

I fattori di rischio nell'ictus giovanile e l'enigma dei polimorfismi trombofilici: descrizione di un caso clinico

Caso clinico

Linda Iurato¹, Marialisa Ventruto², Maria Adalgisa Police², Alessandro Morella³, Alfonso Fortunato⁴, Lanfranco Musto⁵, Patrizia Fiori¹, Mario Nicola Vittorio Ferrante⁶, Antonio Monaco⁷

Abstract

We report the case of a 48-year-old female patient with stroke family history that was admitted in our ward with suspected ischemic stroke diagnosis. The diagnostic process is described in detail, paying attention in particular to anamnestic data and to genetic polymorphisms related to higher risk for inherited thrombophilia. At the end, the diagnosis indicates red infarct in a migraine patient with cerebrovascular and cardiovascular risk factors of undetermined aetiology according to TOAST criteria. Some of the known thrombophilic polymorphisms were found in the patient: however not all the mentioned thrombophilic markers are universally recognized as predisposing factors for arterial ischemic stroke.

Keywords: Young stroke; Thrombophilia; Ischemic risk factors

Risk factors for young ischemic stroke and the enigma of thrombophilic polymorphisms: a case report

CMI 2011; 5(4): 135-143

- ¹ UOC di Neurologia, Ospedale Sant'Ottone Frangipane, ASL Avellino, Ariano Irpino
- ² Laboratorio di Genetica Medica, Ospedale Moscati, Avellino
- ³ Responsabile UOS Diagnostica Cardiologica, Ospedale Sant'Ottone Frangipane, ASL Avellino
- ⁴ Direttore Servizio di Emotrasfusione, Ospedale Sant'Ottone Frangipane, ASL Avellino, Ariano Irpino
- ⁵ Direttore UOC Radiologia, Ospedale Criscuoli, ASL Avellino, Sant'Angelo dei Lombardi
- ⁶ Direttore Distretto Sanitario di Mirabella, ASL Avellino, Mirabella Eclano
- ⁷ Direttore UOC di Neurologia, ASL Avellino, Ariano Irpino

INTRODUZIONE

Le patologie cerebrovascolari si collocano al primo posto per frequenza e importanza tra le patologie neurologiche dell'età adulta [1].

Per "ictus ischemico giovanile" si intende una sindrome neurologica improvvisa dovuta a patologia occlusiva dei vasi cerebrali, in soggetti adulti giovani tra 15 e 50 anni.

Una classificazione, utile per lo svolgimento di studi multicentrici, dei sottotipi di ictus ischemico in rapporto al loro meccanismo eziopatogenetico, è stata proposta dal gruppo TOAST [2]. I criteri TOAST classificano l'ictus ischemico in cinque categorie:

- aterosclerosi dei vasi di grosso calibro;
- cardioembolia (possibile/probabile);
- occlusione dei piccoli vasi;
- ictus da cause diverse;
- ictus da cause non determinate.

I fattori di rischio dell'ictus giovanile sono eterogenei: in sintesi, tra le cause note di ictus, la vasculopatia aterosclerotica è generalmente riconducibile a un fattore di rischio cardiovascolare riconosciuto, l'embolia cardiogena è dovuta essenzialmente alla cardiopatia reumatica o all'endocardite batterica e verrucosa oppure all'embolia paradossa

Perché descriviamo questo caso

Il caso descritto è un esempio di ictus giovanile in cui fattori di rischio cerebrovascolari e cardiovascolari quali l'ipertensione e il fumo di sigaretta si associano con l'emigrania con aura. L'algoritmo diagnostico-terapeutico applicato dal nostro gruppo in questo specifico caso clinico prevede lo studio dei polimorfismi trombofilici, utili per delineare il background genetico della paziente

Corresponding author
Dott.ssa Linda Iurato
lindaiurato@yahoo.it

o alle protesi valvolari, le vasculopatie non aterosclerotiche sono associate a vasculiti, a traumi arteriosi, a dissecazione "spontanea" della carotide, a moyamoya, lupus eritematoso o farmaco-indotte, ecc.

Stati di ipercoagulabilità possono essere dovuti all'uso di contraccettivi orali, al puerperio o alla presenza di anticorpi anti-fosfolipidi o anticardiolipina (*Lupus Anti-Coagulant* – LAC) soprattutto in donne tra 30 e 40 anni, senza lupus manifesto.

I disturbi trombofilici sono deficit proteici parziali causati da mutazioni eterozigoti dei geni che codificano fattori proteici importanti nella cascata della coagulazione (antitrombina III, proteine S e C) e disturbi della stabilità del coagulo (resistenza alla proteina C attivata o mutazione del fattore V di Leiden, mutazioni della protrombina ed eccesso di fattore VIII). È in continua espansione la caratterizzazione nosografica degli ictus associati a disturbi genetici noti, che interessano il giovane adulto (Tabella I). Altre cause rare di ictus nei giovani sono: l'emicrania (l'associazione tra emicrania e "pillola" è particolarmente pericolosa), le patologie intestinali infiammatorie, la sifi-

lide meningovascolare, l'infezione da HIV, la meningite fungina e tubercolare, l'abuso di droghe (soprattutto cocaina).

DESCRIZIONE DEL CASO

Nella nostra Unità Operativa Complessa di Neurologia dal Pronto Soccorso dell'Ospedale di Solofra viene trasferita una donna di 48 anni, trovata priva di sensi nel bagno della propria abitazione dal marito, con diagnosi di sospetta ischemia cerebrale acuta.

In anamnesi patologica remota, raccolta dai familiari, presenta una diagnosi di emicrania con aura e di ipertensione arteriosa, trattata farmacologicamente e un episodio di allergia da contatto alla tintura dei capelli. Dall'anamnesi fisiologica risultano due episodi di eclampsia, un aborto spontaneo e il fumo (un pacchetto di sigarette al giorno). L'anamnesi familiare è positiva per cardiopatia ischemica, ipertensione e ictus: un fratello, all'età di 58 anni, è stato ricoverato in ambiente ospedaliero per ictus. La paziente è sposata, è madre di due figli e non utilizza contraccettivi orali.

Tabella I. Ictus associato a disturbi genetici

AD = autosomica dominante;
AR = autosomica recessiva;
MELAS = *Mitochondrial Encephalomyopathy, Lactic Acidosis, and Stroke-like episodes*;
mtDNA = DNA mitocondriale

Cause d'infarto venoso o arterioso	Gene	Ereditarietà
Resistenza alla proteina C attivata	Mutazione del fattore V di Leiden	AR
Protrombina 20210	Protrombina	AR
Deficit di proteina C	Gene della proteina C	AR
Deficit di proteina S	Gene della proteina S	AR
Aumento del fattore VIII	Deficit del fattore di von Willebrand	AR
Deficit di antitrombina III	Antitrombina III	AR
Deficit di plasminogeno	Attivatore del plasminogeno-1	AR
Lipoproteina (a)	Apolipoproteina (a)	AR
Sindrome di Marfan	Fibrillina 1	AD, 1/4 dei casi è sporadico
Malattia di Fabry	Alfa-galattosidasi	AR
Anemia falciforme	Geni globinici	AR
Cofattore eparinico II	Cofattore eparinico II	AR
Recettore del collagene piastrinico	Recettore collagene piastrinico	AR
Fattore XII	Fattore XII	AR
Fosfodiesterasi 4D	Fosfodiesterasi 4D	Complessa
CADASIL	Notch 3	AD
Iperomocisteinemia	Metilene tetraidrofolato reductasi	AR
Omocisteinemia	Omocisteina metil-trasferasi	AR
Omocisteinemia	Cistatione beta-sintasi	
Malattia di Ehlers-Danlos	Gene del procollagene III	AD
MELAS (mitocondriale)	mtDNA	Materna

All'ingresso in reparto la paziente è in coma, ha un punteggio "Glasgow scale" di 8: quindi la paziente è soporosa, ha occhi chiusi, è risvegliabile agli stimoli nocicettivi, localizza lo stimolo doloroso, e l'eloquio è assente.

Dall'esame obiettivo neurologico risultano: cute integra, deviazione coniugata dello sguardo a sinistra, afasia mista, emiparesi facio-brachio-crurale destra, Babinski presente a destra, oculomozione intrinseca nella norma, riflesso fotomotore conservato, non segni meningei. I seguenti parametri vitali monitorati risultano nella norma: frequenza cardiaca, frequenza respiratoria, PA (pressione arteriosa), saturazione periferica, temperatura.

I parametri vitali e due derivazioni elettrocardiografiche vengono monitorati durante la durata del coma (quattro giorni): non emergono né aritmie né disturbi di conduzione cardiaci.

In effetti il monitoraggio elettrocardiografico (ECG) continuo è indicato dal gruppo SPREAD [1] nelle prime 48 ore dall'esordio dell'ictus nei pazienti con una delle seguenti condizioni: cardiopatie preesistenti, storia di aritmie, pressione arteriosa instabile, elementi clinici suggestivi di insufficienza cardiaca, alterazioni dell'ECG di base e nei casi in cui siano coinvolti i territori profondi dell'arteria cerebrale media e in particolare la corteccia insulare. In caso di instabilità clinica il monitoraggio va proseguito oltre le 48 ore.

Il nostro gruppo effettua il monitoraggio ECG continuo in tutti i pazienti con ictus in coma, durante tutta la durata del coma, in quanto disponiamo in reparto di quattro posti letto con monitor per registrazione ECG continua e dei parametri vitali. La nostra paziente non ha avuto nessun episodio di fibrillazione atriale parossistica durante il periodo del monitoraggio ECG continuo, che è stato di quattro giorni.

La paziente viene accettata nel nostro reparto con un'ECG, una TAC encefalo ed esami di laboratorio di routine (emocromo, azotemia, glicemia, creatinina, bilirubina totale, transaminasi AST e ALT, LDH – lattato deidrogenasi, CK – creatina chinasi, CK-MB – creatina chinasi isoenzima MB, mioglobina, sodiemia, potassiemia, PT – tempo di protrombina, INR – *International Normalized Ratio*, PTT – tempo di trombo-plastina parziale) effettuati presso il Pronto Soccorso dell'Ospedale di Solfara. Gli esami di laboratorio in nostro possesso sono nel-

la norma, l'ECG mostra un ritmo sinusale normo-frequente e aspecifiche anomalie della fase di recupero (ST stirato) in laterale, mentre la TAC encefalo esclude alterazioni densitometriche di tipo emorragico ed evidenzia solo una tenue disomogeneità della sostanza bianca periventricolare e della regione nucleo-capsulare d'ambo i lati.

Programmiamo dunque un controllo TAC encefalo, RX torace e ECG, un ecocardiogramma trans-toracico con consulenza cardiologica, un ecodoppler TSA (Tronchi Sovra-Aortici), una risonanza magnetica (RM) encefalo con mdc e sequenze angio-intracraniche e dei tronchi sovra-aortici, una batteria di esami di laboratorio, comprendenti colesterolo totale, trigliceridi, colesterolo LDL, colesterolo HDL, glicemia, screening per trombofilia (livelli di fibrinogeno, antitrombina, proteina C, proteina S, attività LAC, anticorpi anticardiolipina), screening immunoreumatologico (anticorpi anti-nucleo – ANA, anti-nucleo estraibili – ENA, anti-antigeni dei neutrofilo – cANCA e pANCA, livelli di C3 e C4).

La batteria di esami di laboratorio, testata da noi, è nella norma. Il controllo TAC encefalo è eseguito dopo 24 ore di ricovero e mostra un'ipodensità parenchimale interessante il corpo striato di sinistra con areola centrale tenuemente iperdensa, che comprime il corno ventrale con leggero shift della linea mediana. Tale quadro neuroradiologico è riferibile in prima ipotesi a focolaio ischemico subacuto con infarcimento ematico centrale.

La RM encefalo con mdc e sequenze angio, eseguita al quarto giorno di ricovero, conferma la lesione ischemica con componente ematica centrale nel territorio dell'arteria cerebrale media di sinistra e la compressione del ventricolo omolaterale con millimetrica dislocazione controlaterale del III ventricolo; il circolo cerebrale esaminato e i tronchi sovra-aortici sono nella norma.

Lecocardiocolor Doppler evidenzia un ventricolo sinistro nei limiti della norma con normale stato contrattile e atrio sinistro nella norma, minimo rigurgito mitralico, ed esclude patologie valvolari, mostra sezioni cardiache destre nei limiti, ispessimento fibrotico del setto inter-atriale in assenza di shunt apprezzabile con metodica trans-toracica. Le conclusioni della consulenza cardiologica sono: ipertensione arteriosa sistemica anamnestica da 7 anni, in terapia farmacologica domiciliare con sartanico, obiettività cardiaca negativa, buon compenso emodinamico,

monitoraggio valori pressori e valutazione marker di ipercoagulabilità.

Abbiamo deciso di non effettuare durante il ricovero un ecocardiogramma transesofageo, metodica disponibile nel nostro presidio ospedaliero, in quanto l'ecocardiogramma transtoracico effettuato non ha evidenziato né un setto interatriale flottante né un aneurisma del setto interatriale: pertanto la probabilità di un effettivo shunt destro-sinistro risulta essere notevolmente bassa in questo specifico contesto clinico con un'evidenza morfologica di ispessimento del setto interatriale all'ecocardiogramma transtoracico.

Nel nostro ospedale non disponiamo di doppler transcranico, che è una metodica meno invasiva rispetto all'ecocardiogramma transesofageo, ma altrettanto utile per evidenziare uno shunt destro-sinistro, per cui abbiamo deciso di consigliare alla nostra paziente di effettuare un doppler transcranico in regime ambulatoriale in un altro ospedale della provincia di Avellino.

Il doppler transcranico, effettuato ambulatorialmente, ha escluso, infatti, la presenza di forame ovale pervio nella nostra paziente.

L'RX torace è nei limiti, l'ECG di controllo conferma il ritmo sinusale normofrequente e le anomalie aspecifiche della ripolarizzazione.

L'ecoTSA esclude sia dissecazioni dei tronchi sovra-aortici sia presenza di placche aterosclerotiche a livello delle carotidi interne; viene solo refertato un modesto ispessimento della parete arteriosa delle carotidi interne bilateralmente.

La terapia effettuata in Pronto Soccorso all'esordio era: acido acetilsalicilico (ASA) 1.000 mg 1 fiala ev alla dose di 1/3 di fiala in 250 cc di fisiologica, mannitolo al 20% alla dose 0,2 g pro kg, eparina a bassa peso molecolare 4.000 unità 1 fiala sc, ranitidina 1 fiala ev.

Il gruppo SPREAD [1] ritiene adeguata una dose di 300 mg di ASA in fase acuta per tutti i pazienti a esclusione di quelli candidati al trattamento trombolitico (nei quali può essere iniziato dopo 24 ore) o anticoagulante. I diuretici osmotici (mannitolo e glicero) non sono indicati nel trattamento sistematico dell'ictus ischemico acuto, ma vengono utilizzati nei pazienti in coma per il trattamento dell'edema cerebrale. Il mannitolo al 20% viene utilizzato alla dose di 0,2-0,5 g/kg e in tempi inferiori a cinque giorni. Durante la terapia con agenti osmotici è necessario il controllo dell'emocromo, in quanto possono indurre emolisi, e dell'osmolalità,

principale marker dello stato di idratazione del paziente.

I più importanti effetti collaterali dei diuretici osmotici sono: l'ipotensione, l'ipokaliemia, l'insufficienza renale da iperosmolarità, l'emolisi e lo scompenso cardiaco.

All'ingresso in reparto abbiamo confermato il protocollo terapeutico effettuato dal Pronto Soccorso dell'Ospedale di Solofra, che è stato successivamente modificato, dopo il referto della prima TAC encefalo di controllo, che ha evidenziato l'infarto rosso, 24 ore dopo il ricovero: abbiamo sospeso l'acido acetilsalicilico ev e abbiamo aggiunto un antibiotico a largo spettro ev per la comparsa di puntate febbrili, solo nei primi tre giorni di ricovero (37°C-37,5°C).

La paziente ha mostrato un outcome positivo nei 10 giorni di ricovero, con un miglioramento progressivo del livello di coscienza, fino a un punteggio "Glasgow scale" di 15 (nella norma) al quinto giorno di ricovero con riduzione dell'ipostenia in emilato destro e miglioramento dell'eloquio.

Non è stata necessaria la nutrizione parenterale né tramite sondino naso-gastrico. La paziente ha praticato fisioterapia durante il ricovero ed è stata dimessa con indicazione di praticare ciclo di fisioterapia e di riabilitazione logopedica domiciliare, oltre a effettuare ambulatorialmente un doppler transcranico per escludere con certezza un forame ovale pervio.

Le conclusioni diagnostiche sono: infarto rosso, in paziente emicranica con fattori di rischio cerebrovascolari e cardiovascolari, a eziologia non determinata secondo i criteri TOAST.

La paziente è stata indirizzata dopo la dimissione presso il laboratorio di Genetica Medica diretto dalla Dott.ssa Police, Città della Ospedaliera "Moscati" di Avellino, per l'analisi molecolare dei polimorfismi genici associati alla trombofilia.

Le varianti polimorfiche dei marcatori molecolari della trombofilia ereditaria indicano una "predisposizione" a un aumentato rischio di eventi trombotici, quindi è un esame che, in un determinato e specifico contesto clinico, può essere indicato in caso di trombosi arteriosa in giovane età.

I polimorfismi esaminati sono: il fattore V (Leiden)-G1691A e la mutazione H1299R, il polimorfismo G20210A della protrombina (fattore II), il polimorfismo C677T e A1298C della MTFHR (metilentetraidrossifolato-reduttasi), il polimorfismo (4G/5G) dell'inibitore dell'attività del plasminogeno

Fattori di rischio per ischemia cerebrale modificabili ben documentati

- Iperensione arteriosa
- Alcune cardiopatie
- Diabete mellito
- Iperomocisteinemia
- Ipertrofia ventricolare sinistra
- Stenosi carotidea
- Fumo di sigaretta
- Eccessivo consumo di alcol
- Ridotta attività fisica
- Dieta

(PAI), il polimorfismo del GPIII (glicoproteina associata alle piastrine), i polimorfismi di tipo Ins/Del dell'ACE (*Angiotensin Converting Enzyme*) e l'aplotipo E2, E3, E4 dell'apolipoproteina E (APOE).

I risultati da noi ottenuti sono: il polimorfismo C677T dell'enzima MTHFR in eterozigosi e l'aplotipo E3, E4.

La paziente a un anno dalla dimissione continua a fare controlli periodici nel nostro ambulatorio di Neurologia generale, e assume acido acetilsalicilico 100 mg e un sartanico per controllare la pressione arteriosa.

DISCUSSIONE

La malattia degenerativa arteriosclerotica (patologia dei grossi vasi e dei piccoli vasi) emerge a partire dai 35 anni di età e l'ictus conseguente è frequente al di sotto dei 45 anni [3]. In letteratura sono stati proposti approcci sistematici che comprendono un'approfondita batteria di accertamenti di laboratorio e strumentali successivi a un'anamnesi e a un esame obiettivo generale particolarmente accurati.

L'anamnesi deve considerare attentamente: fumo, emicrania, uso di anticoncezionali, familiarità per patologia cardiovascolare, storia di vasculite, oltre a familiarità per malattie metaboliche, ictus e demenza vascolare, traumi recenti al capo e alla regione cervicale, presenza di febbre di origine sconosciuta prima del ricovero o recenti infezioni, presenza di cardiopatie potenzialmente emboligene, cardiopatia ipertrofica o emopatie correlate a un aumentato rischio vascolare, la presenza di coronaropatia a esordio precoce, l'abuso di sostanze a scopo terapeutico o voluttuario.

L'esame clinico generale deve mirare alla ricerca di segni obiettivi che possano svelare la presenza di una causa rara (Tabella II).

Parti del corpo	Segni obiettivi
Cute	<ul style="list-style-type: none"> • Livedo racemosa • Angiocheratomi • Petecchie • Papule • Xantomi • Fenomeno di Raynaud • Iperelasticità della cute
Apparato muscolo-scheletrico	<ul style="list-style-type: none"> • "Habitus marfanoido" • Bassa statura • Iposviluppo somatico • Deformità scheletriche • Iperlassità legamentosa
Occhio	<ul style="list-style-type: none"> • Uveite • Strie neoangioidi retiniche • Retinite pigmentosa • Cataratta • Opacità corneali • Ectopia lentis • Teleangectasie congiuntivali • Ptosi • Oftalmoparesi
Apparato uditivo	<ul style="list-style-type: none"> • Ipoacusia
Nervo periferico	<ul style="list-style-type: none"> • Polineuropatia
Sistema endocrino	<ul style="list-style-type: none"> • Ipogonadismo • Ipotiroidismo • Diabete mellito di tipo 1

Nel nostro caso clinico la paziente è ipertesa, fumatrice, ed è emicranica (emicrania con aura), e l'esame obiettivo generale esclude patologie rare. Pertanto la presenza di due importanti fattori di rischio cerebrovascolare e cardiovascolare ci indirizza verso un sospetto di ictus da probabile vasculopatia aterosclerotica, mentre l'emicrania con aura ci induce a escludere l'ictus cardioembolico, soprattutto da forme ovale pervio.

Il forame ovale pervio può essere escluso da un ecocardiogramma transesofageo o da un doppler transcranico: questi esami possono essere programmati anche in regi-

Tabella II.

Localizzazione e identità dei segni obiettivi da ricercare in quanto indici di possibili cause rare di malattia degenerativa arteriosclerotica

Probabili fattori di rischio per ictus

- Dislipidemia
- Obesità
- Sindrome metabolica
- Alcune cardiopatie (forame ovale pervio, aneurisma settale)
- Placche dell'arco aortico
- Uso di contraccettivi orali
- Terapia ormonale sostitutiva
- Emicrania
- Anticorpi antifosfolipidi
- Fattori dell'emostasi
- Infezioni
- Uso di droghe
- Inquinamento atmosferico

Cause rare e inusuali di ictus

- Malattie metaboliche ereditarie
- Sindrome da anticorpi antifosfolipidi
- Anemia a cellule falciformi
- Malattie del tessuto connettivo
- CADASIL
- Dissecazione dei vasi epiaortici
- Malattia moyamoya
- Displasia fibromuscolare
- Vasculiti
- Disturbi cerebrali in corso di infezione da HIV
- Abuso di droghe
- Sindrome di Sneddon
- Sindrome di Susac
- Infarto emicranico
- Emicrania con aura
- Trombosi dei seni e delle vene cerebrali

Tabella III. Fattori di rischio che probabilmente aumentano il rischio di ictus ma che al momento non appaiono completamente documentati come fattori indipendenti di rischio e cause rare e inusuali di ictus

me ambulatoriale, una volta risolto l'evento acuto.

Infatti nei pazienti con emicrania con aura si è evidenziata una maggiore incidenza di forame ovale pervio.

Nel giovane adulto l'ictus cardioembolico costituisce il 15-20% di tutti gli ictus. In età giovanile le cardiopatie emboligene differiscono per frequenza e ruolo patogenetico rispetto all'età avanzata: infatti la fibrillazione atriale, la cardiopatia dilatativa, i trombi ventricolari post-IMA hanno scarso rilievo mentre il forame ovale pervio, la pervietà del dotto di Botallo, l'aneurisma del setto interatriale e il mixoma hanno un ruolo patogenetico di rilievo, proprio in questo ambito.

A tal proposito di particolare rilievo è la valutazione cardiologica con esame ecocardiografico mediante metodica transtoracica, mentre l'ecocardiografia transesofagea è indicata in tutti i soggetti con ictus criptogeno in età pediatrica e giovanile.

Il terzo fattore di rischio non indipendente per ischemia cerebrale della nostra paziente è l'emicrania con aura (Tabella III).

L'emicrania è una patologia neurovascolare cronica, caratterizzata dalla ricorrenza di attacchi cefalalgici.

In circa un quarto dei pazienti emicranici la crisi cefalalgica è preceduta da disturbi neurologici focali (aura emicranica) di natura transitoria (con durata normalmente di 20-30 minuti).

Nel caso della nostra paziente l'aura è visiva, sotto forma di scotomi scintillanti: l'aura visiva è quella più frequente tra gli emicranici. La prevalenza dell'emicrania è di circa il 25% nelle donne e l'8% negli uomini.

La relazione tra emicrania e ictus è stata recentemente oggetto di metanalisi e revisioni sistematiche: da questi studi è emerso come il rischio di ictus sia maggiore per l'emicrania con aura rispetto a quella senza aura. Inoltre il rischio di ictus nelle donne emicraniche è incrementato sia dall'assunzione di contraccettivi orali sia dal fumo di sigaretta. Alla nostra paziente ancora mestrata, alla dimissione è stato fortemente sconsigliato di fare utilizzo di estroprogestinici.

Oggi si sottolinea la natura polidistrettuale della correlazione tra emicrania con aura e patologia vascolare: infatti è emerso nelle donne emicraniche un rischio significativamente maggiore anche per eventi coronarici [4].

Nel nostro contesto clinico utilizzando il *neuroimaging* e l'anamnesi abbiamo escluso la CADASIL (*Cerebral Autosomal Dominant Arteriopathy with Subcortical Infarcts and Leukoencephalopathy*) e l'infarto emicranico (Tabella III).

Nella nostra paziente deve essere ben indagato il versante vascolare, ma è bene sottolineare che l'aterosclerosi frequente dopo i 35 anni di età può essere comorbida ad altre patologie altrettanto rilevanti; per cui risulta fondamentale lo studio dei marker di ipercoagulabilità unitamente allo screening autoimmunitario anticorpale per connettivopatie autoimmuni e vasculiti.

Infatti nel caso clinico da noi descritto l'anamnesi fisiologica riporta due episodi di eclampsia e un aborto spontaneo: è pertanto necessario escludere la sindrome da anticorpi antifosfolipidi, una coagulopatia acquisita responsabile di eventi trombotici venosi e arteriosi e aborti ricorrenti. Può essere primaria o associata a collagenopatie autoimmuni nel cui ambito rappresenta il principale meccanismo patogenetico delle complicanze cerebrovascolari.

Nella storia della nostra paziente e dall'esame clinico non ci sono indizi che depongano per una vasculite occulta; a riguardo la RM encefalo con mdc e con sequenze angio in-

tracraniche ed extracraniche può essere utile per evidenziare una vasculite dei vasi di grosso calibro e medio calibro, anche se il gold standard per le vasculiti che coinvolgono il settore cerebrale o sono primariamente cerebrali è rappresentato dall'angiografia cerebrale, ma non c'è nessuna indicazione clinica per la nostra paziente a eseguire uno studio angiografico cerebrale.

Il nostro algoritmo diagnostico termina con lo studio genetico trombofilico per delineare il background genetico di suscettibilità della paziente alla patologia vascolare arteriosa e venosa polidistrettuale.

Polimorfismi trombofilici

Le malattie multigeniche complesse, come ad esempio l'ictus e l'ipertensione, sono causate da interazioni tra varianti geniche e fattori ambientali.

Una variante genica che ha almeno due alleli e che si verifica in almeno l'1% della popolazione è definita "polimorfismo". Attualmente si ritiene che le malattie multigeniche complesse si verifichino quando vengono ereditati molti polimorfismi, ciascuno con un effetto modesto e a bassa penetranza: quindi le malattie complesse derivano dall'ereditarietà collettiva di molti polimorfismi, ma i diversi polimorfismi si differenziano tra loro per importanza nella patogenesi della malattia; inoltre alcuni polimorfismi sono comuni a più malattie dello stesso tipo mentre altri polimorfismi sono specifici solo per una data patologia.

È comunque accertato che le influenze ambientali modificano in modo significativo l'espressione fenotipica dei caratteri multifattoriali ereditati con i polimorfismi [5].

L'esame genetico da noi programmato per la nostra paziente è indicato generalmente per soggetti con precedenti episodi di tromboembolismo venoso o trombosi arteriosa, donne che intendono assumere contraccettivi orali, donne con precedenti episodi di trombosi in gravidanza, donne con poliabortività, donne con precedente figlio con difetto del tubo neurale, gestanti con IUGR (*Intrauterin Growth Retardation*), tromboflebite o trombosi placentare, soggetti diabetici.

Il termine "trombofilia" descrive la predisposizione di un individuo a sviluppare trombosi arteriose e/o venose sulla base, nella maggior parte dei casi, di alterazioni della cascata delle proteine della coagulazione o della fibrinolisi, che possono essere ereditate o acquisite.

Il fattore V di Leiden (fattore V G1691A) e il polimorfismo G20210A della protrombina sono associati con un incremento del livello di protrombina circolante.

Il polimorfismo G20210A sembra giocare un ruolo nella patogenesi delle trombosi arteriose nei soggetti giovani privi di fattori di rischio vascolari.

L'iperomocisteinemia è un altro fattore di rischio sia per trombosi arteriose sia venose: oggi emerge dalla letteratura un ruolo dei polimorfismi MTHFR per l'aterosclerosi, la sindrome coronaria, l'emicrania e la demenza vascolare [6-9].

L'ACE (*Angiotensin I-Converting Enzyme*), l'enzima che converte l'angiotensina I, è una proteina chiave nel sistema renina-angiotensina-aldosterone, che regola la pressione arteriosa.

Il polimorfismo ACE DD incrementa la suscettibilità al rischio di patologia cardiovascolare.

L'aplotipo E4 dell'apolipoproteina E, in omozigosi, è un fattore di rischio per Alzheimer e demenza vascolare e probabilmente ha un ruolo anche nell'ischemia cerebrale [10].

Il polimorfismo 4G/5G dell'inibitore dell'attivatore del plasminogeno, in omozigosi 4G/4G, è un fattore di rischio per infarto cardiaco e morte fetale.

Oggi emerge dalla letteratura come questi polimorfismi possano essere implicati nel rischio di patologia vascolare polidistrettuale, probabilmente su base aterosclerotica, ma a tutt'oggi non sono riconosciuti definitivamente come fattori predisponenti per ischemia cerebrale.

È nostra opinione che, per chiarire il ruolo dei polimorfismi trombofilici nelle varie patologie come l'ictus, l'ipertensione, l'infarto del miocardio, l'aterosclerosi, sono necessari studi genetici su larga scala, su popolazioni di pazienti clinicamente omogenee [11,12].

Infatti oggi un potente strumento per l'identificazione di varianti geniche associate a un aumentato rischio di sviluppare una particolare patologia sono gli studi di associazione genome-wide (GWAS).

Alcune varianti possono essere direttamente causa di malattia oppure possono trovarsi in linkage disequilibrium con altre varianti geniche responsabili di un accresciuto rischio di sviluppare la patologia.

Nei GWAS viene analizzato l'intero genoma di ampie coorti di pazienti con e senza malattia (controlli) alla ricerca di polimorfismi che risultino iper-rappresentati nei

pazienti affetti dalla patologia in questione. Questo processo consente di identificare regioni del genoma contenenti varianti geniche o geni che conferiscono una suscettibilità alla malattia in questione [13,14].

Nei prossimi anni i nostri quesiti troveranno una chiara risposta: oggi, in casi selezionati, noi consigliamo i test genetici per trombofilia per chiarire il background genico di suscettibilità alla patologia vascolare polidistrettuale, e questo dato ha un impatto nella gestione ambulatoriale di questi pazienti.

di circa 200.000 nuovi caso per anno. Nei soggetti giovani lo studio dei polimorfismi trombofilici può delineare la predisposizione, geneticamente determinata, alla patologia vascolare pluridistrettuale, e questo è importante come nel caso della nostra paziente per consigliare con più forza di eliminare abitudini quali il fumo di sigaretta e per saper indirizzare, eventualmente, a una successiva terapia anti-aggregante, sconsigliando, contemporaneamente, l'uso di contraccettivi orali. In ogni caso l'utilizzo indiscriminato dei test genetici per trombofilia nell'ictus giovanile non è consigliabile.

CONCLUSIONI

Nei Paesi industrializzati l'ictus cerebrale rappresenta la terza causa di morte, la seconda causa di demenza e la prima causa di grave disabilità. In Italia l'incidenza è

DISCLOSURE

Gli Autori dichiarano di non avere conflitti di interesse di natura finanziaria in merito ai temi trattati nel presente articolo.

Punti chiave

- Per "ictus ischemico giovanile" si intende una sindrome neurologica focale improvvisa dovuta a patologia occlusiva dei vasi cerebrali, in soggetti adulti giovani tra 15 e 50 anni
- L'anamnesi e l'esame clinico accurati sono in grado di escludere o indirizzare verso patologie rare
- Al di sopra di 35 anni gli ictus ischemici più frequenti sono aterosclerotici
- Gli esami strumentali indispensabili sono: TAC encefalo, ECG, RX torace, ecocardiogramma transtoracico, ecodoppler TSA
- Gli esami strumentali utili in relazione al contesto clinico sono: RM encefalo con mdc e sequenze angio intracraniche e dei tronchi sovra-aortici, ecocardiogramma transesofageo, ecodoppler transcranico
- Gli esami di laboratorio indispensabili sono: glicemia, parametri renali ed epatici, assetto lipidico, elettroliti, emocromo, marker di ipercoagulabilità
- Un esame di laboratorio utile in relazione al contesto clinico è lo screening immunoreumatologico
- Nell'ictus giovanile, solo in casi selezionati, può essere utile programmare test genetici per la trombofilia ereditaria in quanto si chiarisce la suscettibilità genica del paziente alla patologia vascolare polidistrettuale
- Non è consigliabile l'utilizzo indiscriminato dei test genetici per trombofilia nell'ictus giovanile
- L'emicrania con aura è un fattore di rischio non indipendente per ischemia cerebrale
- Nei pazienti emicranici c'è una maggiore incidenza di forame ovale pervio

BIBLIOGRAFIA

1. SPREAD Collaboration. Linee Guida Italiane per la prevenzione e il trattamento dell'ictus cerebrale. VI edizione, 2010. Disponibile all'indirizzo: www.spread.it (ultimo accesso novembre 2011)
2. AAVV. Low molecular weight heparinoid, ORG 10172 (danaparoid), and outcome after acute ischemic stroke: a randomized controlled trial. The Publications Committee for the Trial of ORG 10172 in Acute Stroke Treatment (TOAST) Investigators. *JAMA* 1998; 279: 1265-72

3. Janssen AWM, De Leeuw FE, Janssen MCH. Risk factors for ischemic stroke and transient ischemic attack in patient under age 50. *J Thromb Thrombolysis* 2011; 31: 85-91
4. Tietjn GE. Migraine as a systemic disorder. *Neurology* 2007; 68: 1555-6
5. Sawabe M, Arai T, Araki A, Hosoi T, Kuchiba A, Tanaka N. Smoking confers a MTHFR 677C>T genotype-dependent risk for systemic atherosclerosis: results from a large number of elderly autopsy cases that died in a community-based general geriatric hospital. *J Atheroscler Thromb* 2009; 16: 91-104
6. Schürks M, Rist PM, Kurth T. MTHFR 677C>T and ACE D/I polymorphisms in migraine: a systematic review and meta-analysis. *Headache* 2010; 50: 588-99
7. Liu H, Yang M, Li GM, Qiu Y, Zheng J, Du X, et al. The MTHFR C677T polymorphism contributes to an increased risk for vascular dementia: a metaanalysis. *J Neurol Sci* 2010; 294: 74-80
8. They-They TP, Nadifi S, Rafai MA, Battas O, Slassi I. Methylenehydrofolate reductase (C677T) polymorphism and large artery ischemic stroke subtype. *Acta Neurol Scand* 2011; 123: 105-10
9. Pizza V, Bisogno A, Lamaida E, Agresta A, Bandieramonte G, Volpe A. Migraine and coronary artery disease: an open study on the genetic polymorphism of the 5.10 methylenetetrahydrofolate (MTHFR) and angiotensin I-converting enzyme (ACE) genes. *Cent Nerv Syst Agents Med Chem* 2010; 10: 91-6
10. Saidi S, Zammiti W, Slamia LB, Ammou SB, Anawi WY, Mahjoub T. Interaction of angiotensin-converting enzyme and apolipoprotein E gene polymorphism in ischemic stroke involving large-vessel disease. *J Thromb Thrombolysis* 2009; 27: 68-74
11. Koichi Miyaki. Genetic polymorphisms in homocysteine metabolism and response to folate intake: a comprehensive strategy to elucidate useful genetic information. *J Epidemiol* 2010; 20: 266-70
12. Fan AZ, Yesupriya A, Chang MH, House M, Fang J, Ned R, et al. Gene polymorphisms in association with emerging cardiovascular risk markers in adult women. *BMC Med Genet* 2010; 11: 6
13. Meschia JF, Nalls M, Materin M, Brott TG, Brown RD Jr, Heroly J, et al. Siblings with ischemic stroke study: results of a genome-wide scan for stroke loci. *Stroke* 2011; 42: 2726-32
14. Meschia JF, Worrall BB, Rich SS. Genetic susceptibility to ischemic stroke. *Nat Rev Neurol* 2011; 7: 369-78