

# Ictus embolico di origine indeterminata: una particolare entità clinica in medicina cardiovascolare

Si tratta di una situazione clinica complessa che richiede un approccio multidisciplinare e un'attenta valutazione per identificare eventuali fattori di rischio e gestire il paziente in modo appropriato. La ricerca su questa tipologia di ictus continua a fornire nuove informazioni sull'eziologia e sulla sua gestione, offrendo prospettive per una migliore prevenzione e cura

a cura di: **Pasquale De Luca**<sup>1</sup>

con la collaborazione di: **Vito Sollazzo**<sup>2</sup>, **Antonio De Luca**<sup>2</sup>

L'ictus embolico di origine indeterminata, conosciuto anche come Esus (*Embolic Stroke of Undetermined Source*), è una forma di ictus ischemico dove la fonte dell'embolia che ha causato l'infarto cerebrale non è identificabile nonostante le indagini diagnostiche eseguite.

**Un ictus viene classificato come Esus quando sono state escluse altre possibili diagnosi.** Complessivamente, un ictus ischemico su 6 viene classificato come tale. Dopo un Esus, la maggior parte dei pazienti viene trattata con terapia antiaggregante piastrinica come Asa; tuttavia uno su 3 va incontro a recidiva di ictus entro cinque anni.

## Stato dell'arte

Le cause più frequenti di ictus ischemico possono essere classificate come:

- criptogenetica (ossia, nessuna evi-

denza di natura cardioembolica, lacunare o aterosclerotica; è la causa classificata come più comune)

- cardioembolismo;
- infarti lacunari;
- aterosclerosi dei grandi vasi (la quarta causa più frequente);
- ictus criptogenetico.

L'ictus è classificato come criptogenetico in uno dei seguenti casi:

- la valutazione diagnostica è incompleta;
- non viene identificata alcuna causa nonostante una valutazione approfondita;
- vi è più di una causa probabile (es. fibrillazione atriale e stenosi carotidea omolaterale).

L'ictus embolico di origine indeterminata è considerato una sottocategoria di ictus criptogenetico e viene diagnosticato quando non è stata identificata alcuna fonte dopo che una valutazione diagnostica sufficiente ha escluso:

- l'ictus lacunare;
  - le principali fonti cardioemboliche;
  - la malattia dei vasi steno-occlusiva omolaterale (occlusione >50%).
- Recenti evidenze suggeriscono che la malattia carotidea sintomatica non stenotica con occlusione

<50% possa essere una causa importante di ictus.

L'ictus embolico di origine indeterminata è quindi di fatto una sottocategoria di ictus ischemico in cui, nonostante un'attenta valutazione, non si riesce a identificare la causa principale. Questo significa che, dopo aver escluso le cause più comuni come la fibrillazione atriale, la stenosi carotidea e altre fonti cardioemboliche, si parla di ictus di origine indeterminata.

## • Perché è importante?

L'Esus è una condizione importante perché può avere un impatto significativo sulla gestione del paziente e sulla prevenzione di ulteriori eventi. La diagnosi di Esus si basa su criteri radiologici tipici e sull'assenza di chiare fonti emboliche, anche se l'eziologia può essere multifattoriale.

## • Cosa fare?

La gestione dell'Esus richiede un approccio multidisciplinare, coinvolgendo neurologi e cardiologi per identificare eventuali fattori di rischio sottostanti e valutare la necessità di terapie specifiche.

<sup>1</sup> S.C. Medicina Interna  
Ospedale "T. Masselli-Mascia"  
S. Severo ASL FG

<sup>2</sup> S.C. Cardiologia Clinica e Interventistica  
Ospedale "T. Masselli-Mascia"  
S. Severo ASL FG

L'ictus criptogenico costituisce il 25% circa degli ictus ischemici. Questa condizione enigmatica rappresenta una sfida in ambito clinico, anche per quanto riguarda la scelta delle migliori strategie di prevenzione secondaria. Sebbene la terapia antiplastrinica sia considerata il trattamento principale, una metanalisi pubblicata sulla rivista *Heart* ha mostrato i potenziali benefici di un trattamento con anticoagulanti orali in specifici sottogruppi di pazienti.

Nello specifico, lo studio mirava a valutare l'efficacia e la sicurezza degli anticoagulanti orali rispetto agli antiplastrinici nel prevenire l'ictus ischemico ricorrente in pazienti con ictus criptogenico o ictus embolico di origine indeterminata. I ricercatori hanno condotto una metanalisi completa di nove studi clinici randomizzati che hanno coinvolto oltre 15.000 partecipanti ed eseguito delle analisi di sottogruppo basate su fattori quali il rischio di aterosclerosi sopracardiaca, la presenza di forame ovale pervio (Pfo) e segni o fattori di rischio per cardiopatia atriale. L'analisi complessiva non ha mostrato differenze significative nel rischio di ictus ischemico ricorrente tra anticoagulanti orali e antiplastrinici. Tuttavia, dalle analisi di sottogruppo è emerso che gli anticoagulanti orali sono risultati associati a una riduzione significativa del rischio di ictus ischemico in pazienti con aterosclerosi sopracardiaca a basso rischio (Rr 0.53; 95% CI 0.35 - 0.80) e in quelli con segni o fattori di rischio per cardiopatia atriale (Rr 0.84; 95% CI 0.70 - 0.99). Non è stata osservata alcuna interazione significativa, invece, in base allo stato Pfo.

La metanalisi fornisce quindi informazioni preziose per la **personalizzazione** delle strategie di trattamento per i pazienti con ictus criptogenico. I risultati suggeriscono che gli anticoagulanti orali potrebbero essere un'opzione più efficace per i pazienti

con aterosclerosi sopracardiaca a basso rischio o cardiopatia atriale. Tuttavia, gli autori sottolineano che l'aumento del rischio di sanguinamento maggiore associato a questa opzione terapeutica dovrebbe essere attentamente considerato.

In generale, la scelta tra anticoagulanti orali e antiplastrinici per la prevenzione secondaria dell'ictus criptogenico deve essere personalizzata in base alle caratteristiche del paziente. Saranno poi necessari ulteriori studi per perfezionare la definizione di cardiopatia atriale e per sviluppare strumenti più precisi per valutare il rischio di aterosclerosi sopracardiaca.

## Conclusioni

L'ictus embolico di origine indeterminata (Esus) costituisce un'entità clinica che richiede un *work-up* diagnostico accurato che deve coinvolgere il cardiologo dal momento che in molti casi è possibile riscontrare una

patologia cardioembolica occulta. In assenza di fibrillazione atriale subclinica identificabile attraverso monitoraggio Ecg prolungato, tra le cause potenziali di Esus sono state riconosciute la cardiomiopatia atriale, la disfunzione ventricolare sinistra o lo scompenso cardiaco, le placche aortiche e la pervietà del forame ovale. Stabilire il nesso di causalità con l'Esus spesso è complesso e dal punto di vista terapeutico la sfida è aperta perché i trial randomizzati finora eseguiti non sono riusciti a dimostrare una superiorità degli anticoagulanti orali diretti (Doac) rispetto all'aspirina in questi pazienti. In casi selezionati di pazienti con scompenso cardiaco in assenza di fibrillazione atriale, ma con CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>-VASc score elevato, o con placche aortiche associate a componente trombotica, la terapia anticoagulante con Doac potrebbe essere presa in considerazione dato il razionale fisiopatologico, ma con il limite dell'assenza di evidenze provenienti dai trial clinici.

## BIBLIOGRAFIA ESSENZIALE

- Ancha Siri, Auberle Christine et Al. "Il Washington Manual di Terapia Medica", Antonio Delfino Editore, 2024.
- Bartoccioni Sandro, Zaira Margiacchi "Terapia 2025", Com Edizioni, 2025.
- Brunton Laurence L., Knollmann Björn C. "Goodman & Gilman's The Pharmacological Basis of Therapeutics", McGraw-Hill, 2023.
- Chiaranda Maurizio, Paoli Andrea "Urgenze ed emergenze, Istituzioni", Piccin, 2022.
- De Luca Pasquale "Essentials di Medicina Interna. Principi e Pratica Clinica", Società Editrice Universo, 2021.
- Feather Adam, Randall David et Al. "Kumar and Clark's Medicina Interna", Piccin, 2024.
- Firth John, Conlon Christopher et Al. "Oxford Textbook of Medicine", Oxford University Press, 2020.
- Goldman Lee, Cooney Kathleen A. et Al. "Goldman-Cecil Medicine", Elsevier, 2023.
- Grifoni Stefano "Medicina d'Urgenza. Metodologia Clinica", Piccin, 2022.
- Kellerman Rick D., Heidelbaugh Joel J. et Al. "Conn's Current Therapy 2025", Elsevier Science Health, 2025.
- Loscalzo Joseph, Fauci Anthony S. et Al. "Harrison's Principles of Internal Medicine", McGraw-Hill, 2022.
- Papadakis Maxine, Rabow Michael W. et Al. "Current Medical Diagnosis and Treatment", McGraw-Hill Education, 2025.
- Porter Robert S. et Al. "Manuale Merck di Diagnosi e Terapia", Raffaello Cortina Editore, 2020.
- Potestà Pasquale "Manuale-Prontuario di diagnostica e terapia medica", Verduci, 2025.
- Rugarli Claudio "Medicina Interna Sistematica", Edra, 2021.
- Zagra Michele, Pugliese Francesco Rocco "Emergenze e Urgenze Medico-Chirurgiche. Sintoma, Diagnosi, Terapia", Edra, 2020.