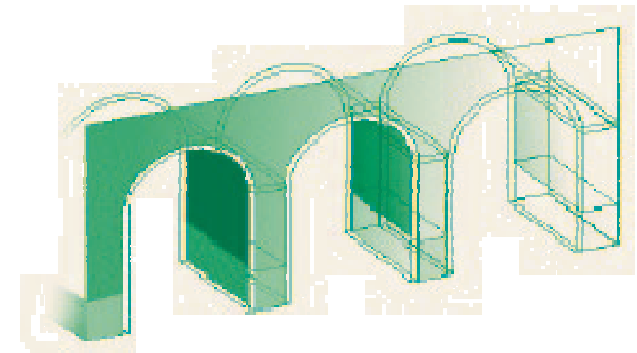




Lo stroke nella medicina di genere

Dott.ssa F. Mazzucchelli
Stroke unit
UO Neurologia
ASST Valle Olona Gallarate

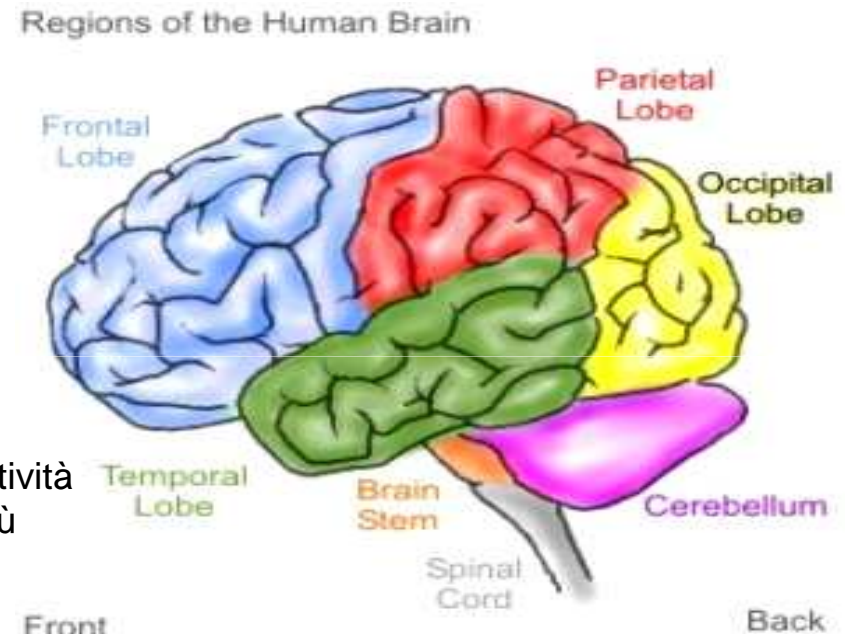


26 Settembre 2019 Busto Arsizio

DISMORFISMO SESSUALE CEREBRALE

DIFFERENZE ANATOMICHE

- ❑ Maggior spessore di strutture (corpo calloso, commissura anteriore corteccia frontale DL)
 - ❑ Memoria a breve termine, programmazione, valutazione delle procedure e delle decisioni per raggiungere uno scopo
 - ❑ Collegamento con aree limbiche, sede dell'emotività (nella donna a parità di stimoli si attivano con più intensità)
- ❑ Neuroni a specchio: substrato funzionale dell'empatia e dell'apprendimento imitativo
- ❑ Invecchiamento: perdita di volume maggiore in diverse zone nella donna (soprattutto ippocampo e lobo parietale) mentre è uniforme nell'uomo





DIFFERENZE BIOCHIMICHE

- ❑ ORMONI SESSUALI
 - ❑ ESTROGENI
 - ❑ PROGESTERONE
 - ❑ TESTOSTERONE

DIFFERENZE PATOLOGICHE

- ❑ EMICRANIA
- ❑ DEPRESSIONE
- ❑ DISTURBI D'ANSIA
- ❑ DISTURBI DELL'ALIMENTAZIONE
- ❑ M. DI ALZHEIMER
- ❑ SCLEROSI MULTIPLA

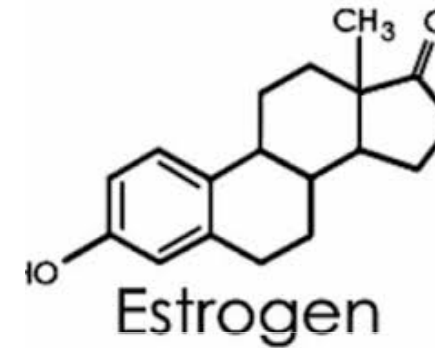
Agiscono sulle endorfine

Modulano la concentrazione di serotonina e noradrenalina

Modulano la **sinaptogenesi** con formazione di nuove sinapsi

Correlati ai meccanismi di interazione tra sistema colinergico e sistema NGF (promuovono meccanismi di **trofismo cellulare** protettivi e differenziali di genere nel SNC durante invecchiamento)

Modulano la sintesi di specifiche **neurotrofine** come il BDNF (brain Derived Neurotrophic Factor), proteina capace di garantire la **sopravvivenza cellulare** di specifiche popolazioni neuronali quali le monoaminergiche, GABAergiche e colinergiche



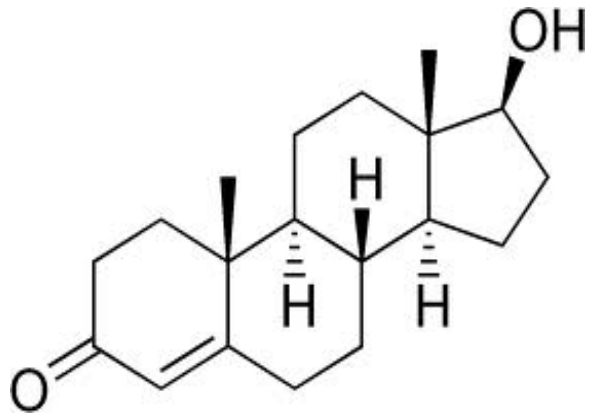
Sui **processi emostatici** che intervengono sull'endotelio inclusa l'aggregazione piastrinica, la coagulazione e la fibrinolisi

ESTROGENI

Stimolano la sintesi dei recettori per il progesterone

Hanno **azione antiossidante** (proteggono l'encefalo dall'effetto tossico di glutammato e beta amiloide)

Azione antiinfiammatoria (diminuzione di attività dell'ossido nitrico sintetasi)

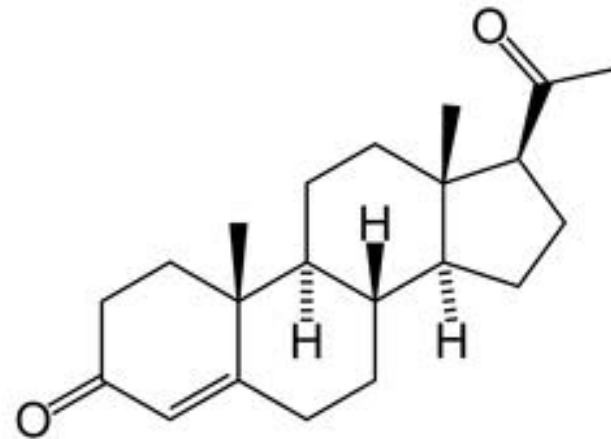


TESTOSTERONE

- ❑ Minore maturazione e mielinizzazione al momento della nascita
- ❑ Minore maturazione sul cervello dei maschi a livello prenatale

PROGESTERONE

- ❑ Agisce sul sistema GABAergico con funzione ansiolitica, sedativa antistress
- ❑ Modula il trofismo e la plasticità neuronale

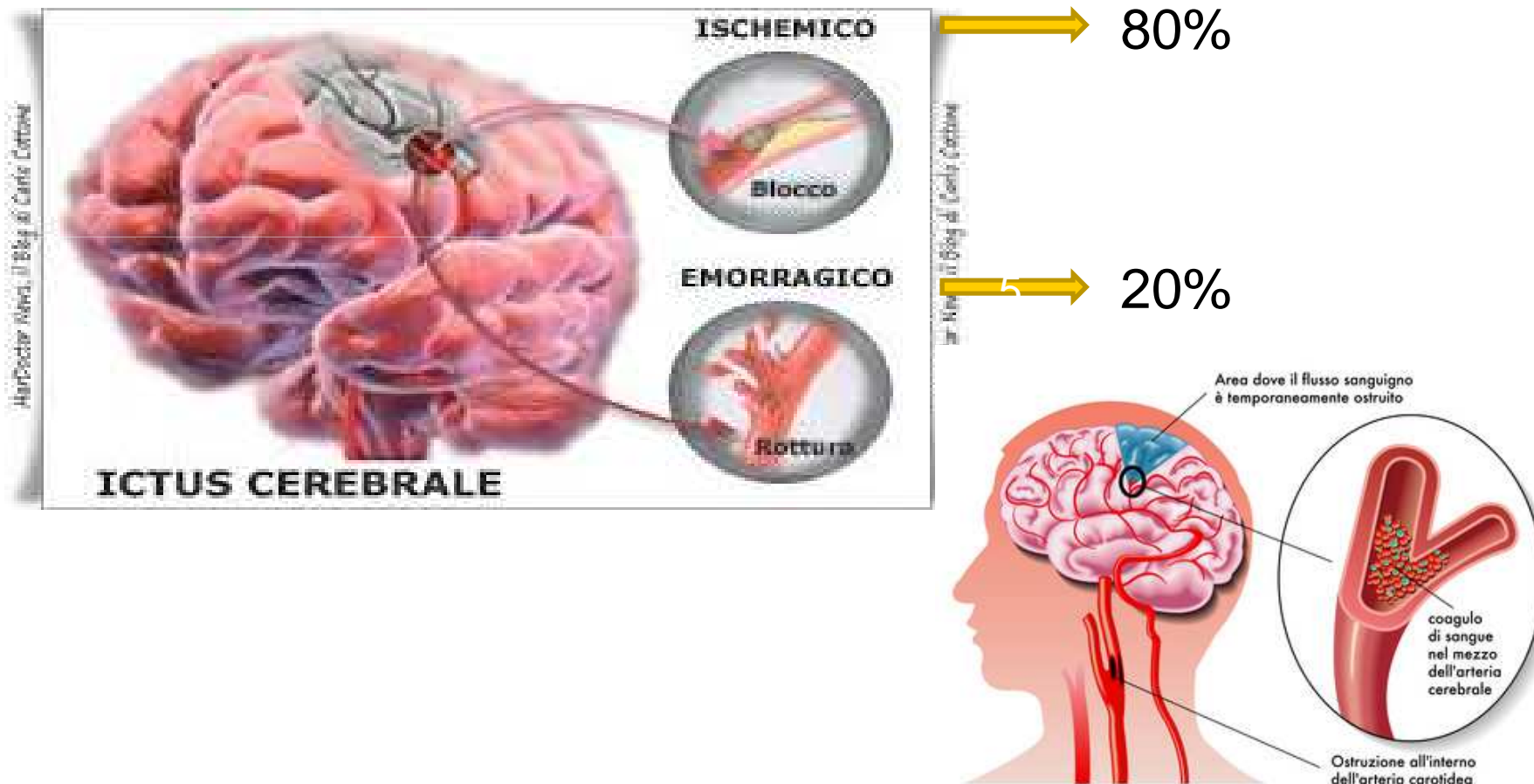




ICTUS: DEFINIZIONE

- ❑ Definito come un deficit neurologico persistente dato da una ostruzione (ischemia) o una rottura (emorragia) di un vaso non dovuta a trauma, tumore o altre cause.**
- ❑ TIA (attacco ischemico transitorio): momentanea interruzione del flusso ematico cerebrale di durata inferiore delle 24 ore e senza evidenza di lesioni ischemiche alle immagini neuroradiologiche**

L'ICTUS PUÓ ESSERE ISCHEMICO (OCCLUSIONE DI UN VASO) O EMORRAGICO (ROTTURA DI UN VASO)





ICTUS ISCHEMICO: CLASSIFICAZIONE

CLASSIFICAZIONE TOAST

(TRIAL of Org in Acute Stroke, 1993)

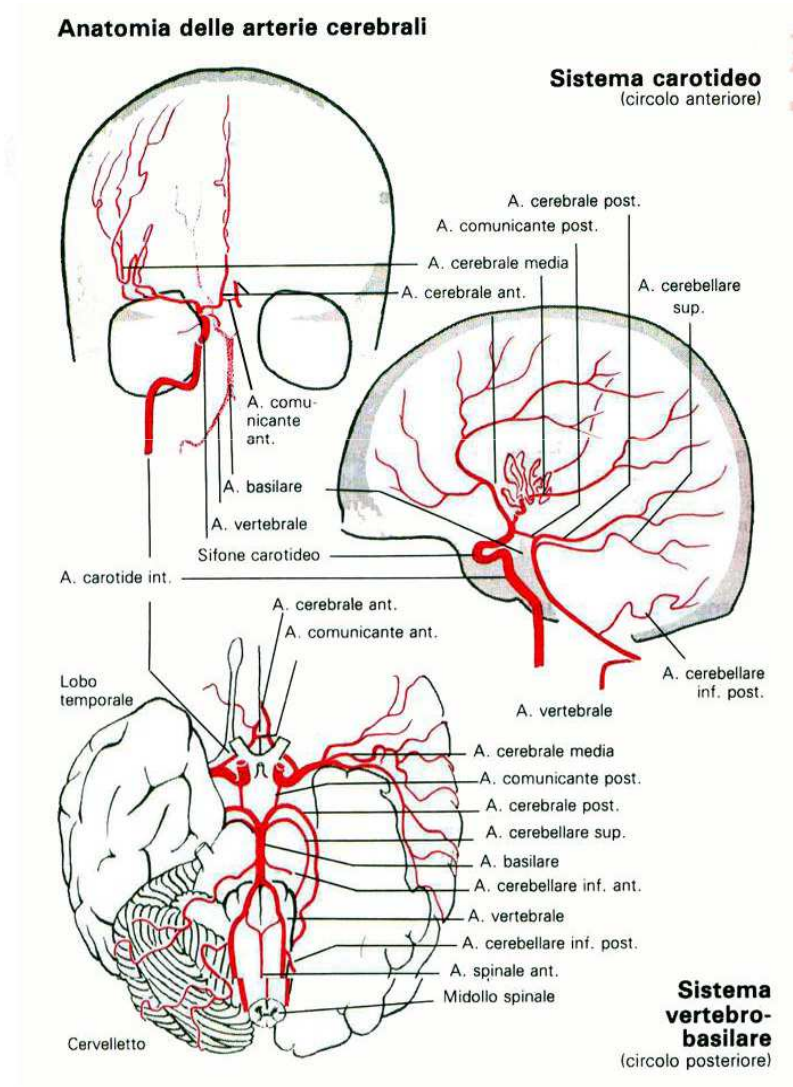
- Aterosclerosi dei vasi di grosso calibro (25 – 40%)**
- Cardioembolia (possibile/probabile)(20%)**
- Malattia dei piccoli vasi (30%)**
- Ictus da cause diverse**
- Eziologia indeterminata**

ICTUS ISCHEMICO: CLASSIFICAZIONE

Sulla base del territorio vascolare interessato

(Oxfordshire classification)

- ❑ **Sindrome del circolo anteriore completa**
- ❑ **Sindrome parziale del circolo anteriore**
- ❑ **Sindrome lacunare**
- ❑ **Sindrome del circolo posteriore**



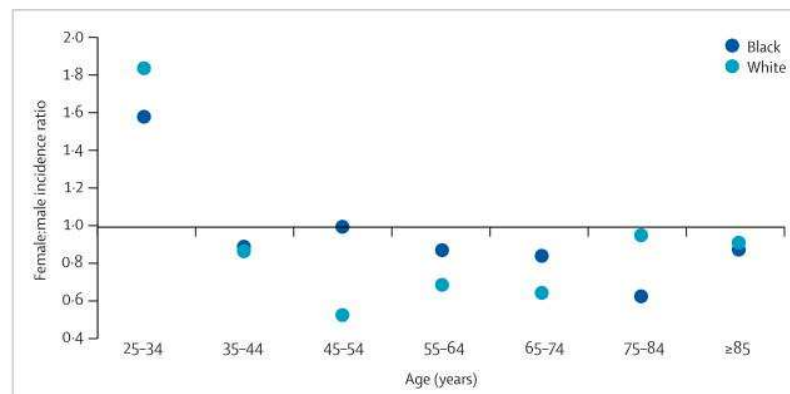
ICTUS ISCHEMICO: EPIDEMIOLOGIA

- ❑ **Terza** causa di morte dopo infarto e neoplasia
- ❑ **Prima** causa di invalidità
- ❑ Ictus ripetuti costituiscono la **seconda** causa di demenza



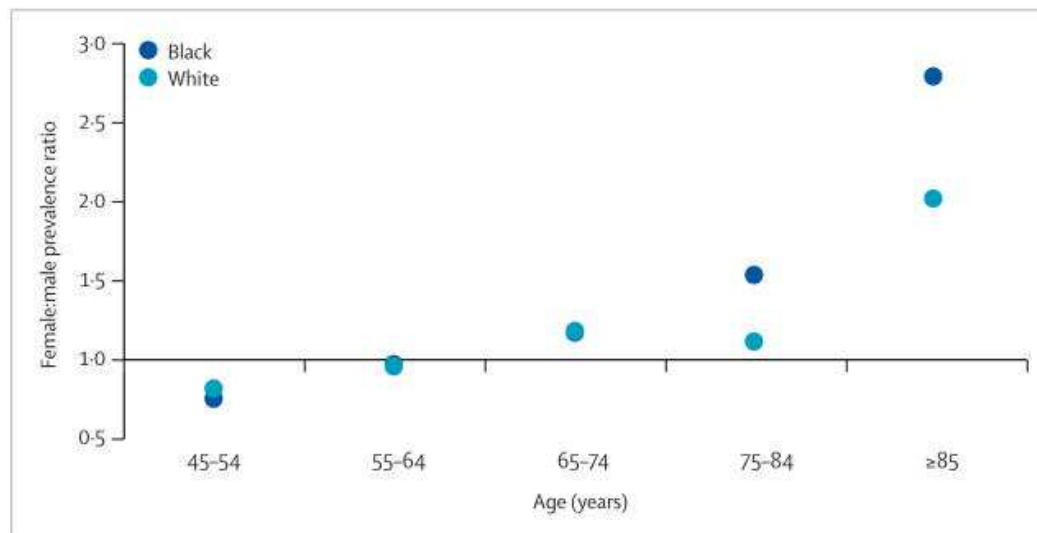
ICTUS ISCHEMICO: INCIDENZA

- ❑ nuovi casi di malattia in un determinato tempo nella popolazione
- ❑ 8,7/1000/anno per soggetti di età 65-84 anni (il 75 % degli ictus colpisce persone >65 anni)
- ❑ maggiore negli uomini in tutte le età fino a 80 anni
maggiore nelle donne nella fascia di età maggiore di 80 anni
 - ❑ fascia post menopausa a causa della perdita dell'effetto protettivo degli ormoni sessuali femminili
 - ❑ aspettativa di vita più lunga



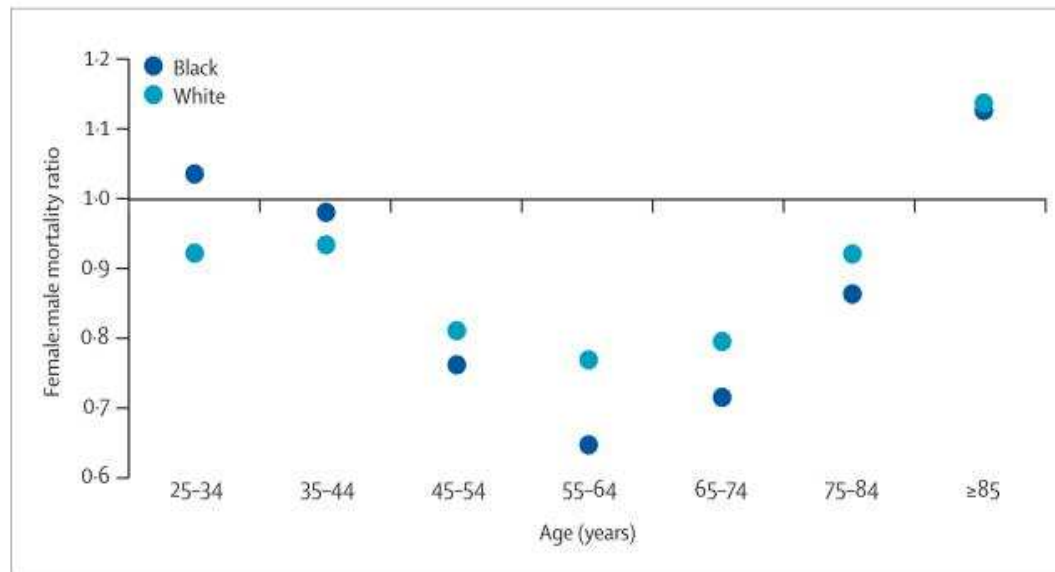
ICTUS ISCHEMICO: PREVALENZA

- ❑ persone malate in un determinato momento nella popolazione
- ❑ 6,5% tra i soggetti di età 65-84 anni (7,4% maschi, 5,9% femmine)
- ❑ ha lo stesso andamento dell'incidenza



ICTUS ISCHEMICO: MORTALITÀ

- ❑ maggiore nelle donne sopra gli 80 anni
- ❑ sotto gli 80 anni la mortalità è equiparabile fra i sessi





- ❑ **Esordio** di ictus più tardivo nelle donne rispetto agli uomini:
primo ictus uomini media 69.2 aa mentre nelle donne 74.5 aa

- ❑ **Outcome** peggiore nelle donne

- ❑ Le donne **clanicamente** ictus più grave (NIHSS >7) (*Dato controverso*)

- ❑ La **percentuale del secondo evento ischemico** cerebrale nei 5 anni successivi al primo è maggiore nelle donne

- ❑ **Situazione pre-stroke:**
 - ❑ Maggiore disabilità pre-stroke
 - ❑ Maggiore istituzionalizzazione pre-stroke



FATTORI DI RISCHIO IMMODIFICABILI

- Età
- Sesso
- Razza
- Fattori genetici
- Localizzazione geografica

FAMILIARITA'

- dati pubblicati recentemente hanno suggerito che la ereditarietà dello stroke potrebbe essere differente tra i due sessi.
- I risultati di una metanalisi sulla storia familiare di stroke mostrano che i probandi di sesso femminile hanno una probabilità maggiore di avere una familiarità positiva per stroke.



FATTORI DI RISCHIO MODIFICABILI

BEN DOCUMENTATI

- Iperensione
- Fumo
- Cardiopatie:
 - FA
 - Endocardite
 - Infarto miocardico
 - Ipertrofia V sin
- Patologia carotidea
- Diabete mellito
- Iperomocisteinemia

NON BEN DOCUMENTATI

- Dislipidemia
- Utilizzo di CO
- Alcool
- Inattività fisica
- Obesità
- Sindrome metabolica
- Eemicrania
- Cardiopatie:
 - FOP aneurisma del setto



Risk Factors	Sex-Specific Risk Factors	Risk Factors That Are Stronger or More Prevalent in Women	Risk Factors That Are Similar In Men and Women
Pregnancy, Preeclampsia, or gestational diabetis	X		
Oral contraceptive or postmenopausal hormone use	X		
Migraine headache with aura		X	
Atrial fibrillation		X	
Diabetes		X	
Hypertension		X	
Physical inactivity Obesity, or unhealthy			X
Alcohol			X
Prior cardiovascular disease			X
Smoking			X
The metabolic syndrome			X
Depression		X	
Psychosocial stress		X	



IPERTENSIONE ARTERIOSA:

- L'impatto dell'ipertensione è stata studiata in tutti i sessi e in tutte le età e si ha relazione diretta sia con la PAS che PAD che differenziale
- Il rischio relativo di stroke dopo correzione per età è 3,1 per gli uomini e 2,9 per le donne tra gli individui ipertesi rispetto ai soggetti normotesi
- Aumenta nelle donne in post menopausa
- Nelle donne insorge più tardivamente rispetto agli uomini
- Meno controllata rispetto agli uomini

DIABETE MELLITO

- Il rischio relativo di stroke in pazienti diabetici rispetto a pazienti normoglicemici è 1.8 negli uomini e 2.2 nelle donne



DISLIPIDEMIA

- Rapporto diretto con LDL (colesterolo cattivo) e inverso con HDL (colesterolo buono)
- Nelle donne insorge più tardivamente rispetto che negli uomini
- Legame più stretto con patologie cardiovascolari

FIBRILLAZIONE ATRIALE

- La prevalenza aumenta con aumentare dell'età
- In pazienti con ictus cerebri, prevalenza FA maggiore nelle donne rispetto agli uomini

OBESITA' E SINDROME METABOLICA

- Aumenta il rischio di ipertensione, dislipidemia ma di per sé non è sicuramente associato ad aumento di ictus



CONTRACCETTIVI ORALI:

- Il rischio di stroke aumenta soprattutto in pazienti con altri fattori di rischio quali ipertensione arteriosa, dislipidemia, fumo ed emicrania (alterazioni della coagulabilità del sangue conseguente all'aumentata aggregabilità piastrinica favorendo la trombogenesi)
- Il rischio relativo di stroke è 2,75

EMICRANIA:

- fattore di rischio indipendente per stroke
- Il rischio relativo di stroke è 2,16 (più che raddoppiato)
- Il rischio di stroke associato con cefalea è più alto in donne sotto i 45 anni (RR 2,76) e in donne che usano CO (8,72)

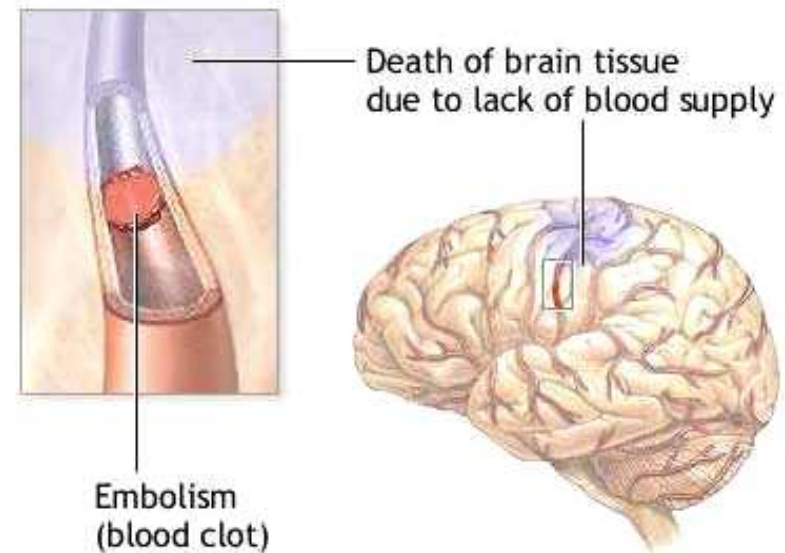


PREVALENZA DI FATTORI DI RISCHIO IN DONNE E UOMINI DOPO PRIMO STROKE

Fattori di rischio	Maschi, %	Femmine, %
cardiopatìa	18	15
Ipertensione	46	51
Fumo	36	12
Diabete mellito	20	18
FA	14	20
Sindrome metabolica	7	12

LA TERAPIA IN ACUTO: LA TROMBOLISI ENDOVENOSA

- ❑ Utilizzo di farmaco fibrinolitico (Alteplase) in vena periferica con l'obiettivo di frammentare il trombo che si ipotizza ostruire una arteria cerebrale che è la causa dell'ischemia in atto
- ❑ Farmaco registrato per l'utilizzo entro le 4.5 ore dall'evento ischemico sotto gli 80 anni
- ❑ Sopra gli 80 anni utilizzo entro le 3 ore





TROMBOLISI: DATI SU UOMINI E DONNE

- ❑ **I DATI RIMANGONO NON CHIARI:** presenza di fattori confondenti quali bassa frequenza di trattamento rispetto alla totalità degli ictus

- ❑ **Sotto utilizzo del farmaco nelle donne anche se fra gli studi ci sono differenze legate alla popolazione e alle condizioni locali**
 - ❑ Ritardo nell'accesso in ospedale perché l'ictus esordisce
 - ❑ ad età più avanzata
 - ❑ spesso le donne vivono da sole

- ❑ **Maggior beneficio dal trattamento rispetto agli uomini**

Reeves MJ “Thrombolysis treatment for acute stroke: issues of efficacy and utilization in women” Women Health (2011)7 (3): 383-390



REGISTRO STROKE TROMBOLISI

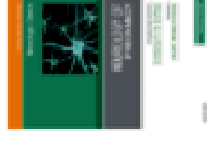
- ❑ **No differenze in complicanze emorragiche**
- ❑ **Miglioramento funzionale a 3 mesi**
- ❑ **Più alta mortalità**

Lorenzano S. “Does sex influence the response to intravenous thrombolysis in ischemic stroke?: answer from safe implementation of treatments in Stroke- International Stroke Thrombolysis Register” (Dec 2013) 44 (12)3401-3406



Neurologic Clinics

Volume 37, Issue 1, February 2019, Pages 131-148



Stroke in Pregnancy: An Update

Erica C. Camargo MD, MMSc, PhD ^a, Steven K. Feske MD ^b, Aneesh B. Singhal MD ^c 

^a Department of Neurology, Massachusetts General Hospital, Harvard Medical School, 55 Fruit Street, Boston, MA 02114, USA

^b Stroke Division, Department of Neurology, Brigham and Women's Hospital, Harvard Medical School, 25 Shattuck Street, Boston, MA 02115, USA

^c Department of Neurology, Massachusetts General Hospital, Harvard Medical School, 55 Fruit Street, WACC 729-C, Boston, MA 02114, USA



ICTUS E GRAVIDANZA

- L'ictus rappresenta una possibile complicanza della gravidanza favorito sia da modificazioni fisiologiche che da patologie proprie della gravidanza.**
- La maggior parte degli eventi c-v si verificano nel terzo trimestre e nel puerperio.**
- L'ictus correlato alla gravidanza è potenzialmente devastante. La mortalità è elevata (8-15% dei casi) con disabilità residua medio-grave.**
- La storia di ictus in gravidanza non costituisce una controindicazione assoluta ad una successiva gravidanza.**
- Incidenza variabile**



MODIFICAZIONI FISIOLOGICHE IN GRAVIDANZA

Variazioni Ormonali

Ipervolemia

Trombofilia

Stasi Venosa

Insulino resistenza



PATOLOGIE SPECIFICHE DELLA GRAVIDANZA

Eclampsia

Sindrome da vasospasmo
reversibile

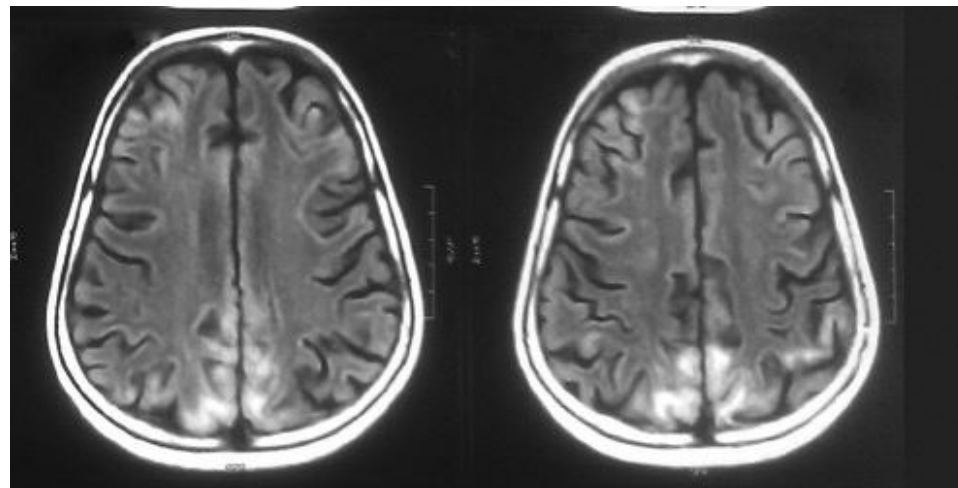
Trombosi dei
seni venosi

ESA, PPCP,
embolie paradosse

Pre-eclampsia

PRE-ECLAMPSIA - ECLAMPSIA

- ❑ Definita da un aumento della PA, proteinuria, edemi dalla 20esima settimana
- ❑ Eclampsia → pre-eclampsia + crisi epilettiche → emorragie cerebrali, ischemie, **PRES** (disturbi visivi, crisi epilettiche con reperti neuroradiologici specifici)





TERAPIA

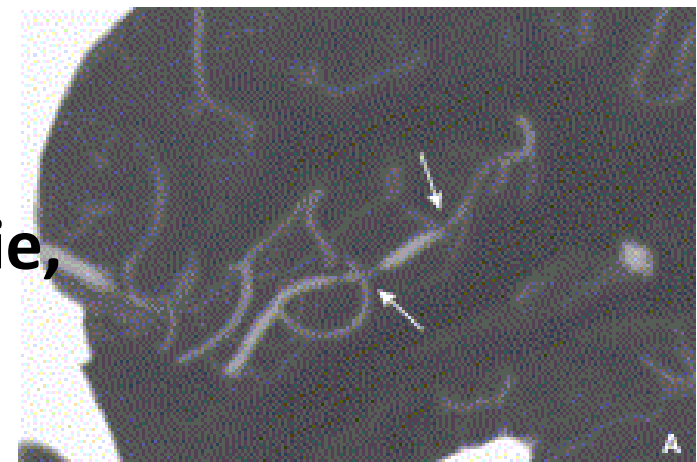
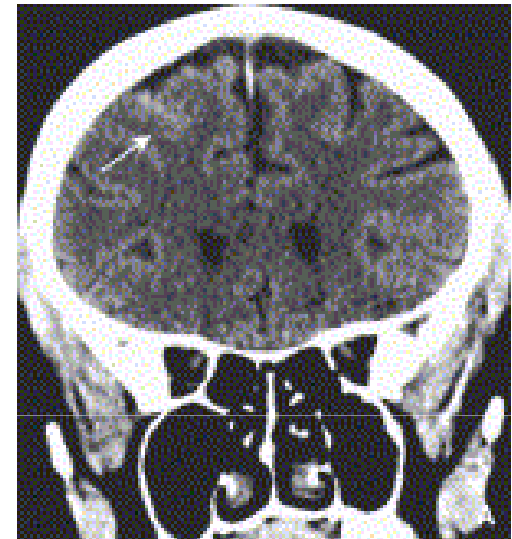
La terapia della PE/eclampsia richiede:

- 1) Interruzione della gravidanza**
- 2) Trattamento delle crisi epilettiche e dell'edema cerebrale**

ANGIOPATIA CEREBRALE POST PARTUM

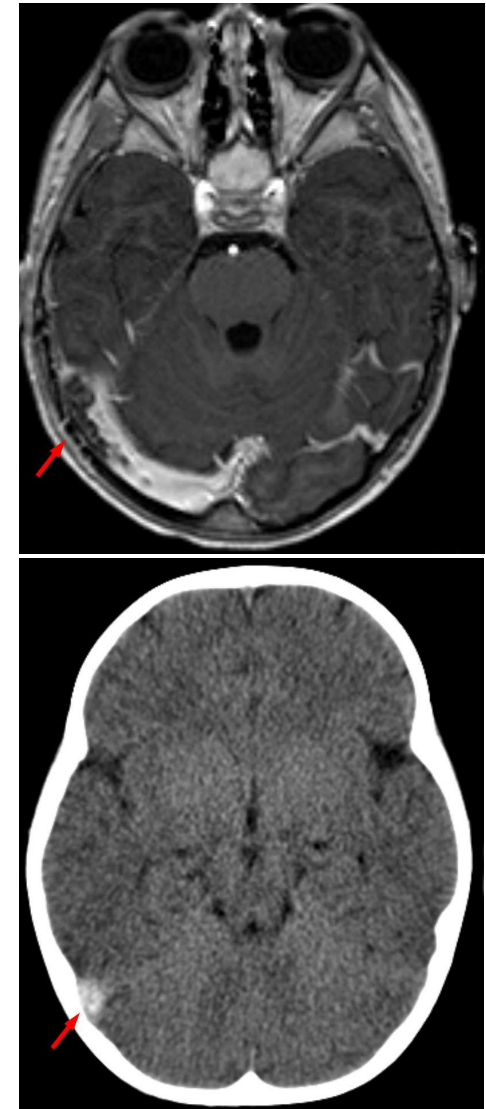
SINDROME DA VASOSPASMO CEREBRALE REVERSIBILE

- ❑ E'una sindrome da vasocostrizione cerebrale
- ❑ E' reversibile in 4-6 settimane
- ❑ Si manifesta pochi giorni dopo il parto con cefalea ictale, vomito, deterioramento della vigilanza, segni focali, fotosensibilità
- ❑ Possibili complicanze → emorragie, ischemie



TROMBOSI DEI SENI VENOSI

- ❑ **Fattori di rischio: parto cesareo, infezioni, disidratazione post partum.**
- ❑ **Manifestazioni cliniche: encefalopatia diffusa con disturbi della coscienza, ipertensione endocranica, segni focali, crisi epilettiche.**





TRAPIA

Trattamento di scelta:

Eparina

A lungo termine:

Warfarin

EMORRAGIA SUBARACNOIDEA

- ❑ La rottura di aneurismi provoca un'ESA (Emorragia subaracnoidea).
- ❑ Gli aneurismi si rompono più facilmente nel terzo trimestre e nelle sei settimane dopo il parto
- ❑ Sono associati ad una mortalità maggiore rispetto all' ESA non gravidica





CARDIOMIOPATIA POST PARTUM

- La cardiomiopatia post partum (PPCM) definita come una disfunzione del ventricolo sinistro in donne precedentemente sane.**
- Può manifestarsi fino a 5 mesi dopo il parto.**



CENNI DI TERAPIA

- ASA a basso dosaggio → sicura dopo il primo trimestre**
- Warfarin → passa la placenta, teratogeno nel I trimestre**
- Eparina ed EBPM → non passano la barriera. Sicure anche nel I trimestre**
- rt-PA → non sembra essere teratogeno ma provoca emorragie**



CONCLUSIONI

- L'ictus è favorito dalle modificazioni fisiologiche in gravidanza**
- La maggior parte degli ictus in gravidanza sono legati a 3 condizioni: eclampsia/PE, s. da vasocostrizione reversibile e trombosi seni**
- La maggior parte degli ictus si verificano al terzo trimestre o post-partum**
- L'aspirina e il warfarin sono sicuri nel secondo e nel terzo trimestre.**



“La saggezza è saper stare con la differenza
senza voler eliminare la differenza”

Gregory Bateson