

Cefalea, sindrome di Horner e ischemia cerebrale: triade patognomonica

Fulvio Pomerio, Luca Dutto*, Christian Bracco*, Paola Cena, Remo Melchio*, Luigi M. Fenoglio

Dipartimento di Medicina Interna, Ospedale Santa Croce e Carle, Cuneo

* Dipartimento di Medicina d'Urgenza, AO Santa Croce e Carle, Cuneo

SINTESI

La dissecazione dei vasi cerebroafferenti costituisce un'importante causa di stroke in pazienti giovani senza fattori di rischio cardiovascolare.

La presentazione clinica di questa patologia è assai peculiare ed è rappresentata dalla presenza di cefalea, sindrome di

Horner e fenomeni ischemici cerebrali. Solamente il sospetto clinico precoce e l'avvio di un processo diagnostico strumentale che prevede il rapido accesso all'ecocolordoppler possono salvare la pervietà del vaso e consentire un'irrorazione cerebrale più fisiologica.

La dissecazione dei vasi carotidei rappresenta la principale causa di ictus ischemico prima dei 45 anni di età¹. In uno studio di popolazione effettuato negli Stati Uniti e in Francia l'incidenza annuale di dissecazione spontanea dell'arteria carotide interna è risultata essere di circa 2,5-3 casi/100.000 abitanti². L'età di insorgenza è piuttosto variabile, ma è stato possibile isolare un picco d'incidenza intorno alla quinta decade di vita³. La causa di questa patologia risulta largamente sconosciuta, ma l'ipotesi più probabile è rappresentata dall'interazione tra fattori genetici e ambientali. La dissecazione spontanea è stata dimostrata in tutti i distretti arteriosi del corpo, ma il tratto esocranico dei vasi cerebro-afferenti appare essere il più coinvolto. Questa discrepanza può essere spiegata dalla gran mobilità di questo segmento arterioso e dagli stretti rapporti che mantiene con le strutture ossee circostanti (vertebre cervicali, processo stiloideo dell'osso temporale)⁴. La dissecazione della carotide ha origine dalla lacerazione dello strato intimale che permette l'ingresso del sangue nella parete del vaso, con la formazione di un ematoma intramurale che comunemente è definito falso lume. La dissecazione subintimale evolve spesso nella stenosi del vaso, mentre la dissecazione subavventiziale general-

mente determina la dilatazione aneurismatica del vaso. Un'eventualità non rara in seguito alla lacerazione intimale è rappresentata dall'occlusione completa del lume vasale⁵.

Caso clinico

Un paziente maschio di 49 anni si è presentato alla nostra osservazione per la comparsa di dolore localizzato in sede fronto-orbitaria sinistra con irradiazione a livello zigomatico e mandibolare omolaterale. Tale sintomatologia era iniziata 3 giorni prima del ricovero e il paziente era stato trattato con farmaci antinfiammatori non steroidei senza particolare beneficio. All'ingresso in Reparto permaneva la sintomatologia dolorosa e si apprezzava una modesta ptosi palpebrale all'occhio sinistro con lieve anisocoria e miosi lieve. I toni cardiaci erano ritmici, non si apprezzavano soffi, l'itto della punta si percepiva al 5° spazio intercostale sulla linea emiclaveare; non si apprezzavano reperti patologici a livello toraco-addominale. I polsi periferici erano normosfigmici e i riflessi osteo-tendinei presenti.

Durante la raccolta dell'anamnesi il paziente ha riferito che due giorni prima era andato incontro a una

fugace riduzione di forza a livello dell'arto superiore di destra che lo aveva condotto in Pronto Soccorso. In tale occasione non si erano evidenziate anomalie all'esame fisico e l'esecuzione di una TC cranio aveva escluso la presenza di alterazioni vascolari e/o neoplastiche. In anamnesi comparivano una sindrome bipolare e alcune crisi epilettiche per cui il paziente assumeva paroxetina, risperidone e acido valproico.

In considerazione dei dati clinici e strumentali il paziente è stato trattato con carbamazepina e tramadolo nel sospetto di nevralgia del nervo trigemino.

Con la RM del cranio è stata evidenziata la presenza di focolai di anomalo segnale in regione fronto-temporale sinistra a livello cortico-sottocorticale da riferire ad aree ischemiche di recente insorgenza nel territorio di distribuzione dell'arteria cerebrale media di sinistra.

L'esecuzione di un ecocolor Doppler dei tronchi sovraortici ha permesso di dimostrare l'occlusione completa dell'arteria carotide interna di sinistra a circa 2 cm dall'origine. I rimanenti vasi cerebro-afferenti non presentavano segni di patologia aterosclerotica e possedevano flussi regolari e normodiretti. Per escludere l'origine cardioembolica dell'occlusione carotidea è stato eseguito un ecocardiogramma transtoracico e transesofageo che ha dimostrato la presenza di camere cardiache regolari per forma e dimensione, strutture valvolari senza reperti patologici e l'assenza di trombi intracavitari. Inoltre non si ravvisava la presenza di altre cardiopatie emboligene come il difetto interatriale, l'aneurisma interatriale o il forame ovale pervio. L'elettrocardiogramma dimostrava un ritmo sinusale. Nonostante l'assunzione regolare della terapia antidolorifica il paziente continuava a lamentare modesta cefalea fronto-temporo-mascellare e riferiva il coinvolgimento della regione laterale sinistra del collo. La triade sintomatologica caratterizzata da ptosi palpebrale con miosi omolaterale, le caratteristiche topografiche della cefalea e la presenza di focolai ischemici cerebrali hanno permesso di ipotizzare che l'occlusione dell'arteria carotide interna fosse secondaria a una dissecazione acuta.

Per verificare quest'ipotesi è stata eseguita un'arteriografia del distretto carotideo e vertebrale (Figura 1) che ha confermato la presenza di occlusione completa della carotide interna di sinistra con persistenza di un moncone residuo di aspetto allungato. Era apprezzabile nelle fasi tardive una parziale e inefficace iniezione di mezzo di contrasto della carotide interna a livello del sifone da parte di anastomosi extracraniche. Le caratteristiche angiografiche dell'occlusione arteriosa orientavano verso una precedente dissecazione del vaso. Non si evidenziavano segni di displasia fibromuscolare nei vasi esaminati.

Il dosaggio ematico dell'omocisteina è risultato entro i limiti di normalità.

Il doppler transcranico ha permesso di dimostrare che l'emisfero cerebrale di sinistra era vascularizzato dall'asse carotideo controlaterale tramite il circolo anteriore del Willis con elevate velocità di flusso a direzione invertita a livello dell'arteria cerebrale anteriore. La compressione della carotide comune di destra determinava una marcata riduzione di flusso a livello dell'arteria cerebrale media bilateralmente con flusso residuo di tipo diastolico, indice di scarse possibilità di compenso da parte del circolo posteriore del Willis. Tale manovra era capace di indurre sintomatologia lipotimica al paziente.

La terapia si è limitata all'utilizzo di ASA e tramadolo. A un controllo clinico effettuato dopo 2 mesi il paziente riferiva la completa scomparsa del dolore e l'ecocolor Doppler continuava a dimostrare l'occlusione completa del vaso.

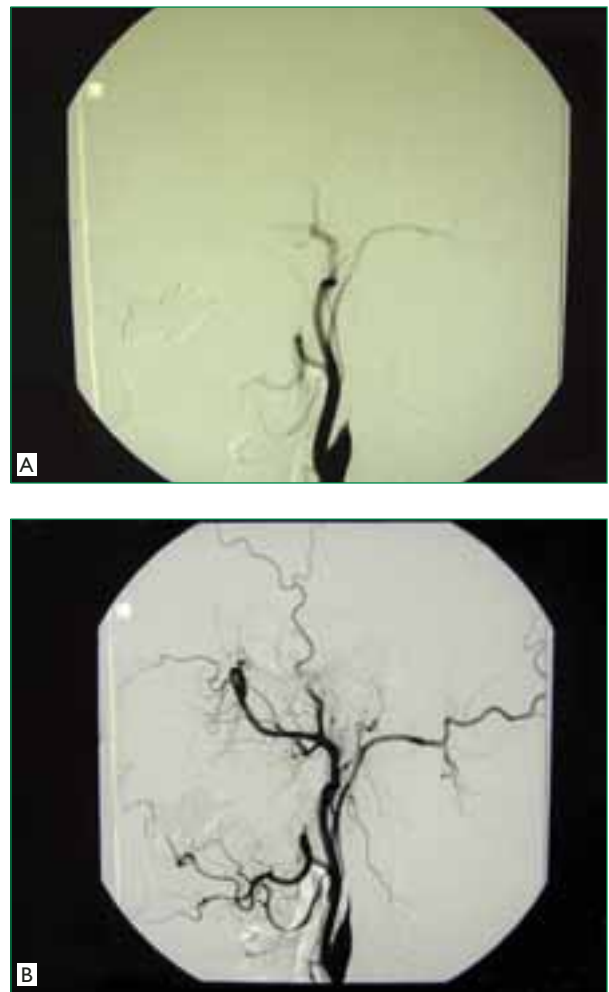


Fig. 1 - Fase precoce (A) e fase tardiva (B) dell'angiografia del distretto carotideo-vertebrale.

Discussione e conclusioni

La dissecazione spontanea dell'arteria carotide rappresenta un'importante causa di *stroke*, soprattutto in pazienti giovani senza patologia aterosclerotica¹. La maggior parte di questi soggetti possiede un'alterazione della parete vascolare che spesso rimane sconosciuta. Tra i disordini ereditari del tessuto connettivo associati all'incremento del rischio di dissecazione spontanea dei vasi cervicali compaiono la sindrome di Ehlers-Danlos tipo IV, la sindrome di Marfan, il rene policistico e l'osteogenesi imperfetta^{6,7}. Circa il 5% di questi pazienti possiede un famigliare con dissecazione dell'aorta o di qualche suo ramo⁸. Il reperto angiografico di displasia fibromuscolare è ritrovato in circa il 15% dei pazienti e la necrosi medio-cistica rappresenta un comune reperto all'esame *post-mortem*⁹. Lo studio del tessuto connettivo del derma in questi pazienti ha permesso di evidenziare anomalie ultrastrutturali in circa i 2/3 dei casi, ma la ricerca della mutazione responsabile non ha condotto a risultati consistenti¹⁰.

I fattori ambientali occupano un importante ruolo favorente nella genesi della dissecazione dei vasi del collo e in particolare sollecitazioni meccaniche come l'iperestensione o la rotazione del collo vengono spesso riferite in anamnesi. Tale situazione si può verificare in numerose occasioni come accessi di tosse, vomito, starnuto e le manovre di iperestensione del capo in corso di rianimazione cardiopolmonare. Molto dibattuto è stato il ruolo delle manipolazioni chiropratiche nella patogenesi della dissecazione dei vasi cerebroafferenti, soprattutto a livello delle arterie vertebrali, e dati della letteratura indicano che circa 1/20.000 pazienti sottoposti a manipolazione spinale vada incontro a *stroke*¹¹. Una recente storia di infezione delle alte vie respiratorie è stata indicata come fattore di rischio per la dissecazione dei vasi del collo. La possibilità di un *trigger* infettivo sembra essere supportata dall'osservazione che esistono variazioni stagionali dell'incidenza di dissecazione che raggiunge il picco nelle stagioni invernali¹². Il potenziale legame con i comuni fattori di rischio vascolare come il fumo, l'ipertensione, l'uso di contraccettivi orali non è stato valutato sistematicamente, ma l'aterosclerosi sembra essere poco comune in questi pazienti¹³.

D'Anglejan-Chatillon *et al.* hanno osservato una stretta relazione tra emicrania e dissecazione delle arterie cerebro-afferenti¹⁴.

Anche la presenza di lieve iperomocisteinemia è correlata all'insorgenza di lacerazione intimale nei vasi del collo; in particolare la mutazione C677T della metilentetraidrofolato-reduttasi che codifica per la forma termolabile dell'enzima appare coinvolta pesantemente nella genesi della malattia¹⁵.

Il tipico paziente con dissecazione carotidea si presenta con dolore in sede fronto-temporale e alla superficie laterale del collo, sindrome di Horner e ischemia cerebrale o retinica. Questa classica triade sintomatologica si trova in meno della metà dei pazienti, ma la presenza di due dei precedenti segni risulta molto suggestiva per la diagnosi. Il dolore si localizza alla regione cervicale in 1/4 dei pazienti ed è usualmente confinato alla regione anterolaterale, mentre il coinvolgimento del volto e della regione orbitaria è presente in circa la metà dei pazienti. La cefalea si manifesta nei 2/3 dei casi, è di solito unilaterale, interessa più frequentemente l'area fronto-temporale, ma in alcuni casi si localizza a livello occipitale¹⁶. L'inizio della cefalea è frequentemente graduale, ma in alcuni casi può essere istantaneo e mimare un'emorragia subaracnoidea¹⁷. La paralisi oculare si manifesta con miosi e ptosi palpebrale ed è presente in circa la metà dei pazienti. Il coinvolgimento dei nervi cranici avviene nel 12% dei pazienti e in particolare vengono interessati l'ipoglosso, l'oculomotore, il trigemino e il facciale¹⁸. Le manifestazioni ischemiche cerebrali o retiniche sono riportate in più del 50% dei casi e questa percentuale è maggiore nei pazienti che non ottengono una diagnosi precoce. Meno della metà dei pazienti ha uno *stroke* ischemico senza sintomi associati¹⁹. La cecità permanente come risultato di ischemia del nervo ottico od occlusione dell'arteria retinica risulta estremamente rara²⁰.

L'angiografia convenzionale è stata considerata a lungo il *gold standard* per la diagnosi ma le caratteristiche patognomiche della dissecazione come il *flap* intimale o il doppio lume sono dimostrate in meno del 10% dei pazienti. La stenosi che si verifica in seguito a dissecazione della carotide interna è tipicamente irregolare, inizia a circa 2-3 cm dalla biforcazione, è di lunghezza variabile e solitamente il lume è ricostituito improvvisamente²¹. La risonanza magnetica sembra essere superiore all'angiografia convenzionale per la maggior risoluzione e per la possibilità di evidenziare l'ematoma intramurale²². L'ecocolordoppler è certamente l'esame che apre l'iter diagnostico strumentale nel paziente con dissecazione carotidea e, sebbene non riesca quasi mai a identificare il sito della lacerazione intimale, permette di evidenziare un'alterazione del flusso in circa il 90% dei casi²³. Il reperto velocimetrico più frequente è rappresentato dal rilievo, nel tratto iniziale del vaso, di una riduzione della velocità che assume un aspetto frenato per la riduzione o la scomparsa della velocità diastolica²⁴. Meno comunemente si assiste alla totale assenza del flusso per completa occlusione del vaso. Il doppler transcranico è utile per lo studio del compenso emo-

dinamico da parte del circolo anteriore controlaterale e del circolo posteriore.

La terapia anticoagulante con eparina seguita da warfarin è utile in tutti i casi di dissecazione carotidea acuta con lume residuo, allo scopo di prevenire il rischio di complicanze tromboemboliche cerebrali. Sebbene non siano mai stati effettuati *trials* randomizzati per valutare questo regime terapeutico è noto che la maggior parte degli infarti cerebrali è di natura tromboembolica piuttosto che emodinamica. La terapia anticoagulante con INR compreso tra 2 e 3 deve essere condotta per 3-6 mesi²⁵. In pazienti con occlusione completa del vaso il rischio tromboembolico risulta estremamente ridotto per cui è preferibile la terapia antiaggregante alla più rischiosa terapia anticoagulante.

Il rischio di una dissecazione ricorrente raggiunge il 2% nel mese successivo all'evento acuto per decrescere rapidamente e contare circa l'1% per anno successivamente²⁶.

Bibliografia

- Leys D, Lucas C, Gobert M, Deklunder G, Pruvo JP. Cervical artery dissections. *Eur Neurol* 1997; 37: 3-12.
- Schievink WI, Mokri B, Whisnant JP. Internal carotid artery dissection in a community: Rochester, Minnesota, 1987-1992. *Stroke* 1993; 24: 1678-80.
- Schievink WI, Mokri B, Piepgras DG. Spontaneous dissection of cervicoccephalic arteries in childhood and adolescence. *Neurology* 1994; 44: 1607-12.
- Hart RG, Easton JD. Dissections of cervical and cerebral arteries. *Neurol Clin* 1983; 1: 155-182.
- Kremer C, Mosso M, Georgiadis D, Stockli E, Benninger D, Arnold M, Baumgartner RW. Carotid dissection with permanent and transient occlusion or severe stenosis: Long-term outcome. *Neurology* 2003; 60: 271-275.
- Schievink WI, Michels VV, Piepgras DG. Neurovascular manifestations of heritable connective tissue disorders: a review. *Stroke* 1994; 25: 889-903.
- Schievink WI, Michels VV, Piepgras DG. Neurovascular manifestations of heritable connective tissue disorders: a review. *Stroke* 1994; 25: 889-903.
- Schievink WI, Mokri B, Piepgras DG, Kuiper JD. Recurrent spontaneous arterial dissections: risk in familial versus nonfamilial disease. *Stroke* 1996; 27: 622-624.
- Fisher CM, Ojemann RG, Roberson GH. Spontaneous dissection of cervico-cerebral arteries. *Can J Neurol Sci* 1978; 5: 9-19.
- Brandt T, Hausser I, Orberk E et al. Ultrastructural connective tissue abnormalities in patients with spontaneous cervicocerebral artery dissections. *Ann Neurol* 1998; 44: 281-285.
- Hufnagel A, Hammers A, Schonle P-W, Bohm K-D, Leonhardt G. Stroke following chiropractic manipulation of the cervical spine. *J Neurol* 1999; 246: 683-688.
- Grau AJ, Brandt T, Buggle F et al. Association of cervical artery dissection with recent infection. *Arch Neurol* 1999; 56: 851-856.
- Mokri B, Sundt TM Jr, Houser OW, Piepgras DG. Spontaneous dissection of the cervical internal carotid artery. *Ann Neurol* 1986; 19: 126-138.
- D'Anglejan-Chatillon J, Ribeiro V, Mas JL, Youl BD, Bousser MG. Migraine. A risk factor for dissection of cervical arteries. *Headache* 1989; 29: 560-561.
- Pezzini A, Del Zotto E, Archetti S, Negrini R, Bani P, Alberini A, Grassi M, Assanelli D, Gasparotti R, Vignolo LA, Magoni M, Padovani A. Plasma Homocysteine Concentration, C677T MTHFR Genotype, and 844ins68bp CBS Genotype in Young Adults With Spontaneous Cervical Artery Dissection and Atherothrombotic Stroke. *Stroke* 2002; 33: 664-669.
- Silbert PL, Mokri B, Schievink WI. Headache and neck pain in spontaneous internal carotid and vertebral artery dissections. *Neurology* 1995; 45: 1517-22.
- Biousse V, D'Anglejan-Chatillon J, Massiou H, Bousser M-G. Head pain in non-traumatic carotid artery dissection: a series of 65 patients. *Cephalgia* 1994; 14: 33-36.
- Mokri B, Silbert PL, Schievink WI, Piepgras DG. Cranial nerve palsy in spontaneous dissection of the extracranial internal carotid artery. *Neurology* 1996; 46: 356-359.
- Biousse V, D'Anglejan-Chatillon J, Touboul PJ, Amarencu P, Bousser MG. Time course of symptoms in extracranial carotid artery dissections: a series of 80 patients. *Stroke* 1995; 26: 235-239.
- Biousse V, Touboul PJ, D'Anglejan-Chatillon J, Levy C, Schaison M, Bousser MG. Ophthalmologic manifestations of internal carotid artery dissection. *Am J Ophthalmol* 1998; 126: 565-577.
- Houser OW, Mokri B, Sundt TM Jr, Baker HL Jr, Reese DF. Spontaneous cervical cephalic arterial dissection and its residuum: angiographic spectrum. *Am J Neuroradiol* 1984; 5: 27-34.
- Kasner SE, Hankins LL, Bratina P, Morgenstern LB. Magnetic resonance angiography demonstrates vascular healing of carotid and vertebral artery dissections. *Stroke* 1997; 28: 1993-97.
- Sturzenegger M, Mattle HP, Rivoir A, Baumgartner RW. Ultrasound findings in carotid artery dissection: analysis of 43 patients. *Neurology* 1995; 45: 691-698.
- Rabbia C, De Lucchi R, Cirillo R. *Ecocolor Doppler vascolare*. Edizioni Minerva Medica, Torino, 1999, pp. 95-96.
- Lucas C, Moulin T, Deplanque D, Tatu L, Chavot D. Stroke patterns of internal carotid artery dissection in 40 patients. *Stroke* 1998; 29: 2646-48.
- Schievink WI, Mokri B, O'Fallon WM. Recurrent spontaneous cervical-artery dissection. *N Engl J Med* 1994; 330: 393-397.

ABSTRACT

Dissection of cerebral vessels represents an important cause of stroke in young patients without cardiovascular risk factors.

Clinical feature of this pathology is quite peculiar and is de-

scribed as combination of cephalgia, Horner's syndrome and cerebral ischemia. Clinical suspicion and fast access to ecocolor Doppler are the only ways to save vessels' patency and to restore cerebral blood flow.