



31 GIORNATE CARDIOLOGICHE TORINESI

TURIN
October
24th-26th
2019

A patient with migraine, positive MR and PFO: what to do?

“The challenge”

Ovidio De Filippo
AOU Città della Salute e della Scienza di Torino



31 GIORNATE CARDIOLOGICHE TORINESI

TURIN
October
24th-26th
2019

Woman

50 years old

Cardiovascular risk factors : Hypertension + Dyslipidemia

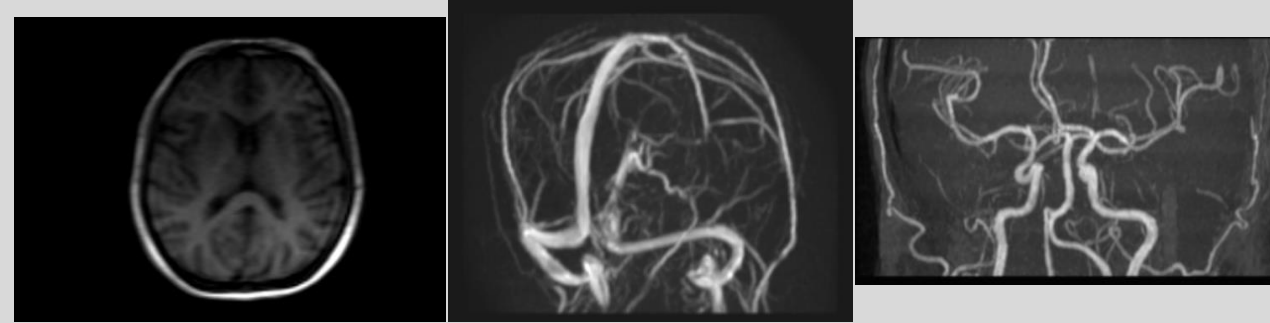
General anamnesis: rheumatoid arthritis, hypothyroidism, **migraine without aura since 20 years old**, previous minor surgery , contraceptive spiral with hormonal release

Any remarkable cardiological anamnesis

First neurological advise (2012)

Migraine without aura (6-8 events per monts)

Brain RMN: unremarkable



START Therapy: Citalopram, Frovatriptan (a.b.)

Good Symptoms control for 5 years

RM ENCEFALO E TRONCO ENCEFALICO ANGIO-RM DEL DISTRETTO INTRACRANICO SENZA CONTRASTO A COMPLETAMENTO

Esame eseguito nei tre piani dello spazio con tecniche SE, TSE ed IR, ponderate in T1, DP e T2.
Lo studio Angio-RM è stato eseguito con tecnica TOF 3D e successive ricostruzioni mediante algoritmo MIP.
È stato condotto uno studio Angio-RM dei vasi venosi intracranici con tecnica di contrasto di fase 2D e successive ricostruzioni mediante algoritmo MIP.

L'esame RM non ha documentato evidenti alterazioni patologiche focali o diffuse dell'intensità di segnale a carico del parenchima cerebrale in sede sotto e sovratentoriale.

Le strutture della linea mediana sono in asse.

Il sistema ventricolare è regolare per sede, dimensioni e morfologia.

Normale configurazione delle cisterne peri-assiali.

Simmetrica rappresentazione dei solchi della convessità cerebrali che sono di dimensioni nei limiti della norma.

Lo studio Angio-RM documenta un normale calibro ed una regolare intensità di segnale dei circoli di entrambi gli emisistemi carotidei e dell'asse vertebro-basilare.

Si osserva solamente che il tratto A1 di destra è più filiforme su base congenita.

Non si sono documentate evidenti immagini riferibili a malformazioni vascolari.

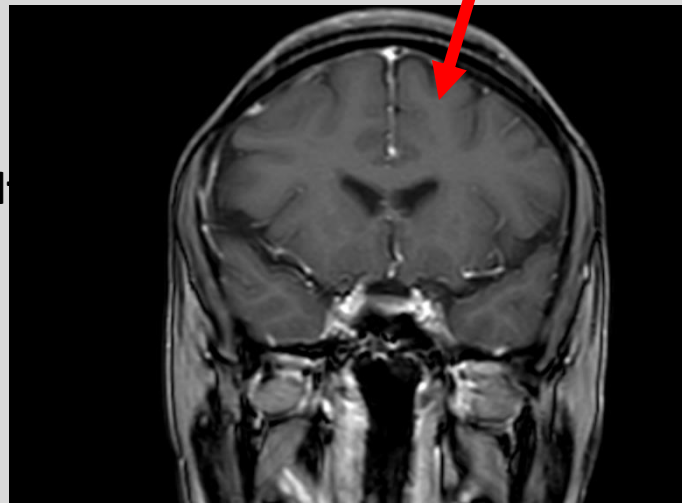
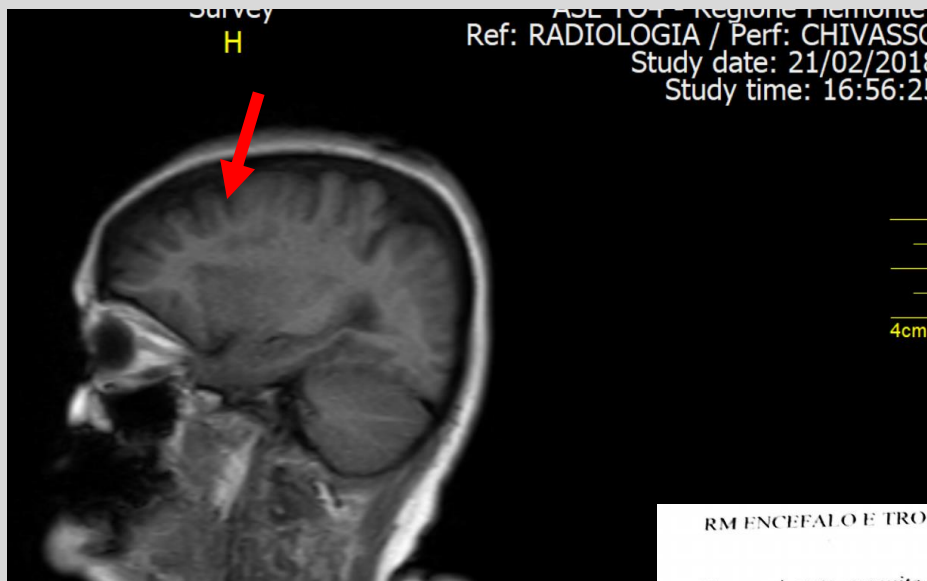
Lo studio Angio-RM dei vasi venosi documenta un normale calibro ed una regolare intensità di segnale delle strutture vascolari venose profonde e superficiali.

In conclusione l'esame RM cerebrale e lo studio Angio-RM dei vasi arteriosi e venosi intracranici sono da considerarsi nei limiti della norma.

New resumption of symptoms : 6 events per week

Second Neurological advise (2018, January)

Brain RMN: multiple areas of altered signal hyperintense at T2 acquisitions, localized at the median region of the brainstem, parietal white matter, posterior-medial frontal cortex



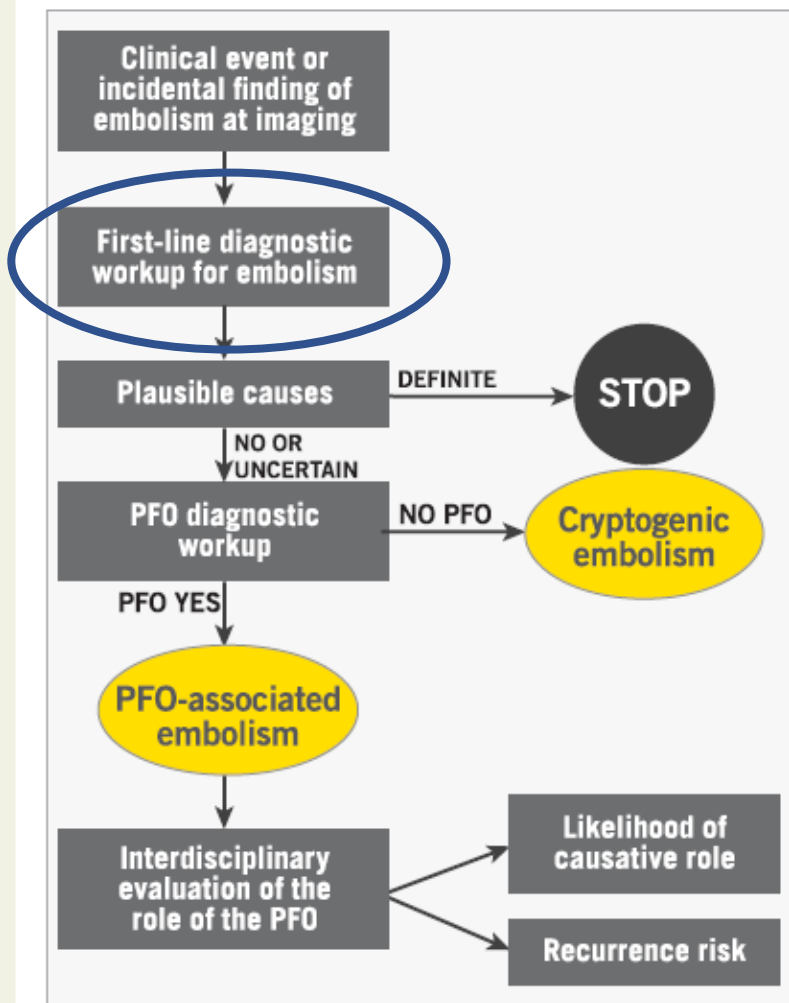
RM ENCEFALO E TRONCO ENCEF CON MDC

L'esame è stato eseguito con sequenze T1 e T2 dipendenti, su piani ortogonali dello spazio e completato con indagine di diffusione .
L'esame è stato completato con somministrazione endovenosa del mezzo di contrasto paramagnetico.

L'esame dimostra la presenza di multiple aree di alterato segnale caratterizzate da una iso-ipointensità nella sequenza T1 pesata e da una iperintensità nella sequenza T2 dipendente che a livello della fossa cranica posteriore interessano il ponte in sede mediana
In sede sovratentoriale si apprezza interessamento della sostanza bianca frontalee parieto-peritrigonale da entrambi i lati analoghe aree di alterato segnale dello stesso significato patologico sono localizzate in sede iuxta-corticale frontale posteriore sulla faccia mesiale
Il reperto appare da riferire a multiple aree di gliosi parenchimale esito di danno vascolare di natura ischemica nel contesto di un'encefalopatia su base vascolare cronica a prevalente distribuzione sottocorticale.
L'indagine di diffusione non dimostra attualmente aree di alterata diffusività molecolare dell'acqua riferibili ad edema citotossico da lesioni ischemiche recenti.
Nella sequenzaT2G.E. non si rilevano aree ipointense da riferire a depositi emosiderinici intraparenchimali.
Il sistema ventricolare presenta dimensioni nella norma
Le strutture della linea mediana appaiono in asse.
Non si riconoscono impregnazioni contrastografiche di significato patologico.
Non si apprezza ampliamento degli spazi subaracnoidei della convessità.

START D

BOEMBOLISM



Diagnostic work up exam

- ECG

ECO (COLOR) DOPPLER DEI TI

Quesito Clinico:

AA. CAROTIDI COMUNI: su ambedue direzioni, velocità ed indici di resistenz

AA. CAROTIDI INTERNE: a dx il vaso indici di resistenza.

A sx il vaso mostra pareti con modeste direzioni, velocità ed indici di resistenz

AA. CAROTIDI ESTERNE: pervie, con

AA. VERTEBRALI: il vaso di dx preser campionature, regolari per direzione v Il vaso di sx presenta calibro regolare; direzione, velocità ma con indici di re

AA. SUCCLAVIE: pervie.

CONCLUSIONI: esame di nroma in r IVREA . li 10/03/2017

S.C. BIOCHIMICA CLINICA

p-APC Resistance	2.85	Ratio	> 2.30 negativo 2.10-2.30 zona grigia <2.10 positivo
------------------	------	-------	--

Note:

Tipo campione: Sangue

Codice Campione: TEF181464

Analisi di varianti genetiche associate a tromboembolismo venoso (TEV) Fattori della coagulazione II (OMIM *176930) e V (OMIM *612309)

Descrizione del test eseguito

Varianti ricercate: fattore II (protrombina) 20210G>A (c.*97G>A) e fattore V Leiden 1691G>A (c.1601G>A, p.Arg534Gln); nomenclatura IGVs in parentesi; sequenze di riferimento: NM_000506.4 (FII) e NM_000130.4 (FV)

Metodica utilizzata: Real time PCR multiplex in cartuccia Xpert FII & FV su sistema GenoXpertXVI (Cepheid); sensibilità e specificità analitica del test >99%; efficienza diagnostica 99.9%

Fattore II 20210G>A (c.*97G>A) assente

Fattore V Leiden (c.1601G>A, p.Arg534Gln) assente

Osservazioni: Per una corretta interpretazione del risultato dell'analisi nel contesto clinico si rimanda al medico richiedente.

Firmato da

Esame	Risultato	Unità di Misura	Intervallo di riferimento
-------	-----------	-----------------	---------------------------

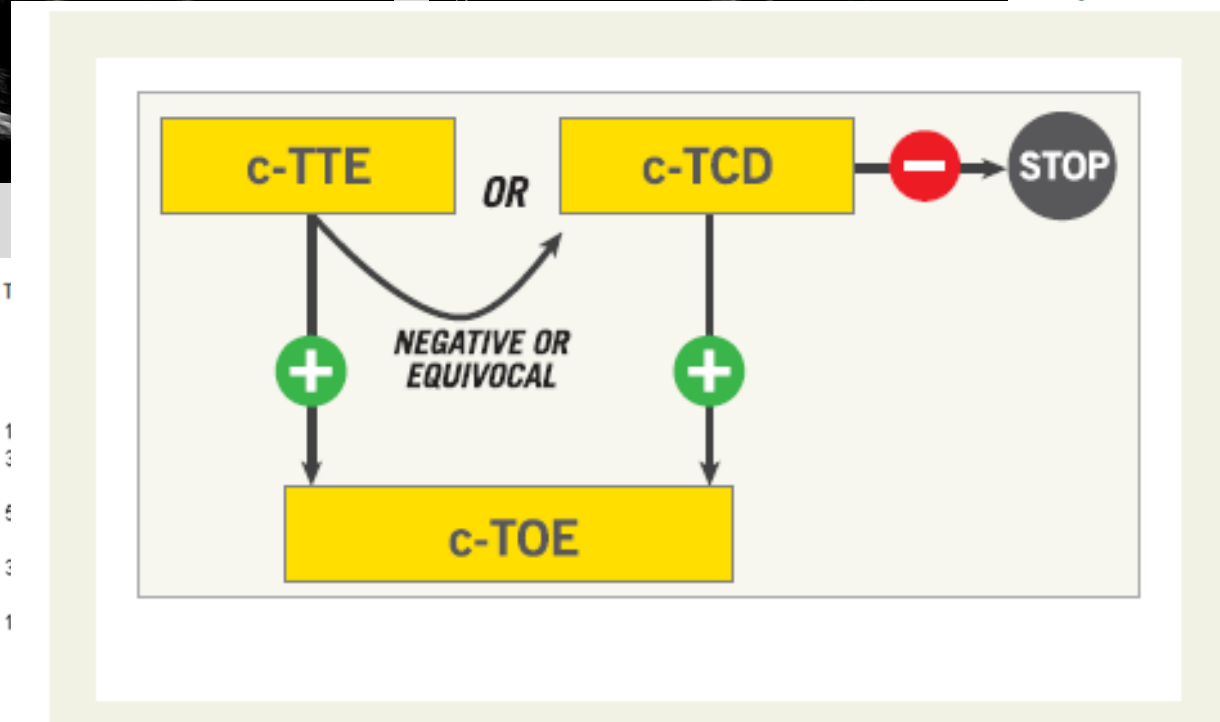
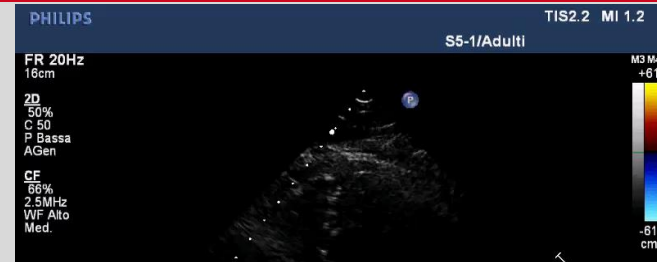
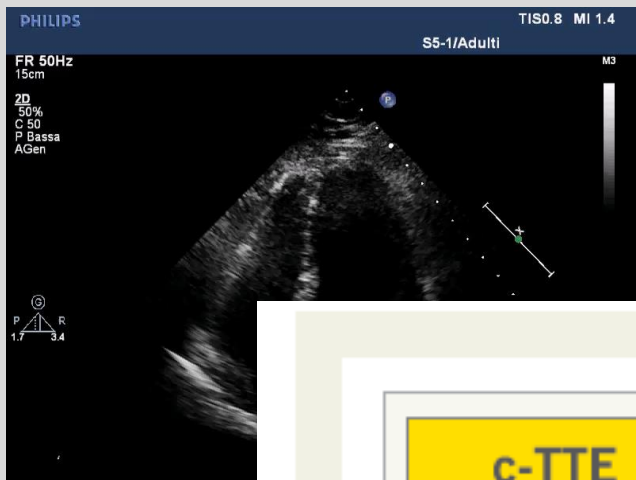
S.C. BIOCHIMICA CLINICA

p-Anticoagulante Lupico (LA)	0.66	Ratio	< 1.23
SCT Screening	1.18	Ratio	< 1.22
dRVVT Screening			
Commento	Risultati compatibili con la assenza di anticorpi LA.		
p-Coagulazione LAC	1.14	INR	0.85 - 1.25
I.N.R. (International normalized ratio)	1.14	Ratio	0.80 - 1.20
PT Ratio	0.80	Ratio	0.82 - 1.24
APTT Ratio	0.67	Ratio	0.80 - 1.20
TT Ratio	64	%	50-160
p-Proteina S coagulativa			in menopausa 65-160 70 - 150
p-Proteina C cromogenica	120	%	
s-Ab anticardiolipina IgG	1	GPL/mL	negativo <10; bassa positività 10-40 moderata/alta positività >40
s-Ab anticardiolipina IgM	2	MPL/mL	negativo <10; bassa positività 10-40 moderata/alta positività >40
s-Ab anti B2-GPI IgG	3	UI/mL	negativo <10; bassa positività 10-40 moderata/alta positività >40
s-Ab anti B2-GPI IgM	1	UI/mL	negativo <10; bassa positività 10-40 moderata/alta positività >40



31 GIORNATE CARDIOLOGICHE TORINESI

TURIN
October
24th-26th
2019



Study	T
Belkin et al, 1994	
de Bruijn et al, 2006	
Di Tullio et al, 1993	
Ha et al, 2001	
Hausmann et al, 1992	1
Kuhl et al, 1999	3
Madala et al, 2004	
Maffe' et al, 2010	5
Mesa et al, 2003	
Monte et al, 2010	3
Nemec et al, 1991	
Rahmouni et al, 2008	1
Siostrzonek et al, 1991	

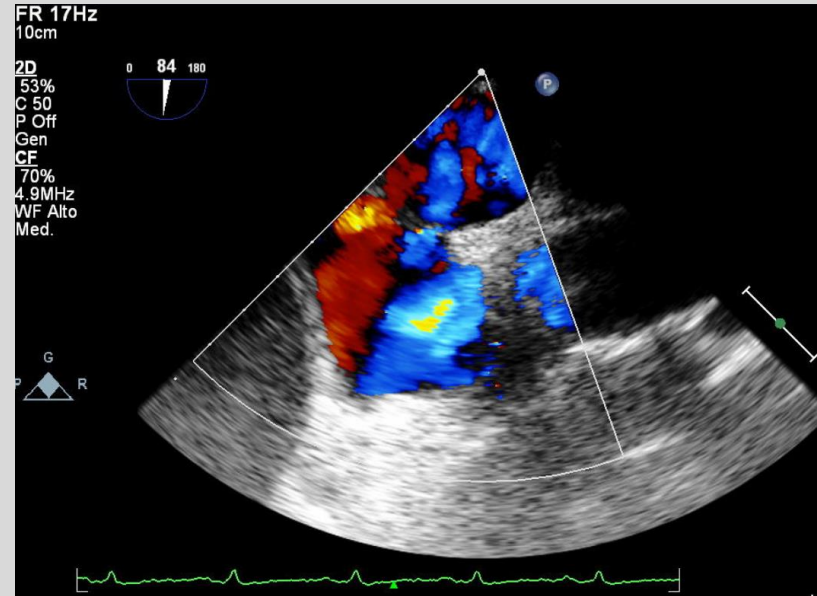
Study

Study	TP	FP	FN	TN	Sensitivity (95% CI)	Specificity (95% CI)	Sensitivity (95% CI)	Specificity (95% CI)
	25	0	0	33	1.00 [0.86, 1.00]	1.00 [0.89, 1.00]		
	36	0	0	74	1.00 [0.90, 1.00]	1.00 [0.95, 1.00]		
	21	2	2	15	0.91 [0.72, 0.99]	0.88 [0.64, 0.99]		
	61	8	2	29	0.97 [0.89, 1.00]	0.78 [0.62, 0.90]		
	24	5	0	8	1.00 [0.86, 1.00]	0.62 [0.32, 0.86]		
	7	0	2	2	0.78 [0.40, 0.97]	1.00 [0.16, 1.00]		
	18	6	1	29	0.95 [0.74, 1.00]	0.83 [0.66, 0.93]		
	20	10	0	16	1.00 [0.83, 1.00]	0.62 [0.41, 0.80]		
	27	15	0	22	1.00 [0.87, 1.00]	0.59 [0.42, 0.75]		
	29	22	2	28	0.94 [0.79, 0.99]	0.56 [0.41, 0.70]		
	80	10	2	42	0.98 [0.91, 1.00]	0.81 [0.67, 0.90]		
	6	0	2	36	0.75 [0.35, 0.97]	1.00 [0.90, 1.00]		
	22	0	4	19	0.85 [0.65, 0.96]	1.00 [0.82, 1.00]		
	34	3	1	7	0.97 [0.85, 1.00]	0.70 [0.35, 0.93]		
	14	0	1	35	0.93 [0.68, 1.00]	1.00 [0.90, 1.00]		
	58	6	7	66	0.89 [0.79, 0.96]	0.92 [0.83, 0.97]		
	13	0	2	21	0.87 [0.60, 0.98]	1.00 [0.84, 1.00]		
	42	4	4	61	0.91 [0.79, 0.98]	0.94 [0.85, 0.98]		
	46	3	59	213	0.44 [0.34, 0.54]	0.99 [0.96, 1.00]		
	78	0	22	56	0.78 [0.69, 0.86]	1.00 [0.94, 1.00]		
	53	1	9	12	0.85 [0.74, 0.93]	0.92 [0.64, 1.00]		
	268	28	19	277	0.93 [0.90, 0.96]	0.91 [0.87, 0.94]		
	13	3	0	16	1.00 [0.75, 1.00]	0.84 [0.60, 0.97]		
	10	2	0	9	1.00 [0.69, 1.00]	0.82 [0.48, 0.98]		
	6	15	0	47	1.00 [0.54, 1.00]	0.76 [0.63, 0.86]		
	16	0	0	23	1.00 [0.79, 1.00]	1.00 [0.85, 1.00]		
	44	4	0	40	1.00 [0.92, 1.00]	0.91 [0.78, 0.97]		
	42	6	0	59	1.00 [0.92, 1.00]	0.91 [0.81, 0.97]		
	993	12	0	37	1.00 [0.74, 1.00]	1.00 [0.91, 1.00]		

TTE (c) vs TEE (c) : sensitivity 0,88 – Specificity 0,82 ; AUC 0,91

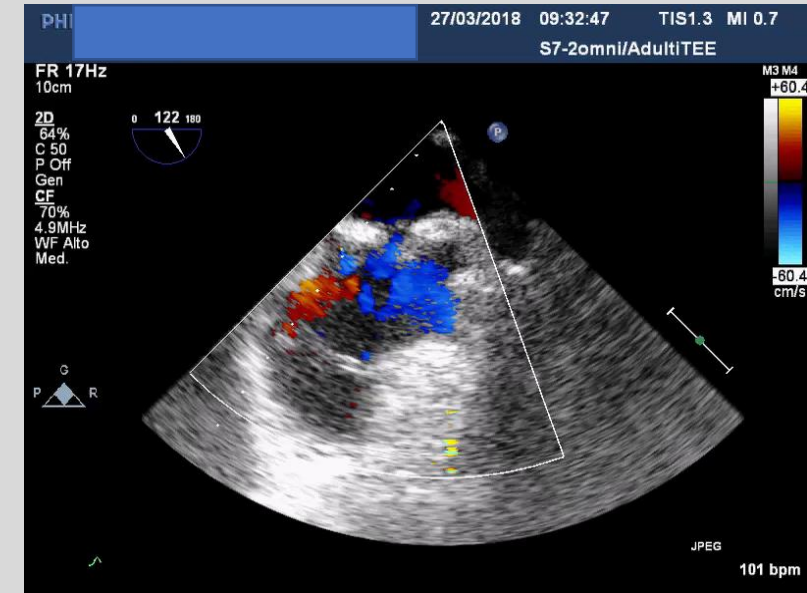
TCD vs TEE : sensitivity 0,94 – Specificity 0,92 ; AUC 0,97

TCD



Mild persistent right-left shunt, severe (curtain) after Valsalva maneuver

TEE



Small patent PFO (20x21 mm) with mild central shunt, more evident after Valsalva

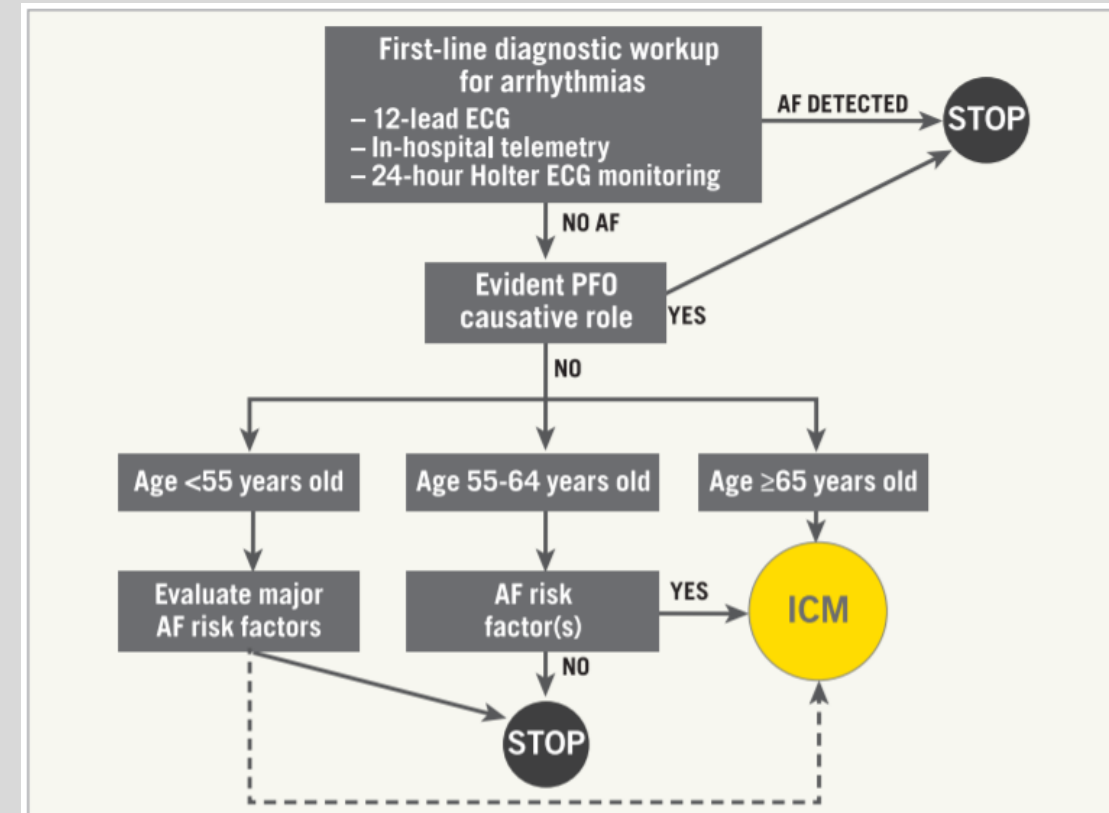
High risk PFO ?

- Atrial septal aneurism
- Moderate to severe shunt
- PFO size > 2 mm
- Atrial septal hypermobility



Left circulation embolism due to atrial arrhythmias ? -> AF rule out

Position statements	Strength of the statement	Level of evidence
AF rule-out strategy		
All patients should undergo a routine 12-lead ECG and either in-patient cardiac telemetry or 24-hour Holter monitoring	Strong	B
In patients >65 years old with negative routine monitoring, it is reasonable to consider ICM before deciding on PFO closure or permanent OAC	Conditional	C
ICM evaluation period in cryptogenic left circulation embolism should be at least 6 months before deciding on PFO closure or permanent OAC	Conditional	B
In patients 55 to 64 years old at risk for AF with negative routine monitoring, it is reasonable to consider ICM before deciding on PFO closure or permanent OAC	Conditional	C
In patients <55 years old with ≥2 high-risk factors for AF with negative routine monitoring, it is reasonable to consider ICM before deciding on PFO closure or permanent OAC	Conditional	C
Patients undergoing diagnostic procedures should be maintained on medical therapy	Strong	B
Medical therapy should be decided according to the statements of this position paper	Strong	C
In patients with clear evidence of a causal PFO (e.g., simultaneous pulmonary embolism), ICM can be withheld so as not to delay percutaneous closure	Strong	C
In patients undergoing ICM, the monitoring should be extended for the full duration of the device life, regardless of the choice of therapy after 6 months	Strong	C



AF RISK FACTORS	
HIGH-RISK	
- Uncontrolled hypertension	- Obesity
- Structural heart alterations (LVH, LAE)	- Atrial runs
- Uncontrolled diabetes	- Pulmonary disease
- Congestive heart failure	- Thyroid disease



31 GIORNATE CARDIOLOGICHE TORINESI

TURIN
October
24th-26th
2019

24 hours- ECG monitoring

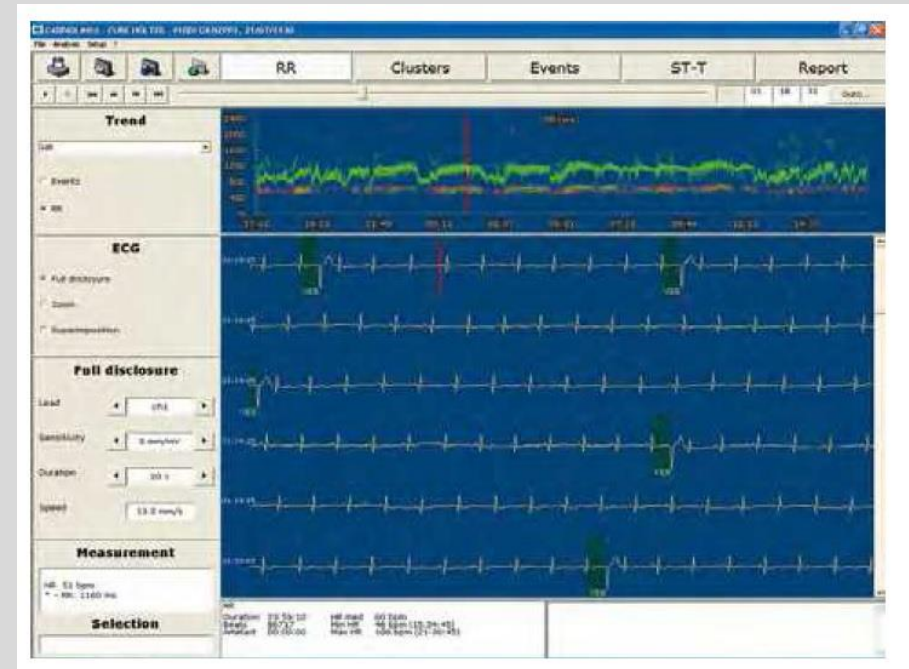
Ritmo sinusale per tutta la registrazione;

Normale escursione della frequenza cardiaca

Sporadiche extrasistoli sopraventricolari non precoci distribuite durante tutta la durata della registrazione

Rarissime extrasistoli ventricolari

Assenti pause patologiche



SO...

To summarize:

- Woman, 50 years old with multi - infarct encephalopathy
(and pre-existing migraine)
- No evident causes of left circulation thromboembolism
 - Low probability of parossistic atrial fibrillation
- Patent foramen ovale with mostly latent right-left shunt
 - (no anatomical risk features)

1) Which is the probability that PFO has a relevant role in this observed clinical picture ?

2) Which is the likelihood that the observed event will recur ?

WHICH CHOICE HAS THE HIGHEST BENEFIT-RISK RATIO FOR THIS PATIENT?



31 GIORNATE CARDIOLOGICHE TORINESI

TURIN
October
24th-26th
2019

inviante : medico di base

PRIMA VISITA NEUROLOGICA URGENTE

EON
non significativo

[CONCLUSIONI]:

Encefalopatia multifattoriale (sofferenza dei piccoli vasi penetranti) verosimilmente da:

- > ipertensione arteriosa misconosciuta
- > estrogeni

Tenendo conto del RoPE score, della assenza di lesioni di tipo embolico, della presenza di ipertensione non trattata e di estrogeni in terapia (FdR in atto trattati) suggerirei la sola assunzione di ASA.

Utile profilassi per la cefalea come già suggerito in passato:

- > FLUXETINA 20 mg 1/2 co dopo colazione per 7 giorni, poi
1 co dopo colazione per 6 mesi
- > BRUFEN 600 mg 1 co in caso di dolore.

VISITA CARDIOLOGICA

CONCLUSIONI

Ischemia cerebrale criptogenetica. Si trattiene in osservazione esame RM per valutare se l'aspetto delle lesioni sia compatibile con lesioni da malattia dei piccoli vasi o con lesioni di tipo embolico. Tale aspetto è determinante per la corretta scelta della terapia di prevenzione secondaria: chiusura percutanea di PFO + terapia antiaggregante o solo terapia antiaggregante.

Fattori di rischio vascolare (ipertensione ed ipercolesterolemia) da correggere.

PROGRAMMA

- 1) Valutazione collegiale con i Neurologia delle RM.

WHICH CHOICE HAS THE HIGHEST BENEFIT-RISK RATIO FOR THIS PATIENT?