



**ASU FC**  
Azienda sanitaria  
universitaria  
Friuli Centrale

# *Da patologia frequente a patologia rara: il caso stroke*

*Udine, 28/05/2022*

*Dr Francesco Janes  
Dip Neuroscienze, ASUFC*



**UNIVERSITÀ  
DEGLI STUDI  
DI UDINE**





**UNIVERSITÀ  
DEGLI STUDI  
DI UDINE**



# Outline



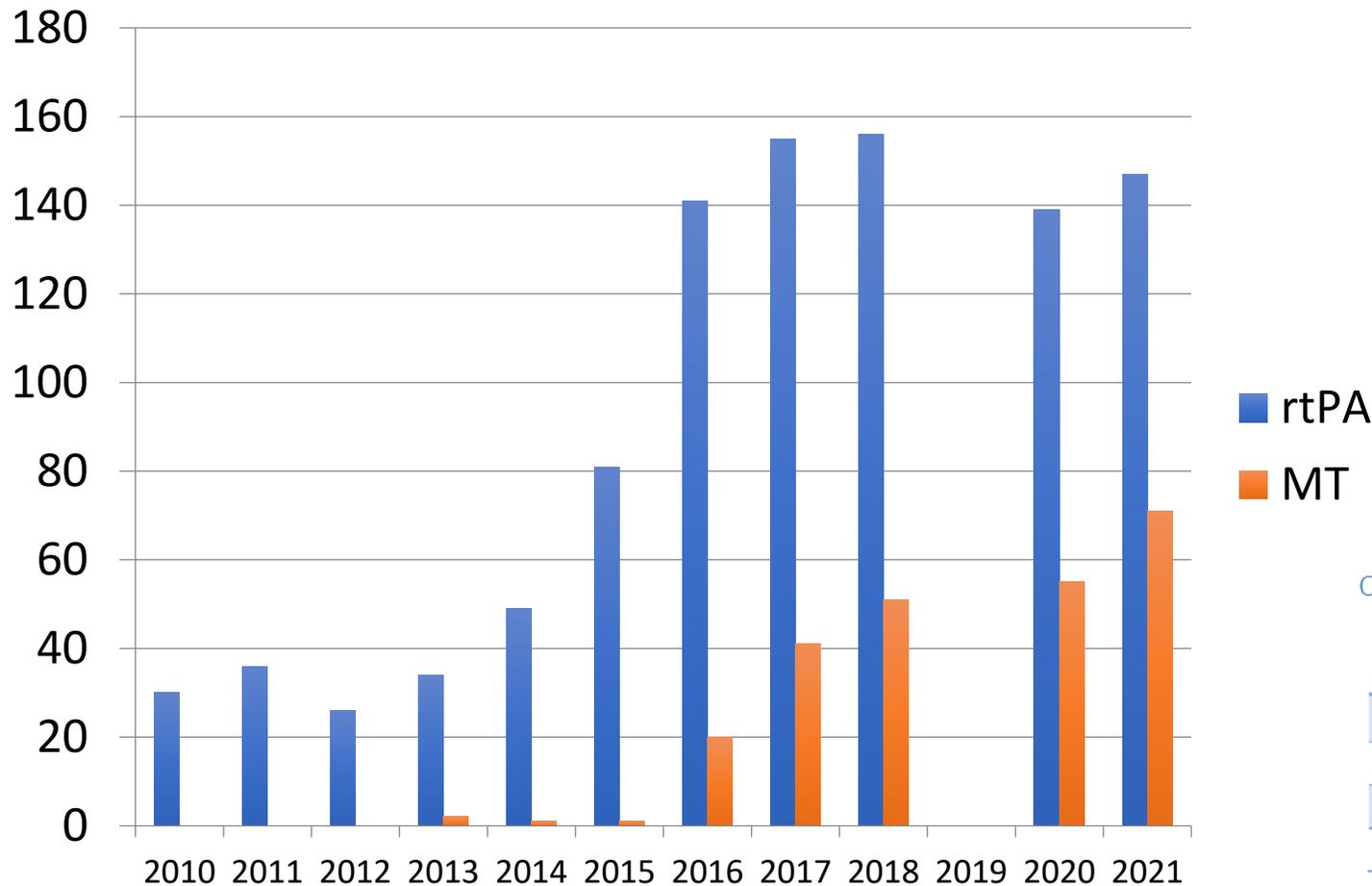
**ASU FC**  
Azienda sanitaria  
universitaria  
Friuli Centrale

- *Overview dell' ictus come patologia frequente*
- *Fattori di rischio convenzionali (classici) e non convenzionali*
- *Ictus come manifestazione di patologia rara: gli ictus «monogenici»*
- *Specificità diagnostiche negli ictus da causa rara e «take home messages»*

# PDTA DEL PAZIENTE CON ICTUS CEREBRALE FASE ACUTA



# L'ictus come patologia frequente



## Update epidemiologico

Incidenza: c.ca 140 / 100.000 \* ab \* anno

Prevalenza: c.ca 1050 / 100.000 \* ab

20% c.ca sottoposto a tx riperfusiva (IVT,MT)

40% circa gestiti nelle S.U.

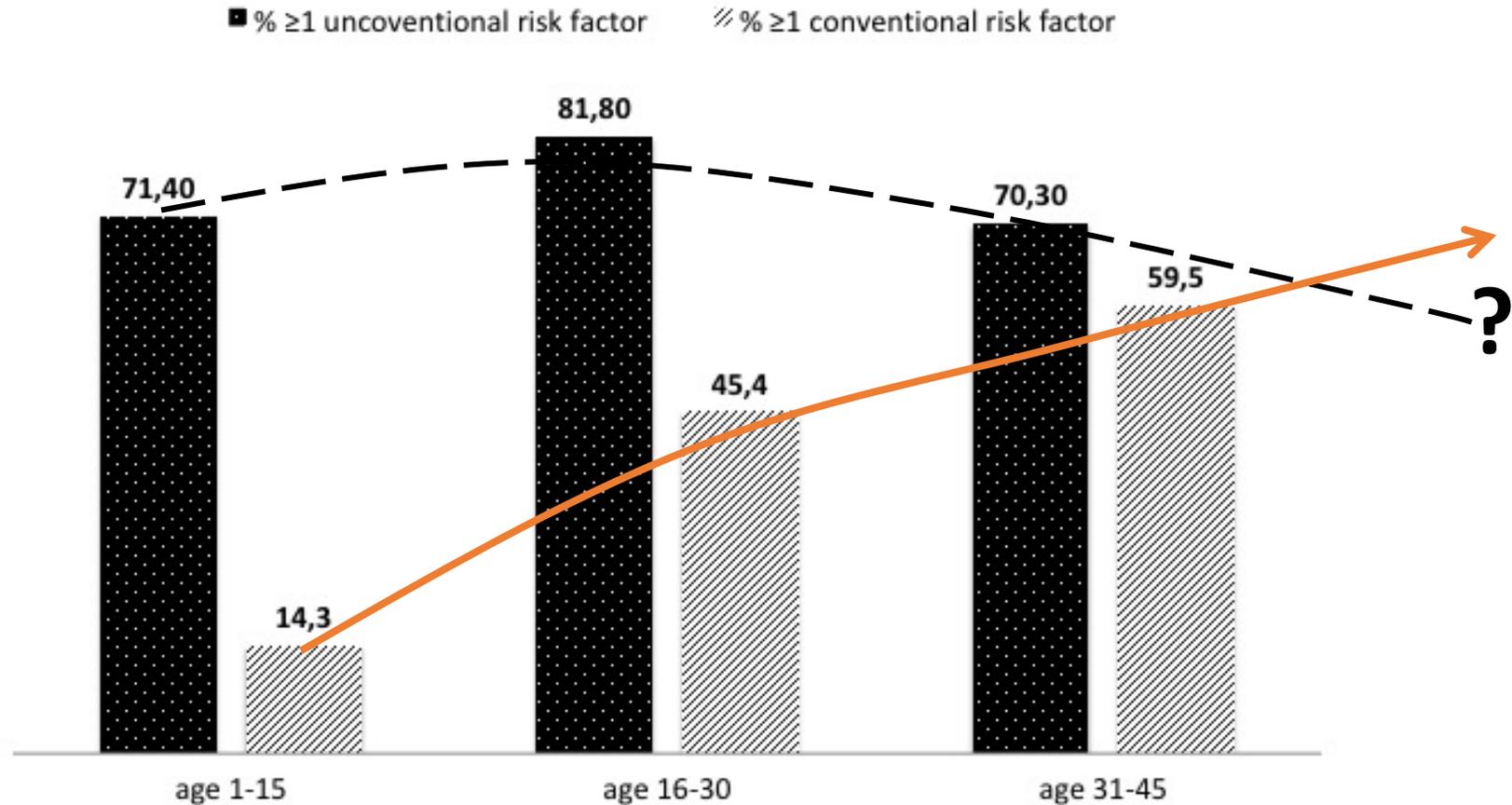
## Obiettivi di orizzonte 2030 - (ESO Stroke Action Plan e Stroke Certification)

1. 90% dei ictus con gestione iniziale in Stroke Unit.
2. Ridurre del 10% l'incidenza di ictus
3. 25% degli ictus ischemici sottoposti a terapie riperfusive.
4. 'Door-To-Needle' per IVT (Trombolisi Ev.) <60' nel 75% dei pz (<45' nel 50%).
5. 'Door-To-Groin' per MT (Trombectomia Meccanica) <120' nel 75% dei pz (<90' nel 50%).

# Fattori di rischio, classici e non, ictus criptogenetici

## FFRR convenzionali

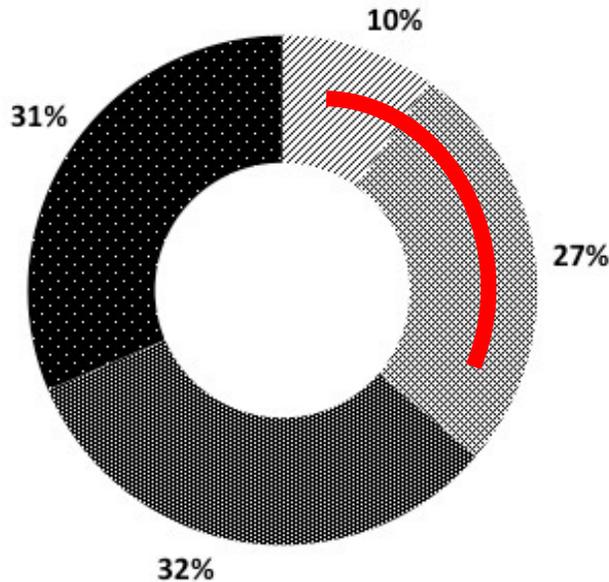
Diabete  
Ipercolesterolemia  
Ipertensione  
Fumo  
Alcool  
Obesità  
Inquinamento  
OSAS



1. I FFRR convenzionali aumentano con l'età
2. Il limite di età sui FFRR non convenzionali non è noto

Nonostante work-up diagnostico il 30% degli Ictus rimane indeterminato (di più <45aa di età)

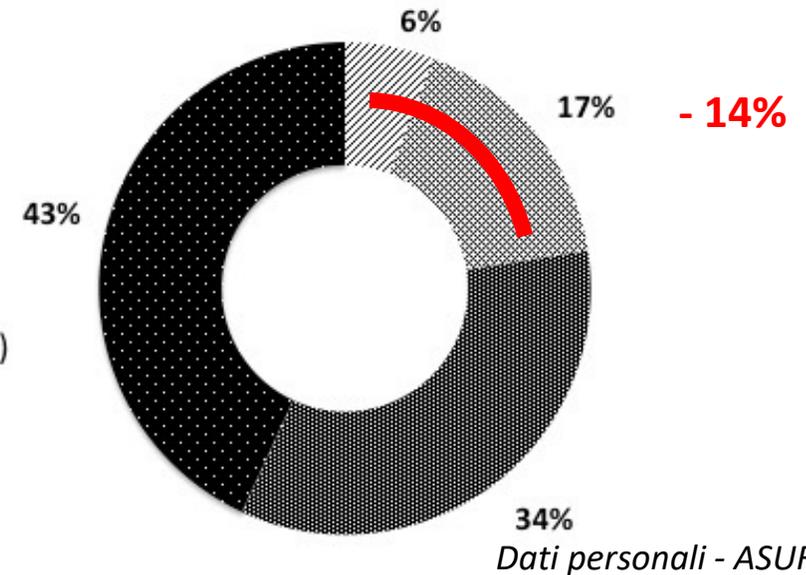
Before Laboratory Evaluation



Screening coagulativo e immunologico



After Laboratory Evaluation



Vasculopatie rare (infiammatorie e non)

- Snd di Sneddon
- Snd di Susac
- Vasculite Primitiva del SNC (PACNS)
- Mal. Di Moyamoya (MA)
- Snd Takotsubo (TTS)
- Reversible cerebral vasoconstriction snd (RCVS)
- Angiopatia amiloide

Ictus monogenici contribuiscono per l' 1-5%

penetranza e espressività variabili



probabile sottostima

# L'ictus come manifestazione di patologia rara

1. CADASIL (NOTCH3)
2. RVCL - Retinal vasculopathy with cerebral leukodystrophy (TREX1)
3. COL4A1 AND COL4A2 associated syndromes (COL4A1/A2)
4. CARASIL - Cerebral autosomal recessive arteriopathy with subcortical infarcts and leukoencephalopathy (HTRA1-AR)
5. HTRA1-autosomal dominant disease (HTRA1-AD)
6. Fabry disease (aGAL)
7. MELAS - Mitochondrial encephalopathy, lactic acidosis, and stroke-like episodes (mtDNA)
8. CARASAL - Cathepsin-A related arteriopathy with strokes and leukoencephalopathy (CTSA)
9. altre patologie con encefalopatia vascolare come caratteristica non primaria (es.: LOPD - late onset Pompe disease)

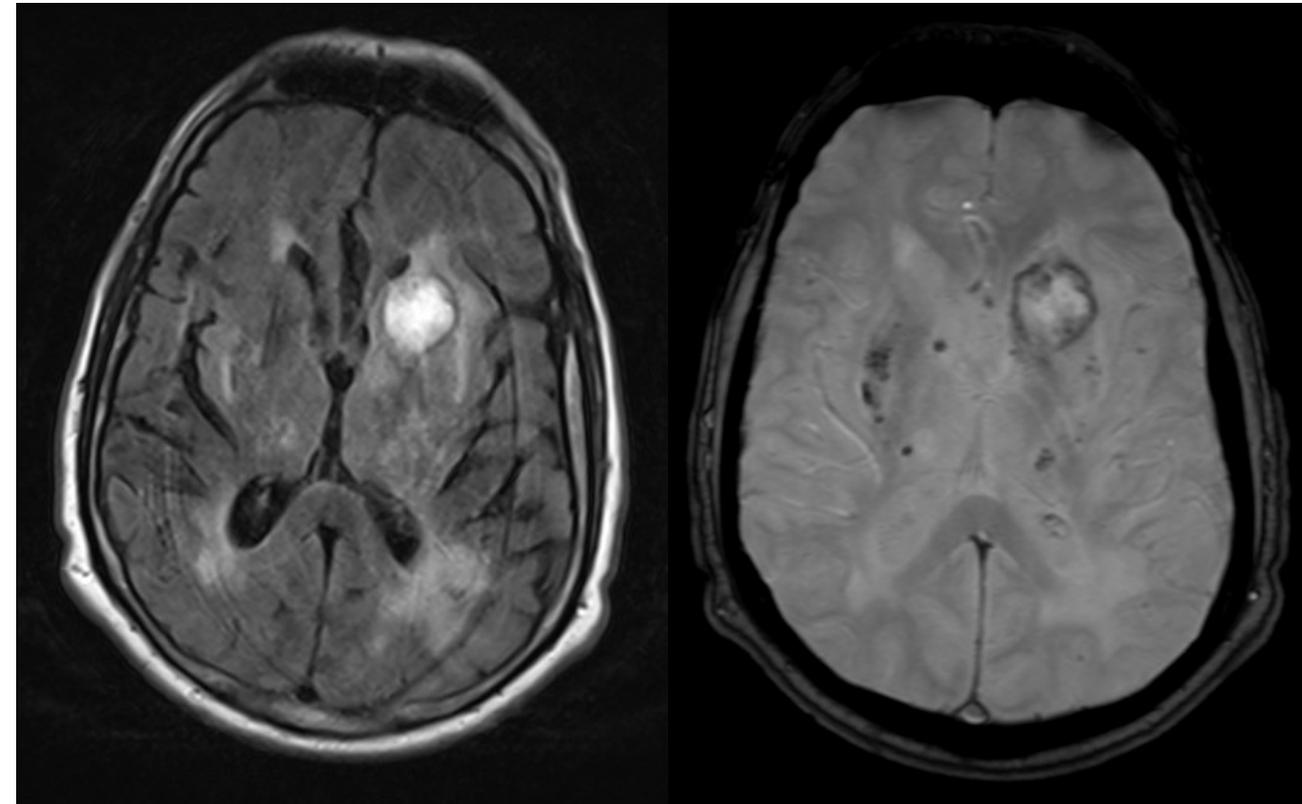
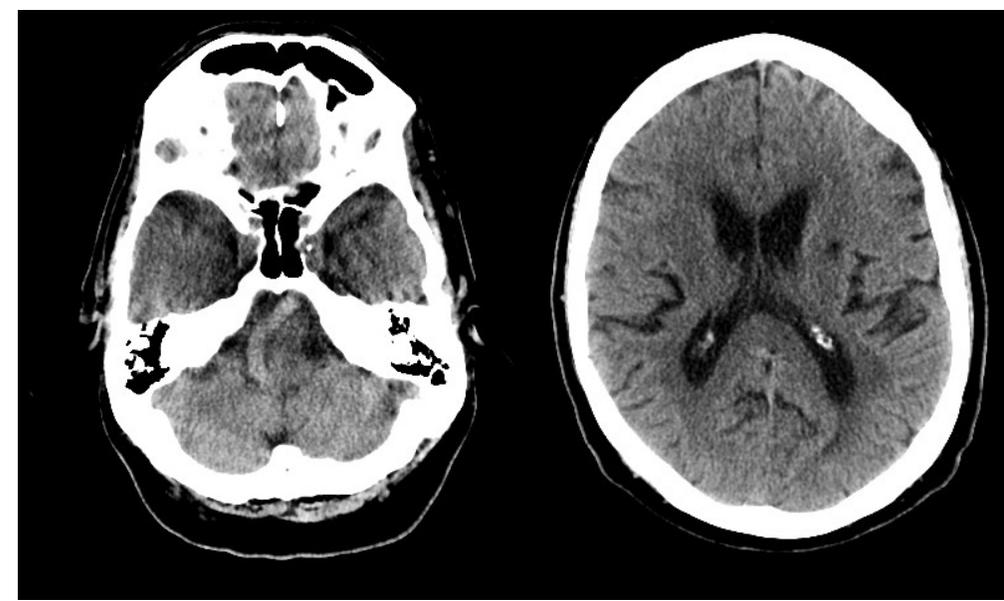
# C.R., 55 anni, maschio

Assicuratore, vita autonoma, anamnesi: solo un sarcoma addominale 15 aa prima

06-07/2021 → snd subacuta: astenia, ipersonnia, difficoltà sul lavoro, depressione, 2 episodi di pdc

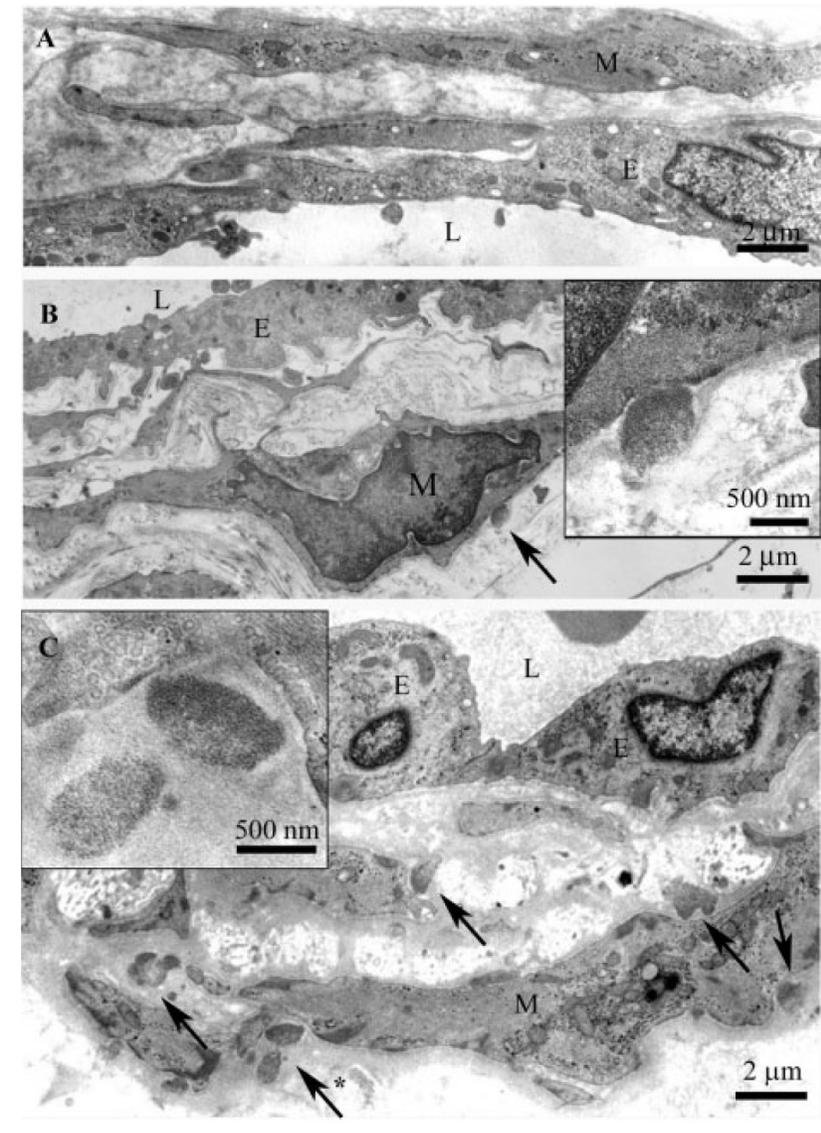
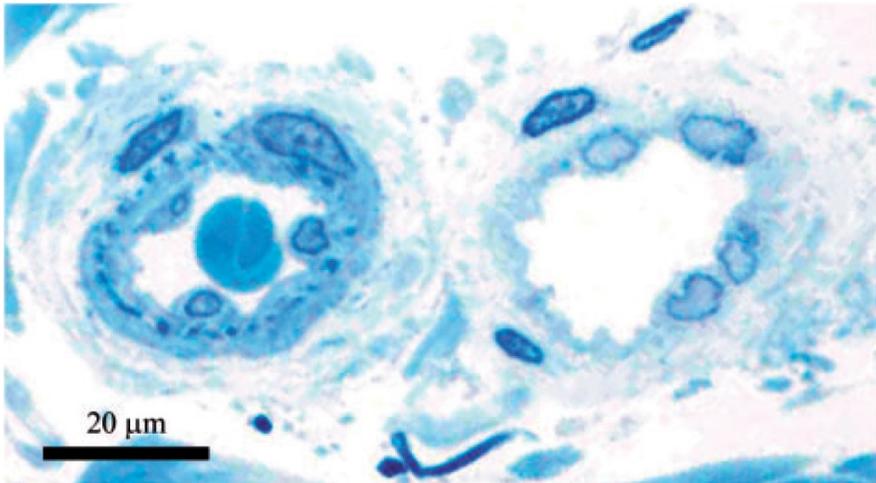
- TC: severa encefalopatia vasc, ICH n-c sx
- Cr 3,5, K 3,15
- EEG: T-D fronto-temporale sx>dx talora aguzza
- Ipertensione refrattaria, OSA, lieve Hcy
- EcoTSA normale
- Ecocardio: lieve ipertrofia Vsx
- Profilo coag base normale (FII, FV, MTHFR, APCr)
- Biopsia grasso periombelicale priva di atipie
- TNPS: snd disesecutiva, incertezze visuo-spaziali e di accesso semantico

Eterozigosi var C>T giunzione esone/introne NOTCH3



# Cadasil (Cerebral autosomal dominant arteriopathy with subcortical infarcts and leukoencephalopathy)

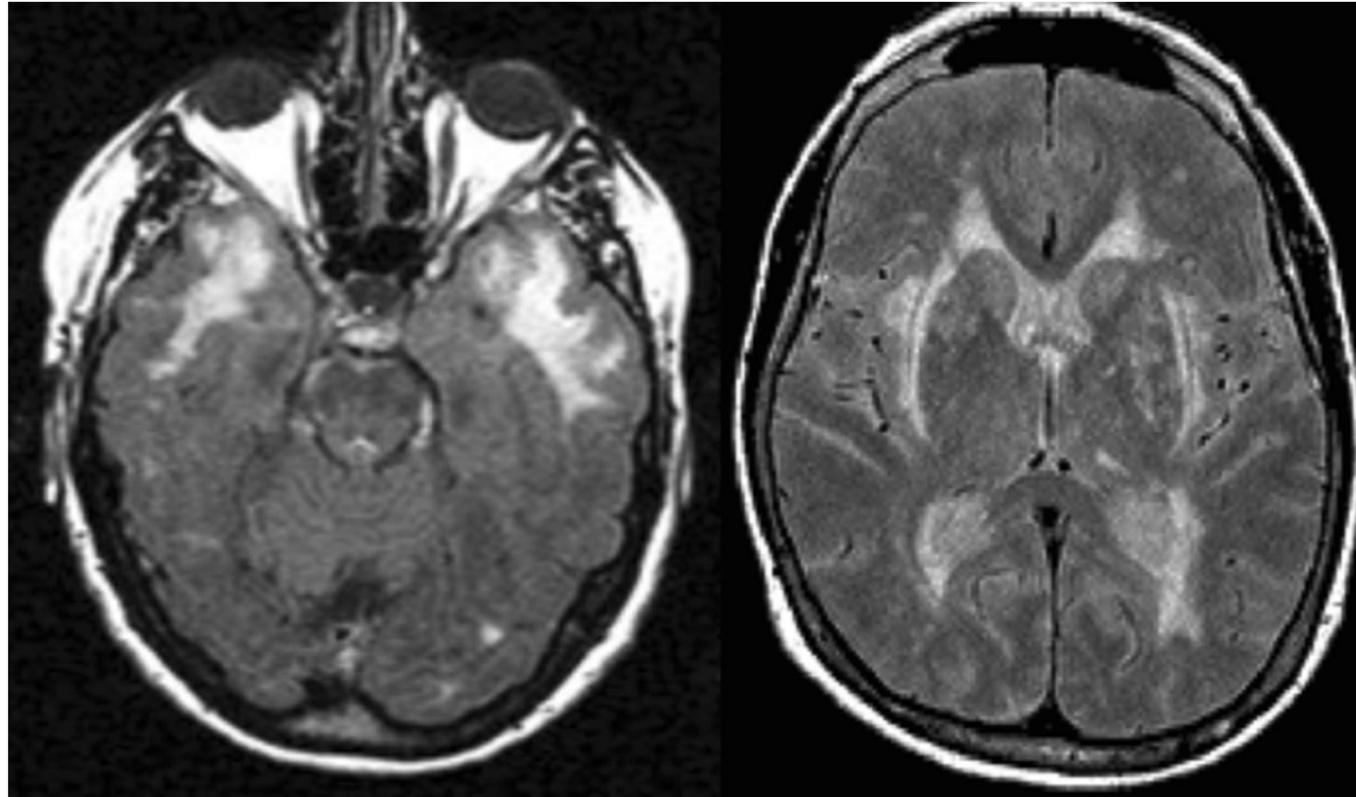
- La più frequente
- Mut esoni 2-24 di NOTCH3
- Prev 1.98 - 10.7/100.000
- Età giovane adulta
- Severità variabile
- MRI: WMH, LAC, microbleeds
- Biopsia cute: GOM (granular osmophilic material deposits)



- var EGFr domains 1-6 → esordio precoce e più gravi di SVD e AIS
- var in EGFr domains 7-34 → esordio più tardivo
- NOTCH3 proteina transmembrana espressa nel muscolo liscio vascolare e nei periciti delle arteriole
- Accumulo di NOTCH3ECD e aggregazione → GOM

# Cadasil

- Ischemie cerebrali ricorrenti (IS lacunari o AIT) e patologia dei piccoli vasi (SVD): WMH, LAC, microBleeds
- Eemicrania con aura
- Deficit cognitivo progressivo; esordio con snd disesecutiva, ridotta velocità di processazione (ridotta capacità di giudizio, critica, problem solving, pianificazione)
- Disturbi Psichiatrici (depressione, apatia, meno frequentemente mania o disturbo bipolare)
- Disturbo della marcia progressivo

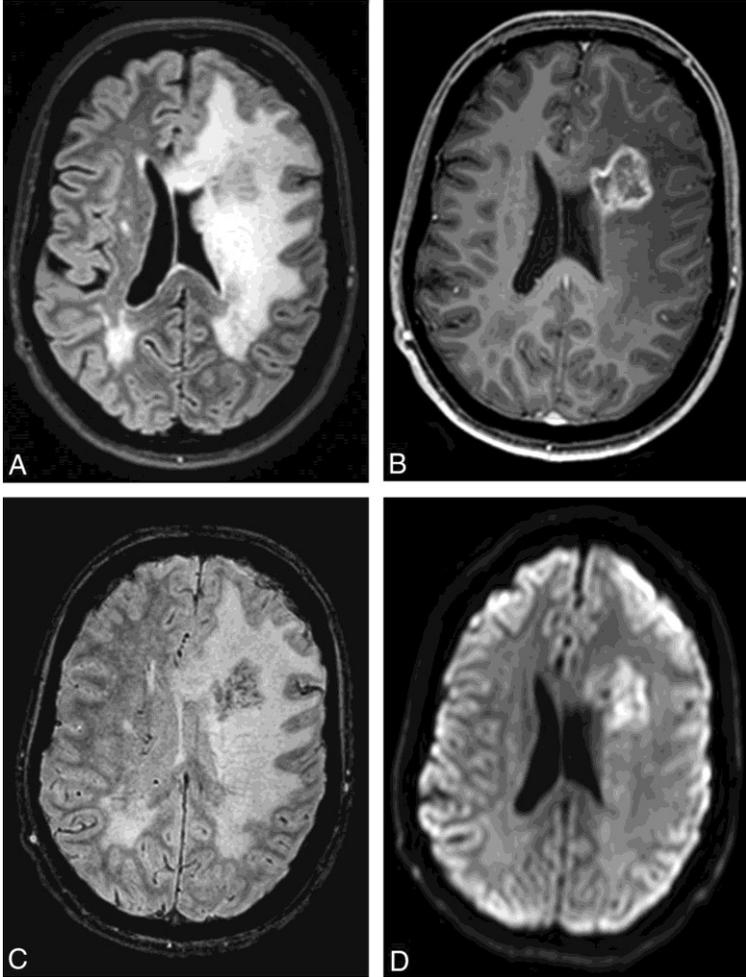


# Retinal vasculopathy with cerebral leukodystrophy (RVCL)



- AD ad esordio in età adulta
- mut TRESX1 (Cr 3p21; parte del SET-complex che media apoptosi cellulare)
- Omozigosi → Aicardi-Goutières syndrome (AGS): encefalopatia progressiva rara, ad esordio precoce, con calcificazioni dei nuclei della base e linfocitosi al CSF.
- Eterozigosi → RVCL (include «hereditary endotheliopathy with retinopathy, nephropathy and stroke» (HERNS), «cerebroretinal vasculopathy» (CRV) e «hereditary vascular retinopathy» (HVR).

# Retinal vasculopathy with cerebral leukodystrophy (RVCL)

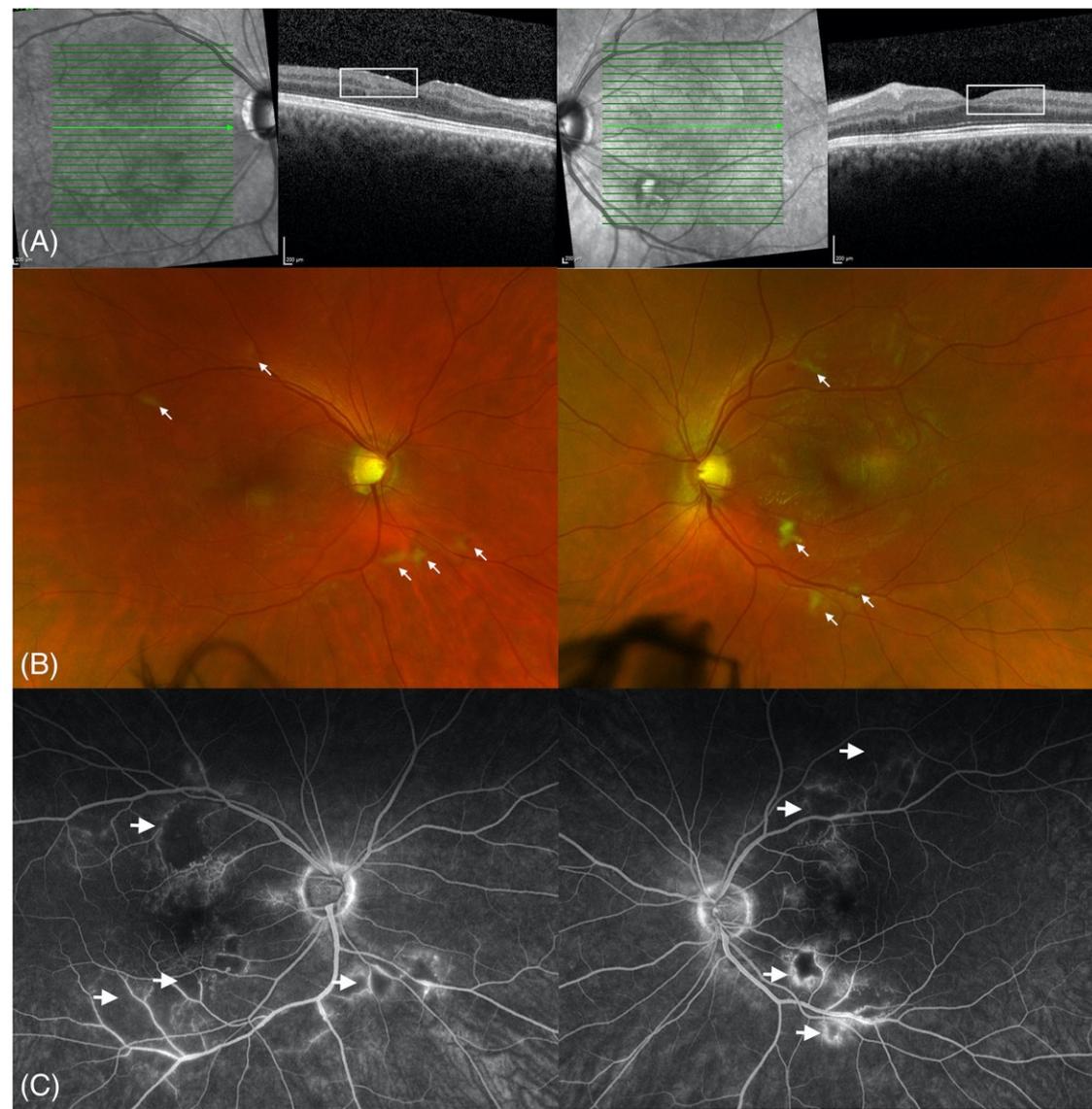


RM: WMH, PV e corpo calloso,  
lesione tumefattive (mdc+ edema+)

Esordio 40-50 anni  
Decesso entro 5-10 anni

- **disturbi oculari precoci**
- **IS, AIT**
- **cefalea/emicrania**
- **deficit cognitivo**
- **crisi epilettiche**
- **disturbi psichiatrici**  
(depressione, ansia, dist di personalità)
- **Occasionali disturbi sistemici** (fen. Raynaud, proteinuria fino a IRC, cirrosi, osteonecrosi).

Steroidi, antiaggreganti



Telangiectasie, microaneurismi, cotton wool spots  
→ riduzione di perfusione capillare spt perifoveale,  
ischemie e neovascolarizzazione del disco ottico.

# Snd da mut COL4A1/COL4A2

- AD; mut COL4A1/A2 (catene  $\alpha 1$  e  $\alpha 2$  collagene tipo IV; cr 13 (13q34))

Spettro clinico eterogeneo, espressività molto variabile

- Forme precoci con ICH fetali, perinatali o pediatriche
- Forme ad esordio in età adulta: SVD, frequenti ICH

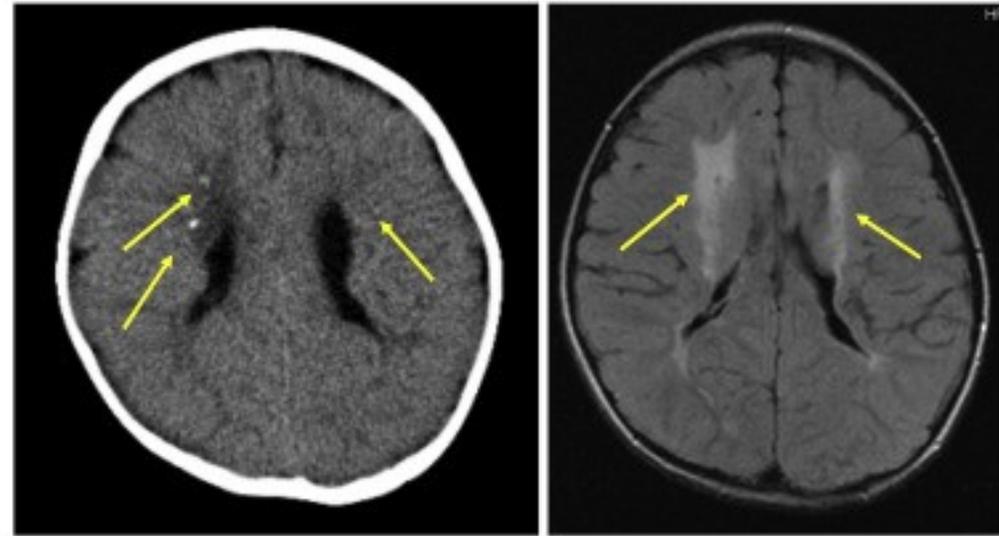
Sintomi neurologici:

- AIS lacunari
- Crisi epilettiche
- Eemicrania senz' aura
- Deficit cognitivo
- Multipli aneurismi cerebrali (anche prossimali, di carotide o sifone)
- Tortuosità arteriole e ischemie renitniche, caratatta precoce, ipovisus

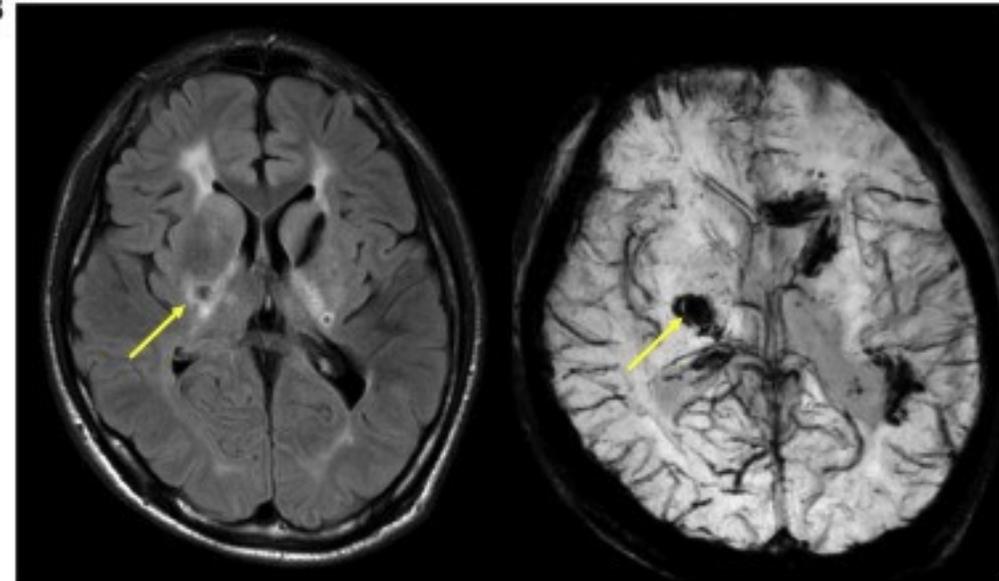
Sintomi extra-neurologici:

- nefropatia con proteinuria,
- Ematuria
- snd di Raynaud
- crampi muscolari
- aritmie sopraventricolari, prolasso mitralico

A



B

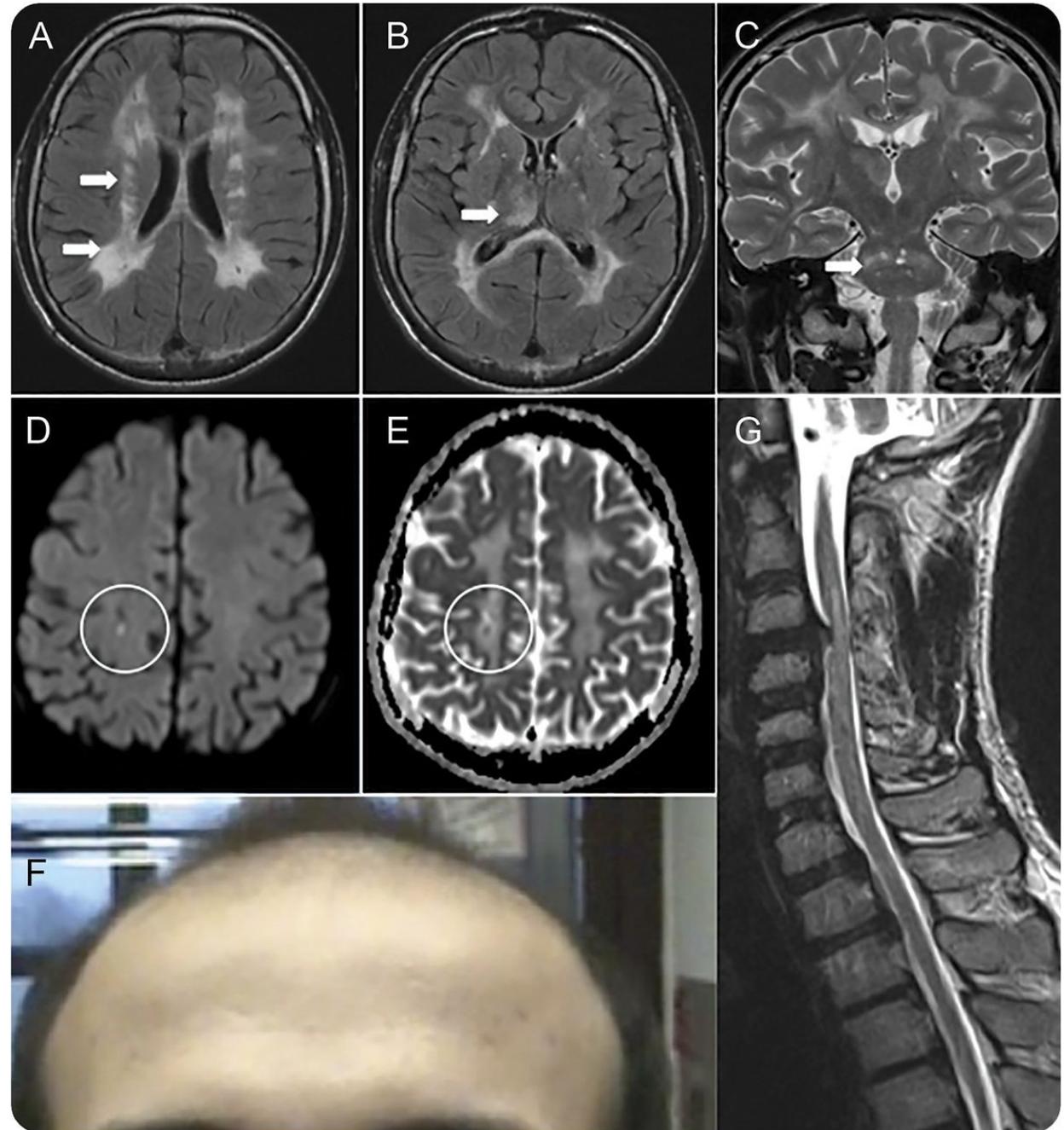


PADMAL (Pontine autosomal dominant microangiopathy and leukoencephalopathy) → da alcune varianti che causano upregolazione di COL4A1 (LACs tipicamente pontine, esordio 20-60 anni, progressiva con tetraplegia spastica, anartria, disfagia).

# Cerebral autosomal recessive arteriopathy with subcortical infarcts and leukoencephalopathy (CARASIL)

AR; mut bi-alleleliche HTRA1 (High Temperature Requirement A Serine Peptidase 1)

- Molto rara (Giappone, Cina, scporadici casi caucasici)
- HTRA prob.e interviene nella via TGF-b; importante per omeostasi vascolare
- Maschi; 20-40 aa
- Recurrent LAC
- Vasc-DEM entro 40 aa
- Alopecia
- Lombosciatalgie severe
- Epilessia, disturbi psichiatrici, paralisi pseudobulbare
- spondilosi deformante

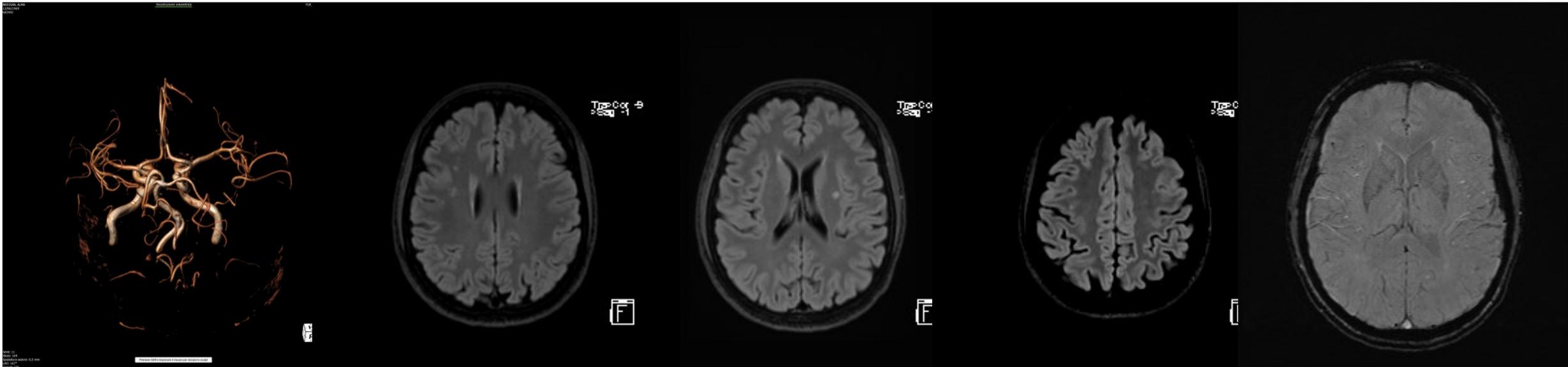


# Caso clinico HTRA1

52 anni, donna. APR: Ca basocellulari multipli

APP: ictus ischemico talamico dx 2017 (esita ipostenia arto sup sx). Ipertensione arteriosa giovanile. Eemicrania.  
07/2021: AIT (paresi emisoma sx). Prof. Coagulativo di base nella norma. EcoTSA, EcoCardio e TCD nella norma.  
RM encefalo: Fazekas 2 (PV 1; WMH 1; LAC 1).

Mut T>C eterozigosi aut dom HTRA1

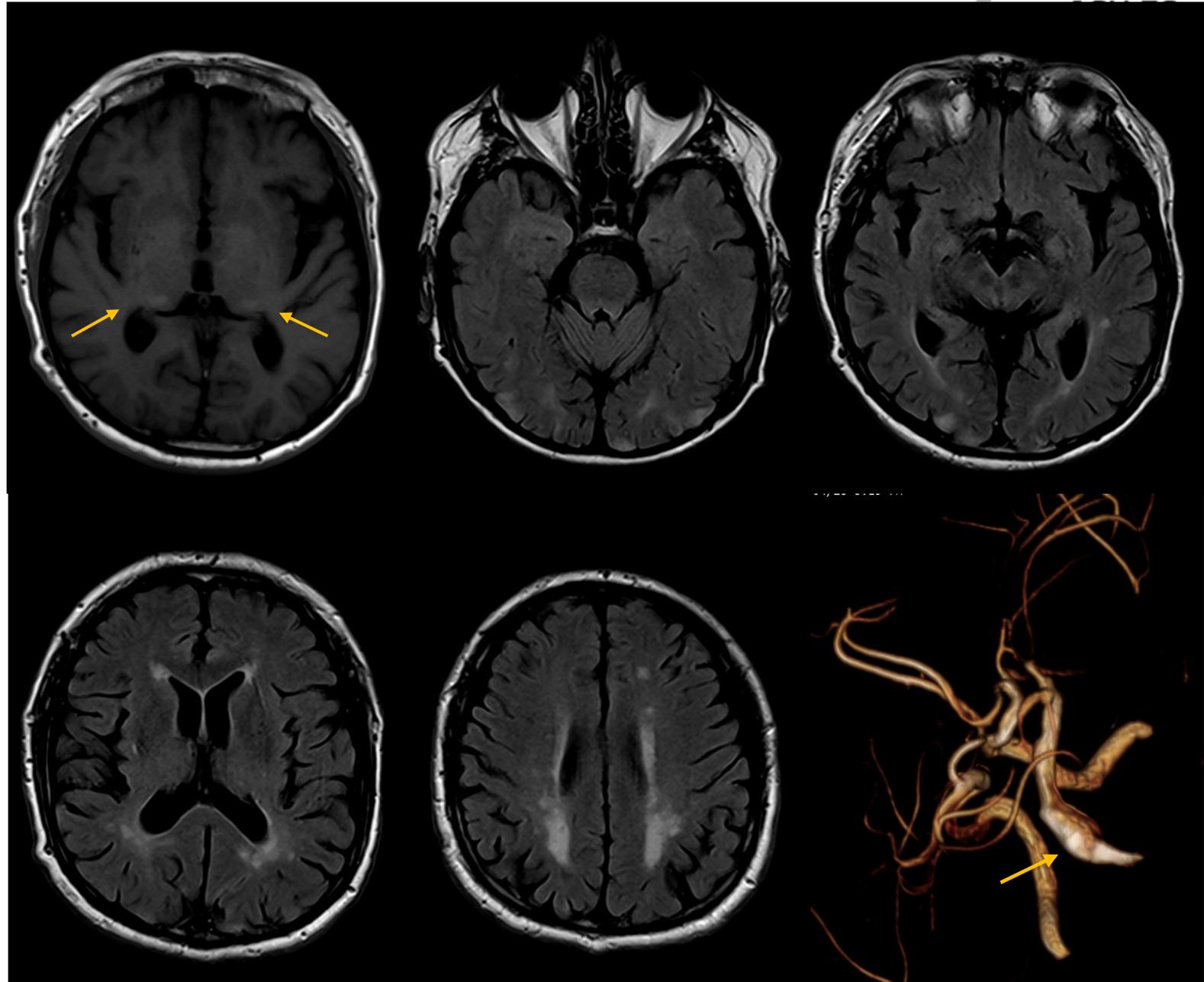


HTRA1-autosomal dominant disease (HTRA1-AD) Eterozigosi HTRA1 con attività residua di HTRA-1.

Insorgenza tardiva (c.ca 60 aa) con LACs, deficit cognitivo ed encefalopatia, senza alopecia, spondilosi deformante

54 anni.

- ✓ 2017: IS cerebellare ed occipitale dx
- ✓ APR: scompenso cardiaco dal 2012 (con FAP); trapianto di rene per nefronagiosclerosi
- ✓ 2019: trapianto cardiaco; recidiva di ischemie cerebrali; epilessia
- ✓ 2020: ischemia acuta arto inf dx
- ✓ 2022: demenza. Crisi epilettiche recidivanti. Scadimento subacuto. Decesso marzo 2022
- ✓ M. Di Fabry



# Fabry Disease

- Malattia lisosomiale; deficit alfa-galattosidasi; X-linked
- Inc 1:117,000; 1:9000 per late onset da programmi di screening.
- Accumulo lisosomiale di sfingolipidi (spt globotriaosylceramide – Gb3 – con maggiore espressione in organi di origine mesodermica: cuore, reni, milza, endotelio)
- Forma classica (tipo 1) vs Forma tardiva (tipo 2)

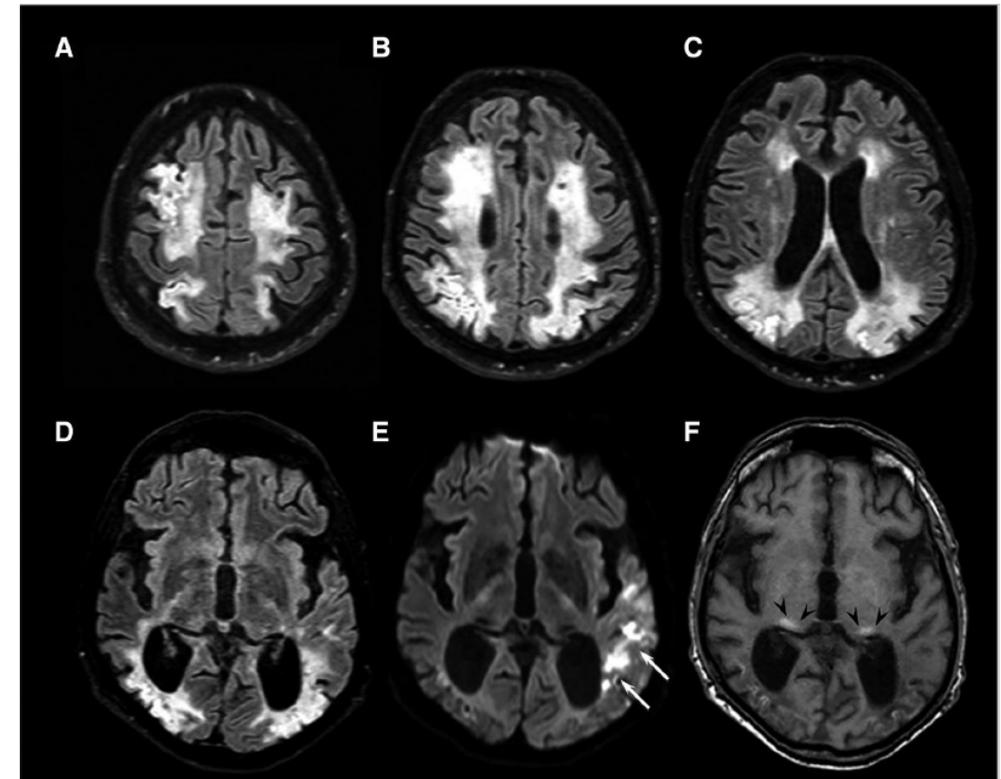
## Segni precoci:

- Dolori agli arti (acroparestesie, neuropatia delle piccole fibre)
- Manifest. gastrointestinali (dolore addominale, diarrea)
- Deficit di sudorazione, episodi di febbre di origine sconosciuta
- Lesioni cutanee (angiokeratoma)

## In età adulta:

- cardiopatia (ipertrofia miocardica)
- nefropatia (albuminuria, proteinuria, insuff renale)
- cornea verticillata, ipoacusia, tinnitus, vertigo
- Pachimeningiti, deterioramento cognitivo

Femmine eterozigoti hanno in genere espressione lieve con IS, non ICH  
RM-e: WMHs, dolicoectasia basilare, segno del pulvinar  
ERT therapy



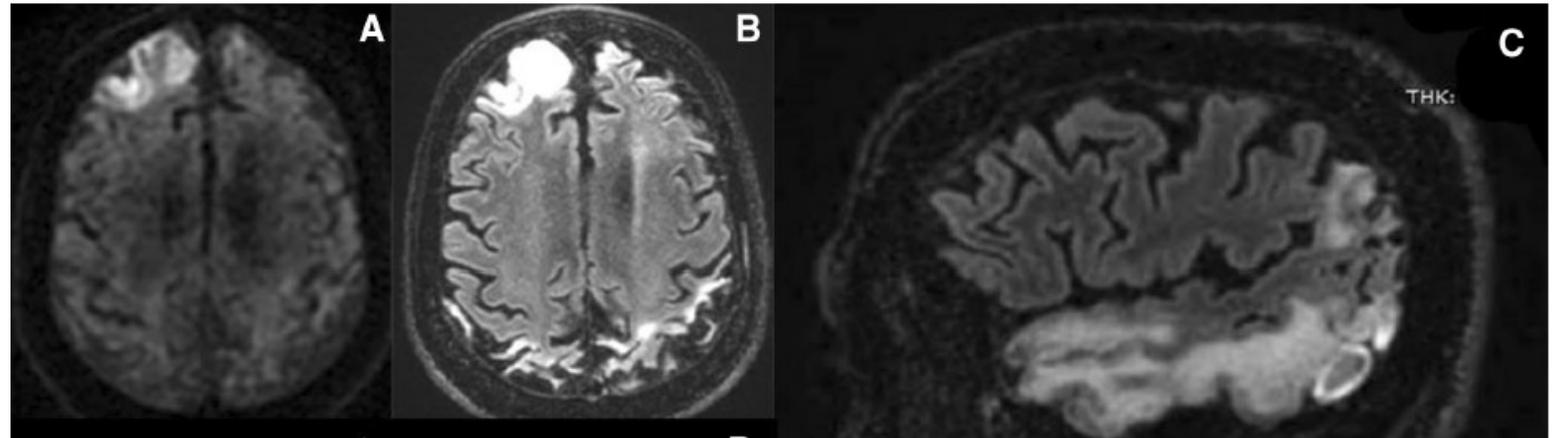
# Mitochondrial encephalopathy, lactic acidosis, and stroke-like episodes (MELAS)

## Malattia mitocondriale

80%: variante m.3243A > G (mtDNA) → alterazione catena di trasporto elettroni e sintesi ATP

20%: altre mut di mtDNA, ma anche mut nDNA, spt recessive di POLG

- Esordio: 2-40aa
- Episodi Stroke Like (con CPK normali, acidosi lattica su siero e CSF, aritmie, gastroparesi, pseudo-obstruzione intestinale)
- Crisi epilettiche
- Cefalee simil emicraniche
- Bassa statura
- Ritardo di sviluppo
- Vomito ricorrente
- Ipoacusia neurosensoriale
- Disturbi psichiatrici



RM: iperintensità cortico-sottocorticali, che valicano spesso i territori vascolari

EEG: anomalie non specifiche.

Biopsia muscolare: ragged red fibers (RRFs) alla tricromica di Gomori

Tx: antiossidanti, vitamine, CoQ10, Riboflavina, L-carnitine, Ac.Alfalipoico...

# Cathepsin-A related arteriopathy with strokes and leukoencephalopathy (CARASAL)

AD, mut di CTSA, Cr 20q13.12  
(mut recessive → galattosialidosi)

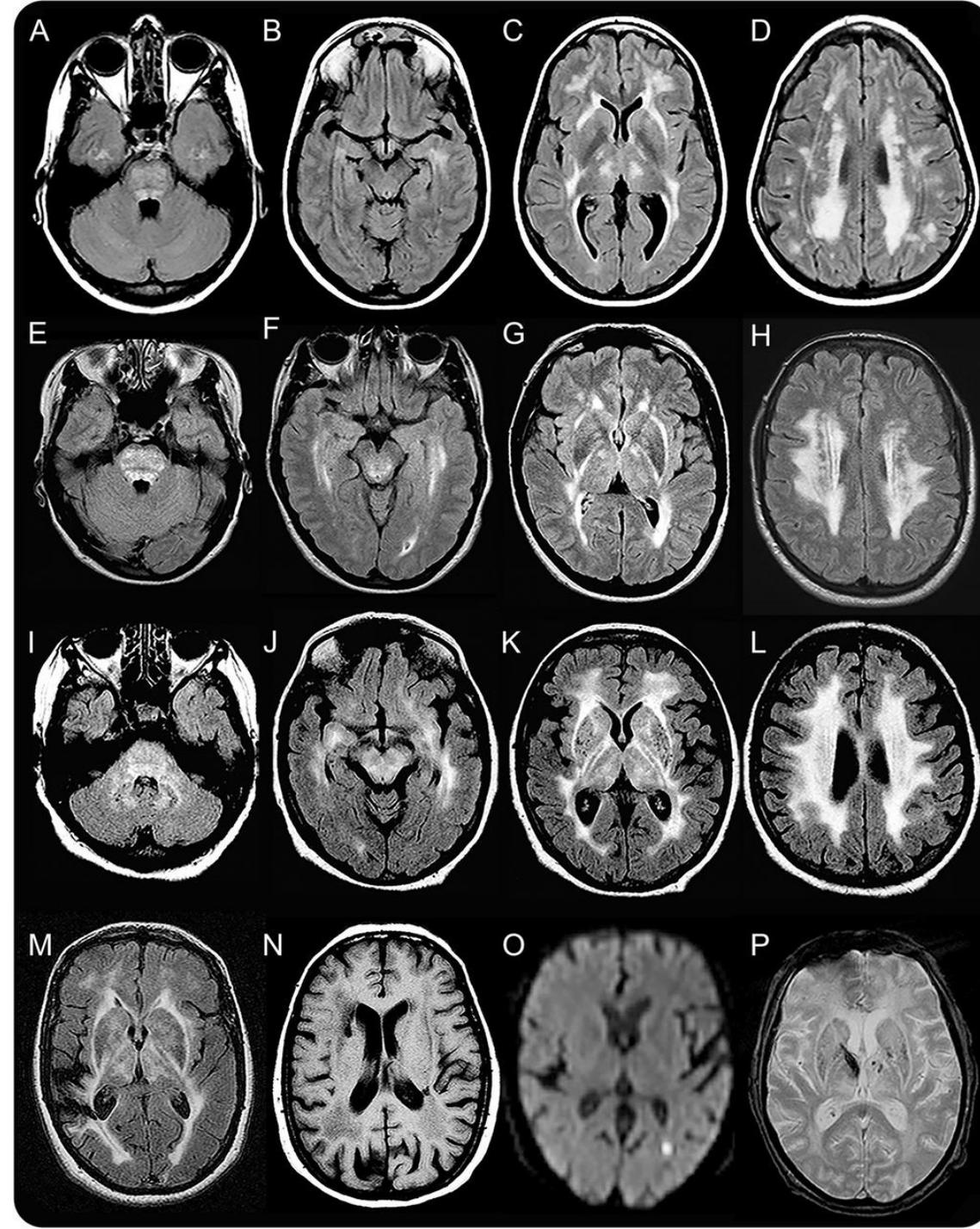
Pochi casi descritti (UK, Olanda)

La carbossipeptidasi Catepsina-A nei lisosomi stabilizza complessi multienzimatici con b-galattosidasi e neuraminidasi

AIS, ICH, impairment cognitivo e demenza, cefalea/emicrania, disfagia, vertigine, restless legs s., disturbi di deambulazione, depressione

Manifestazioni sistemiche: bocca e occhio secchi, dolore facciale, crampi muscolari, ipertensione arteriosa, diabete

RM-e: WMHs sottotentoriali (tratt piramidali, tegmento, peduncoli cerebellari medio e superiore), PV a WMH corticali con risparmio delle fibre U.

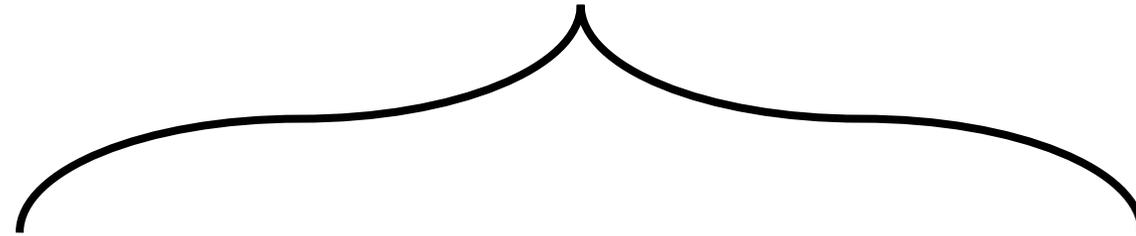


# Diagnosi di ictus da causa rara

**Elementi clinici chiave, che si associano, più spesso in combinazione, ad una «anamnesi vascolare standard»**

- Età di esordio (giovanile per lo più, < 60 anni)
- Manifestazioni cutanee (angiocheratomi; livedo racemosa; f. Reynoud, alopecia)
- Disturbi renali (proteinuria; insuff renale)
- Disturbi gastrointestinali (gastroparesi, pseudoocclusioni)
- Disturbi psichiatrici (depressione, disturbo di personalità, disturbo bipolare...)
- Eemicrania (con e senz'aura)
- Neuropatia periferica (acroparestesie)
- Epilessia (ed episodi stroke like)
- Disturbi del visus (ipovisus e varie alterazioni al fondo oculare)

# Diagnosi di ictus da causa rara



## Work-up complesso in fase acuta

MRI (angioRM, SWI/GRE), AngioTC  
Ecocardio TT-TE, EcoTSA, EcoTCD  
EEG  
Labs - CSF

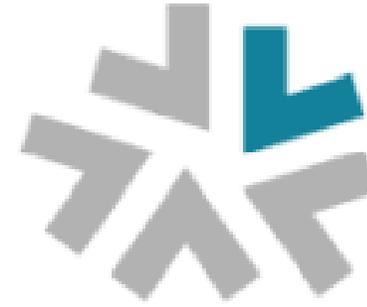
Ospedale

## Follow-up complesso in fase cronica

Labs  
Approfondimento anamnestico  
Gestione sindromi complesse e politerapia  
MRI controlli (angioRM, SWI/GRE)

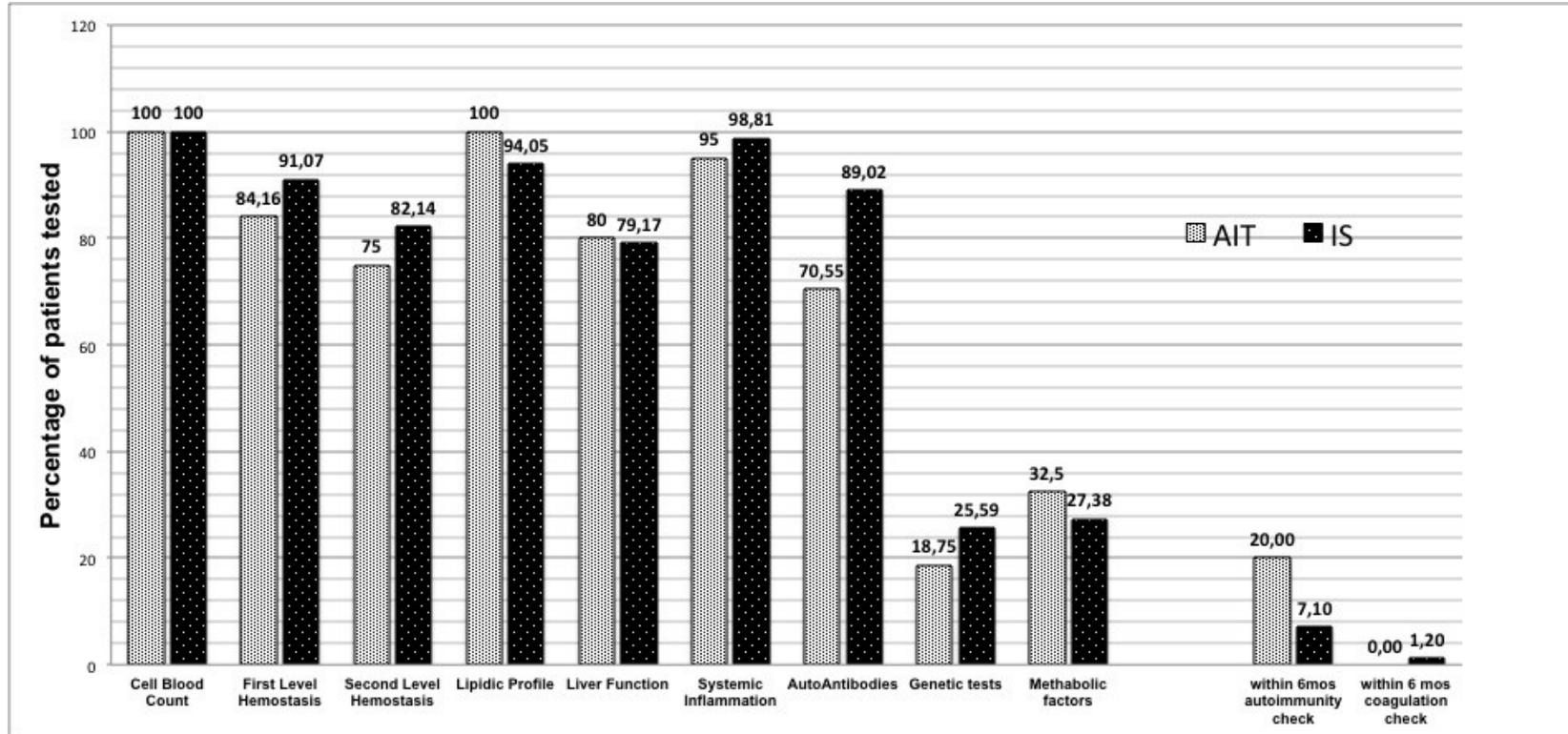
Territorio

## Take home message



- ✓ Lo specifico profilo di rischio di ogni paziente (FFRR convenzionali e non) è ulteriormente modificato dal background genetico, anche in età più avanzata
- ✓ E' importante riconoscere manifestazioni neurologiche atipiche e l'associazione di manifestazioni neurologiche con sintomi extra-neurologici, per porre sospetto di cause rare di ictus
- ✓ Fondamentale è ricostruire un'anamnesi familiare più accurata possibile

# Take home message



Pazienti con malattia rara sono complessi  
Ospedale votato all'urgenza  
Ultra-specializzazione  
Frammentazione delle competenze

Necessaria sinergia: Medici Med Generale  
Amb. Cerebrovascolare  
Ist. Malattie Rare  
Ist. Genetica

# Grazie per l'attenzione



L'ictus da causa rara è frequente...è questione di cambiare visione