



## **Emorragia cerebrale intraparenchimale spontanea in pazienti ricoverati in Neuroranimazione**

Marta Bianchi, Michele Pagani, Giorgio Iotti

*Clinica di Anestesia e Rianimazione II, Università degli Studi di Pavia,  
Fondazione IRCCS Policlinico San Matteo, Pavia, Italia*

---

### ***Emorragia cerebrale intraparenchimale spontanea in pazienti ricoverati in Neuroranimazione***

Le emorragie cerebrali spontanee (ICH) rappresentano un'importante causa di ammissione in Terapia Intensiva, colpiscono tutte le fasce di età e sono associate ad un'elevata mortalità. Anche nel caso di sopravvivenza all'evento acuto, sono molto frequenti i residui neurologici invalidanti. Sempre più pazienti sono sottoposti, per svariate patologie, a terapie che modificano l'emostasi: anticoagulanti ed antiaggreganti. Si tratta di farmaci il cui uso è stato associato ad un'aumentata incidenza e gravità di ICH. Base di questo Studio è stata un'analisi retrospettiva su di un periodo di 44 mesi utilizzando come popolazione quella di una Neuroranimazione che ha un bacino di utenza di circa 500,000 persone. I casi sono stati individuati attraverso database elettronici e l'esame delle cartelle cliniche. Le emorragie sono state valutate direttamente sulle TC dei pazienti. La stima del volume dell'emorragia è stata effettuata con i differenti metodi descritti in Letteratura. Le ICH rappresentano il 4.4% di tutti i ricoveri, e colpiscono maggiormente (ma non solo) maschi anziani. I pazienti in terapia anticoagulante (TAO)/terapia antiaggregante (TAA) sono rappresentati in modo notevole (29%), e molti pazienti hanno anomalie laboratoristiche dell'emostasi alla presentazione, sistematicamente corrette prima dell'eventuale intervento chirurgico. Il 41% dei pazienti veniva sottoposto a procedura di evacuazione dell'ematoma (e nel 28% anche a decompressione) ed il 18% a posizionamento di derivazione ventricolare esterna (DVE). Sono stati analizzati i fattori associati ad una maggiore mortalità, ed è stato validato l'ICH score. L'ICH è una patologia frequente e con un'elevata mortalità e morbilità. È stato possibile individuare alcuni dei fattori collegati ad una prognosi negativa. Un futuro studio prospettico potrebbe portare a rivedere le nostre pratiche cliniche.

### ***Spontaneous intracerebral hemorrhage (ICH) in NeuroICU patients***

Spontaneous intracerebral hemorrhage (ICH) is an important cause of ICU (Intensive Care Unit) admission, affecting all age groups and associated with high mortality. Even in case of survival after an acute event, disabling neurological symptoms are very common. Many patients undergo treatments that modify haemostasis: anticoagulants and antiplatelet agents. These therapies are associated with an increased incidence and severity of ICH. The basis of this study was a retrospective analysis conducted over a period of 44 months in a NeuroICU in a teaching tertiary hospital serving a population of about 500,000 people. Cases were identified through electronic databases and review of medical records. The bleeding was assessed directly on CT scans. The estimate of the volume of the bleeding was carried out with the different methods described in literature. ICH represent 4.4% of all admissions, most of which are old males. Many patients (29%) were on anticoagulant

(TAO)/antiplatelet therapy (TAA), and many patients had abnormalities in haemostatic parameters, systematically corrected before any surgery. 41% of patients underwent a procedure for evacuation of the hematoma (even decompression in 28% of cases) and 18% placement of external ventricular drain (DVE). We analyzed the factors associated with higher mortality, and we verified the applicability of ICH score in our population. ICH is a common disease with high mortality and morbidity. It was possible to identify some of the factors associated with a poor prognosis. A future prospective study could lead to review our clinical practices.

---

## Introduzione

Le emorragie cerebrali spontanee rappresentano una patologia frequente e grave, che colpisce sia individui anziani come pure giovani. Fino a pochi anni fa l'approccio a questa condizione era caratterizzato da un certo nichilismo terapeutico, con la sola possibilità del riposo forzato, delle terapie di sostegno, e dell'attesa dell'eventuale recupero spontaneo. Gli enormi progressi compiuti in questi ultimi decenni in campo diagnostico, farmacologico e chirurgico hanno aperto un nuovo ventaglio di possibili terapie, con un importante miglioramento degli outcome, che però purtroppo si è talvolta tradotto nel mero aumento della sopravvivenza senza un recupero neurologico soddisfacente. Contemporaneamente a questa evoluzione si è assistito, nei paesi industrializzati, ad un grande aumento della prescrizione di farmaci volti ad influenzare l'emostasi: anticoagulanti ed antitrombotici, prescritti per le più disparate condizioni. Tali terapie hanno permesso la cura e la prevenzione di patologie un tempo mortali (infarto miocardico, trombosi venosa profonda, stenosi arteriose, stroke ischemico, fibrillazione atriale, ecc.) ma hanno comportato, a causa anche dell'aumento dell'età media, un aumentato rischio di emorragia cerebrale, sia primitiva sia nel contesto di altre condizioni (trauma cranico, emorragia subaracnoidea, ecc.). È infatti facile capire come l'evoluzione dei sanguinamenti cerebrali sia influenzata in modo notevole dal non funzionamento di tutti quei meccanismi predisposti all'emostasi inibiti da questi farmaci. I dati derivanti dai grandi trial indicano, comunque, che la maggior incidenza e gravità di questi sanguinamenti sono controbilanciate da una notevole riduzione del rischio delle patologie controllate da questi farmaci, con un bilancio finale a favore del loro uso. Quale sia la reale influenza delle terapie antiemostatiche sull'emorragia cerebrale spontanea rimane in ogni caso non chiara. Oggetto di questo studio è appunto l'analisi di questa influenza, nel subset di pazienti che, per un'emorragia cerebrale spontanea, sono clinicamente così compromessi da richiedere il ricovero in una Neuroranimazione.

## Scopo del lavoro

Obiettivi dello studio sono stati

- descrivere l'epidemiologia e le caratteristiche demografiche della popolazione in esame, tramite valutazione della distribuzione per età e per sesso e valutazione dello stato neurologico (GCS, presenza dei riflessi di tronco, isocoria pupillare);
- descrivere morfologicamente l'emorragia tramite l'analisi delle immagini TC considerando localizzazione, forma, dimensioni dell'ematoma, inondamento ematico ventricolare, idrocefalo, shift della linea mediana;
- valutare l'eventuale ruolo delle terapie anticoagulante e antiaggregante nella determinazione e nell'evoluzione dell'emorragia;
- descrivere le strategie chirurgiche adottate.

Tutto ciò per definire quali siano i predittori di outcome della patologia in esame.

## Materiali e metodi

### *Popolazione*

La popolazione presa in esame comprende tutti i pazienti ricoverati nel reparto di Rianimazione II della Fondazione IRCCS Policlinico S. Matteo di Pavia nel periodo gennaio 2007-settembre 2010. Su un totale di 1704 ricoveri 75 vedevano come motivo di ingresso in Terapia Intensiva un'emorragia cerebrale intraparenchimale spontanea, di questi sono stati valutati i 61 pazienti di cui erano visionabili le immagini TC dell'esordio. Dei 61 pazienti 10 sono risultati essere in terapia anticoagulante, e 10 in terapia antiaggregante (il 30% della popolazione assumeva una delle due).

Per quanto riguarda la distribuzione per età è stato notato un maggior coinvolgimento di pazienti anziani (età media 63 anni), anche se sono stati registrati casi di pazienti al di sotto dei 30 anni.

Non è stata rilevata una correlazione significativa per quando riguarda il sesso.

### *Analisi delle immagini TC*

La tomografia computerizzata è l'esame diagnostico di prima scelta nei casi di stroke, e permette di distinguere l'ictus ischemico da quello emorragico, è indicata come gold-standard per la diagnosi di ICH nelle linee guida per la gestione delle ICH spontanee dell'American Heart Association/American Stroke Association pubblicate nel 2010 [1]. Dal momento che la dimensione dell'ematoma è un forte fattore prognostico negativo, è molto importante calcolare il volume dell'emorragia. A tale scopo la metodica di riferimento è costituita dalla ricostruzione volumetrica dell'ematoma con metodiche di imaging apposite. Per semplificare il calcolo a livello clinico è stata messa a punto una metodica di misurazione rapida ed affidabile: l'ABC/2, che deriva da un'approssimazione della più complessa formula per il calcolo del volume degli ellissoidi (formula di Tada:  $4/3\pi r_1 r_2 r_3$ ), in cui A è il diametro massimo dell'ematoma, B il diametro perpendicolare ad A, C il numero di scansioni verticali in cui è visibile l'emorragia moltiplicato per lo spessore delle scansioni stesse, infine il prodotto dei tre parametri A,B e C viene diviso per 2. Il metodo di misurazione volumetrica ABC/2 è considerato valido per gli ematomi di forma sferica/ellissoidale, mentre per le emorragie di forma irregolare, multilobate o separate (tipiche di pazienti in TAO) si ritiene più accurato il metodo ABC/3, in cui il cambio del denominatore permette di ridurre il quoziente e di avere una misurazione volumetrica più precisa (tale variazione si basa però su una scelta arbitraria e non su un solido approccio matematico) [2-3]. Per quanto riguarda gli ematomi di forma irregolare, multilobati o separati esiste un'ulteriore formula per la stima del volume:  $2/3Sh$ , dove con S si indica l'area dell'ematoma a livello della scansione in cui questo presenta la dimensione maggiore, e con h si indica la profondità dell'ematoma stesso, il coefficiente di moltiplicazione  $2/3$  permette di indicare il valore in  $cm^3$ . Studi recenti sembrano dimostrare che tale metodica rappresenta un valido metodo di stima della misura del volume di ematomi multilobati e di forma irregolare, risolvendo il problema della sovrastima che caratterizza la formula ABC/2, e della sottostima che invece caratterizza la formula ABC/3 [4-5].

All'interno del nostro studio per il calcolo approssimativo dei volumi, nel caso di emorragie rotondeggianti o ellissoidali è stato utilizzato il metodo ABC/2, mentre nel caso di ematomi multilobati è stata utilizzata la formula ABC/3. Per confronto è stato calcolato il volume approssimativo tramite il metodo  $2/3Sh$ . Come unità di misura è stato utilizzato il  $mm^3$ .

## Risultati

### *Incidenza dell'ICH*

Sono stati individuati 75 casi su 1704 ricoveri, in un periodo di 44 mesi. Questo corrisponde ad una percentuale del 4.4% assoluta dei ricoveri, corrispondente quindi ad un'incidenza stimabile di 75 casi/4.38 anni/0.5 milioni di persone, cioè di 3.5 casi su 100,000 persone all'anno. L'ICH è quindi una patologia non frequente, ma neppure rara. Questa incidenza è più bassa rispetto a quella individuabile in Letteratura, ma in linea con il fatto che si tratta delle sole emorragie che hanno portato il paziente in Terapia Intensiva.

### *Analisi degli indici laboratoristici dell'emostasi al momento della presentazione dell'ICH*

Undici pazienti su 59 (il 18.6%) presentavano un aPTT anomalo, in assenza di terapia eparinica in atto. Molti pazienti in TAO presentavano un INR prolungato, alcuni oltre il range terapeutico: 4 pazienti alla presentazione avevano  $INR > 3$  (3.18, 3.6, 3.63, 6.6), tutti in TAO. Il 10% circa dei pazienti si presentava con una conta piastrinica molto bassa, inferiore alle 50,000/mcL. Confrontando le alterazioni dell'emostasi con il volume dell'ematoma correlato e la mortalità è stato possibile notare come alterazioni estreme dell'emostasi siano associate ad ematomi di grande estensione ed elevata mortalità.

### *Valutazione del volume dell'ematoma alla presentazione (Figura 1)*

Per valutare il volume dell'ematoma è stato utilizzata la formula di tipo ABC più idonea (/2 se rotondeggiante, /3 se multilobato), e la formula 2/3Sh per gli ematomi multilobati, considerando i soli ematomi sovratentoriali. La media delle ICH è risultata essere di 48 mL, con un range compreso tra 0.6 e 287 mL.

### *Presentazione clinica dei casi*

Non è risultata esserci correlazione diretta tra grandezza dell'emorragia alla presentazione e GCS, ciò in accordo con l'esperienza clinica, essendo spesso il quadro neurologico condizionato dalla sede piuttosto che dal volume dell'emorragia. Il GCS di presentazione della nostra popolazione risulta avere una mediana di 10. 22 pazienti presentano un GCS minore di 9, 14 pazienti presentano un GCS molto basso (3-5). Gli altri parametri clinici a disposizione erano la presenza o meno di isocoria, riflesso fotomotore e corneale; la maggior parte dei pazienti risultava isocorico alla presentazione, il riflesso corneale era presente più frequentemente rispetto al fotomotore, in accordo con il fatto che la sua assenza è correlata ad un grado di danno del tronco dell'encefalo più grave (e quindi meno rappresentato).

### *Ruolo di terapia anticoagulante e terapia antiaggregante*

Valutando l'effetto della terapia sui parametri dell'emostasi è emersa in particolare l'influenza della TAO sull'INR, come atteso l'INR è molto più prolungato nei pazienti in TAO (valore medio 2.9 vs 1.1). Non solo l'INR è significativamente maggiore nei pazienti in TAO, ma la differenza di INR è molto ampia (mediamente di 1.8). Analizzando i dati né l'assunzione di una delle due terapie, né l'alterazione dei parametri dell'emostasi correlano con il quadro neurologico all'esordio dell'emorragia, però molti dei pazienti con ICH si presentavano con una o più alterazione degli indici di laboratorio dell'emostasi. L'assunzione di terapia anticoagulante o antiaggregante è risultata influenzare le dimensioni dell'ematoma: sono stati osservati ematomi di dimensioni maggiori nei pazienti in TAO (differenza media 67 mL,  $p < 0.01$ ), ematomi di dimensioni solo lievemente maggiori in pazienti sottoposti a terapia antiaggregante, ematomi più estesi in pazienti sottoposti ad entrambe le terapie. In generale sono stati registrate ematomi di dimensioni maggiori in pazienti sottoposti ad una delle due terapie.

### **Localizzazione dell'ematoma alla TC encefalo di presentazione**

L'ematoma è risultato essere in sede sovratentoriale in 49 casi su 61, sottotentoriale in 10, entrambe le localizzazioni in 2 casi, in accordo con i dati riportati in letteratura [6]. Nei casi a localizzazione sovratentoriale con una spiccata lateralità, 33 (69%) sono risultati essere a sinistra, 15 (31%) a destra. Nel caso di ematomi sovratentoriali le strutture maggiormente colpite sono risultate essere i gangli della base (26 casi) e il talamo (7 casi).

### **Idrocefalo**

L'idrocefalo era già presente alla presentazione in 11 pazienti su 61 (18%), più frequentemente associato ad ematomi sovratentoriali (25% vs 16%). La presenza o meno di idrocefalo non è risultata essere un immediato fattore associato ad un GCS peggiore.

### **Intervento chirurgico**

Venticinque pazienti su 61 (41%) sono stati sottoposti ad intervento chirurgico di evacuazione dell'ematoma, in 11 casi è stata posizionata una DVE. L'intervento di posizionamento di DVE ed evacuazione dell'ematoma è stato effettuato su 4 pazienti, quindi in 7 casi è stato effettuato il solo posizionamento di DVE. Si è notata una tendenza a sottoporre i pazienti con emorragia sovratentoriale alla sola DVE (6 su 7). In generale i pazienti sottoposti al solo intervento di posizionamento di DVE sono risultati essere più anziani, più gravi clinicamente, con emorragia sovratentoriale, ma con un minor volume dell'ematoma, mentre si è notata una tendenza ad intervenire evacuando l'ematoma in caso di emorragie dal volume maggiore. Sono stati sottoposti a craniotomia decompressiva 7 pazienti (il 28% dei pazienti operati di evacuazione), tali pazienti sono risultati essere più giovani (circa 9 anni), con un GCS alla presentazione mediamente più elevato (9.4 vs 7.5) e con un ematoma più piccolo.

### **Shift della linea mediana**

Lo shift della linea mediana è considerato un parametro molto importante per esprimere la gravità di un'emorragia, in quanto è un surrogato del grado di distorsione e compressione delle strutture del tronco dell'encefalo. All'interno della nostra popolazione la maggior parte dei pazienti non presentava shift della linea mediana, ma il valore medio (6 mm) è molto influenzato da alcuni valori estremi.

### **Predittori di outcome**

Ventuno pazienti su 61 sono deceduti (mortalità globale del 34%). La mortalità generale nel periodo considerato è stato del 18.2%. Si può quindi ritenere l'ICH una patologia con mortalità molto elevata.

### **GCS alla presentazione (Tabella 1, Figura 2)**

Nella nostra popolazione il GCS alla presentazione è risultato essere un fattore predittivo molto importante della mortalità totale, infatti i pazienti che deceduti presentavano un primo GCS mediamente di 3.1 punti inferiore rispetto ai sopravvissuti.

### **Localizzazione sovratentoriale (Tabella 2, Figura 3)**

La mortalità totale dei pazienti con emorragia sottotentoriale è risultata essere molto più elevata (58%) rispetto ai pazienti con emorragia sovratentoriale (29%). Il GCS alla dimissione dei sopravvissuti non è diverso tra i pazienti con emorragia sovratentoriale ed i pazienti con emorragia sottotentoriale. Non risultano essere correlati all'outcome l'età del paziente, la lateralità dell'ematoma, la localizzazione in sede tipica o atipica, lo shift della linea mediana e le dimensioni dell'ematoma, anche se per quanto riguarda gli ultimi due parametri esiste un trend di correlazione con il GCS alla dimissione, senza però raggiungere la significatività statistica.

*ICH score (Tabella 3, Figura 4)*

Alla fine degli anni '90 uno studio condotto da Hempill et al si propose di definire una scala di valutazione per ICH che utilizzasse parametri predittivi di outcome (volume, GCS, inondamento ventricolare, origine sottotentoriale, età) e che potesse essere facilmente applicabile al momento della valutazione clinica del paziente: l'ICH score. A seconda dell'importanza del singolo parametro nella determinazione dell'outcome gli è stato attribuito un punteggio adeguato, infatti dal momento che il GCS è il fattore prognostico più importante, ha un maggior peso nella scala di valutazione [7]. All'interno della nostra popolazione è stato possibile notare un aumento della mortalità all'aumentare dell'ICH score, e come pazienti con ICH score superiore a 3 avessero avuto una mortalità del 100%. L'ICH score sembra dunque essere, anche nella nostra popolazione, uno strumento utile ed affidabile, che consente di predire all'esordio dell'ICH e con pochi dati, l'outcome del paziente.

**Discussione**

L'ICH può essere definita come una patologia non frequente ma neppure rara, costituendo il 4.4% dei ricoveri della nostra Terapia Intensiva nel periodo in esame. Possono essere considerati affidabili predittori di outcome il GCS alla presentazione, la localizzazione sovra o sottotentoriale dell'ematoma e l'ICH score. È una patologia associata ad un'elevata mortalità e ad un elevato costo sociale a causa dei gravi danni neurologici che spesso residuano nei pazienti sopravvissuti.

**Tabelle e figure****Tabella 1. Correlazione statisticamente significativa tra GCS alla presentazione e mortalità.**

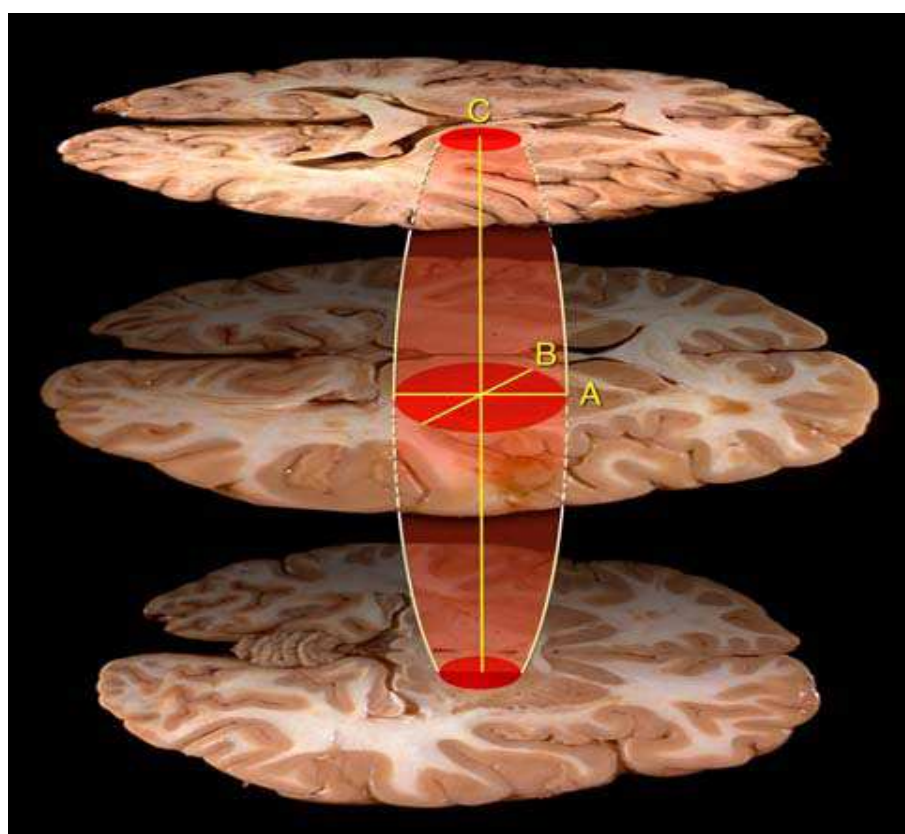
	<b>Deceduti</b>	<b>Vivi</b>
<b>Numerosità del campione</b>	21	37
<b>Media aritmetica</b>	5.3810	8.4054
<b>Intervallo di confidenza al 95%</b>	3.8408-6.9211	7.3294-9.4814
<b>Varianza</b>	11.4476	1.4144
<b>Intervallo di confidenza al 95%</b>	1.2272-4.8217	
<b>t-test</b>	3.371	
<b>Grado di libertà</b>	56	
<b>Test a due code</b>	p=0.0014	

**Tabella 2. La mortalità totale dei pazienti con emorragia sottotentoriale è molto più alta (58% vs 29%), senza però raggiungere la significatività statistica (p=0.1).**

<b>Decesso</b>	<b>Emorragia sottotentoriale</b>	<b>Emorragia sovratentoriale</b>	
<i>Falso</i>	5	35	40 (65.6%)
<i>Vero</i>	7	14	21 (34.4%)
	12 (19.7%)	49 (80.3%)	61
<b>Test <math>\chi^2</math></b>			2.579
<b>Grado di libertà</b>			1
<b>Significatività statistica</b>			p=0.1083
<b>Coefficiente di contingenza</b>			0.201

**Tabella 3. Determinazione dell'ICH score**

Parametro	ICH score
<i>GCS</i>	
3-4	2
5-12	1
13-15	0
<i>Volume ICH (cm<sup>3</sup>)</i>	
≥30	1
<30	0
<i>Inondamento ventricolare</i>	
Sì	1
No	0
<i>Origine infratentoriale di ICH</i>	
Sì	1
No	0
<i>Età</i>	
≥80	1
<80	0
<b>Totale ICH score</b>	<b>0-6</b>



**Figura 1. Formula ABC/2 per il calcolo del volume di emorragie intraparenchimali ellissoidali [3].**

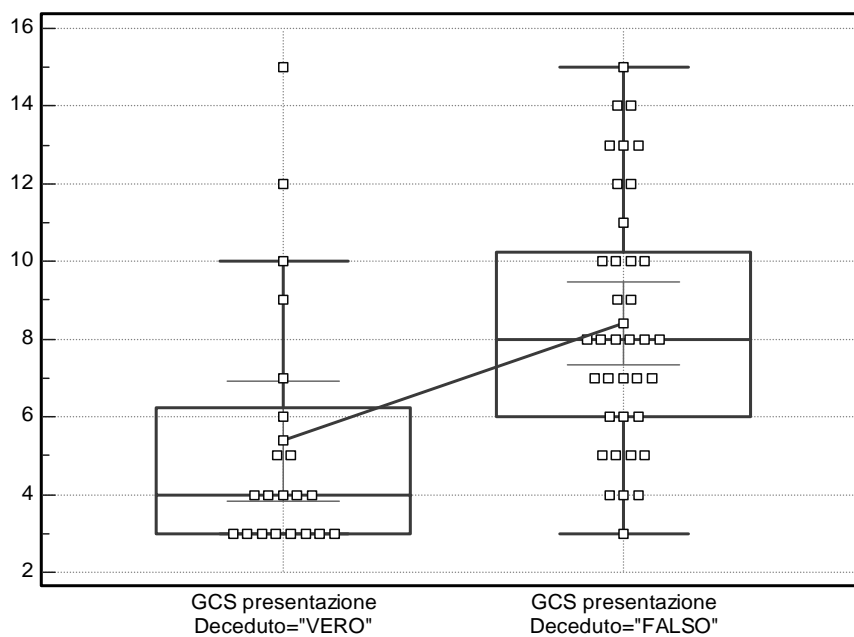


Figura 2. Correlazione tra GCS alla presentazione e mortalità.

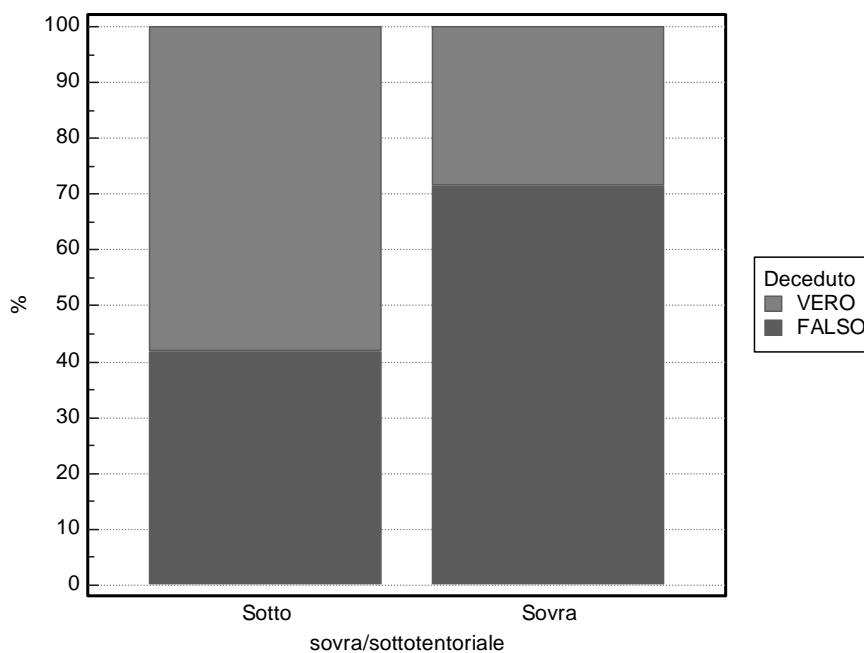
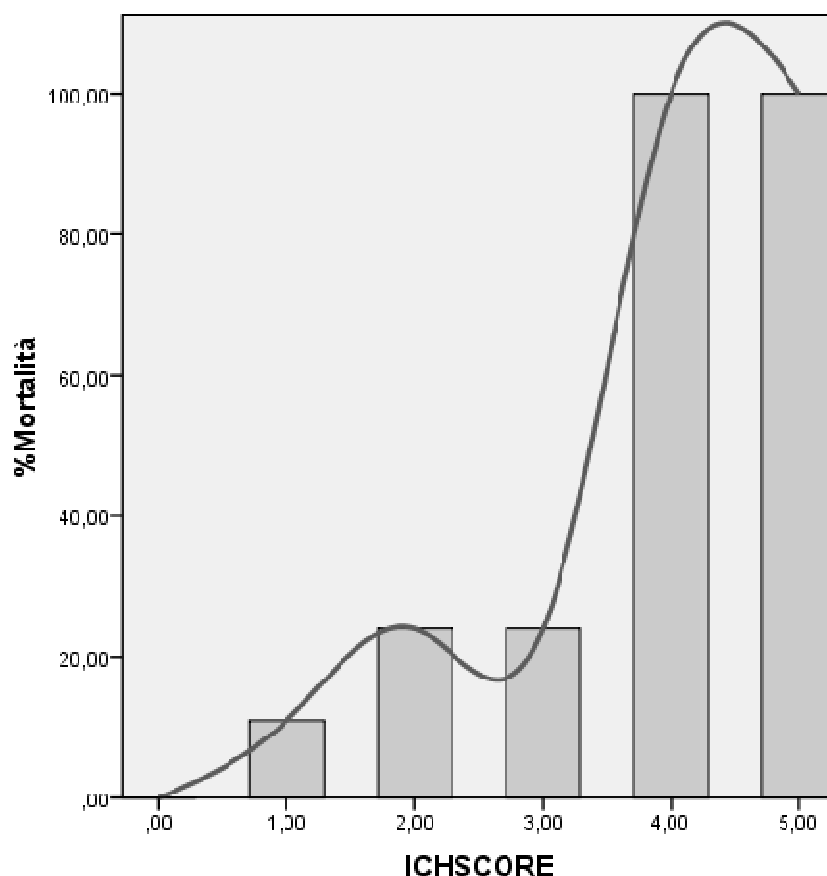


Figura 3. Distribuzione della mortalità nelle emorragie sovratentoriali e sottotentoriali.





**Figura 4. Relazione tra mortalità ed ICH score. Si può notare come la mortalità aumenti all'aumentare dell'ICH score, e come i pazienti con un ICH score superiore a 3 abbiano avuto una mortalità del 100%.**

### **Bibliografia**

1. Morgenstern LB, Hemphill JC, Anderson C et al. Guidelines for the Management of Spontaneous Intracerebral Hemorrhage. A Guideline for Healthcare Professionals From the American Heart Association/American Stroke Association. *Stroke; a journal of cerebral circulation* 2010;42:2108-2129.
2. Huttner HB, Steiner T, Hartmann M et al. Comparison of ABC/2 estimation technique to computer-assisted planimetric analysis in warfarin-related intracerebral parenchymal hemorrhage. *Stroke; a journal of cerebral circulation* 2006;37:404-408.
3. Freeman WD, Barrett KM, Bestic JM et al. Computer-assisted volumetric analysis compared with ABC/2 method for assessing warfarin-related intracranial hemorrhage volumes. *Neurocritical care* 2008;9:307-312.
4. Zhao KJ, Liu Y, Zhang RY et al. A precise, simple, convenient and new method for estimation of intracranial hematoma volume--the formula 2/3Sh. *Neurological research* 2009;31:1031-1036.
5. Zhao KJ, Zhang RY, Sun QF et al. Comparisons of 2/3Sh estimation technique to computer-assisted planimetric analysis in epidural, subdural and intracerebral hematomas. *Neurological research* 2010;32:910-917.
6. Weisberg LA, Stazio A, Elliott D et al. Putaminal hemorrhage: clinical-computed tomographic correlations. *Neuroradiology* 1990;32:200-206.
7. Hemphill JC, Bonovich DC, Besmertis L et al. The ICH score: a simple, reliable grading scale for intracerebral hemorrhage. *Stroke; a journal of cerebral circulation* 2001;32:891-897.