

P. Cerrato · C. Azzaro

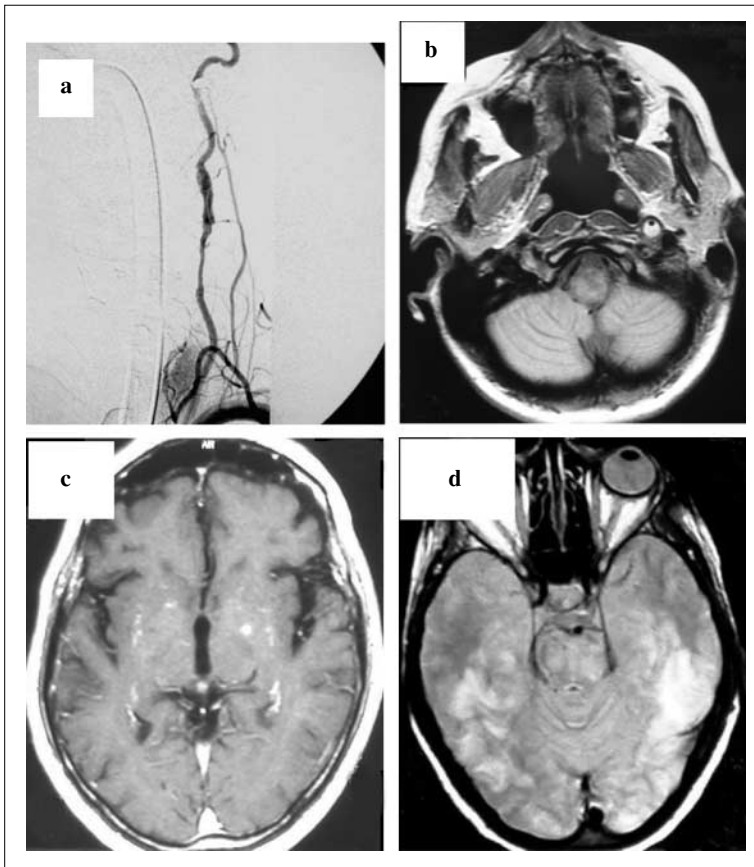
## Cause “rare” di ictus cerebrale

**Riassunto** Le cause rare di *stroke* possono essere suddivise in base ai determinanti eziopatogenetici in: (1) patologie non arteriosclerotiche dei vasi cerebrali comprendenti dissecazione dei vasi epiaortici, displasia fibromuscolare, sindrome Moya-moya, malattia del collagene (sindrome di Marfan, Pseudoxantoma *elasticum*), vasculiti (vasculite primaria del sistema nervoso centrale, vasculiti sistemiche, vasculiti secondarie a malattie reumatologiche), sindrome di Sneddon, arteriopatia post-attinica e CADASIL; (2) patologie metaboliche quali omocistinuria, MELAS e malattia di Fabry; (3) malattie ematologiche comprendenti anomalie della coagulazione di tipo congenito (*deficit* degli inibitori della coagulazione quali antitrombina III, proteina C ed S, mutazione fattore II e del fattore V “Leiden”) o acquisito (sindrome da anticorpi antifosfolipidi, coagulazione intravascolare disseminata) e patologie coinvolgenti gli elementi corpuscolari del sangue (policitemia vera, trombocitemia essenziale, anemia a cellule falciformi). Infine occorre menzionare l'abuso di droghe e sostanze simpaticomimetiche, l'infarto emicranico, la sindrome SICRET, la sindrome HERNS e altre rare malattie nel cui decorso possono sopraggiungere complicanze cerebrovascolari.

**Parole chiave** Dissecazione dei vasi aortici · Vasculiti · Trombofilia

P. Cerrato (✉) · C. Azzaro  
I Clinica Neurologica, Università di Torino  
ASO San G. Battista-Molinette  
Via Cherasco 15, I-10125 Torino, Italia  
e-mail: paolo\_cerrato@yahoo.com

Le cause cosiddette “rare” costituiscono meno del 5% dei casi di *stroke* ed entrano in gioco in modo particolare nell'ictus giovanile [1, 2]. Le patologie che verranno descritte nelle loro caratteristiche cliniche essenziali sono potenzialmente responsabili di eventi cerebrovascolari non solo di tipo ischemico ma anche, seppur con minore frequenza, di tipo emorragico. La dissecazione dei vasi epiaortici [3] è responsabile del 2% di tutti gli *stroke* e del 10–20% degli episodi ischemici in epoca giovanile. È provocata da una progressiva infiltrazione di sangue fra la tunica intima e la tunica media dell'arteria, con successiva estensione intramurale dell'ematoma e frequente lacerazione intimale a cui consegue l'immissione in circolo di materiale embolico. Coinvolge la carotide e la vertebrale generalmente nel settore cervicale extracranico; può essere traumatica, spontanea o favorita da microtraumatismi ripetuti nell'ambito di attività lavorative (taxisti, decoratori, etc.) o sportive (tennis, vela, windsurf, football, sci, tiro con l'arco, ginnastica) che comportino frequenti movimenti di flessione-estensione o rotazione del capo. Può interessare pazienti con vasi apparentemente normali o con displasie vasali predisponenti (sindrome di Marfan, medionecrosi cistica, displasia fibromuscolare, tortuosità vasali, arteriti, etc.). Il quadro clinico comprende una sintomatologia dolorosa omolaterale (cervicalgia, cefalea, faringodinia, otalgia), la sindrome di Horner e il *deficit* dei nervi cranici (soprattutto vago, glossofaringeo e ipoglosso) omolaterale. Tali sintomi possono essere l'unica manifestazione clinica della dissecazione ma spesso precedono gli episodi ischemici cerebrali di qualche giorno. L'*ecodoppler* evidenzia reperti di stenosi od occlusione carotide atipica in quanto distale al bulbo, mentre le metodiche angiografiche consentono di valutare l'estensione, il tipico restringimento del vaso definito “a fiamma”, “a stringa” (Fig. 1a) o “a coda di topo”, la formazione di pseudoaneurismi o la presenza di un “doppio lume”. Eseguendo tagli assiali del collo con la RMN si può evidenziare l'arteria dilatata con il trombo intramurale (segno della semiluna) (Fig. 1b). Più



**Fig. 1** Immagini relative a pazienti con dissecazione dei vasi epiartici. **a**, angiografia vertebrale. **b** RMN assiale, sequenza T1, e vasculite. **c** RMN assiale, sequenze T1 con m.d.c. **d** RMN assiale, sequenza in densità protonica

problematica può risultare la diagnosi di dissecazione vertebrale (Fig. 1a) a causa delle minori dimensioni e della frequente presenza di ipoplasia. Anche se mancano dati conclusivi, vi è una certa tendenza all'impiego degli anti-coagulanti nella fase acuta e nei 3-6 mesi successivi all'evento ischemico. La prognosi è generalmente favorevole, con frequente ricanalizzazione del vaso, normalizzazione della parete vasale e basso rischio di recidive (2% nel primo mese e 1% all'anno, successivamente). Se la dissecazione si estende a livello intracranico, in modo particolare quando coinvolge l'arteria vertebrale, può essere responsabile di emorragia subaracnoidea in quanto, in tale distretto, la tunica media è assottigliata.

La displasia fibromuscolare [4] è una rara malattia vascolare sistemica ad eziologia sconosciuta caratterizzata da alterazioni delle cellule muscolari lisce e del tessuto fibroelastico delle arterie di medio e piccolo calibro. Le arterie cervicocefaliche sono interessate nel 25% dei casi e sono il settore più coinvolto dopo le arterie renali. Sono coinvolte in modo segmentario le arterie di medio e piccolo calibro in diversi distretti vascolari, soprattutto la carotide interna extracranica distalmente al bulbo (più colpito il tratto corrispondente alla seconda vertebra cervicale con eventuale estensione craniocaudale per un tratto variabile da 0,5 a 7 cm) e, meno frequentemente, le arterie vertebrali e le arterie intracraniche.

Le alterazioni della DFM, bene evidenziabili all'angiografia, consistono in restringimenti trasversali alternati a dilatazioni focali "a corona di rosario", stenosi tubulari segmentarie e dilatazioni aneurismatiche; le lesioni sono bilaterali nel 75% dei casi. Le alterazioni istopatologiche consistono in degenerazione del tessuto elastico, iperplasia della tunica media e fibrosi dell'intima a livello dei tratti stenotici e atrofia della parete vasale a livello delle dilatazioni aneurismatiche. I vasi colpiti presentano stenosi di variabile entità, ma raramente vanno incontro a stenosi serrata od occlusione, per cui, verosimilmente gli episodi ischemici complicanti il decorso della malattia sono dovuti a emboli che si formano nelle dilatazioni endoluminali o a dissezione. La DFM colpisce preferenzialmente donne in età compresa fra 40 e 70 anni soprattutto se di razza bianca. L'incidenza reale nella popolazione generale è ignota, mentre una vasta casistica angiografica retrospettiva riporta percentuali comprese fra lo 0,25% e lo 0,65%. Fattori genetici (con un modello d'ereditarietà autosomico dominante a penetranza incompleta nei maschi) e acquisiti (assunzione di estroprogestinici, infezioni virali, stress meccanici, ischemia della parete vasale) sono ritenuti i determinanti eziopatogenetici. È verosimile che la maggior parte dei pazienti con DFM rimanga asintomatica per tutta la vita. Vengono riportati sintomi quali cefalea, cervicalgia, carotidodinia, vertigini, soffi

vascolari, acufeni pulsanti, sindrome di Horner ed episodi di *amaurosis fugax*. La relazione tra episodi ischemici focali (TIA o *stroke*) non risulta sempre chiara. A causa della fragilità vasale e della formazione di aneurismi (sacculari, fusiformi e giganti), la DFM predispone a dissecazione dei vasi epiartici, emorragia subaracnoidea, fistola carotido-cavernosa e compressione sui nervi cranici. Frequente è anche l'ipertensione renovascolare secondaria al concomitante coinvolgimento dell'arteria renale. Essendo le lesioni localizzate a livello della carotide cervicale post-bulbare, gli ultrasuoni sono poco utili nella diagnosi mentre le tecniche angiografiche consentono di valutare l'entità e l'estensione complessiva delle lesioni. Nei pazienti asintomatici o sintomatici per *stroke* e TIA è preferibile, dato il basso rischio di recidive, un trattamento conservativo ed un semplice trattamento antiaggregante. Nei pazienti con stenosi serrate sintomatiche si può ricorrere all'angioplastica percutanea o alla sostituzione del segmento colpito, riservando l'endoarteriectomia alla concomitanza di lesioni aterosclerotiche.

La malattia Moya-moya [5] è una vasculopatia ad eziopatogenesi ignota caratterizzata da: (i) steno-occlusione bilaterale di tipo fibrotico o da ipoplasia coinvolgente la parte terminale dell'arteria carotide interna che si estende al segmento prossimale dell'arteria cerebrale media e anteriore e ai vasi del poligono del Willis; (ii) ricca rete di vasi anastomotici (*rete mirabilis*) costituita da una fitta rete di vasi con microaneurismi e dilatazioni focali situata alla base del cervello e alla convessità, bene evidenziabile con l'angiografia, da cui deriva il termine giapponese "Moya-moya" (nuvola di fumo o nebbia). La maggior parte dei casi sono stati osservati in bambini o adolescenti di razza orientale, con lieve predominanza del sesso femminile, ma sono stati descritti anche numerosi casi in altre parti del mondo e in adulti. L'età di esordio presenta due picchi rispettivamente a 5 anni (forma giovanile, più frequente) e 30-49 anni (forma dell'adulto che spesso si presenta con eventi emorragici). Il quadro clinico d'esordio comprende *deficit* ischemici (prevalentemente TIA o *minor stroke*, raramente recidivanti) che interessano soprattutto il circolo carotideo, spesso scatenati da condizioni di iperventilazione o dal pianto prolungato. La malattia può avere prognosi infausta o andare incontro a risoluzione spontanea, anche se spesso persistono *deficit* neurologici focali e ritardo mentale. Le neuroimmagini evidenziano reperti indicativi, ma la diagnosi viene fatta necessariamente con l'angiografia. Quadri angiografici simili alla malattia Moya-moya sono stati descritti anche in altre condizioni cliniche quali anossia neonatale, leptospirosi, anemia a cellule falciformi, pregressa meningite della base, sclerosi tuberosa, neurofibromatosi, displasia fibromuscolare, poliarterite nodosa, coartazione aortica, sindrome di Marfan e di Down e trattamenti radioterapici intracranici. Una condizione simile alla malattia Moya-moya è stata descritta da Taveras nelle razze non orientali

con il termine di "occlusione arteriosa multipla progressiva intracranica" in cui non si evidenzia però il classico reperto angiografico di "nuvola di fumo".

Le vasculiti [6, 7] sono caratterizzate da un processo infiammatorio ad evoluzione obliterativa coinvolgente la parete dei vasi arteriosi (arteriti) o venosi (venuliti). Da un punto di vista istopatologico si distinguono forme necrotizzanti a decorso acuto e forme granulomatose mentre in base all'eziologia è possibile distinguere forme primitive e forme secondarie, (definite vasculiti da ipersensibilità) in cui il danno vascolare è dipendente da un meccanismo immunologico scatenato da fattori esogeni (farmaci, vaccini) o da malattie sistemiche (neoplasie, infezioni, malattie reumatologiche). Possono coinvolgere vasi di calibro grosso (arterite di Takayasu), medio (vasculiti necrotizzanti sistemiche, arterite di Horton) e piccolo (vasculite lupica, vasculiti da ipersensibilità, malattia di Beçhet, vasculite isolata del sistema nervoso centrale). In relazione all'interessamento del sistema nervoso centrale (SNC) le vasculiti possono essere classificate in: (i) vasculiti primitive del SNC; (ii) vasculiti sistemiche con possibile interessamento del SNC (a. di Horton, a. di Takayasu, panarterite nodosa, vasculite di Churg-Strauss, granulomatosi di Wegener, malattia di Beçhet, granulomatosi linfomatoide, crioglobulinemia); (iii) 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).

Le vasculiti possono essere responsabili sia di fenomeni ischemici sia, più raramente, emorragici. L'interessamento vasculitico del SNC è clinicamente polimorfo presentandosi sotto forma sia di encefalopatia diffusa (confusione mentale, psicosi, *delirium*, alterazioni della vigilanza, crisi epilettiche, cefalea) sia di interessamento focale (sovente si tratta di TIA e *minor stroke*) conferendo al quadro clinico un andamento fluttuante-ingravescente. Una genesi vasculitica di un infarto cerebrale deve essere sospettata quando l'*ictus* si accompagna a sintomi sistemici (febbre, astenia, dimagrimento, anoressia) e a segni di interessamento di altri organi, tra i quali il rene, la cute (petecchie, papule, eritema nodoso) e il nervo periferico (mono-multineuropatie). Alcune vasculiti interessano in modo preferenziale determinati organi: polmone (vasculite di Churg-Strauss), alte vie respiratorie (malattia di Wegener), cuore (panarterite nodosa), occhio (malattia di Beçhet), estremità distali con il fenomeno di Raynaud (crioglobulinemia).

Nella vasculite primaria o isolata del SNC (VPSNC) il processo vasculitico è spesso di tipo granulomatoso e coinvolge le arterie di piccolo calibro limitatamente al sistema nervoso centrale. Esistono una forma idiopatica e forme associate ad altre patologie (linfoma di Hodgkin, infezioni da varicella-zoster, citomegalovirus, sifilide, batteri piogeni, abuso di amfetamine). La sintomatologia sistemica è generalmente assente, mentre le manifestazioni neurologi-

che sono polimorfe ed ingannevoli. Senza un'adeguata terapia si assiste ad un progressivo aggravamento e all'*exitus* entro 3–4 mesi. L'EEG (rallentamenti sia focali sia diffusi) e l'esame liquorale (pleiocitosi linfocitaria, aumento delle proteine e dei valori pressori) sono alterati nell'80% e 90% dei casi rispettivamente, suggerendo erroneamente l'ipotesi di encefalite. La TAC è alterata in circa il 50% dei casi mentre la RMN è in grado di evidenziare alterazioni (aree lesionali multiple spesso bilaterali assumenti il mezzo di contrasto (Fig. 1c), localizzate in sede cortico-sottocorticale con frequente coinvolgimento leptomeningeo) nella quasi totalità dei casi. L'angiografia cerebrale può mostrare irregolarità di parete, aneurismi, occlusioni vasali ma è dotata di scarsa specificità e bassa sensibilità in quanto non evidenzia l'interessamento dei vasi di piccolo diametro tipico della VPSNC. Il "gold standard" per la conferma diagnostica è rappresentato dall'esame bioptico che può essere normale o non significativo in circa il 25% dei casi e andrebbe completato con colture del campione, onde escludere una genesi infettiva delle lesioni granulomatose esaminate. Esiste una variante con prognosi più favorevole definita angiopatia benigna del SNC (ABSNC), che interessa prevalentemente le donne in età giovanile, soggetti che abusano di molecole simpaticomimetiche o affetti da feocromocitoma, caratterizzata da decorso monofasico, sintomi focali ad esordio acuto, normalità o scarsità delle alterazioni liquorali e immagini di vasospasmo all'angiografia. Tra le forme primarie occorre citare la sindrome di Cogan (episodi acuti di cheratite interstiziale, sclerite, episclerite e sintomi di disfunzione cocleo-vestibolare), la sindrome d'Eales (arterite retinica isolata ad evoluzione progressiva) e l'arterite isolata del midollo spinale. Esiste poi la linfomatosi granulomatoide o angioendoteliomatosi maligna, linfoma angiocentrico a cellule T in cui è presente una diffusa infiltrazione intravascolare di cellule linfoidi. Nella VPSNC è consigliabile un trattamento per 6–12 mesi con steroidi, monitorizzando il quadro clinico e la RMN. Nelle forme più gravi è possibile associare steroidi e ciclofosfamide, ai dosaggi normalmente utilizzati nelle vasculiti sistemiche. Nelle forme di ABSNC non è generalmente consigliata una protratta terapia immunosoppressiva ma solo un breve ciclo (2–4 settimane) di steroidi eventualmente associati a vasodilatatori  $Ca^{++}$ -antagonisti e prescrivendo molecole ad azione vasoconstrictrice. Nelle vasculiti del SNC secondarie a malattie sistemiche, ad eccezione dell'arterite di Takayasu e di Horton, l'interessamento del SNC è spesso tardivo e costituisce generalmente un fattore prognosticamente negativo. Le complicanze neurologiche sono più frequenti a livello del sistema nervoso periferico e quasi sempre è presente un'importante sintomatologia sistemica (febbre, dimagrimento, astenia generalizzata, anoressia, artromialgie, etc.) con importanti inferenze nella diagnosi differenziale (endocardite infettiva, endocardite trombotica abatterica, mixoma, malattie neoplastiche ematologiche, sarcoidosi, TBC). Spesso, inoltre, (es., nel LES)

l'interessamento vascolare non è di tipo infiammatorio ma dipende da condizioni di ipercoagulabilità (anticorpi antifosfolipidi) o da embolismo cardiaco secondario a mixomatosi mitralica (endocardite di Libman Sachs) o da anticorpi antineurone, con vistose e reversibili alterazioni di segnale alla RMN che ricordano la leucoencefalopatia posteriore reversibile (Fig. 1d). L'arterite di Takayasu [8] è una vasculite ad evoluzione stenotomizzante coinvolgente le arterie di medio e grosso calibro, comunemente definita arterite o "sindrome dell'arco aortico" a causa dell'interessamento preferenziale dell'aorta toracica e dei vasi epiaortici, soprattutto nel loro tratto ostiale. È una malattia rara nel mondo occidentale mentre è più diffusa nei paesi orientali ove colpisce prevalentemente le donne in età giovanile. Le manifestazioni neurologiche comprendono cefalea, carotidodinia, algie facciali, episodi lipotimici e sincopali (spesso indotti dal passaggio all'ortostatismo), ed episodi ischemici cerebrali prevalentemente a livello del circolo anteriore e 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". L'arterite temporale [9] nota anche con il termine di arterite cranica, arterite "a cellule giganti", arterite di Horton, interessa le arterie del settore carotideo extracranico (a. temporale e a. mascellare), l'arteria oftalmica e più raramente le arterie del circolo intracranico. Colpisce quasi esclusivamente i pazienti anziani, in modo particolare donne con età >55 anni. Sono presenti spesso artromialgie diffuse (polimialgia reumatica), cefalea invalidante (di tipo gravativo-urente, subcontinua, con esacerbazioni notturne, peggiorata dalla pressione sul cuoio capelluto), *claudicatio* mandibolare e turgore eritematoso dell'arteria temporale anche parecchi mesi prima delle tipiche complicanze oculari (neurite ottica ischemica e retinopatia, con evoluzione verso la cecità) e neurologiche (encefalopatia diffusa nel 35% dei casi ed episodi ictali a carico soprattutto del circolo posteriore nel 15%). Il sospetto diagnostico è supportato dagli esami di laboratorio (aumento degli indici di flogosi, anemia iporigenerativa, iposideremia con iperferritinemia) e dall'esame bioptico dell'arteria temporale.

Vasculiti del SNC sono state riportate in associazione a numerosi agenti infettivi (batteri, funghi o virus compreso l'HIV) che possono invadere le pareti dei vasi per diffusione diretta da un *focus* infettivo adiacente o scatenare un meccanismo immunomediato. A distanza di 3 settimane-6 mesi da un'infezione herpetica della branca oftalmica del trigemino può verificarsi un'arterite coinvolgente le contigue arterie carotide interna e cerebrale media. Una particolare forma di vasculite diffusa causata da una riproduzione intravascolare di rickettsie è stata descritta come vasculite acuta cerebrale febbrile.

Numerose malattie metaboliche possono complicarsi con eventi cerebrovascolari. L'omocistinuria è una rara (incidenza di 1:200 000–1:335 000) malattia ad esordio

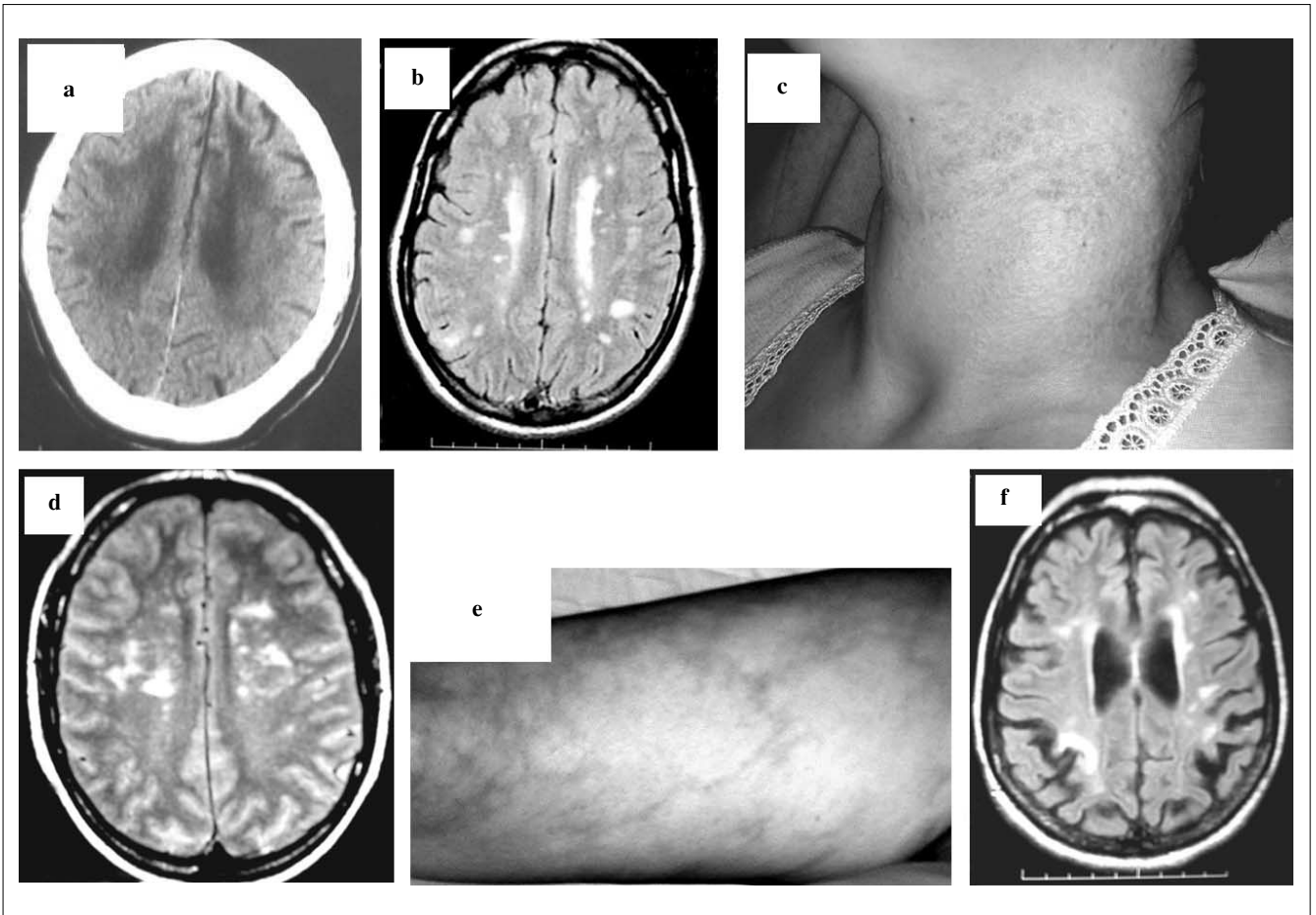
infanto-giovanile ad ereditarietà autosomica recessiva caratterizzata da malformazioni scheletriche similmarfanoidi, anomalie oculari (dislocazione anomala del cristallino o "ectopia lentis" e glaucoma) e, soprattutto, da una prematura degenerazione vascolare polidistrettuale (cuore, rene e SNC) ad evoluzione obliterante. Le manifestazioni neurologiche comprendono ritardo mentale ed ingravescenti deficit motori e cognitivi secondari alla cerebropatia vascolare multifattoriale. Nel 90% dei casi è presente un deficit completo di cistationina  $\beta$ -sintetasi che comporta una elevatissima concentrazione ematica di omocisteina che viene eliminata anche per via urinaria.

La patogenesi del danno vascolare associato all'omocisteina è riconducibile a danno endoteliale, aumentata adesione piastrinica, accelerata deposizione di LDL nella parete vascolare e interferenza con il meccanismo della coagulazione e della fibrinolisi. Un aumento modesto delle concentrazioni ematiche di omocisteina (iperomocisteinemia) può conseguire a fattori genetici (deficit parziale di cistationina  $\beta$ -sintetasi, polimorfismo della 5,10-metilentetraidrofolato riduttasi) e acquisiti (carenza di vitamine B6 e B12, e acido folico, cofattori dei suddetti enzimi, insufficienza renale cronica, farmaci che interferiscono con il metabolismo dei folati quali metotrexate ed anticonvulsivanti). L'iperomocisteinemia più che una malattia deve essere considerata pertanto un fattore di rischio vascolare e può essere con successo trattata con vitamine B6 e B12 e, soprattutto, acido folico. La malattia di Fabry [10] (angiocheratoma corporis diffusum) è una rara malattia dell'età infantile-giovanile trasmessa come carattere recessivo legato al cromosoma X per cui si esprime in modo completo soltanto nei soggetti di sesso maschile. La carenza dell'enzima  $\alpha$ -galattosidasi comporta un accumulo di glicosfingolipidi neutri (ceramidi) nei lisosomi delle cellule endoteliali dei vasi, del muscolo, del sistema reticolo-endoteliale e dei gangli del sistema nervoso autonomo. Il quadro clinico consiste in lesioni cutanee (angiocheratoma corporis diffusum), interessamento del sistema nervoso periferico (disestesie e dolori lancinanti neuropatici), coliche addominali, distrofia corneale, cardiopatia ischemica e insufficienza renale. Le complicanze vascolari cerebrali sono all'inizio piuttosto fluttuanti ed esprimono il coinvolgimento corticale, cerebellare, midollare e tronco-encefalico, potendo simulare talvolta il decorso della sclerosi multipla. Esiste attualmente una terapia sostitutiva per la carenza di  $\alpha$ -galattosidasi.

La MELAS (o *Mitochondrial-myopathy Encephalopathy Lactic Acidosis and Stroke-like episodes*) [11] è una rara encefalopatia progressiva ad esordio adolescenziale-giovanile, sporadica o con ereditarietà matrilineare. L'anomalia genetica-molecolare consiste in una mutazione puntiforme del DNA mitocondriale (riguardante il gene codificante per il tRNA della leucina) con secondario deficit del complesso 1 della catena respiratoria. Le alterazioni neuropa-

tologiche comprendono calcificazioni intracraniche, lesioni ischemiche multiple e zone di necrosi cortico-sottocorticale. L'espressione clinica comprende intolleranza alla fatica, ipotonia muscolare, ritardo mentale, dismorfismi scheletrici, bassa statura, diabete mellito, ipoacusia causata da degenerazione cocleo-retinica e anomalie cardiache. Il decorso clinico è complicato fin dall'inizio da episodi ictali minori sovente preceduti da cefalea e algie addominali con vomito e crisi epilettiche, spesso farmacoresistenti. La TAC e la RMN evidenziano lesioni non rispettanti i classici territori vascolari localizzate preferenzialmente nelle "zone di confine" soprattutto a livello posteriore (ischemia non territoriale). Non vi sono steno-occlusioni dei vasi cerebrali, anche se sono state descritte all'esame istologico alterazioni intimali dei piccoli vasi (microangiopatia mitocondriale). Il meccanismo che determina le lesioni ischemiche può essere legato all'alterazione del metabolismo energetico cerebrale che diventa critico in corrispondenza delle zone di confine in condizioni di ridotto apporto ematico, come si può verificare in corso di prolungate crisi epilettiche. La diagnosi viene confermata dalla presenza di elevate concentrazioni di acido lattico nel sangue e nel liquor, da iperproteinorachia e, soprattutto, dalla biopsia muscolare (fibre muscolari frastagliate o "ragged red fiber" tipiche delle malattie mitocondriali) e dalle indagini di biologia molecolare.

Nella CADASIL (Sindrome Autosomica Dominante con Episodi Ictali e Leucoencefalopatia) [12] le alterazioni vascolari (ispessimenti concentrici della parete vasale, depositi granulosi eosinofili PAS positivi e ialini nella media, endotelio intatto e lume vasale libero da trombi) interessano prevalentemente le arterie cerebrali di piccolo calibro ed i vasi cutanei. Macroscopicamente sono presenti numerose lesioni di piccole dimensioni nella regione periventricolare e nella sostanza bianca del centro semiovale (con risparmio delle fibre ad U) e, tipicamente, del lobo temporale e della capsula esterna. Le lesioni interessano anche i nuclei grigi profondi (gangli della base e talamo). Tali lesioni sono bene evidenziabili alla TC (Fig. 2a) e, soprattutto, alla RMN (leucoaraiosi, encefalopatia vascolare multilacunare) e sono presenti anche in soggetti asintomatici (Fig. 2b). Clinicamente la CADASIL si caratterizza per la comparsa di una polimorfa sintomatologia che esordisce nella terza-quarta decade con crisi d'emicrania con aura, episodi ischemici ricorrenti (TIA, minor stroke), alterazioni comportamentali di tipo depressivo, evoluzione progressiva o "a gradini" verso una demenza sottocorticale e una sindrome pseudobulbare, decesso nella settima decade. L'angiografia cerebrale non mostra anomalie significative in quanto non esplora i vasi di piccolo diametro coinvolti dalla malattia. La diagnosi differenziale va posta con la malattia di Binswanger, con l'encefalopatia vascolare multifattoriale e con quelle malattie ereditarie che interessano, con diversi meccanismi, la sostanza bianca (malattia di Fabry, MELAS, omocistinu-



**Fig. 2** Immagini relative a pazienti con CADASIL (a TAC; b RMN assiale, sequenza T2), pseudoxantoma elasticum (c collo in visione laterale; d RMN assiale, sequenza T2) e sindrome di Sneddon (e faccia anteriore della coscia; f RMN assiale, sequenza T2 Flair)

ria, pseudoxantoma elaticum, leucodistrofie, etc.). In Giappone è stata descritta una leucoencefalopatia simile alla CADASIL che si differenzia per un'ereditarietà di tipo autosomico recessivo (CARASIL), assenza di depositi PAS positivi, alterazioni a carico dei dischi intervertebrali e della colonna vertebrale e per la comparsa tardiva di alopecia.

I disordini ereditari del tessuto connettivo [13] coinvolgono osso, cute, cartilagine e membrana basale, e in alcuni casi possono interessare la parete dei vasi arteriosi provocando dilatazioni vasali e aneurismi (sindrome di Marfan, sindrome di Ehlers-Danlos), stenocclusioni (*pseudoxantoma elasticum*) e dissecazione. La sindrome di Marfan si caratterizza per la presenza di dismorfismi scheletrici (alta statura, arti ed estremità lunghe, dita assottigliate, deformità toraciche, palato ogivale, piede piatto), sublussazione del cristallino, aneurisma aortico e alterazioni dolicoectasiche dei vasi cerebroafferenti. Le alterazioni vascolari della sindrome di Marfan vanno distinte da quelle associate all'omocistinuria e alla malattia con aneurismi aortici familiari in cui gli aneurismi interessano prevalentemente l'aorta addominale e non vi sono alterazioni sche-

letriche e oculari. La diagnosi può essere confermata dal dosaggio dell'idrossiprolina urinaria e dall'analisi genetica (mutazione del gene della fibrillina sul Cr 15). Elementi caratteristici dello *pseudoxantoma elasticum* sono le strie neoangioidi retiniche, le papule giallastre sulle superfici flessorie e al collo (Fig. 2c) e la sofferenza vascolare di tipo multilacunare (Fig. 2d). In tali patologie va posta estrema cautela nell'esecuzione dell'angiografia e nelle procedure di radiologia interventistica per l'elevato rischio di dissecazione.

Le malattie ematologiche [14] predisponenti allo *stroke* ischemico comprendono anomalie congenite o acquisite della coagulazione e patologie coinvolgenti gli elementi corpuscolati del sangue (trombocitemia, policitemia, anemia a cellule falciformi). Le condizioni trombofiliche genetiche o acquisite secondarie ad alterazioni dei parametri della coagulazione, sono un fattore di rischio definito per trombosi venosa cerebrale mentre il loro ruolo patogenetico nell'*ictus* arterioso è tuttora incerto, anche se potrebbero predisporre a fenomeni d'embolia paradossa nei portatori di *foramen* ovale pervio (favorendo la formazione di trombi venosi periferici) e alla formazione di

trombi auricolari nei pazienti con fibrillazione atriale. 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), ma hanno un minore ruolo patogenetico essendo frequenti i portatori asintomatici. In accordo con il concetto di trombofilia come condizione multifattoriale, i portatori di coagulopatie ereditarie andrebbero incontro ad eventi trombotici in concomitanza di fattori acquisiti che agiscono come fattori scatenanti (interventi chirurgici, gravidanza, assunzione di estroprogestinici, malattie autoimmuni e infiammatorie croniche, iperomocisteinemia). Per sindrome da anticorpi antifosfolipidi (APS) si intende una coagulopatia acquisita caratterizzata da trombosi venose e arteriose, piastrinopenia ed aborti ricorrenti; può essere isolata (APS primaria) o associata a malattie autoimmuni sistemiche quali il LES (APS secondaria). 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- $\beta$ -2-glicoproteina 1 e anti-inositolo. La APS rappresenta un fattore di rischio per eventi vascolari sistemici e cerebrali di tipo sia arterioso sia venoso. Come prevenzione secondaria sono indicati gli anticoagulanti orali (sembrano preferibili, anche se mancano dati conclusivi, maggiori livelli di scoagulazione con INR compreso fra 3 e 4). Le malattie neoplastiche, in modo particolare gli adenocarcinomi e le emopatie, possono associarsi a complicanze ischemiche cerebrali (diagnosi differenziale con complicanze metastatiche e infettive) e a trombosi dei seni venosi [13], che talora possono precedere la diagnosi del tumore. Gli episodi tromboembolici possono essere dovuti alla presenza di endocardite trombotica abatterica paraneoplastica o essere scatenate dalla chemioterapia.

I criteri diagnostici per l'infarto emicranico sono i seguenti: precedente diagnosi di emicrania con aura, infarto durante il corso di un tipico accesso emicranico, *deficit* neurologico persistente per più di 7 giorni, lesioni congrue con il *deficit* neurologico alle *neuroimaging* e assenza di altre cause di infarto. L'infarto emicranico deve costituire una diagnosi d'esclusione [15] tenuto conto che l'emicrania può essere preceduta da *deficit* neurologici focali che simulano un TIA (aura emicranica talvolta a semeiologia complessa) e che la cefalea è frequente all'esordio dello *stroke* ischemico soprattutto in alcune condizioni (dissecazione, trombosi venosa cerebrale, vasculite) e che l'aura può non essere seguita da cefalea.

Esistono altre cause di *stroke* ischemico [1] di cui vengono riassunti gli aspetti essenziali: (i) cause iatrogene: trattamenti radianti al capo-collo (arteriti post-attiniche), assunzione di droghe ed abuso di sostanze (alcol, cocaina, amine simpaticomimetiche, LSD); (ii) sindrome di Sneddon: livedo racemosa cutanea al tronco e alla radice delle cosce (Fig. 2e) aggravata dal raffreddamento, ictus

arteriosi lacunari o corticali (Fig 2f), declino cognitivo, possibile presenza di anticorpi antifosfolipidi e mixomatosi mitralica, amputazioni dei rami piali all'angiografia, biopsia cutanea diagnostica; (iii) sindrome SICRET (*Small Infarction of Cochlear, Retinal and Encephalic Tissue* o *SUSAC's syndrome*): ipoacusia neurosensoriale più marcata per le frequenze medio-basse, microangiopatia retinica, encefalopatia multifattoriale con lesioni sia sottocorticali simildemielinizzanti sia corticali senza vasculite, quadro neurologico dominato da alterazioni comportamentali e segni piramidali, iperproteinorachia, andamento fluttuante, diagnosi differenziale con sclerosi multipla, vasculite e CADASIL, incostante risposta agli steroidi; (iv) sindrome HERNS (*Hereditary Endoteliopathy with Retinopathy and Stroke*): vasculopatia sistemica non infiammatoria, slaminamento della membrana basale dei piccoli vasi in diversi tessuti, retinopatia e nefropatia associati ad un quadro clinico simile alla CADASIL (*stroke* recidivanti, emicrania, alterazioni comportamentali e demenza), lesioni molto edemigene alla RMN di aspetto talvolta pseudotumorale; (v) mixoma cardiaco isolato o associato (forma congenita autosomica dominante) a lentiggini facciali, sordità e anomalie ossee.

Vengono infine segnalate alcune patologie che possono complicarsi con un danno cerebrovascolare quali la sindrome ipereosinofila (polineropatia, demenza e *stroke*), la neurofibromatosi di Von Recklinghausen (occlusione carotide intracranica con circolo di compenso tipo Moya-moya, aneurismi intracranici), la teleangectasia emorragica ereditaria di Rendu-Osler (emorragie ricorrenti in diversi parenchimi, embolia paradossa tramite le fistole arterovenose polmonari), la malattia di Sturge-Weber, la sindrome del nevo epidermico e la sindrome APMPPE (*Acute Posterior Multifocal Placoid Pigment Epitheliopathy*), le malattie infiammatorie croniche intestinali, la papulosa atrofica maligna (malattia di Kohlmeier-Degos) e la dermatosi acuta febbrile con infiltrati neutrofilici (malattia di Sweet).

In sintesi possiamo concludere che le cause rare di *stroke* rappresentano una sfida diagnostica per il clinico per la cui soluzione è indispensabile una conoscenza dettagliata delle polimorfe manifestazioni neurologiche e sistemiche.

## Bibliografia

1. Bogousslavsky J, Caplan L (2001) Uncommon causes of stroke. Cambridge University Press
2. Bergamasco B, Cerrato P (1999) Altre cause di infarto cerebrale. In: Bergamasco B, Cerrato P (eds) Stroke cerebrale ischemico. Trombosi e cardioembolismo. Archimedica-Torino, pp 229-284
3. Schievink WI (2001) Spontaneous dissection of the carotid and vertebral arteries. N Engl J Med. 344:898-906

4. Sandok BA (1983) Fibromuscular dysplasia of the internal carotid artery. In: Barnett HJM (ed) *Neurologic Clinics*. Philadelphia, pp 17–26
5. Yilmaz EY, Pritz MB, Bruno A et al (2001) Moya-moya. Indiana University Medical Center experience. *Arch Neurol* 58:1274–1278
6. Sigal LH (1987) The neurologic presentation of vasculitic and rheumatologic syndromes. A review. *Medicine* 86:157
7. Calabrese LH (1995) Vasculitis of the central nervous system. *Rheumatic disease clinics of North America* 21(4):1059–1077
8. Kerr GS (1995) Takayasu's arteritis. *Rheumatic disease clinics of North America* 21(4):1041–1057
9. Nordborg E (1995) Giant cell arteritis. In: *Rheumatic disease clinics of North America*. 21(4):1013–1026
10. Crutchfield KE, Patronas NJ, Dambrosia JM et al (1998) Quantitative analysis of cerebral vasculopathy in patients with Fabry disease. *Neurology* 50:1746–1749
11. MELAS Hirano M, Pavlakis SG (1994) Mitochondrial encephalopathy-lactic acidosis and stroke-like episodes (MELAS): current concepts. *J Child Neurol* 9:4–13
12. Chabriat H, Vahedi H, Iba-ziza MT et al (1995) Clinical spectrum of CADASIL: a study of seven families. *Lancet* 346:934–939
13. Schievink WI et al (1994) Neurovascular manifestations of heritable connective tissue disorders. A review. *Stroke* 25:889–903
14. Hart RG et al (1990) Hematologic disorders and ischemic stroke: a selective review. *Stroke* 21:1111–1121
15. Tzourio C, Bousser MG (1997) Migraine: a risk factor for ischemic stroke in young women. *Stroke* 28:2569–2570