

Ictus cerebrale ischemico e ricovero in una Stroke Unit

Una donna di 73 anni, pensionata, dopo aver fatto colazione al mattino, si alza da tavola ma cade a terra. Il marito la assiste immediatamente e la donna, cosciente e lucida, gli riferisce che la gamba sinistra ha ceduto e che ha difficoltà a sollevare il braccio sinistro. Il marito guarda l'orologio della cucina: sono le 8,30. La signora si ricorda di avere letto un opuscolo dal suo medico di famiglia che raccomandava, in caso di simili sintomi, di andare immediatamente al pronto soccorso e lo dice al marito, che chiama subito il 118. Alle 8,50 arriva l'ambulanza, il personale carica la donna sulla barella e si dirige al pronto soccorso dell'ospedale vicino, dove arriva alle 9,15.

Iter diagnostico e terapia in fase acuta

Al pronto soccorso dell'ospedale la donna viene subito visitata dal medico di guardia a cui racconta l'accaduto. Il medico vuole sapere l'ora precisa in cui ha iniziato ad accusare i sintomi, ma la donna non si ricorda. Viene chiamato il marito che invece ricorda di avere guardato l'orologio: erano le 8,30. È quindi trascorsa poco meno di un'ora dall'esordio dei sintomi.

Il medico rileva che la donna ha una lieve disartria, una deviazione della rima buccale e non è in grado di sollevare gli arti di sinistra.

Chiama il neurologo reperibile e chiede all'infermiera di misurare la pressione arteriosa e procurare un accesso venoso. Chiede alla donna se aveva già avuto in passato sintomi simili, se soffre di ipertensione arteriosa, aritmie o di altre malattie cardiache. La donna riferisce che è la prima volta che accusa questi sintomi, di non avere altre malattie cardiache, ma di essere ipertesa e di assumere una compressa di diuretico tutti i giorni. La pressione arteriosa (PA) è 160/90 mmHg e all'obiettività cardiaca i toni sono ritmici e la frequenza cardiaca è di 80/bpm.

Il medico richiede un prelievo venoso per l'esecuzione immediata di emocromo, glicemia, creatininemia, elettroliti, INR e aPTT, un ECG e una

TAC encefalo senza mezzo di contrasto urgente.

■ **ECG:** conferma la presenza di ritmo sinusale ed evidenzia segni di ipertrofia ventricolare sinistra.

Mentre la donna esegue la TAC, giunge il referto degli esami di laboratorio che sono tutti nella norma, con una glicemia di 120 mg/dL (non a digiuno) e arriva il neurologo reperibile che prende visione degli esami e della TAC appena eseguita dalla paziente.

■ **TAC:** non mostra alcuna alterazione. È possibile escludere aree iperdense suggestive di emorragia cerebrale. Il neurologo si accerta dell'ora della comparsa dei sintomi ed effettua l'esame obiettivo neurologico che evidenzia un'emiplegia facio-brachio-cracurale sinistra da probabile ictus ischemico emisferico destro. Esegue anche la NIH Stroke Scale, una scala che permette di quantificare il deficit neurologico in caso di ictus: risulta un punteggio di 11.

Sono le 10,10, un'ora e 40 minuti dopo la comparsa dei sintomi.

Dopo aver escluso precedenti episodi emorragici, traumi cranici o interventi chirurgici recenti, il neurologo chiede il peso della paziente (56 kg), fa misurare nuovamente la pressione arteriosa (150/80 mmHg) e prescrive la somministrazione di trombolitico per via endovenosa (alteplase 50 mg, 5 mg in bolo, seguito da 45 mg in infusione di un'ora). Chiede inoltre di mo-

nitore la pressione arteriosa ed effettua lui stesso il controllo dello stato neurologico ogni 15 minuti durante l'infusione.

Al termine dell'infusione la paziente presenta un miglioramento delle condizioni neurologiche: riesce a sollevare gli arti anche se persiste un'ipostenia e una lieve deviazione della rima buccale.

La paziente viene quindi ricoverata nella Stroke Unit, dove è disponibile un posto letto, e viene raccomandato il controllo di pressione arteriosa e stato neurologico ogni ora nelle successive 16 ore e l'esecuzione di una TAC d'urgenza in caso di peggioramento neurologico, ipertensione acuta, grave cefalea, nausea o vomito.

Evoluzione clinica, approfondimenti diagnostici e terapia a lungo termine

Nel primo giorno di ricovero la paziente viene sottoposta a monitoraggio continuo di ECG, temperatura corporea, frequenza respiratoria e saturazione d'ossigeno. Tutti i parametri sono risultati nella norma, in particolare il ritmo è sempre stato sinusale. La pressione arteriosa ha mostrato valori lievemente superiori alla norma nelle prime 12 ore (150/90 mmHg). Le condizioni neurologiche sono progressivamente migliorate: dopo 24 ore persiste una lieve ipostenia dell'arto superiore di sinistra e una lieve deviazione della rima buccale. Il punteggio della NIH Stroke Scale è ora di 2.

■ **Esami ematochimici:** normale glicemia e normali funzioni renale ed epatica, colesterolo totale 220 mg/dL, colesterolo HDL 60 mg/dL, colesterolo LDL 135 mg/dL, trigliceridi 125 mg/dL.

■ **Radiografia del torace:** nella norma.

■ **Eco-colorDoppler cardiaco:** presenza di ipertrofia ventricolare sinistra, normale funzione contrattile globale e regionale.

■ **Eco-Doppler dei tronchi sovraortici:** stenosi del 30% della carotide interna sinistra e del 45% della carotide interna di destra.

■ **TAC encefalo (ripetuta dopo 48 ore dall'esordio dei sintomi):** piccola area ipodensa in sede fronto-temporale destra.

■ **AngioRMN dei vasi intra ed extracranici:** non evidenzia alterazioni del distretto intracranico e conferma le stenosi carotidiche (25% a sinistra e 40% a destra).

Dopo 24 ore dalla somministrazione del trombolitico viene intrapresa terapia antiaggregante piastrinica con 300 mg di acido acetilsalicilico per la prima settimana e 100 mg successivamente. Nelle prime 48 ore non viene somministrata alcuna terapia antiper-tensiva.

In terza giornata i valori pressori sono 160/95 mmHg e viene iniziata terapia con perindopril 4 mg e indapamide 2.5 mg con progressiva normalizzazione.

In accordo con il chirurgo vascolare non viene ritenuto al momento necessario un intervento di rivascolarizzazione carotidea.

Viene intrapresa terapia con una statina (rosuvastatina 10 mg) e consigliata una dieta ipolipidica.

Sin dalle prime 24 ore la paziente viene valutata dal fisiatra e sottoposta a trattamento fisioterapico per il lieve deficit all'arto superiore di sinistra; la riabilitazione prosegue quindi in regime di Day Hospital.

Durante la fase riabilitativa si verifica il totale recupero della funzione dell'arto superiore di sinistra e la risoluzione della deviazione della rima buccale. I valori di pressione arteriosa rimangono sempre normali e il dato è stato confermato al monitoraggio delle 24 ore.

Dopo due mesi i valori di colesterolo totale sono 160 mg/dL, il colesterolo HDL 64 mg/dL, il colesterolo LDL 76 mg/dL, i trigliceridi 120 mg/dL. La funzione epatica e le CPK sono rimaste normali.

Ad un controllo dell'ecoDoppler dei tronchi sovraortici a tre mesi dall'episodio cerebrovascolare acuto la stenosi carotidea sinistra è invariata e quella destra è del 35%.

Discussione

Sebbene il riconoscimento dei fattori di rischio e l'introduzione di misure preventive abbiano ridotto significativamente negli ultimi 50 anni la mortalità dovuta alle malattie cerebrovascolari, l'ictus è ancora una delle principali cause di morte. Dati dell'OMS del 2004¹ mostrano che l'ictus è responsabile in Europa dell'11% dei decessi negli uomini rappresentando la terza causa di morte, e del 18% nelle donne, rappresentando la seconda causa.²

Inoltre, l'ictus è la prima causa di disabilità e la seconda causa di demenza con un enorme impatto sui pazienti affetti, le loro famiglie e la società. A causa dell'invecchiamento della popolazione, l'incidenza dell'ictus in Italia negli ultimi 10 anni è in aumento. Nel 2001 è stata stimata un'incidenza annuale in Italia di circa 194.000 nuovi casi di ictus, di cui 39.000 recidive.³

L'ictus, a differenza dell'infarto miocardico acuto, non è univocamente considerato un'emergenza medica, anche a causa della scarsa fiducia nel potenziale effetto benefico di un tempestivo intervento medico e conseguente ricovero ospedaliero precoce, che tradizionalmente viene effettuato in strutture non specializzate nella cura delle malattie cerebrovascolari. È invece in questa fase precoce che risultano già praticabili una serie di interventi medici e assistenziali pluridisciplinari che possono portare a una riduzione delle complicanze e ad un miglior recupero delle condizioni del paziente.

La paziente del nostro caso era stata informata del rischio e dei possibili sintomi associati all'ictus cerebrale e dell'importanza di un immediato ricovero in ospedale. Essendo arrivata dopo un'ora dall'esordio dei sintomi è stato possibile valutare l'opportunità di una trombolisi sistemica. I trial clinici hanno infatti dimostrato che la

trombolisi per via endovenosa è efficace nel ridurre il grado di disabilità dopo ictus ischemico se effettuata entro tre ore dall'esordio dei sintomi.⁴ Oltre questo periodo di tempo il rischio emorragico ad essa connesso supera i benefici.

Un recente studio osservazionale condotto in Europa (SITS-MOST) e anche in Italia ha confermato questi dati anche nella pratica clinica.⁵ Le linee guida internazionali e nazionali raccomandano quindi la trombolisi sistemica per il trattamento dell'ictus ischemico acuto se effettuata entro le 3 ore.⁶

Dal 2004 il trattamento è stato autorizzato in Europa e in Italia nei Centri con esperienza nella cura dell'ictus cerebrale e appositamente accreditati dalle Regioni. Tuttavia, sono ancora pochi i pazienti che vengono sottoposti alla trombolisi, principalmente perché la maggior parte arriva in ospedale dopo le prime 3 ore dall'esordio dei sintomi. Oltre questo tempo e fino a 6 ore è possibile effettuare la trombolisi locoregionale per via intrarteriosa nei centri attrezzati per questa metodica.

La paziente era stata portata in un ospedale accreditato e non essendo presente alcun criterio di esclusione è stata sottoposta al trattamento trombolitico, che è risultato efficace nel ridurre in modo significativo il deficit neurologico e l'entità della lesione. L'attenta osservazione dello stato neurologico e della pressione arteriosa della paziente secondo un protocollo standardizzato ha lo scopo di riconoscere immediatamente un'eventuale complicanza emorragica e può essere effettuato in un reparto specializzato nella cura dell'ictus cerebrale. Infatti la paziente è stata subito ricoverata in una Stroke Unit.

Stroke Unit

Per Stroke Unit si intende una struttura geograficamente delimitata all'interno di un ospedale, specializzata nella cura dei pazienti con ictus, composta da medici, infermieri e altre figure professionali esperte nel trattamento delle malattie cerebrovascolari e con possibilità di effettuare un conti-

nuo monitoraggio cardiaco e un'attenta osservazione neurologica.⁷ Una metanalisi dei trial clinici ha chiaramente dimostrato che il ricovero in Stroke Unit rispetto a quello in un reparto non specializzato riduce significativamente la mortalità e il grado di disabilità dopo un evento cerebrovascolare acuto.⁸

Anche in Italia un recente studio osservazionale su un numero molto ampio di pazienti con ictus (PROSIT) ha dimostrato che il ricovero in Stroke Unit si associa a una minore mortalità.⁹ Le ragioni di tale beneficio sono costituite dalla possibilità di prevenire e curare precocemente le eventuali complicanze sia neurologiche sia internistiche o cardiologiche (febbre, infezioni, alterazioni della pressione o della glicemia, aritmie), di iniziare molto precocemente la riabilitazione e di individuare subito le eventuali cause o i fattori associati all'ictus in modo da attuare una precoce e mirata prevenzione di nuovi episodi ulteriormente debilitanti.

Prevenzione secondaria

Oltre al rischio di recidiva di ictus occorre considerare anche l'aumento del rischio di altri eventi vascolari, soprattutto infarto miocardico. Inoltre, la mortalità dopo un ictus è connessa all'evento cerebrovascolare nei primi sei mesi, mentre negli anni successivi aumenta la percentuale di mortalità per cause cardiache. Un'adeguata strategia preventiva deve quindi tenere conto del rischio cardiovascolare globale e riguardare non solo gli eventi cerebrovascolari, ma tutti gli eventi, compresi quelli coronarici.

Un caposaldo della prevenzione secondaria dell'ictus ischemico non cardioembolico è rappresentato dall'utilizzo degli antiaggreganti piastrinici. Una metanalisi effettuata nel 2002¹⁰ su 287 studi, ha dimostrato che in pazienti che hanno avuto un attacco ischemico transitorio (TIA) o un ictus ischemico gli antiaggreganti piastrinici riducono del 22% gli eventi vascolari maggiori (morte vascolare, infarto miocardico e ictus non fatali) e se si considerano solo gli eventi cerebrovascolari la riduzione è del 25%. Ecco

perché la paziente, 24 ore dopo la trombolisi, ha iniziato ad assumere acido acetilsalicilico.

Nei casi in cui non venga effettuata la trombolisi è indicato invece iniziare subito il trattamento antiaggregante. In caso di ictus cardioembolico è indicata la terapia anticoagulante orale.

La paziente del nostro caso era ipertesa in trattamento con diuretico. Nei primi due giorni dopo l'ictus la pressione arteriosa è stata attentamente monitorata, ma non si sono somministrati farmaci perché i valori sono sempre stati al di sotto della soglia per cui è indicato il trattamento in fase acuta. In questa fase occorre evitare un'eccessiva e drastica riduzione della pressione arteriosa per evitare fenomeni di ipoperfusione cerebrale. Successivamente è stata intrapresa una terapia di associazione di un ACE-inibitore e un diuretico. L'associazione di questi due farmaci ha ridotto in modo significativo la recidiva di ictus e la mortalità cardiovascolare rispetto al placebo nello studio PROGRESS,¹¹ il primo che ha dimostrato l'efficacia di una terapia antipertensiva nella prevenzione secondaria dell'ictus cerebrale. Occorre notare che tale efficacia si manifesta anche nei pazienti non affetti da ipertensione arteriosa.

La nostra paziente presentava una stenosi carotidea destra inferiore al 50%, congrua con la sintomatologia e la lesione alla TAC. È possibile, ma non certo, che l'ictus sia stato di origine aterotromboembolica. Tuttavia, non era stata indicata una terapia di rivascolarizzazione chirurgica o mediante stent carotideo, perché l'entità della stenosi era ai limiti della significatività e il rischio connesso alle procedure in questi casi è maggiore rispetto a quello di una recidiva di ictus.

La paziente è stata infine sottoposta a terapia con una statina, nonostante i valori di colesterolo non fossero particolarmente elevati e non vi fosse una concomitante cardiopatia ischemica.

Una metanalisi dei trial clinici effettuati su circa 100.000 pazienti¹² ha chiaramente dimostrato che le statine sono efficaci nella prevenzione secondaria della cardiopatia ischemica, riducendo in modo significativo gli eventi cardiovascolari maggiori. L'ef-

ficacia delle statine si manifesta per qualsiasi livello di colesterolo basale e infatti le linee guida raccomandano il loro utilizzo in tutti i pazienti con cardiopatia ischemica, indipendentemente dai valori di LDL.

Inoltre l'effetto benefico delle statine è tanto maggiore quanto maggiore è la riduzione di colesterolo LDL e nei pazienti coronaropatici è raccomandato il raggiungimento di un obiettivo di LDL inferiore a 100 mg/dL e possibilmente inferiore a 70 mg/dL. Sebbene l'associazione fra livelli plasmatici di colesterolo e ictus sia meno evidente rispetto a quanto osservato nella cardiopatia ischemica, i trial clinici hanno chiaramente dimostrato che la terapia con statine riduce significativamente anche l'incidenza di eventi cerebrovascolari acuti in pazienti coronaropatici o ad alto rischio vascolare. Tuttavia, i trial clinici con le statine erano stati effettuati su pazienti che presentavano soprattutto cardiopatia ischemica e solo una piccola minoranza aveva avuto un evento cerebrovascolare acuto. Recentemente, per la prima volta, un trial clinico (SPARCL) ha valutato l'efficacia delle statine in una popolazione di pazienti con recente ictus cerebrale, ma senza cardiopatia ischemica.¹³

Il trattamento con statina ha determinato una riduzione di LDL a 100 mg/dL rispetto al placebo e ha ridotto significativamente l'incidenza di ictus oltre a quella di infarto miocardico.

Le linee guida hanno recepito questi risultati e raccomandano oggi la terapia con statine nei pazienti con ictus cerebrale in modo analogo a quelli con cardiopatia ischemica.¹⁴

La paziente del nostro caso ha stenosi carotidiche bilaterali e può ricevere un ulteriore beneficio dalla terapia con statina. È stato infatti dimostrato che le statine possono ridurre in modo significativo la progressione delle placche aterosclerotiche carotidiche.

Conclusioni

L'ictus cerebrale acuto deve essere considerato un'emergenza medica per la quale è necessario l'immediato invio in Pronto Soccorso. Entro 3 ore dall'esordio dei sintomi è possibile ef-

feettuare la trombolisi sistemica e in tutti i casi è raccomandato il ricovero in una Stroke Unit. La terapia anti-trombotica, un adeguato controllo

della pressione arteriosa e l'utilizzo delle statine sono essenziali per un approccio globale alla prevenzione secondaria dell'ictus cerebrale.

BIBLIOGRAFIA

1. WHO. The World Health Report 2004. WHO, Ginevra 2004.
2. Stramba-Badiale M et al. Cardiovascular diseases in women: a statement from policy Conference of the ESC. *Eur Heart J* 2006; 27: 994-1005.
3. Stramba-Badiale M, Santalucia P. Epidemiologia dell'ictus cerebrale in Italia. In: Il rapporto sull'ictus (Istituto Auxologico Italiano IRCCS eds), Masson, 2006: 1-9.
4. Wardlaw JM et al. Thrombolysis for acute ischemic stroke (Cochrane Review). In: The Cochrane Library, Issue 3, 2003. Oxford: Update Software.
5. Wahlgren N et al. SITS-MOST investigators. Thrombolysis with alteplase for acute ischaemic stroke in the Safe Implementation of Thrombolysis in Stroke-Monitoring Study (SITS-MOST): an observational study. *Lancet* 2007; 369: 275-82.
6. Ictus cerebrale: linee guida italiane di prevenzione e trattamento. SPREAD IV ed. 2005; pp. 339-73.
7. Stramba-Badiale M et al. Le Stroke Units. In: Rapporto sull'ictus (Istituto Auxologico Italiano IRCCS eds), Masson, 2004: 165-73.
8. Stroke Unit Trialists' Collaboration. Collaborative systematic reviews of the randomised trials of organised inpatient (stroke unit) care after stroke. *BMJ* 1997; 314: 1151-59.
9. Candelise L et al. PROSIT Study Group. Stroke-unit care for acute stroke patients: an observational follow-up study. *Lancet* 2007; 369: 299-305.
10. Antithrombotic Trialists' Collaboration. Collaborative meta-analysis of randomised trials of antiplatelet therapy for prevention of death, myocardial infarction, and stroke in high risk patients. *BMJ* 2002; 324: 71-86.
11. PROGRESS Collaborative Group. Randomised trial of a perindopril-based blood-pressure-lowering regimen among 6.105 individuals with previous stroke or transient ischaemic attack. *Lancet* 2001; 358: 1033-41.
12. Baigent C, Keech A, Kearney PM et al; Cholesterol Treatment Trialists' (CTT) Collaborators. Efficacy and safety of cholesterol-lowering treatment: prospective meta-analysis of data from 90.056 participants in 14 randomised trials of statins. *Lancet* 2005; 366: 1267-78.
13. Amarenco P et al; Stroke Prevention by Aggressive Reduction in Cholesterol Levels (SPARCL) Investigators. High-dose atorvastatin after stroke or transient ischemic attack. *N Engl J Med* 2006; 355: 549-59.
14. Sacco RL et al; American Heart Association; American Stroke Association Council on Stroke; Council on Cardiovascular Radiology and Intervention; American Academy of Neurology. Guidelines for prevention of stroke in patients with ischemic stroke or transient ischemic attack: a statement for healthcare professionals from the AHA/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.