

Emorragie cerebrali non traumatiche

A. Hochart, C. Cordonnier

Le emorragie intracerebrali rappresentano circa il 10-15% degli accidenti vascolari cerebrali nei paesi occidentali e fino al 40% nei paesi asiatici. Nonostante un'apparente stabilità dell'incidenza in questi ultimi anni, il profilo delle emorragie è cambiato: si osservano meno emorragie profonde, ma si osserva un aumento delle emorragie lobari. Le vasculopatie più frequenti nell'emorragia cerebrale sono: la lesione delle arterie perforanti profonde e l'angiopatia amiloide cerebrale A β sporadica. Nonostante i progressi scientifici nella comprensione della fisiopatologia delle emorragie, la mortalità e la disabilità funzionale restano molto elevate. I pazienti con un'emorragia cerebrale richiedono, come per gli infarti cerebrali, una gestione medica in urgenza all'interno di un'unità neurovascolare. La prevenzione delle emorragie cerebrali si basa principalmente sul controllo dei fattori di rischio vascolare, particolarmente l'ipertensione arteriosa.

© 2017 Elsevier Masson SAS. Tutti i diritti riservati.

Parole chiave: Emorragie intracerebrali; Vasculopatia delle arterie perforanti profonde; Angiopatia amiloide cerebrale; Microemorragie cerebrali; Malformazioni vascolari intracraniche

Struttura dell'articolo

■ Introduzione	1
■ Epidemiologia	1
Incidenza	1
Fattori di rischio	2
■ Diagnosi	2
Difficoltà diagnostica: assenza di scala clinica	2
Modalità di installazione dei sintomi focali	2
Sintomi più frequenti	3
■ Iter diagnostico	3
Elementi dell'interrogatorio	4
Elementi clinici associati al deficit neurologico	4
Diagnostica per immagini	4
Esami di laboratorio	5
■ Cause di EIC	5
Dimenticare il termine emorragia cerebrale "primitiva"	5
Fattore di rischio non significa relazione di causalità	5
Cause più frequenti	5
■ Prognosi	7
Prognosi vitale e funzionale	7
Crisi convulsive tardive	7
Declino cognitivo	7
Recidive cerebrovascolari	8
■ Gestione dei pazienti con un'emorragia cerebrale "spontanea"	8
Nelle prime ore: lotta contro l'espansione del volume dell'emorragia	8
Prevenzione delle recidive cerebrovascolari	9
■ Conclusioni	9

■ Introduzione

L'emorragia intracerebrale (EIC) è definita come l'irruzione di sangue nel parenchima cerebrale. I termini usati in letteratura sono, talvolta, confusi. È importante distinguere:

- le emorragie "spontanee" dalle emorragie traumatiche;
- le emorragie conseguenti alle malformazioni vascolari intracraniche dalle emorragie "spontanee" senza causa malformativa evidente con o senza fattori di rischio (per esempio, ipertensione arteriosa [HTA]), con o senza fattore precipitante (per esempio, trattamento anticoagulante o antiplateletico). Questo sottogruppo di emorragie è generalmente descritto con il termine "primitivo" in letteratura.

■ Epidemiologia

Le EIC rappresentano circa il 10-15% degli accidenti vascolari cerebrali (AVC) nei paesi occidentali e fino al 40% nelle popolazioni asiatiche ^[1, 2].

Incidenza

L'incidenza delle EIC su scala mondiale è di 24,6 per 100 000 abitanti/anno (intervallo di confidenza 95% [IC 95%] [7,7-19, 19-30]) ripartita secondo l'origine etnica: 24,2 (IC 95% [20,9-28,0]) nella popolazione occidentale, 22,9 (IC 95% [6,8-14, 14-35]) nella popolazione afroantilliana, 19,6 (IC 95% [5,7-15, 15-24]) nella popolazione ispanica e 51,8 (IC 95% [3,8-38, 38-69]) nella popolazione asiatica ^[2]. L'incidenza delle EIC aumenta con l'età, andando da 0,10 (IC 95% [0,06-0,14]) nei soggetti di meno di 45 anni a 9,6 (IC 95% [6,6-9, 9-13]) in quelli oltre gli 85 anni (quando è preso

come riferimento il gruppo di pazienti di età 45-54 anni). Nonostante una diminuzione dell'incidenza complessiva degli AVC del 42% negli ultimi 40 anni, spiegata essenzialmente da una diminuzione dell'incidenza degli accidenti ischemici cerebrali (AIC) [1], l'incidenza delle EIC rimane stabile [3]. Tuttavia, il profilo delle EIC si è evoluto. Vi sono meno EIC profonde associate all'HTA, ma più EIC lobari associate all'assunzione di antitrombotici nei pazienti oltre i 75 anni [4].

Fattori di rischio

Pressione arteriosa

Nello studio INTERSTROKE, i soggetti ipertesi avevano un rischio di EIC moltiplicato per 3,8 (IC 95% [2,96-4,78]) rispetto ai soggetti non ipertesi e questo rischio aumentava a 9,18 (IC 95% [6,8-12,39]), se i valori pressori prima dell'EIC erano già stati superiori a 160/90 mmHg in almeno tre occasioni [5].

Una revisione critica della letteratura ha mostrato che il ruolo dell'HTA differisce probabilmente a seconda della sede dell'EIC: i soggetti con un'EIC profonda erano due volte più spesso ipertesi rispetto ai pazienti con EIC lobare, ma, quando gli autori prendevano in considerazione solo gli studi che avevano utilizzato una metodologia rigorosa ($n = 601$ pazienti), l'odds ratio (OR) era soltanto di 1,5 [6]. È, pertanto, necessario approfondire le conoscenze sul ruolo dell'HTA nei diversi tipi di EIC.

Alcol

Il rapporto tra consumo eccessivo di alcol ed EIC è stato studiato meno bene che negli AIC. Nonostante l'eterogeneità degli studi, una metanalisi ha suggerito che i soggetti che avevano un consumo eccessivo di alcol avevano un OR di 3,4 di sviluppare un'EIC [7]. Lo studio INTERSTROKE ha riscontrato degli OR più bassi: 1,52 (IC 95% [1,07-2,16]) per un consumo da 1 a 30 bicchieri di alcol al mese e 2,01 ([1,35 a 2,99]) per un consumo superiore a 30 bicchieri al mese [5]. Rispetto ai pazienti con emorragia cerebrale senza eccessivo consumo di alcol, i pazienti con un consumo eccessivo presentano più spesso un'EIC profonda (OR = 1,71; IC 95% [1,05-2,77]). Inoltre, la loro prognosi quoad vitam è peggiore, con un rischio di morte entro 2 anni più elevato, specialmente nei pazienti sotto i 60 anni (hazard ratio [HR] = 1,96; IC 95% [1,06-3,63]) [8].

Colesterolemia

Gli studi "caso-controllo" sul rapporto tra EIC e colesterolo sono contrastanti: alcuni hanno mostrato un aumento del rischio di EIC in caso di ipercolesterolemia [9], mentre altri non hanno mostrato alcuna associazione [10] o hanno mostrato un'associazione inversa [11]. L'ipocolesterolemia potrebbe fragilizzare l'endotelio delle arterie intracerebrali e favorire la comparsa di un'EIC, soprattutto in presenza di una HTA. Studi di coorte suggeriscono che il rischio di EIC aumenta quando il tasso di colesterolo è basso [7]. Tuttavia, sembrerebbe che questi bassi tassi siano deleteri soprattutto nei soggetti con intossicazione alcolica [12] o HTA [13]. Nei pazienti che non hanno precedenti di AVC, una metanalisi su più di 90 000 pazienti non ha mostrato alcun aumento del rischio di EIC sotto trattamento con statine [14]. Questo rischio sembra, tuttavia, differente quando si prendono in considerazione solo i pazienti con un precedente di AVC. Il rischio relativo di EIC dopo AVC è stato valutato a 1,7 (IC 95% [1,2-5]) in una metanalisi che raccoglieva 4 008 pazienti trattati con statine, rispetto a 4 003 pazienti trattati con placebo [15].

Tabagismo, diabete, obesità e regime alimentare

L'associazione tra tabagismo attivo o diabete e il rischio di EIC sembra più marginale [7]. Lo stesso vale per i soggetti che seguono un regime alimentare non equilibrato e hanno un elevato rapporto tra girovita e circonferenza dei fianchi [5].

Età e sesso

Il rischio di EIC aumenta con l'età (OR = 1,97 per fascia di 10 anni) ed è maggiore negli uomini (OR = 3,7) [7].

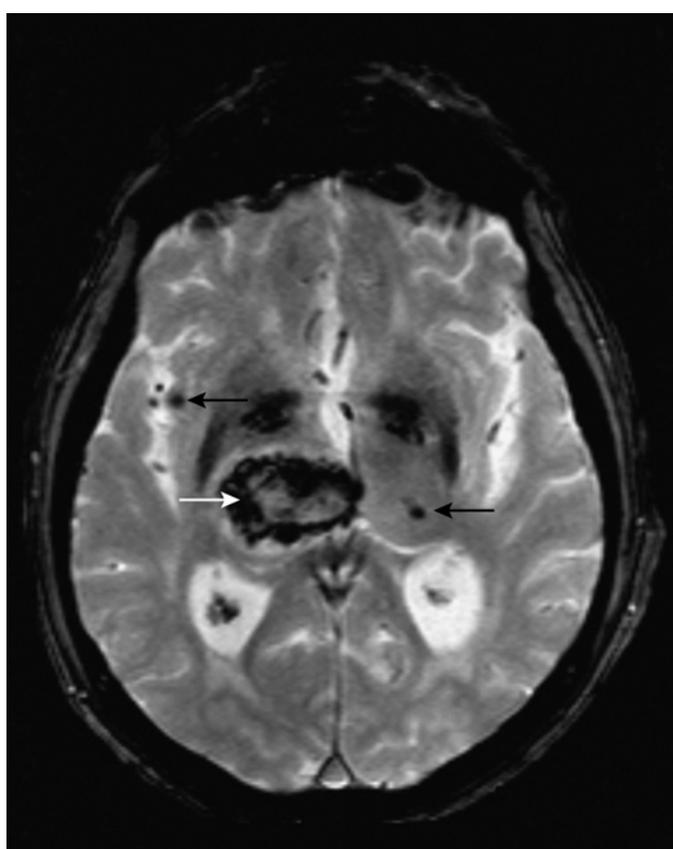


Figura 1. Paziente di 70 anni che presenta un'emorragia profonda e delle microemorragie cerebrali. Emorragia capsulotalamica destra (freccia bianca) e microemorragie cerebrali profonde (freccie nere) in risonanza magnetica cerebrale, sezioni assiali: iposegnali in sequenza ponderata eco di gradiente-T2*.

Microemorragie cerebrali

Le microemorragie cerebrali (Fig. 1), chiamate *microbleeds* nella letteratura anglosassone, sono frequenti nei pazienti che hanno avuto un'EIC: la prevalenza di queste microemorragie è del 52% in caso di prima EIC e dell'83% in caso di recidiva [16]. Solo pochi studi hanno valutato il loro valore prognostico: la presenza di microemorragie potrebbe essere un fattore di rischio di recidiva di EIC [17].

■ Diagnosi

Difficoltà diagnostica: assenza di scala clinica

La difficoltà principale quando si discute l'epidemiologia delle EIC è la necessità di confermare la diagnosi con una diagnostica per immagini cerebrale realizzata precocemente, poiché questa permette di distinguere tra infarto ed emorragia. I punteggi clinici, come il Guy's Hospital Score [18] o il Siriraj Hospital Score [19], non permettono questa distinzione in modo affidabile [20]. Inoltre, quando la diagnostica per immagini è realizzata, deve esserlo nelle prime ore. In effetti, dopo alcune settimane, una piccola emorragia può essere confusa alla TC con un piccolo infarto [21].

Modalità di installazione dei sintomi focali

In un terzo dei casi, il deficit neurologico è massimale fin dall'inizio [22, 23]. In due terzi dei casi, l'installazione del deficit avviene in 10-30 minuti. Delle fluttuazioni iniziali con recupero completo transitorio, come si può osservare nell'AIC, sono eccezionali nelle EIC. L'EIC è un fenomeno dinamico. Più la presa in carico dei pazienti è precoce dopo l'installazione dei segni, più il rischio di aggravamento è elevato. In uno studio su 103 pazienti, è stato dimostrato che il 26% dei pazienti

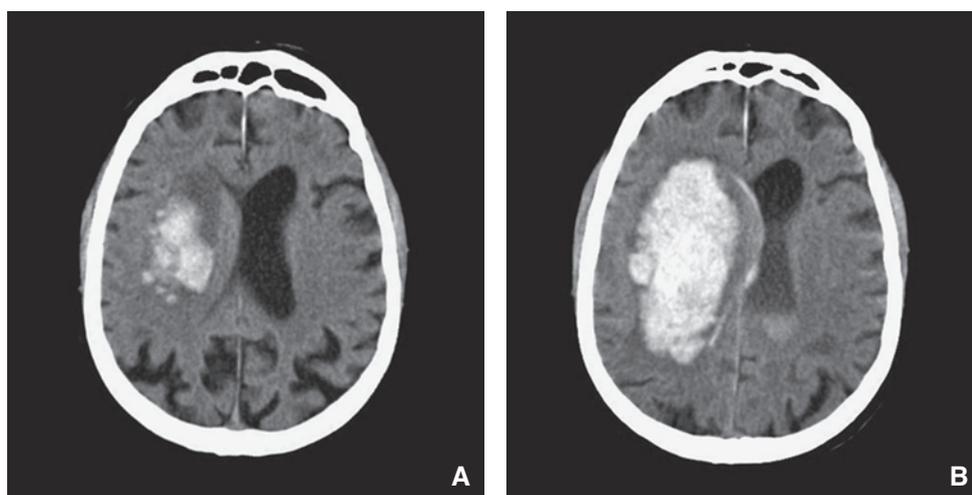


Figura 2. *Time is brain.* TC cerebrale senza contrasto in sezione assiale realizzata due ore dopo l'insorgenza dei sintomi (A) in un paziente di 62 anni. TC di controllo realizzata sei ore dopo l'insorgenza dei sintomi (B) che illustra la crescita dell'emorragia cerebrale durante le prime ore dopo l'insorgenza dei sintomi.

presentava un aumento del 33% del volume dell'EIC durante le prime 4 ore dopo l'installazione del deficit. Complessivamente, il 38% dei pazienti presentava un aumento di volume nel corso delle prime 24 ore [24]. Questo aumento di volume è associato a un aggravamento clinico (Fig. 2).

Sintomi più frequenti

La presentazione clinica delle EIC comprende sintomi focali legati alla sede dell'EIC e segni clinici generali non specifici (cefalee, vomiti, disturbi della vigilanza che suggeriscono un'ipertensione endocranica). Tuttavia, nessuno dei sintomi o segni clinici, né la loro combinazione, ha sufficienti sensibilità e specificità per distinguere un'EIC da un altro tipo di AVC. Circa il 3% dei pazienti ricoverati per EIC ha un deficit che è completamente regredito al momento del ricovero (Cordonnier, dati personali).

Forme topografiche

Si distinguono classicamente le EIC lobari, profonde (nucleo caudato, putamen o talamo) e della fossa posteriore (tronco cerebrale o cervelletto) (Fig. 3). I dati sulla distribuzione dei siti di EIC hanno un valore limitato perché le serie ospedaliere sono soggette a distorsioni di reclutamento e possono sottostimare i pazienti più gravi o meno gravi e i registri di popolazione contengono pochissimi casi di EIC. La distribuzione è globalmente la seguente: lobare 35%, profonda 55% (di cui 30% putamen, 20% talamo, 5% caudato) e fossa posteriore 10% (di cui 6% tronco cerebrale). I segni clinici dipenderanno, in seguito, dalla sede dell'EIC, dal suo volume e dalla sua estensione a una o più altre strutture cerebrali.

Cefalee

Durante le prime 12 ore, le cefalee sono presenti in circa un terzo dei pazienti ricoverati per un'EIC. Esse sono più frequenti che negli infarti cerebrali (36% contro 16%) [25]. La frequenza delle cefalee è simile nelle emorragie sopra- o sottotentoriali. Esse sono, il più delle volte, diffuse e di comparsa progressiva. La presenza di cefalee e le loro modalità di installazione devono far ipotizzare alcune cause: trombosi venosa cerebrale (TVC), malformazioni vascolari (aneurisma in caso di cefalea esplosiva) e angiomi.

Vomiti

I vomiti sono frequenti negli AVC della fossa posteriore, sia emorragici che ischemici. Le lesioni vascolari possono, in effetti, interessare le strutture vestibolari o il pavimento di V4. Mentre i vomiti sono rari negli infarti sopratentoriali, sono frequenti (60%) nelle emorragie sopratentoriali [22, 26]. La comparsa di vomiti è, probabilmente, sintomatica di un aumento della pressione intracranica o dell'estensione intraventricolare.

Disturbi della vigilanza

La frequenza dei disturbi della vigilanza al momento del ricovero varia a seconda del metodo di reclutamento dei pazienti (casistiche neurologiche, neurochirurgiche, centri specializzati, ecc.). Era del 50% nel registro della popolazione di Digione e nella coorte ospedaliera di Lille [27]. I disturbi della vigilanza possono comparire indipendentemente dalla sede dell'EIC. Nelle emorragie sopratentoriali, il disturbo della vigilanza è legato o a un'ipertensione intracranica o a un effetto massa sulla parte superiore del tronco cerebrale. Nelle emorragie cerebellari, il disturbo della vigilanza può derivare da una compressione del tronco cerebrale o da un grave idrocefalo. La presenza di un disturbo della coscienza è un fattore prognostico negativo. Inoltre, è in questo gruppo di pazienti con disturbo della coscienza che le indicazioni di non rianimazione sono, il più delle volte, date precocemente, e diversi studi hanno dimostrato che l'implementazione dei *do not resuscitate order* era di per sé predittiva di prognosi infausta [28, 29].

Crisi convulsive

L'incidenza delle crisi convulsive dopo un'EIC varia dal 2,7 al 17% [30-34]. La maggior parte degli studi utilizza una definizione clinica delle crisi. Nei pochi studi che utilizzano il monitoraggio elettroencefalografico continuo, l'incidenza delle crisi "elettriche" è più elevata (42%) [35]. Le crisi convulsive precoci (corrispondenti alle crisi che insorgono nei sette giorni che seguono l'EIC) compaiono in circa il 14% dei pazienti. Nella metà dei casi, le crisi convulsive si verificano al momento dell'installazione dei sintomi focali collegati all'EIC (*onset seizures*). L'unico fattore associato alla comparsa di crisi precoci è l'interessamento della corteccia. Peraltro, in questo studio, la comparsa di crisi precoci non aveva alcuna influenza sulla prognosi funzionale o vitale a sei mesi [34].

Modificazioni elettrocardiografiche e sofferenza miocardica

L'improvviso aumento dell'attività simpatica e del tasso di catecolamine in fase acuta di un'EIC può portare a una sofferenza miocardica con modificazioni all'elettrocardiogramma (ECG). Si può riscontrare un quadro di tipo cardiomiopatia da stress (sindrome di "Tako-Tsubo") [36]. I pazienti presentano modificazioni reversibili dell'ECG suggestive di infarto anteriore, un moderato innalzamento degli enzimi cardiaci e, talvolta, un dolore toracico. Nella patologia cerebrovascolare, questa entità è stata principalmente descritta nelle emorragie subaracnoidee [37], ma si può incontrare nelle EIC. Non si deve, tuttavia, misconoscere una vera e propria ischemia miocardica sottostante.

Iter diagnostico

Esso deve aiutare a orientare il bilancio paraclinico per identificare rapidamente la causa dell'EIC.

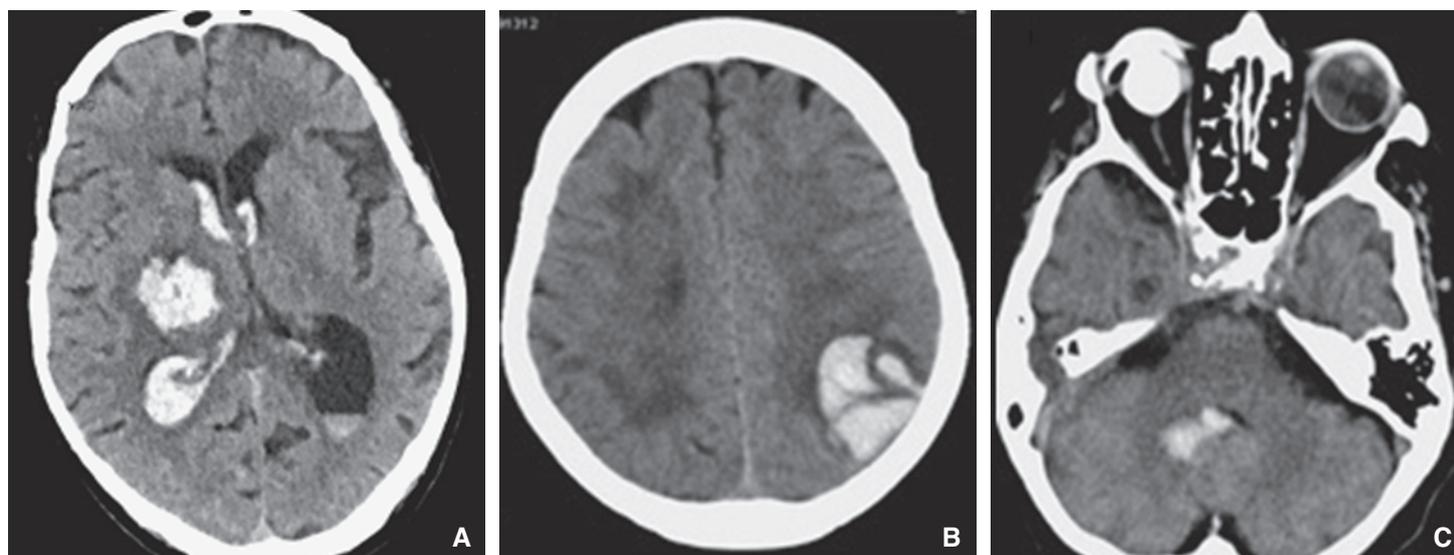


Figura 3. Diverse localizzazioni di emorragie intracerebrali.

A. TC cerebrale senza iniezione di mezzo di contrasto in sezione assiale: emorragia profonda (talamo-capsulo-caudata) destra con inondazione ventricolare.
B. TC cerebrale senza iniezione di mezzo di contrasto in sezione assiale: emorragia lobare (parieto-occipitale) sinistra.
C. TC cerebrale senza iniezione di mezzo di contrasto in sezione assiale: emorragia della fossa posteriore (cerebellare destra con inondazione del quarto ventricolo).

Elementi dell'interrogatorio

Alcuni elementi dell'interrogatorio possono orientare verso alcune eziologie:

- l'età: paziente giovane (malformazione vascolare), paziente anziano (malattia delle piccole arterie, angiopatia amiloide cerebrale [AAC]);
- l'assunzione di farmaci anticoagulanti orali va ricercata perché, in tal caso, la correzione dell'emostasi deve essere realizzata in urgenza vitale;
- la gravidanza e il post-partum: eclampsia, sindrome di vasocostrizione reversibile, TVC;
- le cefalee inusuali, un contesto protrombotico (TVC);
- l'uso di droghe (anfetamine, cocaina): angiopatie tossiche, sindrome di vasocostrizione reversibile;
- un'anamnesi familiare di EIC può suggerire una forma familiare di cavernomatosi e di AAC;
- un precedente personale di EIC nello stesso territorio suggerisce l'esistenza di una lesione strutturale (tumore, malformazione vascolare);
- un precedente di deficit transitorio, di declino cognitivo e di EIC lobare in un altro territorio, che possono far ipotizzare un'AAC;
- un precedente di crisi convulsive, il più delle volte parziali, può far sospettare una malformazione vascolare (malformazione arterovenosa [MAV] cavernoma) o un tumore;
- un precedente di cancro può far sospettare una metastasi cerebrale (melanoma, cancro del rene, cancro bronchiale, coriocarcinoma);
- in caso di emofilia, il deficit neurologico, il coma o la cefalea grave devono essere considerati un'EIC fino a prova contraria;
- la presenza di una valvulopatia con febbre deve far sospettare un'endocardite infettiva.

Elementi clinici associati al deficit neurologico

L'esame clinico generale apporta pochi elementi a favore della diagnosi di EIC e della sua causa. Delle ecchimosi diffuse o dei sanguinamenti in altri siti suggeriscono un disturbo della coagulazione. La presenza di un soffio cardiaco suggerisce un'endocardite, ma questa causa di EIC attraverso un aneurisma micotico o un infarto secondariamente emorragico è molto rara. Un tumore cutaneo può suggerire una metastasi di melanoma.

Il fondo dell'occhio in fase acuta può essere difficile da interpretare in caso di ipertensione intracranica grave. Dei segni di retinopatia ipertensiva cronica possono, tuttavia, orientare verso una malattia delle piccole arterie.

Diagnostica per immagini

Le pratiche di indagine delle EIC sono estremamente eterogenee all'interno delle diverse specialità che possono essere coinvolte nella gestione dei pazienti con un'EIC (neurologi, neurochirurghi, rianimatori, neuroradiologi) [38]. Si devono porre tre domande: quali pazienti devono essere sottoposti ad altri esami radiologici dopo la diagnostica per immagini dell'accettazione? Con quali esami? In quale momento? Lo scarso livello di prova delle raccomandazioni internazionali riflette la scarsità di letteratura su questo soggetto. Le raccomandazioni americane del 2015 [39] ed europee del 2014 [40] non affrontano il problema della scelta e del momento di realizzazione degli esami radiologici.

Diagnostica per immagini del parenchima cerebrale in fase acuta: TC o risonanza magnetica encefalica?

Qualsiasi deficit neurologico focale improvviso deve essere sottoposto a una diagnostica per immagini cerebrale in urgenza.

Idealmente, le capacità diagnostiche della risonanza magnetica (RM) fin dalle prime ore dell'EIC grazie alle sequenze in T2*-eco di gradiente portano a raccomandare questo esame in prima intenzione, se lo stato del paziente lo permette (Fig. 1) [41, 42]. Inoltre, la RM può fornire argomenti indiretti a favore di alcune cause: malattia delle arterie perforanti profonde spesso chiamata "malattia delle piccole arterie" (leucoaraiosi, lacune) e AAC (microemorragie cerebrali strettamente lobari, siderosi superficiale corticale) (Fig. 4). Se la RM non è fattibile, si deve, allora, eseguire una TC. Occorre, tuttavia, sottolineare che la TC può mancare di sensibilità al di là della prima settimana, tanto più quando l'EIC è di piccole dimensioni, in quanto appare isodensa [43].

Indagini sui vasi: come? chi? quando?

Se si sospetta una malformazione vascolare tipo aneurisma o MAV, è necessaria un'indagine dei vasi. Mentre queste tecniche sono ben validate nel bilancio delle emorragie subaracnoidee, non esistono dati solidi sulla resa diagnostica della angio-TC spirale o dell'angiografia in risonanza magnetica (ARM)/ARM dinamica rispetto all'angiografia convenzionale nel bilancio di un'EIC, particolarmente per la diagnosi di malformazioni arterovenose. Così, la tecnica di riferimento resta l'arteriografia convenzionale.

I pazienti con un'EIC sono spesso poco indagati, in particolare quando sono anziani e ipertesi [38]. Peraltro, mentre la prevalenza delle malformazioni vascolari rivelate da un'emorragia cerebrale è ben nota nei soggetti giovani non ipertesi, sono disponibili pochi

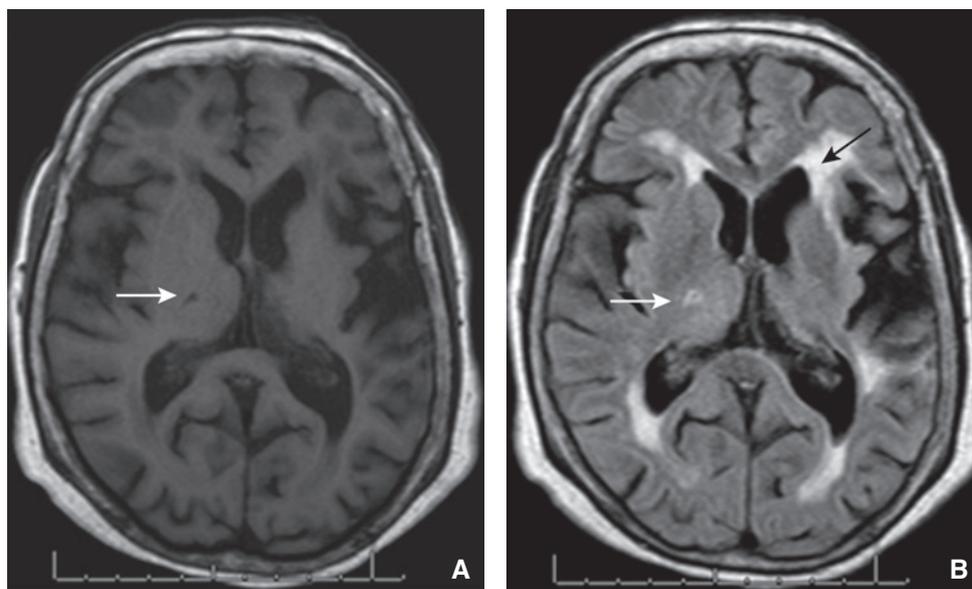


Figura 4. Paziente di 65 anni che presenta stimate radiologiche di vasculopatia delle arterie perforanti profonde. Lacuna talamica destra antica (freccia bianca) e leucoaraiosi (freccia nera) alla risonanza magnetica, in sezione assiale. **A.** Iposegnale in sequenza ponderata T1. **B.** Iposegnale con una corona in ipersegnale in sequenza ponderata FLAIR.

dati su soggetti ipertesi con un'emorragia profonda. In assenza di una causa evidente, è necessario realizzare un bilancio radiologico completo e ripetuto. Per esempio, in caso di EIC profonda in un soggetto iperteso, in assenza di segni di malattia delle piccole arterie (leucoaraiosi, lacuna), può essere necessario ripetere la RM a distanza e ricorrere a un'arteriografia convenzionale. Se la gestione terapeutica dipende dalla causa, il bilancio paraclinico deve essere realizzato rapidamente. Il problema della diagnostica per immagini è legato al fatto che il sangue o l'effetto massa in fase acuta e subacuta possono mascherare la causa, per esempio un cavernoma o una MAV di piccole dimensioni. Quando la ricerca di una malformazione vascolare in fase acuta è negativa, può essere utile la ripetizione dell'esame entro 3-6 mesi. In una coorte di 22 pazienti con una prima arteriografia negativa nel bilancio di un'EIC lobare, quattro (18%) avevano una MAV diagnosticata sulla seconda arteriografia [44].

Anziché essere *evidence based*, il bilancio radiologico delle EIC si basa sull'esperienza di ogni équipe e sulla disponibilità delle attrezzature. Nonostante il basso livello di evidenze disponibili in letteratura, viene proposto un algoritmo decisionale (Fig. 5).

Esami di laboratorio

Il bilancio laboratoristico raramente individua la causa dell'EIC (tranne nei casi di disturbi della coagulazione, come l'emofilia o una grave trombocitopenia), ma può rivelare degli elementi indiretti che orientano la strategia diagnostica (per esempio, una sindrome infiammatoria in caso di angioite) o dei disturbi che comportano una gestione specifica, in particolare in caso di *International normalized ratio* (INR) superiore a 1,4. Occorre sottolineare che un INR elevato o una trombocitopenia non sono cause di EIC ma fattori precipitanti. La Tabella 1 propone gli esami di laboratorio da realizzare all'accettazione di un paziente con EIC.

■ Cause di EIC

Dimenticare il termine emorragia cerebrale "primitiva"

Le EIC ricoprono una varietà di cause differenti [45]. Il concetto di EIC "primaria" deve essere sostituito da una stratificazione più sistematica tenendo conto della vasculopatia sottostante [46].

Fattore di rischio non significa relazione di causalità

L'HTA, il consumo eccessivo di alcol, il sesso maschile e l'età sono i fattori di rischio importanti di EIC (cfr. supra). Questi fat-

tori possono comportare delle modificazioni a livello vascolare che possono eventualmente essere responsabili di un'EIC [45]. Il termine di EIC ipertensiva è fonte di confusione. I medici devono dedicarsi a identificare la vasculopatia sottostante piuttosto che considerare un fattore di rischio frequente come l'unica causa dell'EIC.

Cause più frequenti

Un elenco esaustivo delle diverse cause di EIC è presentato nella Tabella 2. Le cause più frequenti sono descritte in dettaglio (cfr. infra). Le EIC di origine traumatica non sono affrontate in questa sede.

Angiopatia amiloide cerebrale (forma A β sporadica)

L'AAC [47] corrisponde a una microangiopatia cerebrale caratterizzata dal progressivo deposito del peptide amiloide A β , principalmente della forma A β 42 [48], nella parete delle arterie cerebrali di piccolo e medio calibro, delle arteriole e dei capillari diretti alla corteccia e alle meningi [49]. Questo deposito amiloide è responsabile della distruzione dello strato muscolare e di una disorganizzazione architettone con ispessimento e degenerazione ialina parietale che portano a una fragilità vascolare con formazione di microaneurismi e a una necrosi fibrinoide.

La percentuale di EIC rispetto alle lesioni di AAC è stimata tra il 2,25% e il 26,1% [49]. I criteri diagnostici di AAC si basano sui criteri di Boston [50]. Essi sono stati validati nel 2001 da Knudsen et al., che hanno riscontrato per l'AAC probabile un'eccellente specificità del 100% (IC 95% [77-100]). Al contrario, la sensibilità e il valore predittivo negativo erano imperfetti, rispettivamente del 44% (IC 95% [28-62]) e del 39% (IC 95% [22-58]).

Nuovi elementi sono venuti a completare questi criteri e a migliorare leggermente la loro resa diagnostica. Si tratta delle microemorragie cerebrali puramente lobari e della siderosi superficiale corticale [51, 52] (Tabella 3). Il tema dell'AAC è trattato nel capitolo 17-046-B-09 dell'EMC di neurologia [47].

Vasculopatia delle arterie perforanti profonde ("deep perforating vasculopathy", detta arteriopatia ipertensiva o malattia delle piccole arterie)

L'HTA cronica può provocare una rottura della parete arteriosa dei piccoli vasi cerebrali. La maggior parte delle conoscenze attuali proviene dai lavori di Fisher negli anni '60 e si basa sullo studio minuzioso di 18 cervelli [53]. A quel tempo, la prevenzione e il trattamento dell'HTA non erano ottimali. Fisher ha evidenziato

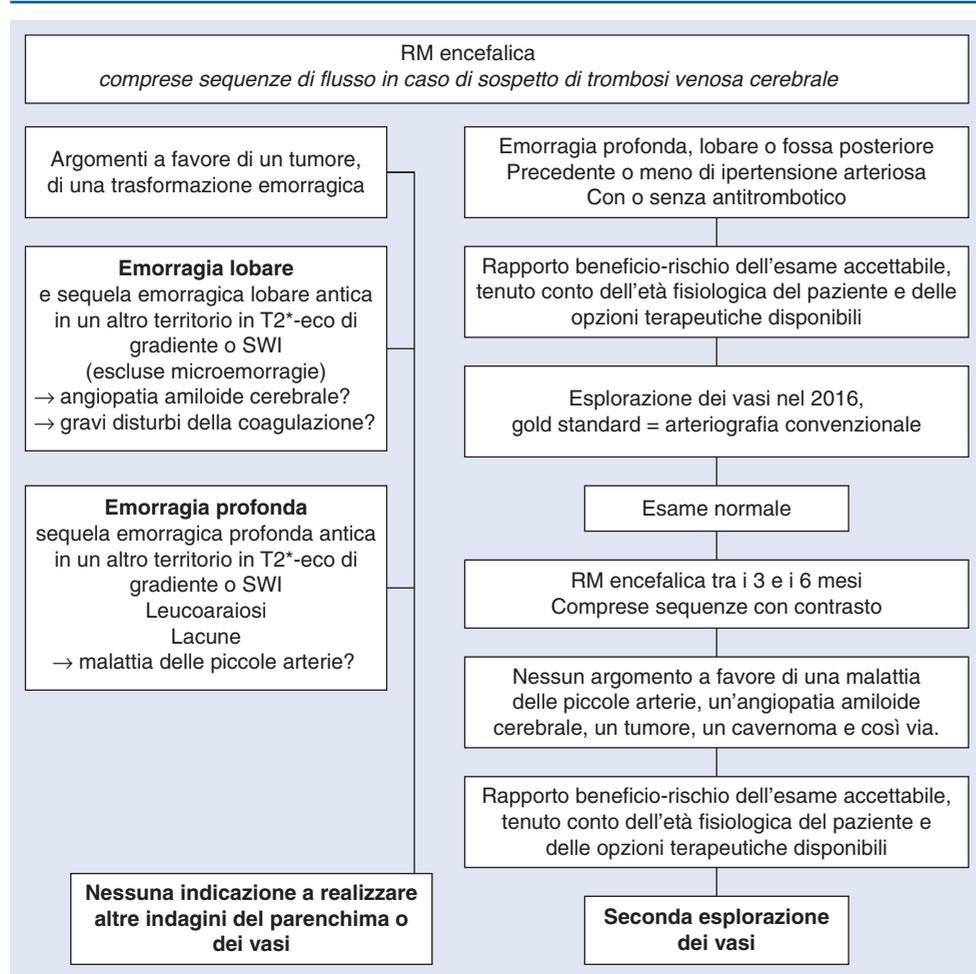


Figura 5. Algoritmo decisionale. Esplorazione radiologica delle emorragie cerebrali. SWI: susceptibility weighted imaging; RM: risonanza magnetica.

Tabella 1.

Esami di laboratorio da realizzare all'accettazione di un paziente affetto da un'emorragia cerebrale parenchimale non traumatica.

Laboratorio
Emocromo con formula, piastrine
TP, INR, APTT, se anormali, ricercare un'assunzione di anticoagulanti, completare con il dosaggio dei fattori della coagulazione
PCR, fibrinogeno ed emocolture se segni di richiamo infettivi.
Test di funzionalità epatica
Test di funzionalità renale
Ricerca di tossici ematici e urinari in caso di sospetta angioite tossica

TP: tasso di protrombina; INR: *international normalized ratio*; aPTT: tempo di tromboplastina attivata.

delle modificazioni strutturali nei piccoli vasi cerebrali, tra cui l'aterosclerosi intracranica e la lipoalinosi, associate o meno a microaneurismi. Queste lesioni erano spesso localizzate nelle arterie perforanti dei nuclei grigi centrali, del talamo, del tronco cerebrale e della materia bianca, il che spiega la topografia delle lesioni. La lipoalinosi potrebbe, quindi, essere responsabile tanto di infarto lacunare che di EIC profonda.

In assenza di criteri diagnostici validati, il medico deve tenere a mente che la presenza di una HTA non è né necessaria né sufficiente per concludere che un'EIC profonda è dovuta all'HTA. Dal momento che questa vasculopatia ha due versanti di espressione (emorragico e occlusivo), il medico deve ricercare altre stimme radiologiche di aterosclerosi per confermare la sua diagnosi: lacune, leucoaraiosi, *microbleeds* profondi, infarti silenti e dilatazioni degli spazi perivascolari. In loro assenza, anche in caso di EIC profonda in un paziente iperteso, il medico deve ricercare altre possibili cause di tale EIC, in particolare una piccola MAV profonda.

Malformazioni vascolari intracraniche

Malformazioni arterovenose cerebrali

Le MAV cerebrali sono una causa frequente di EIC nei soggetti giovani (sotto i 40 anni), anche se rappresentano solo il 33% dei casi (IC 95% [27-40]) [54]. Nel 50% dei casi, le MAV sono rivelate da un'EIC [55], mentre le altre manifestazioni possono essere cefalee o epilessia.

Le EIC correlate a una MAV sembrano essere di prognosi migliore [55, 56]. Queste EIC legate a una MAV possono estendersi ad altri compartimenti intracranici (estensione intraventricolare, subdurale, subaracnoidea). Solo il 4% delle MAV rotte si rivela con un'emorragia intraventricolare pura [57]. La diagnosi precisa si basa sull'arteriografia che identifica il nidus, i vari peduncoli che alimentano e drenano la MAV così come le modificazioni dell'albero arterioso (aneurisma, ectasia, ecc.).

Cavernomi

Un articolo di questo trattato è dedicato a questo argomento [58].

I cavernomi sono macroscopicamente piccole lesioni vascolari plurilobate, ben delimitate, che assumono l'aspetto di una mora. Le loro dimensioni sono generalmente di 1-3 cm. Alla RM, il cavernoma appare arrotondato e di segnale eterogeneo con coesistenza di aree ipointense e iperintense nelle sequenze T1 e T2 che gli conferiscono un aspetto a "popcorn". In periferia, si può osservare una corona ipointensa in T2 dovuta a depositi di emosiderina alla periferia della lesione. Il cavernoma è, il più delle volte, singolo, a volte calcifico. Le EIC legate a un cavernoma sembrano insorgere più precocemente ed essere meno gravi delle EIC legate a una MAV [59].

Trombosi venose cerebrali

Le TVC possono manifestarsi con diversi quadri clinici (cefalea, crisi convulsiva, deficit neurologico focale, disturbo della coscienza, edema papillare, ecc.), il che rende, talora, tardiva la

Tabella 2.

Eziologie più frequenti di emorragia intracerebrale (EIC) "spontanea" (secondo [45]).

Malattie dei piccoli vasi	Malattia dei piccoli vasi (vasculopatia delle arterie perforanti profonde) (EIC profonda) Angiopatia amiloide cerebrale (EIC lobare) Malattie dei piccoli vasi genetiche (per esempio, Col4A1, CADASIL)
Malattie dei grossi vasi	Infarto cerebrale a trasformazione emorragica Sindrome di vasocostrizione cerebrale reversibile Malattia Moya-Moya
Malformazioni vascolari	Malformazioni arterovenose cerebrali Aneurisma cerebrale intracranico Cavernomi Fistola arterovenosa durale
Malattie venose	Trombosi venosa cerebrale
Malattie dell'emostasi	Malattie ematologiche Iatrogena
EIC nel contesto di altre patologie	Tumore (primario o metastasi) Endocardite infettiva Abuso di droga Encefalopatia ipertensiva

Tabella 3.

Criteri di Boston modificati per la diagnosi di angiopatia amiloide cerebrale (AAC) sporadica [49, 51, 52].

Possibilità	Caratteristiche
AAC certa (esame istologico all'autopsia)	Emorragia lobare, corticale o sottocorticale Vasculopatia grave con deposizione di amiloide Assenza di altre eziologie ipotizzate
AAC probabile con prova anatomopatologica (esame istologico su biopsia)	Emorragia lobare, corticale o sottocorticale Vasculopatia grave con deposizione di amiloide Assenza di altre eziologie ipotizzate
AAC probabile (dati clinici e radiografici)	Emorragie multiple localizzate a livello lobare, corticale o sottocorticale (compresa emorragia cerebellare) o una sola emorragia localizzata a livello lobare, corticale o sottocorticale e una siderosi superficiale focale ^a o disseminata ^b Età ≥ 55 anni Assenza di altre eziologie ipotizzate
AAC possibile (dati clinici e radiografici)	Una sola emorragia localizzata a livello lobare, corticale o sottocorticale (compresa emorragia cerebellare) o siderosi superficiale focale ^a o disseminata ^b Età ≥ 55 anni Assenza di altre eziologie ipotizzate

^a Siderosi che colpisce al massimo tre solchi corticali.

^b Siderosi che colpisce almeno quattro solchi corticali.

loro diagnosi. Il 39% delle TVC è associato a un'EIC [60]. Di solito, l'EIC è preceduta da una fase di ischemia venosa. La diagnosi può essere sospettata quando la localizzazione dell'EIC è parasagittale (mono- o bilaterale) con trombosi del seno sagittale superiore, nella convessità cerebrale con trombosi con una vena corticale o

nel lobo temporale con trombosi del seno laterale [61, 62]. In caso di EIC, si deve ricercare una TVC se:

- il sanguinamento è lobare;
- il sanguinamento è stato preceduto da sintomi o segni clinici suggestivi (cefalee inusuali resistenti agli analgesici, disturbi visivi, crisi convulsiva, deficit neurologico ischemico);
- il sanguinamento è multiplo (soprattutto se nella regione parasagittale o temporale).

Le piccole emorragie iuxtacorticali sembrano essere molto specifiche delle TVC [63]. Anche in presenza di un'EIC massiva, il trattamento anticoagulante a dose ipocoagulante è indispensabile [64].

Sindrome di vasocostrizione cerebrale reversibile

La sindrome di vasocostrizione cerebrale reversibile (SVCR) associa delle cefalee gravi, più o meno con deficit neurologico, e una vasocostrizione segmentaria delle arterie cerebrali che si risolve spontaneamente entro 1-3 mesi [60, 65, 66]. Benché la fisiopatologia resti sconosciuta, l'ipotesi principale sarebbe quella di un disturbo transitorio del tono delle arterie cerebrali con comparsa di aree di costrizione e di dilatazione segmentaria [65]. La SVCR può essere spontanea (detta idiopatica) o secondaria (25-60% dei casi), il più delle volte nel post-partum o all'assunzione di sostanze vasoattive. Le complicanze principali sono: le emorragie subaracnoidee (20-25%) e gli AVC ischemici o emorragici (5-10%), che possono causare sequele importanti o, anche, la morte [60].

Infarti secondariamente emorragici

Le trasformazioni emorragiche possono essere presenti in una percentuale di pazienti con infarto cerebrale che arriva fino al 15% (proporzione variabile a seconda degli studi) [62]. Gli infarti secondariamente emorragici si distinguono da un'EIC per mancanza di omogeneità della lesione e per la sua posizione corrispondente a un territorio arterioso cerebrale [43]. Può essere utile evidenziare altre lesioni ischemiche sulla sequenza di diffusione per non orientarsi erroneamente verso un processo fin dall'inizio emorragico. I principali fattori di rischio di trasformazione emorragica sembrano essere la dimensione della lesione ischemica e l'origine cardioembolica dell'infarto cerebrale, associati all'assunzione di antitrombotici [62].

■ Prognosi

Prognosi vitale e funzionale

Le EIC hanno una prognosi vitale infausta, con una mortalità del 34% a 3 mesi, del 59% a 1 anno e dell'82% a 10 anni [67]. Anche la prognosi funzionale è sfavorevole, con dei tassi di dipendenza del 12-39% dei sopravvissuti, secondo gli studi [2]. I fattori predittivi di prognosi infausta sono molteplici: un grande volume iniziale, l'espansione dell'EIC nel corso delle prime ore, un'età elevata, un punteggio di Glasgow basso al momento del ricovero, la posizione dell'EIC, l'estensione ventricolare e dei valori pressori e una glicemia elevata al momento del ricovero [39]. Sono stati proposti numerosi modelli predittivi. Tra questi, il punteggio EIC è il più utilizzato (Tabella 4). Questo punteggio va da 0 (prognosi eccellente) a 6 (alta probabilità di decesso) [68]. Lo scopo di questo punteggio è di predire la mortalità a 30 giorni e la prognosi funzionale a 1 anno dall'EIC.

Crisi convulsive tardive

I dati sulle crisi convulsive dopo un'EIC sono pochi e spesso associano le crisi precoci e quelle tardive. In una coorte di 325 pazienti che avevano avuto un'EIC e su un follow-up mediano di 2,2 anni (IIQ: 0,97-4,31), l'incidenza delle crisi convulsive tardive (corrispondenti alle crisi che si verificano dopo il settimo giorno dall'EIC) era di 4 per 100 pazienti-anno (IC 95% [3-6]), con un ritardo medio di insorgenza di nove mesi (IIQ: 3-23) [69].

Declino cognitivo

Molti studi suggeriscono la frequente comparsa di disturbi cognitivi dopo un AVC, anche emorragico. Un paziente su dieci

Tabella 4.

Punteggio *intracerebral hemorrhage* (ICH) [68]. Il volume dell'emorragia intracerebrale (EIC) è calcolato con il metodo ABC/2.

Criteri	Punti
<i>Punteggio di Glasgow al momento del ricovero</i>	
3-4	2
5-12	1
13-15	0
<i>Volume dell'emorragia</i>	
≥ 30 ml	1
< 30 ml	0
<i>Emorragia intraventricolare</i>	
Sì	1
No	0
<i>Origine infratentoriale dell'EIC</i>	
Sì	1
No	0
<i>Età</i>	
≥ 80 anni	1
< 80 anni	0

che hanno avuto un AVC svilupperà una demenza e questo tasso sale a più di un paziente su tre in caso di recidiva vascolare [70]. Dopo un'EIC spontanea, il tasso di incidenza di demenza era del 14% (IC 95% [10-19]) a 1 anno e raggiungeva il 28% a 4 anni (IC 95% [22-35]) [71]. I pazienti con un'EIC lobare avevano un rischio di demenza più elevato (incidenza del 23% a 1 anno (IC 95% [15-33]) rispetto ai pazienti con EIC profonda (9%, IC 95% [5-14]).

Il termine di demenza post-EIC non indica la natura della demenza (vascolare, degenerativa o mista). Le conoscenze relative al profilo delle demenze post-EIC e l'impatto della causa dell'EIC (vasculopatia delle arterie perforanti profonde contro AAC) sullo sviluppo di queste sono quasi inesistenti.

Recidive cerebrovascolari

In una metanalisi basata su dieci studi pubblicati tra il 1982 e il 2000, il tasso di recidiva di AVC di qualsiasi tipo in un paziente che ha presentato una prima EIC spontanea era di 4,3 per 100 pazienti-anno (IC 95% [3-5]) [72]. La recidiva era, in quasi tre quarti dei casi, di tipo emorragico, ossia un tasso di recidiva di EIC di 2,3 per 100 pazienti-anno (IC 95% [1,9-2,7]), mentre il tasso di recidiva ischemica era dell'1,1% (IC 95% [0,8-1,7]). In altri studi, il tasso delle recidive ischemiche e quello delle recidive emorragiche erano complessivamente simili [73]. I pazienti la cui prima EIC era di localizzazione lobare hanno un maggior rischio di recidiva rispetto a quelli con una localizzazione profonda (4,4% contro 2,1% pazienti-anno, $p=0,002$) [72] e sembra essere piuttosto di tipo lobare-lobare [73].

■ Gestione dei pazienti con un'emorragia cerebrale "spontanea"

L'EIC è un'urgenza vitale allo stesso titolo dell'infarto cerebrale. L'EIC è un fenomeno dinamico: il 39% dei pazienti con EIC va incontro a un aumento superiore al 33% del volume dell'emorragia nel corso delle prime 20 ore (la maggioranza delle estensioni si verifica nel corso delle prime tre ore) [24]. Il concetto di *Time is brain* si applica, quindi, anche alle EIC.

Nelle prime ore: lotta contro l'espansione del volume dell'emorragia

Unità di terapia intensiva neurovascolare

Ogni paziente che presenta un AVC ischemico o emorragico deve essere gestito in un'unità di terapia intensiva neurovasco-

lare (UTINV) per almeno le prime 48 ore. Nel caso delle EIC, una metanalisi ha dimostrato una riduzione sia della mortalità sia della dipendenza nel sottogruppo di pazienti con EIC ricoverati in UTINV rispetto ai pazienti con EIC e ricoverati in un servizio di medicina non specializzato (rischio relativo: 0,79; IC 95% [0,61-1,00]) [74].

Gestione dei trattamenti antitrombotici

Il primo passo nella gestione di un'EIC consiste nel ricercare l'eventuale assunzione di antitrombotici che implicherebbe una gestione terapeutica specifica e urgente.

Antivitamine K

I pazienti trattati con antivitamine K (AVK) (15% delle EIC) [75] e il cui INR è superiore a 1,5 devono essere sottoposti a un'inversione in urgenza. Una delle opzioni terapeutiche si basa sulla somministrazione:

- di 10 mg di vitamina K per via endovenosa;
- di concentrati di complessi protrombinici (CPP) non attivati (Confidex[®], Kanokad[®] od Octaplex[®]), il cui dosaggio deve essere adattato al tasso di INR (INR sconosciuto: 25 UI/kg; INR > 3,5: 32 UI/kg; 2,5 < INR ≤ 3,5: 25 UI/kg; 1,5 < INR ≤ 2,5: 18 UI/kg). Se l'INR resta superiore a 1,5 al controllo effettuato 30 minuti dopo la fine del trattamento, è raccomandata una nuova iniezione di CPP.

Il fattore VII attivato ricombinante non è raccomandato nel trattamento delle emorragie cerebrali associate alle AVK [40].

Anticoagulanti orali diretti

Gli anticoagulanti orali diretti (AOD) sono un'alternativa interessante poiché si osserva un tasso più basso di EIC sotto AOD rispetto alle AVK (RR: 0,46, IC 95% [0,36-0,57]) [76]. Tuttavia, queste restano gravi [77] e si deve realizzare una rapida inversione dell'effetto anticoagulante fin dalla diagnosi di EIC. In assenza di studi dedicati, un consenso di esperti della Società francese neurovascolare ha proposto nel 2016 una condotta da tenere in caso di EIC che insorge sotto AOD (dabigatran, rivaroxaban, apixaban ed edoxaban) [78]. Il momento dell'ultima assunzione, la funzione renale (clearance della creatinina) e, se possibile, il dosaggio specifico della molecola sono elementi importanti da raccogliere. Per i pazienti trattati con dabigatran, è disponibile, in Francia, un antidoto specifico, l'idarucizumab (Praxbind[®]) [79]. Si devono eseguire due iniezioni endovenose di 2,5 g a 15 minuti di intervallo.

Per i pazienti trattati con inibitori del fattore Xa (gli "xaban"), per i pazienti sotto dabigatran, quando l'idarucizumab non è disponibile, si utilizzano il CPP non attivato (Confidex[®], Kanokad[®] od Octaplex[®], 50 UI/kg) o il CPP attivato (Feiba[®], 30-50 UI/kg) [78]. L'andexanet alfa, antidoto dell'apixaban e del rivaroxaban, è stato valutato nel quadro di uno studio di fase IV (ANNEXA-4) dopo risultati promettenti in due studi di fase III [80].

Antiaggreganti piastrinici

Lo studio PATCH ha dimostrato che la trasfusione di piastrine nella fase acuta dell'EIC aumentava il rischio di decesso e di dipendenza a tre mesi rispetto al trattamento standard (OR=2,05; IC 95% [1,18-3,56]; $p=0,0114$) [81]. La trasfusione di piastrine non è, quindi, raccomandata.

Profilassi delle complicanze tromboemboliche

A causa di un forte rischio di complicanze tromboemboliche nella fase acuta di un'EIC, i pazienti che hanno presentato un'EIC devono essere sottoposti a una compressione pneumatica intermittente degli arti inferiori fin dal primo giorno [40, 82].

Per quanto riguarda la prescrizione di una terapia eparinica per via sottocutanea a dose isocoagulante, i dati sono, finora, insufficienti per stabilire delle raccomandazioni a livello europeo [40]. Nelle raccomandazioni americane, essa è ipotizzabile con un inizio tra il primo e il quarto giorno dopo la comparsa dell'EIC e dopo aver verificato l'assenza di espansione dell'EIC stessa [39].

Pressione arteriosa

I pazienti con un'emorragia cerebrale da meno di sei ore, non traumatica e non malformativa ("spontanea"), e una pressione arteriosa (PA) sistolica compresa tra 150 e 220 mmHg possono beneficiare di una rapida diminuzione della pressione

sistolica, inferiore a 140 mmHg (studio INTERACT2 [83], raccomandazioni americane [39] ed europee [40]). Questa riduzione è realizzabile, ben tollerata e, probabilmente, efficace sulla prognosi funzionale. Questa diminuzione deve essere precoce e rapida, con raggiungimento di una pressione sistolica compresa tra 130 e 140 mmHg nell'ora che segue l'introduzione del trattamento. È necessario evitare un'eccessiva variabilità e degli "strappi" pressori nel corso del trattamento. Nessun agente è stato specificamente studiato nello studio INTERACT 2. Tuttavia, l'urapidil e la nicardipina per via endovenosa sembrano facilmente utilizzabili nel quadro di un'UTINV. Nel 2016, lo studio ATACH-2, interrotto precocemente per inutilità, ha evidenziato un alto tasso di complicanze quando la pressione sistolica era inferiore a 130 mmHg [84].

Prevenzione delle aggressioni cerebrali sistemiche secondarie

La glicemia capillare deve essere monitorata regolarmente e controllata mediante insulina, se necessario. Nel 2017, non esiste un obiettivo glicemico preciso, ma l'ipoglicemia deve essere evitata [39]. Anche la temperatura dovrebbe essere controllata, se necessario mediante antipiretici, perché l'ipertermia sembra essere un fattore prognostico negativo [39]. Le raccomandazioni americane consigliano una temperatura inferiore a 38,5 °C [39].

Crisi convulsive

Non si raccomanda di instaurare un trattamento anticonvulsivante preventivo [39, 40]. Nel 2017, solo i pazienti che hanno presentato una crisi clinica o che hanno disturbi della coscienza con crisi oggettivate all'elettroencefalogramma devono ricevere un trattamento antiepilettico [39].

Ruolo della chirurgia

In casi molto rari, i pazienti con EIC sopratentoriale non malformativa sono sottoposti a trattamento neurochirurgico. In caso di idrocefalo, la derivazione ventricolare esterna deve essere discussa in urgenza. Lo studio STICH I, che ha incluso 1 033 pazienti con EIC sopratentoriale, non ha mostrato alcun beneficio per la chirurgia (craniotomia) rispetto al trattamento medico (rispettivamente 26% e 24%, OR = 0,89, IC 95% [0,66-1,19]) [85]. Nello studio STICH II ($n = 601$), che comprendeva solo EIC lobari (distanti meno di 1 cm dalla corteccia cerebrale) con un punteggio di Glasgow tra 8 e 15, la chirurgia non migliorava né la mortalità né la prognosi funzionale a sei mesi ($p = 0,367$) [86]. Così, rare indicazioni chirurgiche sono discusse caso per caso in caso di emorragia lobare a meno di 1 cm dalla corteccia con rapida insorgenza di un effetto massa in pazienti con un punteggio di Glasgow tra 9 e 12 [40]. Le tecniche chirurgiche minimamente invasive sono in corso di valutazione. Nei pazienti che presentano un'emorragia cerebellare con un aggravamento clinico e/o una compressione del tronco cerebrale e/o un idrocefalo ostruttivo, deve essere discussa la craniotomia [39]. In questi casi, la presa in carico deve avvenire il più rapidamente possibile.

Prevenzione delle recidive cerebrovascolari

Per limitare la recidiva delle EIC, occorre identificare e trattare la causa dell'EIC, ove possibile, e controllare al meglio i fattori di rischio modificabili.

Ipertensione arteriosa

L'HTA è il più importante fattore di rischio modificabile da affrontare. Lo studio PROGRESS ha mostrato che i pazienti con un precedente di AVC (ischemico o emorragico), trattati con perindopril, associato o meno all'indapamide, avevano una riduzione del rischio di prima EIC (HR aggiustato 0,44, IC 95% [0,28-,69]) [87]. Gli obiettivi pressori rimangono discutibili. Un obiettivo ragionevole sembra essere meno di 140/90 mmHg (o meno di 130/80 mmHg nei diabetici o negli insufficienti renali) [40].

Antitrombotici

Nessuno studio fino al 2017 ha permesso di sostenere il rapporto rischio-beneficio dell'assunzione o della ripresa di un trattamento antitrombotico in un paziente che ha presentato un'EIC. È preferibile evitare la ripresa o l'instaurazione di un'anticoagulazione con AVK o AOD in caso di fibrillazione atriale non valvolare nei pazienti che hanno presentato un'EIC lobare legata all'AAC a causa di un rischio emorragico cerebrale più elevato del rischio tromboembolico [88]. La terapia anticoagulante dopo un'EIC profonda e i trattamenti AAP dopo un'EIC di qualsiasi localizzazione sembrano possibili quando l'indicazione è stata formalmente dimostrata [39]. In tutti i casi, lo studio randomizzato RESTART (Restart or Stop Antithrombotic Randomised Trial), in corso nel 2017, cercherà di rispondere a questa domanda.

Conclusioni

Le EIC restano insufficientemente esplorate. Questo fatto potrebbe contribuire all'alto tasso di mortalità intraospedaliera. Il concetto di *Time is brain* deve applicarsi alle EIC. Dopo la diagnostica per immagini, i pazienti devono essere ricoverati in UTINV; i valori pressori devono essere controllati e i disturbi dell'emostasi corretti. Occorre, poi, utilizzare tutti i mezzi per identificare la vasculopatia sottostante responsabile dell'EIC, in quanto essa determina la prognosi a breve e a lungo termine.



Riferimenti bibliografici

- [1] Feigin VL, Lawes CM, Bennett DA, Barker-Collo SL, Parag V. Worldwide stroke incidence and early case fatality reported in 56 population-based studies: a systematic review. *Lancet Neurol* 2009;**8**:355-69.
- [2] van Asch CJ, Luitse MJ, Rinkel GJ, van der Tweel I, Algra A, Klijn CJ. Incidence, case fatality, and functional outcome of intracerebral haemorrhage over time, according to age, sex, and ethnic origin: a systematic review and metaanalysis. *Lancet Neurol* 2010;**9**:167-76.
- [3] Béjot Y, Cordonnier C, Durier J, Aboa-Eboulé C, Rouaud O, Giroud M. Intracerebral haemorrhage profiles are changing: results from the Dijon population-based study. *Brain* 2013;**136**:658-64.
- [4] Lovelock CE, Molyneux AJ, Rothwell PM, Oxford Vascular Study. Change in incidence and aetiology of intracerebral haemorrhage in Oxfordshire, UK, between 1981 and 2006: a population-based study. *Lancet Neurol* 2007;**6**:487-93.
- [5] O'Donnell MJ, Xavier D, Liu L, Zhang H, Chin SL, Rao-Melacini P, et al. Risk factors for ischaemic and intracerebral haemorrhagic stroke in 22 countries (the INTERSTROKE study): a case-control study. *Lancet* 2010;**376**:112-23.
- [6] Jackson CA, Sudlow CL. Is hypertension a more frequent risk factor for deep than for lobar supratentorial intracerebral haemorrhage? *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2006;**77**:1244-52.
- [7] Ariesen MJ, Claus SP, Rinkel GJ, Algra A. Risk factors for intracerebral hemorrhage in the general population: a systematic review. *Stroke* 2003;**34**:2060-5.
- [8] Casolla B, Dequatre-Ponchelle N, Rossi C, Hénon H, Leys D, Cordonnier C. Heavy alcohol intake and intracerebral hemorrhage: characteristics and effect on outcome. *Neurology* 2012;**79**:1109-15.
- [9] Zodype S, Tiwari RR, Kulkarni HR. Risk factors for hemorrhagic stroke: a case-control study. *Public Health* 2000;**114**:177-82.
- [10] Giroud M, Creisson E, Fayolle H, Andre N, Becker F, Martin D. Risk factors for primary cerebral hemorrhage: a population-based study: the Stroke Registry of Dijon. *Neuroepidemiology* 1995;**14**:20-6.
- [11] Thrift AG, McNeil JJ, Forbes A, Donnan GA. Three important subgroups of hypertensive persons at greater risk of intracerebral hemorrhage: Melbourne risk factor group. *Hypertension* 1998;**31**:1223-9.
- [12] Ebrahim S, Sung J, Song YM, Ferrer RL, Lawlor DA, Davey Smith G. Serum cholesterol, haemorrhagic stroke, ischaemic stroke, and myocardial infarction: Korean National Health System Prospective Cohort study. *Br Med J* 2006;**333**:22.
- [13] Iso H, Jacobs Jr DR, Wentworth D, Neaton JD, Cohen JD. Serum cholesterol levels and six-year mortality from stroke in 350,977 men screened for the multiple risk factor intervention trial. *N Engl J Med* 1989;**320**:904-10.

- [14] Baigent C, Keech A, Kearney PM, Blackwell L, Buck G, Pollicino C, et al. Efficacy and safety of cholesterol-lowering treatment: prospective meta-analysis of data from 90,056 participants in 14 randomised trials of statins. *Lancet* 2005;**366**:1267-78.
- [15] Vergouwen MD, de Haan RJ, Vermeulen M, Roos YB. Statin treatment and the occurrence of hemorrhagic stroke in patients with a history of cerebrovascular disease. *Stroke* 2008;**39**:497-502.
- [16] Cordonnier C, Al-Shahi Salman R, Wardlaw J. Spontaneous brain microbleeds: systematic review, subgroup analyses and standards for study design and reporting. *Brain* 2007;**130**:1988-2003.
- [17] Greenberg SM, Eng JA, Ning M, Smith EE, Rosand J. Hemorrhage burden predicts recurrent intracerebral hemorrhage after lobar hemorrhage. *Stroke* 2004;**35**:1415-20.
- [18] Allen CM. Clinical diagnosis of the acute stroke syndrome. *Q J Med* 1983;**52**:515-23.
- [19] Pongvarin N, Viriyavejakul A, Komontri C. Siriraj stroke score and validation study to distinguish supratentorial intracerebral haemorrhage from infarction. *Br Med J* 1991;**302**:1565-7.
- [20] Hawkins GC, Bonita R, Broad JB, Anderson NE. Inadequacy of clinical scoring systems to differentiate stroke subtypes in population-based studies. *Stroke* 1995;**26**:1338-42.
- [21] Keir SL, Wardlaw JM, Warlow CP. Stroke epidemiology studies have underestimated the frequency of intracerebral haemorrhage. A systematic review of imaging in epidemiological studies. *J Neurol* 2002;**249**:1226-31.
- [22] Mohr JP, Caplan LR, Melski JW, Goldstein RJ, Duncan GW, Kistler JP, et al. The Harvard Cooperative Stroke Registry: a prospective registry. *Neurology* 1978;**28**:754-62.
- [23] Bogousslavsky J, Van Melle G, Regli F. The Lausanne Stroke Registry: analysis of 1000 consecutive patients with first stroke. *Stroke* 1988;**19**:1083-92.
- [24] Brott T, Broderick J, Kothari R, Barsan W, Tomsick T, Sauerbeck L, et al. Early hemorrhage growth in patients with intracerebral hemorrhage. *Stroke* 1997;**28**:1-5.
- [25] Kumral E, Bogousslavsky J, Van Melle G, Regli F, Pierre P. Headache at stroke onset: the Lausanne Stroke Registry. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1995;**58**:490-2.
- [26] Foulkes MA, Wolf PA, Price TR, Mohr JP, Hier DB. The Stroke Data Bank: design, methods, and baseline characteristics. *Stroke* 1988;**19**:547-54.
- [27] Cordonnier C, Rutgers MP, Dumont F, Pasquini M, Lejeune JP, Garrigue D, et al. Intra-cerebral haemorrhages: are there any differences in baseline characteristics and intra-hospital mortality between hospital and population-based registries? *J Neurol* 2008;**256**:198-202.
- [28] Becker KJ, Baxter AB, Cohen WA, Bybee HM, Tirschwell DL, Newell DW, et al. Withdrawal of support in intracerebral hemorrhage may lead to self-fulfilling prophecies. *Neurology* 2001;**56**:766-72.
- [29] Hemphill 3rd JC, Newman J, Zhao S, Johnston SC. Hospital usage of early do-not-resuscitate orders and outcome after intracerebral hemorrhage. *Stroke* 2004;**35**:1130-4.
- [30] Bladin CF, Alexandrov AV, Bellavance A, Bornstein N, Chambers B, Cote R, et al. Seizures after stroke: a prospective multicenter study. *Arch Neurol* 2000;**57**:1617-22.
- [31] Passero S, Rocchi R, Rossi S, Ulivelli M, Vatti G. Seizures after spontaneous supratentorial intracerebral hemorrhage. *Epilepsia* 2002;**43**:1175-80.
- [32] Yang TM, Lin WC, Chang WN, Ho JT, Wang HC, Tsai NW, et al. Predictors and outcome of seizures after spontaneous intracerebral hemorrhage. Clinical article. *J Neurosurg* 2009;**111**:87-93.
- [33] Garrett MC, Komotar RJ, Starke RM, Merkow MB, Otten ML, Connolly ES. Predictors of seizure onset after intracerebral hemorrhage and the role of long-term antiepileptic therapy. *J Crit Care* 2009;**24**:335-9.
- [34] De Herdt V, Dumont F, Hénon H, Derambure P, Vonck K, Leys D, et al. Early seizures in intracerebral hemorrhage: incidence, associated factors, and outcome. *Neurology* 2011;**77**:1794-800.
- [35] Vespa PM, O'Phelan K, Shah M, Mirabelli J, Starkman S, Kidwell C, et al. Acute seizures after intracerebral hemorrhage: a factor in progressive midline shift and outcome. *Neurology* 2003;**60**:1441-6.
- [36] Kurisu S, Sato H, Kawagoe T, Ishihara M, Shimatani Y, Nishioka K, et al. Tako-tsubo-like left ventricular dysfunction with ST-segment elevation: a novel cardiac syndrome mimicking acute myocardial infarction. *Am Heart J* 2002;**143**:448-55.
- [37] Lee VH, Oh JK, Mulvagh SL, Wijdicks EF. Mechanisms in neurogenic stress cardiomyopathy after aneurysmal subarachnoid hemorrhage. *Neurocrit Care* 2006;**5**:243-9.
- [38] Cordonnier C, Klijn CJ, van Beijnum J, Al-Shahi Salman R. Radiological investigation of spontaneous intracerebral hemorrhage: systematic review and trination survey. *Stroke* 2010;**41**:685-90.
- [39] Hemphill 3rd JC, Greenberg SM, Anderson CS, Becker K, Bendok BR, Cushman M, et al. Guidelines for the management of spontaneous intracerebral hemorrhage: a guideline for healthcare professionals from the American Heart Association/American Stroke Association. *Stroke* 2015;**46**:2032-60.
- [40] Steiner T, Al-Shahi Salman R, Beer R, Christensen H, Cordonnier C, Csiba L, et al. European Stroke Organisation (ESO) guidelines for the management of spontaneous intracerebral hemorrhage. *Int J Stroke* 2014;**9**:840-55.
- [41] Kidwell CS, Chalela JA, Saver JL, Starkman S, Hill MD, Demchuk AM, et al. Comparison of MRI and CT for detection of acute intracerebral hemorrhage. *JAMA* 2004;**292**:1823-30.
- [42] Kidwell CS, Wintermark M. Imaging of intracranial haemorrhage. *Lancet Neurol* 2008;**7**:256-67.
- [43] Lovelock CE, Anslow P, Molyneux AJ, Byrne JV, Kuker W, Pretorius PM, et al. Substantial observer variability in the differentiation between primary intracerebral hemorrhage and hemorrhagic transformation of infarction on CT brain imaging. *Stroke* 2009;**40**:3763-7.
- [44] Hino A, Fujimoto M, Yamaki T, Iwamoto Y, Katsumori T. Value of repeat angiography in patients with spontaneous subcortical hemorrhage. *Stroke* 1998;**29**:2517-21.
- [45] Al-Shahi Salman R, Labovitz DL, Stapf C. Spontaneous intracerebral haemorrhage. *Br Med J* 2009;**339**, b2586.
- [46] Steiner T, Petersson J, Al-Shahi Salman R, Christensen H, Cordonnier C, Csiba L, et al. European research priorities for intracerebral haemorrhage. *Cerebrovasc Dis* 2011;**32**:409-19.
- [47] Leys D, Masson C, Buee L. Angiopathie amyloïde cérébrale. EMC (Elsevier Masson SAS, Paris), Neurologie, 17-046-B-09, 2002.
- [48] Greenberg SM. Cerebral amyloid angiopathy. Prospects for clinical diagnosis and treatment. *Neurology* 1998;**51**:690-4.
- [49] Knudsen KA, Rosand J, Karluk D, Greenberg SM. Clinical diagnosis of cerebral amyloid angiopathy: validation of the Boston criteria. *Neurology* 2001;**56**:537-9.
- [50] Samarasekera N, Smith C, Al-Shahi Salman R. The association between cerebral amyloid angiopathy and intracerebral haemorrhage: systematic review and meta-analysis. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2012;**83**:275-81.
- [51] van Rooden S, Van der Grond J, Van den Boom R, Haan J, Linn J, Greenberg SM, et al. Descriptive analysis of the Boston criteria applied to a Dutch-type cerebral amyloid angiopathy population. *Stroke* 2009;**40**:3022-7.
- [52] Linn J, Halpin A, Demaerel P, Ruhland J, Giese AD, Dichgans M, et al. Prevalence of superficial siderosis in patients with cerebral amyloid angiopathy. *Neurology* 2010;**74**:1346-50.
- [53] Fisher CM. Pathological observations in hypertensive cerebral hemorrhage. *J Neuropathol Exp Neurol* 1971;**30**:536-50.
- [54] Ruiz-Sandoval JL, Cantú C, Barinagarrementeria F. Intracerebral hemorrhage in young people: analysis of risk factors, location, causes, and prognosis. *Stroke* 1999;**30**:537-41.
- [55] Al-Shahi R, Warlow C. A systematic review of the frequency and prognosis of arteriovenous malformations of the brain in adults. *Brain* 2001;**124**:1900-26.
- [56] van Beijnum J, Lovelock CE, Cordonnier C, Rothwell PM, Klijn CJ, Al-Shahi Salman R. Outcome after spontaneous and arteriovenous malformation-related intracerebral haemorrhage: population-based studies. *Brain* 2009;**132**:537-43.
- [57] Spetzler RF, Martin NA. A proposed grading system for arteriovenous malformations. *J Neurosurg* 1986;**65**:476-83.
- [58] Labauge P, Parker F, Chapon F, Tournier-Lasserre E. Cavernomes du système nerveux central. EMC (Elsevier Masson SAS, Paris), Neurologie, 17-490-E-10, 2008:1-7.
- [59] Cordonnier C, Al-Shahi Salman R, Bhattacharya JJ, Counsell CE, Papanastassiou V, Ritchie V, et al. Differences between intracranial vascular malformation types in the characteristics of their presenting haemorrhages: prospective, population-based study. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2008;**79**:47-51.
- [60] Ducros A, Fiedler U, Porcher R, Boukobza M, Stapf C, Boussier MG. Hemorrhagic manifestations of reversible cerebral vasoconstriction syndrome: frequency, features, and risk factors. *Stroke* 2010;**41**:2505-11.
- [61] Ferro JM, Canhao P, Stam J, Boussier MG, Barinagarrementeria F. Prognosis of cerebral vein and dural sinus thrombosis: results of the International Study on Cerebral Vein and Dural Sinus Thrombosis (ISCVT). *Stroke* 2004;**35**:664-70.

- [62] 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.
- [63] Coutinho JM, van den Berg R, Zuurbier SM, VanBavel E, Troost D, Majoie CB, et al. Small juxtacortical hemorrhages in cerebral venous thrombosis. *Ann Neurol* 2014;**75**:908–16.
- [64] Boussier MG, Ferro JM. Cerebral venous thrombosis: an update. *Lancet Neurol* 2007;**6**:162–70.
- [65] Calabrese LH, Dodick DW, Schwedt TJ, Singhal AB. Narrative review: reversible cerebral vasoconstriction syndromes. *Ann Intern Med* 2007;**146**:34–44.
- [66] Ducros A. Reversible cerebral vasoconstriction syndrome. *Lancet Neurol* 2012;**11**:906–17.
- [67] Flaherty ML, Haverbusch M, Sekar P, Kissela B, Kleindorfer D, Moomaw CJ, et al. Long-term mortality after intracerebral hemorrhage. *Neurology* 2006;**66**:1182–6.
- [68] Hemphill 3rd JC, Bonovich DC, Besmertis L, Manley GT, Johnston SC. The ICH score: a simple, reliable grading scale for intracerebral hemorrhage. *Stroke* 2001;**32**:891–7.
- [69] Rossi C, De Herdt V, Dequatre-Ponchelle N, Hénon H, Leys D, Cordonnier C. Incidence and predictors of late seizures in intracerebral hemorrhages. *Stroke* 2013;**44**:1723–5.
- [70] Pendlebury ST, Rothwell PM. Prevalence, incidence, and factors associated with pre-stroke and post-stroke dementia: a systematic review and meta-analysis. *Lancet Neurol* 2009;**8**:1006–18.
- [71] Moulin S, Labreuche J, Bombois S, Rossi C, Boulouis G, Hénon H, et al. Dementia risk after spontaneous intracerebral haemorrhage: a prospective cohort study. *Lancet Neurol* 2016;**15**:820–9.
- [72] Bailey RD, Hart RG, Benavente O, Pearce LA. Recurrent brain hemorrhage is more frequent than ischemic stroke after intracranial hemorrhage. *Neurology* 2001;**56**:773–7.
- [73] Hanger HC, Wilkinson TJ, Fayed-Iskander N, Sainsbury R. The risk of recurrent stroke after intracerebral haemorrhage. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2007;**78**:836–40.
- [74] Langhorne P, Fearon P, Ronning OM, Kaste M, Palomaki H, Vemmos K, et al. Stroke unit care benefits patients with intracerebral hemorrhage: systematic review and metaanalysis. *Stroke* 2013;**44**:3044–9.
- [75] Dequatre-Ponchelle N, Hénon H, Pasquini M, Rutgers MP, Bordet R, Leys D, et al. Vitamin K antagonists-associated cerebral hemorrhages: what are their characteristics? *Stroke* 2013;**44**:350–5.
- [76] Kundu A, Sen P, Sardar P, Chatterjee S, Kapoor A, McManus DD. Intracranial hemorrhage with target specific oral anticoagulants in patients with atrial fibrillation: an updated meta-analysis of randomized controlled trials. *Int J Cardiol* 2016;**203**:1000–2.
- [77] Purrucker JC, Haas K, Rizos T, Khan S, Wolf M, Hennerici MG, et al. Early clinical and radiological course, management, and outcome of intracerebral hemorrhage related to new oral anticoagulants. *JAMA Neurol* 2016;**73**:169–77.
- [78] Derex L, Sié P, Cordonnier C, Demaistre E, Gouin I, Gruel Y, et al. Préconisations de la Société française de neurologie vasculaire : hémorragie intracérébrale sous anticoagulants directs. 2016.
- [79] Pollack Jr CV, Reilly PA, Eikelboom J, Glund S, Verhamme P, Bernstein RA, et al. Idarucizumab for dabigatran reversal. *N Engl J Med* 2015;**373**:511–20.
- [80] Siegal DM, Curnutte JT, Connolly SJ, Lu G, Conley PB, Wiens BL, et al. Andexanet alfa for the reversal of factor Xa inhibitor activity. *N Engl J Med* 2015;**373**:2413–24.
- [81] Baharoglu MI, Cordonnier C, Al-Shahi Salman R, de Gans K, Koopman MM, Brand A, et al. Platelet transfusion versus standard care after acute stroke due to spontaneous cerebral haemorrhage associated with antiplatelet therapy (PATCH): a randomised, open-label, phase 3 trial. *Lancet* 2016;**387**:2605–13.
- [82] CLOTS (Clots in Legs Or sTockings after Stroke) Trials Collaboration, Dennis M, Sandercock P, Reid J, Graham C, Forbes J, et al. Effectiveness of intermittent pneumatic compression in reduction of risk of deep vein thrombosis in patients who have had a stroke (CLOTS 3): a multicenter randomised controlled trial. *Lancet* 2013;**382**:516–24.
- [83] Anderson CS, Heeley E, Huang Y, Wang J, Stapf C, Delcourt C, et al. Rapid blood-pressure lowering in patients with acute intracerebral hemorrhage. *N Engl J Med* 2013;**368**:2355–65.
- [84] Qureshi AI, Palesch YY, Barsan WG, Hanley DF, Hsu CY, Martin RL, et al. Intensive blood-pressure lowering in patients with acute cerebral hemorrhage. *N Engl J Med* 2016;**375**:1033–43.
- [85] Mendelow AD, Gregson BA, Fernandes HM, Murray GD, Teasdale GM, Hope DT, et al. Early surgery versus initial conservative treatment in patients with spontaneous supratentorial intracerebral haematomas in the International Surgical Trial in Intracerebral Haemorrhage (STICH): a randomised trial. *Lancet* 2005;**365**:387–97.
- [86] Mendelow AD, Gregson BA, Rowan EN, Murray GD, Gholkar A, Mitchell PM, et al. Early surgery versus initial conservative treatment in patients with spontaneous supratentorial lobar intracerebral haematomas (STICH II): a randomised trial. *Lancet* 2013;**382**:397–408.
- [87] PROGRESS Collaborative Group. Randomised trial of a perindopril-based blood-pressure-lowering regimen among 6105 individuals with previous stroke or transient ischaemic attack. *Lancet* 2001;**358**:1033–41.
- [88] Eckman MH, Rosand J, Knudsen KA, Singer DE, Greenberg SM. Can patients be anticoagulated after intracerebral hemorrhage? A decision analysis. *Stroke* 2003;**34**:1710–6.

A. Hochart, Chef de clinique des Universités–Assistante des Hôpitaux.

C. Cordonnier, Professeur de neurologie (charlotte.cordonnier@univ-lille2.fr).

Université Lille, Inserm U1171, Degenerative and Vascular Cognitive Disorders, Service de neurologie et pathologie neurovasculaire, Centre hospitalier régional universitaire de Lille, 2, avenue Oscar-Lambret, 59037 Lille cedex, France.

Ogni riferimento a questo articolo deve portare la menzione: Hochart A, Cordonnier C. Emorragie cerebrali non traumatiche. EMC - Neurologia 2017;17(4):1-11 [Articolo I - 17-046-A-83].

Disponibile su www.em-consulte.com/it



Algoritmi decisionali



Iconografia supplementare



Video-animazioni



Documenti legali



Informazioni per il paziente



Informazioni supplementari



Autovalutazione



Caso clinico

Cet article comporte également le contenu multimédia suivant, accessible en ligne sur em-consulte.com et em-premium.com :

1 autoévaluation

[Cliquez ici](#)