

# Diagnosi e trattamento della malattia vascolare aterosclerotica

## Parte II - Malattie cerebrovascolari

L'ictus è una delle più frequenti cause di morte e disabilità nella popolazione adulta dei Paesi industrializzati. Il tempestivo riconoscimento degli attacchi ischemici transitori costituisce un'opportunità per prevenire successivi episodi ictali. La riduzione dei fattori di rischio è l'approccio terapeutico più adeguato per prevenire ictus e TIA. Gli antiaggreganti, gli antipertensivi e gli ipocolesterolemizzanti si sono tutti dimostrati efficaci nel prevenire gli eventi cerebrovascolari su base ischemica.

### Diagnosing and treating the atherosclerotic vascular disease

#### Part II - Cerebrovascular diseases

#### Summary

Stroke is one of the most common cause of death and adult disability in industrialized countries. Recognition of a transient ischemic attack provides an opportunity to prevent a subsequent stroke. Stroke prevention depends on the cause of the transient ischemic attack and on the presence of associated coexisting cardiovascular syndromes. Modification of risk factors is the principal therapeutic approach. Antiplatelet, antihypertensive and cholesterol reducing agents have been shown to be effective in reducing ischemic cerebrovascular events.

Mondillo S, Zacà V. Diagnosing and treating the atherosclerotic vascular disease. Part II - Cerebrovascular disease. *Trends Med* 2004; 4(3):173-182.

© 2004 Pharma Project Group srl

#### Sergio Mondillo, Valerio Zacà

Unità Operativa Complessa di  
Cardiologia  
Università degli Studi di Siena

#### Key words:

**stroke**  
**transient ischemic attack**  
**brain infarction**  
**atherosclerosis**



#### Sergio Mondillo

Unità Operativa Complessa di  
Cardiologia  
Università degli Studi di Siena  
Viale Bracci 1  
53100 Siena  
Tel.: 0577/585379  
e-mail: [mondillo@unisi.it](mailto:mondillo@unisi.it)

**L**a comparsa di placche aterosclerotiche a livello dei vasi carotidei è evento frequente e quasi parafisiologico nella popolazione adulta a partire dalla quarta decade. Le conseguenze cliniche di questo fenomeno sono devastanti quando il lume vascolare si riduce sensibilmente o quando la placca si fissa, esponendo il suo contenuto all'interno del torrente ematico cerebrale. I correlati anatomicopatologici, i meccanismi di fondo e le misure di prevenzione primaria e secondaria sono sostanzialmente sovrapponibili a quelli osservati a livello del circolo coronarico. Fino alla metà degli anni '90 tuttavia è stata posta una enfasi non sufficiente sulla placca aterosclerotica, la condizione di fondo che determina l'evento ischemico. Nel

corso degli ultimi anni, fortunatamente, sia studi di sorveglianza epidemiologica, sia studi di intervento hanno correlato in modo inequivocabile la dislipidemia alla placca carotidea, e questa agli eventi cerebrovascolari.

#### Definizioni ed inquadramento

Le malattie cerebrovascolari comprendono le ischemie cerebrali, le emorragie cerebrali e le emorragie subaracnoidee (ESA). Dal punto di vista clinico le due categorie diagnostiche più importanti sono l'ictus (lo stroke della letteratura anglosassone) e l'attacco ischemico transitorio (Transient Ischemic Attack-TIA). Secondo la definizione della WHO, per stroke si inten-

de l'improvvisa comparsa di segni e/o sintomi riferibili a deficit focale e/o globale (coma) delle funzioni cerebrali di durata superiore alle 24 ore o ad esito infausto, non attribuibile ad altra causa apparente se non a vasculopatia cerebrale<sup>1,2</sup>. Tale definizione comprende, sulla base dei dati morfologici, l'infarto ischemico, l'infarto emorragico, l'emorragia intracerebrale primaria e alcuni casi di ESA. Si definisce invece TIA, l'improvvisa comparsa di segni e/o sintomi riferibili a deficit focale cerebrale o visivo attribuibile ad insufficiente apporto di sangue, di durata limitata ed inferiore alle 24 ore<sup>1,2</sup>.

Da un punto di vista fisiopatologico lo stroke può essere determinato dalla riduzione del flusso sanguigno (o dell'ossigenazione) a livello cerebrale, in condizioni di ipossia, ischemia ed infarto o, in alternativa, da emorragia per rottura di vasi intracranici<sup>3</sup>. L'ischemia cerebrale può essere globale (o encefalopatia ischemico/ipossica) ed essere determinata da condizioni di ipoperfusione (arresto cardiaco, shock) oppure focale, dovuta cioè a patologia dei grossi vasi del collo o intracranici per occlusione arteriosa su base trombotica o embolica. Circa l'80-90% degli stroke e la quasi totalità dei TIA sono di natura ischemica e la causa più frequente di ischemia cerebrale è rappresentata da complicanze tromboemboliche originanti da lesioni aterosclerotiche. In questa rassegna, la nostra trattazione sarà centrata esclusivamente

---

**Un ruolo cruciale nella patogenesi delle cerebrovasculopatie ischemiche è svolto dalla placca aterosclerotica.**

---

su diagnosi e trattamento del TIA e dello stroke ischemico, che hanno come substrato principale la malattia aterosclerotica carotidea.

## Epidemiologia

Lo stroke è la terza causa di morte negli USA e nei Paesi sviluppati dopo la cardiopatia ischemica e tutti i tipi di neoplasia, ed è anche una delle maggiori cause di morbilità, disabilità a lungo termine e ricoveri ospedalieri<sup>3,4</sup>. Negli USA si verificano 700.000 nuovi casi di stroke ogni anno, pari ad 1 infarto cerebrale ogni 45 secondi; di questi circa 500.000 sono primi eventi e quasi 200.000 interessano persone già colpite. Nel 2001 il tasso di mortalità registrato negli USA è risultato pari al 57,9%, un valore di gran lunga maggiore rispetto a quello che si osserva nei pazienti colpiti da infarto acuto del miocardio (~30%). Negli USA la prevalenza di TIA è del 2,7% negli uomini di età compresa tra i 65 ed i 69 anni e sale al 3,6% nella fascia di età 75-79 anni; per le donne si passa dall'1,6% a 65-69 anni al 4,1% per età comprese tra i 75 e i 79 anni.

La realtà italiana vede l'ictus al terzo posto come causa di morte, dopo le malattie cardiovascolari e le neoplasie. Complessivamente, l'ictus è responsabile del 10-12% di tutti i decessi/anno ed è certamente la principale causa d'invalidità. Il tasso di prevalenza di ictus nella popolazione anziana italiana è del 6,5%. L'incidenza dell'ictus aumenta progressivamente con l'età, raggiungendo il valore massimo negli ultra-ottantacinquenni. Il 75% degli ictus colpisce quindi i soggetti >65 anni. Ogni anno si verificano in Italia oltre 186.000 nuovi ictus. Ad inciden-

za costante, questo numero è destinato ad aumentare nel 2008 fino ad oltre 206.000 nuovi ictus a causa dell'evoluzione demografica. In Italia il pool di pazienti affetti da ictus è stato stimato nel 1999 in circa 870.000 unità, un valore destinato ad aumentare, ad incidenza e mortalità costanti, fino ad oltre 950.000 soggetti nel 2008. Anche se mortalità e disabilità sono diminuite, attualmente l'incidenza di ictus non si è ridotta rispetto al passato. La mortalità nel primo mese dall'evento rimane ancora oggi attestata intorno al 30%, con invalidità grave residua nel 40% dei sopravvissuti. Successivamente a TIA, il rischio assoluto di ictus varia dal 7% al 12% il primo anno e dal 4% al 7% per ogni anno nei primi 5 anni. Successivamente ad ictus ischemico, il rischio assoluto di recidiva varia dal 10% al 15% il primo anno e dal 4% al 9% per ogni anno nei primi 5 anni<sup>5</sup>.

## Fattori di rischio

Lo stroke ischemico è la forma più comune di stroke ed è causato dall'aterosclerosi nella maggior parte dei pazienti. Molti determinanti concorrono ad aumentare il rischio di stroke<sup>6</sup>: tra questi, lo spessore intima-media (Intima-Media Thickness-IMT) della parete dell'arteria carotidea è particolarmente importante perché rappresenta un marker surrogato di aterosclerosi subclinica ed un predittore indipendente di futuri eventi vascolari, quali stroke ed infarto miocardico<sup>7-9</sup>. Evidenze derivate da varie linee di ricerca indicano che l'aterosclerosi è almeno in parte geneticamente determinata: alcuni studi hanno valutato il peso dei fattori genetici nel generare le differenze

inter-individuali dell'IMT, dimostrando un'ereditabilità di questo carattere compresa tra il 30% ed il 40%<sup>10</sup>.

Ecco dunque che si delinea un complesso scenario, in cui alla determinazione e progressione della malattia aterosclerotica, concorrono fattori genetici, fattori di rischio cardiovascolari tradizionali e fattori ambientali. Le stesse variabili influenzano inevitabilmente anche la storia naturale della malattia, da una fase subclinica, il progressivo aumento dello spessore medio-intimale, fino alla fase acuta del Pictus e del TIA (figura 1).

I fattori di rischio cerebrovascolare sono in ampia misura sovrapponibili a quelli associati a malattia coronarica e possono essere classificati in modificabili e non modificabili (tabella 1). Fra i fattori di rischio modificabili che maggiormente influenzano la comparsa di ictus si riconoscono l'ipertensione, il diabete e l'ipercolesterolemia. Un ruolo determinante è tuttavia sostenuto dal fumo e da alcune comorbilità cardiache e metabo-

liche, come la fibrillazione atriale, il flutter atriale e le condizioni di ipercoagulabilità.

### **Ruolo della dislipidemia**

Diversi studi, sia di sorveglianza epidemiologica che di intervento, hanno evidenziato che elevati valori di colesterolemia sono associati non solo ad un maggior rischio di infarto ma anche di eventi cerebrovascolari. La correlazione esistente fra colesterolemia totale ed ictus ischemico non è di tipo lineare, ma segue piuttosto un andamento esponenziale a partire dal valore di cut-off definito come normale (200 mg/dL). A partire da questo valore infatti, il **Multiple Risk Factor Intervention Trial (MRFIT)**, il primo degli studi epidemiologici che abbia individuato tale correlazione, ha rilevato un aumento esponenziale della mortalità a 6 anni rispetto alla colesterolemia totale<sup>11</sup>.

### **Spessore intima-media**

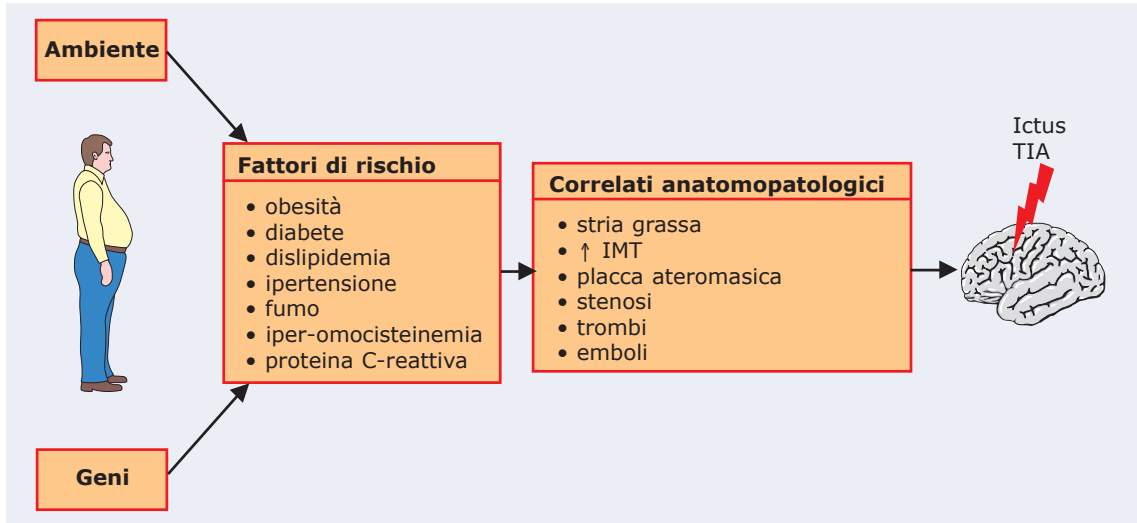
La malattia delle carotidi identifica pazienti con un aumentato

rischio di TIA e stroke, e la presenza di lesioni aterosclerotiche carotidee è stata frequentemente rilevata in pazienti con storia di eventi cerebrovascolari. Un recente studio ha dimostrato come anche nel paziente asintomatico le placche carotidee sono associate con un aumentato rischio di stroke indipendentemente dalla loro localizzazione; esse rappresentano inoltre un marker di aterosclerosi generalizzata ed una potenziale fonte di tromboemboli per la circolazione cerebrale<sup>12</sup>. L'ispessimento medio-intimale costituisce inoltre un marker surrogato di infarto acuto del miocardio e di vasculopatia periferica, a testimonianza del substrato anatomopatologico comune a tutte le vasculopatie aterosclerotiche.

### **Dalla placca carotidea agli eventi cerebrovascolari**

La maggior parte delle occlusioni trombotiche è dovuta ad aterosclerosi di specifici segmenti

**Figura 1.** I quadri clinici che contraddistinguono la malattia cerebrovascolare sono il frutto di una predisposizione costituzionale, geneticamente ereditata, che si esprime in un contesto ambientale caratterizzato da numerosi fattori di rischio. Questi ultimi concorrono alla formazione dei correlati anatomopatologici (placca, stenosi e trombi) ed ai conseguenti eventi clinici.



**Tabella 1.** Fattori di rischio per ictus: per i fattori di rischio modificabili è stato riportato il rischio relativo (RR) osservato in vari studi clinici controllati.

Modificabili	(RR)	Non modificabili
Iperensione	(4,2)	Età
Ipercolesterolemia	(2,3)	Sesso
Fumo	(1,5)	Razza
Diabete	(2,7)	

arteriosi: quelli più frequentemente colpiti sono la biforcazione carotidea, l'origine dell'arteria cerebrale media (ACM) e l'estremità distale dell'arteria basilare. La natura della placca e la sua posizione nell'albero vascolare sono i maggiori determinanti del successivo evento ischemico. Quanto più la placca ha una superficie irregolare, tanto più è favorita l'aggregazione piastrinica e la successiva formazione di trombi, anche su placche di piccole dimensioni. Il trombo che si forma sulla lesione aterosclerotica può accrescersi, restringendo progressivamente il lume vasale fino ad ostruirlo, può propagarsi distalmente fino ad occludere l'origine dei rami di divisione del vaso, oppure può frammentarsi spontaneamente con il distacco di emboli che possono occludere vasi di calibro minore. La placca carotidea non è necessariamente l'unica fonte di eventi tromboembolici a carico del distretto cerebrale. L'embolia cerebrale riconosce infatti anche altre origini anatomiche: una sorgente importante sono i trombi murali cardiaci, soprattutto in pazienti affetti da fibrillazione atriale; seguono in ordine d'importanza i frammenti di materiale staccatosi da formazioni aterosclerotiche, più spesso da placche ateromatose carotidee. Quest'ultimo meccanismo è generalmente responsabile dell'occlusione acuta dell'ACM o di suoi rami in presen-

za di placche complicate da trombosi a livello della biforcazione carotidea o della carotide interna<sup>12</sup>.

Oltre alla tromboembolia aterosclerotica delle arterie di grosso calibro (~80%) ed all'embolia cardiogena (~20%), cause alternative di stroke ischemici e TIA sono rappresentate dalle occlusioni primitive delle piccole arterie intraparenchimali cerebrali (lacune), da traumi e dissezioni vasali, da talune malattie ematologiche caratterizzate da trombocitosi e/o iperaggregazione piastrinica, da spasmi cerebrali, da arteriti ed arteriopatie displastiche<sup>13</sup>.

### Approccio diagnostico

Dalle storiche definizioni WHO di malattia cerebrovascolare caratterizzate da deficit neurologico focale, emerge il concetto della distinzione in base alle caratteristiche temporali di stroke e TIA<sup>2</sup>. In realtà il cut-off di 24 ore per distinguere il TIA da uno stroke è arbitrario ed utile solo per scopi epidemiologici: se in passato infatti si riteneva che la risoluzione dei sintomi entro 24 ore potesse escludere la presenza di un infarto cerebrale, adesso sappiamo che ciò non è vero e che aree infartuali possono essere identificate con immagini di risonanza magnetica nel 50% dei casi diagnosticati come TIA<sup>14</sup>. Anche se termini come TIA o stroke mantengono un'indubbia utilità clinica (la dia-

gnosi guida la terapia), è importante riconoscere che queste entità rappresentano categorie arbitrarie nel *continuum* della malattia cerebrovascolare ischemica<sup>14</sup>. Quindi, quando giungono alla nostra osservazione pazienti entro 24 ore dall'inizio dei sintomi, l'approccio clinico ideale sarebbe quello di considerarli come affetti da "brain attack" o da sindrome ischemica cerebrovascolare acuta (Acute Ischemic Cerebrovascular Syndrome-AICS)<sup>15</sup>. Queste condizioni possono risolversi in un arco di tempo estremamente variabile, che va da poche ore ad alcune settimane<sup>16</sup>. Questo approccio è esattamente sovrapponibile a quello comunemente adottato nel paziente con sospetto "heart attack" e che ha prodotto importanti risultati in termini sia di riduzione della mortalità sia di limitazione delle aree infartuate. Da un punto di vista formale, la diagnosi differenziale tra TIA e stroke si basa sulla risoluzione, entro 24 ore dalla comparsa, dei segni e sintomi riferibili a deficit focale cerebrale o visivo attribuibile ad insufficiente apporto di sangue. Il rapido recupero del deficit neurologico focale rappresenta la caratteristica più importante per definire il TIA come un'entità clinica distinta dallo stroke ma, paradossalmente, può indicare una condizione fisiopatologica più instabile ed una storia naturale meno favorevole, perché il tessuto ischemico sopravvissuto all'insulto rimane "a rischio". Infatti, se responsabile dei sintomi è una placca aterosclerotica instabile, questa può ancora produrre nuovi emboli (sintomi) dopo il TIA. Il TIA, soprattutto se dovuto a malattia aterosclerotica carotidea o a cause cardioemboliche, deve essere considerato come una situazione

clinica in evoluzione perché comporta un alto rischio a breve termine di stroke. Su una popolazione di 1.707 pazienti con TIA, si sono registrati 180 casi complessivi di stroke nei 90 giorni successivi dall'evento, di cui 91 solo nei primi 2 giorni post-TIA<sup>17</sup>. Nello studio NASCET (North American Symptomatic Carotid Endoarterectomy Trial), il rischio di stroke a 90 giorni dopo un TIA è risultato pari al 25% per TIA attribuibili a stenosi carotidee comprese tra il 70% ed il 99%<sup>18</sup> e pari al 20% per stenosi di ogni grado<sup>19</sup>. Un paziente che ha avuto un TIA è ad altissimo rischio di stroke e ciò giustifica un approfondito iter diagnostico ed un trattamento aggressivo.

### Valutazione preliminare del paziente con TIA

La valutazione preliminare del paziente con sospetto TIA deve essere tempestiva e raccogliere informazioni di natura anamnestica, clinica e strumentale<sup>20,21</sup>.

### Storia clinica

La presentazione clinica di un TIA dipende dal territorio cerebrale interessato dall'ischemia: sintomi comuni di TIA in territorio carotideo sono l'*amaurosis fugax* dell'occhio omolaterale alla carotide responsabile, l'ipostenia o sensazione di pesantezza di un arto fino al coinvolgimento di un intero emisoma, sempre controlaterale all'emisfero ischemico e disturbi sensitivi con la stessa distribuzione; è presente talvolta afasia. L'ischemia transitoria del distretto vertebrobasilare può manifestarsi con vertigini, diplopia, disartria, atassia, deficit motori e/o sensitivi di uno o più arti; non infrequente è la presenza di cefalea. La diagnosi di TIA, non solo la localizzazione, è comunque proble-

**L'attacco ischemico transitorio deve essere (positivamente) interpretato come un campanello d'allarme per prevenire successivi ictus.**

matica perché raramente il medico è testimone del disturbo e la storia clinica è raccolta necessariamente attraverso il racconto del paziente o dei familiari. Inoltre, altre potenziali cause non-ischemiche dei sintomi, come epilessia, emicrania, crisi d'ansia o ischemia cerebrale globale, sono pressoché indistinguibili dal TIA. La presenza di precedenti anamnestici riferibili a malattie neurologiche o ematologiche, come anche la presenza di fattori di rischio cardiovascolari, aiuta nella diagnosi differenziale. Parte integrante di questa prima fase della valutazione è ovviamente l'esame obiettivo, con particolare attenzione all'esame neurologico.

### Esami di laboratorio

Un esame ematochimico di routine è utile per escludere cause metaboliche (es. ipoglicemia) o ematologiche (es. policitemia) di sintomi neurologici; test più mirati vanno condotti in base alla storia clinica (es. ricerca di anticorpi anti-cardiolipina o lupus anti-coagulanti nel sospetto di sindrome anti-fosfolipidi).

### Elettrocardiogramma

Questo semplice esame può rivelare una fibrillazione atriale misconosciuta o un recente infarto miocardico, e dunque guidare accertamenti diagnostici più accurati: può essere in questi casi opportuna l'esecuzione dell'ecocardiogramma per la ricerca di aneurismi ventricolari, trombi murali e vegetazioni valvolari.

### Imaging

La maggioranza dei pazienti con TIA presenta stenosi carotidee. L'ultrasonografia B-mode è una tecnica non invasiva, economica e sicura, che permette la visualizzazione del lume e della parete delle grosse arterie ed è stata validata per la misurazione dell'IMT carotideo<sup>7,9</sup>. L'esame viene eseguito bilateralmente sui segmenti extracranici dell'arteria carotide, più precisamente sull'ultimo centimetro dell'arteria carotide comune, sulla biforcazione carotidea e sul primo centimetro della carotide interna. Attraverso tagli longitudinali e circonferenziali si possono individuare ispessimenti medio-intimali >1,3 mm sulle pareti vasali, sui quali si identificano le due interfacce, lume-intima e media-avventizia, necessarie per misurare l'IMT<sup>9</sup>. Questo parametro può essere definito una misura operativa di una singola caratteristica dell'aterosclerosi e testimonia come sia l'intima che la media sono coinvolte nella progressione anatomica delle lesioni<sup>22,23</sup>. Un aumentato spessore medio-intimale non è necessariamente correlato alla presenza di placca: molti studi hanno dimostrato che gli aumenti dello spessore intimale (iperplasia fibromuscolare) sono associati con l'invecchiamento e che un aumentato spessore della media (ipertrofia delle cellule muscolari lisce) è associato ad ipertensione, anche in assenza di lesioni aterosclerotiche<sup>9</sup>. L'ultrasonografia B-mode, attraverso la valutazione densitometrica dell'intensità della scala del grigio, può fornire informazioni anche sulla suscettibilità della placca alla rottura, con conseguente trombosi e/o embolizzazione. Una struttura molto ecogena identifica tessuto connettivo fibroso come collagene,

minerali e cristalli di colesterolo. Un tessuto ipoecogeno identifica regioni della placca necrotiche, aree di recente emorragia all'interno della lesione e nuclei lipidici. L'identificazione di placche ipoecogene, soprattutto quelle con un sottile cappuccio fibromuscolare, e le misurazioni dell'IMT possono rivelare placche suscettibili di complicazioni e rottura, permettendo una stratificazione del rischio cerebrovascolare. Sulla scorta di queste considerazioni, l'American Heart Association ha concluso che negli asintomatici con più di 45 anni, un attento esame ultrasonografico con misura dell'IMT dei vasi del collo aggiunge informazioni supplementari ai tradizionali fattori di rischio<sup>9</sup>.

L'imaging cerebrale, realizzato sia a mezzo TAC che RMN, può rivelare la presenza di lesioni, come tumori o ematomi subdurali e, quindi, escludere la causa ischemica, oppure dimostrare una lesione infartuale acuta anche in pazienti senza segni e sintomi di ictus, confermando che l'episodio era dovuto ad ischemia focale. Queste tecniche dovrebbero quindi far parte dell'iter diagnostico di ogni paziente con presunto TIA. Altre tecniche di imaging vascolare carotideo e vertebrale sono rappresentate dall'angio-TAC, dall'angio-RMN e dall'angiografia, benchè quest'ultima sia quasi esclusivamente riservata alla valutazione pre-operatoria di pazienti candidati a chirurgia o ad interventistica endovascolare. Un'accurata caratterizzazione del paziente attraverso questo approccio permette una stratificazione del rischio di ictus e quindi di impostare una terapia di prevenzione appropriata<sup>20</sup>.

### Valutazione preliminare del paziente con presunto stroke

Lo stroke rappresenta un'emergenza medica ed il motto "time is brain" testimonia il fatto che tanto più si ritarda la diagnosi e l'inizio del trattamento, tanto minore è il beneficio atteso dalle misure terapeutiche.

### Storia ed esame fisico

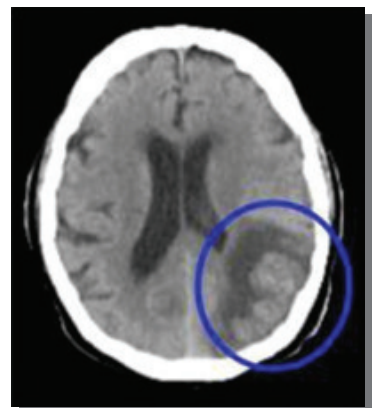
All'arrivo di un paziente con sospetto stroke si dovrebbero valutare i segni vitali ed effettuare le comuni pratiche di *life-support*, ottenere almeno un accesso venoso, iniziare un monitoraggio cardiaco ECG e pulsossimetrico e valutare la glicemia con stick<sup>24</sup>. Con l'aiuto dei familiari si deve ricostruire una storia accurata che stabilisca con precisione l'ora di inizio dei sintomi e la presenza di eventi concomitanti come traumi, epilessia, cefalea o emicrania; inoltre è utile raccogliere una breve anamnesi per rivelare precedenti episodi di TIA e possibili fattori di rischio per stroke. L'esame fisico deve includere la valutazione di testa e collo per la ricerca di traumatismi e soffi vascolari, l'auscultazione cardiaca per la presenza di aritmie e soffi e l'esame dei polsi arteriosi per la presenza di asimmetria suggestiva di dissezione aortica. L'esame neurologico è il momento fondamentale della valutazione del paziente con sospetto stroke perché può suggerire una diagnosi di localizzazione anatomica della lesione. L'esame emocromocitometrico completo (compresa la conta piastrinica) con elettroliti, funzione epatica e renale, test coagulativi, glicemia ed una radiografia del torace sono gli accertamenti di minima per escludere condizioni che possono mimare uno stroke.

### Imaging cerebrale

La diagnosi di stroke è essenzialmente clinica, ma uno stroke ischemico è pressoché indistinguibile da uno emorragico senza indagini di *brain imaging*. L'urgenza di stabilire la natura dello stroke risiede nella possibilità di somministrare a pazienti selezionati, entro le prime 3 ore dall'insorgenza dei sintomi, la terapia trombolitica. La TAC cerebrale è in assoluto la più comune indagine effettuata nella diagnosi di stroke per valutare/escludere la presenza di emorragie parenchimali, di ESA e di altre possibili cause non vascolari di sintomi neurologici focali, per esempio una neoplasia (figura 2).

La TAC è dunque usata per selezionare pazienti con stroke candidati a terapia trombolitica sulla base dell'assenza di emorragia e, in maniera più dubbia, della presenza di cambiamenti ischemici precoci<sup>25</sup>. Alcune aree, anche se ipoperfuse, restano metabolicamente vitali e potenzialmente salvabili attraverso la tempestiva (entro 3 ore dall'inizio dei sintomi) riperfusione, con ripristino di un flusso cerebrale soddisfacente. Queste aree corrispondono alle zone di "pe-

**Figura 2.** TAC cerebrale mo-  
strante estesa lesione infartuale  
pochi giorni dopo un ictus.



**Il paziente ad alto rischio di ictus deve essere trattato con modalità aggressiva per tutti i fattori di rischio, ovvero con gli stessi goal terapeutici previsti per la prevenzione secondaria della cardiopatia ischemica.**

nombrata ischemica<sup>26</sup>, regioni che circondano un nucleo infartuato e che, senza intervento, verranno inglobate irreversibilmente dalla progressione del fronte ischemico<sup>27</sup>. Dato che i pazienti con aree di penombra ischemica sono quelli che possono maggiormente beneficiare della terapia trombolitica, sarebbe fondamentale la loro rapida identificazione<sup>27</sup>. Molte tecniche di imaging attualmente disponibili sono in grado di identificare le aree di penombra<sup>28</sup>: la più efficace è la RMN, che può rilevare territori con caratteristiche di penombra già dopo pochi minuti di ischemia<sup>25</sup>.

**Gestione del paziente sintomatico e prevenzione degli eventi cerebrovascolari**

La terapia medica del paziente con TIA o con placche carotidiche diagnosticate all'ultrasonografia, costituisce la base della prevenzione dell'ictus ed è volta alla correzione di tutti i fattori di rischio, nonché alla riduzione di ulteriori eventi ischemici, fatali e non fatali. Il trattamento dell'ictus in fase acuta esula da questa trattazione. In questa rassegna affronteremo invece in dettaglio sia le misure di prevenzione primaria che secondaria. Le strategie di prevenzione primaria e secondaria, sono state

negli ultimi anni oggetto di ampio dibattito e numerose Istituzioni hanno rilasciato specifiche Linee Guida per la gestione ottimale del paziente con vasculopatia cerebrale<sup>29,30</sup>. Se si esaminano i documenti di consenso rilasciati da tali Istituzioni, siano essi ad uso del cardiologo clinico, piuttosto che del neurologo, si rileva che essi hanno in comune molti punti, in modo particolare l'individuazione e la correzione precoce dei fattori di rischio per ictus<sup>24,31</sup>.

**Modificazione dei fattori di rischio**

L'approccio alla prevenzione dello stroke in pazienti che hanno già avuto il loro primo TIA comprende l'identificazione e la rimozione dei fattori di rischio per stroke, con modificazioni dello stile di vita: 1) cessazione del fumo; 2) riduzione dell'assunzione di alcolici; 3) aumento dell'attività fisica. Accanto a queste misure devono essere trattate le condizioni di comorbilità direttamente associate ad aumentato rischio cerebrovascolare<sup>21,32</sup>:

- ipertensione
- dislipidemia
- diabete mellito.

**Iperensione**

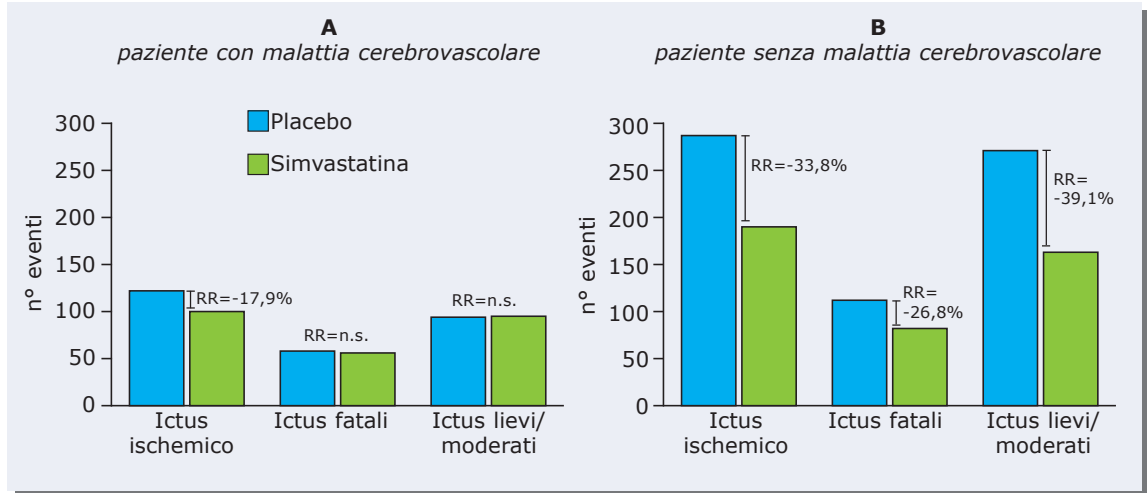
C'è una chiara e forte correlazione tra valori pressori ed incidenza di stroke, sia nei pazienti che hanno già sofferto di malattia cerebrovascolare sia nei pazienti asintomatici<sup>33,34</sup>. È stato dimostrato che diverse classi di anti-ipertensivi possano ridurre il rischio di stroke in pazienti sintomatici (TIA) benché normotesi<sup>35</sup>. La classe meglio studiata in questo contesto clinico è costituita dagli ACE-inibitori: lo studio PROGRESS (Perindopril PROtection AGAINst REcurrent Stroke Study)<sup>36</sup> e lo

studio Heart Outcomes Prevention Evaluation study (HOPE)<sup>34</sup> condotto con ramipril, hanno determinato riduzioni del rischio relativo di stroke comprese fra il 25% ed il 30%.

**Dislipidemia**

Le Linee Guida 2001 del National Cholesterol Education Program (NCEP)<sup>37</sup> considerano, sulla base del concetto di equivalenza del rischio introdotto per la prima volta in questo documento, il paziente con pregresso TIA soggetto ad un rischio cardiovascolare simile a quello presente nel paziente con pregressa diagnosi di malattia coronarica (IMA, angina, bypass aortocoronarico). Sulla scorta di questa equivalenza del rischio, ne conseguono raccomandazioni terapeutiche caratterizzate dalla stessa aggressività e dagli stessi goal previsti per la prevenzione secondaria. Il trattamento della dislipidemia pone quindi come obiettivo terapeutico la riduzione dei livelli di LDL a valori <100 mg/dL. I benefici attesi in questa popolazione di pazienti, in termini di riduzione del rischio, sono gli stessi previsti nei pazienti con cardiopatia ischemica, diabete mellito ed ipertensione arteriosa<sup>38</sup>. Lo Stroke Council dell'AHA/ASA ha raccomandato, a partire dal 2002, la terapia con statine già durante l'ospedalizzazione dei pazienti con TIA o stroke di origine aterosclerotica, indipendentemente dai valori lipidici. I recenti risultati di una subanalisi dell'Heart Protection Study (HPS) hanno fornito l'evidenza definitiva che la terapia con statine, nello specifico simvastatina (40 mg/die), è utile sia nei pazienti con pre-esistente malattia cerebrovascolare sia nei pazienti ad alto rischio ma senza segni e sintomi evidenti di cere-

**Figura 3.** Incidenza di ictus registratanei pazienti dello studio HPS trattati con simvastatina (barre verdi) rispetto ai controlli. L'effetto protettivo si osserva soprattutto per gli eventi di grado lieve o moderato. Nessuna influenza è stata osservata sull'incidenza di ictus emorragici. In A prevenzione secondaria, in B prevenzione primaria.



brovascolopatia (figura 3). Il trattamento con simvastatina ha ridotto in misura significativa il numero di ictus ischemici. È interessante notare che questo valore è risultato maggiore nella sottopopolazione senza diagnosi di cerebrovascolopatia (-33,8%). La riduzione complessiva del rischio di stroke, considerando l'intera popolazione esaminata, è stata pari al 25%<sup>39</sup>. Ulteriori conferme all'effetto positivo di questi farmaci nella prevenzione secondaria dello stroke sono attesi dallo **Stroke Prevention by Aggressive Reduction in Cholesterol Levels (SPARCL)**<sup>40</sup>.

### Iperaggregabilità piastrinica

Tutti i pazienti che hanno avuto un TIA su base aterotrombotica, salvo controindicazioni, dovrebbero assumere quotidianamente un antiaggregante piastrinico (aspirina, clopidogrel, ticlopidina o aspirina+dipiridamolo)<sup>32</sup>. L'acido acetil salicilico (ASA), in dosi comprese tra 50-325 mg/die, riduce il rischio a lungo termine di stroke ed eventi cardiovascolari dopo stroke o

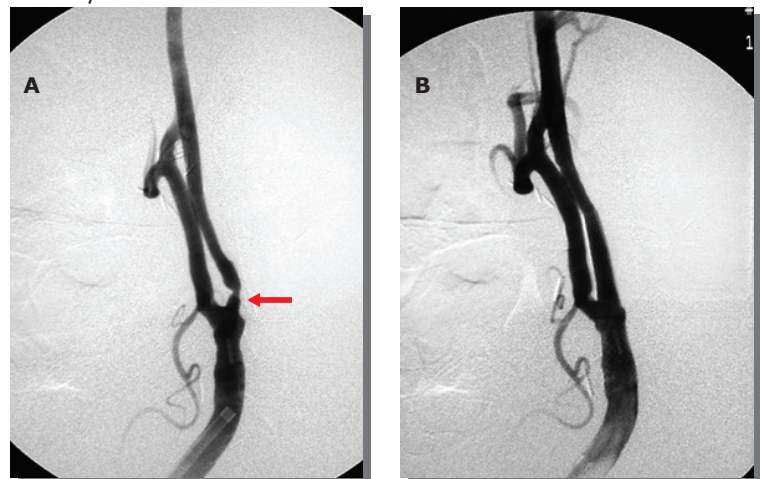
TIA in misura pari a circa il 22%<sup>41</sup>.

L'anticoagulazione orale a lungo termine con un INR (range terapeutico tra 2,0 e 3,0) è il trattamento di scelta per la prevenzione secondaria dello stroke in pazienti con TIA secondario a fibrillazione atriale e può essere utile anche in altre condizioni cardioemboliche. Dato l'elevato rischio a breve termine di stroke dopo TIA in pazienti con fibrillazione atriale ed il relativo basso rischio di emorragia cere-

brale, è probabilmente giustificato il trattamento eparinico fino all'entrata in range dell'INR con anticoagulante orale. L'ASA è raccomandata se l'anticoagulante è controindicato.

In questo contesto un ruolo importante potrebbe essere giocato dai PUFA omega-3 che, spostando l'equilibrio verso una condizione di minore adesività piastrinica, potrebbero essere associati ad altri antiaggreganti consentendone la riduzione del dosaggio<sup>42,43</sup>.

**Figura 4.** Carotide interna destra con stenosi dell'80% (a) e dopo trattamento con stent (b). (Per gentile concessione del Dott. Carlo Venturi).





## Terapia chirurgica e percutanea

L'endoarterectomia carotidea è indicata per pazienti con stenosi compresa tra il 70% ed il 99% che hanno avuto almeno un episodio di TIA nei due anni precedenti. L'intervento comporta una riduzione del rischio di stroke maggiore rispetto alla terapia medica, anche per stenosi carotidee comprese tra il 50% ed il 69%<sup>32,44</sup>. L'endoarterectomia carotidea è generalmente indica-

ta in pazienti con TIA attribuibile a stenosi severa dell'arteria carotide interna, ma il timing ottimale dell'intervento ancora non è stato definito. In caso di placca instabile o di trombosi acuta si può ricorrere ad una endoarterectomia carotidea acuta<sup>32</sup>. Il trattamento percutaneo mini-invasivo delle stenosi dell'arteria carotide è molto attraente ma ancora è da definire l'importanza a lungo termine di queste procedure (figura 4).

I risultati di numerosi trials multicentrici, ancora in corso, di confronto tra stenting e chirurgia aiuteranno a definire il ruolo dell'approccio percutaneo<sup>32</sup>. Sia la terapia chirurgica che endovascolare possono essere appropriate per pazienti con stenosi significative dell'asse vertebro-basilare che presentano sintomatologia continua riferibile a ischemia del circolo posteriore nonostante terapia medica ottimale<sup>32</sup>. **T.M.**

## Bibliografia

1. **Hatano S.** Experience from a multicentre stroke register: a preliminary report. *Bull WHO* 1976; 54:541-553.
2. **WHO (World Health Organisation).** Cerebrovascular disorders: a clinical and research classification. Geneva: World Health Organisation, Offset Publication 1978; No. 43.
3. **American Heart Association.** Heart Disease and Stroke Statistics - 2004 Update. Dallas, Tex.: American Heart Association 2003. Disponibile on-line: <http://www.americanheart.org/>. Accessibilità verificata al Febbraio 2004.
4. **Murray CJ, Lopez AD.** Mortality by cause for eight regions of the world: Global Burden of Disease Study. *Lancet* 1997; 349:1269-1276.
5. **SPREAD - Stroke Prevention and Educational Awareness Diffusion.** Ictus Cerebrale: Linee Guida Italiane. Stesura 20 Febbraio 2001.
6. **Humphries SE, Morgan L.** Genetic risk factors for stroke and carotid atherosclerosis: insights into pathophysiology from candidate gene approaches. *Lancet Neurol* 2004; 3:227-236.
7. **O'Leary DH, Polack JF, Kronmal RA, et al.** Carotid-artery intima-media thickness as a risk factor for myocardial infarction and stroke in older adults: Cardiovascular Health Study. *N Engl J Med* 1999; 340:14-22.
8. **Hollander M, Hak AE, Koudstaal PJ, et al.** Comparison between measures of atherosclerosis and risk of stroke: the Rotterdam Study. *Stroke* 2003; 34:2367-2373.
9. **Greenland P, Abrams J, Aurigemma GP, et al.** Prevention Conference V. Beyond secondary prevention: identifying the high risk patient for primary prevention: noninvasive tests of atherosclerotic burden. *Circulation* 2000; 101:e16-e22.
10. **Fox CS, Polak JF, Chazaro I, et al.** Genetic and environmental contributions to atherosclerosis phenotypes in men and women: heritability of carotid intima-media thickness in the Framingham Heart Study. *Stroke* 2003; 34:397-401.
11. **Iso H, Jacobs DR Jr, Wentworth D, et al.** Serum cholesterol levels and six-year mortality from stroke in 350,977 men screened for the Multiple Risk Factor Intervention Trial. *N Engl J Med* 1989; 320:904-910.
12. **Hollander M, Bots ML, Iglesias del Sol A, et al.** Carotid plaques increase the risk of stroke and subtypes of cerebral infarction in asymptomatic elderly: the Rotterdam Study. *Circulation* 2002; 105:2872-2877.
13. **Cotran RS, Kumar V, Collins T.** Robbins-Pathologic basis of disease. Sixth edition. Philadelphia-Pennsylvania-USA. WB Saunders Company 1998.
14. **Kidwell CS, Alger JR, Di Salle F, et al.** Diffusion MRI in patients with transient ischemic attacks. *Stroke* 1999; 30:1174-1180.
15. **Kidwell CS, Warach S.** Acute ischemic cerebrovascular syndrome: diagnostic criteria. *Stroke* 2003; 34:2995-2998.
16. **Warlow C, Sudlow C, Dennis M, et al.** *Stroke*. *Lancet* 2003; 362:1211-1224.
17. **Johnston SC, Gress DR, Browner WS, et al.** Short-term prognosis after emergency-department diagnosis of TIA. *JAMA* 2000; 284:2901-2906.
18. **Streifler JY, Eliasziw M, Benavente OR, et al.** The risk of stroke in patients with first-ever retinal vs hemispheric transient ischemic attacks and high-grade carotid stenosis: North American Symptomatic Carotid Endoarterectomy Trial. *Arch Neurol* 1995; 52:246-249.
19. **Johnston SC.** Transient ischemic attack. *N Engl J Med* 2002; 347:1687-1692.
20. **Wolf PA, Glagett GP, Easton JD, et al.** Preventing ischemic stroke in patients with prior stroke and transient ischemic attack: a statement for healthcare professionals from the Stroke Council of the American Heart Association. *Stroke* 1999; 30:1991-1994.
21. **Feinberg WM, Albers GW, Barnett HJ, et al.** Guidelines for the management of transient ischemic attacks. *Circulation* 1994; 89:2950-2965.
22. **Stary HC, Chandler AB, Glagov S, et al.** A definition of initial, fatty streak, and intermediate

lesions of atherosclerosis: a report from the Committee on Vascular Lesions of the Council on Arteriosclerosis, American Heart Association. *Circulation* 1994; 89:2462-2478.

23. **Stary HC, Chandler AB, Dinsmore RE, et al.** A definition of advanced types of atherosclerotic lesions and a histological classification of atherosclerosis: a report from the Committee on Vascular Lesions of the Council on Arteriosclerosis, American Heart Association. *Circulation* 1995; 92:1355-1374.
24. **Adams AP Jr, Adams RJ, Brott T, et al.** Guidelines for the early management of patients with ischemic stroke: a scientific statement from the Stroke Council of the American Stroke Association. *Stroke* 2003; 34:1056-1083.
25. **Donnan GA, Davis SM.** Neuroimaging, the ischemic penumbra, and selection of patients for acute stroke therapy. *Lancet Neurol* 2002; 1:417-425.
26. **Astrup J, Siesjo BK, Symon L.** Thresholds in cerebral ischemia: the ischemic penumbra. *Stroke* 1981; 12:723-725.
27. **Wolf PA, Grotta JC.** Cerebrovascular disease. *Circulation* 2000; 102:IV75-IV70.
28. **Warach S, Baron JC.** Neuroimaging. *Stroke* 2004; 35:351-353.
29. **Hack W, Kaste M, Bogousslavsky J, et al; European Stroke Initiative Executive Committee and the EUSI Writing Committee.** European Stroke Initiative Recommendations for Stroke Management - update 2003. *Cerebrovasc Dis* 2003; 16:311-337.
30. **Hacke W, Kaste M, Skyhoj Olsen T, et al.** European Stroke Initiative (EUSI) recommendations for stroke management. *The Eur J Neurol* 2000; 7:607-623.
31. **No authors listed.** European Stroke Initiative recommendations for stroke management. European Stroke Council, European Neurological Society and European Federation of Neurological Societies. *Cerebrovasc Dis* 2000; 10:335-351.
32. **Albers GW, Hart RG, Lutsep HL, et al.** Supplement to the guidelines for the management of transient ischemic attacks: a statement from the ad hoc Committee on guidelines for the management of transient ischemic attacks, Stroke Council, American Heart Association. *Stroke* 1999; 30:2502-2511.
33. **Rodgers A, MacMahon S, Gamble G, et al.** Blood pressure and risk of stroke in patients with cerebrovascular disease: the United Kingdom Transient Ischemic Attack Collaborative Group. *BMJ* 1996; 313:147.
34. **The Heart Outcomes Prevention Evaluation Study Investigators.** Effect of angiotensin-converting-enzyme inhibitor, ramipril, on cardiovascular events in high-risk patients. *N Engl J Med* 2000; 342:145-153.
35. **Gueyffier F, Boissel JP, Bouillon-Buonafina F, et al.** Effect of antihypertensive treatment in patients having already suffered from stroke: gathering the evidence. *Stroke* 1997; 28:2557-2562.
36. **PROGRESS Collaborative Group.** Randomised trial of a perindopril-based blood-pressure-lowering regimen among 6105 individuals with previous stroke or transient ischemic attack. *Lancet* 2001; 358:1033-1041.
37. **Executive summary of the Third Report of the National Cholesterol Education Program (NCEP) Expert Panel on Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults (Adult Treatment Panel III).** *JAMA* 2001; 285:2486-2497.
38. **The Stroke Council.** Statins after ischemic stroke and transient ischemic attack: an advisory statement from the Stroke Council, American Heart Association and American Stroke Association. *Stroke* 2002; 35:1023.
39. **Heart Protection Study Collaborative Group.** Effects of cholesterol-lowering with simvastatin on stroke and other major vascular events in 20 536 people with cerebrovascular disease or other high-risk conditions. *Lancet* 2004; 363:757-767.
40. **Amareno P, Bogousslavsky J, Callahan AS, et al; SPARCL Investigators.** Design and baseline characteristics of the Stroke Prevention by Aggressive Reduction in Cholesterol Levels (SPARCL) study. *Cerebrovasc Dis* 2003; 16:389-395.
41. **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.
42. **Zhang J, Sasaki S, Amano K, et al.** Fish consumption and mortality from all causes, ischemic heart disease, and stroke: an ecological study. *Prev Med* 1999; 28:520-529.
43. **Gillum RF, Mussolino ME, Madans JH.** The relationship between fish consumption and stroke incidence. The NHANES I Epidemiologic Follow-up Study (national Health and Nutrition Examination Survey). *Arch Intern Med* 1996; 156:537-542.
44. **North American Symptomatic Carotid Endarterectomy Trial Collaborators.** Beneficial effect of carotid endarterectomy in symptomatic patients with high-grade carotid stenosis. *N Engl J Med* 1991; 325:445-453.