

# Un precedente intervento di neurochirurgia è una controindicazione al trattamento fibrinolitico? Descrizione di due casi e revisione della letteratura

Stefano Maggiolini, Edoardo Cantù, Andrea Luigi Lanterna\*, Franco Valagussa

Divisione di Cardiologia, \*Divisione di Neurochirurgia, Ospedale S. Gerardo dei Tintori, Monza (MI)

## Key words:

Myocardial infarction;  
Fibrinolysis  
contraindication;  
Neurosurgery;  
Cerebral aneurysm.

The presence of a cerebral pathology or of previous hemorrhagic cerebrovascular accidents is considered a contraindication to fibrinolytic therapy during acute myocardial infarction due to the elevated risk of intracranial hemorrhage.

Lytic therapy reduces early mortality by 25-50% in patients with anterior myocardial infarction, and logistic considerations make primary angioplasty unfeasible in most clinical centers.

Present guidelines exclude most patients who are at risk of a hemorrhagic stroke from fibrinolytic therapy, depriving some of them of a cure which has been demonstrated to be effective. Here we describe 2 cases of patients who had previously been treated for cerebral aneurysms and who were later treated with fibrinolytics during the course of an acute myocardial infarction.

Based on the observation of these 2 cases and on the data available in the literature, we identified some patients with cerebral aneurysms or cerebral artero-venous malformations, whose pathology, once adequately corrected, cannot be considered an absolute contraindication to lytic therapy in the presence of a large myocardial infarction, when an emergency coronary angioplasty cannot be performed.

(Ital Heart J Suppl 2000; 1 (7): 935-938)

Ricevuto il 31 gennaio 2000; nuova stesura il 26 aprile 2000; accettato il 10 maggio 2000.

## Per la corrispondenza:

Dr. Stefano Maggiolini

Divisione di Cardiologia  
Ospedale S. Gerardo  
dei Tintori  
Via Donizetti, 106  
20052 Monza (MI)

## Introduzione

Un'enorme quantità di dati derivanti da più di 45 trial randomizzati controllati ha dimostrato che la trombolisi effettuata entro 12 ore dall'esordio dei sintomi in pazienti con infarto miocardico acuto riduce in modo significativo la mortalità a breve e lungo termine<sup>1</sup>.

Il trattamento fibrinolitico tuttavia comporta il potenziale rischio di complicanze emorragiche. Tra queste la più temibile è l'emorragia cerebrale, la cui incidenza media risulta influenzata dalla presenza di alcune note variabili cliniche e dal tipo di trombolitico utilizzato (0.4% con streptochinasi, 0.7% con attivatore tissutale del plasminogeno - rt-PA)<sup>1-3</sup>.

Le variabili cliniche ritenute a maggior rischio di sanguinamento sono in parte minore emerse da un'analisi retrospettiva di sottogruppi delle popolazioni dei grandi trial<sup>2</sup>, mentre per la maggior parte sono state definite come tali a priori, basandosi unicamente sull'assunto di una loro teorica importanza in tal senso.

Tra le controindicazioni assolute unanimemente condivise dalle attuali linee guida vi è la documentazione di un pregresso

stroke emorragico e, secondo la maggior parte degli autori, di un qualsivoglia accidente cerebrovascolare, attacco ischemico transitorio o stroke ischemico, occorso nei 6 mesi precedenti<sup>4,5</sup>. Pochissimi dati e meno chiarezza esistono invece nei confronti di altre situazioni di pertinenza neurologica o neurochirurgica, quali ad esempio la presenza di malformazioni artero-venose o aneurismi cerebrali trattati o un pregresso intervento neurochirurgico, che attualmente non comportano una precisa ed unanime collocazione all'interno delle vigenti controindicazioni assolute o relative al trattamento fibrinolitico.

Una conoscenza precisa del reale rischio emorragico correlato al trattamento trombolitico risulta di vitale importanza per la corretta valutazione del rapporto rischio-beneficio nel singolo paziente, soprattutto nei non rari casi in cui non risulti possibile, in tempi accettabili, avviare il paziente ad un intervento alternativo come l'angioplastica primaria.

Vengono descritti 2 casi di infarto miocardico acuto trattati con trombolisi mediante rt-PA secondo il protocollo GUSTO<sup>3</sup> in presenza di controindicazioni definite "assolute" dalle attuali linee guida<sup>4</sup>.

## Descrizione dei casi

**Caso 1.** Un paziente di 42 anni, fumatore, giungeva all'osservazione in quarta ora dall'insorgenza di dolore retrosternale espressivo di infarto miocardico acuto, con documentazione elettrocardiografica di lesione subepicardica anteriore estesa ( $V_2$ - $V_6$ , D1-aVL).

All'anamnesi patologica remota risultava una pregressa emorragia subaracnoidea diffusa conseguente a sanguinamento di un aneurisma sacculare dell'arteria comunicante anteriore sinistra documentato angiograficamente. Tale evento, verificatosi all'età di 26 anni, era stato trattato mediante intervento di clippaggio chirurgico della sacca aneurismatica, con buon esito e senza alcuna sequela neurologica.

All'ingresso il paziente risultava in I classe Killip ed ancora sintomatico. Le creatinichinasi (CK) erano negative e l'ecocardiogramma dimostrava una severa disfunzione ventricolare (frazione di eiezione 30%), con insufficienza mitralica moderata.

Per il sussistere di una controindicazione assoluta al trattamento trombolitico e non essendo disponibile presso il nostro ospedale un laboratorio di emodinamica attrezzato per procedure di angioplastica coronarica, venivano contattati i centri di riferimento senza peraltro riuscire ad ottenere alcuna disponibilità ad accettare il paziente per una procedura di angioplastica primaria.

Considerata l'estensione dell'area infartuale, la giovane età del paziente, la persistenza dei sintomi e la relativa precocità di presentazione, si decideva di sottoporre comunque il paziente a trattamento fibrinolitico con rt-PA ed eparina e.v.

Il picco enzimatico CK risultava elevato (10 680 U/l) e precoce (entro la settima ora) con buoni indici elettrocardiografici di ripercussione.

Il decorso risultava regolare con un parziale recupero della funzione contrattile globale del ventricolo sinistro al controllo ecocardiografico pre-dimissione (frazione di eiezione 45%).

Nessun evento emorragico maggiore veniva documentato durante il ricovero.

**Caso 2.** Un paziente di 43 anni, fumatore, con storia di ipertensione arteriosa ed insufficienza renale cronica da rene policistico, sottoposto all'età di 40 anni a trapianto renale ed in terapia con farmaci immunosoppressori, giungeva all'osservazione in seconda ora dall'insorgenza di dolore toracico espressivo di infarto miocardico acuto, con evidenza elettrocardiografica di lesione subepicardica anteroseptale ( $V_1$ - $V_4$ ).

All'ingresso il paziente risultava in II classe Killip ed ancora sintomatico. All'ecocardiogramma veniva documentata un'acinesia dei segmenti medio-basali del setto interventricolare con funzione contrattile ventricolare globalmente conservata.

Non risultando evidenti ad una prima valutazione anamnestica controindicazioni, il paziente veniva sottoposto a trombolisi con rt-PA ed eparina e.v.

Il picco enzimatico CK risultava di 815 U/l entro la dodicesima ora. Il decorso era regolare e l'ecocardiogramma pre-dimissione dimostrava un completo recupero della contrattilità segmentaria.

Nessun evento emorragico maggiore fu documentato durante il ricovero.

Ad una più accurata anamnesi, eseguita successivamente e confortata da documentazione clinica non disponibile all'ingresso, risultava che il paziente all'età di 39 anni, nell'ambito degli accertamenti relativi alla patologia policistica renale, era stato sottoposto ad angiografia del circolo cerebrale con documentazione di due aneurismi localizzati rispettivamente a livello dell'arteria cerebrale media sinistra e dell'arteria cerebrale anteriore destra poi trattati con metodica endovascolare. Un controllo angiografico eseguito 6 mesi dopo la procedura aveva dimostrato la completa esclusione dal circolo dell'aneurisma della cerebrale media e solo una parziale obliterazione dell'aneurisma della cerebrale anteriore di destra.

## Discussione

Malgrado un crescente utilizzo delle procedure invasive, la trombolisi è tuttora l'opzione di prima scelta nel trattamento del paziente con infarto miocardico acuto nella maggioranza dei centri cardiologici.

Nella maggior parte degli ospedali risulta infatti impossibile avviare il paziente, in tempi utili, ad un laboratorio di emodinamica abilitato ad una procedura di angioplastica primaria<sup>6</sup>. Negli Stati Uniti solo il 20% degli ospedali è dotato di laboratori di cateterismo cardiaco ed ancor meno sono in grado di eseguire l'angioplastica come procedura d'urgenza<sup>4</sup>.

Peraltro il timore delle possibili complicanze anche fatali ed i dubbi ancora presenti sui criteri di eleggibilità fanno sì che a tutt'oggi ci sia ancora esitazione da parte del cardiologo nel prescrivere la terapia trombolitica, così che dei pazienti eleggibili solo il 35% negli Stati Uniti e il 50% in Europa viene di fatto sottoposto a tale trattamento<sup>7</sup>.

Un'attenta analisi di alcuni sottogruppi di pazienti arruolati nei grandi trial ha permesso di identificare particolari contesti in cui il rischio di emorragia ed in particolare il rischio di stroke emorragico risulta aumentato<sup>2</sup> portando ad una rivisitazione critica di alcune situazioni cliniche, diabete mellito, età avanzata, rianimazione cardiopolmonare, ipertensione arteriosa all'ingresso, considerate inizialmente e a priori come criteri di esclusione dalla terapia e rivelatisi successivamente come controindicazioni relative o addirittura contesti clinici in cui ad un aumentato rischio emorragico si associa un incremento del beneficio del trattamento<sup>1,8</sup>.

Le linee guida a disposizione sono in grado di identificare la grande maggioranza dei pazienti a rischio di stroke emorragico ma è possibile che tolgano un poten-

ziale beneficio ad un discreto numero di pazienti esclusi dalla terapia senza precise e documentate controindicazioni.

Una ricerca da MEDLINE dal 1990 al 1999 non ha evidenziato segnalazioni di casi in cui pazienti con aneurismi cerebrali operati fossero sottoposti a trattamento fibrinolitico per infarto miocardico acuto.

Il primo dei 2 casi si configurava come controindicazione assoluta, avendo sviluppato in passato un'emorragia cerebrale su base malformativa/aneurismatica corretta chirurgicamente.

La documentazione fornita dal paziente evidenziava l'esclusione dal circolo dell'aneurisma e nell'assoluta impossibilità di eseguire un trattamento alternativo, in presenza di significativo rischio di morte e di complicanze legate all'estensione dell'infarto, il paziente veniva sottoposto a trombolisi.

Nel secondo caso il trattamento è stato eseguito senza essere a conoscenza del precedente intervento di esclusione per via endovascolare di aneurismi identificati in seguito ad accertamenti effettuati in presenza di rene policistico.

La prevalenza degli aneurismi cerebrali nella popolazione generale si pone attorno al 2-3%<sup>9</sup>.

Il rischio annuo di sanguinamento aumenta in relazione alle dimensioni della sacca variando da 0.05% se il diametro è < 10 mm fino all'1% se il diametro è > 10 mm<sup>10</sup>.

Il trattamento chirurgico (*clipping*) di un aneurisma rotto con completa esclusione dal circolo documentata angiograficamente riduce il rischio annuo di sanguinamento spontaneo a valori attorno allo 0.3%<sup>11</sup>, di poco superiore a quello della popolazione generale.

Il trattamento endovascolare può garantire una riduzione del rischio di risanguinamento in fase acuta. La quantificazione del rischio annuo di sanguinamento o risanguinamento al follow-up (oltre 1 mese dalla procedura) non è allo stato attuale definita con sicurezza variando dallo 0 al 3.6%<sup>12</sup> a seconda del tipo di casistica e della durata di follow-up. Soltanto gli aneurismi non completamente esclusi dal circolo sono risultati andare incontro a sanguinamento<sup>12</sup>. Purtroppo allo stato attuale non è possibile prevedere con sufficiente sicurezza quale sarà l'evoluzione anatomica definitiva, a lungo termine, di un aneurisma embolizzato<sup>12</sup>. Solo studi con follow-up di maggiore durata permetteranno di definire questo dato.

I dati della letteratura suggeriscono altre situazioni in cui la patologia cerebrale, una volta corretta, non sembra essere una controindicazione assoluta al trattamento fibrinolitico.

In presenza di malformazioni artero-venose cerebrali, situazione definita ad elevato rischio naturale di sanguinamento (2-3% annuo), un trattamento microchirurgico radicale fa sì che la lesione possa verosimilmente essere considerata curata<sup>13</sup>.

In conclusione, le attuali linee guida pongono estesi limiti al trattamento con fibrinolitici dei pazienti a rischio di stroke emorragico probabilmente privando alcuni pazienti di un trattamento di documentata efficacia.

Attualmente l'angioplastica primaria non può essere ancora considerata un'alternativa realistica per la maggior parte dei pazienti che si presentano con infarto miocardico.

Sulla scorta dell'osservazione dei nostri casi e dei dati disponibili in letteratura è ipotizzabile che pazienti portatori di aneurisma del circolo cerebrale e malformazioni artero-venose, in cui la patologia sia stata adeguatamente corretta, possano essere sottoposti a trattamento litico, qualora ci si trovi in presenza di un esteso infarto e non sia possibile ricorrere all'angioplastica primaria. La presenza di una non completa esclusione dal circolo della malformazione resta una controindicazione al trattamento trombolitico.

## Riassunto

La presenza di patologia cerebrale o di precedenti incidenti cerebrovascolari emorragici è considerata una controindicazione al trattamento fibrinolitico, durante infarto miocardico acuto, per l'elevato rischio di emorragie intracraniche.

Il trattamento litico riduce la mortalità precoce del 25-50% in pazienti con infarto miocardico acuto anteriore e considerazioni logistiche impediscono che l'angioplastica primaria sia un'alternativa praticabile nella maggior parte dei centri.

Le attuali linee guida escludono dal trattamento fibrinolitico la maggior parte dei pazienti a rischio di stroke emorragico privando probabilmente alcuni di essi di un trattamento di documentata efficacia. Descriviamo 2 casi di pazienti con aneurismi cerebrali operati, trattati con fibrinolitico in corso di infarto miocardico acuto.

Dall'osservazione di questi casi e dai dati disponibili in letteratura si delineano alcune situazioni cliniche in cui la patologia del circolo cerebrale, aneurismi e malformazioni artero-venose, se adeguatamente corretta, può non essere considerata una controindicazione assoluta al trattamento litico, in presenza di un esteso infarto e nell'impossibilità di eseguire un'angioplastica coronarica d'urgenza.

*Parole chiave:* Infarto miocardico; Trombolisi; Controindicazioni; Intervento neurochirurgico; Aneurisma cerebrale.

## Bibliografia

1. Fibrinolytic Therapy Trialists' (FTT) Collaborative Group. Indication 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.
2. Simoons ML, Maggioni AP, Knatteru G, et al. Individual risk assessment for intracranial haemorrhage during thrombolytic therapy. *Lancet* 1993; 342: 1523-8.
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. ACC/AHA Guidelines for the management of patients with acute myocardial infarction. *J Am Coll Cardiol* 1996; 28: 1328-428.
5. Gabriel BH. Current status of thrombolysis in acute myocardial infarction. Part II. Optimal utilization of thrombolysis in clinical subsets. *Chest* 1995; 107: 528-34.
6. Pilote R, Califf RM, Sapp S, et al, for the GUSTO-I Investigators. Regional variation across the United States in the management of acute myocardial infarction. *N Engl J Med* 1995; 333: 565-78.
7. Fendrick AM, Ridker PM, Bloom BS. Improved health benefits of increased use of thrombolytic therapy. *Arch Intern Med* 1994; 154: 1605-9.
8. ISIS-2 Collaborative Group. Randomised trial of intravenous streptokinase, oral aspirine, both, or neither among 17 187 cases of suspected acute myocardial infarction. *Lancet* 1988; 2: 349-69.
9. Rinkel GJE, Djibuti M, Algra A, et al. Prevalence and risk of rupture of intracranial aneurysm. A systematic review. *Stroke* 1998; 29: 251-6.
10. The International Study of Unruptured Intracranial Aneurysms Investigators. Unruptured intracranial aneurysms - Risk of rupture and risks of surgical intervention. *N Engl J Med* 1998; 339: 1725-33.
11. Tsutsumi K, Ueki K, Usui M, et al. Risk of recurrent subarachnoid hemorrhage after complete obliteration of cerebral aneurysms. *Stroke* 1998; 29: 2511-3.
12. Eskridge JM, Song JK. Endovascular embolization of 150 basilar tip aneurysms with Guglielmi detachable coils: results of the Food and Drug Administration multicenter clinical trial. *J Neurosurg* 1998; 89: 81-6.
13. The Arteriovenous Malformation Study Group. Arteriovenous malformation of the brain in adults. *N Engl J Med* 1999; 340: 1812-8.