

Casi clinici

Stroke non emorragico, di possibile origine aortoembolica, in corso di infarto miocardico acuto trattato con trombolisi

Nicola De Simone, Biagio Sassone, Simonetta Vinelli, Leonardo Goffredo Pancaldi, Giuseppe Di Pasquale

U.O. di Cardiologia, Azienda USL Bologna Nord, Ospedale di Bentivoglio (BO)

Key words:

Myocardial infarction;
Thrombolysis.

We describe the case of a middle-aged man with nonhemorrhagic stroke occurred during thrombolysis for acute myocardial infarction. The ischemic etiology of stroke was demonstrated by cerebral computed tomography scan. Transthoracic echocardiogram excluded left ventricular thrombosis. Transesophageal echocardiogram displayed complicated atheromas of the aortic arch.

The reported case emphasizes that aortic atheromas may be the source of emboli during thrombolytic therapy.

(Ital Heart J Suppl 2002; 3 (3): 344-348)

© 2002 CEPI Srl

Ricevuto il 20 agosto 2001; nuova stesura il 5 dicembre 2001; accettato il 10 dicembre 2001.

Per la corrispondenza:

Dr. Nicola De Simone

*U.O. di Cardiologia
Azienda USL Bologna Nord
Ospedale di Bentivoglio
Via Marconi, 35
40100 Bentivoglio (BO)
E-mail: nick09@infinito.it*

Introduzione

La patogenesi dello stroke in corso di infarto miocardico acuto (IMA) è tradizionalmente suddivisa in due categorie: emorragia intracranica in corso di terapia trombolitica e/o anticoagulante, ed embolia cardiogena a partenza da trombosi ventricolare sinistra. Tuttavia in alcuni casi le caratteristiche del quadro clinico ed il risultato degli esami strumentali impongono la valutazione di patogenesi alternative. Il nostro caso evidenzia l'importanza dell'ateromasia aortica mobile quale potenziale causa di stroke ischemico¹.

Caso clinico

A.G., 58 anni, maschio, forte fumatore senza precedenti cardiologici. Alle ore 22.00 del 27 settembre 1999 insorgenza di dolore retrosternale a riposo seguito da episodio sincopale con trauma cranico minore e recupero spontaneo della coscienza. Alle ore 2.00 circa del 28 settembre giungeva al Pronto Soccorso del nostro Ospedale con quadro ECG e soprasslivellamento del tratto ST a sede inferiore.

All'ingresso in Unità di Terapia Intensiva Coronarica (a 4 ore dall'insorgenza del dolore) era in classe Killip 1, normoteso con obiettività neurologica normale. In assenza

di controindicazioni alla trombolisi, è stato trattato con attivatore tissutale del plasminogeno (t-PA) secondo protocollo accelerato (100 mg in 90 min; "door to needle time" circa 20 min), eparina e.v. (5000 UI in bolo, poi 1000 UI/ora) ed aspirina (300 mg masticata). A circa 20 min dall'inizio della trombolisi si è verificata tachicardia ventricolare degenerata in fibrillazione ventricolare cardiovertita con DC shock 200 J con immediato ripristino della coscienza.

A circa 60 min dall'inizio del t-PA è insorta ipostenia dell'emisoma sinistro più marcata al braccio, senza compromissione della coscienza. Nel sospetto di emorragia intracranica è stata sospesa l'infusione di t-PA ed eparina e richiesta una tomografia assiale computerizzata (TAC) cerebrale urgente che ha mostrato, a circa 3.5 ore dall'esordio del deficit neurologico, un'area di lieve ipodensità a sede frontale posteriore destra. Alla luce del quadro neurologico è stata mantenuta terapia con aspirina ed eparina calcica a bassa dose (5000 UI × 2). Nei giorni seguenti il deficit neurologico è significativamente migliorato.

Il successivo decorso cardiologico è risultato non complicato. L'ecocardiogramma transtoracico ha mostrato una severa ipocinesia della parete inferiore del ventricolo sinistro con lieve riduzione della frazione di eiezione ed insufficienza mitralica lieve-moderata. Da rilevare l'assenza di

trombosi endocavitaria e di altre lesioni potenzialmente emboligene sia all'ecocardiogramma effettuato in fase acuta durante l'infusione di t-PA che ai successivi controlli. L'eco color Doppler dei vasi epiaortici è risultato negativo per stenosi significative.

In considerazione dell'atipia del quadro clinico (stroke ischemico ad insorgenza precoce in corso di terapia trombolitica ed eparinica in assenza di trombosi endocavitaria all'ecocardiogramma transtoracico) è stato eseguito un ecocardiogramma transesofageo che ha mostrato la presenza di placche con spessore > 4 mm a contorni irregolari e con elementi mobili in aorta ascendente e nell'arco (Figg. 1 e 2). Alla luce di tale reperto risultava fortemente suggestiva l'ipotesi del distacco di un debris aortico durante terapia trombolitica/anticoagulante.

La TAC cerebrale ripetuta in settima giornata ha confermato la presenza di ipodensità omogenea cortico-sottocorticale insulare e frontale destra senza segni di trasformazione emorragica. Il paziente è stato di-

messo in undicesima giornata in soddisfacenti condizioni generali e senza significativi reliquati neurologici. A distanza di alcuni mesi dall'IMA è stato nuovamente ricoverato presso la nostra Unità di Terapia Intensiva Coronarica per episodio di insufficienza ventricolare sinistra in assenza di recidiva di necrosi. In seguito al rilievo angiografico di malattia trivasale è stato sottoposto ad intervento di triplice bypass aortocoronarico, risultando successivamente asintomatico in un follow-up di circa 18 mesi.

Discussione

Il nostro caso clinico si riferisce alla comparsa di stroke ischemico durante trombolisi per IMA in un paziente con ateromasia complicata dell'aorta toracica.

I dati del Fibrinolytic Therapy Trialists' Collaborative Group² mostrano un'incidenza di stroke dopo trombolisi dell'1.2% nei primi 35 giorni dal ricovero (0.4% di natura emorragica, 0.8% di natura ischemica o non precisata). I ricercatori del GUSTO-I³ hanno registrato un'incidenza di stroke totali di 1.4% (0.6% di natura emorragica, 0.8% di natura ischemica). Analizzando i dati dei principali trial di trombolisi nell'IMA il rischio di stroke ischemico varia dallo 0.25 allo 0.89% con una media dello 0.62% (1046 eventi ischemici cerebrali in 169 455 pazienti trattati con vari farmaci fibrinolitici) (Tab. I)²⁻¹⁰. Complessivamente l'insorgenza di stroke si associa ad un significativo peggioramento della prognosi (mortalità intraospedaliera circa 45 vs 12% in pazienti senza stroke)¹¹.

I dati del GUSTO-I dimostrano che il rischio incrementale di stroke emorragico indotto dalla trombolisi viene almeno in parte controbilanciato da una riduzione del numero degli stroke ischemici¹². Si pensa che l'impiego della trombolisi possa rappresentare un fattore protettivo nei confronti della trombosi murale del ventricolo sinistro che interessa dal 17 al 66% degli IMA in studi prospettici ecocardiografici¹³. È stato infatti dimostrato che il trattamento trombolitico riduce la probabilità di formazione di trombi in ventricolo sinistro, verosimilmente riducendo l'estensione dell'area acinetica-discinetica. La trombolisi condiziona inoltre una più favorevole anatomia del trombo ed una sua più rapida risoluzione, fattori che contribuiscono a ridurre il rischio dell'embolizzazione^{14,15}.

D'altra parte la terapia trombolitica può provocare il distacco di trombi ventricolari sinistri già formati favorendone l'embolizzazione sistemica¹⁶⁻¹⁹. Oltre alla trombosi murale sovrapposta all'area infartuale possono essere in causa una trombosi su pregressa area acinetica o aneurismatica del ventricolo sinistro, la presenza di fibrillazione atriale, soprattutto se associata a dilatazione atriale sinistra ed una patologia ateromasiatica dell'aorta toracica^{20,21}.

L'avvento delle nuove metodiche di imaging, in particolare l'eco transesofageo, ha evidenziato il ruolo del-



Figura 1. Ecocardiogramma transesofageo, sezione trasversale dell'arco aortico. Presenza di placche aortiche complicate. La freccia indica elemento mobile endoluminale riferibile a trombo.

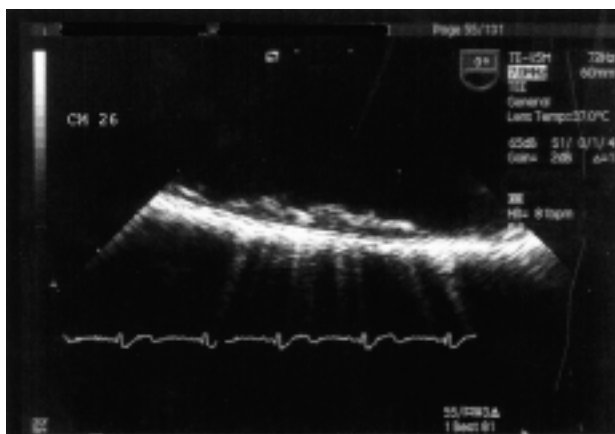


Figura 2. Ecocardiogramma transesofageo, sezione longitudinale dell'arco aortico. Ateromasia aortica complicata con spessore delle placche > 4 mm.

Tabella I. Incidenza di stroke ischemico nei principali trial di trombolisi nell'infarto miocardico acuto.

Studio	Anno	Farmaco fibrinolitico	N. pazienti	Stroke non emorragico
GISSI-2 ⁴	1990	t-PA	6182	28 (0.45%)
		SK	6199	24 (0.39%)
GUSTO-I ³	1993	SK + eparina s.c.	9820	62 (0.63%)
		SK + eparina e.v.	10 393	73 (0.70%)
		t-PA	10 376	79 (0.76%)
		t-PA + SK	10 346	67 (0.65%)
FTT ^{2*}	1994	SK, APSAC, t-PA, UK	29 315	229 (0.78%)
GUSTO III ⁵	1997	t-PA	4921	37 (0.75%)
ASSENT-2 ⁶	1999	t-PA	10 138	61 (0.60%)
		TNK	8488	54 (0.64%)
InTIME-II ⁷	2000	t-PA	8461	61 (0.72%)
		t-PA	5022	45 (0.89%)
GUSTO V ⁸	2001	Lanoteplase	10 038	75 (0.75%)
		t-PA	8260	21 (0.25%)
ASSENT-3 ⁹	2001	t-PA + abciximab	8328	21 (0.25%)
		TNK + enoxaparina	2040	13 (0.64%)
		TNK + abciximab	2017	8 (0.40%)
HERO-2 ¹⁰	2001	TNK + eparina	2038	11 (0.40%)
		SK + eparina e.v.	8557	34 (0.39%)
		SK + bivalirudina e.v.	8516	43 (0.50%)
Totale			169 455	1046 (0.62%)

APSAC = anistreplase; r-PA = reteplase; SK = streptochinasi; TNK = tenecteplase; t-PA = attivatore tissutale del plasminogeno; UK = urochinasi. * = Fibrinolytic Therapy Trialists' (FTT) Collaborative Group comprende: GISSI-1, ISAM, AIMS, ISIS-2, ASSET, USIM, ISIS-3, EMERAS e LATE.

L'ateromasia complicata aortica negli stroke ischemici non correlati a patologia dei vasi epiaortici^{1,22,23}. Un quadro di ateromasia aortica è presente nel 21-27% dei pazienti con stroke valutati mediante eco transesofageo¹. Le caratteristiche morfologiche dell'ateromasia, in particolare uno spessore delle placche ≥ 4 mm e la presenza di elementi mobili, correlano con il potenziale emboligeno della lesione^{22,24,25}. La presenza di debris aortici è stata inoltre associata ad una peggiore prognosi cardiovascolare²⁵.

Le implicazioni terapeutiche dell'ateromasia aortica complicata rappresentano materia di controversia. Con gli anticoagulanti orali sono stati segnalati casi di embolizzazione sistemica (sindrome delle "dita blu" e sindrome da embolizzazione di cristalli di colesterolo) apparentemente indotta dalla terapia²⁶. Per quanto riguarda gli antiaggreganti la loro reale efficacia non è stata mai dimostrata. Negli ultimi anni sono emersi dati a favore della terapia anticoagulante orale nell'ateromasia complicata aortica. Nello SPAF TEE²⁷ il numero di eventi embolici in pazienti con fibrillazione atriale non valvolare e placche aortiche all'ecografia transesofagea è risultato significativamente minore con la terapia convenzionale (warfarin a dosi variabili con target INR 2.0-3.0) rispetto al warfarin a bassa dose + aspirina. Dressler et al.²⁸ hanno dimostrato che in pazienti con ateromi aortici mobili la terapia anticoagulante orale a lungo termine è più efficace della terapia antiaggregante nel ridurre le recidive di stroke. Inoltre Ferrari et al.²⁵ hanno per la prima volta evidenziato un miglioramento della prognosi cardiovascolare con gli

anticoagulanti orali in pazienti con debris aortici. Si tratta comunque di studi non sempre prospettici e non randomizzati, condotti su casistiche piuttosto limitate. L'ateromasia aortica è una patologia frequente non soltanto nei pazienti con storia di stroke ma anche in quelli con cardiopatia ischemica. In assenza di studi clinici prospettici di confronto tra terapia anticoagulante orale ed antiaggregante piastrinica, la migliore strategia di prevenzione secondaria dello stroke nei pazienti con ateromasia aortica complicata non è ancora definita²⁹.

Relativamente al nostro caso clinico è ragionevole ipotizzare che in corso di terapia trombolitica ed eparinica, possa essere stato facilitato il distacco di materiale embolico da debris aortici. L'ipotesi di un'embolia cardiogena appare improbabile in rapporto alla precocità di insorgenza dello stroke (circa 5 ore dall'esordio dell'IMA), alla corretta somministrazione della terapia eparinica e all'assenza di trombi endocavitari nei controlli ecocardiografici seriati. Inoltre la TAC cerebrale effettuata in fase acuta ha escluso la natura emorragica dello stroke. Da rilevare poi l'assenza di stenosi significative dei vasi epiaortici ed il tempestivo trattamento dell'arresto cardiaco che, assieme al quadro TAC, rendono improbabile l'ipotesi di un'ischemia cerebrale su base emodinamica.

In conclusione, la patogenesi dello stroke in corso di trombolisi può essere molteplici e non semplicemente secondaria ad emorragia intracranica. La comparsa di un difetto neurologico focale in corso di trombolisi impone in ogni caso la sospensione della terapia trombo-

litica e l'esecuzione della TAC cerebrale in urgenza per discriminare l'emorragia dall'ischemia. Rispetto all'insorgenza di stroke embolico la trombolisi può avere un'influenza sia protettiva (riduzione diretta ed indiretta dell'incidenza di trombosi ventricolare sinistra) che favorente (facilitazione del distacco di materiale trombotico). In caso di stroke ischemico, una volta escluse lesioni cardiache a potenziale emboligeno (in particolare trombosi ventricolare postinfartuale e trombosi atriale sinistra da fibrillazione atriale), una malattia significativa dei vasi epiaortici e/o un'ischemia cerebrale prolungata su base emodinamica, occorre pensare all'ateromasia complicata dell'aorta toracica. Questo potenziale rischio cerebrovascolare della trombolisi è comunque ampiamente controbilanciato dalla significativa riduzione dello stroke ischemico cardioembolico da trombosi ventricolare sinistra.

Riassunto

Viene descritto un caso di stroke di possibile origine aortoembolica durante trombolisi per infarto miocardico acuto. La natura ischemica dello stroke è stata documentata mediante tomografia assiale computerizzata cerebrale. Lo studio ecocardiografico transtoracico e transesofageo ha escluso la presenza di lesioni cardioemboliche, in particolare trombosi ventricolare sinistra, mostrando un quadro di ateromasia aortica complicata verosimile causa dello stroke.

Il messaggio che deriva da questo caso è che la terapia trombolitica può essere causa di distacco di debris aortici ed essere responsabile di stroke ischemico.

Parole chiave: Infarto miocardico; Trombolisi.

Bibliografia

1. Tunick PA, Kronzon I. Atheromas of the thoracic aorta: clinical and therapeutic update. *J Am Coll Cardiol* 2000; 35: 545-54.
2. Fibrinolytic Therapy Trialists' (FTT) Collaborative Group. Indications for fibrinolytic therapy in suspected acute myocardial infarction: collaborative overview of early mortality and major morbidity results from all randomised trials of more than 1000 patients. *Lancet* 1994; 343: 311-22.
3. The GUSTO Investigators. An international randomized trial comparing four thrombolytic strategies for acute myocardial infarction. *N Engl J Med* 1993; 329: 673-82.
4. Gruppo Italiano per lo Studio della Sopravvivenza nell'Infarto Miocardico. GISSI-2: a factorial randomised trial of alteplase versus streptokinase and heparin versus no heparin among 12 490 patients with acute myocardial infarction. *Lancet* 1990; 336: 65-71.
5. The Global Use of Strategies to Open Occluded Coronary Arteries (GUSTO III) Investigators. A comparison of reteplase with alteplase for acute myocardial infarction. *N Engl J Med* 1997; 337: 1118-23.
6. Assessment of the Safety and Efficacy of a New Thrombolytic Investigators. Single-bolus tenecteplase compared with front-loaded alteplase in acute myocardial infarction: the ASSENT-2 double-blind randomised trial. *Lancet* 1999; 354: 716-22.
7. The InTIME-II Investigators. Intravenous NPA for the treatment of infarcting myocardium early; InTIME-II, a double-blind comparison of single-bolus lanoteplase vs accelerated alteplase for the treatment of patients with acute myocardial infarction. *Eur Heart J* 2000; 21: 2005-13.
8. Topol EJ. Reperfusion therapy for acute myocardial infarction with fibrinolytic therapy or combination reduced fibrinolytic therapy and platelet glycoprotein IIb/IIIa inhibition: the GUSTO V randomised trial. *Lancet* 2001; 357: 1905-14.
9. The Assessment of the Safety and Efficacy of a New Thrombolytic Regimen (ASSENT)-3 Investigators. Efficacy and safety of tenecteplase in combination with enoxaparin, abciximab, or unfractionated heparin: the ASSENT-3 randomised trial in acute myocardial infarction. *Lancet* 2001; 358: 605-13.
10. White H. Thrombin-specific anticoagulation with bivalirudin versus heparin in patients receiving fibrinolytic therapy for acute myocardial infarction: the HERO-2 randomised trial. *Lancet* 2001; 358: 1855-63.
11. Wienbergen H, Schiele R, Gitt AK, et al. Incidence, risk factors, and clinical outcome of stroke after acute myocardial infarction in clinical practice MIR and MITRA Study Groups. Myocardial Infarction Registry. Maximal Individual Therapy in Acute Myocardial Infarction. *Am J Cardiol* 2001; 87: 782-5.
12. Gore JM, Granger CB, Simoons ML, et al. Stroke after thrombolysis. Mortality and functional outcomes in the GUSTO-I trial. *Global Use of Strategies to Open Occluded Coronary Arteries. Circulation* 1995; 92: 2811-8.
13. López-Sendón J, López de Sà E, Delcán JL. Postinfarction ventricular thrombus and embolic risk: epidemiological data in the thrombolytic era. *G Ital Cardiol* 1994; 24: 239-44.
14. Vecchio C, Chiarella F, Lupi G, Bellotti P, Domenicucci S. Left ventricular thrombus in anterior acute myocardial infarction after thrombolysis. A GISSI-2 connected study. *Circulation* 1991; 84: 512-9.
15. Domenicucci S, Chiarella F, Bellotti P, Bellone P, Lupi G, Vecchio C. Long-term prospective assessment of left ventricular thrombus in anterior wall acute myocardial infarction and implications for a rational approach to embolic risk. *Am J Cardiol* 1999; 83: 519-24.
16. Travis WD, Balogh K. Saddle embolism of the aorta. A complication of streptokinase therapy. *Cardiology* 1986; 73: 156-9.
17. Stafford PJ, Strachan CJ, Vincent R, Chamberlain DA. Multiple microemboli after disintegration of clot during thrombolysis for acute myocardial infarction. *BMJ* 1989; 299: 1310-2.
18. Zahger D, Weiss AT, Anner H, Waksman R. Systemic embolization following thrombolytic therapy for acute myocardial infarction. *Chest* 1990; 97: 754-6.
19. Pochmalicki G, Feldman L, Meunier P, Rougeot C, Weschler J, Jan F. Cholesterol embolisation syndrome after thrombolytic therapy for myocardial infarction. *Lancet* 1992; 339: 58-9.
20. Mooe T, Eriksson P, Stegmayr B. Ischemic stroke after acute myocardial infarction. A population-based study. *Stroke* 1997; 28: 762-7.
21. Di Pasquale G, Pozzati A. Heart disease and stroke. In: Fieschi C, Fisher M, eds. *Prevention of ischemic stroke*. London: Martin Dunitz, 2000: 27-50.
22. Amarencu P, Cohen A, Tzourio C, et al. Atherosclerotic disease of the aortic arch and the risk of ischemic stroke. *N Engl J Med* 1994; 331: 1474-9.
23. The French Study of Aortic Plaques in Stroke Group. Ath-

- erosclerotic disease of the aortic arch as a risk factor for recurrent ischemic stroke. *N Engl J Med* 1996; 334: 1216-21.
24. Cohen A, Tzourio C, Bertrand B, Chauvel C, Bousser MG, Amarenco P. Aortic plaque morphology and vascular events: a follow-up study in patients with ischemic stroke. FAPS Investigators. French Study of Aortic Plaques in Stroke. *Circulation* 1997; 96: 3838-41.
 25. Ferrari E, Vidal R, Chevallier T, Baudouy M. Atherosclerosis of the thoracic aorta and aortic debris as a marker of poor prognosis: benefit of oral anticoagulants. *J Am Coll Cardiol* 1999; 33: 1317-22.
 26. Hyman BT, Landas SK, Ashman RF, Schelper RL, Robinson RA. Warfarin-related purple toes syndrome and cholesterol microembolization. *Am J Med* 1987; 82: 1233-7.
 27. Blackshear JL, Zabaloitia M, Pennock G, et al, on behalf of the SPAF TEE Investigators. Warfarin safety and efficacy in patients with thoracic aortic plaque and atrial fibrillation. Stroke Prevention and Atrial Fibrillation. Transesophageal echocardiography. *Am J Cardiol* 1999; 83: 453-5.
 28. Dressler FA, Craig WR, Castello R, Labovitz AJ. Mobile aortic atheroma and systemic emboli: efficacy of anticoagulation and influence of plaque morphology on recurrent stroke. *J Am Coll Cardiol* 1998; 31: 134-8.
 29. Toso V, Coccheri S, Di Pasquale G, et al. Prevenzione secondaria. Stroke Prevention and Educational Awareness Diffusion (SPREAD). *Ictus cerebrale: linee guida italiane di prevenzione e trattamento*. Milano: Castel, 2001: 271-94.