COMPLICAȚIA PRIN TRANSFORMARE HEMORAGICĂ A ACCIDENTULUI VASCULAR CEREBRAL ISCHEMIC: FACTORI PREDICTIVI CLINICI, IMAGISTICI ȘI DE LABORATOR (Revista literaturii)

Elena Costru-Tașnic [1] – medic-rezident,
Tatiana Pleșcan[3] – medic-imagist,
Mihail Gavriliuc[2] – dr. hab. în medicină, profesor universitar,
Elena Manole[2] – dr. în medicină, conferențiar universitar,
Olesea Odainic[3] – dr. în medicină,
Specialitatea Neurologie și Neurologie Pediatrică, USMF „Nicolae Testemițanu”[1],
Catedra Neurologie, USMF „Nicolae Testemițanu” [2],
IMSP, Institutul de Neurologie și Neurochirurgie[3]
e-mail: elenacostru@gmail.com, tel. +37368176676 (mob.)

Rezumat

Transformarea hemoragică (TH) este o complicație frecventă a accidentului vascular cerebral (AVC) ischemic, ce poate influența negativ recuperarea pacienților, incidența căreia este sporită de administrarea terapiei specifice trombolitice în perioada acută a infarctului cerebral. Scopul actualului studiu a fost de a elucida factorii clinici, imagistici și de laborator predictivi pentru TH a accidentului vascular cerebral ischemic, prin analiza datelor bibliografice actuale ce abordează această tematică. Conform surselor analizate, cei mai concludenți factori predictivi ai TH sunt severitatea AVC-ului la internare, exprimată prin punctajul mare conform scorului NIHSS, infarctul cerebral extins, determinat imagistic, cât și durata mare a recanalizării arteriale (>6h). Evaluarea pacientului cu eveniment ischemic cerebral necesită depistarea factorilor clinici ce sporesc rata de TH, inclusiv vârsta înaintată, hipertensiunea arterială, nivelurile majorate ale glicemiei, nivelul scăzut al colesterolului plasmatic, temperatura sporită a corpului. Un șir de biomarkeri ai lezării integrității barierei hemato-encefalice, ai disfuncționalității sistemului antifibrinolitic endogen, ar putea servi drept instrument predictiv important al TH, aceștia necesitând încă studii care ar releva cei mai specifici și sensibili indicatori ai posibilei TH, atât la pacienții tratați simptomatic, cât și la cei la care se aplică tratament specific trombolitic.

Cuvinte-cheie: accident vascular cerebral ischemic, transformare hemoragică a infarctului cerebral, factori predictivi ai transformării hemoragice

Summary. Hemorrhagic transformation of ischemic stroke: clinical, imaging and laboratory predictive factors (Review article)

Hemorrhagic transformation (HT) is a common complication of ischemic stroke, which may negatively affect the outcome of patients. The incidence of HT is enhanced by thrombolytic therapy given during the acute phase of the cerebral infarction. The aim of our study was to elucidate the clinical, imaging and laboratory predictive factors for HT of ischemic stroke by analyzing the current bibliographic data concerning this topic. According the analyzed resources, the most important predictive factors for TH are the stroke severity at admission, confirmed by a high NIHSS score, extended cerebral infarction and long arterial recanalization duration (> 6 h). Assessment of patients with ischemic stroke requires the identification of clinical factors that can increase the rate of HT, including old age, blood hypertension, baseline increased blood sugar levels, low cholesterol plasma levels, increased body temperature. A number of specific biomarkers for the blood-brain barrier dysfunction, and for the antifibrinolytic endogenous system malfunction, could be important predictive tools for HT but still require confirmation by prospective trials, both in patients with and without thrombolytic treatment in the acute phase of the ischemic stroke.

Key words: ischemic stroke, hemorrhagic transformation of cerebral infarction, predictors of hemorrhagic transformation

Резюме. Геморрагическая трансформация ишемического инсульта: клинические, радиологические и лабораторные прогностические факторы (Обзорная статья)

Геморрагическая трансформация (ГТ) является частым осложнением ишемического инсульта, которое может негативно повлиять на результаты лечения больных. Частота ГТ увеличивается в случай использование тромболитической терапией во время острой фазы инфаркта головного мозга. Целью данного исследования было выяснить клинические, радиологические и лабораторные факторы прогнозирования ГТ ишемического инсульта, анализируя текущие библиографические данные, касающиеся этой темы. Анализ выявил, что наиболее важными прогностическими факторами для ГТ является тяжести инсульта при поступлении, с высоким балом по шкале NIHSS, обширный инфаркт мозга и длительность артериальной реканализации (> 6 ч). Оценка пациентов с ишемическим инсультом требует идентификации клинических факторов, которые могут увеличить частоту ГТ, в том числе пожилой возраст, артериальная гипертензия, базовый повышенный уровень сахара в крови, низкий уровни холестерина в крови, повышение температура тела. Ряд биомаркеров дисфункции гематоэнцефалического барьера, антифибринолитической эндогенной системы, могут быть важным прогностическим инструментом для ГТ, но все еще требуют подтверждения в проспективных исследованиям.

Ключевые слова: ишемический инсульт, геморрагическая трансформация инфаркта головного мозга, прогностические факторы геморрагической трансформации

Introducere

Transformarea hemoragică (TH) a accidentului vascular cerebral (AVC) ischemic reprezintă extravazarea elementelor sanguine din patul vascular în teritoriul cerebral ischemizat post-infarct cerebral, fiind o complicație frecventă printre pacienții cu AVC ischemic [15]. Drept substrat fiziopatogenetic al TH servește sporirea permeabilității barierei hemato-encefalice (BHE). Pornind de la particularitățile de vascularizare a țesutului cerebral, TH are loc preponderent la nivelul cortexului cerebral și al nucleilor bazali (vascularizare mai abundentă a substanței cenușii) [11, 17, 33, 36].

Clinica TH este polimorfă, variind de la forme asimptomatice, depistate în mod ocazional la efectuarea unui examen imagistic repetat sau de rutină, până la forme clinice cu evoluție și rată de recuperare precară, inclusiv decese precoce. Prin urmare, stabilirea datelor exacte privind incidența și prevalența acestei complicații, prezintă numeroase dificultăți, variind de la 30 până la 40% anual (conform studiilor bazate pe necropsii) [18, 22, 33].

Riscul dezvoltării acestei complicații servește drept unul din impedimentele importante pentru inițierea tratamentului specific prin tromboliză la pacienții cu AVC ischemic în perioada acută, or incidența TH este vădit mai mare la pacienții supuși terapiei trombolitice versus pacienții ce urmează tratament simptomatic post-AVC ischemic (6,4%-10,9% vs 0,2-0,4%)[11, 15, 17, 22, 36, 33].

Scopul actualului studiu a fost de a elucida factorii clinici, imagistici și de laborator predictivi pentru TH a accidentului vascular cerebral ischemic, factori importanți în asigurarea unui management adecvat al pacienților cu AVC ischemic în faza acută a maladiei.

Material și metode

Au fost analizate articole de referință, în limba engleză, selectate cu ajutorul motorului de căutare PubMed. În procesul de selecție au fost utilizate cuvintele cheie: transfomare hemoragică a AVC-ului ischemic *(haemorrhagic transformation of ischemic stroke*), factori de risc pentru TH (*risk factors for haemorrhagic transformation*), factori predictivi pentru TH a infarctului cerebral (*predictive factors for haemorrhagic transformation of ischemic stroke*). În analiză au fost incluse articole din revista literaturii, studii clinice randomizate, retrospective și prospective, editate pe parcursul ultimilor 15 ani (2000- aprilie 2015). A fost efectuată sinteza informației, cu elucidarea principalilor factori de risc pentru transformarea hemoragică a infarctului cerebral, atât la pacienții tratați în mod simptomatic, cât și la cei la care s-a aplicat tratament specific prin tromboliză.

Rezultate și discuții

Mecanisme fiziopatogenetice ale TH post-AVC ischemic. Actualmente sunt cunoscute câteva mecanisme ce explică fenomenul de transformare hemoragică a infarctului cerebral. Unul dintre ele este fragmentarea și migrarea distală a embolului, cu reperfuzia teritoriului ischemizat în proximitatea regiunii primar embolizate. Un alt patern de TH este cel distal, realizat prin intermediul colateralelor leptomeningelui ce provin din teritoriile învecinate, neafectate [11, 17, 22].

Drept substrat morfopatologic al mecanismelor descrise mai sus este sporirea permeabilității BHE, care face posibilă reperfuzia țesutului cerebral ischemizat. Conform ultimelor concepte neurologice, la baza funcționării BHE se află unitatea neurovasculară, care include: 1. segmentul capilar; 2. pericitele asociate; 3. membrana bazală; 4. astrocitele perivasculare; și 5. celulele microgliale. Integritatea BHE este direct dependentă de conexiunile intercelulare particulare ale celulelor endoteliale – joncțiuni strânse, cât și de

buna funcționare a membranei bazale (MB), cea din urmă fiind constituită din proteine ale matricei extracelulare și, anume colagenul tip IV, laminina, entactina, trombospondina, heparanul sulfat, proteoglicanii și fibronectina [6,7].

Importanța integrității BHE rezultă din multitudinea de funcții pe care aceasta le îndeplinește, nefiind limitată la un simplu rol mecanic, de barieră și, anume: reglarea transportului molecular și limitarea accesului substanțelor toxice; menținerea homeostazei ionice; restricționarea accesului moleculelor proteine (prevenirea răspunsului imun local excesiv); prevenirea acțiunii încrucișate a neuromediatorilor comuni în rețele neuronale diferite; controlul accesului leucocitelor la SNC (răspuns imun și regenerare controlate) [7].

Lezarea MB a BHE, care este conectată la celulele endoteliale prin intermediul lamininei și fibronectinei, ar putea avea un rol important în patogenia TH. Produsele metabolice ale elementelor sanguine produse în caz de TH, la rândul său, după modelul unui cerc vicios, pot spori, mecanic și toxic, gradul lezării MB și, respectiv, al BHE (Fig. 1) [17].

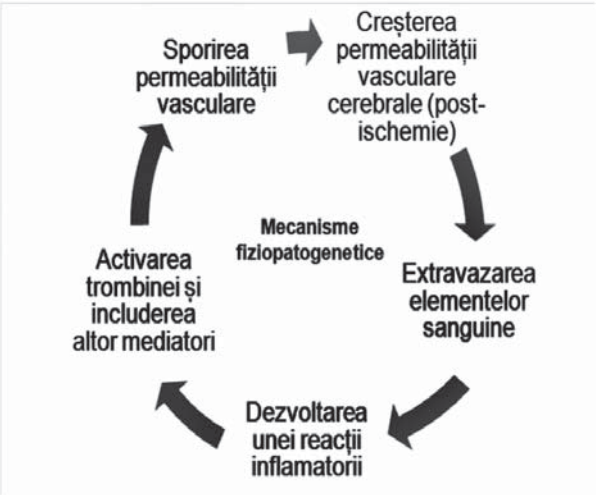

Fig. 1. *Mecanisme fiziopatogenetice ale TH post AVC ischemic [17].*

O altă explicație a lezării MB este activarea unui grup specific de proteine – metaloproteinaze matriciale (MMP) - familie de proteine cu activitate proteolitică, combinate cu zinc, activitatea normală a cărora este remodelarea matricei extracelulare. Activarea excesivă (neadecvată) a MMP induce proteoliza matricei unității neurovasculare (inclusiv endoteliu, astrocit și neuron), având drept țintă colagenul tip IV, fibronectina și laminina [11, 17, 23].

Un rol important pentru dezvoltarea TH post-AVC ischemic este aplicarea tratamentului specific prin tromboliză la pacienții cu infarct cerebral acut, ori riscul dezvoltării acestei complicații este vădit mai mare la cei din urmă. Studii efectuate in vitro și pe animale au evidențiat faptul că alteplaza sporește degranularea neutrofilelor și activarea metaloproteinazei 9 la nivelul țesutului cerebral ischemizat [11, 23].

Clasificarea TH

Actualmente, clasificarea TH post-infarct cerebral este bazată pe manifestările clinice și imagistice asociate. Conform studiului ECASS II (European Cooperative Acute Stroke Study), există 2 tipuri majore de transformare hemoragică (în corespundere cu datele tomografiei computerizate – Fig. 2 [11]): **infarct hemoragic** (HI) (tip 1- peteșii mici de-a lungul marginilor ictusului ischemic cerebral; și tip 2 - peteșii confluente în cadrul ariei infarctului cerebral, dar fără efect de volum) și **hematom parenchimatos** (PH) (tip 1- hematom ce ocupă 30% din aria ictusului ischemic cerebral, efect de volum minim; și tip 2 - hematom dens ce ocupă 30% din aria infarctului cerebral cu efect de volum substanțial sau orice leziune hemoragică înafara ariei infarctului cerebral).

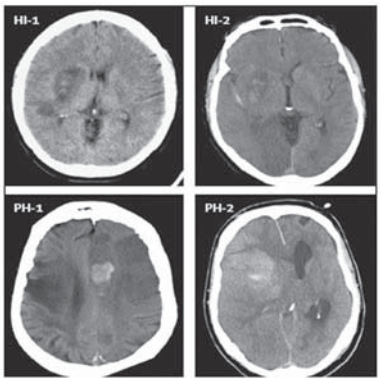

Figura 2. *Subtipurile de transformare hemoragică, conform datelor tomagrafiei computerizate native (HI – infarct hemoragic, PH – hematom parenchimatos) [11].*

În cadrul aceluiași studiu, în baza manifestărilor clinice, drept criteriu pentru TH simptomatică a fost stabilită sporirea punctajului cu 4 și mai multe puncte conform scorului NIHSS (National Institute of Health Stroke Scale), în contextul prezenții extravazării sanguine pe CT [14, 22].

Studiul NINDS (National Institute of Neurological Disorders and Stroke) rt-PA Stroke Trial nu face distincție dintre infarctul hemoragic și hematomul parenchimatos, TH fiind definită drept orice sângerare detectată prin intermediul tomografiei computerizate (CT) native posttratament (cu alteplaza sau placebo), fără a ține cont de contextul clinic în care aceasta se dezvoltă. Astfel orice deteriorare clinică la un pacient cu efuziune sanguină cerebrală pe CT era atribuită TH fără a considera rolul edemului cerebral, de unde și incidența sporită a TH simptomatice în studiile ce utilizează această clasificare. Contrapunerea datelor acestor două mari studii indică faptul că 70% din cazurile de TH simptomatică conform studiului NINDS

rt-PA corespundeau cu hematomul parenchimatos tip 1 şi/sau 2 din cadrul studiului ECASS II [17,18].

Din punct de vedere epidemiologic, incidenţa TH, conform studiilor menţionate mai sus, constituie: NINDS - 4,5% TH asimptomatică (14 pacienţi din 312) şi 6,4% TH simptomatică (20 de pacienţi din 312); ECASS-II - 39,6% TH asimptomatică (161 pacienţi din 407) şi 8,8% TH simptomatică (36 pacienţi din 407). Date similare privind frecvenţa TH simptomatice au fost obţinute în cadrul studiului SITS-MOST (Safe Implementation of Thrombolysis in Stroke-Monitoring Study) – cu 9,6% de TH asimptomatică (617/6438) şi 7,3% (468/6483) de TH simptomatică [11, 17].

Totuşi, indiferent de clasificarea utilizată, pronosticul pacienţilor cu TH este semnificativ compromis la persoanele cu formare de hematom parenchimatos şi efect de volum.

Un alt criteriu de clasificare al TH serveşte intervalul de timp post-infarct cerebral la care apare această complicaţie. Astfel, în dependenţă de intervalul de timp de la debutul evenimentului ischemic cerebral până la dezvoltarea TH, cea din urmă poate fi clasificată drept precoce (<24 h, având drept substrat terapia trombolitică aplicată) şi tardivă (>24 h, mecanisme mai puţin elucidate) [11, 17, 18, 22].

Factori de risc şi de predicţie pentru transformare hemoragică a infarctului cerebral. Cu toate că, până la momentul actual, au fost identificaţi numeroşi factori de risc pentru TH a AVC-ului ischemic, majoritatea s-au dovedit a fi puţin specifici şi/sau sensibili, de unde şi necesitatea dezvoltării unor tehnici imagistice, cât şi a identificării unor markeri biologici care ar permite depistarea pacienţilor cu risc sporit de dezvoltare a TH, în contextul necesităţii aplicării terapiei specifice trombolitice şi a antiagregantelor în perioada acută a AVC-ului ischemic.

Vârsta Majoritatea studiilor efectuate asupra influenţei vârstei şi riscul de dezvoltare a TH în caz de AVC ischemic vizează pacienţii supuşi terapiei specifice prin tromboliză şi doar un număr semnificativ redus de studii analizează pacienţii cu tratament simptomatic anticoagulant. Cu toate că vârsta înaintată serveşte drept factor de risc independent pentru TH, aceasta nu este şi un factor predictiv important pentru această complicaţie (studiul NINDS rt-PA). De asemenea, conform studiului IST-3 (Third International Stroke Trial), care a inclus un număr mare de pacienţi vârstnici (53% cu vârsta >80 ani), riscul TH post-alteplază nu este semnificativ mai mare la pacienţii mai mari de 80 de ani versus pacienţii cu vârsta mai mică de 80 de ani [8, 11, 18, 22, 33].

Subtipul infarctului cerebral

Cea mai mare rată de transformare hemoragică o prezintă pacienţii cu AVC ischemic tip cardioembolic, aceasta fiind de 5% în perioada precoce (<24 h) şi încă de 10% adiţional, pe parcursul a câteva zile post-AVC, fiind sporită de utilizarea anticoagulantelor orale şi uneori de endocardită. TH este întâlnită destul de frecvent la pacienţii cu infarct cerebral criptogen, fiind excepţională la pacienţii cu AVC lacunar [17, 22].

Parametri imagistici. Tomografia computerizată (CT). La pacienţii cu AVC ischemic acut, la care nu se aplică tratament specific trombolitic, drept factor de risc independent pentru TH serveşte hipodensitatea identificată pe CT în perioada precoce de manifestare a simptomelor clinice (<6 h). Cea din urmă are o rată de predicţie pozitivă a HT în circa 77% din cazuri, iar absenţa acesteia – o rată de predicţie negativă a HT de 94% [18, 36].

La pacienţii cu infarct cerebral la care se aplică tratament trombolitic, a fost dovedită importanţa predictivă a semnelor precoce de ischemie (SPI) pe CT şi riscul de dezvoltare a TH. Conform studiului NINDS rt-PA, drept SPI era stabilită prezenţa a cel puţin uneia din schimbările imagistice: de diferenţierea dintre substanţa albă şi cenuşie, hipodensitatea ţesutului cerebral şi compresia spaţiilor subarahnoidiene. În cadrul aceluiaşi studiu, prezenţa SPI pe CT, pe durata primelor 3 ore de la debutul simptomelor, nu corelează cu o sporire a ratei TH la pacienţii cu aceste manifestări imagistice în comparaţie cu pacienţii fără modificări imagistice precoce, chiar dacă teritoriul vascular afectat era de mai mult de o treime din teritoriul de irigaţie a arterei cerebrale medii [11].

Conform unui studiu NINDS rt-PA ulterior efectuat, utilizând scala de diagnostic imagistic ASPECTS (Alberta Stroke Programme Early CT scale), pacienţii cu un scor de 7 puncte şi mai puţin (din maximum 10 puncte) nu prezentau o sporire a riscului pentru TH simptomatică. Totuşi, rezultatele altor studii demonstrează importanţa dimensiunilor teritoriului vascular implicat în dezvoltarea TH simptomatice succesive. Astfel, conform cercetării efectuate de către Barber et al., pacienţii cu afectarea a mai mult de o treime din teritoriul arterei cerebrale medii (n=65) au prezentat o incidenţă sporită de TH simptomatică, în comparaţie cu pacienţii cu afectarea unei suprafeţe vasculare mai mici de o treime din teritoriul arterei cerebrale medii (ACM), n=91. În intervalul de 3-6 h de la debutul simptomelor clinice, corelaţia dintre manifestările pe CT primar şi riscul pentru TH s-a dovedit a fi mai sugestivă. Astfel, în studiul ECASS-II prezenţa SPI corela direct cu riscul pentru TH, inclusiv simptomatică (în baza unui scor ASPECTS ≤7 puncte). Rezultate similare au fost obţinute în cadrul studiului PROACT II (Prolyse in Acute Cerebral Thromboembolism II), cât şi în studiile ce includeau pacienţi la care s-a efec-

tuat tromboliză intra-arterială în fereastra terapeutică de circa 4 h [17, 18].

Din studiile analizate, corelația dintre fereastra terapeutică de aplicare a tratamentului specific trombolitic și riscul pentru TH, nu a fost una evidentă și necesită cercetări ulterioare, iar dintre alți factori predictivi ai TH, depistați pe CT-ul primar, se evidențiază leucoraioza, hiperdensitatea arterială. Ming Zou et al. au evidențiat rolul predictiv al semnului hiperdensității arteriale pe CT nativ pentru TH simptomatică la pacienții trombolizați (n=182) [5].

Souza et al. au demonstrat importanța CT-perfuziei drept instrument de predicție a TH, similar ca valoare cu imagistică prin rezonanță magnetică nucleară (IRM) regim DWI (diffusion-weighted imaging), aceasta putând fi efectuată atunci când IRM nu este disponibilă [17].

Imagistica prin rezonanță magnetică nucleară (IRM) este un instrument imagistic mai sensibil pentru detectarea TH post AVC ischemic în comparație cu CT. Sensibilitatea acesteia crește odată cu aplicarea regimurilor particulare de investigare, și anume, gradientului echo, care are afinitate pentru produsele metabolismului elementelor sanguine, în special pentru deoxihemoglobină și hemosiderină. Totuși, aceste metode au o rată semnificativă de rezultate fals-pozitive pentru TH tip hematom parenchimatos, fiind necesar (conform cercetării efectuate de către Fierbach et al.) un protocol detaliat incluzând, în mod succesiv, regimurile FLAIR, DWI și gradientul echo pentru a depista TH veritabilă [11].

Alți factori imagistici, cu efect predictiv pentru TH post tratament trombolitic, servesc markerii permeabilității BHE, dar și prezența microhemoragiilor clinic silențioase (MCS), cu toate că rolul acestora din urmă rămâne a fi controversat. În studiul realizat de echipa de cercetători Dannenberg S. et al., ce a inclus analiza prin IRM cerebrală a 326 pacienți, numărul de MSC era direct proporțional cu riscul de TH [3,4, 19].

Tratamentul pre-eveniment ischemic cerebral

Remediile antiagregante Utilizarea acidului acetisalicilic în primele 48 de ore de la debutul manifestărilor clinice la pacienții cu AVC ischemic la care nu s-a aplicat terapia specifică prin tromboliză, este sigură, efectivă în prevenția evenimentelor ischemice ulterioare, fiind asociată cu o recuperare funcțională mai bună la distanță. În cazul pacienților trombolizați, rezultatele prezintă unele controverse. Totuși, majoritatea studiilor atestă o frecvență ușor mai mare de TH la pacienții cu AVC ischemic și tratament antiagregant până la infarctul cerebral, dar cu recuperare funcțională, de asemenea mai bună, versus pacienții fără antiagregante. Prin urmare, administrarea remediilor antiagregante pre-AVC ischemic nu poate servi drept contraindicație pentru aplicarea terapiei trombolitice [2, 13, 17].

Conform studiilor analizate, utilizarea combinată a aspirinei și clopidogrelului până la infarctul cerebral majorează riscul dezvoltării TH după aplicarea alteplazei în mod intravenos (13,4% la utilizarea ambelor remedii, conform studiului SIST-ISTR (Safe Implimentation of Thrombolysis in Stroke – International Stroke Register), 20,6% cazuri de TH simptomatică în studiul SAINT (Stroke-Acute Ischemic NXY Treatment). Cu toate că incidența sporită a TH în caz de utilizare a terapiei antiagregante combinate nu este asociată cu un pronostic funcțional precar în comparație cu monoterapia antiagregantă, această particularitate anamnestică necesită precauție în cazul aplicării terapiei trombolitice, fiind indicată analiza minuțioasă a altor posibili factori de risc pentru TH, inclusiv vârsta înaintată, hipertensiunea arterială, infarctul cerebral masiv [11]. În acelaşi timp, este important a reține faptul că administrarea de remedii antiagregante în primele 24 h post-alteplază este contraindicată, ori acestea sporesc ponderea cazurilor de TH a AVC ischemic. Aceste date au fost confirmate de studiul randomizat ARTIS (Antiplatelet therapy in combination with Rt-PA Thrombolysis in Ischemic Stroke), care a cercetat potențialul de îmbunătățire a recuperării pacienților cu AVC ischemic tratați prin tromboliză la administrarea precoce (la 90 min de la începutul injectării alteplazei) a 300 mg aspirină intravenos (prin evitarea teoretică a re-ocluziei, primar determinată de activarea trombocitelor). Studiul a fost prematur stopat, date fiind cazurile multiple de TH printre pacienții incluși în cercetare: 4,3% în grupul alteplază-aspirină versus 1,6% în grupul alteplază-placebo. Mai mult ca atât, studiul efectuat nu a constatat o ameliorare funcțională mai bună la pacienții din lotul de lucru (54%) față de pacienții din grupul de control (57,2%) [17].

Remediile anticoagulante Conform mai multor trialuri de analiză a eficacității și siguranței tratamentului cu anticoagulante orale în caz de AVC ischemic tip cardioembolic, acestea sporesc semnificativ rata TH simptomatice, dar sunt asociate cu aceeași pondere a cazurilor de deces și dizabilitate, în comparație cu alte preparate antitrombotice [2, 13]. Totuși, administrarea remediilor anticoagulante în perioada post-AVC ischemic, mai ales, în cazul infarctelor extinse, necesită a fi temporizată, în perspectiva stabilizării BHE și reducerea riscului de TH [21].

Conform studiului International Stroke Trial, care a analizat efectul administrării izolate a heparinei (5000 sau 12500 IU de 2 ori în zi) sau în mod combinat cu aspirină, remediile fiind administrate începând cu 48 h post-stroke, s-a atestat o corelație

directă dintre frecvența TH simptomatice, severitatea AVC-ului ischemic, doza heparinei și intervalul scurt de la debutul simptomelor până la administrarea anticoagulantelor [11].

Prabhakaran et al. au analizat riscul apariției TH simptomatice la pacienții tratați cu alteplază și care primeau anticoagulante orale la momentul dezvoltării infarctului cerebral, determinând un risc de 10 ori mai mare la pacienții la administrarea intravenoasă, intraarterială a alteplazei sau la efectuarea embolectomiei mecanice. În același timp, în studiul efectuat de către De Marchis et al., grupul de autori nu a determinat o sporire a ratei TH simptomatice sau a prognosticului nefavorabil printre pacienții care primeau anticoagulante orale și care au fost ulterior tratați prin tromboliză intra-arterială (administrare de alteplază, trombectomie mecanică sau ambele metode) [18].

Actualmente, o serie nouă de remedii anticoagulante, ca inhibitorul direct al trombinei – dabigatran și inhibitorii factorul Xa – rivaroxaban și apixaban, servesc drept alternativă efectivă și sigură de prevenție a AVC-ului la pacienții cu fibrilație atrială non-valvulară. Cu toate că există studii experimentale care confirmă faptul că aceste remedii sunt sigure pentru administrarea la șoareci în perioada pre-AVC ischemic, chiar și în cazul utilizării ulterioare a alteplazei în mod intravenos, sunt necesare studii clinice ce ar confirma aceste rezultate [17].

Recanalizarea arterelor ocluzate și riscul pentru TH a infarctului cerebral. În mod general, intervalul de la debutul simptomelor clinice până la administrarea tratamentului trombolitic influențează rata TH, aceasta sporind proporțional cu majorarea acestui interval. Totuși, date fiind rezultatele controversate referitor la această afirmație, durata ferestrei terapeutice nu poate fi considerată drept factor independent de predicție pentru TH, fiind necesară corelarea acesteia cu timpul de recanalizare a vasului ocluzat. Astfel, în studiul efectuat de Molina et al. s-a observat faptul că recanalizarea precoce a arterei cerebrale medii (<6 h), confirmată cu ajutorul Doppler-ului transcranial, corelează cu o recuperare funcțională mai bună, față de pacienții cu recanalizare tardivă (>6 h), la care s-au înregistrat mai multe cazuri de TH simptomatică. Mai mult ca atât, același grup de autori, au observat faptul că pacienții care prezentau TH tip infarct hemoragic după recanalizare precoce (<6 h) aveau ulterior o recuperare funcțională mai bună și dimensiuni reduse a zonei de infarct cerebral în comparație cu pacienții fără TH, sugerând ideea că TH servește drept indicator al unei reperfuzii precoce [11, 27].

Cercetările efectuate asupra diferitor agenți trombolitici evidențiază faptul că acestea nu prezintă diferențe esențiale privind riscul dezvoltării TH, acesta fiind, mai curând, dozaj-dependent (streptokinaza – 6,0%, alteplaza – 6,4%, desmoteplaza – 2,2% (ajustare specială a dozei), tenecteplaza – 6,5%). Pe lângă corelarea cu doza administrată, riscul pentru TH este dependent și de calea de administrare a agentului trombolitic, fiind semnificativ mai mare la injectarea intra-arterială a preparatului [17].

Parametrii clinici asociați cu risc sporit de TH a AVC-ului ischemic acut. Atât istoricul de *hipertensiune arterială* (HTA) sistemica, cât și prezența HTA pe durata primelor 24 de ore de la debutul simptomelor infarctului cerebral, corelează cu un risc sporit de TH (studii EPITHET – Echoplanar Imaging Thrombolytic Evaluation Trial, ECASS II ș.a.). Conform unei cercetări ce a inclus datelor studiului Virtual International Stroke Trials Archive, în care a fost analizată influența insuficienței cardiace cronice (ICC) asupra recuperării funcționale a pacienților cu AVC ischemic, cu sau fără tratament trombolitic în faza acută, a fost evidențiat faptul că ICC are un rol nefast asupra recuperării pacienților din ambele grupuri analizate. Totuși pacienții tratați cu alteplază aveau un pronostic mai bun față de cei fără [1, 18]. În același context, rezultatele studiului Tird International Stroke Trial, efectuat asupra a peste 3000 de pacienți cu AVC ischemic, indică asupra beneficiului mai mare a tratamentului cu alteplază în comparație cu riscul de TH și recuperare precară, în toate grupurile analizate, inclusiv pacienții cu istoric de infarct cerebral, hipertensiune arterială sau diabet zaharat [8].

Un alt factor clinic asociat cu pronostic nefavorabil, dar și care servește drept factor de risc independent pentru TH, este *temperatura ridicată* a corpului [26]. În aceeași ordine de idei, *hiperglicemia* este unul din factorii predictivi fundamentali ai TH simptomatice și ai pronosticului nefavorabil la pacienții cu AVC ischemic acut tratați cu alteplază (CASES – Canadian ALteplase for Stroke Effectiveness Study) [17]. Rezultate similare au fost obținute și în cadrul unui studiu retrospectiv efectuat în Institutul de Neurologie și Neurochirurgie asupra pacienților cu AVC ischemic tratați în această instituție în anul 2013. Astfel, 4,1% (9 din 415 pacienți) au prezentat TH, având toți valori majorate ale glicemiei la internare, în comparație cu lotul de control. Nu putem însă omite rezultatele altor studii, inclusiv cel efectuat de către Meuer et al., care nu au stabilit o astfel de corelație [25].

Studii efectuate asupra pacienților cu AVC ischemic, cu sau fără terapie trombolitică în perioada acută, evidențiază rolul *concentrației reduse de colesterol* plasmatic, îndeosebi de LDL (low-density lipoprotein) colesterol la internare (cu sau fără tratament hipolipidemiant anterior), drept factor de risc pentru TH [17, 20].

Totuși nici unul din criteriile și parametrii clinici enumerați nu pot servi, în mod independent, drept factor de risc sigur al TH și, prin urmare, nu pot servi drept contraindicații absolute pentru tromboliză [8].

Biomarkeri plasmatici. *Metaloproteinazele matriciale* (MMP) pot degrada membrana bazală a endoteliului vascular, fiind disponibile numeroase cercetări care evidențiază legătura dintre sporirea expresiei MMP 9 și TH după reperfuzie. Aceste date indică faptul că determinarea concentrației MMP 9 până la administrarea alteplazei ar putea majora siguranța aplicării acestei tactici de tratament, iar administrarea inhibitorilor MMP 9 ar putea fi o strategie ulterioară de sporire a siguranței aplicării alteplazei intravenos [11, 23, 31, 32].

Fibronectina celulară plasmatică. Fibronectinele reprezintă glicoproteine ce asigură interacțiunile intercelulare, dar și cele dintre celule și matricea extracelulară, inclusiv din cadrul BHE. Varianta celulară a acestor molecule este produsă preponderent de celulele endoteliale, de unde și corelarea dintre sporirea valorilor plasmatice ale acestui biomarker și leziunea vasculară. Conform studiului efectuat de către grupul de cercetători în frunte cu Castellanos, nivelul plasmatic majorat al fibronectinei celulare la internare a pacienților cu AVC ischemic acut, corela, în mod gradual cu frecvența dezvoltării TH (concentrații scăzute la grupul de control fără TH, niveluri intermediare la pacienții cu infarct hemoragic tip 1, 2 și concentrații înalte la pacienții la care ulterior s-a dezvoltat hematom parenchimatos tip 1 sau 2) [11, 17, 30, 31].

Alți biomarkeri ai lezării integrității BHE: *proteina 1 de adeziune vasculară* (vascular adhesion protein 1) – moleculă de adeziune endotelială ce mediază migrarea leucocitară, determinând lezarea MB și respectiv disfuncția BHE [17]; *proteina S100B serică* – proteină sintetizată de către astrocite, marker al disfuncției BHE [24, 34]; *concentrația feritinei* – indicator al saturării cu fier și majorare a stresului oxidativ, acționând atât asupra integrității BHE, cât și direct asupra funcționalității neuronilor [16]; proteinele joncțiunilor strânse (ocludina, claudina 5, zonula ocludens) – proteine specifice conexiunilor intercelulare de la nivelul BHE, concentrația plasmatică a acestor proteine fiind majorată la pacienții cu TH [28, 29, 31].

Markeri ai activității sistemului fibrinolitic endogen. *Inhibitorii endogeni ai fibrinolizei* (plasminogen activator-inhibitor 1, thrombin-activatable fibrinolysis inhibitor) sunt eliberați în circulația sistemică imediat după evenimentele ischemice cerebrale, determinând o activitate fibrinolitică globală redusă. Niveluri reduse ale acestor biomarkeri corelează cu o rată sporită de TH simptomatică după administrarea remediilor trombolitice.

Produsele de degradare a fibrinogenului sunt majorate în plasma pacienților cu AVC ischemic, corelând cu pronosticul nefavorabil al pacienților cu valori sporite ale acestor molecule.

Proteina C activată endogen este o protează cu efect anticoagulant fiziologic datorită rolului acesteia de a inactiva factorii de coagulare Va și VIIIa, necesari pentru formarea susținută de trombină. Astfel, concentrația sporită a acestei enzime la 2 ore de la administrarea alteplazei s-a dovedit a fi direct relaționată cu majorarea frecvenței TH și a cazurilor de deces [17, 31, 35].

Interpretarea separată a factorilor de risc pentru TH, în deosebi pentru cea simptomatică, a AVC-ului ischemic pentru determinarea unui scor de predicție a acestei complicații, este una dificilă, prin multitudinea aspectelor ce necesită a fi confruntate și comparate, de unde necesitatea elaborării unor instrumente speciale de lucru – scoruri, ce ar include anumiți parametri cheie, ușor de evaluat și ulterior de interpretat pentru determinarea riscului de TH a infarctului cerebral.

La momentul actual, sunt alcătuite câteva astfel de scoruri (Tab. 1), veridicitatea, sensibilitatea și specificitatea cărora au servit drept obiect de studiu a numeroase cercetări efectuate pe parcursul ultimilor ani. Astfel, grupul de cercetători în frunte cu Stribian D. (2014), într-un studiu prospectiv ce a inclus peste 3000 de pacienți și care a avut drept scop validarea a 6 scoruri de predicție a TH, a constatat că cel mai valoros instrument de predicție este scorul SEDAN, dar siguranța aplicării în practica cotidiană a acestor scoruri rămâne a fi controversată, nici unul dintre ele nefiind suficient de specific și/sau sensibil [9,10]. În aceeași ordine de idei Sung et al., pornind de la faptul că, în dependență de teritoriul vascular afectat, răspunsul la tratamentul trombolitic este diferit, au efectuat un studiu care a demonstrat că rata de predicție a TH, stabilită cu ajutorul scorurilor actuale, la pacienții cu AVC ischemic în ariile arteriale posterioare este joasă [12].

Tabelul 1

Scoruri de predicție a transformării hemoragice simptomatice a AVC-ului ischemic [9]

Scorul/ definiția TH/ cohorta	**Parametrii evaluați**	**Punctaj (pt)**
MSS (NINDS sICH): n=481	Vârsta, ani Scorul NIHSS Glicemia, mmol/L Nr. trombocitelor/ mm^3	>60 ani, 1 pt >10, 1 pt >8.325, 1 pt <150.000, 1 pt

HAT (NINDS sICH): n=302	Scorul NIHSS Glicemia sau DZ Hipodensitate pe CT (treime a teritoriului arterei cerebrale medii)	15–20, 1 pt >20, 2 pt >200 mg/dL sau DZ, 1 pt <1, 1 pt; ≥1, 2 pt
SEDAN (ECASS-II sICH), n=974	Vârsta, ani Scorul NIHSS Glicemia, mmol/L Semne precoce de infarct Hiperdensitate arterială	>75, 1 pt ≥10, 1 pt 8.1–12.0, 1 pt >12.0, 2 pt Da, 1 pt Da, 1 pt
GRASPS (NINDS sICH) n=7169	Vârsta, ani Scorul NIHSS Glicemia, mg/dL Presiunea arterială sistolică, mm Hg Rasa Genul	≤60, 8 pt; 61–70,11 pt; 71–80, 15 pt;>80, 17 pt 0–5, 25 pt; 6–10, 27 pt; 11–15, 34 pt; 16–20, 40 pt; >20, 42 pt <100, 2 pt; 100–149, 6 pt; ≥150, 8 pt <120, 10 pt; 120–149, 14 pt; 150–179, 18 pt; ≥180, 21 pt Albă, 9 pt Masculin, 4 pt
SITS (SITS sICH) n=15 814	Vârsta, ani Scorul NIHSS Glicemia, mg/dL Aspirină/clopidogrel Presiunea arterială sistolică, mm Hg Masa corpului, kg Debutul tratamentului, min Istoric de HTA	≥72, 1 pt 7–12, 1 pt; ≥13, 2 pt ≥180, 2 pt Doar aspirină, 2 pt; aspirină plus clopidogrel, 3 pt ≥146, 1 pt ≥95, 1 pt ≥180, 1 pt Yes, 1 pt
SPAN-100 (NINDS sICH) n=312	Suma vârstei cu scorul NIHSS	≥100, index pozitiv

Notă. Titlul scorului este urmat de criteriile utilizate pentru identificarea TH simptomatice. DZ- diabet zaharat; ECASS-II (European Cooperative Acute Stroke Study II); GRASPS (glucose at presentation, race (Asian), age, sex (male), systolic blood pressure at presentation, and severity of stroke at presentation (NIH Stroke Scale)); HAT (Hemorrhage After Thrombolysis); MSS (Multicenter Stroke Survey); NIHSS (National Institutes of Health Stroke Scale); NINDS (National Institute of Neurological Disorders and Stroke); SEDAN (blood sugar, early infarct signs, (hyper)dense cerebral artery sign, age, NIH Stroke Scale); SITS (Safe Implementation of Thrombolysis in Stroke); SPAN (stroke prognostication using age and NIH Stroke Scale).

Concluzii:

1. Managementul pacientului cu AVC ischemic acut necesită evaluarea acestuia privitor potențialii factori de risc pentru transformare hemoragică a infarctului cerebral, îndeosebi în perspectiva aplicării terapiei trombolitice.

2. Cei mai concludenți factori predictivi ai TH sunt severitatea AVC-ului la internare, exprimată prin punctajul mare conform scorului NIHSS, infarctul cerebral extins, determinat imagistic, cât și durata mare de recanalizare arterială (>6 h).

3. Evaluarea pacientului cu eveniment ischemic cerebral necesită depistarea altor factori clinici ce sporesc rata de TH, inclusiv vârsta înaintată, hipertensiunea arterială, nivelurile majorate ale glicemiei, nivelul scăzut al colesterolului plasmatic, temperatura sporită a corpului.

4. Administrarea remediilor anticoagulante în faza acută a AVC-ului ischemic trebuie sistată, dat fiind potențialul mare al acestor medicamente de majorare a ratei de TH a infarctului cerebral, iar în cazul necesității utilizării acestora pentru profilaxia secundară la pacienții cu fibrilație atrială, reînceperea tratamentului anticoagulant necesită a fi temporizat pentru câteva zile.

5. Un șir de biomarkeri ai lezării integrității BHE, ai disfuncționalității sistemului antifibrinolitic endogen, ar putea servi drept instrument predictiv important al TH, aceștia necesitând încă studii care ar releva cei mai specifici și sensibili indicatori ai posibilei TH, atât la pacienții tratați simptomatic, cât și la cei la care se aplică tratament specific trombolitic.

Bibliografie

1. Abdul-Rahima A., Fultona R., Frankb B. et al., *Associations of chronic heart failure with outcome in acute ischaemic stroke patients who received systemic thrombolysis: analysis from VISTA*, European Journal of Neurology 2015, 22: 163–169.

2. Abdul-Rahima A., Fultona R., Frankb B. et al., *Association of improved outcome in acute ischaemic stroke patients with atrial fibrillation who receive early antithrombotic therapy: analysis from VISTA*, European Journal of Neurology 2014, 0: 1–8.

3. Dannenberg S., Scheitz J., Rozanski M. et al., *Number of Cerebral Microbleeds and Risk of Intracerebral Hemorrhage After Intravenous Thrombolysis*, Stroke, 2014;45:2900-2905.

4. Shenqiang Y., Xinchun J., Xuting Z. et al., *Extensive cerebral microbleeds predict parenchymal haemorrhage and poor outcome after intravenous thrombolysis*, J Neurol Neurosurg Psychiatry 2015;0:1–6.

5. Zou M., Churilov L., He A. et al., *Hyperdense middle cerebral artery sign is associated with increased risk of hemorrhagic transformation after intravenous thro-*

mbolysis for patients with acute ischaemic stroke, Journal of Clinical Neuroscience 20 (2013) 984–987.

6. Abbott N., Friedman A., *Overview and introduction: The blood–brain barrier in health and disease*, Epilepsia. 2012 November; 53(0 6): 1–6.

7. Obermeier B., Daneman R., Ransohoff R., *Development, maintenance and disruption of the blood-brain barrier*, Nat Med. 2013 December; 19(12): 1584–1596.

8. Lindley R., Wardlaw J., Whiteley W. et al., *Alteplase for Acute Ischemic Stroke Outcomes by Clinically Important Subgroups in the Third International Stroke Trial*, Stroke, 2015;46:746-756.

9. Strbian D., Michel P., Seiffge D. et al., *Symptomatic Intracranial Hemorrhage After Stroke Thrombolysis Comparison of Prediction Scores*, Stroke, 2014;45:752-758.

10. Van Hooffa R.-J., Nieboerb K., De Smedta A., *Validation assessment of risk tools to predict outcome after thrombolytic therapy for acute ischemic stroke*, Clinical Neurology and Neurosurgery, 125(2014), 189–193.

11. Derex L., Nighoghossian N., *Intracerebral haemorrhage after thrombolysis for acute ischaemic stroke: an update*, J Neurol Neurosurg Psychiatry, 2008;79:1093–1099.

12. Sung S.-F., Chen C.-H., Chend Y.-W. et al., *Predicting symptomatic intracerebral hemorrhage after intravenous thrombolysis: Stroke territory as a potential pitfall*, Journal of the Neurological Sciences, 335 (2013), 96–100.

13. Mudd P., James M., *Anticoagulation for atrial fibrillation: should warfarin be temporarily stopped or continued after acute cardioembolic stroke?* Age and Ageing, 2010; 39: 670–673.

14. Raymond C.S. Seet a, b Alejandro A. Rabinstein, Symptomatic Intracranial Hemorrhage following Intravenous Thrombolysis for Acute Ischemic Stroke: A Critical Review of Case Definitions, Cerebrovasc Dis., 2012;34:106–114.

15. Balami J., Chen R.-L., Grunwald I., BuchanA., *Neurological complications of acute ischaemic stroke*, Lancet Neurol, 2011; 10: 357–71.

16. García-Yébenes I., Sobrado M., Moraga A. et al., *Iron overload, measured as serum ferritin, increases brain damage induced by focal ischemia and early reperfusion*, Neurochemistry International, 61 (2012) 1364–1369.

17. Álvarez-Sabín J., Maisterra O., Santamarina E., Kase C., *Factors infl uencing haemorrhagic transformation in ischaemic stroke*, Lancet Neurol, 2013; 12: 689–705.

18. Derex L., Hermier M., Adeleine P., *Clinical and imaging predictors of intracerebral haemorrhage in stroke patients treated with intravenous tissue plasminogen activator*, J Neurol Neurosurg Psychiatry, 2005;76:70–75.

19. Charidimou A., Kakar P., Fox Z. et al., *Cerebral microbleeds and the risk of intracerebral haemorrhage after thrombolysis for acute ischaemic stroke: systematic review and meta-analysis*, J Neurol Neurosurg Psychiatry, 2013;84:277–280.

20. Kim B., Lee S.-H., Ryu W.-S. et al., *Low Level of Low-Density Lipoprotein Cholesterol Increases Hemorrhagic Transformation in Large Artery Atherothrombosis but Not in Cardioembolism*, Stroke, 2009;40:1627-1632.

21. Marsh E., Llinas R., Hillis A., Gottesman R., *Hemorrhagic transformation in patients with acute ischaemic stroke and an indication for anticoagulation*, European Journal of Neurology, 2013, 20: 962–967.

22. Paciaroni M., Agnelli G., Corea F. et al., *Early Hemorrhagic Transformation of Brain Infarction: Rate, Predictive Factors, and Influence on Clinical Outcome, Results of a Prospective Multicenter Study*, Stroke, 2008;39:2249-2256.

23. Lakhan S., Kirchgessner A., Tepper D, Leonard A., *Matrix metalloproteinases and blood-brain barrier disruption in acute ischemic stroke*, Frontiers in neurology, 2013,4 (32), 1-15.

24. Dassan P., Keir G., Brown M., *Criteria for a Clinically Informative Serum Biomarker in Acute Ischaemic Stroke: A Review of S100B,* Cerebrovasc Dis, 2009;27:295–302.

25. Meurer W., Scott P., Caveney A. et al., *Lack of Association Between Hyperglycemia at Arrival and Clinical Outcomes in Acute Stroke Patients Treated with Tissue Plasminogen Activator,* Int J Stroke. 2010 June; 5(3): 163–166.

26. Leira R., Sobrino T., Blanco M., *A higher body temperature is associated with haemorrhagic transformation in patients with acute stroke untreated with recombinant tissue-type plasminogen activator (rtPA)*, Clinical Science (2012), 122, 113–119.

27. Doradoa L., Milla´na M., Pe´rez de la Ossaa N. et al., *Time to recanalization and risk of symptomatic intracerebral haemorrhage in patients treated with intravenous thrombolysis*, European Journal of Neurology, 2012, 19: 1251–1255.

28. Kazmierski R., *Predictors of early mortality in patients with ischemic stroke*, Expert Rev Neurotherapeutics, 2006, 6(9), 1349-1362.

29. Kazmierski R., Michalak S., Wencel-Warot A., Nowinski W., *Serum tight-junction proteins predict hemorrhagic transformation in ischemic stroke patients*, Neurology, 2012;79:1677–1685.

30. Castellanos M., Leira R., Serena J., et al*., Plasma Cellular-Fibronectin Concentration Predicts Hemorrhagic Transformation After Thrombolytic Therapy in Acute Ischemic Stroke*, Stroke, 2004;35:1671-1676.

31. Laskowitz D., Kasner S., Saver J. et al., *Clinical Usefulness of a Biomarker-Based Diagnostic Test for Acute Stroke, The Biomarker Rapid Assessment in Ischemic Injury (BRAIN) Study*, Stroke, 2009;40:77-85.

32. Castellanos M., Leira R., Serena J., et al*., Plasma Metalloproteinase-9 Concentration Predicts Hemorrhagic Transformation in Acute Ischemic Stroke*, Stroke, 2003;34:40-46.

33. Miller D., Simpson J., Silver B., *Safety of Thrombolysis in Acute Ischemic Stroke: A Review of Complications, Risk Factors, and Newer Technologies*, The Neurohospitalist, 2011,1(3), 138-147.

34. Foerch C., Wunderlich M., Dvorak F. et al., *Elevated Serum S100B Levels Indicate a Higher Risk of Hemorrhagic Transformation After Thrombolytic Therapy in Acute Stroke*, Stroke, 2007;38:2491-2495.

35. Ribo M., Montaner J., Molina C. et al., *Admission Fibrinolytic Profile Is Associated WithSymptomatic Hemorrhagic Transformation in Stroke Patients Treated With Tissue Plasminogen Activator*, Stroke, 2004;35:2123-2127.

36. Tanne D., Kasner S., Demchuk A. et al. *Markers of Increased Risk of Intracerebral Hemorrhage After Intravenous Recombinant Tissue Plasminogen Activator Therapy for Acute Ischemic Stroke in Clinical Practice. The Multicenter rt-PA Acute Stroke Survey*, Circulation, 2002;105:1679-1685.