
Aggiornamenti in tema di ischemia cerebro-vascolare in fase acuta: dalla Stroke Unit alla Chirurgia carotidea in urgenza

Moderatori: Francesco Speciale, Raoul Borioni, Danilo Toni

Ictus ischemico in fase acuta: novità nella diagnostica neuroradiologica

A. Guarnera

L'ictus ischemico rappresenta l'87% delle forme ictali acute, essendo la seconda causa di decesso a livello globale ed una frequente causa di disabilità. La diagnosi e il trattamento dell'ictus rivestono un'importanza cruciale in relazione alla frequenza e gravità della patologia, alla luce anche delle ripercussioni economiche e sociali documentate. La presentazione dell'ictus ischemico acuto è estremamente variabile in relazione alla sintomatologia ed all'epoca di insorgenza. In relazione alla sintomatologia, la presentazione ischemica spazia da sintomatologia più frequente e tipica sostenuta da deficit neurologico focale ed alterazione dello stato di coscienza a sintomatologia dubbia e non caratteristica¹⁻³.

La tempistica di presentazione permette di suddividere la patologia ictale ischemica in ictus con esordio clinico definibile nei casi di ictus testimoniato ed esordio clinico non definibile, apprezzabile soprattutto nei casi di "ictus al risveglio". L'ictus con esordio clinico definibile si suddivide a sua volta in relazione alla tempistica di presentazione ed alla possibilità di sottoporre il paziente a terapia trombolitica in tre categorie:

- pazienti con sintomatologia insorta entro le 4, 5 ore e candidabili alla trombolisi sistemica;
- pazienti con sintomatologia insorta entro

- le 6 ore oppure entro 4, 5 ore e non candidabili alla trombolisi sistemica;
- pazienti con sintomatologia insorta oltre le 6 ore e fino alle 24 ore⁴⁻⁷.

Nel primo sottogruppo rientrano i pazienti che si presentano entro le 4, 5 ore e sono candidabili alla trombolisi in relazione a criteri clinici, radiologici e chirurgici. L'esame da effettuare in prima istanza è la TC (tomografia computerizzata) senza mdc che permetta di identificare segni precoci di ictus ischemico acuto ed escludere diagnosi differenziali, i cosiddetti "stroke mimics" e/o controindicazioni alla trombolisi. La valutazione mediante AngioTC non deve ritardare l'esecuzione della terapia trombolitica e fornisce indicazioni su: sede, estensione e localizzazione della patologia tromboembolica vasale; presenza ed estensione dei circoli collaterali; una "mappa angiografica" dei vasi del collo e del circolo intracranico con particolare attenzione all'anatomia ed alla patologia dei vasi epiaortici e del circolo di Willis, utile qualora si decida di proseguire l'iter della terapia mediante radiologia interventistica. La RM (risonanza magnetica) presenta il ruolo di "problem solver" e di diagnosi differenziale nei casi dubbi⁴⁻⁸.

Nell'eventualità di pazienti con sintomatologia insorta entro le 6 ore oppure

entro 4, 5 ore e non candidabili alla trombolisi sistemica verranno eseguite la tomografia TC senza mdc e l'AngioTC in previsione della terapia endovascolare⁴⁻⁷.

L'esordio clinico tra le 6 e le 24 ore richiede necessariamente una valutazione avanzata mediante TC senza mezzo di contrasto, AngioTC e TC perfusionale oppure mediante RM senza mezzo di contrasto, AngioRM e PWI (*perfusion weighted image*) con calcolo del DWI (*mismatch diffusion weighted image*)/PWI. Infatti la DWI rappresenta la sequenza più precoce e sensibile per l'individuazione del tessuto ischemico, ovvero del tessuto non recuperabile, ma non permette una ottimale valutazione della penombra ischemica, ovvero di quella quota tissutale adiacente al core ischemico che presenta una ridotta perfusione ma appare ancora vitale. La presenza e l'estensione della penombra ischemica sono valutabili confrontando DWI e PWI (*mismatch*) e suggeriscono la necessità di terapia interventistica endovascolare atta a ripristinare una corretta perfusione della penombra stessa e dunque ad evitare che ulteriore quota di tessuto cerebrale vada incontro ad ischemia irreversibile. In particolare, i trial clinici studi DEFUSE (*Diffusion and Perfusion Imaging Evaluation for Understanding Stroke Evolution*) 3 e DAWN hanno individuato la tempistica, i criteri clinico-demografici ed i criteri radiologici necessari per l'effettuazione della terapia endovascolare nei pazienti con esordio clinico entro le 16 ore ed entro le 24 ore, rispettivamente. La corretta selezione dei candidati alla terapia mediante la Diagnostica per Immagini ed il tempo intercorrente tra l'evento ischemico e la terapia risultano elementi fondamentali per il paziente e dunque il principio "*time is brain*" viene integrato con "*Imaging is brain*"^{4-7, 9, 10}.

In particolare, i criteri di inclusione sono stati definiti in relazione alle seguenti modalità:

→ DEFUSE 3: tecnica MRI DWI/PWI o TCP, range temporale 6-16 ore, rapporto volume penombra/core ≥ 1.8 , volume core infartuale < 70 ml, volume penombra > 15 ml, età < 90 anni, NIHSS > 6 ;

→ DAWN: tecnica MRI DWI/PWI o TCP, range temporale 6-24 ore:

- età ≥ 80 anni, NIHSS ≥ 10 , volume core ischemico < 21 ml;
- età < 80 anni, NIHSS ≥ 10 , volume core ischemico < 31 ml;
- età < 80 anni, punteggio NIHSS ≥ 20 , volume core ischemico 31-51 ml.

Anche i pazienti con esordio clinico non definibile richiedono un protocollo esteso mediante TC senza mezzo di contrasto, AngioTC e TC perfusionale oppure mediante RM senza mezzo di contrasto, AngioRM e PWI. I suddetti protocolli infatti permettono di individuare la necessità di un intervento endovascolare e la RM permette inoltre una datazione dell'evento ischemico. Le sequenze di RM appaiono positive e diagnostiche per l'evento ischemico con tempistiche diverse ed il "*mismatch*" tra queste sequenze permette la definizione della tempistica di ictus ad esordio non definibile. In particolare, si apprezzano: restrizione alle sequenze DWI/ADC a circa 30 minuti dall'evento ictale ed iperintensità del segnale in FLAIR (*fluid-attenuated inversion recovery*) a circa 3 ore. Un mismatch DWI/FLAIR rappresenta un'indicazione all'effettuazione di terapia trombolitica in quanto permette di definire che l'evento ictale sia avvenuto entro 4, 5 ore dalla presentazione all'attenzione medica. Nei limiti individuati dagli studi ECASS (*European Cooperative Acute Stroke Study*) 4, EXTEND o EPITHET (*Echoplanar Imaging Thrombolytic Evaluation Trial*). L'individuazione di penombra ischemica individuata mediante mismatch DWI/PWI oppure core/penombra alla TC perfusionale permette l'estensione della terapia trombolitica fino a 9 ore,^{4-7, 9-13}.

In particolare, i criteri di inclusione sono stati definiti in relazione alle seguenti modalità:

→ EPITHET: penombra/core con mismatch DWI/PWI > 1.2; volume penombra ≥ 10 ml; tecnica MRI, lettura con software automatizzato;

→ ECASS 4: penombra/core con mismatch DWI/PWI > 1.2; volume penombra in PWI ≥ 20 ml; tecnica MRI, lettura da parte del Radiologo;

→ EXTEND: penombra/core con mismatch DWI/PWI o TCP > 1.2; differenza tra volume core e penombra ≥ 10 ml; tecnica MRI o TC, lettura con software automatizzato.

L'estensione dell'evento ischemico viene valutato mediante il punteggio ASPECTS (*Alberta Stroke Program Early CT Score*) che valuta dieci aree in due sezioni TC passanti rispettivamente in corrispondenza dei nuclei della base e per il tetto dei ventricoli laterali. Lo score può essere ottenuto direttamente dal Radiologo oppure mediante software di intelligenza artificiale che individuano con ottima sensibilità e specificità le aree ischemiche. Software automatizzati permettono inoltre il calcolo dell'estensione del core ischemico e della penombra ischemica, generando il valore del "mismatch"^{6, 14}.

L'intelligenza artificiale dunque rappresenta uno strumento utile per ottimizzare la diagnosi di ictus ischemico acuto riducendo il tempo di refertazione e fornendo valori oggettivi e ripetibili, non rappresentando tuttavia una metodica che possa sostituire la figura del Radiologo e della collaborazione interdisciplinare, pilastri fondamentali per il benessere del paziente.

BIBLIOGRAFIA

1. Yang Q, Tong X, Schieb L, et al. Vital Signs: Recent Trends in Stroke Death Rates - United States, 2000-2015. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep* 2017; 66: 933-9.
2. Tsao CW, Aday AW, Almarzooq ZI, et al.

Heart Disease and Stroke Statistics-2022 Update: A Report From the American Heart Association. *Circulation* 2022; 145: e153-639.

3. Kleindorfer DO, Towfighi A, Chaturvedi S, et al. 2021 Guideline for the Prevention of Stroke in Patients With Stroke and Transient Ischemic Attack: A Guideline From the American Heart Association/American Stroke Association. *Stroke* 2021; 52: e364-467.
4. Warner JJ, Harrington RA, Sacco RL, Elkind MSV. Guidelines for the Early Management of Patients With Acute Ischemic Stroke: 2019 Update to the 2018 Guidelines for the Early Management of Acute Ischemic Stroke. *Stroke* 2019; 50: 3331-2.
5. Powers WJ, Rabinstein AA, Ackerson T, et al. Guidelines for the Early Management of Patients With Acute Ischemic Stroke: 2019 Update to the 2018 Guidelines for the Early Management of Acute Ischemic Stroke: A Guideline for Healthcare Professionals From the American Heart Association/American Stroke Association. *Stroke* 2019; 50: 12.
6. https://www.iso-stroke.it/wp-content/uploads/2020/10/linee_guida_terapie_rivascolarizzazione.
7. Lanza G, Setacci C, Ricci S, et al. An update of the Italian Stroke Organization–Stroke Prevention Awareness Diffusion Group guidelines on carotid endarterectomy and stenting: A personalized medicine approach. *Int J Stroke* 2017; 12: 560-7.
8. Nambiar V, Sohn SI, Almekhlafi MA, et al. CTA collateral status and response to recanalization in patients with acute ischemic stroke. *AJNR Am J Neuroradiol* 2014; 35: 884-90.
9. Nogueira RG, Jadhav AP, Haussen DC, et al. Thrombectomy 6 to 24 Hours after Stroke with a Mismatch between Deficit and Infarct. *N Engl J Med* 2018; 378: 11-21.
10. Albers GW, Lansberg MG, Kemp S, et al. A multicenter randomized controlled trial of endovascular therapy following imaging evaluation for ischemic stroke (DEFUSE 3) [Internet]. *Int J Stroke* 2017; 12: 896-905.
11. Amiri H, Bluhmki E, Bendszus M, et al. European Cooperative Acute Stroke Study-4: Extending the time for thrombolysis in emergency neurological deficits ECASS-4: EXTEND. *Int J Stroke* 2016; 11: 260-7.

12. Davis SM, Donnan GA, Parsons MW, et al. Effects of alteplase beyond 3 h after stroke in the Echoplanar Imaging Thrombolytic Evaluation Trial (EPITHET): a placebo-controlled randomised trial. *Lancet Neurol* 2008; 7: 299-309.
13. Leira EC, Muir KW. EXTEND Trial. *Stroke* 2019; 50: 2637-9.
14. Goyal M, Demchuk AM, Menon BK, et al. Randomized assessment of rapid endovascular treatment of ischemic stroke. *N Engl J Med* 2015; 372: 1019-30.

Dott.ssa Alessia Guarnera, Neuroradiologia,
Dipartimento di Diagnostica per Immagini,
Ospedale Pediatrico Bambino Gesù IRCSS
Roma; Neuroradiologia, Dipartimento
NESMOS, Ospedale Sant'Andrea, "Sapienza"
Università di Roma

Per la corrispondenza:
guarneraalessia@gmail.com