

San Benedetto del Tronto

28 - 29

Ottobre 2016

Aula Magna - Ospedale
Madonna del Soccorso

LE NUOVE FRONTIERE DELL'ICTUS

DALLA TROMBOLISI SISTEMICA
ALLA TERAPIA
INTERVENTISTICA
LOCALE E LA
TELEMEDICINA



Segreteria organizzativa:
Planning Congresses Srl
Via Giotto, 11 - Bologna
a.bonfante@planning.it
www.planning.it
Tel. 051 300900 fax 051 300901

Organizzato da: U.O. di Neurologia - Ospedale Madonna del Soccorso
San Benedetto del Tronto - Direttore: Dr. M. Ragno

STROKE: LA REALTA' LOCALE DA DIVERSI PUNTI DI VISTA

CASI CLINICI

Dr. Fabio Di Marzio

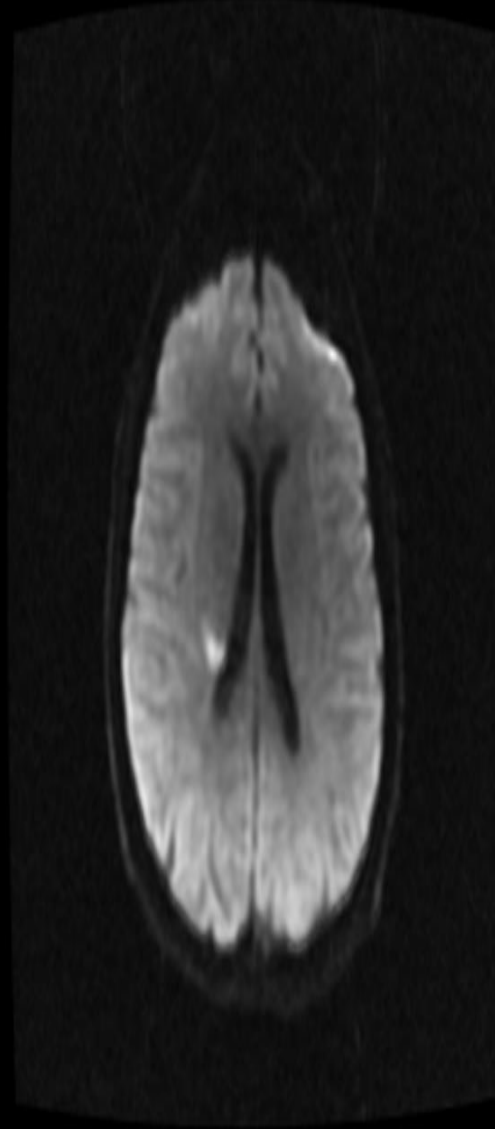
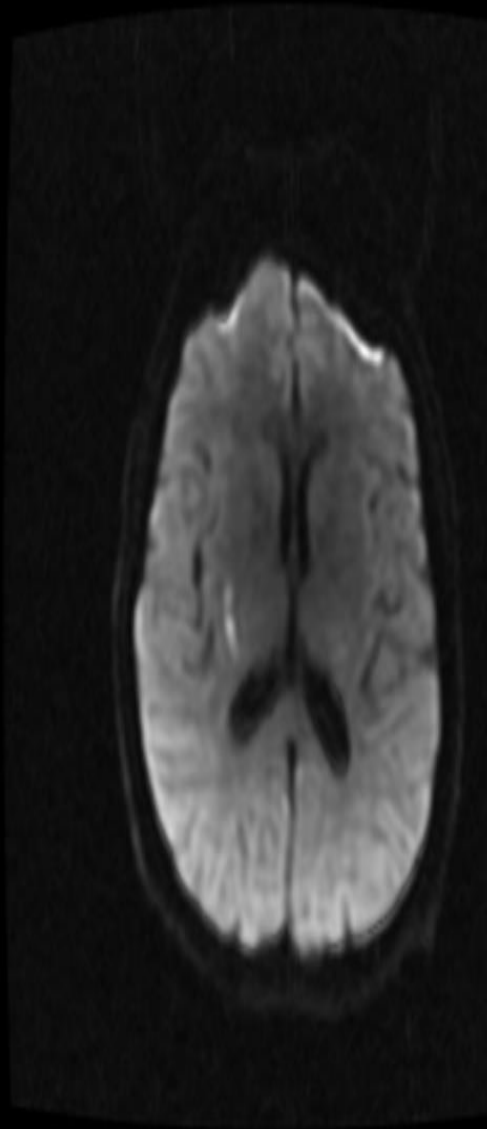
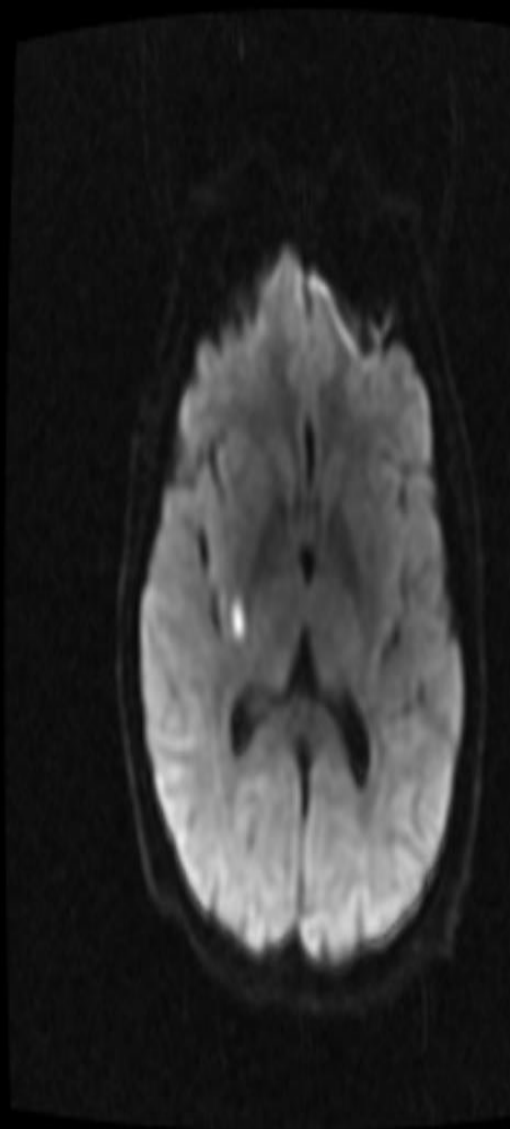
Dirigente Medico

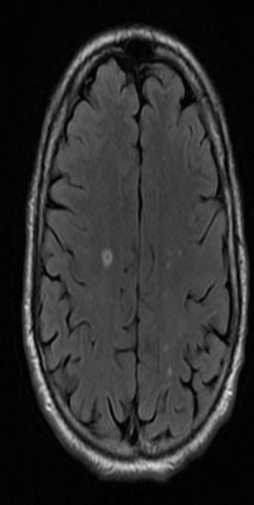
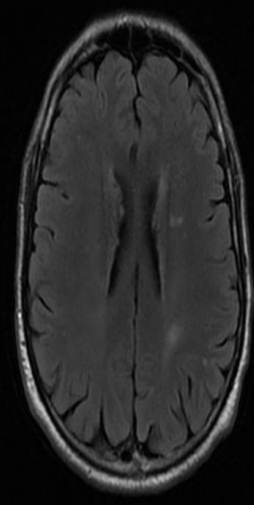
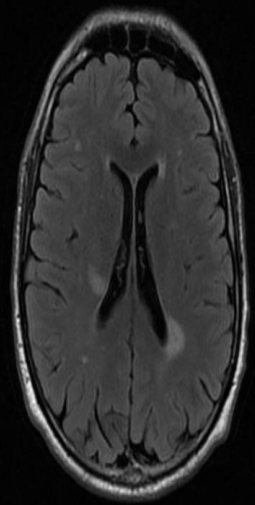
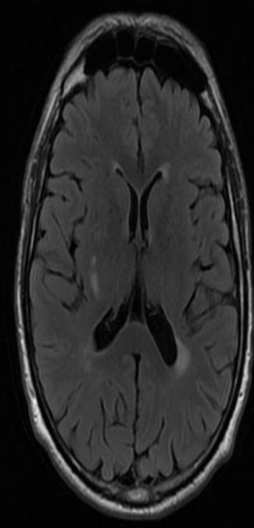
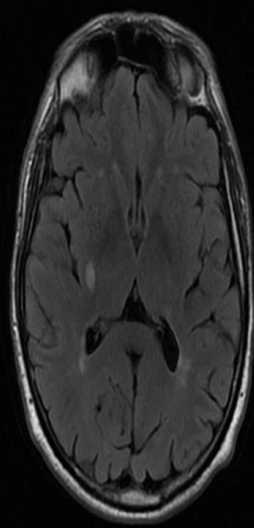
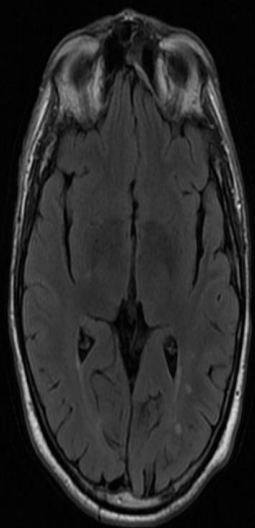
U.O. Neurologia - Area Vasta 5

Ascoli Piceno - San Benedetto del Tronto

Caso 1

- ▶ Maschio, 57 anni
- ▶ APR + AF: n.d.r, saltuario utilizzo di broncodilatatori per asma bronchiale.
- ▶ Accesso in PS per sensazione d'intorpidimento ed ipostenia dell'arto inferiore sx da 3 gg.
- ▶ Eseguita Tc encefalo che mostra una sfumata ipodensità capsulo-nucleare dx, viene ricoverato.
- ▶ EON: nervi cranici indenni. Non deficit di forza e/o sensibilità agli arti inferiori. Lieve slivellamento dell'arto inferiore sx, parestesie al cavo popliteo sx e lieve dismetria alle prove di coordinazione g/c a sx. Marcia lievemente strisciante ed atassica a sx. All'ingresso lieve ipertensione arteriosa.

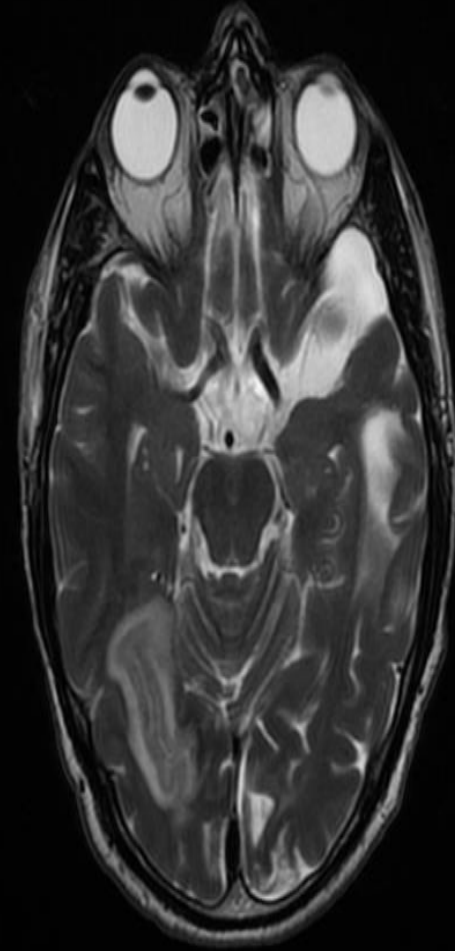
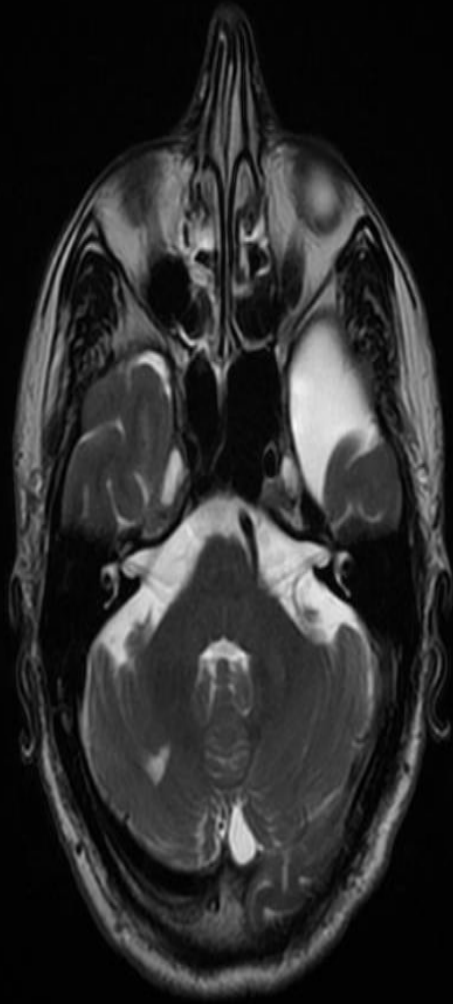


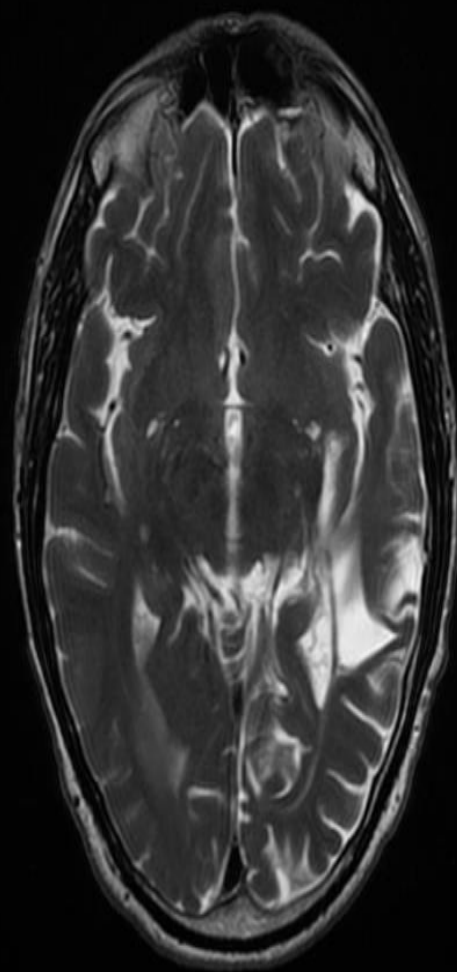
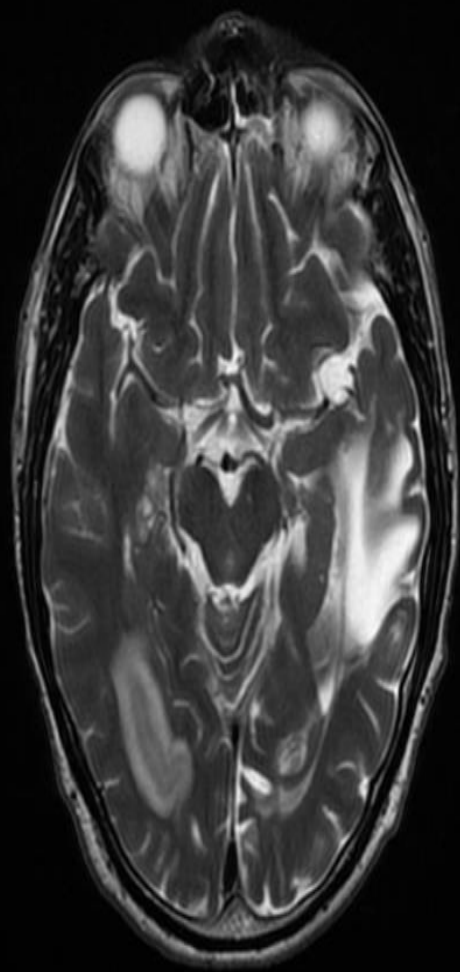


- 
- ▶ Esami di laboratorio di routine + Omocisteina: nella norma
 - ▶ Screening trombofilico + vasculitico: nella norma
 - ▶ Ecodoppler vasi epiaortici: nella norma
 - ▶ Ecodoppler arti inferiori: nella norma
 - ▶ ECG basale + ECG Holter: assenti alterazioni del ritmo significative.
 - ▶ Ecocardio TT: ectasia della radice aortica (39 mm) ed ascendente (38 mm), ipertrofia parietale del ventricolo sx con normale FE.
 - ▶ TCDD: nella norma. La ricerca di PFO con soluzione salina, dopo manovra di Valsalva evidenzia alcuni passaggi.
 - ▶ Ecocardio TE: aneurisma del setto interatriale senza evidenza di soluzioni di continuità e/o shunt. Dopo infusione di SF agitata si assiste al passaggio di rarissime microbolle (< 5).

Caso 2

- ▶ Femmina, 68 anni
- ▶ APR + AF: n.d.r. Menopausa precoce a 43 anni, in modesto sovrappeso
- ▶ Accesso in PS per comparsa da 24 ore di cefalea ed offuscamento del visus. Riscontro di PA elevata (190/105) in PS, per cui viene trattenuta in osservazione.
- ▶ Tc encefalo all'ingresso: «sfumata ipodensità occipitale dx come da ischemia subacuta ed esiti poromalacici in sede temporale sx e cerebellare dx».
- ▶ EON: nella norma, tranne un lieve deficit campimetrico. Migliorata la cefalea dopo riduzione della PA.



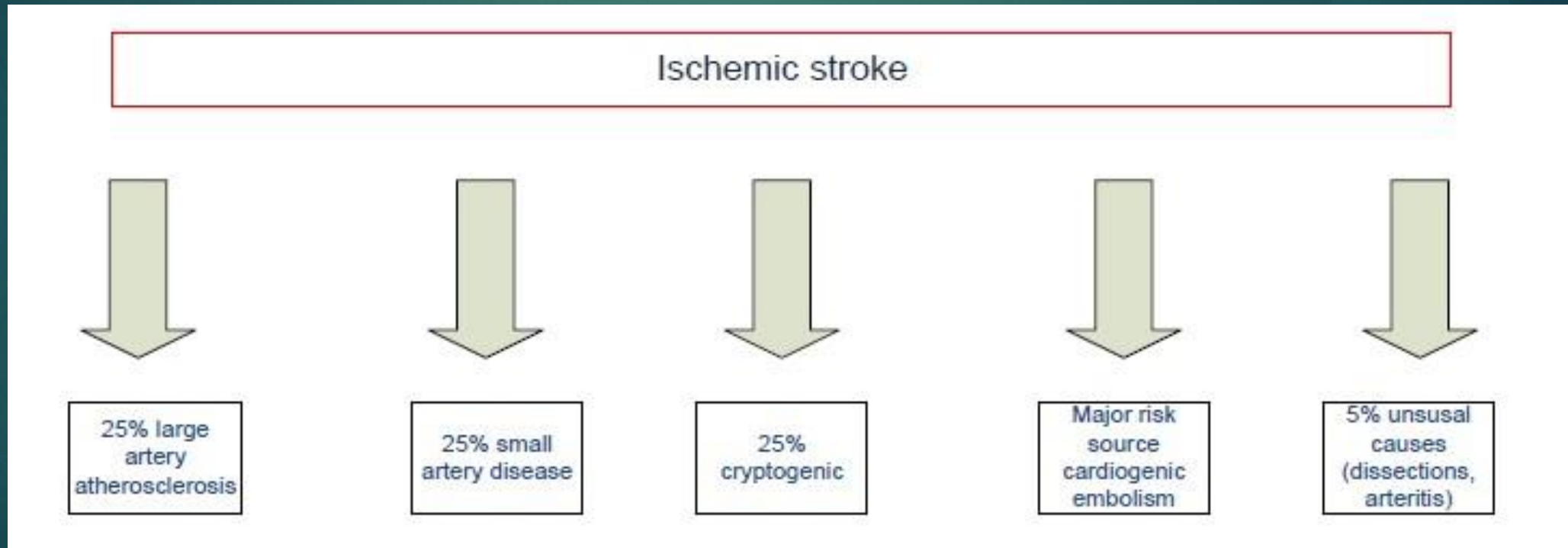


- ▶ Esami ematochimici di routine: nella norma tranne colesterolo tot. 223 mg/dl, LDL 165 mg/dl
- ▶ Nella norma screening trombofilico + vasculite ed omocisteina.
- ▶ Ecodoppler vasi epiaortici + TCDD: nella norma
- ▶ ECG: bradicardia sinusale, lievi alterazioni della ripolarizzazione ventricolare in sede inferiore.
- ▶ ECG Holter: assenti alterazioni del ritmo significative.
- ▶ Ecocardio TT: nulla di rilevante tranne ipertrofia ventricolare sx, dimensioni atrio sx ai limiti superiori.

Cryptogenic Stroke (CS)

CS fa riferimento ad un evento ischemico cerebrale di origine oscura o non chiara, la cui causa resta inspiegata anche dopo indagini approfondite.

Rappresenta circa $\frac{1}{4}$ di tutti gli ictus



Principali cause di CS

- ▶ Fibrillazione atriale subclinica
- ▶ Aterosclerosi dell'arco aortico
- ▶ Embolizzazione da placca non stenosante
- ▶ PFO...?

Table 4 RoPE score calculator

Characteristic	Points	RoPE score
No history of hypertension	1	
No history of diabetes	1	
No history of stroke or TIA	1	
Nonsmoker	1	
Cortical infarct on imaging	1	
Age, y		
18-29	5	
30-39	4	
40-49	3	
50-59	2	
60-69	1	
≥70	0	
Total score (sum of individual points)		
Maximum score (a patient <30 y with no hypertension, no diabetes, no history of stroke or TIA, nonsmoker, and cortical infarct)		10
Minimum score (a patient ≥70 y with hypertension, diabetes, prior stroke, current smoker, and no cortical infarct)		0

Abbreviation: RoPE = Risk of Paradoxical Embolism.

I pz con score 7-10 hanno minor rischio di recidiva (2-6%) rispetto a quelli con score 0-3 (20%)

- L'incidenza del CS varia in base:

- All'età dei pazienti

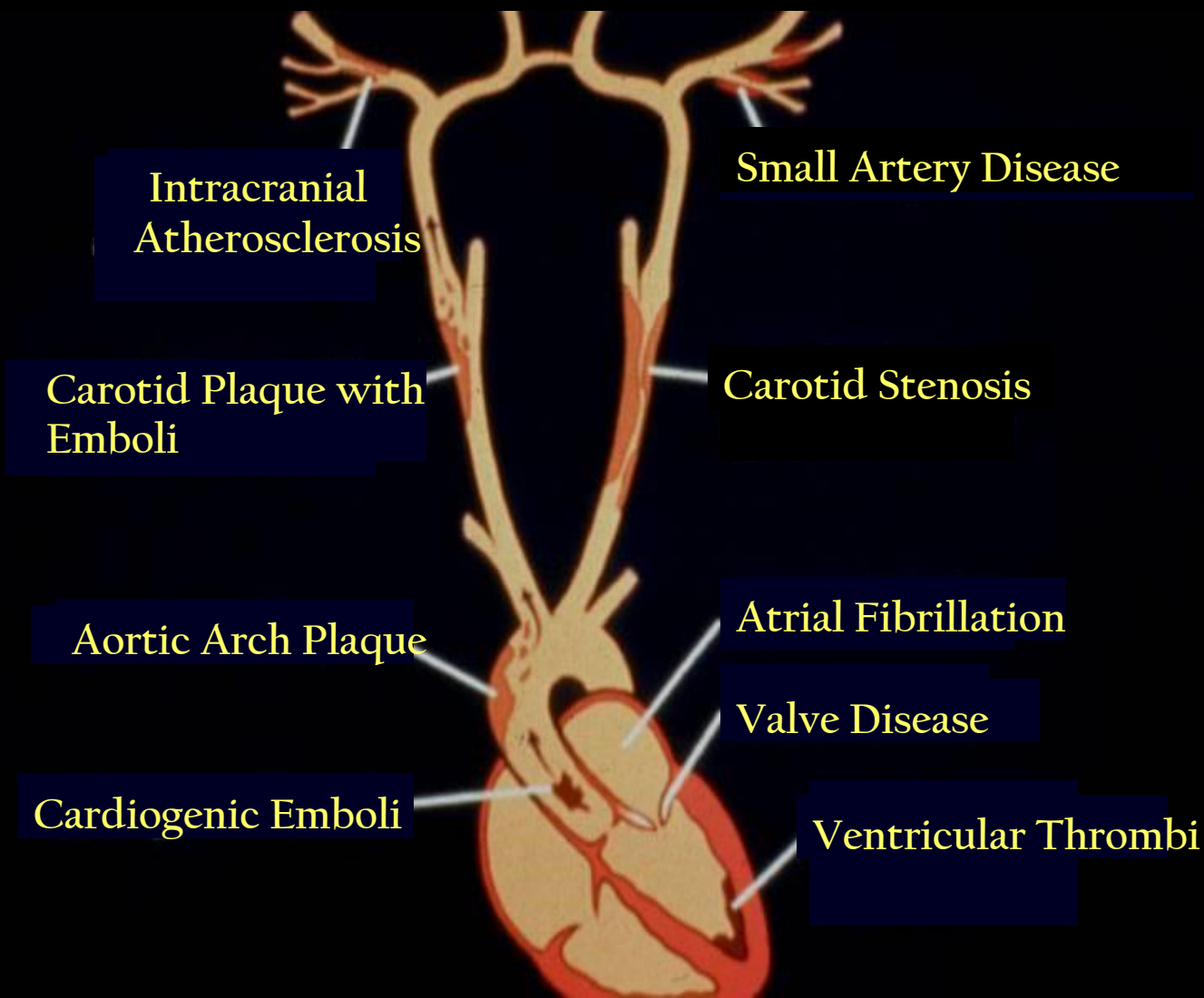
1. Nei giovani di età compresa tra i 18 e i 45 anni l'incidenza varia dall'8,3 % al 62,4 % a seconda se il PFO venga o no considerato una causa di stroke (Ferro 2010).
2. La percentuale nei giovani decresce da oltre il 60 % del gruppo 15- 19 anni progressivamente fino a circa il 25 % del gruppo 45-49 anni (Putala 2009).
3. Nella popolazione anziana le percentuali nei diversi trials variano dal 19 al 26%.

- A quanto siano state approfondite le indagini

- A quale classificazione faccia riferimento la definizione (TOAST – ASCO – CCS)

TOAST	●large-artery atherosclerosis ●cardioembolism ●small-vessel occlusion ●stroke of other determined etiology ●stroke of undetermined etiology
ASCO	●atherosclerosis (A) ●small vessel diseases (S) ●cardiac disease (C) ●other causes (O)
Causative Classification of Stroke System (CCS)	●large artery atherosclerosis ●cardio-aortic embolism ●small artery occlusion, ●other causes undetermined causes

Major Causes of Ischemic Stroke





TOAST

Indagini incomplete negative

Più di una possibile causa

Assenza di una causa precisa dopo indagini approfondite

ASCO

Ai 4 fenotipi vengono attribuiti i valori 1, 2, or 3:

1 causa definita e certa di uno dei tipi di stroke

2 causa incerta

3 causa improbabile di stroke (ma presente)

0 assenza di patologia

9 indagini insufficienti

La causa è considerata sconosciuta quando tutti i fenotipi A-S-C-O sono 0

CCS

Sconosciuto

Embolismo criptogenetico

Criptogenetico di altra natura

Valutazione incompleta

Non classificabile (>1 meccanismo eziologico evidente o non evidente)

Alcune cause rare di ictus

- Dissecazione carotidea
- Fistola polmonare
- Ictus secondari a malattie infettive (neuroborreliosi, neurosifilide, VZV)
- Sindrome da anticorpi antifosfolipidi
- Arteriti primitive o secondarie
- Infarto emicranico
- Trombofilia geneticamente acquisita (es. mutazione Fattore II o V)
- Sindrome di Susac
- Malattia di Fabry
- CADASIL
- Neoplasia occulta

Coincidenze o cause certe di ictus?

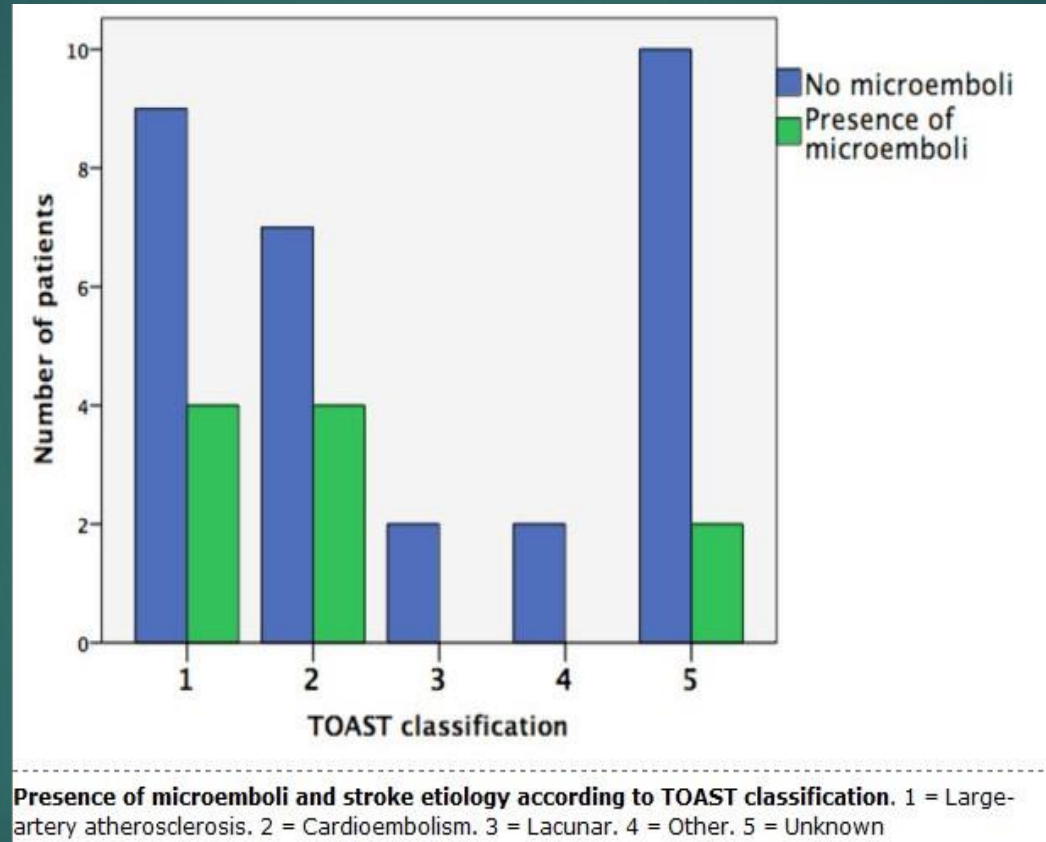
Cardioemboliche	Vascolari	Anomalie della coagulazione
Aneurisma del setto interatriale	Placche aterosclerotiche dell'arco aortico < 4mm e non mobili	Mutazione del Fattore V in eterozigosi
Prolasso della valvola mitralica	Placche non stenotiche delle arterie intra ed extracraniche	Lieve aumento anticorpi anticardiolipina
Calcificazione stenosi della valvola aortica		Iperomocisteinemia
Rete di Chiari		Fibrinogeno elevato
Filamenti valvolari		
Disfunzione diastolica Vsx		

ESUS: Embolic Stroke of Undetermined Source

- Ictus ischemico cerebrale non lacunare, ovvero lesione $> 1,5$ cm e non nelle zone pertinenti le aree vascolarizzate dalle piccole aa. perforanti
- Assenza di placche aterosclerotiche intra e/o extracraniche determinanti una stenosi $\geq 50\%$ delle arterie relative all'area colpita
- Assenza di fattori di rischio cardioembolico maggiori (FA cronica o parossistica, Flutter atriale, malattia del nodo del seno, mixoma atriale o altre neoplasie cardiache, protesi valvolare, infarto miocardico recente, frazione d'eiezione $< 30\%$, stenosi mitralica, vegetazioni valvolari, trombo intracardiacoendocarditi infettive)
- Assenza di ogni altra causa specifica di ictus
- Indagini strumentali: TC e/o RM encefalo, ECG 12 derivazioni, monitoraggio cardiaco minimo 24 h (riconoscimento automatizzato del ritmo), Ecocardio TT, imaging del circolo intra ed extracranico (Eco TSA, TCD, Angio-Tc/RM, Angiografia); screening ematochimici approfonditi in casi selezionati

Presence of micro-embolic signals detected by transcranial Doppler according to stroke etiology (*TCD within 6 hours*) after stroke onset

Microemboli-monitoring following acute ischemic stroke helps to better classify the etiology of stroke as embolic versus nonembolic



Embolic Strokes of Undetermined Source in the Athens Stroke Registry: An Outcome Analysis

G. Ntaios, V. Papavasileiou, H. Milionis, K. Makaritsis, A. Vemmou, E. Koroboki, E. Manios, K. Spengos, P. Michel and K. Vemmos

Stroke. 2015;46:2087-2093; July 9, 2015

Registro di 2735 pz. ricoverati per ictus (1992-2011)
Il 10 % dei pazienti con primo evento ischemico sono inquadrabili nel gruppo ESUS.

La causa principale era una FA misconosciuta (29% di cui il 10,9% durante la degenza ed il 18,2% a 2-9 mesi dall'evento)

Embolic Strokes of Undetermined Source in the Athens Stroke Registry: A Descriptive Analysis

G. Ntaios, V. Papavasileiou, H. Milionis, K. Makaritsis, E. Manios, K. Spengos, P. Michel and K. Vemmos

Stroke. 2015;46:176-181; November 6, 2014

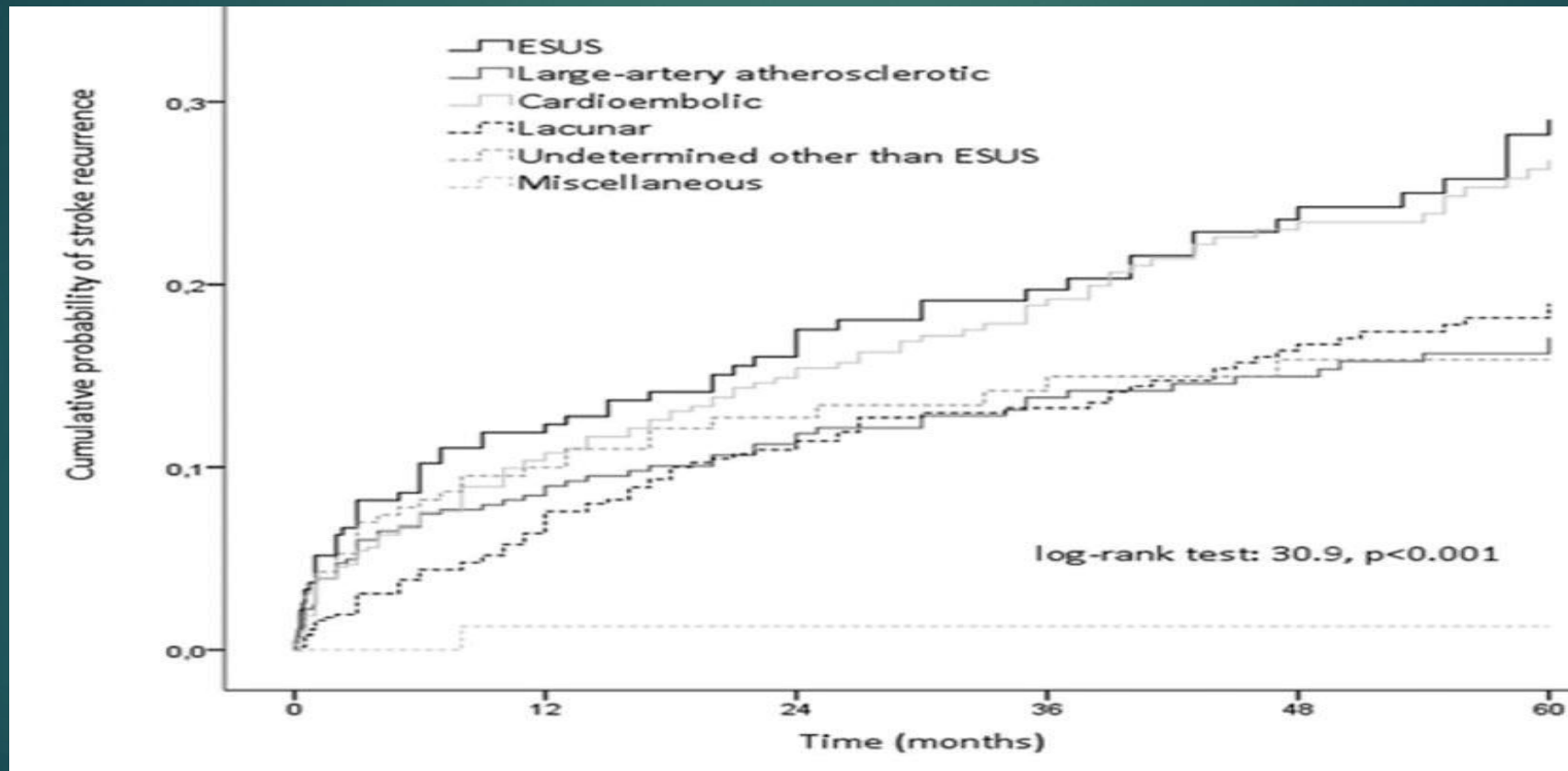
Il gruppo ESUS presentava una mortalità inferiore vs gruppi cardioembolico e causa misconosciuta, mentre era simile agli altri gruppi.

L'outcome era migliore vs cardioembolici e sovrapponibile agli altri gruppi.

Il rischio di recidiva era maggiore vs tutti gli altri gruppi, ma vs gruppo cardioembolico non raggiungeva la significatività statistica.

Stroke Recurrence

- Recurrent stroke: about 7% at 30 days and about 12-15% at 1 year, and about 20% at 2-3 years. (Ntaios et al, Stroke 2015)



EMBRACE (572 pz. 30 gg. 16,1 % vs 24 h 3,2%)

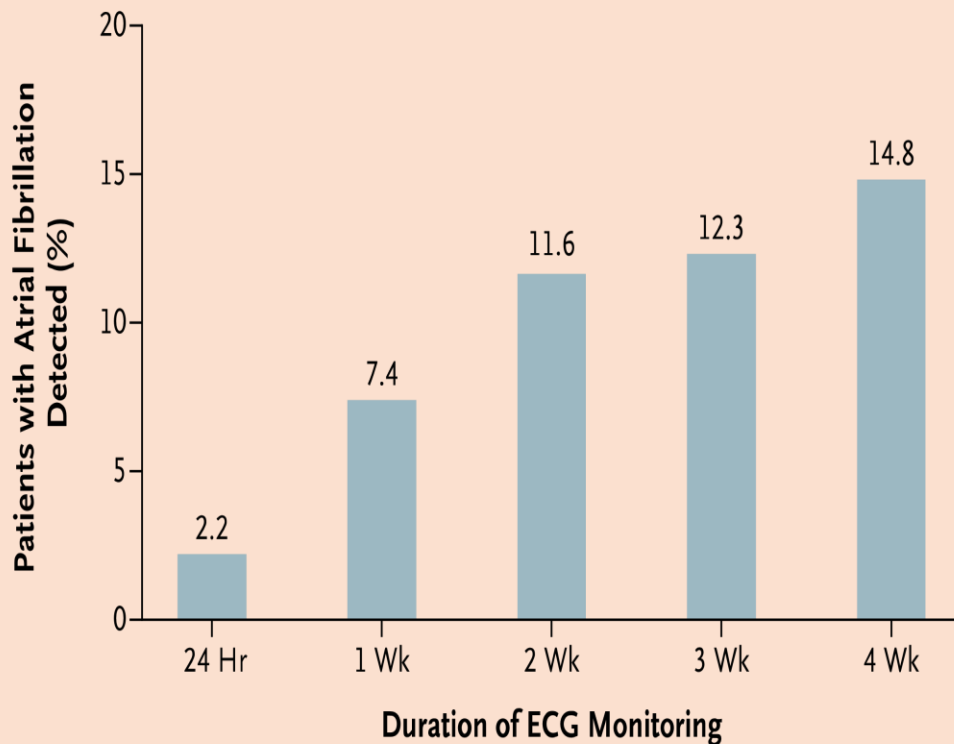
The NEW ENGLAND JOURNAL of MEDICINE

ESTABLISHED IN 1812

JUNE 26, 2014

VOL. 370 NO. 26

Atrial Fibrillation in Patients with Cryptogenic Stroke

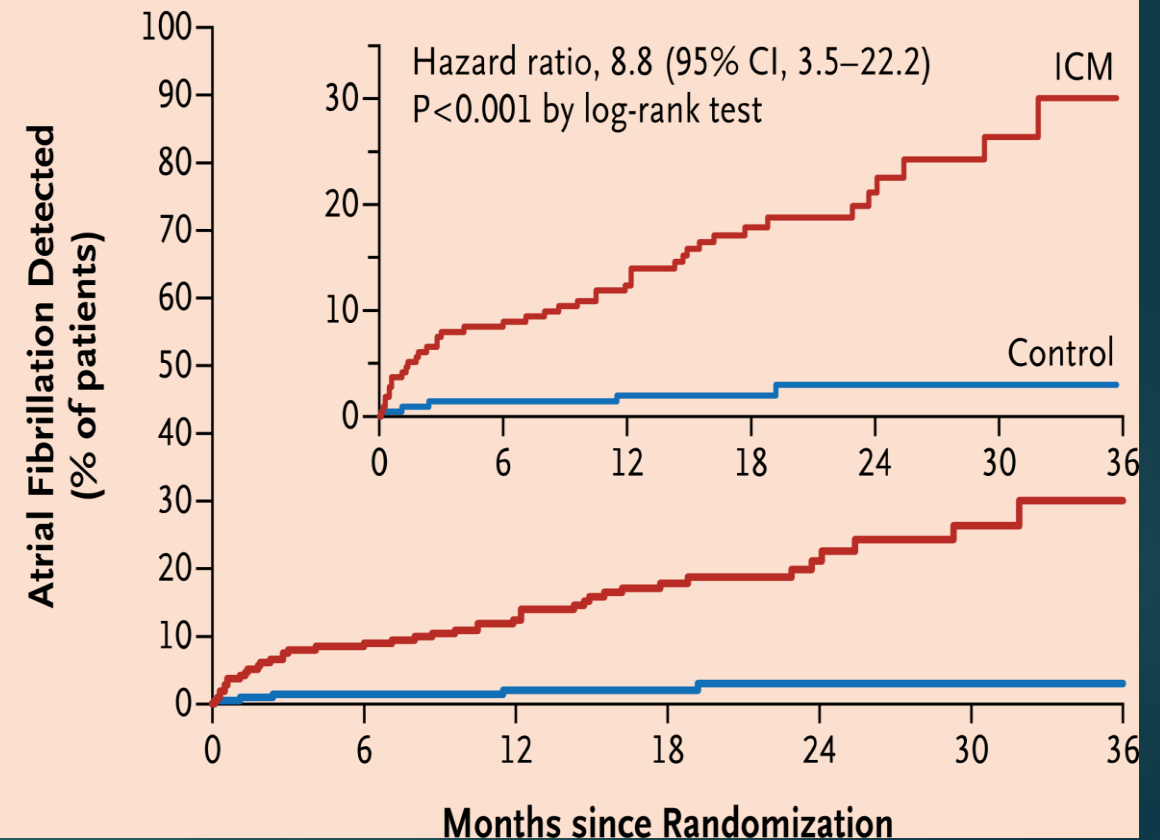


CRYSTAL AF (441 pz. ICM 8,9% vs CG 1,4% a 6 mesi

The NEW ENGLAND JOURNAL of MEDICINE

ORIGINAL ARTICLE

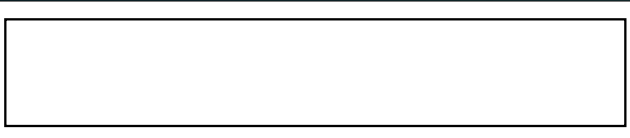
Cryptogenic Stroke and Underlying Atrial Fibrillation



Markers predittivi di ictus embolico

- ▶ Rialzo della Troponina all'ingresso, lesione dell'insula, ipertensione arteriosa, età anziana, monitoraggio ECG continuo per almeno 3 giorni, sono fattori indipendentemente associati ad un riscontro di FA. (J.F. Scheitz, Stroke 2015)
- ▶ Dispersione dell'onda P e TSV all'ECG (H. Kamel, Ann Neurol 2015), ingrandimento atriale sx (Northern Manhattan Stroke Study)
- ▶ Diversi studi hanno documentato l'associazione tra un aumentato livello di proBNP e rischio ischemico di tipo embolico (A.R. Folsom, Stroke 2013)
- ▶ un CHADS-VASc score ≥ 2 vs 0 nei pz ESUS triplica il rischio di ictus, mentre il rischio di exitus aumenta di 15 volte (G. Ntaios, Stroke 2016)

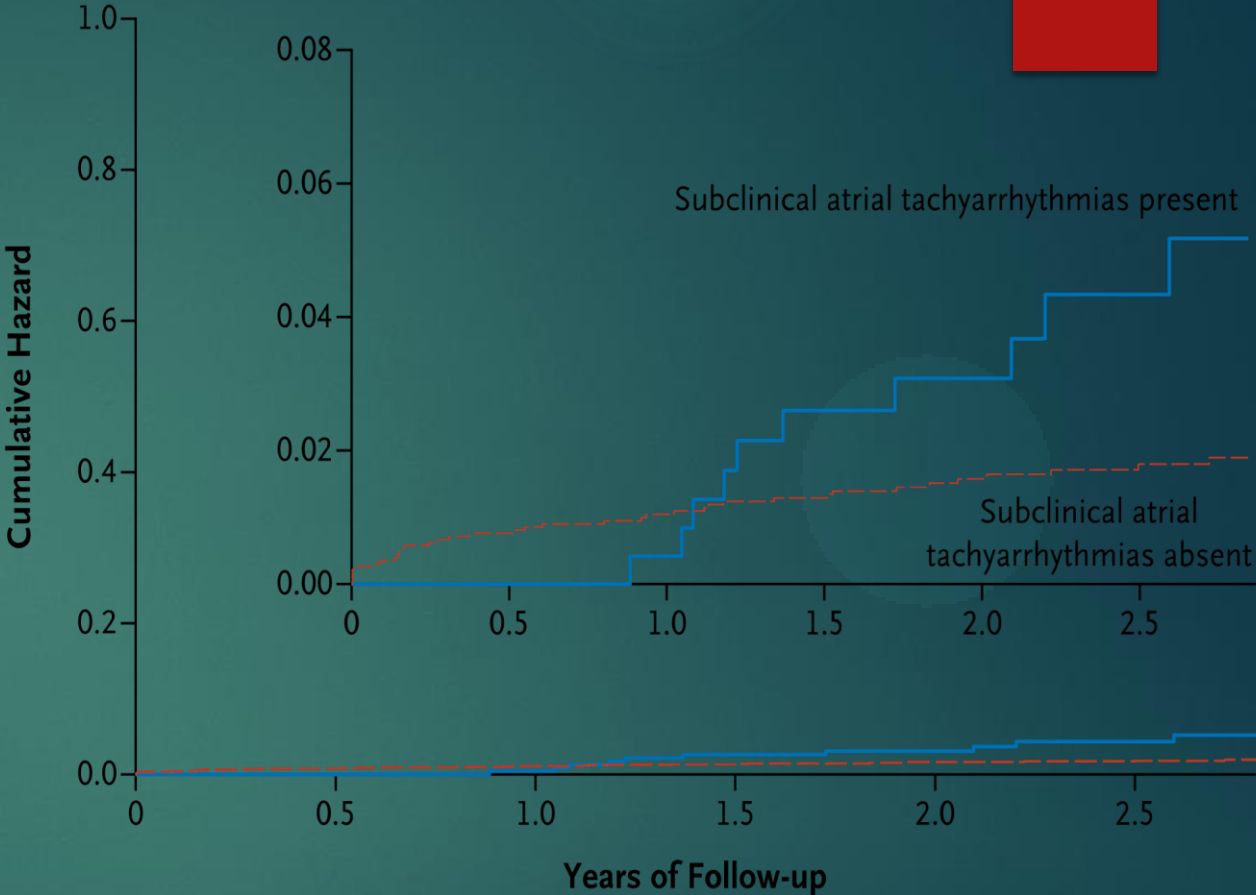
B Risk of Ischemic Stroke or Systemic Embolism



STUDIO ASSERT

Subclinical Atrial Fibrillation
and the Risk of Stroke

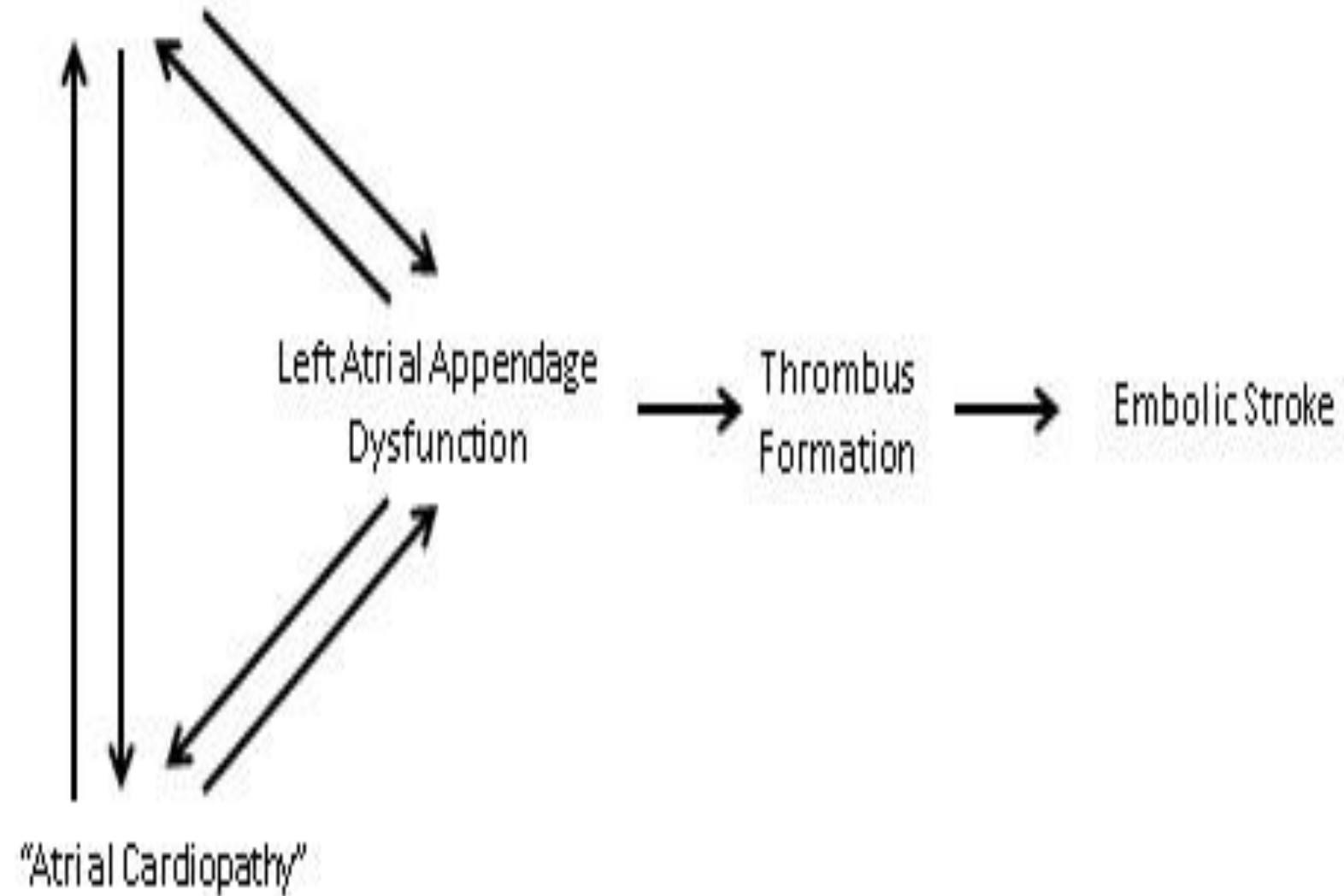
- Arruolati 2580 pz. ipertesi, non fibrillanti, con impianto di PMK
- Monitoraggio e follow-up medio di 2,5 anni.
- Riscontro di FA subclinica nel 10 % dei pz. a 3 mesi,
- Solo il 15% sviluppava FA conclamata.
- FA subclinica aumentava il rischio di ictus
- Tra i pz. con ictus o embolia sistemica la metà aveva presentato FAP
- Ma non c’era relazione temporale tra FAP ed ictus



No. at Risk

Subclinical atrial tachyarrhythmias present	261	249	238	218	178	122
Subclinical atrial tachyarrhythmias absent	2319	2145	2070	1922	1556	1197

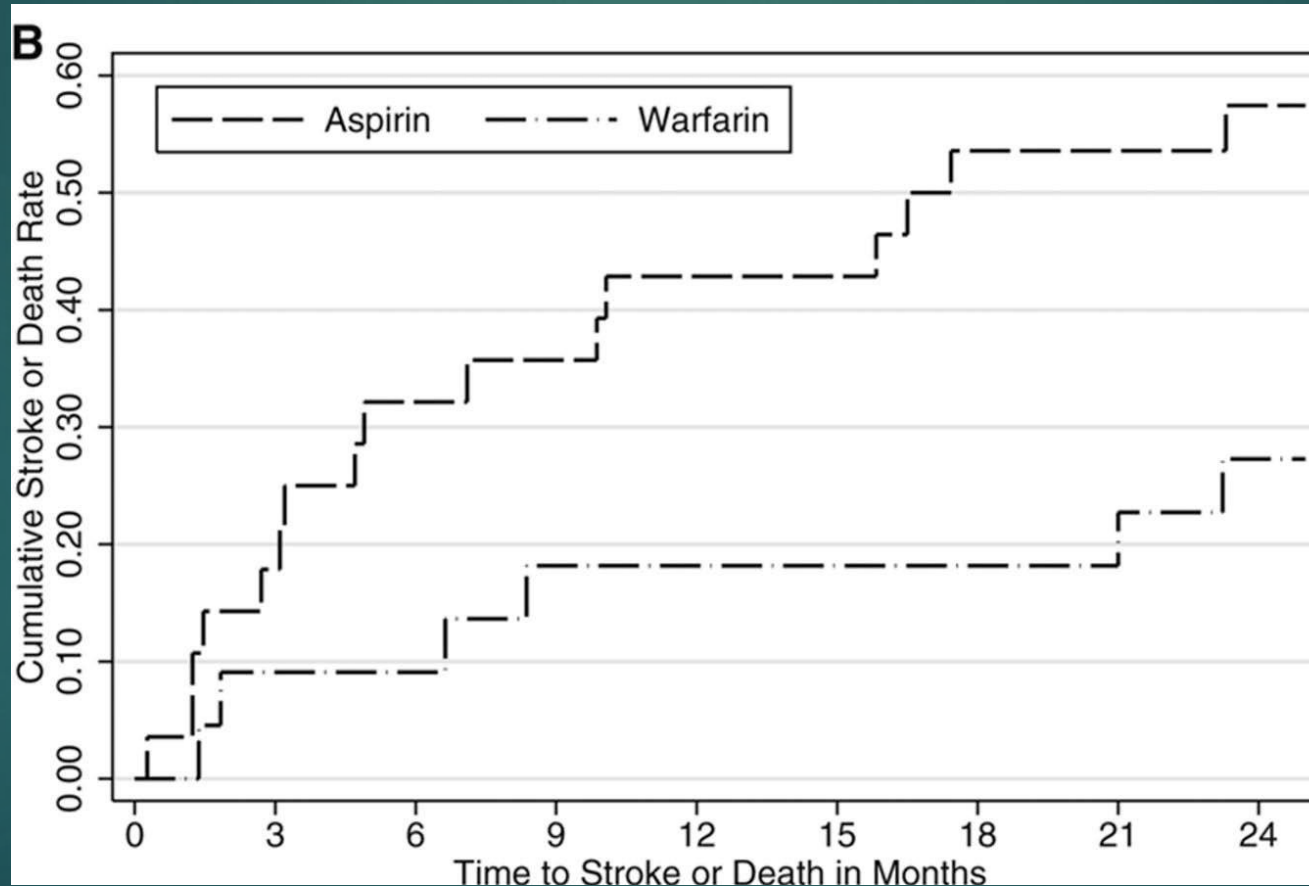
Atrial Fibrillation



Almeno un marker di disfunzione atriale è presente nel 65 % degli ictus criptogenetici e la FA è una manifestazione clinica della «cardiopatía atriale» e presenta un'associazione inversamente proporzionale con altri potenziali meccanismi patogenetici come il PFO (Yaghi et al. 2015)

Anticoagulation to Prevent Cardiac Embolism – Atrial Cardiopathy

- WARSS post-hoc analysis
- Warfarin superior to ASA in patients with NTproBNP > 750 pg/mL (Longstreth et al, Stroke 2013)



TRIALS IN CORSO

RESPECT-ESUS

Dabigatran vs. ASA for secondary stroke prevention in patients with an embolic stroke of undetermined source (ESUS)

NAVIGATE-ESUS

Rivaroxaban vs ASA for secondary stroke prevention in patients with an embolic stroke of undetermined source (ESUS)

ESUS

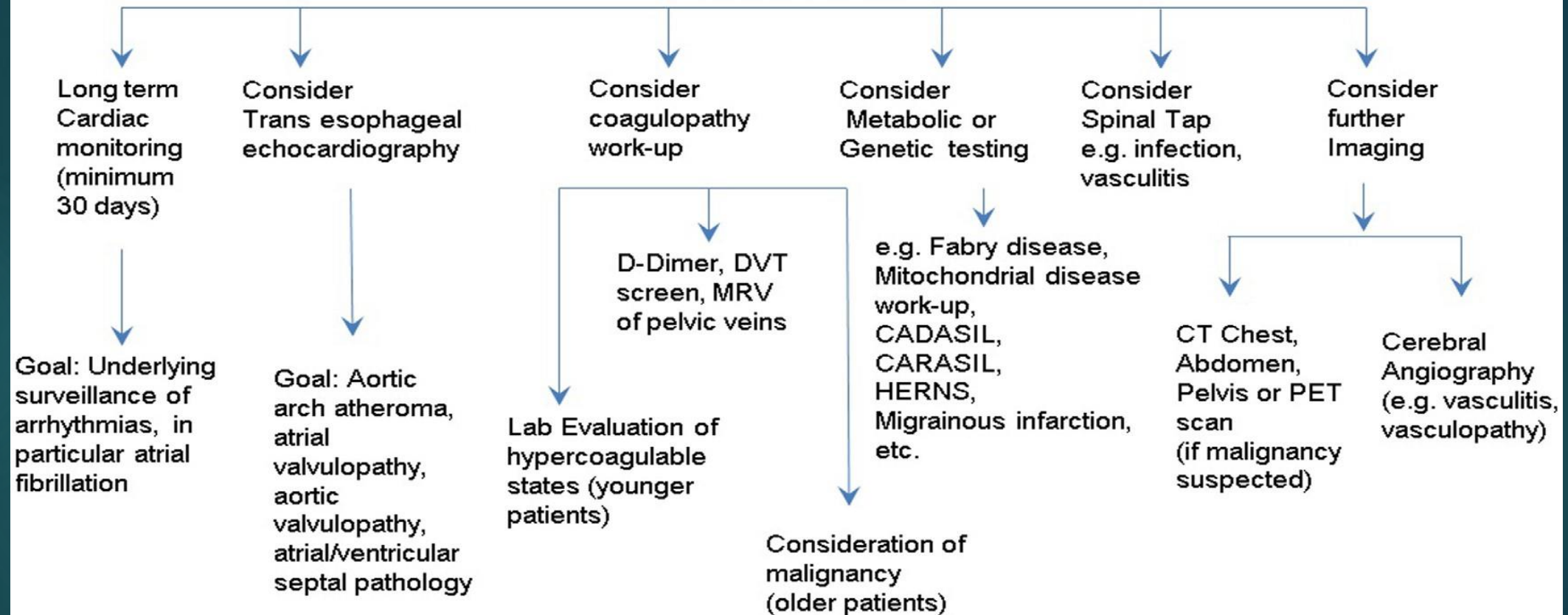
Brain CT/MRI showing only embolic infarct (more than 1.5 cm)

MRA/ CTA of extra and intracranial vessels supplying the area of infarct with less than 50% atherosclerosis

Negative Trans Thoracic Echocardiography (No intracardiac thrombus, prosthetic valve, , mitral stenosis, atrial myxoma or other cardiac tumors, recent (<4 weeks) myocardial infarction, LVEF < 30%, no valvular vegetations, no infective Endocarditis)

No other specific cause of stroke like arteritis, dissection, migraine/vasospasm, drug abuse identified

Cardiac monitoring for ≥ 24 h with automated rhythm detection and no history of Permanent or paroxysmal atrial fibrillation, sustained atrial flutter





GRAZIE PER L'ATTENZIONE