

Giovane donna con cefalea ed epilessia

A young woman with headache and seizures

A.M. Pizzini*, M. Silingardi, I. Iori

Centro Emostasi e Trombosi, I Medicina Interna, AO Arcispedale "S. Maria Nuova", Reggio Emilia

KEY WORDS

Seizure
Cerebral venous
thrombosis
Screening for
thrombophilia
Anticoagulation therapy
MRI-MR-angiography

Summary CASE REPORT We describe a 31 year-old woman with headache and acute onset of seizures. Medical history and physical examination were unremarkable. She has been on therapy with oral contraceptives for many years for dysmenorrhea. A CT scan was negative, but MRI and MR-angiography showed left transverse sinus thrombosis. Screening for thrombophilia revealed hyperhomocysteinemia and Factor V Leiden heterozygosity. The patient received unfractionated heparin, followed by long-term anticoagulation with warfarin (INR 2-3). **CONCLUSIONS** Cerebral venous thrombosis is a rare cerebrovascular disorder, frequently in young adult (about 75% are women). The diagnosis might be difficult with consequent high long-term morbidity and mortality rate. New neuroimaging techniques (MRI and MR-angiography) and more effective treatment (anticoagulation and endovascular thrombolysis) have improved the prognosis and the natural history. The risk factors, the clinical presentation, the diagnostic evaluation and the management of cerebral venous thrombosis are reviewed.

Caso clinico

Descriviamo il caso di una donna di 31 anni, giunta alla nostra osservazione per accessi cefalalgici (prevalenti in sede parieto-orbitaria sinistra) insorti da circa una settimana e in parte responsivi ai farmaci antinfiammatori non steroidei (FANS). La sintomatologia si era complicata prima dell'ingresso con la comparsa di crisi epilettiche parziali complesse. Nello stato postcritico la paziente presentava rallentamento ideomotorio e lieve disorientamento spaziotemporale.

All'anamnesi familiare e patologica remota non emergevano dati di rilievo. Non storia di fumo o abuso di sostanze. Obiettivamente la paziente si presentava apiretica, con pressione arteriosa (PA) 130/80 mmHg, toni cardiaci ritmici e frequenza cardiaca di 86 bpm; saturazione di ossigeno (SpO₂) 99% in aria ambiente; non rumori patologici all'auscultazione toracica; addome ben trattabile. L'esame obiettivo neurologico risultava normale, in particolare non emergevano disturbi del campo visivo, né *rigor nuchalis*.

Alla routine ematochimica si evidenziava un modesto aumento della velocità di eritrosedimentazione (VES, 40 mm) e della proteina C-reattiva (PCR, 3,04 mg/dL), senza leucocitosi o incremento degli altri indici di flogosi; lieve iper-

colesterolemia totale (202 mg/dL; LDL 122 mg/dL; HDL 51 mg/dL) con trigliceridi normali (144 mg/dL). Nella norma le funzioni epatica, renale e gli elettroliti plasmatici (in particolare calcio 9,2 mg/dL e magnesio 1,9 mg/dL). Non alterazioni dell'assetto emocoagulativo (INR 1; aPTT ratio 0,97; piastrine 170.000/mm³). La paziente veniva così sottoposta a elettroencefalogramma (EEG), che documentava unicamente modesti aspetti lento-irritativi prevalenti in sede temporale sinistra. All'esame del fondo dell'occhio non vi erano segni di papilledema o di stasi cerebrale.

Diagnostica differenziale delle crisi epilettiche nel giovane adulto

Nel giovane adulto le cause più frequenti di epilessia (**Tab. 1**) sono rappresentate dalle patologie acquisite del sistema nervoso centrale (SNC); nel bambino, invece, predominano le forme idiopatiche e le convulsioni febbrili e nell'anziano le forme a genesi vascolare e i tumori [1].

La paziente veniva sottoposta a tomografia computerizzata (TC) cerebrale, che documentava in regione temporale sinistra un'area ipodensa a margini sfumati cortico-sottocorticale, priva di edema perilesionale. La successiva risonanza magnetica (RM) mostrava un aspetto riconducibile a una forma infettiva di tipo meningo-encefalitico, con componente emorragica associata. Alla rachicentesi venivano prelevati 8 cc di liquido limpido ad "acqua di roccia", che all'esame chimico-fisico e culturale risultava normale.

* Corrispondenza:

Attilia Maria Pizzini, Centro Emostasi e Trombosi,
v.le Risorgimento 80, 42100 Reggio Emilia,
e-mail: pizzini.attilia@asmn.re.it

Tabella 1 Cause più frequenti di epilessia nel giovane adulto

Traumi
Cause tossico-farmacologiche
<ul style="list-style-type: none"> • Uso di sostanze (amfetamina, cocaina) • Astinenza da alcol • Sospensione di sostanze ipnotico-sedative (barbiturici, benzodiazepine) • Intossicazione da metalli (per esempio mercurio) o avvelenamento da monossido di carbonio
Infezioni (encefaliti, meningiti, parassitosi del sistema nervoso centrale, HIV)
Neoplasie cerebrali primitive o secondarie (solide o ematologiche, in particolare linfomi)
Cause endocrino-metaboliche
<ul style="list-style-type: none"> • Ipo-iperglicemia • Alterazioni elettrolitiche (ipocalcemia, ipomagnesiemia) • Ipossia • Crisi tireotossica
Malattie immuno-reumatologiche
<ul style="list-style-type: none"> • Sindrome di Behçet • Lupus eritematoso sistemico • Sindrome di Sjögren • Vasculiti sistemiche (nel 70-80% dei casi presentano interessamento neurologico) <ul style="list-style-type: none"> – Vasculiti necrotizzanti (panarterite nodosa, granulomatosi di Wegener, morbo di Churg-Strauss) – Arterite gigantocellulare – Vasculiti da ipersensibilità (per esempio crioglobulinemia) – Angioite isolata del sistema nervoso centrale
Idiopatiche e su base ereditaria
Psicogene (attacchi di panico)
Forme vascolari (aneurismi, trombosi dei seni venosi cerebrali)

Fonte: Browne TR, Holmes GL. Handbook of epilepsy. II Ed. Philadelphia (PA): Lippincott Williams & Wilkins, 1999.

La paziente veniva pertanto sottoposta a trattamento antiepilettico profilattico con carbamazepina (600 mg/die).

La negatività degli anticorpi ANA, ENA e ANCA e del FR, insieme soprattutto alla mancanza di dati clinico-anamnestici, portava all'esclusione di una forma vasculitica. Rivedendo l'anamnesi, veniva riferita l'assunzione protratta da più di 4 anni di estroprogestinico (EPG, desogestrel + etinilestradiolo) per un problema di dismenorrea. Pertanto, nel sospetto che il tutto potesse essere inquadrabile in una trombosi dei seni venosi cerebrali, si ripeteva la RM con studio angiografico, con riscontro di segnale iperintenso e disomogeneo nelle sequenze pesate in T1 e in T2 a provenienza dal seno trasverso di sinistra, e assenza di flusso a livello del medesimo seno trasverso, del seno sigmoideo e della giugulare interna di questo lato (**Fig. 1**), compatibile con una "trombosi venosa del seno trasverso" associata a minima componente emorragica subdurale, senza effetto massa.

Lo screening trombofilico documentava un'iperomocisteinemia lieve (30 $\mu\text{mol/L}$; valori normali 2,6-10,3) ed eterozigosi per la mutazione G20210A del gene della protrombina (PT); negativi gli esami per il lupus anticoagulante (LAC), gli anticorpi anticardiolipina (ACA), la resistenza alla proteina C attivata (aPCR) o i deficit di proteina C ed S.

La paziente veniva trattata con eparina non frazionata (ENF: bolo di 80 U/kg seguito da infusione di 20.000 UI a velocità variabile in relazione al peso e ai valori di aPTT), successivamente embricata con warfarin sodico, con target INR fra 2 e 3. La terapia anticoagulante orale (TAO) è stata proseguita per circa un anno, sospesa a completa ricanalizzazione dei seni trasverso e sigmoideo di sinistra. Anche la terapia antiepilettica è stata interrotta con la stessa tempistica, vista la completa risoluzione della trombosi cerebrale e la scomparsa all'EEG degli elementi lento-irritativi a livello temporale sinistro.

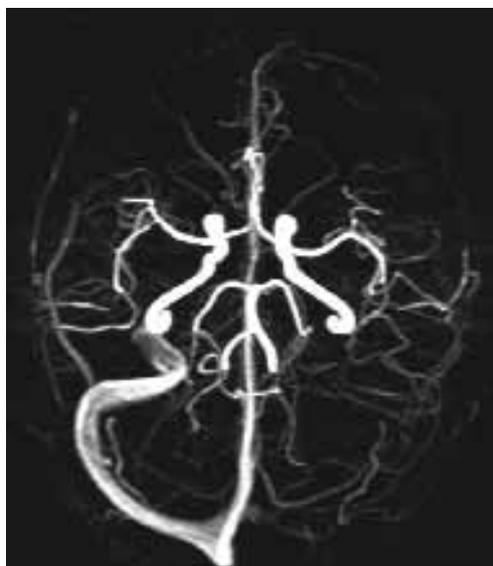


Figura 1 Angio-RM: assenza di flusso a livello del seno trasverso, del seno sigmoideo e della giugulare interna sinistra

Discussione

La trombosi delle vene cerebrali o dei seni venosi (TVC) è un disordine cerebro-vascolare che colpisce prevalentemente i giovani adulti e i bambini. L'incidenza annuale è di 3-4 casi per milione negli adulti e di 7 casi per milione nei bambini. Circa il 75% dei pazienti è costituito da giovani donne [2]. Un recente studio prospettico e multicentrico (*International Study on Cerebral Vein and Dural Sinus Thrombosis*, ISCVT) [3] ha seguito 624 pazienti con TVC, identificando le caratteristiche comuni, i fattori di rischio e la prognosi.

Dallo studio è emerso che il 79% dei pazienti con TVC è di razza bianca e che il 75% è rappresentato da donne; l'età media è di 37 anni. Tra le donne con TVC, il 14% manifesta trombosi nel post partum, mentre il 6% durante la gravidanza (soprattutto nell'ultimo trimestre). Ben il 54% delle donne con TVC è in trattamento con contraccettivi orali, con un rischio maggiore per gli EPG di terza generazione a base di gestodene o desogestrel [2,3]. Invece nel

34% dei casi è presente una condizione di trombofilia: iperomocisteinemia, mutazione del fattore V Leiden o del gene della protrombina (G20210) [2,4]. L'eterozigosi per la mutazione del gene della protrombina comporta infatti un rischio relativo superiore a 100 di sviluppo di TVC.

Cause infettive vengono riconosciute nel 12% dei casi: otiti e mastoiditi possono complicarsi con trombosi dei seni sigmoidali e del seno trasverso, soprattutto nei bambini [2]. Tra le cause meccaniche di TVC si segnalano i traumi cranici, i traumatismi diretti dei seni venosi o delle vene giugulari (per esempio da cateterismo) e le procedure neurochirurgiche [2,4]. Anche la puntura lombare [2] può esporre a un rischio di TVC e spesso il suo riconoscimento può risultare difficoltoso, in quanto la cefalea che si manifesta dopo la procedura viene in genere attribuita alla manovra stessa, più che alla trombosi. Tipicamente, però, la cefalea secondaria a puntura lombare scompare quando il paziente è sdraiato e si risolve nell'arco di pochi giorni, mentre la cefalea da TVC non si modifica con le variazioni posturali e peggiora nelle prime fasi della malattia (Tab. 2).

Tabella 2 Cause e fattori di rischio associati a trombosi delle vene cerebrali o dei seni venosi

Condizioni genetiche protrombotiche
• Deficit di antitrombina
• Deficit di proteina C e di proteina S
• Mutazione del fattore V Leiden
• Mutazione del gene della protrombina (G20210A)
• Iperomocisteinemia
Condizioni protrombotiche acquisite
• Sindrome nefrosica
• Sindrome da anticorpi antifosfolipidi
• Gravidanza e puerperio
Infezioni (otiti, mastoiditi, sinusiti, meningiti e infezioni sistemiche)
Malattie infiammatorie (lupus eritematoso sistemico, sindrome di Wegener, sarcoidosi, malattie infiammatorie croniche intestinali, sindrome di Behçet)
Malattie ematologiche
• Policitemia vera o secondaria
• Trombocitemia
• Leucemia
• Emoglobinuria parossistica notturna
Farmaci
• Contraccettivi orali
• Asparaginasi
Cause meccaniche
• Procedure neurochirurgiche
• Puntura lombare
• Traumi cranici e dei seni venosi
• Cateterismo della vena giugulare
Varie (disidratazione, soprattutto nei bambini, neoplasie)
Fonte: Stam J. N Engl J Med 2005;352(17):1791-8.

Clinica

Il sintomo più frequente di TVC è rappresentato dalla cefalea, presente in oltre il 90% dei pazienti adulti [2,4,5]. In genere ha un esordio graduale, ma talora può essere improvvisa, mimando un quadro di emorragia subaracnoidea.

Crisi epilettiche si manifestano nel 40% dei pazienti e nel 50% dei casi sono di tipo focale; possono inoltre comparire crisi generalizzate, fino a uno stato di male epilettico (è frequente nelle donne nel peripartum, tanto da entrare in diagnosi differenziale con l'eclampsia) [4,5].

Segni neurologici focali comprendono deficit sia motori che sensitivi centrali (afasia o emianopsia) e si manifestano nel 40-60% dei casi. Iperensione endocranica (IE) isolata (caratterizzata da cefalea, vomito, diplopia e papilledema) si verifica nel 20-40% delle TVC all'esordio. Nel 15-19% dei casi la TVC può manifestarsi con perdita di coscienza e coma, soprattutto se vi è interessamento talamico (Tab. 3) [2,4,5]. La trombosi infetta del seno cavernoso si accompagna a cefalea, febbre, edema periorbitale, proptosi, chemosi e paralisi oculare da coinvolgimento dei nervi oculomotorio, abducente o trocleare [2].

Diagnosi

Nonostante il quadro clinico sia molto variabile, la diagnosi dovrebbe essere sospettata in caso di cefalea a recente insorgenza nel giovane, in caso di sintomi tipici di stroke senza fattori di rischio vascolare, di IE o di infarti emorragici, soprattutto se multipli e in sedi atipiche.

La TC rappresenta la tecnica diagnostica iniziale per escludere altre patologie acute cerebrali, per evidenziare infarti venosi o emorragie, ma spesso può risultare del tutto normale [2,4]. Il gold standard nella diagnosi di TVC è rappresentato dalla combinazione di RM e angio-RM [2,4]. La sola RM può infatti risultare limitata da artefatti di flusso, che possono fornire dati falsamente positivi, e dall'assenza di un segnale iperintenso nelle sequenze T1-T2 pesate, in caso di trombosi acuta all'esordio [6]. Infatti, durante i primi 3-5 giorni, il seno trombosato si presenta iso-intenso in T1 e ipo-intenso in T2, con un quadro quindi difficilmente differenziabile da quello di normalità. Invece l'angio-RM, da sola, non distingue fra trombosi e ipoplasia unilaterale o assenza del seno trasverso. L'angiografia è considerata la tecnica di scelta nei rari casi di trombosi isolata

Tabella 3 Caratteristiche cliniche delle trombosi delle vene cerebrali o dei seni venosi

Cefalea	90%
Papilledema	20-40%
Epilessia	40%
Alterazioni dello stato di coscienza, coma	20%
Febbre	45%

Fonte: Stam J. N Engl J Med 2005;352(17):1791-8.

delle vene corticali, senza trombosi del seno, anche se talora l'interpretazione è resa difficoltosa dalle possibili varianti anatomiche [4,6].

La misurazione del D-dimero, che ha un alto valore predittivo negativo in caso di trombosi, può essere un ausilio diagnostico anche in caso di TVC [7,8]. Tuttavia, uno studio su 73 pazienti con TVC a esordio < 30 giorni ha dimostrato che il 26% di questi ha concentrazioni di D-dimero normali [8]. Pertanto, di fronte a sintomi di recente insorgenza, un D-dimero negativo non esclude del tutto la TVC.

Terapia della fase acuta

La mortalità per TVC in questa fase si aggira intorno al 4% [4]. Gli indici predittivi di mortalità a 30 giorni sono rappresentati da un ridotto livello di coscienza, dalla coesistenza di trombosi venose extracraniche, da emorragia emisferica destra e da lesioni della fossa posteriore [4]. La causa principale di morte è l'erniazione transtentoriale, secondaria a vasta lesione emorragica, a lesioni multiple o a diffuso edema cerebrale. Altre cause di morte [2,4] includono l'insorgenza di uno stato di male epilettico, complicanze internistiche e l'embolia polmonare (EP).

Il primo trattamento nella fase acuta consiste nella stabilizzazione delle condizioni del paziente e nella prevenzione dell'erniazione cerebrale [2]. Ciò può richiedere la somministrazione di mannitolo endovena, la rimozione chirurgica dell'infarto emorragico o l'emicraniectomia decompressiva. Non è noto se la somministrazione di corticosteroidi nella fase acuta ne migliori l'evoluzione [2]. Dovrebbero inoltre essere ricercate eventuali cause della trombosi, come per esempio le infezioni sottostanti, al fine di trattarle efficacemente.

La terapia anticoagulante rappresenta il trattamento di scelta sia nella fase acuta che nelle forme stabilizzate, e trova sempre indicazione, anche in caso di lesioni emorragiche, poiché consente di limitare l'estensione della trombosi, di favorirne la risoluzione e di prevenire l'EP, che spesso si associa alla TVC [4,5]. Non è nota la reale incidenza di EP in corso di TVC, in quanto esistono discrepanze fra studi autoptici e clinici: in studi autoptici l'incidenza di EP in corso di TVC è del 10%, mentre negli studi clinici l'EP sembra complicare la TVC solo nello 0,5% dei casi [9]. Di fatto è un'evenienza possibile, dovuta sia a distacco meccanico del trombo dal seno laterale, sia a una concomitante condizione di trombofilia [5,9].

Nello studio ISCVT [3] la terapia eparinica è stata utilizzata in più dell'80% dei 624 pazienti con i seguenti risultati: il 79% è guarito, l'8% ha presentato sequele neurologiche minori, il 5% invalidità neurologica permanente; solo l'8% dei pazienti è deceduto.

È evidenza corrente che i pazienti con TVC, senza controindicazioni al trattamento anticoagulante, dovrebbero essere trattati con eparina a basso peso molecolare (EBPM) a dosaggio terapeutico o con ENF (con raddoppio dei valori di aPTT) [4,5,10]. Non esistono studi che dimostrino la

superiorità dell'EBPM rispetto all'ENF: in genere, però, si preferisce la prima nei casi di TVC non complicata.

La trombolisi, sia locale che sistemica, viene riservata ai pazienti senza segni di emorragia endocranica, con prognosi peggiore o che presentano complicanze, nonostante un'adeguata anticoagulazione [4,5].

Terapia cronica

La TAO viene raccomandata dopo la fase acuta con target dell'INR fra 2 e 3. La durata ottimale della TAO è sconosciuta [4,5,10]. Recidive della TVC si verificano nel 2% dei pazienti e circa il 5% presenta un evento trombotico extracranico a un anno [4].

In genere il trattamento con antagonisti della vitamina K viene protratto per un periodo di 3 mesi nelle forme secondarie, associato alla correzione dei fattori causali, mentre viene raccomandato un periodo di 6-12 mesi nei pazienti con TVC idiopatica con una condizione di rischio trombotico intermedio (deficit di proteina C o S, eterozigosi per il fattore V Leiden, mutazione G20210A del gene della PT). Un trattamento a lungo termine viene riservato ai pazienti con due o più episodi di TVC, o in caso di unico episodio associato a un rischio trombotico grave (deficit di anti-trombina, omozigosi per il fattore V Leiden, due o più condizioni di trombofilia associate) [5,10].

Terapia sintomatica

Nonostante non vi siano dati, la terapia antiepilettica profilattica in corso di TVC viene raccomandata in caso di deficit neurologici focali o lesioni parenchimali focali TC/RM documentate, con durata del trattamento non nota [4,5].

L'edema cerebrale si osserva nel 50% dei casi di TVC [5]; se di minore entità non richiede trattamento, in quanto la sola terapia anticoagulante è in grado di migliorare il flusso venoso cerebrale e ridurre la pressione endocranica. Nei pazienti con IE e disturbi del visus, la puntura lombare è sufficiente per ridurre la pressione e andrebbe effettuata prima dell'inizio del trattamento anticoagulante. In caso di IE cronica si può usare acetazolamide per os (500-1.000 mg/die); in caso di scarso controllo o intolleranza al farmaco dopo un periodo di 2 settimane, è indicato il drenaggio chirurgico del liquido cerebrospinale tramite shunt lombo-peritoneale [2].

Conclusioni

La TVC rappresenta una malattia relativamente poco frequente ma di sempre maggior riconoscimento grazie alle tecniche di imaging. Va sempre sospettata in caso di cefalea che insorge dopo assunzione di EPG o di crisi epilettica nel post partum, o in caso di epilessia giovanile. La TVC può presentarsi con quadri clinici catastrofici, come deficit neu-

rologici focali o coma, oppure con sintomi aspecifici, come IE isolata, cefalea o crisi epilettiche. Un'attenta anamnesi dei fattori di trombofilia ereditaria o acquisita può guidare al riconoscimento precoce della TVC, che viene attualmente diagnosticata con maggiore accuratezza, grazie alla RM e all'angio-RM. La terapia anticoagulante garantisce una prognosi eccellente nell'85% dei casi. I fattori prognostici negativi [11] sono rappresentati da livelli alterati di coscienza, da emorragie endocraniche estese o dalla sottostante presenza di neoplasia. Le recidive di TVC sono rare, tuttavia in questi pazienti possono manifestarsi trombosi venose anche in altre sedi. Per tale ragione la durata del trattamento anticoagulante deve essere valutata caso per caso [12].

Bibliografia

- [1] Browne TR, Holmes GL. Handbook of epilepsy. II Ed. Philadelphia (PA): Lippincott Williams & Wilkins, 1999.
- [2] Stam J. Thrombosis of the cerebral veins and sinuses. *N Engl J Med* 2005;352(17):1791-8.
- [3] Ferro JM, Canhão P, Stam J, Bousser MG, Barinagarrementeria F; ISCVT Investigators. Prognosis of cerebral vein and dural sinus thrombosis: results of the International Study on Cerebral Vein and Dural Sinus Thrombosis (ISCVT). *Stroke* 2004;35(3):664-70.
- [4] Bousser MG, Ferro JM. Cerebral venous thrombosis: an update. *Lancet Neurol* 2007;6(2):162-70.
- [5] Einhäupl K, Bousser MG, de Bruijn SF, et al. EFNS guideline on the treatment of cerebral venous and sinus thrombosis. *Eur J Neurol* 2006;13(6):553-9.
- [6] Favrole P, Guichard JP, Crassard I, Bousser MG, Chabriat H. Diffusion-weighted imaging of intravascular clots in cerebral venous thrombosis. *Stroke* 2004;35(1):99-103.
- [7] Talbot K, Wright M, Keeling D. Normal D-dimer levels do not exclude the diagnosis of cerebral venous sinus thrombosis. *J Neurol* 2002;249(11):1603-4.
- [8] Crassard I, Soria C, Tzourio C, et al. A negative D-dimer assay does not rule out cerebral venous thrombosis: a series of seventy-three patients. *Stroke* 2005;36(8):1716-9.
- [9] Cakmak S, Nighoghossian N, Desestret V, et al. Pulmonary embolism: an unusual complication of cerebral venous thrombosis. *Neurology* 2005;65(7):1136-7.
- [10] Kearon C, Kahn SR, Agnelli G, Goldhaber S, Raskob GE, Comerota AJ; American College of Chest Physicians. Antithrombotic therapy for venous thromboembolic disease: American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines (8th Edition). *Chest* 2008;133(6 Suppl):454-545S.
- [11] Dentali F, Gianni M, Crowther MA, Ageno W. Natural history of cerebral vein thrombosis: a systematic review. *Blood* 2006;108(4):1129-34.
- [12] Monagle P, Chalmers E, Chan A, et al; American College of Chest Physicians. Antithrombotic therapy in neonates and children: American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines (8th Edition). *Chest* 2008; 133(6 Suppl):887-968S.