

Malattia carotidea critica asintomatica: intervenire o non intervenire?

Il vantaggio dell'intervento su pazienti asintomatici è, al più, molto modesto

Stefano Ricci, Silvia Cenciarelli, Tatiana Mazzoli, Alessandro Barilaro, Alessia Mattioni

U.O. di Neurologia, ASL 1 dell'Umbria, Città di Castello (PG)

(G Ital Cardiol 2009; 10 (10): 668-670)

© 2009 AIM Publishing Srl

Per la corrispondenza:

Dr. Stefano Ricci

U.O. di Neurologia
ASL 1 dell'Umbria

Via Engels

06012 Città di Castello (PG)

E-mail: istitaly@unipg.it

Immaginate di ricevere una telefonata dalla vostra Banca; il funzionario, di cui vi fidate perché ha sempre tutelato bene i vostri interessi, vi dice: "Dottore, ho un nuovo investimento da proporle, venga a trovarmi presto". Voi vi ritagliate uno spazio, e vi recate in Banca, per ascoltare questa proposta: "Si tratta di un fondo particolare; è vero, inizialmente è un po' rischioso, ma alla lunga offre indubbi vantaggi. Infatti nel primo mese lei potrebbe perdere il capitale, o gran parte di esso, ma questa eventualità è rara, e fino ad oggi si è verificata solo 3 volte su 100 investimenti. Poi, però, lei guadagnerà l'1% in più all'anno rispetto al suo attuale investimento!". Voi che ne pensate? Accettereste o rifiutereste la proposta? E che cosa fareste se il rischio fosse, poniamo, del 2.5% o del 2%? E se il guadagno fosse dell'1.5% o del 2% all'anno?

Replica di Cremonesi et al. a pag. 670

Questo scenario si può applicare, grosso modo, all'endarterectomia per stenosi carotidea asintomatica. Disponiamo infatti di una revisione sistematica Cochrane¹, che include 5223 pazienti, con un follow-up medio di 3.3 anni, i cui risultati principali sono i seguenti. Malgrado un rischio del 3% di ictus perioperatorio o morte, l'endarterectomia carotidea per stenosi asintomatica riduce il rischio relativo di ictus ipsilaterale (e di ogni ictus?) del 30% in 3 anni. Tuttavia, la riduzione del rischio assoluto è soltanto dell'1% all'anno. Scendendo più nel dettaglio, l'analisi per sesso mostra che non sembra esservi vantaggio per le donne [odds ratio (OR) 0.96, intervallo di confidenza (IC) 0.64-1.44], mentre per gli uomini si delinea un effetto positivo (OR 0.49,

IC 0.36-0.66), e la differenza è verificata dalla positività del test per interazione (cioè non si tratta di un dato casuale). Per quanto riguarda l'età, vi sono dubbi circa il beneficio nei più anziani; infatti, il vantaggio sembra evidente per i più giovani (<68 anni in uno studio e <75 anni in un altro), con OR 0.5 (IC 0.37-0.68), mentre per i più anziani non si evidenzia un beneficio (OR 0.91, IC 0.61-1.36); anche in questo caso, il test per interazione conferma la veridicità della differenza. I dati, invece, non sono sufficienti per verificare un'eventuale differenza di effetto per gradi diversi di stenosi; infatti, sembra addirittura osservarsi un annullamento del beneficio nelle stenosi serrate, che contraddice il "senso comune" (OR per stenosi severe 0.92, IC 0.56-1.93), mentre il vantaggio è significativo per le stenosi più lievi (OR 0.54, IC 0.35-0.83); in questo caso, però, il test di interazione non è significativo, e quindi il risultato potrebbe non essere reale, ma dovuto al caso.

Pertanto, l'endarterectomia per stenosi asintomatica si configura come una sorta di investimento per il futuro: si affronta un rischio precoce per poter avere un guadagno, sia pur minimo, nel tempo (6% circa a 5 anni!). Una volta spiegato bene questo aspetto al paziente, potrà essere l'interessato a prendere una decisione specifica, poiché non è possibile offrire raccomandazioni generalizzabili per vantaggi di entità così ridotta. Certamente, se fossimo in grado di identificare un sottogruppo di pazienti con stenosi asintomatica per i quali (stante il rischio di base) è prevedibile un vantaggio più consistente (3-5% all'anno), questa sorta di "investimento" potrebbe essere molto più accettabile. Ad og-

gi, però, non vi sono marker sicuramente probanti in questo senso, anche se alcuni elementi possono essere presi in considerazione: sesso, età, grado di stenosi, morfologia della placca, entità dei fattori di rischio vascolare, segnali microembolici al Doppler transcranico, evidenza alla tomografia computerizzata di infarti silenti territoriali (non lacunari!).

Vi è inoltre una certa confusione pratica circa la definizione di stenosi asintomatica. Se ci si attiene alla definizione utilizzata nei principali studi randomizzati controllati, si deve indicare come sintomatica una stenosi carotidea quando questa è correlata ad almeno un episodio clinico di ischemia cerebrale od oculare ipsilaterale nei 6 mesi precedenti la valutazione. Tuttavia, vanno considerati due ulteriori aspetti: da un lato, la possibilità di definire, anche se non in maniera certa, ma solo probabilistica, un'etiologia diversa (cardioembolica o lacunare) per l'evento, con conseguente attribuzione di "asintomaticità" alla stenosi carotidea; dall'altro, la sempre più chiara necessità di intervenire precocemente sulla stenosi sintomatica, il cui rischio, dopo poche settimane, sembrerebbe in realtà attestarsi sui livelli propri delle lesioni asintomatiche, con conseguente necessità di ridefinire in futuro il limite temporale dei 6 mesi². Inoltre, il comportamento delle stenosi asintomatiche contralaterali a lesioni che hanno già prodotto sintomi potrebbe essere diverso (ed il rischio conseguentemente più alto) rispetto a quello di lesioni isolate, così come pare evincersi da studi di morfologia di placca³.

Resta infine aperto il problema del trattamento medico, che, all'epoca in cui furono condotti i principali trial clinici, non era così efficace e aggressivo come è oggi: controllo accurato dell'ipertensione arteriosa, del diabete, dell'ipercolesterolemia, abolizione del fumo, ecc. Ad esempio, si va facendo strada l'ipotesi che, al di là del livello di colesterolemia o di LDL, vi sia comunque una indicazione all'uso delle statine in prevenzione "primaria" se il paziente presenta un elevato profilo di rischio (ad es. un diabetico con un marcato aumento dello spessore intima-media della carotide); tuttavia non si dispone ancora di studi risolutivi in questo ambito. Un ragionamento analogo può essere fatto per gli antiplateletici, poiché non esistono prove dirette di una loro efficacia nel prevenire eventi cerebrovascolari in pazienti asintomatici ma con stenosi carotidea; le prove indirette sembrano comunque sufficientemente coerenti, ed il bilancio beneficio-rischio a favore dell'uso dell'aspirina in questi pazienti. Al momento non è possibile affermare che l'intervento su una stenosi asintomatica – definita secondo i criteri SPREAD – porti qualche ulteriore vantaggio se praticato insieme a questo tipo di trattamento medico "aggressivo". L'intervento sembra comunque avere un vantaggio in media molto modesto, ma non si può escludere che per qualche paziente possa essere estremamente importante; la ricerca futura dovrà muoversi proprio nella direzione della selezione di soggetti per i quali sia prevedibile un rischio di ictus così elevato, anche a dispetto di un trattamento medico otti-

male, da rendere vantaggiosa la rimozione della stenosi carotidea, ancorché asintomatica.

Da un punto di vista pratico, alcune domande possono aiutare a prendere una decisione, o, più correttamente, a fornire un consiglio in merito alla raccomandazione di intervenire su una stenosi carotidea asintomatica⁴: a) il paziente è realmente asintomatico? b) la stenosi è stata misurata in maniera affidabile? c) quanto è probabile che il paziente vada incontro ad una malattia gravemente disabilitante o mortale nei prossimi 2 o 3 anni? d) è una donna? In questo caso il rischio è maggiore ed i vantaggi da attendersi sono minori; e) il rischio perioperatorio dell'equipe a cui pensiamo di affidare il paziente è stato valutato in modo indipendente? f) c'è un rischio particolare di complicazioni? g) il paziente è disposto ad accettare il rischio immediato a fronte di un vantaggio tardivo? h) quali possibilità di trattamento medico abbiamo?

Per quanto riguarda lo stenting carotideo, la revisione Cochrane⁵ aggiornata al 2007, che confronta le procedure endovascolari con la chirurgia tradizionale, non offre evidenze di particolare forza, soprattutto a causa della notevole eterogeneità presente in quasi tutte le analisi effettuate. In particolare, i dati disponibili su 136 pazienti asintomatici inclusi in due studi sono ovviamente non conclusivi: l'OR per morte o ictus a 30 giorni è 1.06, ma con limiti di confidenza che oscillano da 0.16 a 6.94! Appare quindi prudente, in attesa di ulteriori studi, applicare alle procedure endovascolari in pazienti asintomatici le stesse riserve e limitazioni descritte per i sintomatici².

Infine, è del tutto possibile che nuove tecniche (incluso lo stenting) si dimostrino più efficaci (in termini di riduzione del rischio e mantenimento del vantaggio) rispetto all'endarterectomia carotidea; questa ipotesi, suggestiva e ormai percorribile, è però ancora da dimostrare mediante idonei studi randomizzati.

Bibliografia

1. Chambers BR, Donnan GA. Carotid endarterectomy for asymptomatic carotid stenosis. *Cochrane Database Syst Rev* 2005; (4): CD001923.
2. Linee guida SPREAD (Stroke Prevention and Educational Awareness Diffusion). Ictus cerebrale: linee guida italiane di prevenzione e trattamento. V edizione. Stesura del 16 febbraio 2007. <http://www.spread.it> [accesso 7 aprile 2009].
3. Tang TY, Howarth SP, Miller SR, et al. Comparison of the inflammatory burden of truly asymptomatic carotid atheroma with atherosclerotic plaques contralateral to symptomatic carotid stenosis: an ultra small superparamagnetic iron oxide enhanced magnetic resonance study. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2007; 78: 1337-43.
4. Abbott AL, Bladin CF, Levi CR, Chambers BR. What should we do with asymptomatic carotid stenosis? *Int J Stroke* 2007; 2: 27-39.
5. Ederle J, Featherstone RL, Brown MM. Percutaneous transluminal angioplasty and stenting for carotid artery stenosis. *Cochrane Database Syst Rev* 2007; (4): CD000515.

Replica a Ricci et al.

Alberto Cremonesi et al.

La posizione del neurologo riguardo al trattamento della patologia ostruttiva carotidea asintomatica risulta estremamente lucida e del tutto condivisibile.

In realtà, tale posizione di grande cautela terapeutica, anche se giustificata da considerazioni sotto vari profili lievemente differenti dalle nostre, è sostanzialmente la stessa da noi sostenuta nelle conclusioni del nostro articolo. Nel campo specifico della malattia carotidea asintomatica si osserva l'oggettiva mancanza di evidenze scientifiche chiaramente a favore di un preciso approccio terapeutico, con la conseguente impossibilità di tracciare linee guida chiare e definitive.

Riteniamo tuttavia necessario sottolineare il concetto che ancora oggi è troppo poco chiara la definizione di stenosi carotidea asintomatica. L'eccessiva schematizzazione di "paziente asintomatico", inteso come paziente con episodi clinici riferibili ad ischemia cerebrale od oculare ipsilaterale nei precedenti 6 mesi, non tiene assolutamente conto di variabili come la caratterizzazione della placca, la riserva cerebrovascolare e l'ischemia cerebrale silente. Non è per nulla vero che il rischio generico di ictus è sempre basso nelle stenosi carotidee asintomatiche. In alcuni sottogruppi tale rischio può diventare talmente alto non solo da giustificare, ma da rendere indilazionabile la terapia chirurgica o endovascolare. Al fine di individuare i gruppi a rischio, la valutazione morfo-funzionale della placca assume quindi un ruolo fondamentale per la stratificazione del rischio oggettivo.

Anche se quasi paradossale, penso che il paziente con stenosi critica carotidea senza sintomi clinici evidenti meriti un'attenzione diagnostica probabilmente molto più attenta di quanto sino ad ora ad esso dedicata.