

RENATO ROSSI GIUSEPPE RESSA

IL MANUALE DI CLINICA PRATICA



trentacinquesimo modulo

© 2004 Pillole.org

Edito on line da Pillole.org - © 2004 Pillole.org tutti i diritti riservati – riproduzione vietata
XXXV modulo pag. 1 di 20

L'ICTUS

Rossi:

L'ictus (o stroke, o “colpo” nella accezione popolare) è una delle cause principali di mortalità e di morbidità. Nei pazienti che sopravvivono all'evento acuto si hanno esiti invalidanti e ripercussioni a lungo termine, con coinvolgimento non solo del malato ma anche dell'ambiente familiare perchè viene condizionata pesantemente la capacità del soggetto ad essere autosufficiente.

L'ictus è la terza causa di morte dopo la cardiopatia ischemica e le morti da neoplasia. Anche se sono possibili casi di ictus in pazienti giovani, generalmente si tratta di una patologia che colpisce dopo la 5°-6° decade (il 75% dei casi avviene dopo i 65 anni).

Si può calcolare che un MMG massimalista abbia circa 10 pazienti che sono stati colpiti da ictus di varia gravità, senza contare i casi di TIA che sono molto più numerosi.

L'ictus rappresenta l'**esito finale** di due distinti eventi patologici: l'ischemia e l'emorragia cerebrale.

Ressa:

Il primo, a sua volta, può essere distinto in trombotico ed embolico ed è responsabile di almeno i 2/3 dei casi complessivi di ictus.

Rossi:

I maggiori fattori di rischio per lo stroke sono evidentemente quelli già noti per le altre malattie vascolari: diabete, fumo, età, obesità, ipertensione, sedentarietà, ecc. Il legame è particolarmente evidente con l'ipertensione mentre sembra non ci sia un nesso forte tra stroke e ipercolesterolemia [5,6].

Ressa:

Alcuni affermano che l'età è il maggior fattore di rischio!!

Rossi:

Già, solo che è un fattore su cui purtroppo non possiamo agire.

La fibrillazione atriale è la causa principale degli stroke cardioembolici mentre vi sono ancora incertezze per quanto riguarda la pervietà del forame ovale (vedi in seguito).

L'**ischemia cerebrale** causa oltre l'80% dei casi di ictus o TIA (attacco ischemico transitorio) e si realizza con due diversi meccanismi: quello trombotico (occlusione di un vaso arterioso intra o extracerebrale) e quello embolico (gli emboli possono partire dalle camere cardiache sinistre come nella fibrillazione atriale e si parla di origine cardioembolica oppure da placche aterosclerotiche poste per esempio a livello carotideo).

L'**emorragia cerebrale**, distinta in emorragia intracerebrale (circa il 15% degli stroke) ed emorragia subaracnoidea (circa il 5%), riconosce essenzialmente due meccanismi (se si escludono le forme post-traumatiche): una crisi ipertensiva o la rottura di malformazioni (di solito aneurismi) dei vasi cerebrali.

Ressa:

Come distinguere le emorragie dalle ischemie?

Rossi:

Non è possibile differenziare clinicamente le emorragie dalle ischemie, e quasi sempre sono necessari esami di neuroimaging come la TAC e la RMN.

La TAC cerebrale (anche senza mezzo di contrasto) viene consigliata il più precocemente possibile perchè permette di escludere un'emorragia ma va considerato che, durante le prime ore, può non riuscire a visualizzare la zona ischemica per cui un esame negativo non esclude un ictus e tanto meno un TIA, se la clinica è suggestiva.

Ressa:

Per questi motivi va ripetuta dopo 7 giorni.

Rossi:

Bisogna anche considerare che nelle prime ore la RMN può non riuscire a distinguere una emorragia cerebrale da una neoplasia per cui la TAC rimane la procedura di prima scelta, anche se lavori recenti dimostrerebbe una accuratezza sovrapponibile tra le due metodiche [31].

Ressa:

Parliamo della forma cosiddetta “minore” : l'**attacco ischemico transitorio**.

Rossi:

Il **TIA** (attacco ischemico transitorio) è un deficit neurologico **focale** che insorge di solito acutamente con regressione completa dei sintomi entro pochi minuti o poche ore, e comunque con completa restitutio ad integrum entro 24 ore. Vi sono però dei casi in cui il deficit scompare in periodi di tempo più prolungati (alcuni giorni). Se i sintomi sono prolungati in realtà anche nei TIA ci possono essere delle lesioni cerebrali [32].

I pazienti colpiti da TIA sono ad **alto rischio evolutivo** verso un ictus vero e proprio [33], senza contare che si tratta di pazienti a rischio elevato per altri eventi ischemici come l'infarto miocardico.

Ressa:

Puoi approfondire questo punto sul rischio evolutivo del TIA?

Rossi:

Secondo uno studio il rischio a 2 e a 90 giorni è rispettivamente del 3% e del 6%. Tuttavia i pazienti sono spesso poco investigati e sottotrattati rispetto ai soggetti con ictus e molti non vengono sottoposti alle indagini minime previste dalle linee guida entro 30 giorni dall'episodio acuto [34].

Un altro studio mostra che i pazienti che hanno presentato un TIA dovuto ad una stenosi della carotide interna corrono un elevato rischio di stroke entro pochi giorni che non sembra dipendere dal grado della stenosi [35]. In questo lavoro il rischio di stroke a 2 e a 90 giorni era rispettivamente di 5,5% e di 20%. Altri hanno evidenziato che in circa il 12% dei pazienti con stroke ischemico c'era stato un TIA nei sette giorni precedenti [Neurology 2005;64: 817-20].

Il TIA è quindi un vero e proprio segnale d'allarme che indica un pericolo, sia immediato che tardivo, di ictus. Alcuni riferiscono un rischio di stroke ad un mese dal TIA del 7,6%; altri riportano un rischio del 5% entro i primi 5 giorni dal TIA. Le percentuali comunque sono molto variabili arrivando fino al 40% di stroke entro il primo mese.

Il rischio sembra dipendere dall'età, dalle caratteristiche del TIA e dalla sua durata [42].

Sembra però, come dicevo, che i pazienti siano sottodiagnosticati, poco investigati e trattati. In realtà il TIA è un fattore di rischio molto pesante negli anziani e ogni sforzo deve esser fatto per migliorarne la gestione [36].

Ressa:

Il corteo sintomatologico è molto vario.

Rossi:

I sintomi sono talora inequivocabili, qualche volta subdoli, e la diagnosi di TIA diventa allora difficile. Se il TIA avviene nel territorio di distribuzione carotideo i sintomi possono essere di natura motoria (mono-emparesi, paresi facciale), sensitivi (parestesie ad un arto, ad un emisoma, all'emifaccia), di tipo visivo (amaurosi fugax) o caratterizzati da disturbi della parola (disartria,

afasia); se è interessato il territorio di pertinenza vertebro-basilare si possono avere emianopsie, diplopia, vertigini, atassia, allucinazioni visive, cefalea, disartria, drop attacks, amnesia globale.

Ressa:

Spiegaci cosa sono i drop attacks e le amnesie globali.

Rossi:

Nel drop attack il paziente cade improvvisamente a terra (senza perdere coscienza) per un subitaneo cedimento degli arti inferiori dovuto ad una ischemia di entrambi i fasci piramidali.

L'anamnesia globale transitoria è una improvvisa perdita della memoria che dura ore (raramente qualche giorno) con recupero completo mentre rimane l'amnesia dell'episodio. Durante l'episodio il paziente chiede ai parenti chi è, cosa sta facendo, dove si trova, ecc. ma il suo discorso rimane coerente.

Da questo veloce esame della clinica dei TIA si capisce che talora la diagnosi è facile, altre volte i sintomi possono venir confusi con attacchi epilettici, emicrania con aura, vertigini di altra natura, ecc.

Ressa:

Oltre al problema diagnostico il MMG si deve confrontare con la domanda: è **opportuno il ricovero o si può tenere a casa il paziente?**

Rossi:

In alcuni casi ci si trova di fronte ad un paziente completamente asintomatico che riferisce sintomi suggestivi di TIA avvenuti e scomparsi qualche giorno prima: ritengo che il ricovero sia inutile mentre va subito impostato un piano di gestione che preveda la valutazione accurata del rischio cardiovascolare del soggetto con il trattamento dei fattori di rischio, la richiesta di accertamenti di neuroimaging (TAC, RMN) e un eco-doppler dei tronchi sovra-aortici. Nel caso invece, di solito più frequente, in cui i sintomi neurologici siano appena scomparsi o ancora in atto non si può essere certi che si tratti di un TIA perchè potrebbe essere un vero e proprio ictus in evoluzione; è quindi utile ricoverare il paziente per un più attento monitoraggio e una più veloce valutazione diagnostica.

Ressa:

Se sono scomparsi non è facilissimo indurli al ricovero, parliamo ora del piatto forte, il vero e proprio **ictus**.

Rossi:

Nell'**ictus** vero e proprio i sintomi sono caratterizzati di solito da emiparesi a prevalenza facciale e brachiale ad esordio acuto o talora sub-acuto (12-24 ore) associata a disturbi della parola (afasia, disartria) mentre la coscienza è di solito conservata o solo lievemente compromessa.

Talora la paresi è localizzata a tutto l'emisoma controlaterale alla lesione. In altri casi il quadro clinico può esordire con disturbi della coscienza e della vigilanza (interessamento delle strutture del tronco encefalico) con stato confusionale più o meno marcato o addirittura stato di coma.

Lo spettro dei vari quadri clinici comunque varia dal paziente con isolata monoparesi (solitamente dell'arto superiore) che recupera, nel giro di settimane o mesi, una discreta funzionalità, ai quadri conclamati di emiplegia, fino ai pazienti che entrano subito in coma e muoiono pochi giorni dopo in ospedale (effetto compressivo sul cervello o lesioni dei centri vitali); ma i decessi possono avvenire anche dopo alcune settimane dal ricovero per complicanze (embolia polmonare, gravi infezioni respiratorie, ecc.). Secondo alcune casistiche la mortalità ad un anno si aggira sul 30% [4].

Ressa:

Ovviamente nell'ictus "classico" il paziente cade a terra e muore in pochissimo tempo, il famoso "gli è preso un colpo".

Rossi:

Nei casi di ictus conclamato si impone il ricovero, preferibilmente in stroke unit (purtroppo non tutti gli ospedali periferici ne sono provvisti) dato che vi sono studi che hanno dimostrato che questo migliora la prognosi e riduce la disabilità a distanza.

Si capisce da queste poche note che il TIA e l'ictus qualche volta possono presentare problemi di **diagnosi differenziale** con altre patologie. Oltre all'emicrania con aura e alle crisi epilettiche vanno ricordati soprattutto i processi espansivi cerebrali, che però generalmente hanno (ma non necessariamente) un esordio meno brusco.

Ressa:

Mai scorderò una paziente, nubile, 47 enne, convivente con la madre che curava amorevolmente e che comincio' a riferire, nei pochi momenti delle visite che sottraeva alla genitrice, una "sensazione di odori strani" e, alla fine, cadde col viso sulla tastiera del computer, morì in un mese. Parliamo ora della **gestione dell'episodio acuto**.

Rossi:

La **gestione del paziente acuto** (terapia, accertamenti) di solito è di competenza ospedaliera. Comunque brevemente si può dire, secondo quanto raccomandato dalla linee guida SPREAD [1], che la terapia in acuto si basa sull'uso precoce di aspirina alla dose di 160-300 mg/die (dopo aver escluso una emorragia cerebrale mediante TAC), di eparina (profilassi della TVP), e di farmaci antipertensivi nel caso di notevoli rialzi pressori (evitando terapie aggressive che provocano cali troppo accentuati della pressione). In realtà l'uso di eparina in tutti i pazienti potrebbe non essere giustificato perchè gli eventi emorragici possono annullarne i benefici [7].

Ressa:

Per questi motivi alcuni clinici affermano laconicamente che "La terapia dell'ictus NON esiste!"

Rossi:

Beh, mi sembra una conclusione venata di eccessivo pessimismo. In realtà studi clinici hanno dimostrato che i pazienti colpiti da ictus e curati in reparti dedicati (le cosiddette stroke units) hanno una maggiore sopravvivenza e una degenza più breve rispetto ai pazienti trattati per esempio in reparti non specializzati [27,28,29].

Ressa:

C'è posto per la terapia anticoagulante?

Rossi:

La terapia con warfarin va impostata nel caso di ictus di natura cardioembolica (per esempio fibrillazione atriale) mentre l'uso routinario di anticoagulanti nello stroke ischemico non cardioembolico non comporta benefici nè a breve nè a lungo termine [13,14].

L'abitudine di usare glicerolo, mannitolo e steroidi a scopo antiedemigeno è ancora consolidata ma mancano prove di efficacia decisive [15,16,17]. Anche l'uso di pentossifillina e di altre metilxantine non è supportato da prove di letteratura [18].

Oltre a questo vanno messe in atto tutte le misure idonee a sorreggere il circolo e la respirazione, a correggere gli squilibri acido-base e glicemici che nei pazienti gravi sono spesso precoci e pronunciati.

Ressa:

E la trombolisi?

Rossi:

In paziente selezionati può essere attuata la trombolisi (rTPA o alteplase), nonostante vi siano state in letteratura parecchie polemiche circa l'effettiva utilità di questa misura, soprattutto per la possibile esistenza di conflitti di interesse fra gli esperti [41] che consigliavano l'alteplase e dopo che una revisione Cochrane era giunta a conclusioni incerte [2].

Pur essendo stato autorizzato con questa indicazione sia negli USA che in Europa, alcune linee guida (per esempio quelle inglesi e canadesi) danno consigli divergenti [4], tanto che secondo molti sono necessari ulteriori RCT per rispondere ai molti quesiti circa l'efficacia e la sicurezza della trombolisi nell'ictus [39].

Del tutto recentemente una rivalutazione da parte del National Institute of Neurological Disorders and Stroke conclude che l'alteplase è utile [3].

I candidati alla terapia con alteplase, comunque, sono soggetti con chiari segni neurologici che non siano in regressione, la cui natura sia accertatamente di natura ischemica, l'insorgenza deve essere di non più di 3 ore e non devono esserci controindicazioni che possano predisporre ad emorragie (grave ipertensione, storia di pregressa emorragia intracranica, piastrinopenia, ecc.)

Sono attualmente in corso studi anche sugli inibitori del recettore glicoproteico piastrinico IIb/IIIa.

Ressa:

Mi sembra che la finestra temporale per l'uso della trombolisi sia abbastanza stretta...

Rossi:

Nei casi di ematoma intracranico (in pazienti selezionati) può essere indicato l'intervento di rimozione chirurgica dell'ematoma.

Tra gli accertamenti da eseguire, oltre a quelli di neuroimaging (TAC, RMN) e all'eco-dopplergrafia dei tronchi sovra-aortici ricorderei l'ecocardiogramma (preferibilmente trans-esofageo), che è utile sia nel sospetto di una genesi cardioembolica per evidenziare trombi endocavitari sia per diagnosticare un possibile forame ovale pervio, condizione che spesso si trova associata all'ictus di natura apparentemente "misteriosa" (vedi in seguito).

Ressa:

In conclusione quale può essere il **ruolo del MMG** in una patologia così importante come l'ictus?

Rossi:

Il **ruolo del medico di famiglia** si può riassumere nei seguenti tre punti:

prevenzione dell'ictus (vedi il capitolo sulla gestione del rischio cardiovascolare)

diagnosi dei TIA (vedi sopra)

gestione del paziente dopo la dimissione

Esaminiamo quest'ultimo aspetto.

Dopo la dimissione del paziente il MMG deve anzitutto coordinare i vari consulenti per programmare la riabilitazione fisioterapica (che di solito viene iniziata in ospedale ma proseguita poi sul territorio). Nei pazienti gravemente compromessi e allettati deve attivare tutte le misure di tipo infermieristico e specialistico (in collaborazione con i distretti) per minimizzare le complicanze dell'allettamento prolungato e gestire un eventuale catetere vescicale. Deve inoltre impostare la **prevenzione secondaria** dell'ictus con l'uso dei farmaci adatti.

La terapia farmacologica a lungo termine prevede essenzialmente: antiaggreganti o anticoagulanti, statine, antipertensivi, trattamento del diabete. Inutile ricordare poi l'importanza di tutti quegli accorgimenti su un corretto stile di vita più volte detti e ripetuti.

Ressa:

Parlaci della **prevenzione secondaria**.

Rossi:

I farmaci usati nella prevenzione secondaria dell'ictus sono riassunti nella tabella 1.

TABELLA 1. Prevenzione secondaria dell'ictus

Farmaci antitrombotici (antiaggreganti, anticoagulanti)

Farmaci antipertensivi

Statine

Ressa:

Iniziamo con gli antitrombotici.

Rossi:

La **terapia antiaggregante** nella prevenzione secondaria dello stroke ischemico si basa essenzialmente sull'uso dell'aspirina. Secondo le linee guida SPREAD [1] la dose di aspirina è di 100-325 mg/die; alcuni la associano, alla dose di 50 mg/die, al dipiridamolo a rilascio modificato (400 mg/die), specialmente nei casi in cui lo stroke si è verificato nonostante assunzione di asa.

Recenti studi affermano che l'associazione dipiridamolo a rilascio prolungato e aspirina è più efficace nel ridurre il rischio di stroke dell'aspirina da sola, soprattutto nei pazienti a rischio elevato [38].

Ressa:

Sei sicuro?

Rossi:

Il solito dubbioso! Secondo lo studio che ho citato è così. Per la verità vi sono incertezze ancora non risolte e secondo alcuni i dati a favore del dipiridamolo non sono robusti [43]. Recentemente il NICE ha pubblicato le sue linee guida dove si sostiene che dopo un TIA o un ictus si dovrebbe usare per due anni l'associazione asa + dipiridamolo e in seguito (oppure se il dipiridamolo non è tollerato) si dovrebbe passare al solo asa. Questa raccomandazione però è stata messa in discussione perché si basa su pochi studi e sarebbe prematura (BMJ 2005 Jun 4; 330:1286). Secondo me possiamo far nostre, per ora, le linee guida SPREAD e usare l'asa di routine lasciando l'associazione ai casi di recidiva nonostante terapia con asa.

Ressa:

Poi c'è il problema dei pazienti che, in corso di terapia, cominciano ad avere petecchie o piccole ecchimosi, generalmente sugli arti superiori, oppure lievi epistassi; a volte chiedono di ridurre i dosaggi dell'asa a giorni alterni (in realtà credo che lo facciano comunque, anche se sconsigliati).

Che mi dici a questo proposito?

Rossi:

Non mi risulta esistano studi che abbiano esplorato l'utilità dell'asa a giorni alterni in prevenzione

secondaria. Ce n'è uno sulle donne in prevenzione primaria ma i risultati sono stati un pò deludenti. Secondo Clinical Evidence il dosaggio di aspirina raccomandato è di 75-325 mg/die perchè le dosi più basse si sono dimostrate efficaci tanto quanto dosaggi superiori mentre nessun altro antiaggregante si è dimostrato chiaramente superiore all'asa [12]. Sono alternative valide all'aspirina l'associazione dipiridamolo 400 mg/die + asa 50 mg/die oppure clopidogrel alla dose di 75 mg/die [12].

Nei casi in cui non possa essere usata l'aspirina le linee guida SPREAD consigliano la ticlopidina (250 mg due volte al giorno). La scheda tecnica di questo farmaco prevede il controllo dell'esame emocromocitometrico almeno ogni 15 giorni per i primi 3 mesi di terapia per una possibile grave, anche se rara, agranulocitosi; sono state segnalate anche leucopenia e piastrinopenia.

Ressa:

Mai viste le complicanze che citi della ticlopidina.

Rossi:

D'accordo, ma la nostra è una casistica limitata e in questi casi è giocoforza fare affidamento ai dati di letteratura.

Ressa:

E nei casi di stroke cardioembolico?

Rossi:

Nei casi di stroke cardioembolico (fibrillazione atriale) la terapia di scelta è il **warfarin** con un target INR tra 2 e 3 (se la terapia anticoagulante è controindicata si usa aspirina alle dosi di 325 mg/die o, se questa non è tollerata, indobufene alla dose di 200 mg/die).

Ressa:

Quando si associano warfarin e asa?

Rossi:

In casi particolari come per esempio in soggetti con recidiva di ictus durante TAO (vedi anche il capitolo sulla terapia anticoagulante).

Ressa:

Ovviamente la terapia antitrombotica è controindicata negli ictus emorragici.

Rossi:

Vero nei casi semplici, in quelli complessi la decisione non è facile. Per esempio ho una paziente di 61 anni, ipertesa, diabetica grave, con pregresso ictus emorragico e importante arteriopatia periferica agli arti inferiori, in cui il quadro clinico ultimamente si è complicato con una fibrillazione atriale cronica. Che fare? Non dare l'antitrombotico e lasciarla scoperta per il rischio cardioembolico o somministrare warfarin o antiaggregante (con il rischio di recidiva di emorragia cerebrale)? La letteratura non ci aiuta [44]. Per il momento io ho scelto la ticlopidina (la paziente ha una ipersensibilità all'asa) perché non me la sono sentita di usare il warfarin dato l'elevata probabilità di interazione con i numerosi altri farmaci che la paziente è costretta ad assumere.

Ressa:

Eh, la medicina non è mai semplice!

Parliamo ora degli antipertensivi.

Rossi:

La **terapia antipertensiva** deve essere particolarmente accurata e portare a livelli pressori inferiori a quelli ritenuti ottimali per altri tipi di pazienti. Possiamo ritenere che sia utile mantenere la pressione attorno a valori di 130/80 mmHg. Un farmaco antipertensivo dovrebbe essere preso in considerazione in ogni paziente con ictus, indipendentemente dall'aver elevati livelli di pressione [43]. Tutti i farmaci possono essere usati, anche se gli aceinibitori e l'indapamide sono i farmaci di scelta [8,9]. Per la verità lo studio PROGRESS [9], uno studio di prevenzione secondaria in soggetti con pregresso stroke, anche non ipertesi, ha dimostrato che la riduzione delle recidive era significativa in chi assumeva l'associazione perindopril + indapamide e non il solo aceinibitore.

Ressa:

Non ho mai capito il perché.

Rossi:

Mah, una interpretazione potrebbe essere che è necessaria l'associazione, un'altra che quello che funziona di più è il diuretico. Il fatto è che lo studio avrebbe probabilmente dovuto essere disegnato in modo diverso, per esempio confrontando direttamente perindopril con indapamide, comunque passiamo oltre.

Ressa:

E per le **statine**?

Rossi:

Anche se la colesterolemia non sembra particolarmente associata al rischio di stroke e anche se non ci sono evidenze forti che la riduzione della colesterolemia sia efficace nei soggetti con precedente TIA o ictus [12] Clinical Evidence conclude che l'uso delle **statine** potrebbe essere utile nei soggetti con associata coronaropatia [12]. Altri consigliano una statina in tutti i casi di pregresso ictus, indipendentemente dai valori di colesterolo [43].

Nello studio HPS la simvastatina (40 mg/die), in una vasta gamma di pazienti ad elevato rischio cardiovascolare, ha dimostrato di ridurre l'incidenza di stroke [10,11]. Nel sottogruppo di pazienti con pregressa malattia cerebrovascolare la simvastatina ha ridotto in modo significativo l'incidenza di eventi cardiovascolari: bisogna trattare 20 pazienti con pregresso TIA o ictus per 4,8 anni per evitare un evento cardiovascolare maggiore [43]. I benefici sono indipendenti dai livelli basali di colesterolo. Una meta-analisi dimostra che le statine sono utili nel ridurre il rischio di stroke soprattutto nei soggetti a rischio elevato, con o senza coronaropatia; pur trattandosi di studi non appositamente disegnati per valutare l'impatto delle statine nei soggetti con pregresso ictus, a mio avviso possiamo far nostri questi risultati [40], tenendo però conto che il beneficio è molto maggiore nei casi con pregresso evento cardiaco (NNT per evitare uno stroke in un anno = 617) che non nei pazienti senza pregresso evento cardiaco (NNT = 2778).

Al momento attuale si può consigliare di somministrare una statina a tutti i pazienti con esiti di ictus ischemico se i valori di LDL > 100 mg/dL.

Nei soggetti senza pregresso ictus i benefici delle statine vanno ovviamente valutati soppesando il rischio del singolo soggetto (valori di colesterolemia, ipertensione, familiarità, stenosi carotidea documentata, ecc.). Per questi aspetti, che riguardano la prevenzione primaria, rimando al capitolo sul rischio cardiovascolare.

Ressa:

Vuoi aprire una parentesi e dirci qualcosa circa le **stenosi carotidiche**, che ora vengono diagnosticate sempre più facilmente grazie all'ampia diffusione dell'ecodoppler?

Rossi:

Possiamo schematicamente distinguere due tipi di pazienti:

1. pazienti in cui c'è già stato un ictus o un TIA (**stenosi sintomatiche**)
2. pazienti in cui la stenosi viene scoperta casualmente oppure perchè l'esame obiettivo mostra un soffio carotideo o una ipopulsatilità del vaso (**stenosi asintomatiche**).

Ressa:

Attenzione alle bufale di doppler estemporanei con valutazione del grado di stenosi che variano, in poco tempo, con altri apparecchi e altri operatori, di percentuali molto ampie.

Rossi:

Vi è ampio consenso nel ritenere che nelle **stenosi sintomatiche** l'endoarteriectomia riduca il rischio di stroke o di morte, ma i benefici dipendono da vari fattori come per esempio la possibilità di essere trattati da chirurghi con basso tasso di complicazioni, inferiore al 6% [19].

Comunque i benefici sembrano essere in funzione anche di altre variabili come il grado della stenosi e probabilmente altre caratteristiche cliniche, angiografiche e dal timing della chirurgia. In uno studio [20] sono stati analizzati i risultati dell'European Carotid Surgery Trial e del North American Symptomatic Carotid Endoarterectomy Trial. In questo modo è stato possibile determinare il rischio di stroke ischemico per i pazienti in terapia medica, il rischio di stroke e morte perioperatori, e il beneficio globale dell'intervento chirurgico. L'efficacia dell'intervento dipende dal sesso, dall'età e dal tempo che intercorre tra l'ultimo evento sintomatico e l'operazione: l'intervento di endoarteriectomia nelle stenosi carotidee sintomatiche è più utile per le stenosi $\geq 50\%$, per i pazienti più anziani e per gli uomini. Inoltre l'operazione dovrebbe essere effettuata entro 2 settimane dall'ultimo evento sintomatico.

Ressa:

Solo il 50%?, cioè un paziente con TIA carotideo e placca di questo grado va operato?

Rossi:

Secondo lo studio citato è così. Uno studio precedente [30], sempre ad opera dello stesso gruppo di autori, aveva anche quantificato il beneficio in base al grado di stenosi: la chirurgia è di modesta utilità nelle stenosi del 50-69% mentre è altamente benefica per quelli con stenosi $> 70\%$; tuttavia l'intervento è sconsigliato se la stenosi è di tale entità da provocare una quasi-occlusione perchè il beneficio è marginale nel breve periodo e sconosciuto a lungo termine.

Ressa:

Non mi è chiaro questo punto, mi sembra ci sia una contraddizione...

Rossi:

Beh, ti posso dire quello che è successo ad un mio paziente. Ho fatto eseguire un eco-doppler dei tronchi sovra-aortici perchè aveva avuto un episodio di amaurosi transitoria e ne è venuta fuori una occlusione completa della carotide interna destra all'origine, convalidata poi da un'angio-RMN. Ho consultato un chirurgo vascolare che ha escluso qualsiasi indicazione chirurgica. Ho voluto una seconda opinione che ha confermato la faccenda.

Ressa:

E nelle stenosi asintomatiche?

Rossi:

Nelle **stenosi asintomatiche** vi è maggiore incertezza: alcune evidenze sono a favore dell'approccio chirurgico che però sembra portare a una riduzione di scarso rilievo del rischio assoluto [21]. Nello

studio ACAS [22] venne dimostrata una riduzione significativa del rischio di stroke e morte a 5 anni nelle stenosi > 60%.

Una meta-analisi del 1998 [23] pur dimostrando che la chirurgia riduce il rischio di stroke ipsilaterale nelle stenosi asintomatiche sottolinea che il beneficio è piccolo per cui l'intervento non può essere raccomandato in tutti i pazienti e conclude che la terapia medica può essere una alternativa efficace per molti di essi.

Nel più recente MRC-ACST [24] sono stati reclutati 3120 pazienti asintomatici con stenosi carotidea, randomizzati a endoarteriectomia immediata o differita. Lo studio dimostra che nei pazienti (età < 75 anni) con stenosi carotidea asintomatica del 70% o più (molti dei quali in trattamento con aspirina, antipertensivi e statine) l'intervento immediato di endoarteriectomia riduce il rischio di stroke a 5 anni di circa il 50% (dal 12% al 6%), includendo il rischio operatorio del 3% circa.

Tuttavia al di fuori degli studi clinici, una selezione inappropriata dei pazienti o l'inesperienza del chirurgo possono attenuare o annullare questi risultati. Insomma, vi sono ancora incertezze circa i diversi benefici ottenuti nei vari gradi di stenosi carotidea e sono auspicabili ulteriori studi.

Il problema nasce dal fatto che il rischio di stroke nelle stenosi asintomatiche è relativamente basso e l'efficacia della endoarteriectomia potrebbe essere sovrastimata in quanto circa il **45% degli stroke che si verificano nelle stenosi carotidee asintomatiche sono dovuti a cardioembolismi o sono stroke lacunari [25].**

Uno stroke lacunare è un piccolo infarto cerebrale posto in profondità che deriva dalla occlusione di un ramo penetrante di una grossa arteria cerebrale. Le zone più colpite sono la capsula interna, il ponte, il talamo i nuclei della base.

Ressa:

Ho avuto pazienti con tutta una carotide interna occlusa che hanno rifiutato l'intervento e hanno campato per anni.

Rossi:

Idem. Ho una paziente dei 82 anni con una stenosi dell'85% circa che, nonostante gli inviti pressanti del chirurgo vascolare, ha rifiutato l'intervento, sta benissimo e ormai sono passati più di sei anni. I dati degli studi però sono quelli riferiti sopra. Penso che in questo campo, come in molti altri, l'ultima parola spetti al diretto interessato perchè hanno un bel dire gli studiosi, ma mi dici come faccio io a sapere qual è il tasso di complicazioni annuo del chirurgo a cui invio il mio paziente?

Ressa:

Si possono usare stent anche per le stenosi carotidiche come si fa per quelle coronariche?

Rossi:

In questi ultimi tempi sono comparsi in letteratura lavori dove sono stati trattati pazienti, con stenosi sia sintomatica che asintomatica, con stent carotidici: i risultati sembrano simili a quelli ottenuti con endoarteriectomia [37] ma è ancora prematuro un bilancio.

Ressa:

Direi che abbiamo quasi finito. Rimane però da affrontare **il problema del forame ovale pervio.**

Rossi:

Hai toccato un tasto dolente perché purtroppo abbiamo poche sicurezze. Le nuove linee guida della American Academy of Neurology [26] hanno recentemente affrontato la questione dei pazienti con stroke idiopatico e forame ovale pervio.

La comunità scientifica ha molto dibattuto se questa condizione dovesse essere trattata chirurgicamente. Le nuove linee guida non hanno trovato evidenze a favore o contro l'approccio

chirurgico, per cui sono necessari nuovi studi per poter rispondere alla domanda.

Sembra comunque che i soggetti con forame ovale pervio che vanno incontro ad uno stroke idiopatico e che ricevono un trattamento non siano a maggior rischio di recidiva di chi ha uno stroke e non ha il forame ovale aperto. Risulta invece che chi ha un aneurisma del setto interatriale nel 70% circa dei casi ha anche un forame ovale pervio e che gli individui giovani (< 55 anni) con entrambe le condizioni hanno un aumentato rischio di secondo stroke, ma non di morte.

Oltre a non poter dire se sia o meno preferibile l'approccio chirurgico, non possiamo neppure stabilire se sia preferibile l'aspirina o il warfarin per ridurre il rischio di recidiva di stroke o di morte, anche se il rischio di emorragie minori è più frequente con il warfarin.

Non è ben stabilita la relazione tra queste anomalie cardiache e lo stroke perchè i dati attualmente disponibili sono equivoci. Ricerche future dovrebbero paragonare gli esiti ottenuti dal trattamento medico con quelli chirurgici di chiusura del forame ovale.

Le linee guida citate consigliano di informare i pazienti che hanno avuto uno stroke e che presentano queste anomalie atriali che non necessariamente questo significa un aumentato rischio di recidiva rispetto a chi ha avuto uno stroke ma non presenta alterazioni cardiache e che, al momento, non è possibile stabilire con sicurezza se sia preferibile un trattamento medico (warfarin o asa) o chirurgico (chiusura del forame ovale).

Bibliografia

1. Linee guida SPREAD (Stroke Prevention and Educational Awareness): www.spread.it
2. Wardlaw JM et al. In: The Cochrane Library, Issue 3, 2004. Chichester, UK: John Wiley & Sons, Ltd.
3. Stroke. Published online September 2, 2004
4. Warlow C et al. Lancet 2003; 362: 1211-1224
5. Prospective Studies Collaboration. Lancet 1995; 346: 1647-53.
6. Eastern Stroke and Coronary Heart Disease Collaborative Group. Lancet 1998;352: 1801-07.
7. Gubitz G et al. In: The Cochrane Library, Issue 1, 2003. Oxford: Update Software.
8. Studio PROGRESS. Lancet 2001;385:1033-1041
9. Bosch J et al. Studio HOPE: un' analisi a posteriori. BMJ 2002;324:699-702
10. Studio HPS. Lancet 2002; 360:7-22
11. Studio HPS. Ulteriori analisi. Lancet 2004; 363:757-767
12. Clinical Evidence, Ed. Italiana, 2001:114-129
13. Gubitz G et al. In: The Cochrane Library, Issue 3, 2004. Chichester, UK: John Wiley & Sons, Ltd.
14. Sandercock P et al. In: The Cochrane Library, Issue 3, 2004. Chichester, UK: John Wiley & Sons, Ltd.
15. Qizilbash N et al. In: The Cochrane Library, Issue 3, 2004. Chichester, UK: John Wiley & Sons, Ltd.
16. Righetti E et al. In: The Cochrane Library, Issue 3, 2004. Chichester, UK: John Wiley & Sons, Ltd.
17. Berezki D et al. In: The Cochrane Library, Issue 3, 2004. Chichester, UK: John Wiley & Sons, Ltd.
18. Bath PMW et al. In: The Cochrane Library, Issue 3, 2004. Chichester, UK: John Wiley & Sons, Ltd.
19. Cina CS et al. In: The Cochrane Library, Issue 3, 2004. Chichester, UK: John Wiley & Sons, Ltd.

20. Rothwell PM et al. Lancet 2004; 363:915-924
21. Chambers BR et al. In: The Cochrane Library, Issue 3, 2004. Chichester, UK: John Wiley & Sons, Ltd.
22. Studio ACAS. JAMA 1995; 273:1421-1428.
23. Benavente O et al. BMJ 1998; 317: 1477-1480.
24. Studio MRC - ACST. Lancet 2004; 363:1491-1502
25. Inzitari D et al. N Engl J Med 2000;342:1693-700
26. Neurology 2004; 62: 1042-1050
27. Stroke Unit Trialists' Collaboration. In The Cochrane Library, issue 4, 1999. Oxford . Update Software
28. Indravecchia B et al. Stroke 1999; 30:1524
29. Lincoln NB et al. BMJ 2000; 320:549
30. Rothwell PM et al. Lancet 2003; 361:107-16
31. Kidwell CS et al. JAMA. 2004; 292:1823-1830.
32. Inatomi Y et al. Neurology 2004; 62:376-80.
33. Coull A.J. et al. BMJ 2004; 328:326
34. Gladstone DJ et al. CMAJ 2004; 170:1099-1104
35. Eliasziw M et al. CMAJ 2004; 170: 1105-1109
36. Verro P. CMAJ 2004; 170:1113-1114
37. Yadav JS et al. N Engl J Med 2004 Oct 7;351:1493-501
38. Sacco LR et al. Arch Neurol. 2005 March;62:403-408
39. Wardlaw J M et al. Thrombolytic therapy with recombinant tissue plasminogen activator for acute ischemic stroke. Where do we go from here: a cumulative meta-analysis. Stroke, 2003;34:1437-1442
40. Briel M et al. Effects of statins on stroke prevention in patients with and without coronary heart disease: a meta-analysis of randomized controlled trials. Am J Med 2004;117:596-606
41. Lenzer J. BMJ 2002 Mar 23; 324:723-729.
42. Rothwell PM et al. A simple score (ABCD) to identify individuals at high early risk of stroke after transient ischaemic attack. Lancet 2005 Jul 2; 366:29-36
43. Drug and Therapeutics Bulletin. Ed. Italiana 2005: 53-56
44. Wani M et al. Should a patient with primary intracerebral haemorrhage receive antiplatelet or anticoagulant therapy? BMJ 2005 Aug 20; 331: 439-442.

UN CASO PER CRETINETTI: “QUELL’ASPIRINA NEGATA”

Settantacinque anni, affetto da ipertensione, sarcoma di Kaposi primitivo, diverticolosi e poliposi colica, è in terapia con irbesartan con buon compenso.

Causa la sua professione è a contatto con molti papaveri della medicina uno dei quali, in una megalena "di lavoro", sentenza che "una bella aspirinetta alla tua età non fa male, anche perché sei iperteso e quindi più a rischio"; questa opinione mi viene riferita in studio dal paziente con una richiesta di prescrizione.

È un personaggio MOLTO insistente e si sa che sono i peggiori perché ti fanno lavorare male, ma quel giorno la permalosità meridionale prevalse e gli dissi che non c'era ragione di prenderla, il paziente si seccò perché "caro dottore, un aspirinetta che male mi può fare?"; il discorso poi ritornò nei controlli successivi e, non so come, si riuscì a convincerlo a non insistere.

Un mese fa subisce un trauma stradale, accompagnato al P.S. gli vengono riscontrate solo delle contusioni multiple e nient'altro.

Pochi giorni fa Falchetto viene chiamato perché il paziente (vedovo senza figli, vive da solo) è stato trovato dal portiere a terra, è cosciente ma ha un deficit del lato destro del corpo con disartria, ha perso le urine; dopo una buona mezz'ora si riesce a convincerlo al ricovero urgente perché "dobbiamo fare un accertamento per valutare il danno al cervello".

Andando a casa Falchetto si macera l'animo pensando a quanto è stato stupido a negargli una prescrizione così banale, è stato un momento bruttissimo, gli scrupoli aumentavano e non riusciva a rimuoverli con nessuna giustificazione mentale; ha pensato anche a quante volte avrebbe dovuto bere l'amaro calice col paziente che gli avrebbe rinfacciato, a vita, quella dannata "aspirina negata per una giusta prevenzione".

Oggi finalmente la catarsi, viene la sorella a riferire che il paziente aveva un'enorme ematoma cerebrale subdurale la cui origine è stata fatta risalire al trauma di un mese orsono.

Falchetto, di colpo, si leva un fardello che gli opprimeva l'animo e ha pensato che in questo caso anche un' aspirinetta poteva essere un aggravante forse fatale e ha anche riflettuto sul fatto che vivendo da solo il paziente poteva benissimo morire di un "apparente ictus", con relativi scrupoli di coscienza a vita, per il medico.

Arte difficile, quella medica, perché a volte situazioni e giudizi si ribaltano di 180 gradi.

UN CASO PER CRETINETTI: “QUELL’ ESTASI MISTICA”

Il paziente sessantacinquenne è affetto da cardiopatia ischemica, fibrillazione atriale, ipertensione arteriosa, ha sempre categoricamente rifiutato di approfondire il discorso coronarico temendo opzioni chirurgiche; è in trattamento con beta bloccanti, digitale, nitroderivati e aspirina.

Comincia ad accusare astenia e deficit mnesico che si fanno sempre più ingravescenti, la pressione arteriosa inaspettatamente cala, tanto che il giovanissimo Cretinetti sospende gradualmente il beta bloccante dicendo al paziente che senz'altro questo farmaco poteva essere uno, se non il responsabile dell'astenia.

Il quadro clinico però non migliora ed egli comincia ad accusare anche una bradicinesia con andatura incerta a piccoli passi, crisi lipotimiche, anoressia.

Il paziente consulta autonomamente un neurologo il quale fa eseguire una TC cranica che rileva segni di una vasculopatia cerebrale cronica e un doppler dei TSA che rileva aterosclerosi diffusa senza placche emodinamicamente significative; formula una diagnosi di parkinsonismo secondario vascolare e fa iniziare il trattamento con levodopa, consiglia anche la terapia anticoagulante che il paziente rifiuta.

Egli non migliora, anzi comincia ad assumere un aspetto senescente, pelle chiara e arida, annessi cutanei poco rappresentati, eloquio poco fluente; viene consultato un secondo famoso cattedratico che formula la diagnosi di demenza su base circolatoria, spiega ai parenti che questa è frequente nei pazienti fibrillanti e di prepararsi ad un decorso lungo con necessità di assistenza continua.

I pazienti tornano dal giovanissimo Cretinetti il quale, soggiogato da pareri così autorevoli, si limita solo a confermare il tutto e copiare le prescrizioni, ma nelle sue ruminazioni successive gli si accende una lampadina e si trasforma in Falchetto.

Dopo qualche giorno chiama, timoroso, la moglie del paziente e le dice, a mezza bocca, che nelle prossime analisi del sangue di controllo ne avrebbe aggiunte anche alcune particolari, così per scrupolo, perché gli era venuta un'idea, sicuramente assurda, che poteva spiegare il tutto, una malattia rara che però poteva essere scoperta con esami specifici del sangue.

La paziente acconsentì, anche perché le analisi di base sarebbero state fatte comunque, malgrado le feste natalizie.

Con sua meraviglia il sospetto diagnostico del giovane Cretinetti fu confermato, ne seguì una terapia con: due compresse di diverso tipo assunte tutti i giorni, e una punturina ogni quindici, il paziente sembrò resuscitato e tornò in piena forma.

Cretinetti, viceversa, si ammalò gravemente e cadde in uno stato di ESTASI DIAGNOSTICA MISTICA, cominciò a vagare per lo studio paragonandosi, ad alta voce, ai grandi della medicina, da Frugoni in su.

La malattia risultò insensibile ai richiami degli amici colleghi più anziani e fu prontamente guarita solo dalla prima grossa cappellata su un successivo paziente (infarto, per fortuna non fatale, confuso per malattia da reflusso gastroesofageo).

Diagnosi: Panipopituitarismo di probabile origine vascolare.
