

# Trasformazione emorragica dello stroke ischemico e trattamento della trasformazione emorragica durante terapia trombolitica

Hemorrhagic transformation in ischemic stroke and its treatment during thrombolysis

Maurizio Paciaroni<sup>1</sup>, Luca Masotti<sup>2</sup>, Valeria Caso<sup>1</sup>

<sup>1</sup> Stroke Unit e Divisione di Medicina Cardiovascolare. Università degli Studi di Perugia, Italy

<sup>2</sup> UO Medicina Interna, Ospedale di Cecina, ASL 6 Livorno

## Abstract

Hemorrhagic transformation (HT) of brain infarction or hemorrhagic infarction is a complication of acute ischemic stroke, especially in cardioembolic stroke, and represents the most feared complication of thrombolysis. HT is a multifocal secondary bleeding into brain infarcts with innumerable foci of capillary and venular extravasation either remaining as discrete petechiae or emerging to form confluent purpura. HT is evidenced as a parenchymal area of increased density within an area of low attenuation in a typical vascular distribution on non-contrasted CT scans and is subdivided into two major categories on the basis of standardised definition: hemorrhagic infarct (HI) and parenchymal haematoma (PH). PH has been associated to poor outcome in ischemic stroke patients. Thus, its prevention, early detection and adequate treatment represent key points in the management of acute stroke.

## Keywords

*Hemorrhagic transformation; Ischemic stroke; Thrombolysis*

### Corresponding author

Dott.ssa Valeria Caso  
Stroke Unit – Neurologia Vascolare Medicina Interna  
Cardiovascolare. Università degli Studi  
Ospedale S. Maria della Misericordia Perugia  
Via E. Dottori, 06156 Perugia  
Tel/Fax: 075 5782765  
Email: vcaso@hotmail.com

### Disclosure

Gli Autori dichiarano di non avere conflitti di interesse di tipo finanziario in merito ai temi trattati nel presente articolo

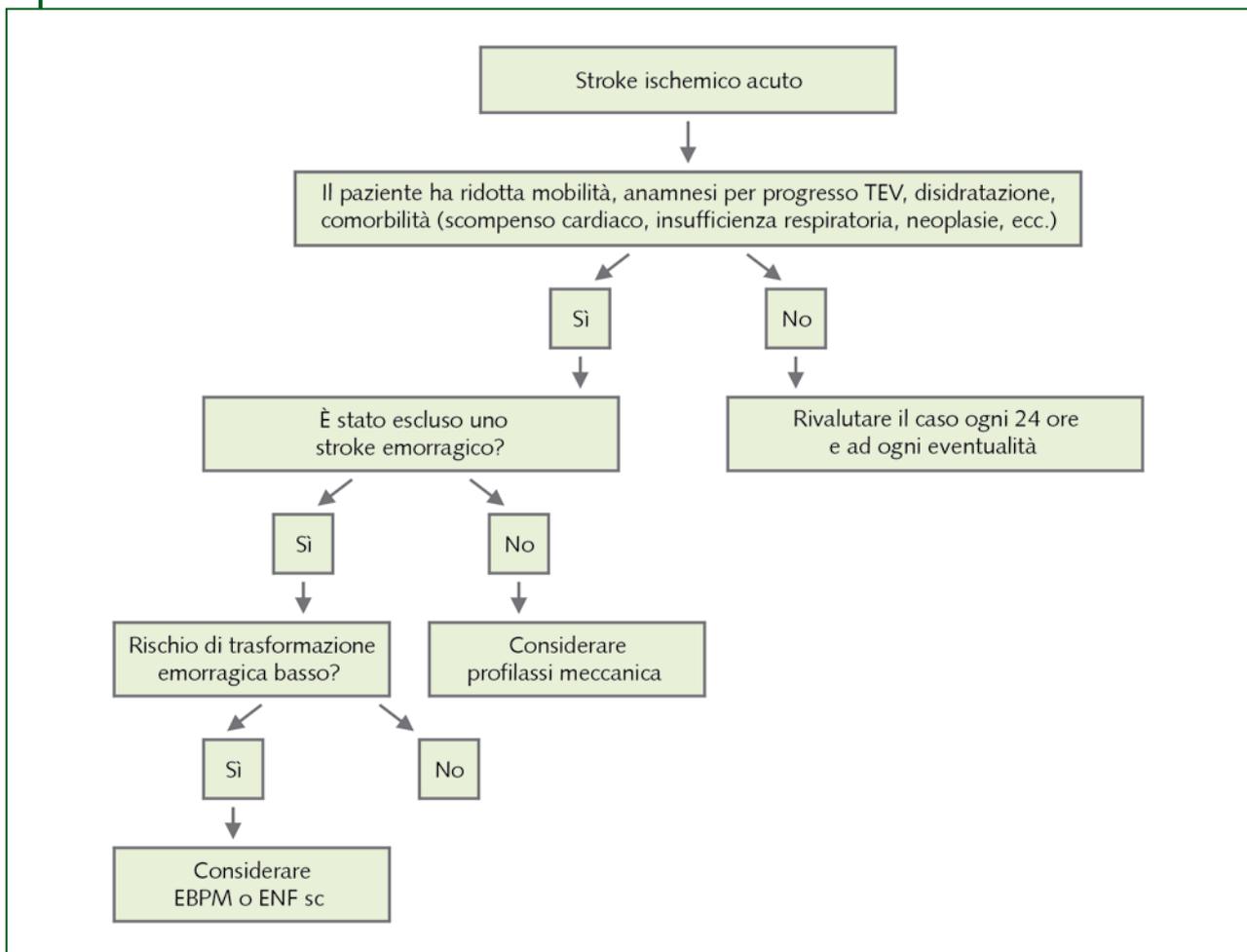
## Trasformazione emorragica dello stroke ischemico: definizione, fisiopatologia, fattori di rischio, sottotipi e outcome

La trasformazione emorragica (HT) di uno stroke ischemico si manifesta nell'8-9% dei pazienti [1,2]. È un fenomeno complesso, principalmente dovuto alla compromissione della barriera emato-encefalica, e potenziali *trigger* sono il danno da riperfusione, lo stress ossidativo, l'infiltrazione leucocitaria e la proteolisi da disregolazione extracellulare [3-6].

La HT può manifestarsi spontaneamente negli ictus ischemici, ma può anche essere una complicanza della terapia antitrombotica (antiaggregante piastrinica, anticoagulante e fibrinolitica) attualmente utilizzata nella fase acuta dell'ictus o nella profilassi secondaria [7-9]. Lo spettro clinico della HT è variabile; nella maggior parte dei casi, infatti, non vi è un aggravamento della sintomatologia iniziale e la HT può

Infarto emorragico 1 (HI 1), petecchie non confluenti
Infarto emorragico 2 (HI 2), petecchie confluenti
Ematoma parenchimale 1 (PH 1), interessamento emorragico < 30% dell'area ischemica con lieve/moderato effetto massa
Ematoma parenchimale 2 (PH 2), interessamento emorragico > 30% con significativo effetto massa

**Tabella I.** Classificazione clinica della trasformazione emorragica dello stroke

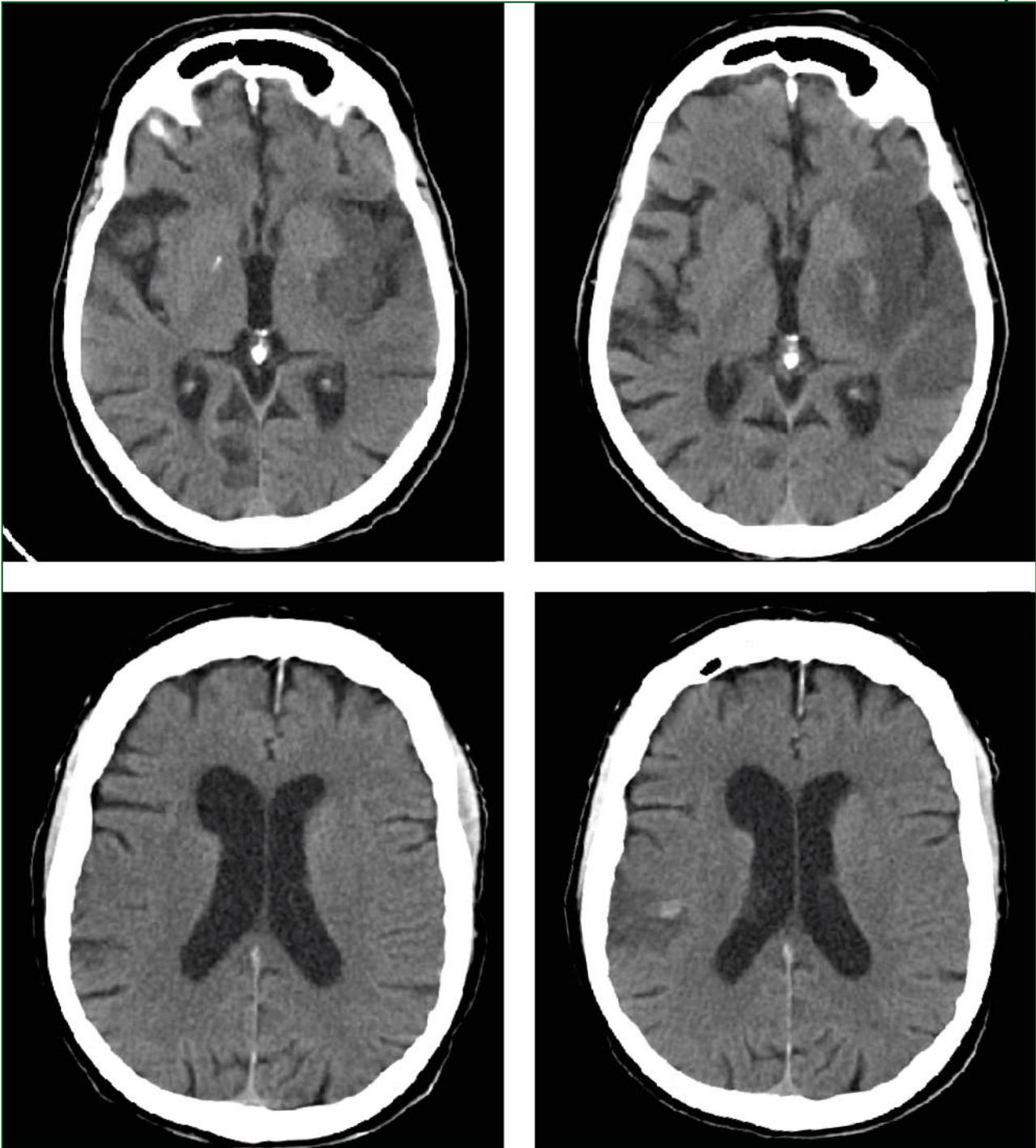


**Figura 1.** Profilassi TEV in pazienti con stroke acuto secondo le linee guida NICE [12,13]

EBM = eparine a basso peso molecolare; ENF = eparina non frazionata

essere evidenziata a un controllo TC non urgente, mentre nelle HT sintomatiche vi è generalmente un deterioramento neurologico che può esitare in un outcome funzionale peggiore o nel decesso del paziente [10].

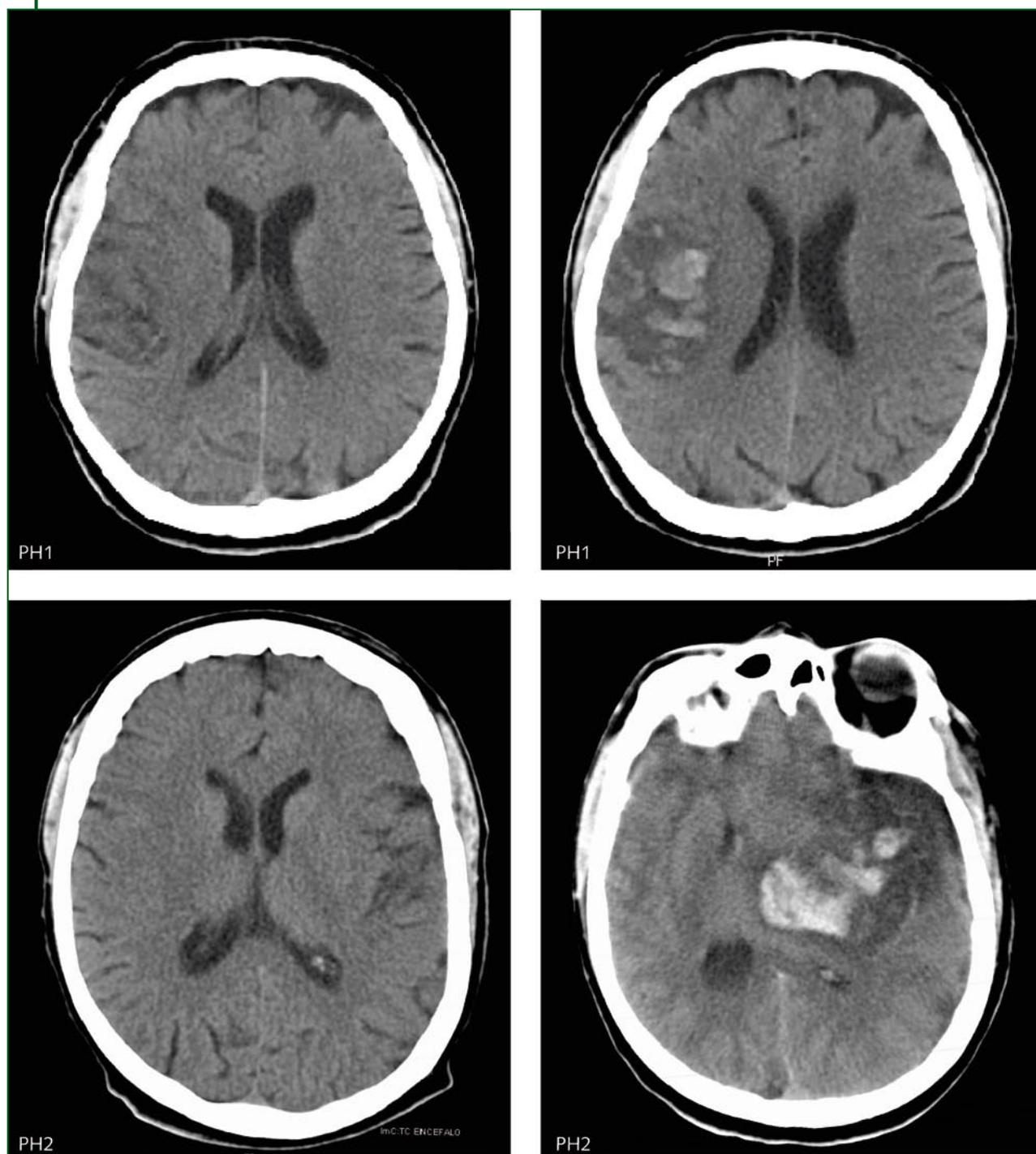
I fattori predittivi di un HT sono rappresentati dalla presenza di un'ampia lesione ischemica iniziale, di uno stroke secondario a cardioembolismo, dal riscontro di alti livelli di glicemia all'ingresso in Ospedale, dall'esecuzione di trattamento trombolitico, dall'uso concomitante della profilassi del tromboem-



**Figura 2.** Esempi di trasformazione emorragica tipo HI (infarto emorragico)

bolismo venoso (TEV) con eparine a basso peso molecolare o eparina non frazionata e dal precedente utilizzo di farmaci anticoagulanti orali [2,11]. L'attenta valutazione del rischio di sanguinamento, così come indicato dalla recenti linee guida NICE (Figura 1), potrebbe limitare la HT secondaria al trattamento profilattico del TEV nel paziente con stroke ischemico [12,13].

La HT è stata classificata secondo criteri basati non solo sulla presenza di sintomi ma anche in base a caratteristiche neuroradiologiche precise, evidenziabili alla tomografia computerizzata (TC) o alla



**Figura 3.** Esempio di trasformazione emorragica tipo PH (ematoma parenchimale)

risonanza magnetica (RM) dell'encefalo [9]. Il primo gruppo è caratterizzato dalla presenza alle neuroimmagini di materiale ematico all'interno della lesione ischemica sotto forma di petecchie isolate o confluenti le quali non determinano compressione sul circostante parenchima cerebrale sano. Questa entità è definita infarto emorragico (*hemorrhagic infarct*, HI). Il secondo gruppo è caratterizzato da materiale ematico all'interno della lesione ischemica in quantità tale da rappresentare un vero e proprio ematoma parenchimale (*parenchymal hematoma*, PH) [9]. La Tabella I riassume i criteri per definire la HT.

Le Figure 2 e 3 mostrano alcuni esempi di HT. Studi clinici hanno dimostrato che solo gli PH, che si manifestano nel 3% circa dei pazienti con stroke ischemico, hanno una prognosi negativa [2,9].

Nello studio ECASS (*European Cooperative Acute Stroke Study*) la presenza di PH 2 si associava a un rischio relativo di rapido deterioramento neurologico di 32,3 (IC 95% = 13,4-77,7) e di mortalità a 3 mesi di 18,0 (IC 95% = 8,05-40,1) [9]. Più recentemente Paciaroni e colleghi hanno evidenziato che il 91,7% dei pazienti con PH era deceduto o severamente disabile a 3 mesi, con un rischio relativo di mortalità o severa disabilità di 15,29 (IC 95% = 2,35-99,35) [2]. Gli HI, che si manifestano nel 5,5% circa dei pazienti con ictus ischemico, sembrano avere un effetto positivo sullo stesso [2]. Una possibile spiegazione di questo dato può essere trovata considerando l'HI come segno di riperfusione della zona ischemizzata.

## Trasformazione emorragica dello stroke ischemico: implicazioni clinico-terapeutiche

Nel paziente che presenta un PH deve essere interrotto qualsiasi trattamento antitrombotico, almeno fino alla dimostrazione della cessazione del sanguinamento, mentre nel paziente con HI la sospensione del trattamento antitrombotico deve essere valutata caso per caso, visto che, in mancanza di solide evidenze della letteratura, non esistono indicazioni precise da parte delle linee guida disponibili. È consigliabile l'interruzione di un trattamento anticoagulante, mentre un trattamento con antiaggreganti piastrinici potrebbe, in alcuni casi, essere continuato (ad es. nel paziente con stroke secondario a stenosi carotidea significativa o fibrillazione atriale, condizioni nelle quali il rischio di recidiva precoce è molto alto, con attento monitoraggio clinico e neuro-radiologico) [14-16].

## Emorragia cerebrale secondaria a trattamento trombolitico nello stroke ischemico

La trombolisi sistemica con rt-PA (*recombinant tissue-type plasminogen activator*) endovena rappresenta il primo e unico trattamento per lo stroke ischemico acuto approvato dall'autorità regolatoria europea (EMA, *European Medicines Agency*) e dal Ministero della Salute. Tuttavia, nella pratica clinica, solo una piccolissima minoranza dei pazienti è sottoposta a questo trattamento; in Italia è stimato che solo lo 0,2% del totale dei pazienti con ictus ischemico e il 1,5% dei pazienti trattabili vengano effettivamente sottoposti a trombolisi sistemica per lo stroke ischemico [16]. Le ragioni di un tale "sottoutilizzo" sono molteplici e solo in parte riconducibili al limite della cosiddetta "finestra terapeutica" (ad oggi rappresentata dalle prime 3 ore dall'insorgenza dei sintomi, ma verosimilmente prossima ad essere estesa a 4,5 ore). Alcuni Autori suggeriscono che il sottoutilizzo della trombolisi sia soprattutto da ricercare nel timore che possa verificarsi una complicanza emorragica [17]. Il rischio di emorragia sintomatica intracerebrale, infatti, rappresenta la reazione avversa maggiore nel trattamento dell'ictus ischemico acuto solo nel 6-7% dei pazienti e comunque senza essere stata

associata ad alcun aumento della morbilità o mortalità complessiva [17]. La mortalità nei pazienti che sviluppano ICH secondaria a trombolisi è comunque elevata. Una recente analisi condotta su 352 pazienti sottoposti a trombolisi dimostra che la mortalità in 20 pazienti (5,7%) che avevano sviluppato ICH è risultata del 75% [18].

Fattori di rischio per ICH trombolisi-correlata sono rappresentati da severo deficit neurologico, elevati livelli di pressione arteriosa sistolica, edema cerebrale o effetto massa alla TC pre-trattamento, iperglicemia, bassa conta piastrinica e anamnesi di scompenso cardiaco [19,20].

Non esistono linee guida basate sull'evidenza nella gestione dell'ICH correlata a trombolisi. Le raccomandazioni, seppur codificate, sono empiriche [14-16] e il trattamento è spesso differente nelle varie realtà e talora diverso nella medesima realtà dove la scelta di una strategia di neutralizzazione può risultare operatore-dipendente. Nella casistica precedentemente descritta, che rappresenta ad oggi la casistica più numerosa sul trattamento dell'ICH da trombolisi, solo 11 pazienti su 20 ricevettero una terapia di neutralizzazione: 7 pazienti su 20 ricevettero plasma fresco congelato, 5 crioprecipitati, 4 vitamina K1 endovena, 3 unità piastriniche e un paziente ricevette antifibrinolitici. 5 pazienti su 11 ricevettero più di un farmaco. È interessante notare che nessun paziente con ICH secondaria a trombolisi presentava bassi livelli di fibrinogeno [18].

## Management pratico dell'emorragia cerebrale secondaria a trombolisi

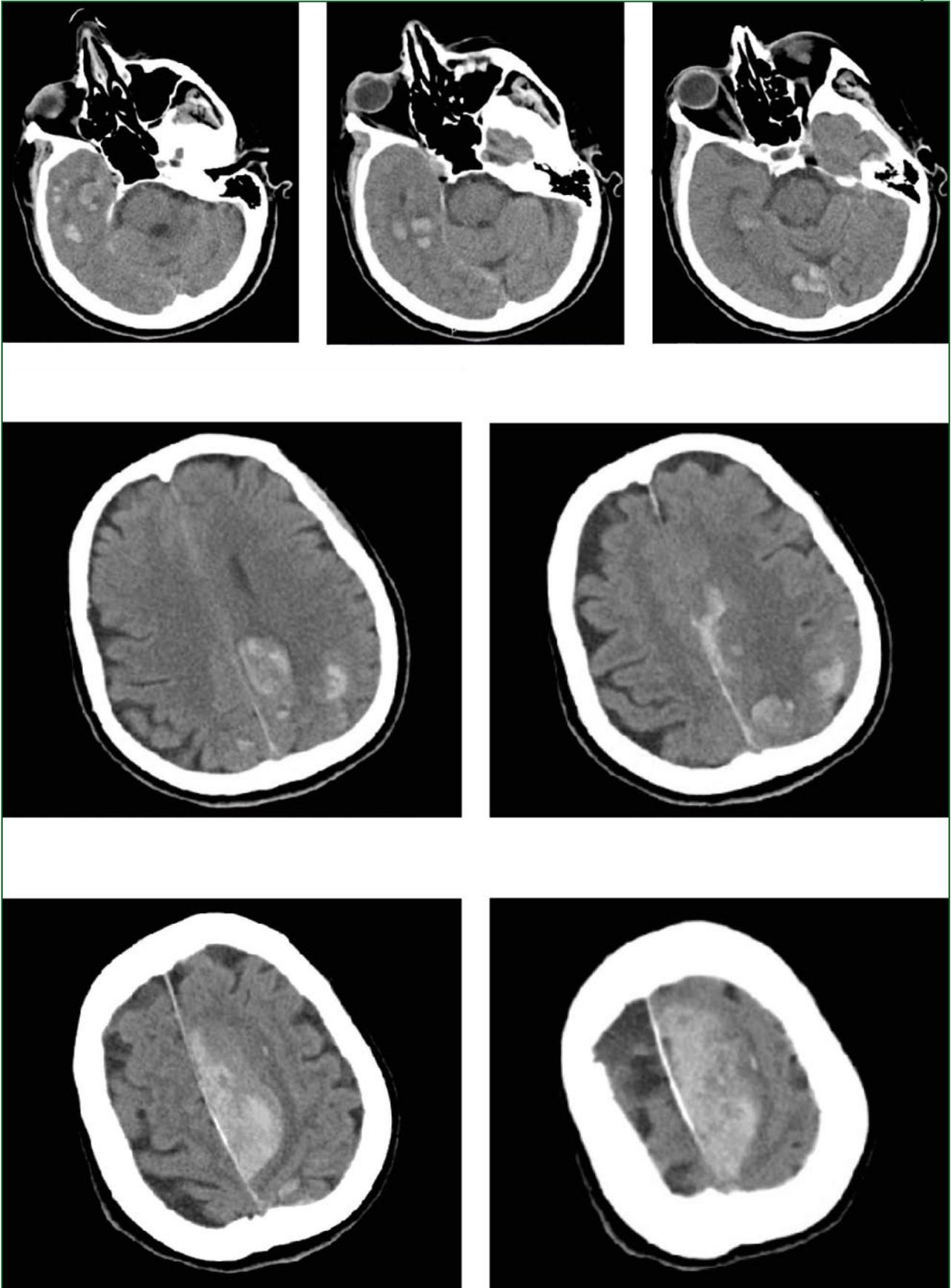
Riportiamo di seguito le raccomandazioni per la gestione dell'emorragia secondaria a trombolisi [14-16]. Se il paziente presenta peggioramento della sintomatologia neurologica, cefalea di nuova insorgenza, nausea e/o vomito si deve sospettare una trasformazione emorragica in seguito a trattamento con rt-PA. In tal caso:

1. sospendere l'infusione di rt-PA, fino a quando non si individuano altre cause che possano giustificare il peggioramento neurologico;
2. eseguire immediata TC-cerebrale di controllo;
3. se la TC-cerebrale è negativa, riprendere l'infusione della restante dose di rt-PA;
4. eseguire prelievo di sangue periferico per misurare PT (tempo di protrombina), PTT (tempo di protrombina parziale), conta piastrinica e fibrinogeno;
5. disporre di crioprecipitati (contenenti fattore VIII, fibrinogeno, fattore XIII), fibrinogeno, piastrine, antifibrinolitici (acido tranexamico o amino caproico) e plasma fresco congelato per eventuale somministrazione.

Se l'emorragia cerebrale è presente:

- valutare i valori del fibrinogeno;
- considerare la somministrazione dei fattori di cui al punto 5 per annullare/tamponare l'effetto del rtPA;
- considerare la valutazione neurochirurgica.

Nonostante il rischio di questa complicanza, spesso multifocale e potenzialmente devastante (Figura 4), va comunque considerato che, al momento attuale, i vantaggi della ri-perfusione ottenuta dalla terapia trombolitica sono sicuramente superiori ai potenziali rischi emorragici, fermo restando, peraltro, che non esistono alternative terapeutiche efficaci a questo trattamento. Attenersi strettamente a indicazioni e controindicazioni e valutare attentamente i fattori di rischio di sanguinamento sono altresì regole fondamentali per ridurre al minimo il rischio di sanguinamento.



**Figura 4.** Esempio di ICH secondaria a trombolisi

## Bibliografia

1. Lindley RI, Wardlaw JM, Sandercock PA, Rimdusid P, Lewis SC, Signorini DF, Ricci S. Frequency and risk factors for spontaneous hemorrhagic transformation of cerebral infarction. *J Stroke Cerebrovasc Dis* 2004; 6: 235-46
2. Paciaroni M, Agnelli G, Corea F, Ageno W, Alberti A, Lanari A, et al. Early hemorrhagic transformation of brain infarction: rate; predictive factors and influence on clinical outcome. Results of a prospective multicenter study. *Stroke* 2008; 39: 2249-56
3. Kassner A, Mandell DM, Mikulis DJ. Measuring permeability in acute ischemic stroke. *Neuroimaging Clin N Am* 2011; 21: 315-25
4. Lin K, Zink WE, Tsiouris AJ, John M, Tekchandani L, Sanelli PC. Risk assessment of hemorrhagic transformation of acute middle cerebral artery stroke using multimodal CT. *J Neuroimaging* 2010 [Epub ahead of print]
5. Hom J, Dankbaar JW, Soares BP, Schneider T, Cheng SC, Bredno J, et al. Blood-brain barrier permeability assessed by perfusion CT predicts symptomatic hemorrhagic transformation and malignant edema in acute ischemic stroke. *AJNR Am J Neuroradiol* 2011; 32: 41-8
6. Ko Y, Park JH, Yang MH, Ko SB, Han MK, Oh CW, Lee J, Lee J, Bae HJ. The significance of blood pressure variability for the development of hemorrhagic transformation in acute ischemic stroke. *Stroke* 2010; 41: 2512-8
7. England TJ, Bath PM, Sare GM, Geeganage C, Moulin T, O'Neill D, et al; TAIST Investigators.. Asymptomatic hemorrhagic transformation of infarction and its relationship with functional outcome and stroke subtype: assessment from the Tinzaparin in Acute Ischaemic Stroke Trial. *Stroke* 2010; 41: 2834-9
8. Pfeilschifter W, Spitzer D, Czech-Zechmeister B, Steinmetz H, Foerch C. Increased risk of hemorrhagic transformation in ischemic stroke occurring during warfarin anticoagulation: an experimental study in mice. *Stroke* 2011; 42: 1116-21
9. Fiorelli M, Bastianello S, von Kummer R, del Zoppo GJ, Larrue V, Lesaffre E, et al. Hemorrhagic transformation within 36 hours of a cerebral infarct. Relationship with early clinical deterioration and 3-month outcome in the European Cooperative Acute Stroke Study I (ECASS I) Cohort. *Stroke* 1999; 30: 2280-4
10. Libman R, Kwiatkowski T, Lyden P, Grotta JC, Tilley BC, Fagen SC, et al; NINDS rt-PA Stroke Study Group. Asymptomatic hemorrhagic transformation of cerebral infarction does not worsen long-term outcome. *J Stroke Cerebrovasc Dis* 2005; 2: 50-4
11. Wolfe T, Suarez JI, Tarr RW, Welter E, Landis D, Sunshine JL, Zaidat OO. Comparison of combined venous and arterial thrombolysis with primary arterial therapy using recombinant tissue plasminogen activator in acute ischemic stroke. *J Stroke Cerebrovasc Dis* 2008; 17: 121-8
12. National Institute for Health and Clinical Excellence CG92. Venous thromboembolism—reducing the risk: NICE guidelines. Disponibile su: <http://www.nice.org.uk/guidance/CG92>
13. National Institute for Health and Clinical Excellence CG68. Diagnosis and initial management of acute stroke and transient ischaemic attack. Disponibile su: <http://www.nice.org.uk/CG68>
14. Adams HP Jr, del Zoppo G, Alberts MJ, Bhatt DL, Brass L, Furlan A, et al; American Heart Association; American Stroke Association Stroke Council; Clinical Cardiology Council; Cardiovascular Radiology and Intervention Council; Atherosclerotic Peripheral Vascular Disease and Quality of Care Outcomes in Research Interdisciplinary Working Groups.. Guidelines for the Early Management of Adults With Ischemic Stroke: A Guideline From the American Heart Association/American Stroke Association Stroke Council, Clinical Cardiology Council, Cardiovascular Radiology and Intervention Council, and the Atherosclerotic Peripheral Vascular Disease and Quality of Care Outcomes in Research Interdisciplinary Working Groups: The American Academy of

- Neurology affirms the value of this guideline as an educational tool for neurologists. *Stroke* 2007; 38: 1655-711
15. The European Stroke Organization (ESO) Executive Committee and the ESO Writing Committee. Guidelines for Management of Ischaemic Stroke and Transient Ischaemic Attack 2008. Disponibile su: <http://www.eso-stroke.org>
  16. SPREAD. Ictus cerebrale: linee guida italiane di prevenzione e trattamento. 6a edizione. Milano: Pubblicazioni Catel Division, 2010
  17. National Institute of Neurological Disorders and Stroke (NINDS) rtPA Stroke Study Group. TPA for acute ischemic stroke. *N Engl J Med* 1995; 333: 1581-17
  18. Goldstein JN, Marrero M, Masrur S, Pervez M, Barrocas AM, Abdullah A, et al. Management of thrombolysis-associated symptomatic intracerebral hemorrhage. *Arch Neurol* 2010; 67: 965-9
  19. Lansberg MG, Albers GW, Wijman CA. Symptomatic intracerebral hemorrhage following thrombolytic therapy for acute ischemic stroke: a review of the risk factors. *Cerebrovasc Dis* 2007; 24: 1-10
  20. Aguilar MI, Freeman WD. Treatment of coagulopathy in intracerebral hemorrhage. *Curr Treat Options Neurol* 2010; 12: 113-28