

Il tema conduttore del XXII Congresso Nazionale SINV 2013, dal titolo: "Innovazioni tecnologiche nuove e future terapie", che si è tenuto dal 14 al 16 novembre 2013 in Sicilia a Ragusa, è stato quello di sensibilizzare la comunità scientifica, non solo nazionale ma anche locale, sugli aspetti pratici e formativi riguardo la prevenzione primaria e secondaria della patologia cerebrovascolare acuta. Nel corso del congresso si è parlato dell'importanza dei fattori di rischio nella prevenzione della patologia e degli attuali orientamenti terapeutici in acuto per un miglior trattamento di questa patologia, con un forte richiamo all'innovazione metodologiche e organizzative, nonchè alle innovazioni tecnologiche, quali quelle neurofisiologiche, neuroradiologiche e neurosonologiche per una migliore risposta clinico e terapeutica nei riguardi di una patologia che richiede rapidissimi tempi d'intervento. La giornata si è conclusa con un corso formativo sull'utilizzazione degli ultrasuoni (Ecocolordoppler) nella patologia arteriosa e venosa cerebrale. Sempre nell'ottica dell'interdisciplinarietà nella gestione della patologia cerebrovascolare che la nostra Società ha continuato a programmare, nell'anno in corso un Corso Nazionale di Formazione di Perfezionamento in Patologia NeuroVascolare (moduli 1-6). Nel Corso di perfezionamento già svoltosi nei moduli 1 e 2 si è osservato un'ottima risposta di pubblico ed un feedback più che adeguato da parte dei partecipanti sia fra i discenti che fra i relatori e moderatori. Tale corso continuerà a svilupparsi con un approccio non soltanto strumentale (eco-colo-rdoppler transcranico modulo 3; neurora-diologia modulo 4), ma anche clinico (ictus cardioembolico modulo 5; ictus da cause rare modulo 6). A breve si terrà il terzo modulo a Reggio Emilia e San Benedetto del Tronto.

Comunque, un particolare ringraziamento va dato al Responsabile Scientifico del congresso Dott. Sanzaro e al nostro Presidente SINV Dott. Malferrai, nonchè a molti colleghi, ai nuovi e agli "storici" amici della SINV per l'attiva partecipazione che ha consentito l'ottima riuscita di questo primo evento del XXII Congresso Nazionale SINV. Tuttavia, al fine di dare maggior risalto all'Istituzione di questa newsletter, confido, quindi, in una vostra sempre

più attiva partecipazione in modo da dare ai nostri soci un approfondimento culturale di grande interesse, all'altezza del rispetto che la nostra Società ha acquistato nel corso degli anni.

Nel costante e continuo rinnovamento generale, buon lavoro a tutti noi, carissimi amici.

*Antonio Siniscalchi*



Citta di Ragusa



XXII Congresso Nazionale SINV 2013- Ragusa

Cari Colleghi, Cari Amici, Cari Soci,

si è concluso con grande partecipazione il XXII Congresso Nazionale della Società Italiana Interdisciplinare NeuroVascolare (SINV) che si è tenuto a Ragusa dal 14 al 16 novembre 2013 e patrocinato dal Ministero della Salute. La malattia cerebrovascolare coinvolge circa 200.000 persone l'anno: nell'80% dei casi si tratta di ischemie, nel 20% di emorragie cerebrali. Si attesta al terzo posto come causa di morte ed al primo posto per gli esiti disabilitanti. La prima giornata è stata dedicata interamente al tema della prevenzione dell'ictus ed al ruolo fondamentale dei medici di medicina generale nella scelta delle strategie di intervento, in comune accordo con gli specialisti neurologi. ha suscitato grande interesse e partecipazione, sia per l'aspetto ludico che per il valore scientifico, l'incontro con il campione olimpionico modicano di fioretto Giorgio Avola ed il suo medico sportivo personale, dottor Michele Rosa. La seconda giornata è stata l'occasione per discutere di innovazioni in campo organizzativo, neuroradiologico, neurofisiologico, neurosonologico. Al centro della giornata, la lettura del Prof. Danilo Toni - Università La Sapienza di Roma, sulla fibrinolisi in Italia e stato dell'arte. L'incontro con gli esponenti nazionali dell'organizzazione Kiwanis (Governatore prof. Turchetti e Segretario prof. Maniscalco) ha concluso l'ultima sessione di lavori, dopo un'introduzione del dr. Siniscalchi sul tema dell'ictus nel bambino. L'ultima giornata ha visto la partecipazione di esponenti nazionali e regionali siciliani delle società scientifiche SINV, SIMEU (medicina d'emergenza) e FIMMG (medicina generale), nel contesto di una riunione intersocietaria su emergenza-urgenza e rete TIA/ictus. Si è discusso, inoltre, di innovazioni sonologiche oltre lo stroke, affrontando un tema di grande attualità, riguardante la diagnostica ultrasonografica della malattia di Parkinson e dei parkinsonismi, che la Federazione Europea delle Società Neurologiche, nelle linee guida da poco pubblicate, raccomanda con un grado di livello A. Tra gli altri, molto seguiti sono stati gli interventi del Prof. Kaps dell'Università di Giessen (Germania), sul futuro delle stroke care e della neurosonologia e del Prof. Catani del King's College di Londra, sulle sindromi da disconnessione cerebrale di origine vascolare, studiate con la trattografia. Infine, il congresso si è concluso con due sessioni pratico-formative, sull'utilizzo degli ultrasuoni nella pratica clinica e sulla terapia e monitoraggi nell'ictus cardioembolico, per la prima volta inserite e

accreditate nel contesto dell'evento stesso.

Enzo Sanzaro

*Responsabile Scientifico del XXIII Congresso Nazionale SINV*

## **XXII Congresso Nazionale SINV 2013- Ragusa**



# eventi

## XXII Congresso Nazionale SINV 2013- Ragusa



Enzo Sanzaro  
Responsabile Scientifico

Francesco Iemolo e Giovanni Malferrari  
Presidenti del XXII Congresso Nazionale SINV



## Corso Nazionale di Perfezionamento in Patologia NeuroVascolare

<b>Modulo 1</b>	<b>Management del paziente cerebrovascolare acuto</b>		
	<b>Reggio Emilia</b>		<b>10/10/2013</b>
<b>Modulo 2</b>	10/12/2013 Modena	<b>Eco Color Doppler TSA Arterioso Venoso</b>	Barietta 04/12/2013
<b>Modulo 3</b>	10/02/2014 Reggio Emilia	<b>Eco Color Doppler Transcranico Arterie Vene Parenchima</b>	SBT 04/02/2014
<b>Modulo 4</b>	10/03/2014 Padova	<b>Neuroradiologia Vascolare Parenchima Vasi</b>	Firenze 04/03/2014
<b>Modulo 5</b>	10/04/2014 Ferrara	<b>Ictus cardioembolico Interazione Cuore-Cervello Cardiologo-Neurologo</b>	Lecce 04/04/2014
<b>Modulo 6</b>	<b>Reggio Emilia</b>		<b>10/05/2014</b>
	<b>L'ictus da cause rare Dal sospetto clinico alla diagnosi</b>		

A breve il terzo dei sei moduli del Corso Nazionale di Perfezionamento in Patologia Neurovascolare si terrà a Reggio Emilia e San Benedetto del Tronto.

# Articoli

## CEREBRAL MRI, DAT-SCAN SPECT, PERFUSION SPECT AND TRANSCRANIAL SONOGRAPHY IN PARKINSON'S DISEASE AND PARKINSONISMS

Enzo Sanzaro, Francesco Iemolo- Department of Neurology - Guzzardi Hospital - Vittoria (Ragusa), Italy

### Introduction

Atypical parkinsonian disorders, such as multiple system atrophy (MSA) and progressive supranuclear palsy (PSP) can mimic Idiopathic Parkinson Disease (IPD), as can severe essential and dystonic tremors. We have highlighted the sonographic features that might help the differential diagnosis of PD and other movement disorders, and we have compared this method with the latest advances in structural and functional imaging. The use of transcranial sonography (TCS) to assess brainstem and subcortical brain structures has become an important tool for the diagnosis of various movement disorders<sup>1,2,3</sup>. We have highlighted sonographic features, that might help in the diagnosis of IPD and in other movement disorders and we have compared this method with the latest advances in structural and functional imaging. In most patients with IPD, a markedly hyperechogenic substantia nigra (SN) was detected on at least one side, corroborating the results of previous studies. Further, our objective is to correlate the level of echogenicity with clinical status and, if possible, with the functional impairment of the nigrostriatal dopaminergic system.

### Patients

The investigation involved 30 patients (age 45-85 years) with IPD, 2 MSA, 3 PSP and 2 patients with Restless Legs Syndrome (RLS). Clinical status of IPD was assessed according to the stages of the Hoehn and Yahr scale. Eleven patients were graded as Hoehn and Yahr Stage I, 15 patients as Stage II, 3 patients as Stage III and 1 patient as Stage IV. None of these patients were found to have identifiable possible causes of secondary parkinsonism.

### Methods

#### *Cerebral MRI, DAT-Scan SPECT, Perfusion SPECT*

Patients were scanned by a cerebral magnetic resonance imaging (1.5 Tesla Magnet- MRI), using different sequences (T1-T2-FLAIR). DAT-Scan SPECT measurements were performed 4 hours after administration of FP-CIT (ioflupane), a dopaminergic presynaptic ligand and striatal uptake was quantified by measuring the striatal/posterior lobe binding of ioflupane.

Perfusion SPECT was obtained 1 hour after injection of <sup>99m</sup>Tc-labelled.

#### *Sonographic examination*

TCS imaging (General Electric - Logiq 7 Pro) was realized using a transtemporal approach and with the transducer (2.5 MHz phased array) placed at the preauricular site, with a penetration depth of 16 cm and a dynamic range of 45-50 dB. Sonographic examination started with the evaluation of the mesencephalic brainstem in axial scanning planes involving two different regions, at the level of the inferior (SC) and superior colliculi (IC). The SN was identified within the butterfly-shaped structure of the mesencephalic brainstem, surrounded by hyperechogenic basal cisterns (Fig. 1: within the butterfly-shaped structure of the mesencephalic brainstem, the SN shows a moderately increased echogenic signal). Basal ganglia and ventricles are imaged at standardized axial scanning planes. SN echogenicity was quantified by a planimetric measurement of the extension of hyperechogenic signals obtained in each scan on both sides. Insufficient bone-window was an exclusion criterion. The cut-off for SN hyperechogenicity was the 90<sup>th</sup> percentile. The examiners were blinded to the results of the other examinations.

### Results

MRI findings were normal in all patients, particularly regarding the absence of either white matter lesions. To assess the concentration of striatal dopamine reuptake transporters, [<sup>123</sup>I]-FP-CIT SPECT was measured in all patients, and there was a significantly lower FP-CIT uptake in the striatum contralateral to the clinically more affected body side with IPD. There was a significant inverse correlation between contralateral FP-CIT uptake, Hoehn and Yahr stage and disease duration. Perfusion SPECT showed a reduction in the fixation of <sup>99m</sup>Tc in the striatum, as an expression of reduced perfusion and/or metabolism (Table 1).



Fig. 1

# Articoli

Table 1

SN area refer to measurements obtained on both sides, at the level of the superior and inferior colliculus, (sum of 4 values)

P	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15
H Y	II	II	II	I	III	I	II	I	II	I	IV	II	I	I	I
SN area	1.16	1.14	1.14	0.70	1.27	0.66	1.08	0.83	1.01	0.90	1.66	0.59	0.62	0.66	0.81
SPECT	+++	++	++	+	++	+	+++	+	++	++	+++	++	+	+	++
P SPECT	++	++	+++	+	+++	+	++	+	+++	++	+++	+	+	++	++

P	16	17	18	19	20	21	22	23	24	25	26	27	28	29	30
H Y	I	II	II	II	I	III	II	I	II	II	III	II	II	II	I
SN area	0.82	0.52	1.24	1.29	0.59	1.42	0.96	0.66	0.96	1.24	1.51	1.35	0.97	1.06	0.87
SPECT	+	-	++	+++	-	+++	++	+	++	++	+++	+++	++	++	+
P SPECT	++	-	++	++	---	++	++	+	++	+++	+++	++	+	++	++

P	Patient
H Y	Hofn and Yahr Scale
SN area (cm <sup>2</sup> )	Substantia nigra hyperechogenic area
SPECT (DA, T, SC4, 5)	(+) mild (++) moderate (+++) severe reduction in tracer uptake
P SPECT (perfusion)	(+) mild (++) moderate (++) severe reduction in tracer uptake

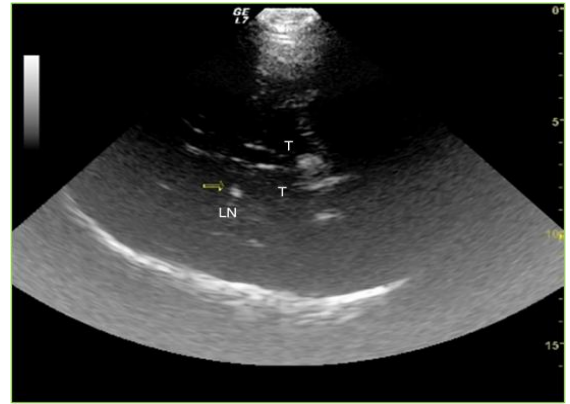


Fig. 3

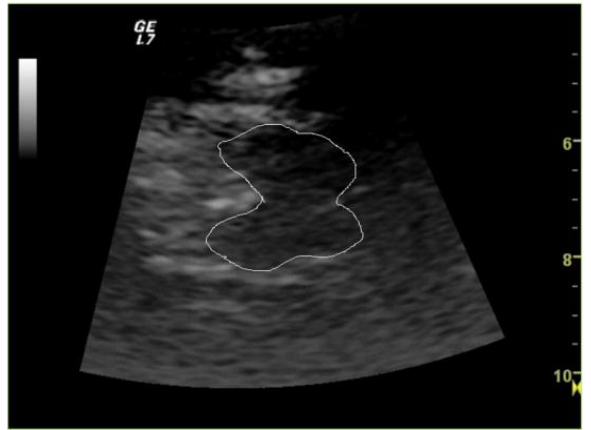


Fig. 4

In accordance with several previous studies, we detected hyperechogenicity of the SN by TCS in 90% of patients with IPD. They showed a typical hyperechogenic pattern of the SN (extension of hyperechogenic signals > 0.25 cm<sup>2</sup>, in at least one scan). Subjects with a marked severity of the disease had a larger extent of the hyperechogenic SN signal, considering the result of the two measurements. In particular, some subjects with the same extent of the hyperechogenic SN signal at the level of its greatest dimension (but different disease severity) showed a distinct hyperechogenic pattern, considering the result of the two separate measurements. The contralateral SN showed a significantly higher echogenic signal than the ipsilateral SN. In three patients (12, 17, 20) TCS was normal. All PSP patients had an enlarged third ventricle (fig. 2) and, in 2 cases, we observed the presence of hyperechoic areas in the lentiform nucleus. This last ultrasonographic feature was also seen in our patients with MSA (fig. 3). Moreover, in some patients we detected the low echogenicity of the midbrain raphe (MR). Finally, marked hypoechogenicity of the SN was found in patients with restless legs syndrome (RLS) (fig. 4) (Table 2).

Table 2

P	1	2	3	4	5	6	7
	MSA	MSA	PSP	PSP	PSP	RLS	RLS
SN	+			+		↓	↓
LN	++	+++	++	+++	+		
R							↓
III V			↑↑	↑↑	↑		

P	Patient
SN	Substantia Nigra
LN	Lenticular Nucleus
R	Raphe
III V	3 <sup>rd</sup> Ventricle
+ mild	++ moderate +++ high hyperechogenicity ↓ reduced echogenicity

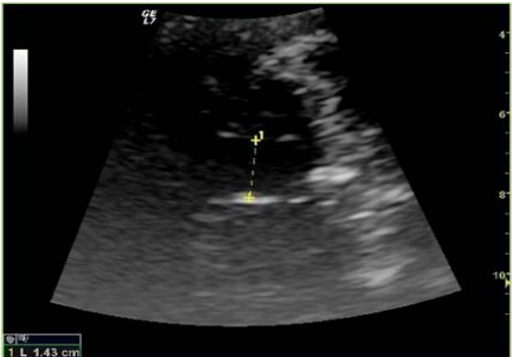


Fig. 2

# Articoli

## Discussion

Previous longitudinal studies have indicated that TCS of the midbrain reveals hyperechogenic substantia nigra in more than 90% of patients with IPD and in about 10% of healthy controls. This echo-feature is detected with high sensitivity (94.8%) and specificity (90%)<sup>4</sup>. Particularly, multiple scans could indicate a significant correlation between the level of echogenicity in the SN and the patient's clinical stage. In our patients, SN echogenicity correlates with striatal FP-CIT uptake, Hoehn and Yahr stage and disease duration. What determines these structural changes and, in particular, what is the reason for SN hyperechogenicity in IPD? Postmortem studies have shown a relation between SN echogenicity and tissue iron content. Tissue iron content probably leads to differences in the reflection of the ultrasound beam, which are displayed as hyperechogenic signals. Our hypothesis is that the concentration of iron is stored gradually and irregularly in the different regions of the SN<sup>5,6,7</sup>, leading to functional impairment of the nigrostriatal dopaminergic system. Our studies suggest that SN echogenicity is a quantitative marker for SN degeneration. When we combined both FP-CIT SPECT and TCS methods, 29 out of 30 patients showed a typical pattern of IPD. Only one patient (17) had clinical signs of disease and normal instrumental exams. The broad application of functional and structural imaging methods (SPECT - MRI) to all patients, even those in the early stages of the disease, is limited by availability, cost and the risks of giving radioactive tracers<sup>8</sup>. Sonographic assessment of the ventricular system enables the diagnosis of hydrocephalus and PSP. The low echogenicity of the midbrain raphe is another ultrasound marker visualized in 50-70% of patients with unipolar depression and is also associated with urge incontinence in patients with PD, which emphasises the importance of the serotonergic system in this disease. Hyperechogenicity of the lentiform nucleus is a useful feature to diagnose MSA or PSP. Marked hypoechogenicity of the SN allows us to distinguish patients with restless legs syndrome from healthy controls.

## Conclusions

TCS is a non invasive, available, reliable, inexpensive and easily applicable method which could be recommended for the diagnosis and differential diagnosis of IPD. However, as with all ultrasound techniques, experienced operators are needed to do the analysis and interpret the results. In a prospective follow-up study, following patients for several years, we should be able to have more information from measuring the amount of deposits and evaluating the clinical stage of the disease. TCS abnormalities of the SN, midbrain raphe and basal ganglia are characteristic for several movement and affective disorders, but are less easily detected by other techniques, such as CT and MRI, that enable the exclusion of structural lesions, such as tumors and multi-infarct disease.

## References

1. Behnke S, Berg D, Naumann M, Becker G. Differentiation of Parkinson's disease and atypical parkinsonian syndromes by transcranial ultrasound. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2005; 76:423-425
2. Berg D, Godau J, Walter U. Transcranial sonography in movement disorders. *Lancet Neurol* 2008 ;7:1044-55
3. Kolevski G, Petrov I, Petrova V. Transcranial Sonography in the evaluation of Parkinson Disease. *J Ultrasound Med* 2007; 26:509-512
4. Gaenslen A, et al. The specificity and sensitivity of transcranial ultrasound in the differential diagnosis of Parkinson's disease : a prospective blinded study. *Lancet Neurol* 2008 ; 7 :417-424
5. Martin WR, Wieler M, Gee M. Midbrain iron content in early Parkinson disease: a potential biomarker of disease status SYMBOL. *Neurology* 2008; 70:1411-1417
6. Zecca L, Berg D, Becker G, et al. The in vivo detection of iron and ferritins by transcranial sonography: a new approach for early diagnosis of Parkinson's disease. *Mov Disord* 2002; 17:S181
7. Mitchell A.W, Lewis S.J.G, Foltynie T, Barker R.A. Biomarkers and Parkinson's disease. *Brain* (2004), 127, 1693-1705
8. Spiegel J et Al. Transcranial sonography and [<sup>123</sup>I] FP-CIT SPECT disclose complementary aspects of Parkinson's disease. *Brain* 2006; 129:1188-1193

Vuoi iscriverti alla SINV? È facile; vai sul sito [www.sinv.it](http://www.sinv.it).

# News dalla Letteratura

## **Il contrasto iodato non altera la dinamica di coagulazione nell'ictus ischemico acuto come misurato da tromboelastografia**

I mezzi di contrasto iodati utilizzati per la tomografia computerizzata angiografia (CTA) possono alterare le caratteristiche della fibrina e diminuire l'efficacia di una fibrinolisi da attivatore tissutale del plasminogeno (tPA). Tromboelastografia (TEG) misura la dinamica della coagulazione e si correla con la trombolisi nei pazienti con ictus ischemico acuto. Abbiamo ipotizzato che la ricezione CTA prima del tPA non compromette la trombolisi come misurato da TEG. Sono stati arruolati pazienti con ictus ischemico acuto trattati con metodi di 0,9 mg / kg tPA < 4,5 ore dall'insorgenza dei sintomi. Per CTA, 350 mg / dL di iohexolo o 320 mg / dL di iodixanolo alla dose di 2,2 ml / kg è stata somministrata. TEG è stata misurata prima tPA e 10 minuti dopo tPA bolo. Di 136 pazienti con ictus ischemico acuto trattati con tPA, 47 venivano trattati con CTA prima del bolo di tPA, e 42 venivano trattati con CTA dopo tPA. La TEG post - tPA veniva applicata nel gruppo con e senza contrasto. Variazione mediana di lisi del coagulo (LY30) dopo tPA era 95,3 % nel gruppo di contrasto contro il 95,0 % nel gruppo senza contrasto (P = 0.74). Così, trombolisi tPA indotta non differiva tra i gruppi di contrasto e senza contrasto. Inoltre, non vi è stato alcun effetto di contrasto su qualsiasi valore pre - tPA in TEG. In conclusione, i nostri dati dimostrano un non effetto di mezzi di contrasto iodati sulla formazione di coaguli o attività tPA. (McDonald MM et al Stroke 2014 Feb;45(2):462-6).

## **L'iponatriemia nella prognosi di ictus ischemico acuto.**

In questo lavoro, abbiamo studiato gli effetti dell'iponatriemia nei pazienti dopo un ictus ischemico. L'iponatriemia è stata definita come livelli di sodio sierico inferiori a 135 mmol/L e registrato al momento del ricovero. Sono stati esclusi tutti gli ictus emorragici. I dati sono stati analizzati mediante regressione logistica multivariata. Un totale di 3.585 pazienti con ictus sono stati identificati. L'iponatriemia è stata osservata in 565 (16 %) pazienti. Pazienti con iponatriemia avevano più alti punteggi alle scale National Institutes of Health Stroke Scale (NIHSS) e Barthel Index (MBI) al momento del ricovero (P = 0,032) e alla dimissione (P = .02). L'iponatriemia è stata associata ad una maggiore mortalità in ospedale (P = 0,039) e 3 mesi (P = 0,001) e 12 mesi di follow-up (p = .001). Questo è il primo studio che dimostra che l'iponatriemia è associata ad una maggiore mortalità in acuto e disabilità e conferma che, in questi pazienti, un alto tasso di mortalità si verifica anche dopo 12 mesi dopo un ictus. (Rodrigues B et al. J Stroke Cerebrovasc Dis. 2013 Aug 15)

## **Ictus o attacco ischemico transitorio in pazienti con transvenoso pacemaker o defibrillatore e con Forame Ovale diagnosticato ecocardiograficamente**

Il forame ovale pervio (PFO) può consentire un'embolizzazione arteriosa di trombi che si accumulano sui conduttori di dispositivi elettronici impiantabili nelle camere cardiache destre. Abbiamo cercato di determinare se un PFO aumenta il rischio di ictus / attacco ischemico transitorio (TIA) in pazienti con cavi endocardici. Abbiamo valutato retrospettivamente tutti i pazienti che erano stati sottoposti ad impianti endocardici tra il 1° gennaio 2000 e il 25 ottobre 2010, presso la Mayo Clinic di Rochester. L'ecocardiografia è stata utilizzata per diagnosticare i pazienti con PFO e senza PFO. L'end-point primario era l'ictus / TIA a una eziologia cardioembolica e l'end-point secondario era il tasso di mortalità post-impianto nel follow-up e sono stati confrontati in pazienti PFO rispetto ai pazienti senza PFO con l'uso di modelli proporzionali di Cox. Abbiamo analizzato 6075 pazienti (364 con PFO), seguiti per una media 4,7 ± 3,1 anni. L'end point primario di ictus / TIA è di 30/364 (8,2%) in pazienti con e di 117/5711 (2,0%) in pazienti senza PFO (hazard ratio, 3,49, 95% intervallo di confidenza, 2,33-5,25, p < 0,0001). L'associazione di PFO con stroke / TIA è rimasta significativa dopo aggiustamento di variabili o per età, sesso, storia di ictus / TIA, fibrillazione atriale, e basale uso di aspirina / warfarin (HR 3,30, 95% intervallo di confidenza, 2,19-4,96, p < 0,0001). Non vi era alcuna differenza significativa nella mortalità per tutte le cause tra i pazienti con PFO e senza PFO pazienti (hazard ratio, 0,91; 95% intervallo di confidenza, 0,77-1,07, p = 0,25). In conclusioni, in pazienti con elettrocatteteri endocardici, la presenza di un PFO è associata ad un sostanziale aumento del rischio di ictus embolico / TIA. Questa scoperta suggerisce un ruolo di screening per PFO in pazienti che necessitano di impiantabili dispositivi elettronici cardiaci e se viene evidenziata, in questi pazienti, la presenza di un PFO, devono essere considerati la chiusura del PFO o l'utilizzo di anticoagulanti. (Christopher V et al. Circulation. 2013 Sep 24;128(13):1433-41).



# In breve ...

## **Reverse mismatch MRA-DWI, la trombolisi con rt-PA può essere utile**

I pazienti che presentano una mancata corrispondenza inversa (reverse mismatch) tra le immagini di risonanza magnetica (RM) angiografica (MRA) e quelle pesate in diffusione (DWI) – quadro definito come ampia lesione DWI in assenza di occlusione di un'arteria maggiore (MAO) – possono trarre beneficio dalla trombolisi endovenosa tramite attivatore ricombinante del plasminogeno (rt-PA) rispetto ai soggetti con modificazioni ischemiche precoci (EIC) con MAO, anche se l'aumento del tasso di emorragie intracerebrali sintomatiche può preoccupare. Lo rivela uno studio giapponese, apparso sull'*European Journal of Neurology*. Il target principale della terapia con rt-PA, che ricanalizzando l'arteria occlusa preserva il tessuto cerebrale dal rischio di infarto, è la penombra ischemica, ossia un'area di ridotto metabolismo ma di polarizzazione cellulare ancora mantenuta. Nel setting clinico, un mismatch tra le immagini pesate in perfusione (PWI) e le DWI alla RM è ritenuto un'affidabile rappresentazione della penombra ischemica nei pazienti con ictus acuto. Essendo però complesso il ricorso alle PWI nella gestione iperacuta dello stroke, è stato proposto il metodo più semplice del mismatch tra MRA e DWI, in quanto indicativo dei soggetti che possono beneficiare di una terapia di riperfusione (con il massimo beneficio nel caso di un'arteria occlusa in presenza di una lesione DWI relativamente piccola). D'altra parte, alcuni pazienti presentano un reverse mismatch MRA-DWI, per esempio una lesione relativamente grande DWI senza MAO in fase iperacuta. In tal caso la trombolisi potrebbe essere pericolosa invece che utile, in quanto non vi è un canale da ricanalizzare mentre la lesione DWI potrebbe trasformarsi in un'emorragia intracerebrale (ICH) massiccia. «Gli effetti della trombolisi nei pazienti con reverse mismatch MRA-DWI non erano stati ancora studiati» afferma Yuki Sakamoto, del Centro nazionale cerebrale e cardiovascolare di Suita, coordinatore della ricerca. «Scopo di questo studio era chiarire la frequenza, i fattori correlati e gli outcomes clinici dei pazienti con reverse mismatch MRA-DWI prima della terapia endovenosa con rt-PA». I soggetti studiati sono stati tratti da due studi osservazionali retrospettivi. Il primo, multicentrico, è The Stroke Acute Management with Urgent Risk-factor Assessment and Improvement (SAMURAI) rt-PA Registry, nel quale sono riportati i dati – relativi al periodo ottobre 2005/luglio 2008 – di pazienti consecutivi con ictus acuto ricoverati in 10 centri specializzati giapponesi. Il secondo studio, monocentrico, è The National Cerebral and Cardiovascular Center (NCCV) rt-PA Registry, iniziato nell'ottobre del 2005 secondo le stesse modalità del SAMURAI, e tuttora in corso. In entrambi i casi, i pazienti iniziavano a ricevere una somministrazione endovenosa di 0,6 mg/kg di alteplase entro 3 ore dalla comparsa dell'ictus. «Nello studio» descrive Sakamoto «sono stati inclusi pazienti con ictus nel territorio dell'arteria cerebrale media (MCA). Le EIC sono state valutate mediante l'Alberta Stroke Program Early CT Score sulle DWI (DWI-ASPECTS)». Tutti i pazienti sono stati suddivisi in 4 gruppi in base alla presenza di MAO e da un valore di cut-off al DWI-ASPECTS <7. Un reverse mismatch MRA-DWI è stato definito come un DWI-ASPECTS <7 in assenza di MAO. A 90 giorni si sono confrontati tra i 4 gruppi le caratteristiche cliniche, le sICH e gli outcomes favorevoli funzionali (score 0-2 alla Rankin Scale modificata). Su un totale di 486 pazienti arruolati (167 donne; età mediana: 74 anni; punteggio mediano iniziale alla National Institutes of Health Stroke Scale: 13), si è osservato un mismatch reversibile MRA-DWI in 24 soggetti (5%). «Tra le caratteristiche cliniche» notano gli autori «il cardioembolismo ha rappresentato il solo fattore che è risultato associato in modo indipendente con reverse mismatch MRA-DWI (odds ratio, OR: 5,49, IC 1.25-24.1)». «L'analisi multivariata» proseguono «ha rivelato che i pazienti con reverse mismatch MRA-DWI hanno più comunemente una sICH rispetto a quelli con DWI-ASPECTS ≥7, indipendentemente dalla presenza (OR: 5,44, IC 1.13-26.1) o assenza (OR: 13,1, IC 2.07-83.3) di MAO, e che hanno un outcome funzionale più favorevole rispetto a quelli con DWI-ASPECTS <7 in presenza di MAO».

In sintesi, ecco i principali aspetti emersi da questo studio:

- Un reverse mismatch MRA-DWI è stato osservato nel 5% dei pazienti trattati con rt-PA e.g. per ictus ischemico nel territorio della MCA.
- Il cardioembolismo è apparso correlato in modo indipendente con il reverse mismatch MRA-DWI.
- Una sICH dopo rt-PA e.v. è occorsa più frequentemente nei pazienti con reverse mismatch MRA-DWI rispetto a quelli con piccole lesioni DWI.
- Il reverse mismatch MRA-DWI è risultato indipendentemente associato a un outcome funzionale favorevole a 90 giorni dalla comparsa dei sintomi rispetto ai pazienti con MAO e ampio EIC.

«Il reverse mismatch MRA-DWI si pensa che rappresenti una precoce ricanalizzazione spontanea della carotide interna o di un segmento orizzontale della MCA o la migrazione di un trombo che causano un rapido recupero dai sintomi» spiegano infine gli autori. «In ogni caso non sempre una rapida ricanalizzazione recupera il danno ischemico». Peraltro, si fa infine notare, dato gli evidenti effetti favorevoli sugli outcomes,

# In breve ...

è possibile che la ricanalizzazione di una branca della MCA o di arterie distali non rilevate alla MRA possano contribuire al miglioramento della sintomatologia. Concludendo, l'outcome funzionale a 3 mesi dopo trattamento con rTPA endovenoso è migliore nei pazienti con reverse mismatch MRA-DWI. Un trial che confronti pazienti con mismatch trattati con o senza trombolisi è giustificato al fine di valutare se l'outcome favorevole sia veramente dovuto alla trombolisi.

Sakamoto Y, Koga M, Kimura K, et al. *Intravenous thrombolysis for patients with reverse magnetic resonance angiography and diffusion-weighted imaging mismatch: SAMURAI and NCVC rt-PA Registries*. *Eur J Neurol*, 2013 Nov 22. [Epub ahead of print] (Arturo Zenorini; [www.pharmastar.it](http://www.pharmastar.it))

## Verificato in Germania, la trombolisi è sicura anche nell'infarto lacunare

I pazienti colpiti da ictus lacunare traggono beneficio dalla trombolisi senza che si manifestino complicanze aggiuntive. Di conseguenza, secondo uno studio osservazionale tedesco pubblicato sul *Journal of Neurology*, i soggetti che si presentano con sospetto ictus lacunare o sindrome lacunare non dovrebbero essere trattati in modo differente rispetto a individui affetti da altri sottotipi ictali.

«Alcune ricerche» ricorda il coordinatore della ricerca Martin Griebel, del Centro medico universitario di Mannheim (Università di Heidelberg) «suggeriscono che l'eziologia dell'ictus lacunare - infarto sottocorticale di piccole dimensioni che costituisce circa il 25% della totalità degli ictus ischemici - sia differente da quella di altre tipologie di stroke».

«In particolare» prosegue «si pensa siano implicate anomalie delle arteriole cerebrali che causano una disintegrazione della parete vasale con stravasamento di componenti ematici e conseguente danno tissutale». Un meccanismo patogenetico di questo tipo potrebbe implicare una risposta alterata alla trombolisi. Peraltro gli studi riguardanti l'efficacia dell'attivatore del plasminogeno tissutale ricombinante (rt-PA) nel trattamento dell'ictus lacunare sono scarsi, discordanti e non esenti da bias. «Il nostro studio» spiegano gli autori «è stato disegnato per descrivere gli esiti di pazienti con ictus acuto lacunare isolato sovratentoriale, identificati nel miglior modo possibile in base a criteri chiaramente definiti di imaging ed eziologici, definiti dal tipico pattern di lesione lacunare nelle immagini pesate in diffusione (DWI) e dalla contemporanea esclusione di una possibile fonte embolica». «Dal nostro database prospettico» specificano «abbiamo identificato i pazienti con ictus puramente lacunare confermato alla RM trattati nella nostra Stroke Unit tra il 2004 e il 2011. Di questi, 1.282 erano stati sottoposti a trombolisi. In un sottogruppo di 984 ricoverati, al momento della dimissione ospedaliera era stata posta la diagnosi di "certo o possibile ictus lacunare sovratentoriale". Di questi ultimi soggetti abbiamo rivisto integralmente i dati clinici e di imaging per identificare quelli in cui un infarto lacunare fosse la più probabile eziologia di ictus».

Sono stati inclusi nell'analisi solamente i soggetti con una lesione ischemica acuta isolata, probabilmente lacunare, definita da: 1) presenza di un fenotipo S (per malattia dei piccoli vasi) di grado 1 o 2 alla classificazione A-S-C-O; 2) visualizzazione all'imaging DWI di una singola lesione ischemica acuta sottocorticale sovratentoriale con pattern lacunare (dimensioni: diametro massimo 20 mm; forma: rotonda o ovale; territorio di distribuzione: ramo lenticolostriato, coroidale anteriore, talamico o midollare perforante). «Abbiamo quindi confrontato, tra i soggetti trattati o meno con rt-PA, sia il decorso clinico - NIHSS (National Institutes of Health Stroke Scale), deterioramento, mRS (modified Rankin Scale) a 3 mesi - sia i reperti RM» proseguono gli autori. Rispetto ai pazienti sottoposti a cure mediche standard (n=468), i soggetti con ictus lacunare acuto trattati con rt-PA (n=69) risultavano più gravemente compromessi all'ammissione ospedaliera (NIHSS mediana: 5 vs 3; p<0,001) e presentavano con minore frequenza una sindrome lacunare (74 vs 88%; p=0,003). In ogni caso, il decorso clinico è stato più favorevole nei pazienti trattati con rt-PA (miglioramento mediano NIHSS: 3 vs 1; p<0,001), mentre i deficit funzionali dopo 3 mesi sono risultati simili nei due gruppi. «I tassi di complicanze complessive non sono stati differenti tra i due gruppi» affermano gli autori «e non sono state rilevate emorragie intracraniche sintomatiche. Però fenomeni di trasformazione emorragica sono stati più frequenti nei pazienti sottoposti a trombolisi (11,6 vs 1,9%; p=0,001)». In ogni caso, rimarcano Griebel e colleghi, è stato rilevato un beneficio immediato della terapia trombolitica nei pazienti con ictus lacunare sotto il profilo di un migliore recupero a breve termine. Comunque, entrambi i gruppi presentavano lo stesso punteggio mediano NIHSS alla dimissione, e gli stessi valori mediani mRS a 3 mesi. Uno dei principali meriti di questo studio è quello di avere adottato un criterio di selezione dei pazienti estremamente rigoroso, contrariamente a quanto avvenuto precedentemente in letteratura in cui,

# In breve ...

secondo il gruppo guidato da Griebel, «il disegno eterogeneo degli studi e il ricorso a una classificazione di ictus di sottotipo lacunare variegata e a volte imprecisa ha reso il confronto e l'interpretazione di questi dati difficoltoso», oltre a portare i singoli lavori a «conclusioni spesso divergenti».

Griebel M, Fischer E, Kablau M, et al. Thrombolysis in patients with lacunar stroke is safe: an observational study. *J Neurol*, 2013 Dec 24. [Epub ahead of print] (Arturo Zenorini; [www.pharmastar.it](http://www.pharmastar.it))

## **Parere positivo Fda all'antiaggregante vorapaxar dopo un infarto del miocardio**

Dopo l'endorsement dei giorni scorsi ricevuto dallo staff interno dell'Fda, lo scorso 15 gennaio il nuovo antiaggregante orale vorapaxar ha ricevuto il parere positivo degli esperti del Cardiovascular and Renal Drugs Advisory Committee dell'Fda. Con 10 voti a 1, gli esperti ne hanno raccomandato l'approvazione come terapia antiaggregante aggiuntiva a quella standard (ASA o ASA più tienopiridine) per la prevenzione degli eventi cardiaci e degli stroke in pazienti che abbiano già subito un infarto del miocardio. Nei soli Usa sono circa 7,6 milioni le persone che hanno sofferto di un attacco cardiaco. Secondo il parere degli esperti, il farmaco non dovrà essere utilizzato dopo uno stroke oppure dopo un TIA per l'aumentato rischio di sanguinamenti osservato in questi pazienti. Adesso, la parola torna all'Fda che di solito nel giro di un paio di mesi esprime il suo giudizio finale che quasi sempre è allineato a quello degli esperti esterni anche se l'agenzia non è per forza tenuta ad osservarli. Una volta approvato in via definitiva, il farmaco verrà messo in commercio da Merck and Co. (in Italia e altri Paesi nota come MSD) con il marchio Zontivity. Gli esperti sono stati indecisi sulle precauzioni da adottare in pazienti con peso corporeo <60 kg, nei quali il farmaco non ha mostrato un beneficio clinico nello studio registrativo TRA 2P-TIMI 50. Il problema verrà risolto attraverso un accordo tra il personale della Fda e Merck prima di una decisione finale in merito all'approvazione. Vorapaxar è un nuovo antiaggregante che si lega in maniera selettiva al recettore della trombina che si trova sulle piastrine (Protease Activated Receptor-1 o PAR-1) e appartiene alla nuova classe di farmaci noti come antagonisti dei recettori della trombina. Entrato nella pipeline di Merck con l'acquisizione di Schering-Plough, il farmaco era partito con grandi promesse poi andate in parte deluse. I dati dello studio TRACER (Thrombin Receptor Antagonist for Clinical Event Reduction in Acute Coronary Syndrome) che aveva arruolato circa 13mila pazienti avevano evidenziato come nei pazienti con sindrome coronarica acuta l'aggiunta di vorapaxar alla terapia standard non avesse portato a una riduzione significativa dell'end point primario composito, pur essendoci stata una riduzione numericamente favorevole al nuovo farmaco, mentre invece aveva determinato un aumento significativo del rischio emorragico tra cui del rischio di emorragie intracraniche. Lo studio TRACER venne interrotto prima del suo completamento proprio per l'elevato numero di sanguinamenti intracranici. In un altro studio di fase III denominato TRA 2P-TIMI 50 (Thrombin-Receptor Antagonist in Secondary Prevention of Atherothrombotic Ischemic Events), e condotto su 26.499 pazienti, il farmaco aggiunto alla terapia antiaggregante standard (aspirina, tienopiridina e entrambi i farmaci) per i pazienti colpiti da ictus ischemico pur determinando una riduzione del 12% degli eventi cardiovascolari (morte per cause cardiovascolari, stroke e attacchi cardiaci) (11,2% vs. 12,4%, p=0,001) ha aumentato le emorragie cerebrali (4,2% vs. 2,5% valutati con la scala GIUSTO) e i casi di sanguinamenti intracranici (1,0% vs 0,5%, p<0,001). Sulla base di dati preliminari un safety board chiese che venissero esclusi i pazienti con storia di stroke e, una volta emendati questi casi, il bilancio rimase positivo per la riduzione degli end point cardiovascolari. e anzi migliorò (-14%). mentre l'aumento delle emorragie risultò molto più contenuto. "I risultati di questo studio hanno dimostrato per la prima volta che l'inibizione di un altro pathway delle piastrine in aggiunta alla terapia antiplastrinica standard di ridotto il rischio di eventi cardiovascolari ricorrenti nella prevenzione secondaria a lungo termine," aveva dichiarato a suo tempo David A. Morrow, MD, MPH, ricercatore senior presso il Gruppo TIMI Study e Direttore del Levine Cardiac Intensive Care Unit, Brigham and Women Hospital. "Come anche per altri potenti antiaggreganti orali, il beneficio antitrombotico di vorapaxar deve essere pesato contro l'aumento del rischio di sanguinamento, e ogni potenziale uso clinico di vorapaxar dovrebbe essere basato sulla selezione appropriata del paziente". Ogni anno, in Usa vi sono 525mila casi di attacchi cardiaci e 190mila casi di un evento cardiaco grave. Per questi pazienti, forse gli esperti dell'Fda hanno trovato la quadratura della questione e la maniera per sfruttare al massimo i benefici del farmaco minimizzandone i rischi. ([www.pharmastar.it](http://www.pharmastar.it))

S  
I  
N  
V



**Società Italiana  
Interdisciplinare  
NeuroVascolare**

**www.sinv.it**

SINV, Società Italiana Interdisciplinare NeuroVascolare - Associazione senza fini di lucro  
Sede legale: viale Risorgimento 80, 42123 Reggio Emilia  
Sede operativa: c/o PLANNING Congressi Srl

P/IVA e C.F.: 02426840357

#### **Il Comitato Editoriale della Newsletter**

**Direttore responsabile Scientifico:** Dott. Antonio Siniscalchi

**Segreteria Scientifica:** Dott. Giovanni Malferari (Presidente), Giuseppe Pistollato (Vice Presidente), Vincenzo Inchingolo (Segretario), Giuseppe Nicoletti (Tesoriere), Carla Carollo, Nicola Carraro, Sergio Castellani, Roberto Frediani, Salvatore Mangiafico, Norma Poli, Claudio Pozzessere, Sandro Sanguigni, Marialuisa Zedde.

**Gli articoli possono essere inviati via email al seguente indirizzo di posta elettronica:  
anto.siniscalchi@libero.it**

L'iscrizione alla SINV si effettua esclusivamente online collegandosi al sito [www.sinv.it](http://www.sinv.it) > modulo iscrizione. Il costo annuale è di 20 euro.

Per il pagamento effettuare bonifico bancario dell'importo presso:  
Credem - Vignola (MO)

IBAN: IT95 I 03032 67070 010000001964

Causale: NOME COGNOME – QUOTA ASSOCIATIVA SINV 2014

Beneficiario: Società Italiana Interdisciplinare NeuroVascolare

PLANNING Congressi Srl  
Via Guelfa, 9 40138 Bologna (Italy)  
Tel +39 051 300100 int. 147  
Fax +39 051 309477  
segreteria@sinv@planning.it  
www.planning.it