

# ESUS e dintorni....

**Antonio Baule**

Stroke Unit Ospedale "SS Annunziata", A.O.U. Sassari

## Introduzione

L'ictus ischemico può dipendere da varie cause e in base all'eziologia se ne distinguono 5 sottotipi [classificazione TOAST (*Trial of Org 10172 in Acute Stroke Treatment*)] [1] (**Figura 1**):

1. aterosclerosi delle grosse arterie,
2. cardioembolismo,
3. occlusione di piccoli vasi,
4. ictus di altra eziologia determinata,
5. ictus a eziologia indeterminata (criptogenico).

Per ESUS (*Embolic Stroke of Undetermined Source*) si intende un infarto cerebrale non lacunare, in assenza di stenosi delle grosse arterie o cause di cardioembolismo. Il meccanismo sottostante l'ESUS è probabilmente un embolismo di origine ignota (o dovuto a più di una causa) [2].

Si stima che gli ESUS rappresentino circa il 25% di tutti gli ictus ischemici [1-3].

Per una corretta diagnosi è necessario eseguire un approfondimento diagnostico multidisciplinare in più step: la probabilità di diagnosi corretta di ESUS aumenta a ogni passaggio successivo, per raggiunge-

re il 100% al termine dello screening (**Figura 2**) [4]. Il percorso diagnostico avviene sostanzialmente per esclusione delle possibili cause di ictus [2]:

- aterosclerosi occlusiva prossimale (aterosclerosi responsabile della stenosi  $\geq 50\%$  a carico delle arterie che irrorano l'area ischemica),
- tromboembolismo di origine cardiaca [fibrillazione atriale (FA), valvole meccaniche, trombi dell'atrio o del ventricolo sinistro, infarto miocardico (IM) recente, endocardite infettiva, forame ovale pervio (PFO) ecc.].

Sebbene non ci siano evidenze che un monitoraggio cardiaco prolungato (che dovrebbe assicurare una maggiore probabilità di rilevare l'eventuale FA) possa ridurre la recidiva di ictus nei pazienti con pregresso ESUS, il monitoraggio cardiaco continuo è raccomandato dalle linee guida dell'*European Stroke Organization* (ESO) 2008, *American Heart Association* (AHA) 2014 ed *European Society of Cardiology* (ESC) 2016 [2].

Per quanto riguarda il trattamento, considerando che un ictus pregresso è un importante fattore di rischio per ictus ricorrente e risulta associato a un'elevata morbilità [5,6], è importante seguire le misure raccomandate di prevenzione secondaria a breve e a lungo termine, basate sostanzialmente sulla terapia antiaggregante con acido acetilsalicilico (ASA) (**Figura 3**) [7-11].

## Situazione clinica iniziale

Paziente di 74 anni, iperteso; l'anamnesi riporta una serie di recidive di eventi ischemici cerebrali,

### Indirizzo per la corrispondenza:

Antonio Baule

e-mail: antonio.baule@aousassari.it

Accettato: 22/06/2018 – Pubblicato online: 26/10/2018

© 2018 The Authors. This article is published by HPS Srl and licensed under Creative Commons Attribution-NC-ND 4.0 International (CC BY-NC-ND 4.0). Any commercial use is not permitted and is subject to Publisher's permissions. Full information is available at [www.aboutpharma.com/publishing/riviste/aboutopen/](http://www.aboutpharma.com/publishing/riviste/aboutopen/)

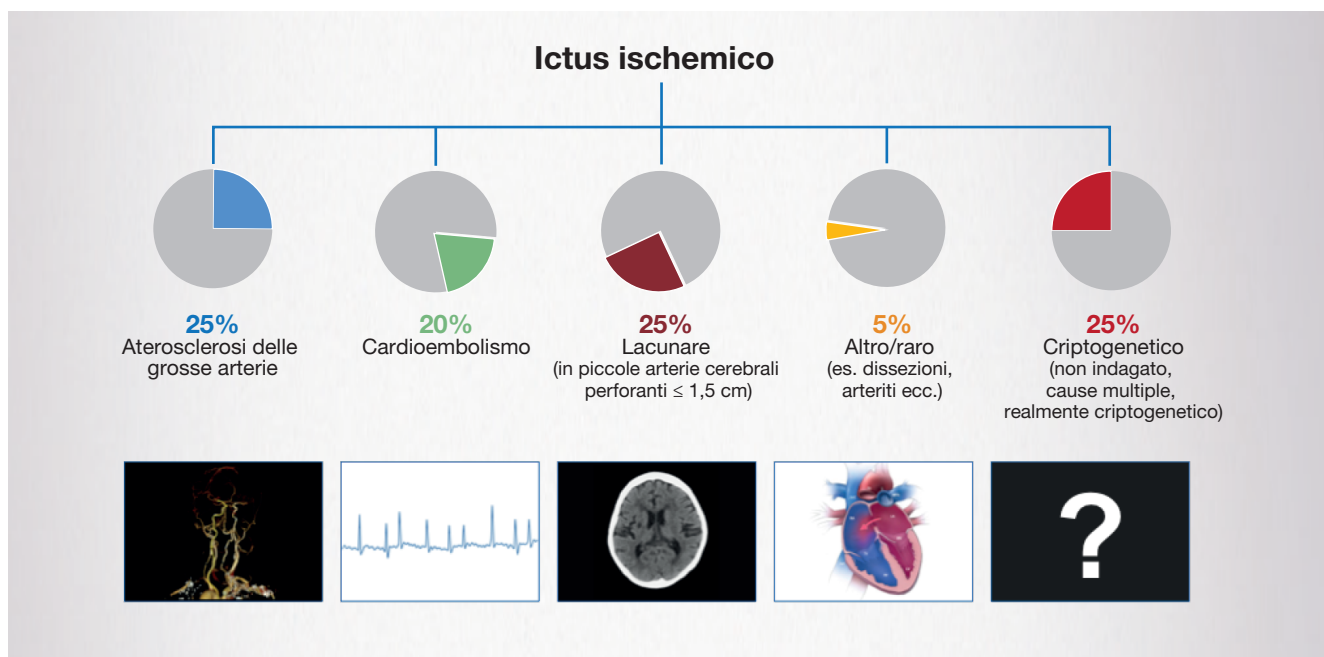


Figura 1. Sottotipi di ictus ischemico secondo la classificazione TOAST (modificata da [1]).

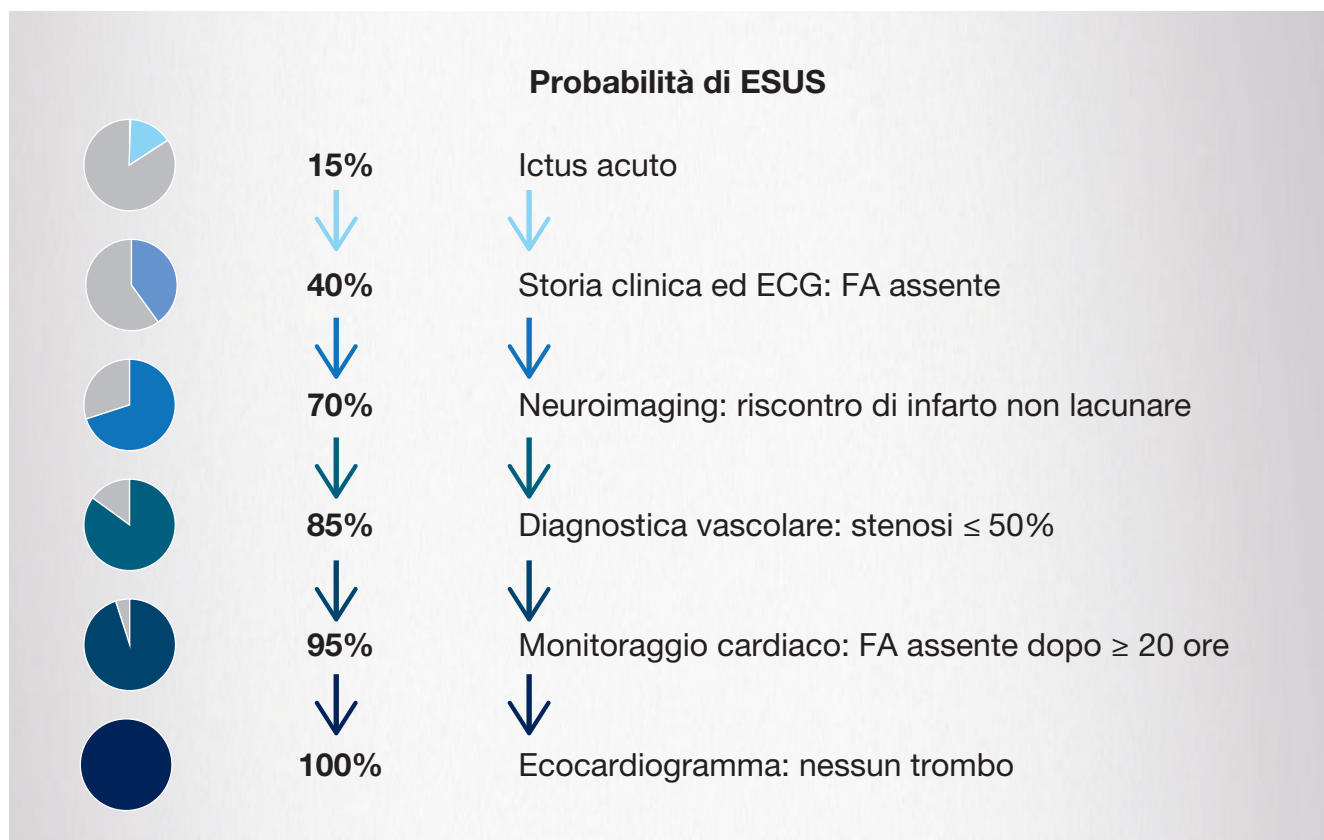
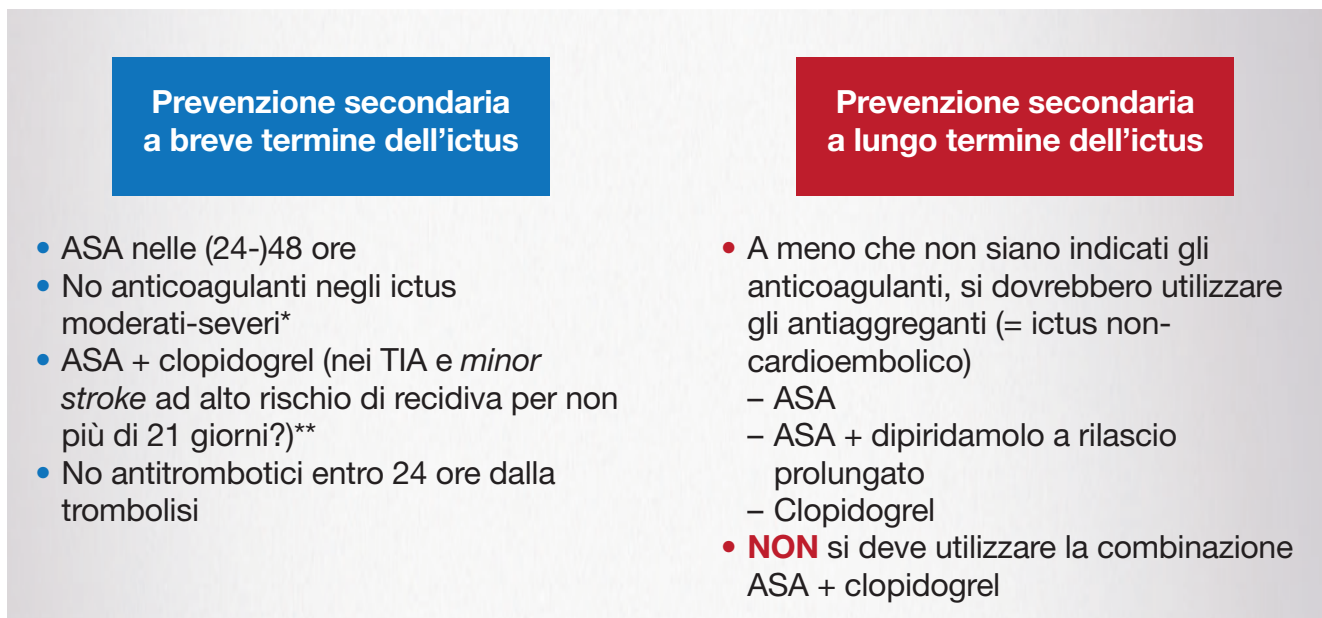


Figura 2. Iter diagnostico per la corretta identificazione dell'ESUS (modificata da [4]). ECG, elettrocardiogramma; FA, fibrillazione atriale



**Figura 3.** Terapia antitrombotica per la prevenzione secondaria dell'ictus ischemico (modificata da [7-11]). \*Eccetto in caso di trombosi venosa cerebrale. - Si possono utilizzare gli anticoagulanti per la profilassi della trombosi venosa profonda/embolia polmonare. \*\*Studio POINT (2018) [11]; ASA, acido acetilsalicilico; TIA, attacco ischemico transitorio

iniziati a ottobre 2008, quando il paziente, all'età di 65 anni, sviluppava un'ischemia cerebrale acuta talamica destra, diagnosticata come *minor stroke* di origine lacunare, per cui veniva dimesso con ASA e sartano.

A febbraio 2015 si verificava una recidiva ischemica emisferica destra con lesione embolica corticale, per cui si procedeva a trombolisi e il paziente era dimesso in terapia con ASA e dipyridamolo.

Nel giugno 2015 nuovo ricovero nel reparto di Medicina di un ospedale periferico per un attacco ischemico transitorio (TIA) del circolo posteriore: il paziente veniva dimesso con una terapia a base di antagonisti della vitamina K (AVK).

Nel settembre 2017, a causa dell'improvvisa comparsa di stato soporoso con deficit stenico degli arti di destra (evento testimoniato dalla moglie), il paziente veniva condotto al Pronto Soccorso dove giungeva con un quadro sintomatico del tutto regredito. Mentre venivano richiesti una TC cranica ed esami in urgenza, il paziente ripresentava il quadro sintomatologico precedente. La TC eseguita dopo la ricomparsa della sintomatologia risultava negativa.

Gli esami ematochimici erano nella norma, con un INR in range terapeutico (2,11). L'esame neurologico rilevava uno *stroke score* secondo la scala del *National Institute of Health* (NIHSS) di 5.

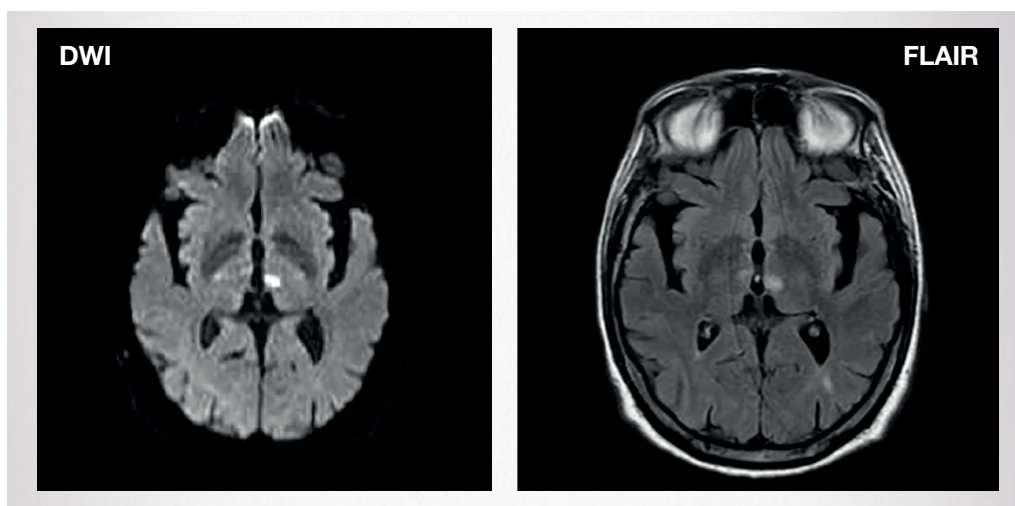
Al momento del nuovo evento, il paziente era in terapia domiciliare con irbesartan + idroclorotiazide 150/12,5 mg, atorvastatina 40 mg e warfarin secondo INR.

Una RM encefalo durante il ricovero in *Stroke Unit* mostrava in diffusione una lesione in fase acuta in sede talamica sinistra (**Figura 4**).

Va ricordato che il soggetto aveva avuto una pregressa lesione a livello del talamo di destra (evidente anche in sequenze FLAIR) e la clinica suggeriva una compromissione talamica bilaterale. L'eventualità di infarti bitalamici è legata alla possibile origine comune delle arterie talamo-perforanti da un unico tronco arterioso, l'arteria di Percheron, che origina dall'apice dell'arteria basilare. La dimensione della nuova lesione era di circa 1,7 cm misurata in DWI, quindi compatibile con una lacuna.

Il paziente eseguiva un doppler dei tronchi sovra-aortici, che evidenziava un'ateromatosi carotidea

**Figura 4.** Risonanza magnetica (RM) dell'encefalo: lesione ischemica talamica sinistra in fase acuta. Pregressa lesione ischemica talamica destra. DWI, *diffusion weighted imaging*; FLAIR, *fluid attenuated inversion recovery*



bilaterale lieve ma non stenosi emodinamicamente significative.

L'ecocardiogramma mostrava un ventricolo sinistro di normali dimensioni e cinesi regolare. Si evidenziava una dilatazione atriale sinistra. Le sezioni destre non erano dilatate. Il bulbo aortico non era dilatato, con regolare apertura delle valvole semilunari.

Il paziente presentava un progressivo miglioramento dello stato di vigilanza, con una regressione dell'emiparesi destra, in assenza di ulteriori episodi di FA al monitoraggio; anche uno screening trombofilico e un test per la diagnosi di PFO risultavano entrambi negativi.

Si poneva quindi diagnosi di ESUS, in base a:

1. assenza di aterosclerosi extracranica o intracranica con stenosi  $\geq 50\%$  nelle arterie afferenti al territorio ischemico;
2. nessuna sorgente maggiore di rischio cardioembolico [VS di normali dimensioni e cinesi regolare; dilatazione atriale sinistra (area 23 cm<sup>2</sup>); sezioni destre non dilatate. Bulbo aortico non dilatato con regolare apertura delle semilunari];
3. non evidenza di altre specifiche cause di ictus (arterite, dissecazione, emicrania/vasospasmo, abuso di droghe...);
4. benché la sede e le dimensioni dell'ultima lesione ischemica fossero suggestive di infarto lacunare, poiché un pregresso evento aveva una verosimile

natura embolica, è stato ipotizzato l'intervento di meccanismi eziopatogenetici diversi in questo paziente, a supporto della diagnosi di ESUS.

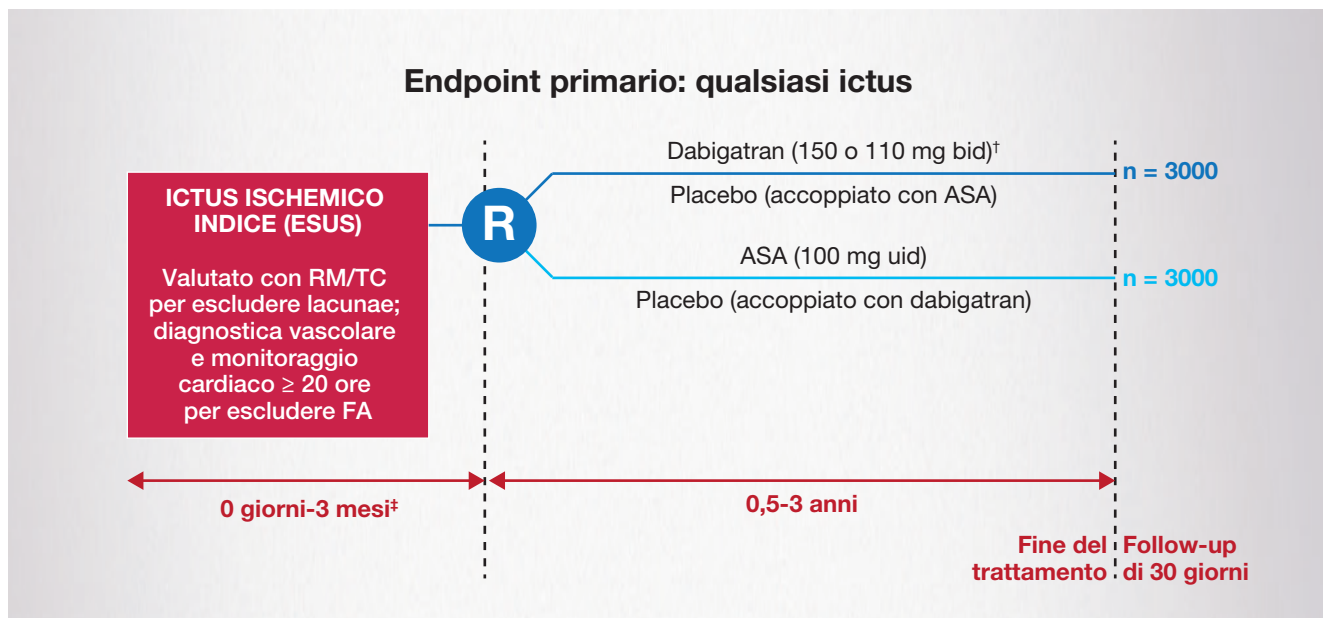
Alla dimissione è stato impiantato un *loop recorder* per la ricerca di episodi di FA subclinici.

### Approccio terapeutico

Data la recidiva ischemica in corso di terapia con AVK e l'alto rischio di FA, veniva prescritta alla dimissione terapia anticoagulante orale con dabigatran 150 mg  $\times$  2/die (*off-label*).

### Discussione

Nel paziente descritto, l'ischemia corticale, insorta verosimilmente a seguito di un'embolizzazione arteriosa, rappresenta un evento indice che potrebbe essere classificato come ESUS: la prescrizione in questo caso di dabigatran, per ora *off-label* in questa tipologia di paziente, potrebbe essere a breve supportata dai risultati dello studio RESPECT-ESUS, un trial prospettico, randomizzato, in doppio cieco, di confronto tra dabigatran e ASA in pazienti con recente ictus embolico di origine sconosciuta (ESUS), per verificare se la terapia anticoagulante possa mi-



**Figura 5.** Disegno dello studio RESPECT-ESUS (modificata da [12]). <sup>†</sup>Tutti i pazienti riceveranno dabigatran 150 mg bid, a meno che non abbiano  $\geq 75$  anni o creatinina clearance 30-50 ml/min; costoro riceveranno dabigatran 110 mg bid. <sup>‡</sup> 0 giorni-6 mesi in pazienti di età  $> 60$  anni con fattori di rischio addizionali. ASA, acido acetilsalicilico; bid, 2 volte/die; FA, fibrillazione atriale; RM, risonanza magnetica; TC, tomografia computerizzata; uid, 1 volta/die

gliorare l'*outcome* dei pazienti in questa condizione clinica [12] (**Figura 5**).

Il razionale dello studio si basa sulla dimostrazione che gli anticoagulanti sono più efficaci dell'ASA nel ridurre il rischio di ictus secondari nei pazienti con FA [13] e che dabigatran è simile a warfarin nel ridurre il rischio di ictus secondario nei pazienti con FA [14].

Lo studio ha concluso il suo arruolamento nel gennaio 2018 con 5390 pazienti e l'analisi dei risultati è tuttora in corso. Parallelamente, lo studio NAVIGATE ESUS, trial prospettico, randomizzato, di fase III, di confronto tra rivaroxaban e ASA, è stato interrotto precocemente in base ai risultati di una analisi *ad interim*, che ha evidenziato un'efficacia paragonabile tra i bracci di trattamento, con un ec-

cesso di eventi emorragici nel braccio trattato con rivaroxaban [4].

## Conclusioni

Al momento attuale ci sono indicazioni limitate su come impostare la prevenzione secondaria dell'ictus ischemico nei pazienti con ESUS. La terapia anticoagulante con i nuovi anticoagulanti orali (NOAC), per esempio dabigatran, potrebbe risultare vantaggiosa rispetto alla terapia antiaggregante con ASA, ipotesi in corso di verifica nell'ambito del trial RESPECT-ESUS. I risultati di questo studio, a breve disponibili, aumenteranno le conoscenze sull'utilità della terapia anticoagulante in questi pazienti.

## Disclosure

Questa pubblicazione è stata resa possibile grazie a un grant non condizionante di Boehringer Ingelheim.

Il dott. A. Baule dichiara di avere incarico di consulenza retribuito con Boehringer Ingelheim Italia.

## Bibliografia

1. Adams HP Jr, Bendixen BH, Kappelle LJ et al. Classification of subtype of acute ischemic stroke. Definitions for use in a multicenter clinical trial. TOAST. Trial of Org 10172 in Acute Stroke Treatment. *Stroke*. 1993 Jan;24(1):35-41.
2. Hart RG, Diener HC, Coutts SB et al. Embolic strokes of undetermined source: the case for a new clinical construct. *Lancet Neurol*. 2014 Apr;13(4):429-38.
3. Hart RG, Catanese L, Perera KS et al. Embolic stroke of undetermined source: a systematic review and clinical update. *Stroke*. 2017 Apr;48(4):867-72.
4. Hart RG, Sharma M, Mundl H, et al.; for the NAVIGATE ESUS Steering Committee. Rivaroxaban for secondary stroke prevention in patients with embolic strokes of undetermined source: design of the NAVIGATE ESUS randomized trial. *Eur Stroke J*. 2016;1:146-54
5. Burn J, Dennis M, Bamford J et al. Long-term risk of recurrent stroke after a first-ever stroke. The Oxfordshire Community Stroke Project. *Stroke*. 1994;25(2):333-7.
6. Hardie K, Hankey GJ, Jamrozik K et al. Ten-year risk of first recurrent stroke and disability after first-ever stroke in the Perth Community Stroke Study. *Stroke*. 2004 Mar;35(3):731-5.
7. Lansberg MG, O'Donnell MJ, Khatri P et al. Antithrombotic and thrombolytic therapy for ischemic stroke: Antithrombotic Therapy and Prevention of Thrombosis, 9th ed: American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines. *Chest*. 2012 Feb;141(2 Suppl):e601S-e636S.
8. Jauch EC, Saver JL, Adams HP Jr et al. Guidelines for the early management of patients with acute ischemic stroke: a guideline for healthcare professionals from the American Heart Association/American Stroke Association. *Stroke*. 2013 Mar;44(3):870-947.
9. Kernan WN, Ovbiagele B, Black HR et al. Guidelines for the prevention of stroke in patients with stroke and transient ischemic attack: a guideline for healthcare professionals from the American Heart Association/American Stroke Association. *Stroke*. 2014 Jul;45(7):2160-236.
10. European Stroke Organisation (ESO) Executive Committee; ESO Writing Committee. Guidelines for management of ischaemic stroke and transient ischaemic attack 2008. *Cerebrovasc Dis*. 2008;25(5):457-507.
11. Johnston SC, Easton JD, Farrant M, et al. and the POINT Investigators. Clopidogrel and aspirin in acute ischemic stroke and high-risk TIA. *New Engl J Med* 2018 Jul 19;379(3):215-25
12. Diener HC, Easton JD, Granger CB et al. Design of Randomized, double-blind, Evaluation in secondary Stroke Prevention comparing the Efficacy and safety of the oral Thrombin inhibitor dabigatran etexilate vs. acetylsalicylic acid in patients with Embolic Stroke of Undetermined Source (RESPECT-ESUS). *Int J Stroke*. 2015 Dec;10(8):1309-12.
13. EAFT (European Atrial Fibrillation Trial) Study Group. Secondary prevention in non-rheumatic atrial fibrillation after transient ischaemic attack or minor stroke. *Lancet*. 1993 Nov 20;342(8882):1255-62.
14. Diener HC, Connolly SJ, Ezekowitz MD et al. Dabigatran compared with warfarin in patients with atrial fibrillation and previous transient ischaemic attack or stroke: a subgroup analysis of the RE-LY trial. *Lancet Neurol*. 2010 Dec;9(12):1157-63.