

[Paolo Cerrato](#), Direttore della Stroke Unit, Ospedale Molinette, Torino

"Cause rare di ischemia cerebrale giovanile: protocolli di indagine"

Le cause rare rappresentano meno del 5% di tutti gli ictus mentre costituiscono circa il 30% degli ictus giovanili [1]. Comprendono numerose entità cliniche la cui diagnosi richiede una approfondita conoscenza dei numerosi aspetti clinici e neuroradiologici che le caratterizzano. La **dissecazione** dei tronchi sovraortici [2] deve essere sospettata: a) quando uno stroke/TIA è preceduto (da alcune ore ad alcuni giorni) da dolore cervicale o cefalico. Il dolore usualmente è lateralizzato, di intensità variabile e parzialmente responsivo ai comuni farmaci analgesici; b) quando uno stroke/TIA si verifichi in seguito a un trauma cervicale o a microtraumi cervicali di flessione estensione o rotazione del capo; c) quando compare una sindrome di Horner o una paralisi di un nervo cranico, in modo particolare il IX, X, XI e XII, omolateralmente alla lesione ischemica (possono anche essere l'unico reperto clinico); d) quando all'ecodoppler dei tronchi sovraortici si riscontra una occlusione o una stenosi distale al bulbo carotideo, in assenza di lesioni aterosclerotiche. La diagnosi viene normalmente definita con le metodiche angiografiche (angio-RM, angio-TC e, in casi selezionati, angiografia digitale) che evidenziano reperti più o meno tipici (restringimento del vaso "a fiamma" o "a coda di topo", dilatazioni "pseudoaneurismatiche" occlusioni distali al bulbo). La diagnosi di dissecazione vertebrale può risultare difficoltosa in quanto uno dei due vasi è spesso ipoplasico per cui talvolta bisogna ricorrere all'angiografia digitale. La RMN assiale può evidenziare il tipico segno della semiluna (Fig 1B). Spesso concomitano segni di displasia in altri distretti e, in alcuni casi, segni indicativi di displasia fibromuscolare (restringimenti alternati a dilatazioni con aspetto "a corona di rosario", stenosi tubulari segmentarie e dilatazioni aneurismatiche).

La **malattia di Moya-moya** [3] deve essere considerata quando uno stroke o TIA si verifica in un bambino o in un giovane adulto; il deficit neurologico è spesso modesto (TIA, minor stroke) ed a carico del circolo carotideo. Deve essere sospettata quando alla angio-RM o all'angio-TC si evidenzia una stenosi bilaterale della carotide intracranica e dei vasi del poligono di Willis. La conferma diagnostica si ha con l'angiografia digitale che evidenzia il tipico reperto di "nuvola di fumo" (in giapponese "moyamoya") alla base del cervello ossia una rete anastomotica di vasi con microaneurismi e dilatazioni focali che spiegano il rischio di eventi emorragici oltre che ischemici. Pur essendo più frequente nelle razze orientali è descritta anche nella popolazione bianca caucasica ove, più spesso, si manifesta in età adulta e sotto forma di

emorragie atipiche.

Le **malattie ematologiche** [4] predisponenti allo stroke ischemico comprendono patologie coinvolgenti gli elementi corpuscolati del sangue (trombocitemia, policitemia) e anomalie acquisite o congenite della coagulazione (trombofilie ereditarie). Queste ultime vanno considerate in presenza di eventi trombotici cerebrali venosi piuttosto che arteriosi (fa eccezione la sindrome da anticorpi antifosfolipidi) in pazienti (spesso di sesso femminile) con anamnesi familiare positiva per trombosi venose sistemiche, oppure se gli eventi trombotici si verificano in concomitanza di fattori acquisiti scatenanti quali interventi chirurgici, gravidanza, malattie autoimmuni e infiammatorie croniche, iperomocisteinemia e, soprattutto, assunzione di estroprogestinici. Alcune di esse sono rare, (deficit di ATIII, proteina C e S), altre (mutazioni dei fattori II e V, responsabile dell'APC-Resistance) sono frequenti nella popolazione generale (2% e 5% rispettivamente in Italia), ma hanno un minore ruolo patogenetico essendo frequenti i portatori asintomatici. La presenza di una sindrome da anticorpi antifosfolipidi (APS) deve essere sospettata in pazienti con eventi vascolari sistemici e cerebrali di tipo sia arterioso che venoso, anamnesi di aborti ricorrenti qualora le indagini di laboratorio evidenzino lieve piastrinopenia, allungamento dell'aPTT e bassa positività dei FAN. La diagnosi si basa sulla presenza del fattore anticoagulante lupico (LAC), di anticorpi anticardiolipina (più specifici gli aCL del tipo IgG ad alto titolo), anti- b2-glicoproteina 1 e anti-inositolo. Può essere isolata (APS primaria) o associata a malattie autoimmuni sistemiche quali il LES (APS secondaria).

Si deve sospettare una **vasculite** [5] se un paziente adulto o anziano presenta eventi vascolari focali (TIA minor stroke) associati a cefalea ingravescente, segni e sintomi di encefalopatia diffusa (confusione mentale, sonnolenza, vomito, crisi epilettiche) con andamento fluttuante e ingravescente, accompagnati da sintomi sistemici (febbre, astenia, dimagrimento, anoressia) e segni di interessamento di altri organi, tra i quali il rene (proteinuria, insufficienza renale acuta), la cute (petecchie, papule, eritema nodoso, fenomeno di Raynaud) e il nervo periferico (mono-multineuropatie). Il sospetto clinico viene avvalorato se le neuroimmagini evidenziano plurime aree lesionali assumentisi il mezzo di contrasto, in sede cortico-sottocorticale con o senza coinvolgimento meningeo e se l'

esame citochimico liquorale

mostra pleiocitosi linfocitaria e aumento delle proteine, suggerendo erroneamente l'ipotesi di encefalite. Elementi a supporto della diagnosi di vasculite sono rappresentati dall'

EEG

(spesso alterato con rallentamenti sia focali sia diffusi) e dalla precoce risposta agli steroidi.

L'angiografia cerebrale

può mostrare irregolarità di parete, aneurismi, occlusioni vasali ma è dotata di scarsa specificità e bassa sensibilità e deve essere eseguita solo in casi selezionati. La diagnosi definitiva richiede l'esame istologico su campione bioptico tissutale (infiltrati infiammatori periarteriolarari o perivenularari). In relazione all'interessamento del sistema nervoso centrale (SNC) le vasculiti possono essere classificate in: 1)

vasculite primitiva o isolata

del SNC

in cui non vi è

sintomatologia sistemica; 2) vasculiti sistemiche con possibile interessamento del SNC (a. di Horton, a. di Takayasu, panarterite nodosa, vasculite di Churg-Strauss, granulomatosi di Wegener, malattia di Be

ç

het, granulomatosi linfomatoide, crioglobulinemia); 3) malattie reumatologiche con interessamento del SNC dipendente da vasculite o da altri meccanismi (LES, sclerosi sistemica progressiva, connettivite mista, sindrome di Sjogren, artrite reumatoide, dermato-polimiosite, spondilite anchilosante, sindrome di Reiter).

Nelle vasculiti del SNC secondarie a malattie sistemiche, l'interessamento del SNC è spesso tardivo; le complicanze neurologiche sono più frequenti a livello del SNP e quasi sempre è presente una importante sintomatologia sistemica (febbre, dimagrimento, astenia generalizzata, anoressia, artromialgie). Bisogna sospettare una **arterite di Takayasu** [6] nelle donne giovani che presentino cefalea, carotidodinia, algie facciali, episodi lipotimici/sincopali scatenati dall'ortostatismo ed episodi ischemici cerebrali del circolo anteriore o oculare. Spesso è presente una sintomatologia sistemica, dolore irradiato lungo le arterie interessate dal processo infiammatorio ed assenza dei polsi periferici, da cui il nome di "malattia senza polso". La diagnosi viene supportata se le indagini angiografiche evidenziano stenosi delle arterie di medio e grosso calibro (arco aortico e vasi epiaortici), soprattutto nel loro tratto ostiale.

La presenza di una **CADASIL** [7] deve essere sospettata in paziente con TIA/minor stroke in età giovanile (quarta, quinta decade), con anamnesi personale di emicrania (spesso con aure atipiche), e familiarità per stroke e demenza vascolare ad esordio presenile. Il sospetto spesso deriva dal riscontro di una vistosa sofferenza vascolare sottocorticale alla TC o alla RMN soprattutto se il paziente non è iperteso e se vi è un coinvolgimento della sostanza bianca del polo temporale e della sostanza bianca immediatamente sottocorticale. Deve essere considerata anche in presenza di demenza vascolare multifattoriale con modificazioni caratteriali, segni "pseudobulbari" e incontinenza urinaria. La conferma diagnostica si ha con la biopsia cutanea che evidenzia i tipici depositi arteriolari (non sempre presenti) e, soprattutto, con lo studio genetico (mutazione del gene NOTCH 3 sul cromosoma 19). Le alterazioni ischemiche alla TC/RMN sono presenti anche nei portatori affetti già alla seconda-terza decade di vita.

La **malattia di Fabry** [8] deve essere considerata in pazienti con storia di acroparestesie e dolori lancinanti neuropatici nell'infanzia, distrofia corneale con cornea verticillata, dilatazione dei vasi retinici, angiocheratomi cutanei, cardiomiopatia ipertrofica, sordità neurosensoriale, proteinuria e insufficienza renale in progressiva, riscontro di dolicoectasia a carico soprattutto dei vasi del

distretto vertebrobasilare e sofferenza vascolare multilacunare alla TC/RMN. Gli eventi vascolari sono a carico prevalentemente del circolo posteriore. Occorre ricordare che l'interessamento cerebrovascolare può rappresentare l'unica manifestazione clinica in pazienti con malattia di Fabry. La diagnosi si avvale del dosaggio dell'attività enzimatica (deficit di alfa-galattosidasi) su leucociti e dell'analisi genetica (mutazione del gene dell'alfa-galattosidasi sul cromosoma X)

L'omocistinuria [1] va considerata in presenza di malformazioni scheletriche similmarfanoidi, anomalie oculari (dislocazione anomala del cristallino, glaucoma) e, soprattutto, da una prematura sofferenza vascolare polidistrettuale (cuore, rene e SNC). La cerebropatia vascolare multifartuale coinvolgente sia il distretto arterioso che venoso evolve in ritardo mentale ed ingravescenti deficit motori e cognitivi. La diagnosi si avvale del riscontro di elevate concentrazioni ematiche di omocisteina (> 100 umolo/L) che viene eliminata anche per via urinaria e confermata dal riscontro di un deficit di cistationina b-sintetasi. La rara omocistinuria va distinta dalla più frequente condizione di iperomocisteinemia che deve essere considerata come un fattore di rischio vascolare piuttosto che come vera e propria malattia.

Bisogna sospettare una **MELAS** [9] in pazienti in età adolescenziale/giovanile con dimorfismi scheletrici, bassa statura, iposviluppo somatico, lieve ritardo mentale, ipoacusia da degenerazione cocleo-retinica, diabete, cardiopatia ischemica precoce, miopatia con ipotrofia muscolare, ptosi, oftalmoparesi, aumento del valore di CPK, crisi epilettiche farmacoresistenti. Gli episodi ictali spesso sono preceduti da cefalea. Le neuroimmagini evidenziano lesioni ischemiche che non interessano un preciso territorio vascolare ma piuttosto le zone di confine, soprattutto alla giunzione cortico-sottocorticale o con selettivo interessamento della corteccia. La malattia può essere sporadica o ad eredità matrilineare. La diagnosi viene supportata del dosaggio dell'acido lattico nel sangue e nel liquor (aumentato), dalla presenza di fibre muscolari frastagliate o "ragged red fiber" (tipiche delle malattie mitocondriali) alla biopsia muscolare e dalle indagini di biologia molecolare (mutazione del DNA mitocondriale).

La presenza di **disordini ereditari del tessuto connettivo** [10] deve essere sospettata in presenza di dimorfismi scheletrici e di iperlassità legamentosa, alterazioni a carico dei vasi di grosso calibro con dilatazioni vasali e aneurismi. Nella *sindrome di Marfan*

sono marcati i dimorfismi scheletrici (alta statura, arti ed estremità allungate, dita assottigliate, scoliosi "pectum excavatum", palato ogivale, piede piatto) e la iperlassità legamentosa. Inoltre si riscontrano sublussazione del cristallino, aneurisma aortico e insufficienza aortica. I pazienti con S. di Marfan o anche semplicemente "habitus marfanoide" sono predisposti alla dissecazione dei vasi epiaortici. Alterazioni indicative di uno

pseudoxantoma elasticum

sono calo del visus mono o bilaterale con strie neoangioidi retiniche alla fluorangiografia. Tipici segni cutanei sono rappresentati da aree eritemato-papulose, di colore giallo-arancio, con aspetto "a pelle di pollo", localizzate preferenzialmente sul collo sull'avambraccio e sul tronco. Alla RM encefalo si nota un quadro di sofferenza multifartuale spesso sottocorticale. IL PXE deve essere considerato pertanto nella diagnostica delle encefalopatie vascolari sottocorticali criptogenetiche. La diagnosi viene avvalorata dalla biopsia cutanea e dalla analisi genetica (alterazione del gene del ABCC6 sul cromosoma 16)

□

La presenza di una **sindrome di Sneddon** [1] va sospettata in pazienti giovani adulti con storia di TIA, minor stroke o declino cognitivo in cui si riscontri una livedo racemosa sulla cute. Si tratta di chiazze violacee con una parte centrale più pallida che si accentuano con il raffreddamento e con la stazione eretta prolungata e che non scompaiono con la digitopressione. Sono localizzate prevalentemente sul tronco e alla radice delle cosce ma possono coinvolgere anche altri distretti cutanei, quali avambraccio e pianta dei piedi. Possibile il riscontro di anticorpi antifosfolipidi, fattore anticoagulante lupico e mixomatosi mitralica. Le neuroimmagini evidenziano lesioni ischemiche sia corticali che sottocorticali e zone di atrofia focale o diffusa. La diagnosi viene avvalorata dall'angiografia cerebrale che evidenzia amputazione dei rami distali delle arterie intracraniche (ACM,ACA, ACP) con un impoverimento dell'albero vascolare (angio-TC e angio-RM sono invece poco sensibili) e confermata dalla biopsia cutanea.

Il sospetto di una **sindrome di SUSAC o SICRET** (Small Infarction of Coclear, Retinal and Encephalic Tissue) va considerata se una paziente con encefalopatia multifartuale con lesioni sottocorticali (lacunari con aspetto simildemielinizzante) o corticali presenta ipoacusia neurosensoriale e deficit dell'acuità visiva, imputabili ad un danno microangiopatico rispettivamente a livello cocleare e retinico. Tenuto conto del decorso fluttuante e dei reperti clinico-strumentali la SICRET entra in diagnosi differenziale con sclerosi multipla, vasculite e CADASIL. Aspetti simili presenta la **sindrom e HERNS**

(Hereditary Endoteliopathy with Retinopathy and Stroke) in cui, oltre all'interessamento retinico troviamo quello renale con insufficienza renale ingravescente. Altra caratteristica è la presenza di lesioni molto edemigene alla RMN di aspetto pseudotumorale. Le indagini istologiche evidenziano slaminamento della membrana basale dei piccoli vasi in diversi tessuti.

BIBLIOGRAFIA

- 1) Bogousslavsky J, Caplan L (eds). Uncommon Causes of Stroke. Cambridge University Press
- 2) Schievink WI. (2001) Spontaneous dissection of the carotid and vertebral arteries. N Engl J Med. 344:898-906.
- 3) Yilmaz EY, Pritz MB, Bruno A et al (2001). Moya-moya. Indiana University Medical Center experience. Arch Neurol;58 1274-1278.
- 4) Hart R.G. et al. (1990) Hematologic disorders and ischemic stroke: a selective review. Stroke 21: 1111-1121.
- 5) Calabrese LH (1995). Vasculitis of the central nervous system. Rheumatic disease clinics of North America. Vol 21, n° 4;1059-1077
- 6) Kerr GS . Takayasu's arteritis. Rheumatic disease clinics of North America (1995). Vol 21, n° 4; 1041-1057
- 7) Chabriat H, Vahedi H, Iba-ziza MT et al. (1995). Clinical spectrum of CADASIL: a study of seven families. Lancet 346: 934-939
- 8) Crutchfield KE, Patronas Nj, Dambrosia JM et al (1998) Quantitative analysis of cerebral vasculopathy in patients with Fabry disease. Neurology 50: 1746-1749
- 9) MELAS Hirano M., Pavlakis S.G. Mitochondrial encephalopathy-lactic acidosis and stroke-like episodes (MELAS): current concepts. J Child Neurol 1994; 9: 4-13.

10) Schievink W.I. et al. (1994) Neurovascular manifestations of heritable connective tissue disorders. A review. Stroke 25: 889-903.