymorphisms among young men and women. *Stroke*. 2002;33:2762-2769.
5. Mas J.L., Zuber M. Recurrent cerebrovascular events in patients with patent foramen ovale, atrial septal aneurysm, or both and cryptogenic stroke or transient ischemic attack. French Study Group on patent foramen ovale and atrial septal aneurysm. *Am Heart J*. 1995;130(5):1083-8.
6. Harloff A., Handke M., Reinhard M., Geibel A., Hetzel A. Therapeutic strategies after examination by transesophageal echocardiography in 503 patients with ischemic stroke. *Stroke*. 2006;37:859-64.
7. Morris J.G., Duffis E.J., Fisher M. Cardiac work-up of ischemic stroke: can we improve our diagnostic yield? *Stroke*. 2009;40:2893-8.
8. Rus Mansilla C., Mesa Rubio D., Suárez de Lezo Cruz Conde J., Rodríguez Almodovar A., Durán Torralbo C., Delgado Ortega M. Utility of transesophageal echocardiography in young patients with cryptogenic stroke and low cardiovascular risk. *Med Clin (Barc)*. 2008;130:241-5.
9. Knebel F., Masuhr F., von Hausen W., Walde T., Dreger H., Raab V., Yuerek M., Baumann G., Borges A.C. Transesophageal echocardiography in patients with cryptogenic cerebral ischemia. *Cardiovasc Ultrasound*. 2009;7:15.
10. Bruijn S.F., Agema W.R., Lammers G.J., van der Wall E.E., Wolterbeek R., Holman E.R., Bollen E.L., Bax J.J. Transesophageal echocardiography is superior to transthoracic echocardiography in management of patients of any age with transient ischemic attack or stroke. *Stroke*. 2006;37:2531-4.
11. Sacco R.L., Adams R., Albers G., et al. Guidelines for prevention of stroke in patients with ischemic stroke or transient ischemic attack: a statement for healthcare professionals from the American Heart Association/American Stroke Association Council on Stroke: co-sponsored by the Council on Cardiovascular Radiology and Intervention: the American Academy of Neurology affirms the value of this guideline. *Stroke*. 2006; 37:577-617.
12. Zito C., Dattilo G., Oretto G., Di Bella G., Lamari A., Iudicello R., Trio O., Caracciolo G., Coglitore S., Arrigo F., Carerj S. Patent foramen ovale: comparison among diagnostic strategies in cryptogenic stroke and migraine. *Echocardiography* 2009;26:495-503.
13. Terasaki T., Yonehara T., Fujioka S., Hashimoto Y., Uchino M. Two cases of brain infarction associated with dissection of the thoracic aorta. *Rinsho Shinkeigaku*. 1999;39:619-24.
14. Lee J.L., Naguwa S.M., Cheema G.S., Gershwin M.E. Revisiting Libman-Sacks endocarditis: a historical review and update. *Clin Rev Allergy Immunol*. 2009;36:126-30.
15. Rajamani K., Chaturvedi S., Jin Z., Homma S., Brey R.L., Tilley B.C., Sacco R.L., Thompson J.L., Mohr J.P., Levine S.R.; PICSS-APASS Investigators. Patent foramen ovale, cardiac valve thickening, and antiphospholipid antibodies as risk factors for subsequent vascular events: the PICSS-APASS study. *Stroke*. 2009;40:2337-42.
16. Donna M. Shaw. Factor V Leiden: An Overview. *In Clin Lab Sci* 2006; 19(4): 218.
17. Mas J.L., Zuber M. Recurrent cerebrovascular events in patients with patent foramen ovale, atrial septal aneurysm, or both and cryptogenic stroke or transient ischemic attack. French Study Group on patent foramen ovale and atrial septal aneurysm. *Am Heart J*. 1995;130(5):1083-8.
18. L. Cabanes, J. L. Mas, A. Cohen, P. Amarenco, P. A. Cabanes, P. Oubary, F. Chedru, F. Guérin, M. G. Bousser and J de Recondo. Atrial septal aneurysm and patent foramen ovale as risk factors for cryptogenic stroke in pa-

tients less than 55 years of age. A study using transesophageal echocardiography. *Stroke*. 1993;24:1865-1873.

19. Jong-Ho Park, Jeong-Min Kim, Jae-Kyu Roh. Hypoplastic vertebral artery: frequency and associations with ischaemic stroke territory. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2007;78:954-958.

20. Chaturvedi S., Lukovits T.G., Chen W., et al. Ischemia in the territory of a hypoplastic vertebrobasilar system. *Neurology* 1999;52:980-3.

21. H. P. Adams, Jr, B. H. Bendixen, L. J. Kappelle, J. Biller, B. B. Love, D. L. Gordon and E. E. Marsh. Classification of subtype of acute ischemic stroke. Definitions for use in a multicenter clinical trial. TOAST. Trial of Org 10172 in Acute Stroke Treatment. *Stroke*. 1993;24:35-41.

22. O'Gara P.T., Messe S.R., Tuzcu E.M., Catha G., Ring J.C.; American Heart Association; American Stroke Association; American College of Cardiology Foundation. Percutaneous device closure of patent foramen ovale for secondary stroke prevention: a call for completion of randomized clinical trials. *J Am Coll Cardiol*. 2009;53: 2014-8.

23. Kadkhodayan Y., Jeck D.T., Moran C.J. et-al. Angioplasty and stenting in carotid dissection with or without associated pseudoaneurysm. *AJNR Am J Neuroradiol*. 2005;26 (9): 2328-35.

24. Thanvi B, Munshi SK, Dawson SL et-al. Carotid and vertebral artery dissection syndromes. *Postgrad Med J*. 2005;81 (956): 383-8.