



AINAT NEWS

PERIODICO SCIENTIFICO E DI INFORMAZIONE
DELL' ASSOCIAZIONE ITALIANA NEUROLOGI AMBULATORIALI TERRITORIALI

MALATTIA DI MOYAMOYA

TIMOLOGIA

CEFALEE

DEMENZE



IN QUESTO NUMERO:**1. L'Editoriale****Il Medico tra Machine Learning e Reti Neurali**

Nessun progresso tecnologico potrà mai scalfire l'unicità professionale del medico
di Roberto Tramutoli, pag. 4

2. Eppure si muove. Punto e accapo.

Un bilancio positivo per l'AINAT in termini di partecipazione. Il nuovo congresso nazionale alle porte e l'invito a un'ampia partecipazione
di Gennaro Cascone, pag. 7

3. Patologia del caregiver familiare nella malattia di Alzheimer. Risultati preliminari

Le ripercussioni sul caregiver familiare in corso di malattia di Alzheimer: le evidenze da uno studio longitudinale prospettico
di Vincenzo Mascia, pag. 9

4. Le cefalee in età evolutiva

Un vademecum delle cefalee in età infantile e adolescenziale di semplice e rapida consultazione
di Giovanna Trevisi, pag. 12

5. Progetto "Cefalea e Social" nella scuola primaria

L'interessante proposta di un progetto divulgativo-educativo finalizzato a garantire il benessere psicofisico dei soggetti più esposti, vale a dire la fascia infanto-giovanile
di Giovanna Trevisi, pag. 22

6. Cefalea a rombo di tuono (Thunderclap headache). L'importanza del neurologo. Report di un caso.

L'importanza di una diagnosi tempestiva per cefalee pericolose che mimano forme apparentemente Benigne. Il ruolo primario del neurologo
di C. Fattorello Salimbeni, S. D'Anna, L. Lazzarino De Lorenzo, pag. 24

7. L'emicrania vestibolare: matrimonio di convenienza o entità nosologica autonoma?

L'emicrania vestibolare, così come formulata nella ICHD-3, non può essere considerata un'entità nosologica autonoma. Viene avanzata una proposta per una revisione diagnostica con necessità di ulteriori studi di validazione
di Domenico Cassano, pag. 26



8. Emozioni e Neurologia : carrefour culturale e scientifico

La nascita della Timologia, la scienza che tenta di spiegare struttura e funzioni delle emozioni
di Carlo Alberto Mariani, pag. 30

9. Save the date: 17-18-19 ottobre 2019

XIII Congresso Nazionale AINAT, pag.33

INOLTRE

(inserto speciale)

LA MALATTIA DI MOYAMOYA

(Vincenzo Andreone, Stefania Miniello, Rosaria Renna, Giovanni Piccirillo, Luigi Alberto Lanterna)

In copertina

Renè Magritte

La memoria, 1948



L' EDITORIALE

Il Medico tra Machine Learning e Reti Neurali

di Roberto Tramutoli

Nessun progresso tecnologico potrà mai scalfire l'unicità professionale del medico

Il 10 Febbraio 1996 è una data storica per i cultori delle Scienze Matematiche e per gli studiosi di scacchi. A Philadelphia Deep Blue, un nuovo software IBM, strappa una partita al Campione del Mondo di scacchi Garry Kasparov e nel rematch dell'anno successivo vince, sconvolgendo la comunità scacchistica e lo stesso Kasparov. Dodici anni dopo la sfida uomo-macchina sembra già spenta. Magnus Carlsen, attuale campione del Mondo, vanta il punteggio ELO più alto di sempre (2882 punti) ma gli attuali programmi totalizzano punteggi ELO di 3500 o superiori. Come recita la legge di Moore "La complessità di un microcircuito raddoppia ogni 18 mesi e quadruplica ogni 3 anni con una capacità di autoapprendimento praticamente continua ed inarrestabile". Se un grande Maestro può esaminare decine di alternative per ogni mossa un programma si spinge agilmente fino a migliaia e milioni di varianti. Deep Mind apprende in maniera autonoma, sfruttando il così detto *machine learning*, e si appoggia alla tecnologia delle reti neurali. Immaginate Alpha-Zero, il più recente sviluppo della intelligenza artificiale, come un giocatore umano, però forte di una esperienza ultrasecolare e capace di ricordare ogni singola mossa giocata, senza perdere colpi per via dell'anzianità e con una plasticità neurale in grado di autoapprendere con velocità e capacità ben superiori a qualsiasi cervello umano.

Sulla base dell'allarme lanciato dall'OMS, di 132.000 nuovi casi/anno di melanoma, il Prof.

Holger Haenssle, docente di dermatologia all'Università di Heiderlberg, in Germania, ha di recente pubblicato su *Annals of Oncology* un lavoro di ricerca che ha avuto come primo obiettivo determinare i margini di errore nella diagnosi del melanoma, confrontando il lavoro del medico e quello dell'intelligenza artificiale. Secondo questa ricerca, che ha visto 50 esperti dermatologi di 17 paesi e "macchina" sfidarsi a partire da 100 immagini di casi reali, le percentuali di diagnosi errata sarebbero di quasi il 10 % inferiori per il computer rispetto al medico in carne ed ossa. La rete neurale, un software ispirato al funzionamento cognitivo del cervello umano, sarebbe in grado di individuare un melanoma maligno nel 95% dei casi, contro l'86,6% del dermatologo. Ma secondo i ricercatori il gap è destinato ad ampliarsi, rendendo la diagnosi computerizzata ancora più precisa. "Abbiamo allenato la rete neurale sottoponendole oltre 100.000 immagini di nei e melanomi, un numero enormemente superiore a quanto osservabile nella vita di un esperto dermatologo. Insieme alla corretta diagnosi. Ad ogni immagine esaminata, il sistema ha migliorato la sua capacità di diagnosi. La rete ha anche mostrato una maggiore specificità, vale a dire una minore propensione a scambiare per melanomi dei nei innocui, errore che può portare a operazioni di rimozione chirurgica non necessarie".

Non vi è dubbio che notizie come queste pongano al Medico ed alla Medicina una



profonda riflessione sul suo ruolo e sul suo futuro. La Medicina, in quanto sapere in evoluzione, non può che seguire gli sviluppi tecnologiche delle Scienze Madri, come la Fisica, la Matematica o la Chimica.

I nostri Ospedali, le nostre Università sono già pieni di presidi, ed in tutti i campi, senza i quali non sarebbe possibile immaginare una Medicina moderna. I laboratori più svariati nel campo della Biologia, della Genetica, della Chimica Molecolare, delle Immagini si inseguono alla ricerca di nuove metodologie per diagnosi sempre più accurate, precise e precoci, se non per identificare i soggetti a rischio in una fase ancora premorbo. Sempre nuove armi diagnostiche e terapeutiche verranno messe a disposizione dei tecnici, ma non mancano scenari futuri in cui l'Intelligenza artificiale potrebbe sostituire la funzione di algoritmo decisionale o terapeutico su base umana.

Non so se assisteremo davvero alla sostituzione del ruolo del Medico, ma spesso mi chiedo: se così non fosse, cosa dovrebbe caratterizzare e giustificare ancora l'esistenza del Medico di fronte a tali sviluppi?

Al di là delle tante e spesso retoriche risposte che si danno, come l'umanità, l'unicità del rapporto medico-paziente, o la "fiducia" del paziente nel medico, l'accondiscendenza o la rassicurazione verso il paziente, io credo che vada ritrovata l'essenza della professione o del mestiere o, come altri dicono, dell'arte o della

disciplina, spesso senza aver ben chiaro a cosa si riferiscano.

La risposta, a mio avviso, potrebbe essere "nascosta" in quel Giuramento di Ippocrate, solenne ed al contempo semplice e forse banale, che tutti facemmo a suo tempo ma di cui forse ci sono sfuggiti gli obiettivi. Si noti che al primo punto è il riconoscimento della figura paterna (*considererò come padre colui che mi iniziò e mi fu maestro...*) che condiziona tutto il resto del giuramento e non la dedizione al malato, che viene solo successivamente. Il padre è fonte di vita nella cultura greca e non solo, ed il riconoscimento del Maestro come padre sottintende una nuova vita che il Medico deve accettare e onorare. Tale aspetto giustifica la conclusione del giuramento: *serberò casta e pura da ogni delitto sia la vita sia la mia arte*. Anche qui non può sfuggire che questa nuova vita sia l'obiettivo primario del giuramento e che solo da tale obiettivo ne discende l'arte.

Al di là dei meriti pratici sul campo, delle capacità scientifiche, della dedizione al malato, ciò che configura il Medico è quindi una rettitudine, una morale, *una incapacità al male ed al delitto* che egli ha accettato e giurato di seguire e che deve adempiere *in tutti* gli aspetti della vita, non solo di quella professionale.

E' questo aspetto che dovrebbe garantirne l'unicità professionale, che rimarrà al di là del progresso e che non penso un calcolatore potrà mai supplire.





PUNTO E A CAPO

di Gennaro Cascone

Eppur si muove

Un nuovo numero, tanta partecipazione e, soprattutto, tanta disponibilità nei riguardi dell'AINAT anche da parte di colleghi esterni all'Associazione.

A distanza di pochi mesi dall'uscita del numero zero assistiamo, non senza sgomento, ad una continua crescita che dovrebbe presto portare a un primo, importante traguardo: la registrazione del nostro Journal presso il Tribunale di Salerno con l'ufficializzazione di un Direttore Responsabile e di un Direttore Editoriale. Se tutto andrà per il verso giusto – così come sembra – prevediamo per il prossimo numero di ottobre anche un'uscita in formato cartaceo. E questo per celebrare il XIII congresso nazionale che si presenta con un ricco programma scientifico, con la partecipazione di ospiti anche internazionali. Abbiamo fatto del nostro meglio per creare una giusta commistione tra Territorio, Ospedale e Università. Ciò che conta, cari Soci, è garantire la massima partecipazione: dal 17 al 19 Ottobre p.v. bisognerà "invadere" Napoli.

Scherzi a parte, tornando ad *AINATnews*, in questo numero noterete una prevalenza di articoli sulle cefalee. E' una evenienza spontanea e non premeditata, ma certamente il modo

migliore per omaggiare la SISC che ha concluso nei giorni scorsi il 33° Congresso Nazionale proprio a Napoli. In tale contesto, si è svolto un meeting congiunto SISC-AINAT, nel corso del quale si è discusso de "La gestione del dolore cronico nel Territorio", con brillanti aspettative riguardanti una futura collaborazione tra le due Società.

Per il seguente numero, *AINATnews* si avvale del prezioso contributo da parte del dott. Vincenzo Andreone, uno dei massimi esperti nel campo delle malattie cerebro-vascolari: un pregevole scritto su una patologia rara e, per questo, poco nota ai più, "la malattia di Moyamoya". A tale inserto dedichiamo l'onore della copertina.

Il nostro caldo ringraziamento va ovviamente ai colleghi che hanno profuso il loro impegno nell'inviarci il loro contributo, sempre gradito. A tutti giunga il nostro sentimento di profonda gratitudine perchè una grande AINAT si costruisce solo con la partecipazione più ampia possibile. L'entusiasmo da parte nostra è garantito. Parafrasando Vincent van Gogh, "*meglio morire di passione che di noia*".



Questo numero viene pubblicato in data 25 giugno 2019

Buon Compleanno Presidente



PATOLOGIA DEL CARE GIVER FAMILIARE NELLA MALATTIA DI ALZHEIMER. RISULTATI PRELIMINARI

di Vincenzo Mascia

Le ripercussioni sul caregiver familiare in corso di malattia di Alzheimer: le evidenze da uno studio longitudinale prospettico

Lo scopo dello studio è di valutare nel tempo le condizioni psicofisiche e più in generale di salute del caregiver familiare nella malattia di Alzheimer.

La malattia di Alzheimer rappresenta la forma più comune di demenza con andamento progressivo ed ingravescente che coinvolge i principali domini cognitivi e spesso si complica con disturbi comportamentali.

La patologia del caregiver rappresenta uno dei principali rischi per chi assiste persone affette da malattia di Alzheimer e spesso non è diagnosticata. L'assistenza di questi pazienti può essere devastante sia sul piano fisico che psichico.

Attualmente la gran parte di questi pazienti è assistito a domicilio da un familiare.

Sono stati selezionati 122 pazienti consecutivi ed il loro caregiver con un periodo di osservazione di tre anni e valutazioni intermedie del paziente e del caregiver dopo 12, 24 e 36 mesi.

Durante le valutazioni 6 pazienti e 2 care giver sono deceduti per cui lo studio ha valutato i rimanenti 116 pazienti ed altrettanti caregivers. Tutti i pazienti tranne 4 erano assistiti a domicilio, gli altri erano istituzionalizzati.

I care givers sono femmine nel 72 % dei casi, coniugate nel 65 % dei casi.

L'età media dei pazienti è di 72 anni mentre quella dei caregivers di 56.

L'evoluzione della malattia dei pazienti è stata valutata utilizzando il MMSE.

Sono state utilizzate per valutare i caregivers le seguenti scale :

- Beck depression inventory (BDI)
- Caregiver burden inventory (CBI)
- Multidimensional scale for perceived social support (MSPSS)
- Kingston caregiver stress scale (KCSS)
- Hamilton rating scale for anxiety (HRSA)

La diagnosi di Malattia di Alzheimer è stata fatta secondo i criteri NINCDS – ADRDA ed il DSM V

Si è inoltre valutata l'eventuale insorgenza negli ammalati di disturbi comportamentali e psicotici.

I caregivers venivano inoltre valutati secondo i criteri del DSM V per l'eventuale insorgenza di un disturbo post traumatico da stress.

Le valutazioni statistiche sono state effettuate utilizzando il chi quadro, la regressione lineare, l'analisi della varianza ed il test t di Student. Il valore di $p < 0.05$ è considerato significativo.

Risultati :

I pazienti presentavano una lenta evoluzione della malattia con valori medi del MMSE di 20



all'inizio dello studio, 18 dopo 12 e 24 mesi e 16 dopo 36 mesi.

I disturbi comportamentali comparivano nel 36 % dei pazienti con una durata complessiva di almeno 3 mesi ed erano trattati con basse dosi di antipsicotici.

Solo il 40 % dei pazienti utilizzava farmaci inibitori del reuptake dell'acetilcolina. Farmaci donatori di colina erano proposti ed utilizzati nel 50 % dei pazienti.

La valutazione dei caregivers ha dato i seguenti risultati medi :

dopo 12 mesi:

- BDI = 26 (DS = 4)
- CBI = 60 (DS = 14)
- MSPSS = 17 (DS = 2)
- KCSS = 30 (DS = 2)
- HRSA = 42 (DS = 6)

dopo 24 mesi :

- BDI = 26 (DS = 6)
- CBI = 55 (DS = 8)
- MSPSS = 16 (DS = 2)
- KCSS = 30 (DS = 8)
- HRSA = 48 (DS = 10)

Dopo 36 mesi:

- BDI = 29 (DS = 4)
- CRI = 72 (DS = 8)
- MSPSS = 16 (DS = 3)
- KCSS = 42 (DS = 6)

- HRSA = 49 (DS = 8)

Status sociale, sesso ed età non influiscono sui parametri studiati.

Sono state osservate score più alti nelle scale per la depressione e per l'ansia in base ai rapporti di parentela. I figli presentavano, all'end point dei 36 mesi, valori della Beck depression inventory (BDI 35 v 23 $p < 0.05$) e della scala per l'ansia (HRSA 55 v 43 $p < 0.05$) decisamente più alti mentre nelle scale che valutano lo stress non si percepivano differenze significative in rapporto al grado di parentela.

La comparsa di disturbi comportamentali o psicotici non influiva significativamente così come l'utilizzo degli inibitori del reuptake di serotonina. Si notava invece, sempre all'end point di 36 mesi una differenza degli score della scala della depressione (BDI = 33 v 25 $p < 0.05$).

Nessuna differenza era presente negli score dei caregivers confrontando pazienti istituzionalizzati ed assistiti a domicilio.

Sintomi correlati ad un disturbo post traumatico da stress erano presenti in 12 caregivers dopo 12 mesi di osservazione, 20 dopo 24 mesi e 33 dopo 36 mesi.

Discussione e conclusioni :

L'analisi dei dati evidenzia una importante correlazione tra disturbi psico-cognitivi e la condizione di caregiver. I parametri sono particolarmente elevati per la condizione di depressione del tono dell'umore presente nella gran parte dei soggetti e soprattutto di un disturbo d'ansia che colpisce tutti i soggetti esaminati.



Il disturbo post traumatico da stress risulta invece poco rappresentato (28,5 % dei pazienti). Solo il grado di parentela ha influito positivamente sui valori della scala della depressione e dell'ansia mentre non ha influenzato le scale dello stress correlato alla condizione di care giver.

Risulta quindi importante effettuare costantemente tutte le valutazioni cliniche che

consentano di individuare precocemente l'insorgenza di una condizione di stress e delle sue conseguenze per evitare un punto di non ritorno di difficile gestione clinica.

A questo proposito risulta rilevante che solo il 15 % ha accettato una terapia, farmacologica o psicologica e solo dopo tre anni di osservazione.

Bibliografia essenziale

1. CA Ripamonti et als : *Caregiving familiare e malattia di Alzheimer. Effetti del luogo di cura sul benessere psicofisico del care giver. G. Gerontol* 2015
2. Skaff el als. *Transitions in the caregiving career. Effect on sense of mastery Psychol Aging* 1996
3. Schultz R et als. *Psychiatric and physical morbidity effects of dementia caregiving: prevalence, correlates and causes. Gerontologist* 1995
4. Haley WE et als. *Stress, appraisal, coping and social support as predictot of adaptation-al outcome among dementia caregivers. Psychol Aging* 1987
5. Schultz R et als. *Understandind the intervencion process : a theoretical/conceptual framework for intervencion approaches to caregiving. In Schultz R (eds). Handbook on dementia caregiving. New York: Springer* 2000
6. Epstein-Lubow G et als. *Differences in depression severity in famili caregivers of hospitalized indivuiduals with dementia and family caregivers of outpatients with dementia. Am J Geriatric Psych* 2012
7. Pinna S. et als. *Caregivers burden in nursing homes for patients with dementia: the importance og psychological support. Prevention Res* 2012



LE CEFALEE IN ETÀ EVOLUTIVA

di *Giovanna Trevisi*

Un vademecum delle cefalee in età infantile e adolescenziale di semplice e rapida consultazione

Con il termine di “giovanile” si intende tutta l’età evolutiva comprendendo sia l’età infantile che puberale-adolescenziale.

Una cefalea episodica ad esordio infantile a 4-6 anni è molto probabilmente emicrania anche se non sono presenti ancora i caratteri tipici che solitamente compaiono in epoca puberale-adolescenziale.

Cefalee Primarie

Sono le più frequenti. La loro diagnosi è esclusivamente clinica. Sono correlate ad una

predisposizione costituzionale. Tra esse l’emicrania e la cefalea tensiva rappresentano le forme più frequenti.

Cefalee Secondarie

Rappresentano il 5-13% di tutte le cefalee. Qui il mal di testa rappresenta il sintomo di una malattia che deve essere identificata (deficit della vista, sinusite, meningo-encefalite, tumori, patologie vascolari...)

CLASSIFICAZIONE INTERNAZIONALE DELLE CEFALEE (ICHD-III BETA)

1. Emicrania
2. Cefalea di tipo tensivo
3. Cefalea a grappolo ed altre cefalee trigeminali autonome
4. Altre cefalee primarie
5. Cefalea attribuita a trauma della testa e/o del collo
6. Cefalea attribuita a disturbi vascolari cranici o cervicali
7. Cefalea attribuita a disturbi non vascolari intracranici
8. Cefalea attribuita a una sostanza o alla sua sospensione
9. Cefalea attribuita a infezione
10. Cefalea attribuita a un disturbo metabolico
11. Cefalea o dolore facciale attribuita a un disordine del cranio, collo, occhi, orecchi, naso e seni paranasali, denti, bocca o altre strutture facciali o craniche.
12. Cefalea attribuita a disturbo psichiatrico
13. Nevralgie craniche, e cause centrali di dolore facciale
14. Altra cefalea, nevralgia cranica, dolore facciale centrale o primario



Emicrania

L'emicrania rappresenta la più frequente forma di cefalea primaria del bambino, almeno fino all'adolescenza, ed è tipicamente dovuta ad una predisposizione familiare, testimoniata dall'alta percentuale in questi pazienti di familiarità per cefalea.

Può manifestarsi a qualsiasi età anche se i sintomi della prima infanzia sono peculiari e, spesso, non includono il mal di testa. Essi

possono inquadrarsi in condizioni patologiche vere e proprie ad andamento periodico quali equivalenti emicranici (vomito ciclico, dolori addominali, vertigini parossistiche benigne, torcicollo parossistico, dolori ricorrenti agli arti inferiori).

Nel bambino più grande, invece, il sintomo predominante dell'emicrania è il mal di testa.

ETA'	3-7 anni	7-11 anni	15 anni
Prevalenza	1.2-3.2 %	4-11%	8-23%
Rapporto M/F	M>F	M=F	F>M

Emicrania in età pediatrica

Emicrania senza aura

CRITERI DIAGNOSTICI

- A. Almeno 5 attacchi che soddisfino i criteri B-D
- B. La cefalea dura 1(4)-72 h (non trattata o trattata senza successo)
- C. La cefalea presenta almeno due delle seguenti caratteristiche:
 1. Localizzazione unilaterale (bilaterale)
 2. Qualità pulsante
 3. Intensità media o forte
 4. Aggravata o che limiti le attività fisiche di routine
- D. Alla cefalea si associano almeno una delle seguenti condizioni:
 - nausea o vomito
 - fotofobia o fonofobia
- E. Non attribuita ad altra condizione o patologia

Quando attacchi di emicrania senza aura si verificano per almeno 15 giorni al mese per un periodo di almeno 3 mesi si parla di *emicrania cronica*



FATTORI SCATENANTI (più o meno associati)

- *Stress psico-fisico*
- *Rilassamento dallo stress*
- *Cambiamenti delle abitudini del sonno*
- *Cambiamenti crono-biologici*
- *Mancata assunzione di cibo ai pasti*
- *Mestruazioni*
- *Pillola anticoncezionale*
- *Alcool*
- *Esposizione a particolari odori*
- *Esposizioni a particolari luci*
- *Infezioni*
- *Traumi cranici*
- *Ingestione di specifici alimenti?*

Il fattore dieta nell'emicrania pediatrica

“ Fattori dietetici potrebbero intervenire in fasi del processo emicranico influenzando il rilascio di serotonina e norepinefrina, causando vasocostrizione e vasodilatazione o

diversamente stimolando direttamente i gangli del nervo trigemino, i nuclei del tronco, il talamo, la corteccia....” (Millichap JG, Pediatric Neurology 2003)

- *Formaggio (tiramina)*
- *Agrumi (amine fenoliche)*
- *Cioccolato (feniletilamina)*
- *Insaccati, hot dog (nitriti)*
- *Derivati del latte (caseina)*
- *Cucina asiatica (glutammato monosodico)*
- *Grassi e cibi fritti (Acido linoleico ed oleico)*
- *Caffeina*
- *Coloranti e conservanti (tartrazina, solfiti)*
- *Dolcificanti (aspartame)*
- *Vino, birra (istamina,tiramina,solfiti)*
- *Digiuno (ipoglicemia)*



Emicrania con aura: criteri diagnostici ICHD-3

A. Almeno 2 attacchi che soddisfino i criteri B e C

B. Uno o più dei seguenti sintomi dell'aura completamente reversibili:

1. visivi
2. sensitivi
3. parola/linguaggio
4. motori
5. del tronco encefalo
6. retinici

C. Almeno due delle quattro seguenti caratteristiche:

1. almeno un sintomo dell'aura si sviluppa gradualmente in ≥ 5 minuti e/o due o più sintomi si verificano in successione
2. ogni singolo sintomo dura 5-60 minuti
3. almeno un sintomo dell'aura è unilaterale
4. l'aura è accompagnata, o seguita entro 60 minuti, da cefalea

D. Non meglio inquadrata da altra diagnosi ICHD-3 ed è stato escluso un attacco ischemico transitorio.

Il mal di testa, in questa forma, è dunque preceduto da veri e propri sintomi neurologici come formicolii, riduzione della forza o della sensibilità in una parte del corpo, disturbo del linguaggio, confusione, disturbo della vista (visione di luci, offuscamento della vista, perdita di parte del campo visivo, illusioni visive o figure distorte “*S. di Alice nel Paese delle meraviglie*”).

La *sindrome di Alice nel paese delle meraviglie* comprende un complesso di sintomi caratterizzato da alterata percezione della forma di oggetti o persone che sembrano essere più piccoli o più grandi rispetto al normale o da alterato senso del trascorrere del tempo.

Fu Lippman, un neurologo californiano, a dar nome a tale quadro nel 1952 descrivendo distorsioni nella percezione della forma e delle



dimensioni (sensazione di un orecchio che si gonfiava per 15 cm, sensazione di fluttuazione in aria , di mani che si ingrandivano, di colli che si allungavano come

telescopi: tutte sensazioni analogamente descritte da Carrol nel testo di Alice).



Cefalea tensiva

- A. Almeno 10 attacchi che soddisfino i criteri B-D
- B. La cefalea dura 30min-7 gg (non trattata o trattata senza successo)
- C. La cefalea presenta almeno due delle seguenti caratteristiche:
 - localizzazione bilaterale
 - qualità gravativo-costrittiva
 - dolore con intensità lieve-media non aggravata da o che limiti le attività fisiche di routine (per es. camminare, salire le scale)
- D. Alla cefalea si associa almeno una delle seguenti condizioni:
 - assenza di nausea e/o vomito
 - può essere presente fotofobia o fonofobia ma non entrambe
- E. Non attribuita ad altra condizione o patologia

Fattori ambientali ed individuali predisponenti alla cefalea tensiva

(An la P Lancet Neurol 2006 - Antila P Lancet Neurol 2006)

Stress psico-sociale

Disordini psichiatrici (s.depressive nella CTEF)

Scarse relazioni con i coetanei

Disarmonia nel nucleo familiare

Disfunzione oro-mandibolare

Malattie somatiche

Malattie croniche (> CTC)

Stress associato alle trasformazioni somatiche dell'adolescenza

Cefalee in eta' evolutiva:nuovi fattori scatenanti

Un cenno a parte merita il rapporto tra cefalea ed uso di internet La cefalea, intesa come patologia, corre online già a 10 anni. Sembra dovuta a connessioni internet per molte ore al giorno che "entrano" nella psiche, finiscono per "saccheggiare" il sonno e mutarsi in malattie da cui si esce, e non sempre, solo al termine di laboriosi percorsi terapeutici.

I casi di cefalea, cronica e non, legati alla dipendenza da internet, sono alla base del 40% dei disturbi del sonno degli adolescenti che, per atteggiamenti spesso troppo permissivi dei

genitori, vengono colpiti da patologie che si cronicizzano.

Gli adolescenti sono cattivi dormitori e saltano molte ore di sonno, soprattutto per l'uso di internet.

Ciò rappresenta un'angoscia costante di molti genitori che conducono a visita i figli che non dormono mai e che vengono colpiti da cefalee invalidanti.

Oltre all'overdose di internet, a far schizzare in alto il valore delle cefalee croniche è il fenomeno del bullismo nelle aule didattiche (come da uno studio condotto presso la ASL dell'Aquila).



Il bullismo a scuola e sui social rappresenta per gli adolescenti ed i bambini un problema in grado di far insorgere malesseri fisici (mal di testa, mal di pancia, nausea...) che possono cronicizzare e mandare a pezzi il rendimento scolastico, minare il sonno ed alterare seriamente l'equilibrio psico-fisico.

Molte cronicizzazioni di cefalee, ovvero la presenza del sintomo per più di 15 giorni al mese per più di tre mesi, sono attribuite alle problematiche scolastiche che in alcune realtà possono superare anche il 40%.

I risultati di uno studio condotto nel 2012 presso l'Università di Pernambuco (Brasile), hanno dimostrato un'alta prevalenza negli adolescenti dell'emigrania seguita dalla cefalea tensiva.

E' stato, inoltre, osservato che la maggior parte degli adolescenti che trascorrevano molto tempo davanti a congegni elettronici, era affetta da cefalea in particolare di tipo emicranico.

Tali osservazioni e correlazioni portavano, dunque, a considerare l'eccessivo uso di congegni elettronici quale fattore di rischio per cefalea.

Evoluzione delle cefalee nel bambino e nell'adolescente

Emicrania: dopo 5-8 anni il 26% non presenta più cefalea, il 26% presenta un quadro di cefalea

tensiva, il 49% ancora un quadro di emicrania, e nel 50% dei casi la frequenza del dolore si riduce di almeno il 50%.

Cefalea tensiva: dopo 5-8 anni il 38% non presenta più cefalea, il 21% presenta un quadro di emicrania, il 41% ancora un quadro di cefalea tensiva, e nei 2/3 dei pazienti la frequenza del dolore si riduce di almeno il 50%.

Miti da sfatare: il mal di testa in età evolutiva

"Di fronte ad un bambino con mal di testa dobbiamo pensare in primo luogo ad un tumore cerebrale"

L'incidenza dei tumori cerebrali in età scolare (< 8 anni) è valutata intorno allo 0,003%/anno; Nella quasi totalità dei casi la cefalea non l'unica manifestazione clinica, infatti:

il 99% ha almeno un altro sintomo neurologico; il 98 % ha almeno un segno neurologico.

Dovremmo effettuare una RM in 50.000 bambini per evidenziare un tumore cerebrale asintomatico.

Fattori di rischio per cefalee pericolose

- Insorgenza recente, improvvisa e violenta;
- Peggioramento in breve tempo;
- Cambiamento del normale pattern cefalalgico;
- Risvegli notturni causa dalla cefalea;
- Associazione con vomito a getto, malessere generale e febbre;
- Cefalea unilaterale fissa.
- Insorgenza dopo sforzi fisici;
- Età ≤ 3 anni

Principi generali di terapia delle cefalee primarie

Definire la diagnosi di forma clinica.

Valutare con attenzione il "peso" della cefalea. La cura è legata alla frequenza ed alla gravità degli attacchi, la presenza ed il grado di disabilità provocata dal dolore, l'impatto della storia clinica sulla qualità della vita, la presenza di sintomi associati (ad es. nausea o vomito).



Chiarire ai pazienti ed ai loro familiari le caratteristiche della malattia e le possibili scelte terapeutiche.

Discutere il razionale di una particolare cura, compresi i suoi possibili effetti collaterali, incoraggiare il paziente ad identificare e poi evitare i possibili fattori scatenanti.

Coinvolgere attivamente il paziente (e la famiglia) nel sorvegliare l'evoluzione clinica attraverso l'uso di "diari" che permettano di registrare gli episodi di dolore, i possibili fattori scatenanti, l'interferenza con le abitudini di vita. Definire un programma individualizzato considerando la risposta e la tolleranza del paziente a specifiche cure.

Principi generali della profilassi delle cefalee primarie

Quando intraprendere un trattamento di profilassi farmacologica

1. Sono presenti più di 4 attacchi al mese
2. Le crisi durano più di 4 ore
3. L'intensità è medio-grave
4. Non si ottiene una risposta soddisfacente con la sola terapia sintomatica
5. La terapia sintomatica produce effetti indesiderati non accettabili

Prima di intraprendere un trattamento preventivo è utile

1. Osservare il paziente per almeno due mesi attraverso un diario clinico.
2. Dare indicazioni comportamentali (stile di vita, evitamento di possibili fattori scatenanti) per verificarne l'eventuale efficacia.
3. Prevedere un periodo di wash-out in caso di trattamenti già in corso.

Obiettivi della profilassi

1. Ridurre la frequenza e l'intensità delle crisi dolorose
2. Ridurre il grado di disabilità
3. Migliorare la qualità della vita del paziente
4. Evitare l'eccessivo uso di farmaci sintomatici

CONCLUSIONI

La cefalea in età pediatrica non deve suscitare spavento né, al contrario, deve essere accettata come qualcosa di inevitabile ed incurabile.

La storia clinica riveste un ruolo cruciale al fine di un corretto inquadramento delle forme di cefalea, in particolare nei soggetti di età pediatrico-giovanile, dove l'individuazione dei fattori scatenanti (alterazioni del ritmo sonno-veglia e delle abitudini alimentari, sedentarietà ed eventuale presenza di disagio scolastico o familiare) riveste una notevole importanza nel favorire la cefalea su di un chiaro terreno di predisposizione genetico-familiare.

Dopo il primo contatto clinico, importante ruolo riveste il diario degli attacchi che rappresenta un mezzo utile sia per l'identificazione di eventuali fattori scatenanti sia per l'eventuale successiva strategia terapeutica.

Prima di impostare una terapia per l'attacco vanno considerate alcune regole importanti come modificare le abitudini di vita evitando i potenziali fattori scatenanti, identificando gli eventuali problemi scolastici per i quali può essere indicato un supporto psico-sociologico.

E' indubbio che i mal di testa influenzano qualitativamente la vita sociale e scolastica del bambino, limitandone il gioco, il divertimento ed il rendimento scolastico; ecco perché è importante cercare di capire le cause che li scatenano controllando la periodicità e l'intensità delle manifestazioni del dolore.



Una maggiore attenzione può aiutare a valutare la situazione con un approccio specialistico in grado di stabilire la terapia più adatta ai sintomi lamentati dal bambino.

Presso il Distretto di Campi Salentina è attivo un ambulatorio per le cefalee (sia per gli adulti che per i bambini), centro di riferimento riconosciuto dalla SISC di cui è responsabile la sottoscritta, che si avvale di un approccio specialistico ambulatoriale finalizzato alla prevenzione e diagnosi e cura di tale patologia.

E' proprio a proposito di prevenzione, allora, che si potrebbe parlare dall'ambiente in cui vivono questi ragazzi, a volte partecipe se non addirittura responsabile dell'insorgenza di tale patologia.

“Alleggerire” il loro vivere quotidiano può essere, ad esempio, un buon modo per affrontare il problema.

I ragazzi, molto spesso, sono bombardati da una quantità di stimoli spesso non scelti da loro ma inculcati dagli adulti, talvolta in modo esplicito altre volte subliminale: danza, nuoto, teatro, palestra... troppi impegni che essi sono obbligati a rispettare senza che sia una loro libera scelta ma solo, nella migliore delle ipotesi, per “tener contenti” i genitori.

Un discorso a parte merita poi l'uso indiscriminato di mezzi informatici e telematici di cui si è parlato precedentemente.

Mi auguro, quindi, che tutti coloro i quali interagiscono con i ragazzi, non solo i genitori ma anche la scuola, capiscano che essi hanno dei limiti che l'adulto ha il dovere di conoscere e rispettare, senza caricare di responsabilità spalle ancora troppo deboli.

Alcuni genitori dovrebbero capire che i loro sogni non devono diventare “incubi” per i loro figli e devono intervenire nei modi dovuti, ovviamente proporzionati all'età, per impedire che i mezzi informatici trasformino in realtà virtuali le realtà vissute.

Gli operatori scolastici ed anche coloro i quali operano nel mondo giovanile al di fuori della scuola, devono essere pronti a cogliere ogni segno di disagio che possa trasformarsi in patologia ed interagire, quindi, con la famiglia.

Questa nuova consapevolezza, ovviamente, non risolverà completamente il problema delle cefalee ma contribuirà sicuramente a limitarne la loro incidenza o quantomeno a ridurne la frequenza, l'intensità e soprattutto un eventuale intervento farmacologico, sicuramente meno auspicabile nei soggetti così giovani.





PROGETTO “CEFALEA E SOCIAL” NELLA SCUOLA PRIMARIA

di Giovanna Trevisi

L'interessante proposta di un progetto divulgativo-educativo finalizzato a garantire il benessere psico-fisico dei soggetti più esposti, vale a dire la fascia infanto-giovanile

Il progetto nasce da un'idea sviluppata operando sul territorio, negli ambulatori dedicati alle cefalee e dall'osservazione di un sempre maggiore numero di bambini ed adolescenti affetti da cefalea, che fanno uso eccessivo di social network.

L'accesso abnorme ad Internet per molte ore al giorno entra nella psiche, già a 10 anni, finisce per “saccheggiare” il sonno e si trasforma in malattie da cui si esce, e non sempre, solo al termine di laboriosi percorsi.

I casi di cefalea legati alla dipendenza da Internet sono alla base del 40% dei disturbi del sonno degli adolescenti che, anche per atteggiamenti spesso troppo permissivi dei genitori, vengono colpiti da patologie che tendono a cronicizzare.

Ciò rappresenta, quasi in contraddizione, un'angoscia costante di molti genitori che conducono a visita i propri figli i quali non “dormono mai” e che vengono colpiti da cefalee spesso invalidanti.

Oltre all'overdose di Internet, a far schizzare in alto il valore della frequenza delle cefalee croniche, è il fenomeno del bullismo nelle aule scolastiche che attualmente si configura, nei suoi aspetti più deleteri, con il cyberbullismo, così come da uno studio condotto presso la ASL dell'Aquila.

Il bullismo a scuola e sui social rappresenta per gli adolescenti ed i bambini un problema capace di far insorgere malesseri fisici (mal di testa, mal di pancia, nausea...) che possono cronicizzare e

mandare a pezzi il rendimento scolastico, minare il sonno ed alterare seriamente l'equilibrio psico-fisico.

I risultati di uno studio condotto nel 2012 presso l'Università di Pernambuco (Brasile), hanno dimostrato un'alta prevalenza negli adolescenti, che trascorrono gran parte del tempo davanti a congegni elettronici, dell'emicrania seguita dalla cefalea tensiva.

Tali osservazioni e correlazioni hanno portato, dunque, a considerare l'abuso dei social in senso lato quale fattore di rischio per cefalea.

Da questi presupposti nasce l'idea di portare nella scuola primaria un progetto divulgativo-educativo, da parte di chi opera nel settore, che preveda uno spazio di poche ore così articolato: una prima parte dedicata all'aspetto divulgativo-conoscitivo tramite presentazione di slides a docenti, alunni e genitori, opportunamente convenuti presso uno spazio scolastico, ed una seconda dedicata alla distribuzione e compilazione da parte dei ragazzi di un questionario sulle cefalee.

Tale proposta avrebbe il doppio scopo di far prendere consapevolezza agli adolescenti di un problema così importante e di poter costituire, contemporaneamente, la base di uno studio epidemiologico a largo raggio (studi in questo ambito a tutt'oggi deficitari).

Il fine ultimo di tale progetto è, comunque, rappresentato dalla centralità del benessere dell'adolescente che deve esserne il faro-guida.




Allo scopo, è fondamentale la sinergia fra gli specialisti del settore, gli operatori scolastici e tutti coloro i quali operano nel mondo giovanile, che dovranno essere pronti a cogliere ogni segno di disagio prima che esso si trasformi in patologia.

Ovviamente l'interazione con la famiglia è fondamentale; questi incontri, infatti, dovrebbero servire per rendere coscienti prima di tutto i genitori, talvolta i veri responsabili del

problema, se non altro per omissione di controllo.

Queste nuove consapevolezza, ovviamente, non risolveranno completamente il problema delle cefalee ma contribuiranno sicuramente a limitarne l'incidenza o quantomeno a ridurre la frequenza, intensità e soprattutto un eventuale intervento farmacologico sicuramente meno auspicabile nei soggetti così giovani.



SOCIETA' ITALIANA PER LO STUDIO DELLE CEFALIE
IX Giornata Nazionale del Mal di Testa
20 maggio 2017

La Società Italiana per lo Studio delle Cefalee (SISC), intende svolgere un'indagine sul mal di testa.
L'indagine è basata su un questionario anonimo che verrà proposto a tutti coloro che soffrono di mal di testa, che visitino il sito www.sisc.it o che si presentino ad una struttura sanitaria dedicata alle cefalee e che vogliono contribuire a questo progetto.
Il tempo richiesto per la compilazione è di pochi minuti.
I risultati ottenuti dalla valutazione dei questionari saranno utilizzati a scopo scientifico.
La ringraziamo per la collaborazione.

Francesco Pierelli
Presidente SISC

Lidia Savi
Segretario SISC


ETA' SESSO: F M NAZIONALITA'

1. LUOGO DI VITA:
 Italia - Regione: specificare
 Europa - Stato: specificare
 altro: specificare

2. DA CHI E' SEGUITO PER IL SUO MAL DI TESTA ? (SONO POSSIBILI PIU' RISPOSTE)
a) nessuno b) medico di famiglia c) Centro Cefalee
d) medico specialista: neurologo psichiatra ortopedico reumatologo ginecologo
 osteopata omeopata fisiatra terapeuta del dolore
 altro: specificare

3. NELL'ULTIMO ANNO SI E' RECATO AL PRONTO SOCCORSO A CAUSA DEL MAL DI TESTA?
a) una volta b) due volte c) più di due volte d) no, mai

4. QUALI DI QUESTE CURE PER IL MAL DI TESTA HA UTILIZZATO O UTILIZZA? (SONO POSSIBILI PIU' RISPOSTE)
a) farmaci tradizionali b) farmaci omeopatici c) agopuntura
d) psicoterapia e) dieta f) osteopatia
g) biofeedback h) TENS i) massaggi
j) bite m) blocco anestetico n) fisioterapia
o) altro (specificare)



SOCIETA' ITALIANA PER LO STUDIO DELLE CEFALIE
IX Giornata Nazionale del Mal di Testa
20 maggio 2017

5) PER QUANTI GIORNI AL MESE HA AVUTO MAL DI TESTA NEGLI ULTIMI 3 MESI? (Consideri tutti i mal di testa, sia quelli leggeri o di breve durata che quelli più forti e duraturi)
a) Meno di un giorno al mese b) 1 - 4 giorni/mese c) 5 - 9 giorni/mese
d) 10 - 14 giorni/mese e) 15 - 30 giorni/mese

6. NEGLI ULTIMI TRE MESI, SI E' TROVATO IN UNA DI QUESTE SITUAZIONI A CAUSA DEL MAL DI TESTA? (Indichi il numero di giorni per ogni affermazione)
a) non sono andato al lavoro (o a scuola) per giorni
b) ho evitato di svolgere le faccende domestiche per giorni
c) ho evitato occasioni di svago o impegni sociali per giorni
d) ho svolto male le mie attività lavorative e/o domestiche per giorni
e) non sono stato a mio agio in attività di svago o sociali per giorni

7. QUALE FARMACO O FARMACI UTILIZZA QUANDO COMPARE IL MAL DI TESTA ? (NON INDICHI EVENTUALI CURE PREVENTIVE MA SOLO I FARMACI CHE ASSUME QUANDO HA MAL DI TESTA, PER FARLO PASSARE)
.....
.....

8. PER QUANTI GIORNI, NEGLI ULTIMI 3 MESI HA ASSUNTO IL/ I FARMACI PER IL MAL DI TESTA SPECIFICATO/ I NELLA DOMANDA PRECEDENTE?
a) Meno di un giorno al mese b) 1 - 4 giorni/mese c) 5 - 9 giorni/mese
d) 10 - 14 giorni/mese e) 15 - 30 giorni/mese

9. COME VALUTA IL SUO MAL DI TESTA?
a) un problema molto importante b) importante c) relativamente importante d) sopportabile

10. COME DESCRIVEREBBE O DEFINIREBBE IL SUO MAL DI TESTA?
.....
.....

La ringraziamo per la gentile collaborazione.

Se vuole ricevere i risultati del sondaggio, le news della SISC ed essere contattato per simili iniziative future, indichi di seguito il Suo indirizzo di posta elettronica@.....



CEFALEA A ROMBO DI TUONO (THUNDERCLAP HEADACHE). L'importanza del neurologo. Report di un caso.

di C. Fattorello Salimbeni, S. D'Anna, L. Lazzarino De Lorenzo (AINAT sezione triveneta)

L'importanza di una diagnosi tempestiva per cefalee pericolose che mimano forme apparentemente Benigne. Il ruolo primario del Neurologo.

Il caso clinico, che risale al 2017, riguarda una donna di 66 anni, P.R., abitante a Venezia, affetta da ipertensione arteriosa in terapia con ace-inibitori. Restante anamnesi patologica remota muta. Il giorno 3 febbraio, di sera, ha accusato improvvisamente una cefalea molto intensa, non pulsante, prevalente a livello frontale e occipito-nucale, l'assunzione di Momentact è risultata inefficace. Il giorno successivo, 4 febbraio, si è svegliata con lo stesso forte mal di testa, nausea ed episodi successivi di vomito, fosfeni e fotofobia. 1 fiala im di Plasil riduceva la nausea/vomito ma non gli altri sintomi. Il giorno 5 febbraio, persistendo la sintomatologia, dopo aver consultato telefonicamente la guardia medica è stata condotta in PS. Sul referto di dimissione venivano allegati i seguenti sintomi: scotomi, fotofobia e dolore alla fronte e all'occipite. Diagnosi di dimissione: "Verosimile forma di cefalea emicranica. Scotomi". Prescrizione di visita oculistica per il giorno successivo. Durante tutta la notte della medesima giornata ha sopportato cefalea intensa. Il mattino dopo, 6 febbraio, torna in PS per visita oculistica denunciando la medesima sintomatologia e in più uno scotoma persistente in OS. La visita oculistica è risultata negativa. La medesima cefalea la sveglia anche di notte. Il giorno successivo, 7 febbraio, persistendo inalterati i sintomi suddescritti va dal curante che rileva PA di 200 mm hg di sistolica e aggiunge un

diuretico alla cura antiipertensiva in atto. Il giorno 8 febbraio situazione invariata con cefalea sempre intensa. Il giorno 9 febbraio, al mattino, cerca di andare in bagno ma lamenta profonda astenia arti inferiori, con difficoltà a muoversi autonomamente e viene riportata a letto. Qui accusa una crisi convulsiva generalizzata tipo grande male. Il 118 la trasporta in ospedale e la TAC cerebrale dimostra un vasto ematoma intraparenchimale occipitale dx, che ha richiesto un intervento neurochirurgico urgente di evacuazione. Nella descrizione dell'atto operatorio non sono stati descritti aneurismi o malformazioni vascolari. Sono residuati importanti esiti invalidanti.

Riepilogando la signora ha accusato una cefalea intensa frontale e occipitale (da quanto riferito nelle documentazioni anamnestiche), acuta (ha raggiunto rapidamente il suo acme) e persistente per 6 gg, presente già al mattino al risveglio e anche notturna negli ultimi 3gg. Aveva una storia di ipertensione arteriosa ma non di emicrania né di altro tipo di cefalea primaria. Sintomi associati fosfeni, fotofobia, nausea e vomito e uno scotoma OS negli ultimi 3 gg. Per questo intenso mal di testa ha fatto in 6 gg 2 accessi al PS, 1 visita dal medico curante, 1 visita oculistica, 1 chiamata telefonica alla guardia medica ma nessuna visita neurologica. In caso di cefalea improvvisa, intensa, persistente per più giorni, resistente ai comuni analgesici, presente già al mattino al risveglio e



anche di notte, in un soggetto con più di 50 anni di età e che non ha alcuna anamnesi di emicrania né di altra cefalea primaria, è doveroso considerare che possa trattarsi di una cefalea di tipo secondario e in particolare di una cefalea “minacciosa” per la vita perché legata a una patologia vascolare acuta/subacuta cerebrale, ed è altrettanto obbligatorio consultare il neurologo. Le linee guida delle varie società scientifiche della cefalea e le raccomandazioni di best practice sono concordi, in casi come questo, ad attivare percorsi neurologici/neuroradiologici di urgenza-emergenza che comprendono TAC cerebrale, angiRM con mdc e, se tutto negativo, anche rachicentesi per studio liquorale, con ricovero del paziente. Le caratteristiche della cefalea in questione, non comune ma di severa intensità, depongono per una thunderclap headache, per l’insorgenza improvvisa e inaspettata, proprio come un rombo di tuono, e che raggiunge rapidamente una elevata intensità di dolore. Il termine “a rombo di tuono” è stato usato per la prima volta nel 1986 per descrivere una cefalea con queste caratteristiche in un aneurisma cerebrale non rotto, con documentazione angiografica di un vasospasmo cerebrale multifocale e segmentario. Se da un lato questa cefalea può essere correlata a una

patologia vascolare cerebrale di tipo minaccioso, come nel nostro case report, e quindi interpretata come possibile cefalea secondaria o sintomatica, dall’altro, aumentandone la complessità eziopatogenetica, lo stesso termine “a rombo di tuono” è stato da allora adottato per descrivere una cefalea benigna, idiopatica e ricorrente, una variante dell’emicrania detta anche “crash migraine”, che è sicuramente più frequente della forma sintomatica ma che deve sempre essere una diagnosi di esclusione. La forma sintomatica si verifica soprattutto nell’ESA, da microfissurazione aneurismatica, ma anche nella trombosi dei seni venosi cerebrali, nella apoplezia della ghiandola pituitaria, nella dissezione delle arterie cervicocefaliche, nelle crisi ipertensive acute, negli ematomi intracerebrali. Certamente tale cefalea di norma viene valutata in prima istanza dal medico del PS e dal neurologo ospedaliero ma talvolta giunge alla osservazione anche dallo specialista neurologo ambulatoriale. E’ necessario riconoscerla ed applicare le raccomandazioni delle linee guida, per salvaguardare innanzitutto la salute e la vita del paziente, ma anche, nei casi ad esito non favorevole, per tutelare noi medici da implicazioni medico-legali e da richieste di risarcimento.

Bibliografia.

-Day JW, Raskin NH. Thunderclap headache: symptom of unruptured cerebral aneurysm. Lancet 1986;ii:1247-8 -Dodick DW. Thunderclap headache. BMJ 2017, stroke and vascular neurology -- Scottish intercollegiate guidelines network: diagnosis and management of headache in adults. National clinical guideline -The International Classification of Headache disorders, 3rd edition. Cephalalgia 2018, vol 38 (I) I-2II



L'EMICRANIA VESTIBOLARE: MATRIMONIO DI CONVENIENZA O ENTITA' NOSOLOGICA AUTONOMA?

di Domenico Cassano, Centro Cefalee, Distretto 60, Nocera Inf., ASL SA

L'emicrania vestibolare, così come formulata nella ICHD-3, non può essere considerata un'entità nosologica autonoma. Viene avanzata una proposta per una revisione diagnostica con necessità di ulteriori studi di validazione.

Introduzione

I rapporti tra cefalea e vertigine sono noti sin dall'antichità, descritti sia da Areteo di Cappadocia nel 131 a.C. che da Edward Liveing, nel suo trattato *On Megrin, sick-headache and some allied disorders* del 1873.

Un rinnovato interesse sull'argomento si riscontra a partire dagli anni '60, con Bickerstaff che descrive l'Emicrania basilare (1961), seguito da Basser (1964) che identifica la Vertigine parossistica benigna dell'infanzia quale precursore emicranico. Witty nel 1967 amplia i confini di tale relazione sindromica introducendo il concetto di equivalente emicranico; Slater nel 1979 definisce quale entità nosologica la Vertigine ricorrente dell'adulto, prima casistica di pazienti affetti da emicrania con crisi vertiginose che si manifestano nel periodo florido della sindrome cefalalgica.

Da allora a tutt'oggi, intorno a tale argomento si è assistito a un proliferare di pubblicazioni che, negli ultimi tre decenni, "tendono a raddoppiare approssimativamente ogni 5 anni" (Stolte B et al, 2015).

Nosografia

La International Headache Society nelle prime due edizioni della Classificazione delle Cefalee (ICHD-I, 1988; ICHD-II, 2004) non riconosce come entità clinica autonoma i disturbi

vertiginosi che si presentano nell'ambito di una sindrome emicranica sia del bambino che dell'adulto: collocati nell'ambito delle sindromi periodiche dell'infanzia (vertigine parossistica benigna); in associazione ad altri sintomi nell'emicrania basilare; oppure isolati, non seguiti da una crisi emicranica (attacco vertiginoso acuto espressione di un'aura tipica senza emicrania).

Purtuttavia l'obiettivo necessità di definire diagnosticamente in maniera univoca questi pazienti, nonché di porre rimedio alla babele terminologica e nosografica che era andata realizzandosi negli ultimi due decenni, ha giustificato la comparsa, dapprima nella ICHD-III β version del 2013, e successivamente nella ICHD-III del 2018, dell'Emicrania vestibolare come entità clinica definita (Tab. 1), pur se inserita nell'Appendice per la necessità di ulteriore validazione.

Aspetti epidemiologici e clinici

L'Emicrania vestibolare rappresenta una tra le più comuni cause di vertigine episodica dell'adulto. La distribuzione epidemiologica ricalca quella dell'emicrania stessa: predilige il sesso femminile con un rapporto variabile, da 2:1 fino a 5:1; l'età è compresa tra i 40 e i 54 anni; non rara una presentazione familiare legata ad una probabile trasmissione mendeliana.



Dal punto di vista clinico, ad una cefalea di tipo emicranico, con o senza aura, attuale o pregressa si associano sintomi vertiginoso-posturali di varia natura (vertigine spontanea interna-esterna, vertigine posizionale, turbe posturali da chinetosi, vertigine indotta da uno stimolo visivo di movimento), a presentazione singola o variamente combinati; variabili nel tempo per qualità, frequenza, intensità e durata. L'intensità può oscillare da moderata (limita ma non impedisce lo svolgersi delle attività quotidiane) a severa (non ne consente l'attuazione). La durata dell'episodio (il periodo totale nel corso del quale si verificano gli attacchi) oscilla da qualche secondo a pochi minuti (in genere, cinque) fino a tre giorni; solo in un 10-30% casi, la durata può essere quella tipica di un'aura emicranica. La frequenza varia da attacchi quotidiani ad annuali, in analogia con gli episodi emicranici. La relazione temporale con la cefalea è altamente variabile: la vertigine può precedere la cefalea (aura), associarsi o seguirla. In oltre il 30% casi, gli episodi di vertigine e cefalea si presentano non associati: in tal caso, la diagnosi si avvale della presenza degli altri sintomi tipici dell'emicrania (foto-fonofobia, osmofobia, sintomi tipici dell'aura). Nella gran parte dei casi, l'esordio della vertigine è più tardivo rispetto all'insorgenza della cefalea, talora quando il paziente è libero dalle tipiche crisi emicraniche da diversi anni. Frequentemente avviene che, nel periodo della menopausa, la vertigine si sostituisca alla cefalea emicranica.

L'esame neurologico è sostanzialmente negativo. Durante un attacco o tra gli attacchi, sono riscontrabili lievi segni di disfunzione vestibolare centrale, transitori, tendenti a normalizzarsi in fase intercritica. In particolare, vanno segnalati alterazioni dei movimenti

oculari (fino al 40% casi): nistagmo (Ny) spontaneo orizzontale; Ny posizionale centrale; Ny evocato dello sguardo; movimenti saccadici.

Criteri diagnostici

La diagnosi è sostanzialmente anamnestica, in mancanza di qualsiasi correlato strumentale specifico sia in fase acuta che intercritica. Si sottolineano difficoltà nel raccogliere l'anamnesi: i pazienti devono essere specificamente interrogati sui sintomi dell'emicrania perché in genere sono molto più preoccupati della vertigine, talora descritta in maniera imprecisa. Elementi dirimenti per la diagnosi sono: una storia di coesistenza di emicrania e sintomi vertiginoso-posturali nello stesso paziente; assenza di vestibulopatia interictale; esame neurologico o Neuroimaging compatibili con un quadro emicranico.

Un aiuto diagnostico viene fornito dall'individuazione dei fattori precipitanti/scatenanti la vertigine e la cefalea. Sono fortemente suggestivi per una diagnosi di Emicrania vestibolare: crisi vertiginose che si verificano nel periodo mestruale; se correlate a privazione di sonno, stress, particolari cibi; stimoli visivi, uditivi, olfattivi; la presenza di chinetosi (mal d'auto o mal di mare) o comunque una scarsa tolleranza ai movimenti. La vertigine visiva, provocata dal movimento dell'ambiente - traffico o scene cinematografiche - rappresenta una caratteristica tipica dell'Emicrania vestibolare.

Problematiche diagnostiche possono porsi nei casi di episodi ricorrenti di vertigine, in assenza dei sintomi tipici dell'emicrania e/o in mancanza dei tipici fattori scatenanti: considerare in tal caso una storia pregressa di emicrania; ricercare ed escludere potenziali cause di patologia vestibolare.



Un criterio ex-juvantibus è rappresentato dalla risposta favorevole alla terapia preventiva e/o sintomatica con farmaci antiemicranici. Un'accurata anamnesi farmacologica tenderà ad escludere la presenza di disturbi vertiginoso-posturali quali eventi avversi in corso di trattamento antiemicranico.

Terapia

Per il trattamento dell'Emicrania vestibolare, sia in acuto che in profilassi, si segnala l'assenza di linee guida adeguate.

Studi prospettici mostrano risultati favorevoli con i farmaci utilizzati nella cura dell'emicrania. In caso di episodi severi, frequenti e di lunga durata (superiore a un'ora), il trattamento sintomatico prevede l'uso dei soppressori vestibolari (Dimenidrinato). Evidenze aneddotiche si rilevano circa l'efficacia dei Triptani. Altrettanto dicasi per quanto concerne il trattamento preventivo, per il quale si mostrano efficaci i farmaci usati nella profilassi antiemicranica.

Verso la terra promessa: proposta per una revisione classificativa

L'Emicrania vestibolare, così come espressa nella ICHD-III, non può considerarsi un'entità

nosologica autonoma: in assenza di specifici marcatori, una nuova categoria diagnostica ha senso se correlata ad una specificità terapeutica. Da tale prospettiva, essa andrebbe considerata una variante emicranica. Affinchè possa definirsi un'entità clinica a sé stante appare necessario definire la temporalità tra attacco emicranico ed episodio vertiginoso.

I criteri diagnostici devono essere in grado di includere due differenti condizioni:

1. Vertigine emicranica acuta: episodio critico caratterizzato dalla coesistenza di vertigine ed emicrania, differenziabile dall'emicrania basilare per temporalità e qualità diverse. L'episodio vertiginoso deve durare da 1 a 72 ore; l'attacco emicranico coesiste con l'episodio vertiginoso con durata classica da 4 a 72 ore.

2. Vertigine emicranica: una forma sindromica considerata nella sua peculiarità di presentazione clinica, cioè nella costante frequenza di comparsa, associazione temporale e persistenza nel tempo dei due sintomi (anche quando essi non sono necessariamente coesistenti).

La formulazione di nuovi criteri classificativi implica un percorso che preveda la creazione di gruppi di studio interdisciplinari, una più attenta disamina della letteratura nonché una revisione delle casistiche.

Tab 1

Criteri diagnostici dell'Emicrania vestibolare sec. ICHD-3 (2018)

Almeno 5 episodi di sintomi vestibolari di intensità media o forte, di durata compresa tra 5 min. e 72 ore

A. Anamnesi personale, attuale o pregressa, positiva per Emicrania con o senz'aura sec. ICHD

B. Una o più delle seguenti caratteristiche emicraniche in almeno il 50% degli episodi vestibolari:

1. Cefalea con almeno 2 delle seguenti 4 caratteristiche:

- localizzazione unilaterale
- carattere pulsante
- intensità media o forte
- aggravata da attività fisica di routine (ad es. camminare, salire le scale)



2. Fotofobia e fonofobia
3. Aura visiva
- C. Non attribuibile ad una diversa diagnosi vestibolare o ICHD-III

Bibliografia essenziale

1. The International Classification of Headache Disorders, 3rd edition, Cephalalgia 2018, Vol 38 (1) 1-211
2. Sacks OW, Migraine. The evolution of a common disorder. Faber and Faber, 1970, London
3. Edward Living. On Megrim, Sick-Headache, And Some Allied Disorders: A Contribution To The Pathology Of Nerve-Storms (1873), Rare Books Club, 2012
4. Benjamin Stolte B, Dagny Holle D., Steffen Naegel S, HansChristoph Diener H-C , Mark Obermann M. Vestibular migraine. Cephalalgia, 2015, Vol. 35(3) 262–270
5. Hsu LC, Wang SJ, Fuh JL. Prevalence and impact of migrainous vertigo in mid-life women: a community-based study. Cephalalgia, 2011; 31:77-83
6. Neuhauser H, Lempert T. Vertigo and dizziness related to migraine: a diagnostic challenge. Cephalalgia, 2004; 24:83-91



EMOZIONI E NEUROLOGIA UN CARREFOUR CULTURALE E SCIENTIFICO

di Carlo Alberto Mariani, neurologo timologo

La nascita della Timologia, la scienza che tenta di spiegare struttura e funzioni delle emozioni

Il mondo delle emozioni è stato spesso al centro della produzione di varie personalità artistiche, scrittori e poeti o musicisti, di professionalità pedagogiche, filosofi e sociologi o psicologi, di professionalità mediche, psicoanalisti e psichiatri. E troviamo, all'interno di questi gruppi, definizioni diverse su cosa sia un'emozione. Freud e Jung le definivano affetti, Hillmann (psicoanalista junghiano) le descriveva come un movimento dell'anima che enuncia una percezione mitologica; Alda Merini (poetessa "psichiatrizzata") le indicava come "la" vera ricchezza racchiusa dentro l'anima; per Mogol era il semplice "...stringere le mani per fermare qualcosa che è dentro me ma nella mente tua non c'è, capire tu non puoi, tu chiamale se vuoi emozioni".

Ma il campo delle emozioni è stato indagato anche da brillanti neuroscienziati, come il prof. Mancia, neurofisiologo e psicoanalista freudiano, che, profondo conoscitore dell'anatomia e fisiologia dei centri cerebrali interessati, ha provato a spiegarne il funzionamento. Fino a quando il campo culturale diventò, venti anni fa circa, oggetto di dissertazione teorico-pratica da parte di un maestro di scuola elementare, Carluccio Bonesso, psicopedagogista e psicoterapeuta, che definendole come "funzioni dell'adattamento, che nascono dall'interazione tra i bisogni dell'organismo e l'ambiente, secondo i due momenti fondamentali della relazione e

dell'azione", comincia a studiarne la dinamica, provando a tracciarne una affascinante teoria epistemologica che sancisce la nascita della Timologia, scienza delle emozioni. Essa finisce per diventare una mappa gnoseologica che descrive la struttura e le funzioni delle emozioni. L'emozione, quindi, secondo la timologia, risulta essere come quella complessa catena di eventi compresa tra la comparsa dello stimolo scatenante (*input*) e l'esecuzione del comportamento rispondente (*output*), inframezzati dalla valutazione dello stimolo e dalla attivazione da esso indotta.

Il lessico timologico possiede vari termini "adattati" alla enunciazione delle proprie teorie: noi timologi - io lo sono diventato lo scorso anno - definiamo "tropismo" la spinta all'azione inclusa in ogni interazione (che può essere positiva, *pro-tropismo*, o negativa, *anti-tropismo*), ed "edonia" la funzione di feed-back dell'azione che fornisce l'incentivo ad agire, potendo essere essa stessa piacevole (*proedonia*) o spiacevole (*antiedonia*).

Per cui la timologia può considerarsi come un software funzionale, polarizzato nel proprio campo d'azione, che permette all'hardware cervello-mente di far funzionare, in maniera pragmatica e matematica, un campo relazionale fondamentale alla vita.

Ma per conoscere il funzionamento del software, dobbiamo prima ricordare sommariamente la struttura dell'hardware e quindi, ricordare la



anatomia e fisiologia delle strutture cerebrali coinvolte in tali processi: dovremmo quindi, conoscerne la base neurobiologica, identificarne i circuiti neurali specializzati, comprendere come sono organizzate le risposte emozionali nel cervello.

Ma in un Journal rivolto a neurologi, appare superfluo ricordare i neurotrasmettitori e i neuromodulatori, o ricordare la vetusta suddivisione funzionale in attività corticale e sottocorticale che relegavano le emozioni ad attività automatica gestita dal sistema limbico.

Appare invece utile ricordare che, da una visione di un unico sistema neurale deputato alla gestione delle emozioni, si è passati, con studi rigorosamente scientifici, a considerare l'esistenza di sistemi neurali complessi e specifici per ogni tipo di emozione. Infatti da un centro cerebrale unico, si è passati dapprima ad un sistema cerebrale subcorticale unico per tutte le emozioni, poi a considerare come dogmatica la dicotomia subcorticale – corticale, a suddividere le varie emozioni con le tesi di lateralizzazione emisferica, fino ad arrivare più recentemente a considerare la presenza di circuiti cerebrali complessi e specifici per tipo di emozione, accettando l'integrazione cervello–mente–emozioni–corpo. Il software timologico, dunque, definendo le emozioni primarie come segnali espressivi universali presenti in altri primati, caratterizzate da antecedenti distintivi ed universali con risposte coerenti, costituite sia dalla rapida insorgenza, sia dalla breve durata, sia dalla valutazione cognitiva automatica, consta, come già detto, di due caratteristiche portanti: *il tropismo* (spinta attrattiva o repulsiva

di avvicinamento o allontanamento) e *la edonia* (piacere o dispiacere), che, matematicamente, disegnano un asse cartesiano, in cui il primo rappresenta l'asse delle ascisse, il secondo l'asse delle ordinate; quattro sono i campi emotivi: quello *eutimico* o della sussistenza, in cui troviamo la soddisfazione, curiosità, gioco, l'eccitazione, la consumazione; il campo *liminale* o della fatica, in cui si trovano esplorazione e ricerca; il campo *cacotimico*, in cui regnano la preservazione, la repulsione, e l'allontanamento; infine, il campo della *stasi* o del riposo in cui si trovano inattività ed evitamento.

Il sistema timico, quindi, si compone di un sistema tropico-edonico della relazione e uno della azione, in cui la prima precede sempre la seconda.

Pertanto, se definiamo il nostro comune campo culturale della neurologia come l' "affascinante" disciplina medica che ha per oggetto lo studio morfologico, fisiopatologico e clinico del Sistema nervoso; se abbiamo accettato all'interno di essa la neuropsicologia, definendola come la disciplina che ha come obiettivo lo studio dei processi cognitivi e comportamentali, correlandoli con i meccanismi anatomo- fisiologici che, a livello di sistema nervoso ne sottendono il funzionamento, ne consegue che potremmo cominciare a considerare la timologia come una mappa culturale che descrive, a partire da considerazioni teoriche supportate da dati scientifici, la struttura e le funzioni delle emozioni, passioni, atteggiamenti, motivazioni.



Bibliografia essenziale

- 1) Heidegger M., Essere e tempo, (trad. it.) Milano, Longanesi, 1927, 1976
- 2) Joseph L., Doux : Il cervello emotivo, Baldini & Castoldi, 1999
- 3) Mortari L., Aver cura della vita della mente, La nuova Italia Milano, 2005
- 4) M. Mancia. Psiconalisi e neuroscienze, Springer-Verlag, 2007
- 5) Boffo V., Relazioni educative: tra comunicazione e cura. Apogeo, Milano, 2011
- 6) C. Bonesso., A. Sartori. La Timologia. Scienza delle emozioni, Rubettino, 2013
- 7) M. Recalcati, A libro aperto, una vita ed i suoi libri, Feltrinelli, 2018



SAVE THE DATE



PER INFORMAZIONI E PARTECIPAZIONE

AINAT: info@ainat.it - <http://www.ainat.it/xiii-congresso.html>

SEGRETERIA SCIENTIFICA: info@domenicocassano.it

SEGRETERIA ORGANIZZATIVA: info@conciliaqui.com - 3332282491 - 3387940232



AINAT

Associazione Italiana Neurologi Ambulatoriali Territoriali

COMITATO DI REDAZIONE

Roberto Tramutoli
(direttore)

Gennaro Cascone

Domenico Cassano

Salvatore Dieli

Carlo Alberto Mariani

Vincenzo Mascia

Francesco Rodolico

Renato Sambati



Vincenzo Andreone
Stefania Miniello
Rosaria Renna
Giovanni Piccirillo
Luigi Alberto Lanterna

LA MALATTIA DI MOYAMOYA

SUPPLEMENTO
di
"AINATNews" N. 2 - Giugno 2019



AINAT

Associazione Italiana Neurologi Ambulatoriali Territoriali

VINCENZO ANDREONE



Vincenzo Andreone nasce a Napoli il 17/04/1962. Consegue presto la Laurea in Medicina e Chirurgia con voto 110/110 e lode presso l'Università degli Studi Federico II di Napoli. Nel 1990 si specializza in Neurologia e nel 1994 in Psichiatria. La sua attività professionale è già intensa e proficua ma la sua sete di conoscenza lo porta al conseguimento di numerosi altri titoli scientifici anche in ambito internazionale. La sua produzione scientifica è vasta e di livello. Publica libri e si dedica con profitto anche all'insegnamento. Organizza eventi e congressi e svolge una intensa attività per la SISS (Società Italiana per lo Studio dello Stroke) nella quale, tra le varie cariche, ha ricoperto anche quella di presidente. Da quest'anno è direttore della UOC di Neurologia presso l' A.O.R.N. "S. Anna e San Sebastiano" di Caserta.

Ma Vincenzo Andreone è soprattutto una persona cortese e disponibile, un gentiluomo e non ha avuto la benché minima esitazione quando gli è stato chiesto di scrivere per l'AINAT.

Grazie Vincenzo, grazie a te a chi ha collaborato con te.



La Malattia di Moyamoya

Vincenzo Andreone, Stefania Miniello, Rosaria Renna, Giovanni Piccirillo, Luigi Alberto Lanterna

- Vincenzo Andreone, Giovanni Piccirillo, Stefania Miniello: UOC di Neurologia e Stroke Unit, AORN “Sant’Anna e San Sebastiano”, Caserta
- Luigi Alberto Lanterna: UOC di Neurochirurgia dell’Ospedale Papa Giovanni XXIII, Bergamo
- Rosaria Renna, UOC di Neurologia e Stroke Unit, AORN “Antonio Cardarelli”, Napoli

Introduzione

Nell'ambito delle cause rare di ictus da patologia non aterosclerotica, la malattia di Moyamoya (*Moyamoya Disease – MMD*) occupa un posto di sicuro rilievo.

Il termine Moyamoya deriva da un'espressione idiomatica giapponese che rimanda a "spirali o nuvolette di fumo", ma anche a qualcosa di "vago" o di "misterioso" e, nel corso del tempo, questo termine è entrato a pieno titolo nella nomenclatura con cui la malattia è definita all'interno della Classificazione Internazionale delle Malattie (ICD 10). La MMD è da sempre considerata una patologia molto enigmatica ed avvolta da un alone di velato mistero. Se, da una parte, il termine descrive in modo oggettivo l'aspetto angiografico più tipico della malattia, cioè l'ipertrofia delle arterie perforanti, dall'altro, esso rimanda ad una condizione esotica, soffusa, mutevole, dinamica e, seppur concreta, mal definita nei suoi contorni. Questi termini ben si adattano alla fondamentale elusività dei meccanismi fisiopatologici e patogenetici, nonché alla difficile caratterizzazione del comportamento della malattia che in taluni appare come uno strisciante compagno di viaggio, in altri si estrinseca con estrema aggressività. A fornire un'immagine mal definita entrano anche in gioco le svariate fonti di eterogeneità della malattia unite alla rarità della stessa.

Se, fino ad alcuni anni or sono, il problema del Moyamoya era visto come puro appannaggio delle sole popolazioni orientali, la diffusione ed il miglioramento delle tecniche diagnostiche non invasive ha mostrato come, seppur con differente epidemiologia, anche le popolazioni occidentali sono affette dalla patologia. L'attenzione clinica verso il Moyamoya è definitivamente uscita dalla cerchia ristretta degli esperti giapponesi e la gestione del paziente riguarda direttamente qualsiasi neurologo, pediatra, internista, neurochirurgo. Se fino al 2007 venivano pubblicati pochi lavori riguardanti la malattia e la maggior parte rappresentavano esperienze giapponesi, cinesi o coreane, negli ultimi anni si è assistito ad un andamento esponenziale della letteratura con più di 300 lavori indicizzati nel solo ultimo anno e con un numero crescente di autori che riportano esperienze europee o statunitensi.

La storia

A distanza di circa sessant'anni dalla sua scoperta, la malattia di Moyamoya (*Moyamoya Disease – MMD*) conserva la sua unicità e il suo carattere misterioso, a dispetto degli enormi progressi fatti nella diagnosi e nel trattamento. L'individuazione della malattia di Moyamoya risale agli anni '50, epoca delle prime osservazioni arteriografiche effettuate in Giappone. Il primo caso di Moyamoya fu descritto dai neurochirurghi Takeuchi e Shimizu nel 1955, in occasione del 14° meeting annuale della Società di Neurochirurgia Giapponese. Un secondo caso fu descritto nel 1957 dagli stessi Autori e definito "ipoplasia bilaterale dell'arteria carotide interna". All'epoca, la cosiddetta Occlusione Spontanea del Circolo del Willis fu considerata, in assenza di spiegazioni plausibili, una sorta di anomalia congenita, prevalentemente confinata alle popolazioni dell'estremo oriente, detta anche *teleangectasia cerebrale juxta basale*. È possibile che i primi casi occidentali siano stati descritti intorno alla metà degli anni '60, anche se all'epoca non furono riconosciuti come tali (Weidner e Hanafewmarkham, 1965). L'individuazione della malattia, come entità clinica a sé

stante, è legata indissolubilmente al nome di Suzuki e Takaku, che nel 1963 per primi descrissero in lingua giapponese sei casi, ipotizzando che facessero parte di un'unica malattia che gli stessi avrebbero poi categorizzato in modo esaustivo nel 1969, in una famosa pubblicazione apparsa su Archives of Neurology (Suzuki e Takaku, 1969) [Figura 1].

Cerebrovascular "Moyamoya" Disease

Disease Showing Abnormal Net-Like Vessels in Base of Brain

Jiro Suzuki, MD, and Akira Takaku, MD, Sendai, Japan

THE DISEASE which produces an abnormal net-like blood vessel picture (hereinafter referred to as "moyamoya" [a Japanese expression for something hazy just like a puff of cigarette smoke drifting in the air]) in the base of the brain might have been observed in our country during these 10 years. However, visualization of such an angiogram seems not to have been noticed as indicating a disease with characteristic features.

In this disease, a stenosis or an occlusion is observed by carotid arteriography in the terminal part of the internal carotid artery. Furthermore, a net-like or fibrous-root-like dim picture of abnormal blood vessels is visualized over it. In some cases, there is a defect or an abnormality observed in the median or anterior cerebral artery. Under certain circumstances, the whole main arteries of the brain fall off from an angiogram. This disease appears bilaterally in most cases, although there are some differences demonstrated between the right and the left side (Fig 1).

So far as the authors have read in the literature and abstracts of the meetings, the first report of this disease with such abnormal vascularity was made by Takeuchi,¹ who reported two cases and described them as carotid arterial stenosis (1961).

We had thus far experienced six cases and

Submitted for publication July 17, 1968; accepted Oct 31.

From the Division of Neurosurgery, Institute of Brain Diseases, Tohoku University School of Medicine, Sendai, Japan.

Reprint requests to Department of Neurosurgery, Tohoku University, Sendai, Japan (Dr. Suzuki).

reported the results of their investigation from various points of view, on the assumption that their conditions might form a unit, at the 22nd Meeting of the Japan Neurosurgical Society (1963).²

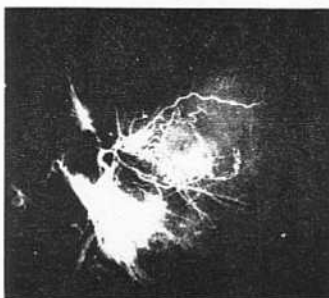
In short, it might well be said that we were the first to notice this condition as forming a single unit of disease.

Recently, at the 25th Meeting of the Japan Neurosurgical Society in 1966, Kudo³ gathered 146 cases from all over our country.

Concerning the cases reported abroad, so far as the authors know, Kraysenbühl⁴ described a similar case in his textbook and stated that it was very uncommon. However, he has not explained the sex and race of his case. Gerlach⁵ described another case in his textbook.

In 1965, Weidner et al⁶ reported a case of

Fig 1.—Left carotid arteriogram of a 15-year-old girl.

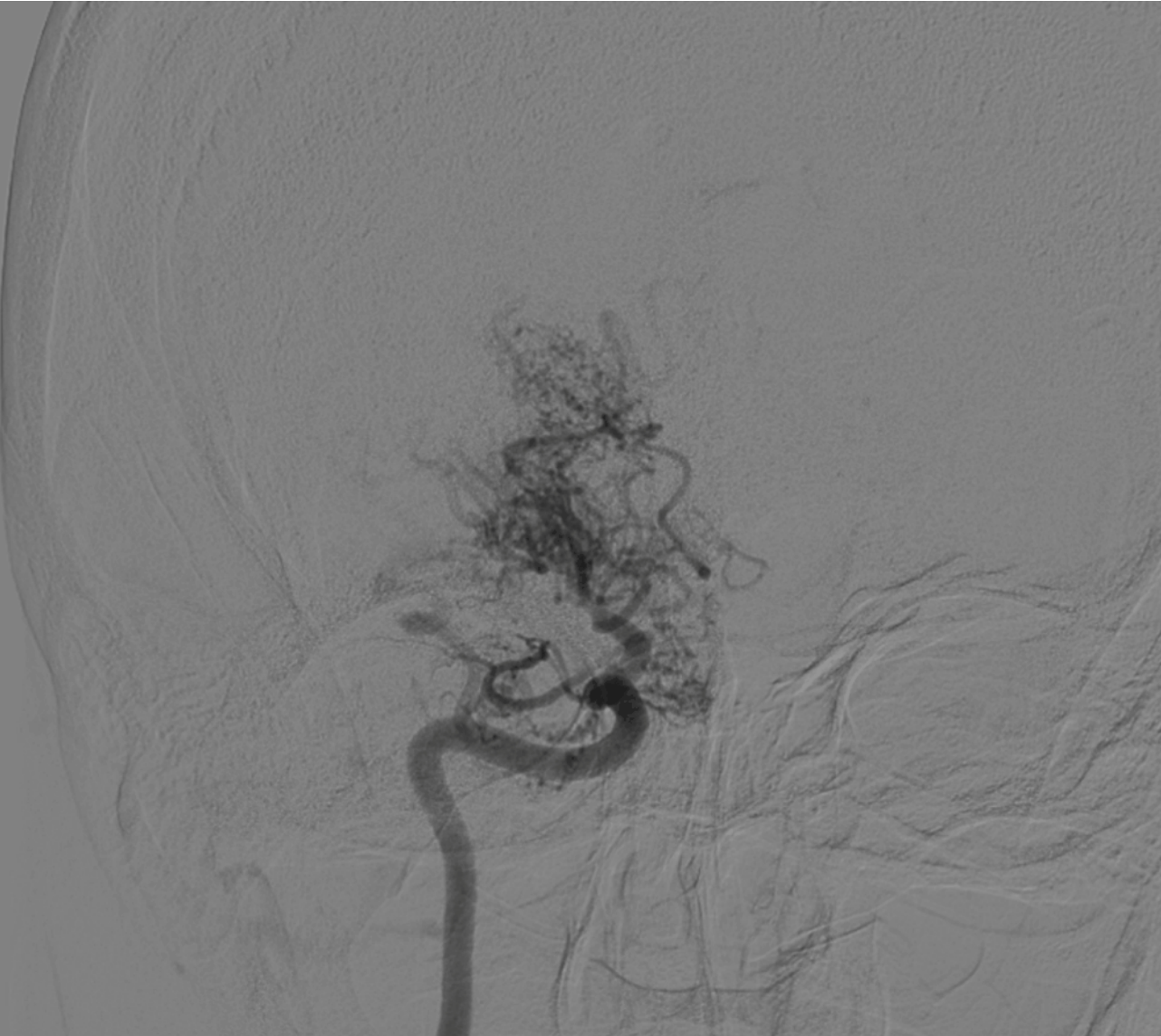


Arch Neurol—Vol 20, March 1969

Figura 1

Definizione

Sotto il profilo concettuale, la malattia di Moyamoya può essere considerata una rara condizione cerebrovascolare a eziologia sconosciuta, a evoluzione spesso progressiva, con un forte background genetico e, soprattutto, caratterizzata da un paradigma arteriografico assolutamente unico. Infatti, la diagnosi si basa principalmente sul reperto angiografico di steno-occlusione bilaterale dell'arteria carotide interna nel suo tratto terminale e/o dei suoi rami principali (arteria cerebrale media e arteria cerebrale anteriore) nella loro porzione prossimale. Inoltre, qualche volta può esservi l'interessamento stenotico delle arterie cerebrali posteriori che è classicamente associato a una prognosi peggiore. Ciò che rende unica la malattia è la presenza di una caratteristica immagine angiografica legata allo sviluppo di rami anastomotici neofornati (*Moyamoya vessels - MMVs*) a carico delle arterie lenticolo-striate e talamo-perforanti, visibili alla base del cervello, che conferisce un aspetto a "spiralì di fumo" (figura 2 e 3). Tale aberrante network vascolare teleangectasico si ritiene svolgere funzione di compenso all'ischemia cerebrale cronica indotta dalla steno-occlusione carotideica (Suzuki e Takaku, 1969).





Sebbene condividano lo stesso fenomeno angiografico, è possibile differenziare, nel contesto di un fenotipo clinico discretamente eterogeneo, forme differenti di malattia: (1) la malattia di Moyamoya idiopatica propriamente detta [MMD, Moyamoya Disease], (2) la sindrome Moyamoya [MMS, Moyamoya Syndrome] e (3) il Moyamoya unilaterale.

L'etnia di appartenenza consente di differenziare la forma di malattia asiatica da quella caucasica, la presenza di familiari affetti definisce il Moyamoya familiare rispetto alla forma sporadica, l'età di esordio differenzia la forma pediatrica dalla forma adulta, la manifestazione clinica di esordio definisce la forma ischemica rispetto alla forma emorragica.

L'età di esordio della malattia ha tradizionalmente due picchi: uno più alto all'età di cinque anni (tipo infantile) e un altro più basso intorno ai trenta anni (tipo adulto). Rilevazioni epidemiologiche più recenti tendono a far ritenere che la frequenza nell'adulto sia attualmente maggiore rispetto alla popolazione pediatrica. La presentazione clinica in età pediatrica è in genere di tipo ischemico. La presentazione emorragica è invece tipica dell'adulto ed è dovuta alla rottura di ramificazioni collaterali formatesi in età precedente (Fukui, 1997).

1.2 La classificazione ed i criteri diagnostici

Non esistono criteri diagnostici validati a livello internazionale. Le più recenti linee guida per la diagnosi di malattia di Moyamoya (2012) sono state redatte da un'apposita commissione di ricerca del ministero della salute del Giappone, dove la malattia non è rara come in Italia e dove rappresenta la principale causa di attacchi ischemici transitori e di ictus nella popolazione pediatrica (Figura 2). Le linee guida definiscono la Malattia di Moyamoya, anche detta Occlusione spontanea del Circolo di Willis, come rara condizione cerebrovascolare ad eziologia sconosciuta, non-aterosclerotica, non-infiammatoria, non-amiloidea, la cui diagnosi si basa principalmente sul reperto angiografico di steno-occlusione bilaterale dell'arteria carotide interna nel suo tratto terminale e/o dei suoi rami principali nella porzione prossimale. Questa condizione steno-occlusiva produce lo sviluppo di rami anastomotici ipertrofici (*Moyamoya vessels*) a carico delle arterie lenticolo-striate e talamo-perforanti, visibili alla base del cervello, che sono visibili in angiografia come "spirali di fumo". La produzione aberrante di tale *network* micro vascolare ha una funzione di compenso rispetto all'ipoperfusione cronica indotta dalla condizione di steno-occlusione del circolo carotideo distale. Dal momento che la malattia può avere un carattere progressivo, man mano che la stenosi bilaterale delle arterie carotidi interne evolve verso l'occlusione, i *Moyamoya vessels* tendono a scomparire ed il cervello viene perfuso principalmente attraverso il sistema della circolazione carotidea esterna e/o del circolo vertebrobasilare. Questo processo di riorganizzazione fisiologica è definito "conversione da circolo carotideo interno a circolo carotideo esterno" (*EC-IC conversion*) e rappresenta il percorso naturale dei pazienti affetti da questa malattia, sia che essi siano sottoposti a chirurgia sia che essi siano trattati in modo conservativo. In questa dinamica temporale, è possibile che una minoranza di pazienti si possa venire a trovare in una condizione asintomatica per tutta la vita, mentre, nella maggioranza dei pazienti che sviluppa la malattia, il processo di riorganizzazione fisiologica, con il passaggio ad una circolazione anteriore supplita solo dall'arteria carotide esterna, non va a buon fine. Questi pazienti, soprattutto quelli che sviluppano la malattia fin da bambini, tendono ad avere ischemie o TIA fino ad una certa età, per poi correre il rischio di avere delle emorragie in epoca successiva.

In conclusione, la malattia di Moyamoya nella sua forma classica è tipicamente una malattia bilaterale, da causa sconosciuta, soggetta quasi sempre a progressione e con una prognosi generalmente grave.

(Figura 4) Criteri diagnostici

Criteri diagnostici formulati dal "Research Committee on the Pathology and Treatment of Spontaneous Occlusion of the Circle of Willis; Health Labour Sciences Research Grant for Research on Measures for Intractable Diseases." (2012)

Linee-guida per la diagnosi di Malattia di Moyamoya

(1) *L'angiografia cerebrale è considerata essenziale per la diagnosi e dovrebbe presentare i seguenti reperti:*

- A. *Stenosi od occlusione dell'arteria carotide interna nel suo tratto terminale e/o delle arterie cerebrale media e cerebrale anteriore nella loro porzione prossimale*
- B. *Presenza di anomali rami anastomotici neoformati in vicinanza delle lesioni steno-occlusive, nella fase arteriosa dell'esame angiografico.*
- C. *Bilateralità dei reperti (i) e (ii).*

(2) Qualora la Risonanza Magnetica e la AngioRisonanza dimostrino tutti i suddetti reperti, l'angiografia cerebrale convenzionale può essere evitata:

- A. Dimostrazione all'angio RM di stenosi od occlusione dell'arteria carotide interna nel suo tratto terminale e/o delle arterie cerebrale media e cerebrale anteriore nella loro porzione prossimale.*
- B. Dimostrazione all'angio RM della presenza di anomali rami anastomotici neoformati nei gangli della base. Nota: se due o più vuoti di flusso (flow voids) sono presenti nei gangli della base in risonanza magnetica, anche solo unilateralmente, essi possono essere considerati come la rappresentazione di un network vascolare anomalo*
- C. Bilateralità dei reperti (i) e (ii).*

(3) Considerato che l'etiologia di questa malattia è sconosciuta, dovrebbero essere escluse:

- I. Arteriosclerosi*
- II. Malattia autoimmune*
- III. Meningite*
- IV. Tumori cerebrali*
- V. Sindrome di Down*
- VI. Malattia di Recklinghausen*
- VII. Trauma cranico*
- VIII. Lesioni cerebrovascolari post-irradiazione*
- IX. Altro*

(4) Reperti istopatologici utili per la diagnosi:

- A. Un ispessimento intimale e la risultante stenosi o occlusione del lume si riscontrano principalmente nella porzione terminale dell'arteria carotide interna, in genere bilateralmente. Depositi lipidici si trovano occasionalmente nell'intima proliferante.*
- B. Le arterie che costituiscono il Circolo di Willis (arteria cerebrale anteriore, cerebrale media e cerebrale posteriore) occasionalmente mostrano stenosi di vario grado od occlusione associate ad ispessimento fibrocellulare dell'intima ed a marcata tortuosità della lamina elastica con attenuazione della media.*
- C. Numerosi piccoli canali vascolari (vasi perforanti e branche anastomotiche) si riscontrano intorno al Circolo di Willis.*
- D. A livello della pia madre possono esserci conglomerati reticolari di piccoli vasi.*

Malattia di Moyamoya definita: i casi definiti sono quelli che comprendono tutti i criteri elencati nei punti (1) o (2) e (3).

Nei bambini, invece, è possibile includere casi definiti che comprendano i punti (1) o (2) (i) e (ii) su di un solo lato e con stenosi visibile del tratto terminale dell'arteria carotide interna dal lato opposto.

Malattia di Moyamoya probabile: I casi probabili sono quelli che presentano un interessamento unilaterale [punti (1) (i) e (ii) o (2) (i) e (ii) e (3)].

Per la diagnosi di casi autoptici che non hanno effettuato angiografia si applicano i criteri riportati al punto (4).

Malattia di Moyamoya unilaterale

Esistono numerosi casi di malattia di Moyamoya in cui i pazienti esibiscono reperti angiografici di interessamento patologico unilaterale. La storia naturale di questi pazienti non è del tutto chiara, così come non è chiaro se questa forma unilaterale possa rappresentare una forma precoce di malattia, evolvendo, nel progredire della malattia, verso la bilateralità.

L'incidenza dei casi unilaterali nelle diverse casistiche è molto variabile ma sembra essere prevalente nelle casistiche adulte. Uno studio epidemiologico condotto in Giappone nel 2014 ha rivelato dati molto interessanti riguardanti 203 pazienti, di cui 118 femmine e 85 maschi. L'età media era di 40.2 anni, con un picco di malattia registrato in soggetti cinquantenni. Una familiarità era presente nel 10.7%. Lo sviluppo di *Moyamoya vessels* era lieve in circa il 50% dei pazienti ma la maggioranza dei pazienti (circa l'80%) presentava ipoperfusione cerebrale (Hayashi et al, 2013). Nella serie di pazienti descritti da Kelly et al. quelli che presentavano lesioni unilaterali comprendevano il 18% di coloro che erano stati trattati chirurgicamente (Kelly et al, 2006).

I casi di MMD unilaterale, secondo le linee-guida, sono classificabili come casi probabili. I casi pediatrici possono successivamente progredire verso un interessamento bilaterale entro 1 - 4 anni (Kawano et al, 1994), o in tempi anche più rapidi (Wanifuchi et al, 1996). Secondo Smith e Scott, se la diagnosi è molto precoce, essa può associarsi a maggiore rapidità di progressione della malattia. In particolare, se l'età del piccolo paziente alla diagnosi è minore di sette anni, il tempo di progressione medio è di 0,9 anni, se invece il piccolo ha superato i sette anni, allora il tempo medio aumenta a 3.1 anni (Smith e Scott, 2008).

I casi adulti possono rimanere unilaterali (Fukui, 1997), ma vi sono dati provenienti da casistiche abbastanza ampie che confermano tassi di progressione bilaterale che arrivano al 23,8 %, di casi adulti con malattia precedentemente unilaterale (Kuroda et al, 2005). I fattori di rischio che sembrano predisporre alla progressione bilaterale sono il sesso femminile, l'origine asiatica, le anomalie cardiache congenite, precedente esposizione alle radiazioni e malattia di Moyamoya familiare.

Dal punto di vista clinico, non sembrano esservi chiare differenze nella presentazione di malattia unilaterale rispetto alla tipica malattia di Moyamoya. Questi pazienti possono esordire con TIA, ictus ischemici, emorragie, crisi convulsive, cefalea intrattabile. Alcune differenze si registrano in special modo nella fase di cronicizzazione della malattia e sono legate ad una prognosi tendenzialmente più favorevole. Infatti, la prognosi funzionale dei pazienti con malattia unilaterale sembra essere migliore a causa di migliori livelli di flusso ematico cerebrale. È infatti possibile ipotizzare che i livelli di perfusione siano più alti nei casi unilaterali perché vi potrebbe essere un vantaggioso sviluppo di ramificazioni collaterali a partire dal lato non colpito dalla malattia (Ogata et al, 2008).

Purtroppo, anche gli adulti con malattia unilaterale possono andare incontro ad emorragia, anche se in percentuali variabili. Ikekazi et al riportano un'incidenza di ictus emorragico nel 58% di adulti con malattia di Moyamoya unilaterale (Ikekazi et al, 1997) ma successivi report non confermano la presenza di tassi così elevati di emorragia (Kelly et al, 2006; Smith e Scott, 2008). In alcuni casi, è possibile che la causa dell'emorragia sia legata non tanto alla fragilità del sistema vasale

compensatorio, quanto alla rottura di aneurismi che compaiono nel corso della malattia (*Hayashi et al, 2013*).

Dal punto di vista terapeutico valgono le stesse regole vigenti per la forma classica di malattia di Moyamoya bilaterale. Occorre, inoltre, sottolineare che un trattamento chirurgico preventivo per l'emisfero non affetto non appare necessario, perché la storia naturale è, in questi casi, altamente variabile.

In conclusione, in assenza di fattori patogenetici che possano spiegare diversamente la malattia del paziente e farla rientrare nell'ambito di casi sindromici, è in genere indispensabile un follow-up angiografico o con Angio-Risonanza, al fine di valutare l'eventuale progressione della malattia verso la bilateralità (*Wanifuchi et al, 1996*) o per escludere la comparsa di aneurismi non visibili precedentemente.

Sindrome Moyamoya

Il termine di sindrome Moyamoya si riferisce alla presenza del caratteristico fenomeno arteriografico descritto precedentemente, in associazione con un'altra malattia sottostante. Il fenomeno angiografico del Moyamoya è stato, infatti, descritto in associazione con numerose malattie sistemiche, con alcune delle quali è possibile ipotizzare una relazione genetica (*Natori et al, 1997*). Appare, quindi, plausibile che altre malattie o sindromi possano essere responsabili, direttamente o indirettamente, della patogenesi del fenomeno vascolare Moyamoya. In altri termini, il fatto che esista in natura una vasculopatia tipo-Moyamoya, sia pur rara, evidentemente implica che i reperti angiografici tipici della malattia di Moyamoyaidiopatica propriamente detta non siano esclusivo appannaggio della malattia ma che possano realizzarsi anche per effetto di altri tipi di malattia, congenita o acquisita. I giapponesi tendono in questi casi ad utilizzare il termine di "*ruï-Moyamoya*" o "*quasi-Moyamoya*". La stessa terminologia si applica anche ai casi di Moyamoya unilaterale nei quali sia evidente l'associazione con un'altra malattia.

Dal punto di vista epidemiologico, i casi sindromici possono verificarsi con la stessa frequenza in ogni etnia, a differenza dei casi di Moyamoya propriamente detta che si verificano prevalentemente in persone di origine asiatica. Nei bambini, in genere, i casi sindromici sono associati con una malattia genetica o con un ritardo mentale, mentre negli adulti si verificano in associazione con una malattia acquisita. La sindrome Moyamoya può decorrere anche in modo asintomatico.

I casi di Moyamoya idiopatico e quelli sindromici condividono un fenotipo comune, cioè la presenza di una vasculopatia del tipo Moyamoya. Il gruppo sindromico comprende malattie che possono causare direttamente alterazioni cerebrovascolari simili a quelle osservate nella malattia idiopatica oppure malattie nelle quali non è chiaro se l'associazione sia di tipo incidentale (Figura 3). Molte delle malattie associate al Moyamoya sono entità rare e, all'interno di queste, pochi sono i pazienti che sviluppano una vasculopatia Moyamoya. Altre condizioni, invece, presentano una maggiore frequenza di associazione. Tra queste, la Neurofibromatosi di tipo 1, la sindrome di Down, la malattia di Graves, l'irradiazione del cervello e l'anemia a cellule falciformi. Per un approfondimento relativo all'associazione con queste malattie si rimanda al capitolo riguardante la clinica.

In conclusione, vi è una forma comune di malattia di Moyamoya idiopatica, che interviene soprattutto in pazienti di origine asiatica e che comprende il 50-75% di tutti i casi in cui sia visibile il fenomeno Moyamoya. Vi è poi una forma di Moyamoya sindromico che ricorre in associazione a malattie come la Neurofibromatosi di tipo 1, la sindrome di Down, la malattia di Graves, l'irradiazione del cervello e l'anemia a cellule falciformi e che comprende un 10-20% dei casi di vasculopatia Moyamoya. Vi sono, infine, rari casi di Moyamoya sindromico che riguardano una piccola percentuale di pazienti portatori del fenomeno angiografico, in associazione a malattie piuttosto rare come: le anomalie cardiache congenite, alcune anomalie del disco ottico, etc.

EPIDEMIOLOGIA, ETIOLOGIA e GENETICA

L'epidemiologia della malattia

La malattia di Moyamoya è caratterizzata da uno squilibrio epidemiologico della distribuzione dei pazienti nelle diverse aree geografiche. Esistono, infatti, marcate differenze razziali e regionali nella frequenza dei pazienti affetti da MMD. La malattia è molto più diffusa tra i giapponesi e tra soggetti di razza o discendenza asiatica ed il suo epicentro epidemiologico si colloca geograficamente in quella regione dell'estremo oriente compresa tra il Giappone, la Corea e la Cina centro orientale. Man mano che ci si allontana da quest'area geografica, i casi tendono a decrescere in frequenza, aumentano i casi sindromici e, con ogni probabilità, le caratteristiche cliniche della malattia tendono a mutare, dando vita ad una forma caucasica che potrebbe avere caratteristiche cliniche e radiografiche distinte rispetto alla forma asiatica. Ciò tende ad avvalorare l'ipotesi che esiste una forte componente genetica legata all'etnia asiatica e che gli effetti della genetica si stemperino quando si osservano pazienti provenienti dall'Occidente.

I dati di prevalenza ed incidenza sulla malattia di Moyamoya variano a seconda della popolazione che viene studiata, del periodo storico in cui viene eseguito lo studio e del disegno metodologico dello studio. La maggior parte degli studi epidemiologici ha riguardato la popolazione giapponese e coreana. Le prime rilevazioni epidemiologiche sono iniziate all'inizio degli anni '70, subito dopo la pubblicazione dell'articolo di Suzuki su Archives of Neurology, con la valutazione di 376 pazienti effettuata da Kudo e di altri 518 pazienti effettuata da Mizukawa. Dal 1977 in poi, con l'istituzione della Commissione di Ricerca sulla malattia di Moyamoya da parte del Ministero della Salute giapponese, è stato creato un database per la registrazione ufficiale dei pazienti. Nel 2006, all'interno di questo database ministeriale, erano stati registrati 962 pazienti, di cui 785 con una diagnosi di malattia definita (Guidelines, 2012). Tre rilevazioni epidemiologiche su larga scala nazionale sono state effettuate in Giappone nel 1984, nel 1990 e nel 1994. Le stime di individui affetti dalla malattia, derivanti dalle suddette rilevazioni, hanno prodotto rispettivamente 1900, 3300 e 3900 pazienti. Una stima più recente, risalente ad uno studio del 2008, rivela un notevole incremento del numero di pazienti, che è passato nel 2003 a 7700 (95% CI, 6300 to 9300), con una quota annuale di nuovi casi diagnosticati che si attesta a 0.54/100 mila abitanti rispetto a 0.35/100 mila abitanti che rappresentava la stima del 1994 (Kuriyama et al, 2008). Anche il tasso crudo di prevalenza che era di 3.16/100.000 nel 1997 (Fukui, 1997) sembra essere aumentato a 6.03/100.000.

Uno studio molto interessante, perché esente da alcuni significativi *bias* di selezione, effettuato nell'isola di Hokkaido tra il 2002 e il 2006, consegna stime di prevalenza e di incidenza annuali molto superiori [rispettivamente 10.5/100 mila e 0.94/100 mila] (Baba et al, 2008). Il rapporto

femmine/maschi era 2.18/1. Una storia familiare riguardava il 15.4% dei pazienti. L'età di esordio della malattia, in questo studio, aveva due picchi, di cui il più alto tra 45 e 49 anni ed il secondo tra 5 e 9 anni, suggerendo che l'incidenza di malattia in età pediatrica ha cominciato a decrescere, anche se per motivi non chiari. Non è chiaro se questo aumento di incidenza e di prevalenza in Giappone sia reale oppure frutto dell'aumentata capacità di diagnosi e di trattamento della malattia, che consente di includere un certo numero di casi asintomatici e di prolungare la sopravvivenza per la maggior parte dei pazienti.

Gli studi coreani si sono basati sui dati provenienti dalle casistiche della previdenza sociale [*National Health Insurance*] o dai registri delle malattie rare [*rare intractable diseases*]. Gli studi includevano popolazioni di 2987 pazienti nel 2005 e di 8.154 nel 2011. Nel 2011, la prevalenza era di 16.1/100000 e l'incidenza di 2.3/100000/anno. Si trattava di valori superiori a quelli provenienti dagli studi giapponesi, differenza in parte motivata dalla diversa popolazione di campionamento (*Hospital-based vs National Health Insurance*) e dall'anno dello studio. In particolare, lo studio coreano del 2005 mostrava una prevalenza di 6.3/100000 che è sovrapponibile ai risultati del secondo studio giapponese del 2004.

In Cina la maggioranza dei pazienti è di provenienza Han (il gruppo etnico maggioritario in Cina). In particolare, nel principale studio di rilevazione epidemiologica, essi provenivano in maggioranza dalle province di Henan, Shandong ed Hebei, situate geograficamente di fronte alla Corea (Duan et al, 2012). Le caratteristiche cliniche della malattia in Cina sembrano differire rispetto a quelle del Giappone e della Corea. In particolare, i cinesi esibiscono una preponderanza della malattia nei maschi con rapporto maschi/femmine di 1.16/1 ed un'incidenza molto maggiore negli adulti che nei bambini (3.5:1).

Il sesso femminile si ammala il doppio rispetto ai maschi, almeno in Giappone ed in Europa. La distribuzione per sesso mostra una predominanza femminile con un rapporto femmine/maschi che va da 1.8/1 a 2.18/1 (Kuriyama et al, 2008; Baba et al, 2008). Le quote di mortalità sono approssimativamente del 10% negli adulti e del 4,3% nei bambini. La morte è di norma causata da emorragia (Fukui, 1997).

La malattia di Moyamoya in Italia, in Europa e nei paesi occidentali

La distribuzione mondiale della malattia mostra un'incidenza molto più bassa in Europa ed in America. I dati storici, oramai risalenti a venti anni fa, indicavano che in Europa l'incidenza della malattia era di 0.3 pazienti/centro per anno, all'incirca un decimo di quella riscontrata in Giappone (Yonekawa, 1997). Negli Stati Uniti, dove è fortemente presente un background multietnico, un totale di 239 casi è stato registrato fino al 1996 (Chiu et al, 1998). In questo studio, l'analisi di 22 casi registrati tra pazienti statunitensi di razza caucasica rivelava notevoli differenze tra il fenotipo clinico caucasico e quello asiatico, in particolare per ciò che riguarda la maggiore prevalenza nel sesso femminile, l'età più avanzata di esordio clinico ed una minore percentuale di emorragie. Analoghi risultati emergevano da un analogo studio di Hallmeier effettuato nel 2006 su 23 pazienti americani di razza bianca. L'incidenza annuale negli Stati Uniti è stata stimata essere di 0.086/100.000 (Uchino et al, 2005).

I casi riscontrati nei paesi occidentali (Europa e Stati Uniti) sembrano possedere caratteristiche diverse rispetto a quelli asiatici, da ricondurre all'età in genere più avanzata dell'esordio di malattia e ad una maggiore benignità delle caratteristiche cliniche. In particolare, gli europei

caucasici sembrano essere prevalentemente donne intorno ai 40 anni, con ictus ischemico e con bassa probabilità di presentare emorragie all'esordio. È possibile che vi sia ricorrenza di ictus, ma questa probabilità decresce con il passare del tempo. Infine, sotto il profilo epidemiologico, esiste in Europa una maggiore presenza di casi sindromici in rapporto a quelli idiopatici, a differenza del tipo classico asiatico, come dimostra anche una recente casistica pediatrica inglese. Man mano che ci si allontana dall'epicentro della malattia (Giappone e Corea), le caratteristiche cliniche della malattia tendono a mutare, dando vita ad una forma caucasica che sembra possedere caratteristiche cliniche distinte rispetto alla forma asiatica. Ciò tende, ancora una volta, ad avvalorare l'ipotesi che una forte componente genetica sia indispensabile a produrre la forma classica di malattia idiopatica asiatica e che gli effetti della genetica si stemperino quando la malattia si presenta in pazienti provenienti dall'Occidente. Non a caso, la variante p.R4810K del gene RNF213, ritenuta di grande importanza per la patogenesi nei pazienti asiatici, risulta assente nei pazienti caucasici.

Etiologia

La patogenesi della MMD rimane ignota. Non è chiaro se essa rappresenti una vera entità nosografica con una base genetica o se si configuri come sindrome causata da una reazione vascolare non specifica ad uno o più fattori ambientali e sconosciuti. L'elemento fondante della malattia, dal punto di vista anatomopatologico, risulta essere il marcato ispessimento dell'intima delle pareti vascolari delle arterie cerebrali, in particolare a livello delle terminazioni carotidee. Sebbene manchi una spiegazione definita per la patogenesi del MMD, il percorso finale comune sembra interessare la proliferazione di cellule muscolari lisce e la loro migrazione dalla tunica media alla tunica intima. Questo processo è regolato da vari fattori di crescita, *il basic fibroblast growth factor*, le molecole di adesione solubile, *il cellular retinoic acid-binding protein I (CRABP-I)* ed il fattore di crescita degli epatociti. La ricerca pertanto si è concentrata sul tentativo di dimostrare che nel liquido cerebrospinale vi possa essere un incremento delle concentrazioni di certi fattori di crescita o di citochine oppure che la loro espressione sia aumentata nelle arterie intra ed extra craniche dei pazienti con MMD. Un altro importante filone di ricerca si è basato sull'ipotesi che nel danno e nella riparazione vascolare, vi possa essere uno squilibrio tra le attività degli enzimi deputati alla degradazione del tessuto connettivo, in particolare le metalloproteinasi di matrice (MMPs) ed i loro inibitori endogeni (TIMPs).

Le più importanti ipotesi che sono state formulate nel tempo per spiegare l'eziologia della malattia sono:

- A) Ipotesi protrombotica
- B) Ipotesi infiammatoria ed autoimmunitaria
- C) Ipotesi genetica

Il ruolo eziologico dei fattori protrombotici è stato abbastanza esplorato e dibattuto nel corso degli ultimi due decenni, pur senza raggiungere evidenze scientifiche conclusive. Sono state descritte, in casi sporadici di malattia, anomalie protrombotiche che includono un deficit ereditario di Proteina S (Bonduel et al, 2001; Charuvanij et al, 1997; Akgun et al, 2000), positività persistente di Lupus Anticoagulante e di Anticorpi anticardiolipina (Bonduel et al, 2001), il genotipo TT dell'enzima Metilentetraidrofolato-reduttasi (MTHFR) (Andreone et al, 1999), ed il deficit di Proteina C (anche in associazione con Sindrome di Down) (Andeejani et al, 1998; Gururaj et al, 2002). La possibile associazione tra MMD e mutazioni genetiche responsabili di alterazioni della coagulazione è

ipotizzata nel 2005 anche da autori libanesi, nella descrizione del caso di un paziente siriano con diagnosi di MMD che presentava una mutazione eterozigote del fattore V di Leiden (*Jabbour et al, 2005*). Nello stesso periodo, autori taiwanesi descrivono il caso di una paziente di 3 anni con diagnosi di MMD che presentava un deficit della proteina C e della proteina S, suggerendo quindi un possibile legame tra sviluppo della patologia e disordini genetici della coagulazione (*Cheong et al, 2005*).

Nel tentativo di fornire una spiegazione alla patogenesi oscura della malattia, molto dibattuto è stato anche il ruolo eziologico di fattori infiammatori ed autoimmunitari. Il frequente interessamento nella MMD di arterie al di fuori del cervello ha suggerito la possibilità che fattori etiologici sistemici giochino un ruolo nella patogenesi della malattia. Ikeda ha dimostrato infatti, con metodica istopatologica, che la MMD può interessare non solo i vasi intracranici ma anche quelli extracranici (*Ikeda, 1991*), come testimoniato dalla presenza di lesioni delle arterie renali nell'8% di pazienti, anche in assenza di ipertensione arteriosa (*Yamada et al, 2000*). Masuda et al. hanno evidenziato che nella MMD macrofagi e Linfociti T si posizionano nello strato superficiale dell'intima ispessita, suggerendo un ruolo per stimoli infiammatori cronici nella proliferazione di cellule muscolari lisce dell'intima (*Masuda et al, 1993*). Inoltre, livelli elevati di molecole di adesione endoteliale solubili (VCAM-1, ICAM-1, E-selectina) sono state rinvenute nel liquor cerebrospinale di bambini con MMD (*Soriano, 2002*). L'ipotesi che alterazioni funzionali nelle cellule delle pareti vasali siano implicate nello sviluppo di ispessimento intimale nella MMD è rafforzata dal fatto che le cellule muscolari lisce dell'intima, estratte da pazienti affetti da MMD, rispondono a stimoli infiammatori in coltura, producendo quantità eccessive di Prostaglandine E2 (PGE2) (attraverso l'attivazione delle Ciclooossigenasi 2), che incrementano la permeabilità vascolare e decrescono il tono vasale. Questo meccanismo faciliterebbe l'esposizione dei vasi sanguigni a costituenti ematici, tra cui fattori di crescita di derivazione piastrinica ed Interleuchina -1 β (IL-1 β), promuovendo lo sviluppo di ispessimento intimale (*Yamamoto et al, 1998; Yamamoto et al, 1999*). Inoltre sia PGE2 che IL-1 β potrebbero giocare direttamente o indirettamente un ruolo importante nella neoangiogenesi della MMD (*Yamamoto et al, 1999*). Tale neo vascolarizzazione, caratteristica della MMD, può peraltro essere direttamente o indirettamente regolata da alcuni fattori di crescita, come il *basic Fibroblast Growth Factor* (bFGF) oppure il *hepatocyte growth factor* (HGF), per il quale si è riscontrato un aumento nel liquor di pazienti affetti da MMD (*Takahashi et al, 1993; Yoshimoto et al, 1996; Nanba et al, 2004*).

A favore dell'ipotesi autoimmune vi sono inoltre le osservazioni di Kitahara, secondo il quale le caratteristiche modificazioni stenotiche bilaterali della porzione terminale dell'arteria carotide interna, tipiche della MMD e simili, dal punto di vista istopatologico, a quelle riscontrate nella poliarterite nodosa, potrebbero essere conseguenti ad una reazione autoimmune. Tale posizione sarebbe confermata dal rinvenimento, nel sangue di pazienti affetti da MMD, di livelli più alti che nella popolazione normale di anticorpi anti-dsDNA (*Kitahara et al, 1982*), oltre che dalla significativa associazione di MMD con il fenotipo HLA-B51, un marker immunogenetico per un sottogruppo di Malattia di Behcet, associato con Malattia di Kawasaki e con *stroke* infantile idiopatico (*Aoyagi et al, 1995*).

Una recente acquisizione riguarda il ruolo degli autoanticorpi anti tiroide in associazione al fenomeno MMD, sia nei bambini che negli adulti (*Lei et al, 2014; Kim et al, 2010*). La presenza di siti antigenici per gli anticorpi anti tiroide nei vasi cerebrali e le anomalie perfusive associate con malattie autoimmuni della tiroide suggeriscono una relazione causale sconosciuta tra elevati livelli

di anticorpi anti tiroide e malattia di Moyamoya. Il paragrafo tiroide e MMD è dedicato ad un approfondimento della questione.

Un'alta frequenza di infezioni precedenti è stata dimostrata più volte (*Suzuki e Kodama, 1993*), sebbene le indagini istopatologiche non abbiano mai evidenziato segni di vasculite (*Hosoda, 1984*). Numerosi casi di MMD sono stati descritti in associazione con meningiti basali dovute a tubercolosi, leptospirosi ed altri microorganismi piogenici. Suzuki e Kodama hanno ipotizzato che infezioni faringitiche o meningiti basali possono condurre ad infiammazione del simpatico cervicale con secondaria stenosi carotidea e formazione di MMVs (*Suzuki e Kodama, 1993*).

Un possibile legame tra infezione virale e MMD è stato postulato da Tanigawara et al. che hanno posto in evidenza alti titoli anticorpali e sequenze genomiche di Virus di Epstein-Barr (*Tanigawara et al, 1997*). Per un ulteriore approfondimento sul ruolo delle infezioni e dell'immunità, si rimanda al paragrafo sulla malattia di Moyamoya in età pediatrica.

La genetica della malattia di moyamoya

A dispetto del fatto che la Malattia di Moyamoya (MMD) sia ad oggi ritenuta ad eziopatogenesi non definita, diverse evidenze permettono di ipotizzare l'esistenza di una componente genetica, con modalità di trasmissione poligenica o autosomica dominante caratterizzata da bassa penetranza (Yamauchi et al 2000). Questa ipotesi è corroborata da alcuni certi elementi, a partire dalla presenza della malattia tra componenti della stessa famiglia (tra madre e figlio, tra fratelli e tra gemelli monovulari) e dalla sua associazione con malattie congenite causate da alterazioni genomiche quali la Neurofibromatosi di tipo 1 (Yamauchi et al., 2000), la Sindrome di Down (Cramer et al., 1996), la Sindrome di Turner (Ajimi et al, 1992), l'Anemia di Fanconi (Pavlakis et al., 1995), la Sindrome di Alagille (Connor et al., 2002) e la Sindrome di Williams (Kawai et al., 1993). A sostegno del possibile coinvolgimento genetico nella MMD, vi è inoltre la presenza del cosiddetto fenomeno dell'anticipazione. Questo fenomeno consiste nell'anticipazione dell'età media di insorgenza di quasi venti anni nelle forme familiari rispetto ai casi ritenuti sporadici.

Infine, esistono rilevanti differenze nell'incidenza tra le varie etnie, con la popolazione asiatica che mostra la maggiore frequenza di insorgenza, con valori che possono arrivare ad un massimo di 1/100.000 individui. Tale squilibrio a livello epidemiologico non sembra attribuibile a fattori ambientali o geografici, come dimostrato dal fatto che l'incidenza del MMD in Occidente in pazienti di etnia asiatica rimane comunque più elevata se confrontata con quella dei pazienti di razza caucasica. In particolare, uno studio condotto da Uchino e colleghi ha mostrato che in California, l'incidenza di malattia tra asiatici-americani (0,28/100.000) è comparabile a quella riscontrabile in Asia e comunque superiore a quella dei californiani di origine caucasica.

In ambito genetico, la ricerca si è sviluppata principalmente sullo studio dei casi di MMD familiare, utilizzando strumenti di studio quali l'analisi di *linkage*. I primi puntano ad identificare quelle regioni cromosomiche che, all'interno di famiglie, tendono ad essere co-ereditate dagli individui affetti. Il principio dell'analisi di *linkage* è basato sul fatto che quanto più due geni o alleli sono vicini in una regione cromosomica, tanto più sarà la loro tendenza a co-segregare (ossia ad essere ereditati assieme) e quindi se ad esempio un allele associato ad una malattia è prossimo ad un gene di suscettibilità del MMD, questo particolare allele sarà sempre presente con la malattia nelle famiglie MMD. Da qui si possono identificare zone specifiche del genoma da indagare più a

fondo per identificare geni implicati nell'insorgenza o nella predisposizione al MMD. Al contrario, per effettuare analisi più estese a livello di popolazione si effettuano i cosiddetti studi di associazione. In questo caso si verifica l'esistenza di una correlazione tra una serie di alleli specifici ed una determinata malattia in una popolazione basandosi sulla comparazione delle frequenze alleliche di varianti geniche polimorfiche nei pazienti e negli individui sani (popolazione di controllo). In generale, un allele è positivamente associato con la malattia, o predisponente, quando è presente in maniera significativamente più frequente nei malati rispetto ai controlli, mentre è negativamente associato, o protettivo, quando è presente in maniera significativamente più frequente nei controlli rispetto ai pazienti. La rarità del MMD, e quindi la scarsa numerosità dei pazienti sottoposti agli studi di associazione, ha spesso rappresentato un ostacolo all'ottenimento di risultati replicabili. Tuttavia, il progredire delle conoscenze nel campo della genetica e l'affinarsi delle tecniche di sequenziamento e del potere delle analisi bioinformatiche, ha portato ad una migliore affidabilità della ricerca in ambito genetico. Uno degli studi più significativi è stato effettuato da Yamaguchi e colleghi nel 2000 che ha portato all'individuazione di una specifica variante del gene RNF213 (detto anche "mysterin") come un fattore genetico fortemente implicato nella patogenesi della malattia di Moyamoya. La variante in questione è denominata R4810K. In particolare, i risultati ottenuti da Yamaguchi hanno evidenziato che nell'est asiatico circa un paziente MMD su 200 è portatore della variante (o polimorfismo) R4810K a livello del gene RNF213, una frequenza decisamente più elevata rispetto alla popolazione non affetta. Nonostante l'importanza di questa scoperta, va sottolineato comunque il fatto che la presenza della variante genica RNF213 da sola non può bastare a spiegare lo sviluppo della malattia ma, piuttosto, rappresenta una predisposizione genetica che favorisce l'insorgere della malattia in presenza di fattori aggiuntivi di tipo non genetico, come fattori ambientali, immunitari o infettivi.

Oltre alle componenti genetiche in senso stretto, oggi si stanno indagando anche quelle componenti riguardanti l'epigenetica, ossia la regolazione delle informazioni genetiche in assenza di modifiche nella sequenza del DNA. I pochi studi finora condotti si sono focalizzati sul possibile ruolo di molecole di RNA circolanti (denominate microRNA) che possono regolare in senso negativo l'espressione dei geni a livello post-trascrizionale (Dai D et al, 2014; Zhao S et al, 2015, Uchino et al, 2018).

Fisiopatologia e patogenesi

Aspetti emodinamici

Il paziente con Moyamoya è a rischio di sviluppare deficit neurologici, a seguito di complicanze ischemiche o emorragiche. I fattori che determinano i due tipi di eventi sono strettamente collegati, poiché correlati ai meccanismi di compenso che sono messi in atto in conseguenza della steno-occlusione dei vasi del circolo di Willis. Nel caso degli eventi ischemici si può parlare d'insufficienza dei meccanismi di compenso emodinamico mentre, nel caso dell'emorragia, di sovraccarico emodinamico dei microcircoli compensatori.

Ischemia cerebrale

Per quanto riguarda il problema delle ischemie cerebrali, sono state riportate diverse ipotesi patogenetiche tra loro non mutuamente esclusive: (i) insufficienza emodinamica, (ii) chiusura delle arterie perforanti, (iii) eventi tromboembolici.

Il termine *stroke emodinamico* è stato tradizionalmente definito come evento ischemico causato da una condizione di ipoperfusione, cioè una riduzione del flusso ematico al di sotto delle richieste metaboliche cerebrali e si differenzia dall'ischemia tromboembolica o dalle vasculopatie come la lipoialinosi. Una delle caratteristiche peculiari dell'insufficienza emodinamica è che la riduzione del flusso ematico cerebrale provoca un danno ischemico in un'area del cervello che è a distanza dal vaso occluso (Klijn CJM et al, 2010).

L'ischemia emodinamica ha peculiarità sia cliniche sia anatomo-patologiche. La peculiarità clinica dell'ischemia emodinamica è che l'insorgenza dei sintomi può dipendere da *fattori d'inesco*, tipicamente correlati all'iperventilazione o all'ipotensione. Esempi di ciò possono essere l'insorgenza di TIA al passaggio dal clino all'ortostatismo, al passaggio da ambienti freddi ad ambienti caldi o dopo colpi di tosse ravvicinati. Nei primi due casi si ha una riduzione della pressione di perfusione cerebrale per deviazione del sangue verso altre zone corporee diverse dall'encefalo mentre, nel caso dei colpi di tosse prolungati e ravvicinati, si può verificare una riduzione della pressione parziale della CO₂, il che induce una vasocostrizione livello del microcircolo cerebrale.

Il meccanismo del danno cerebrale ischemico non è tuttavia univoco. Studi recenti hanno mostrato come la distribuzione delle lesioni in RM DWI possa anche essere compatibile con eventi tromboembolici (Kim et al, 2017). Inoltre, gli stessi autori hanno identificato segnali al doppler transcranico di microembolismo in circa il 30% dei pazienti (Kim et al, 2017). Yamashita et al avevano documentato trombosi intra luminale nei vasi Moyamoya stessi (Yamashita et al, 1983). Altri autori hanno quantificato la frequenza di segnali microembolici in circa il 20% dei pazienti con Moyamoya e hanno visto come il microembolismo possa anche correlarsi con il rischio di eventi clinici (Chen et al, 2014). La patogenesi del danno cerebrale ischemico nel Moyamoya sembra quindi ripercorrere il ben più noto storico dibattito circa la diatriba patogenetica del danno cerebrale nell'occlusione carotidea ateromasi: ipoperfusione o tromboembolismo? Probabilmente, anche nel Moyamoya, i due fattori non sono mutuamente esclusivi e l'ipoperfusione, portando a un flusso ematico irregolare e lento predispone alla formazione di microaggregati piastrinici, il cui *wash out* è reso inefficace dallo stesso rallentamento del circolo e dall'ipoperfusione (*impaired wash out theory*). I due meccanismi diventano pertanto additivi e non mutuamente esclusivi (Caplan et al, 2006; Forster et al, 2008).

Infine, storicamente, Suzuki et al hanno proposto come, soprattutto nel Moyamoya pediatrico, l'origine dei TIA possa derivare dall'occlusione progressiva delle arterie perforanti (Suzuki et al, 1983). La teoria suggeriva che, durante l'evoluzione iniziale della malattia dallo stadio 1 allo stadio 4 di Suzuki, vi potesse essere una progressiva occlusione delle perforanti della biforcazione carotidea. Il postulato di questa teoria è che ogni TIA nel Moyamoya possa rappresentare la chiusura di una delle perforanti. Negli stadi più avanzati, il meccanismo perfusionale e tromboembolico verrebbero invece a prevalere. Sebbene questa teoria dell'occlusione sequenziale delle perforanti sia veramente interessante, studi angiografici hanno mostrato come, anche in stadi precoci secondo Suzuki, i TIA possano verificarsi anche senza evidenti cambiamenti angiografici (Fukuyama et al, 1985). Tuttavia, anch'esso è un meccanismo patogenetico possibile nelle fasi precoci della malattia e si unisce all'ipoperfusione e al microtromboembolismo nel determinismo del danno cerebrale ischemico del paziente con Moyamoya.

Quale tra questi meccanismi patogenetici è dominante? Probabilmente i diversi meccanismi agiscono sinergicamente e il loro ruolo è variabile da paziente a paziente e anche all'interno dello stesso paziente in momenti diversi della malattia.

Emorragia cerebrale

L'emorragia cerebrale rappresenta la modalità di presentazione di circa la metà dei pazienti adulti con Moyamoya. Il problema della patogenesi dell'emorragia cerebrale è riconducibile a 3 fattori principali, (i) il cedimento di parete delle arterie perforanti ipertrofiche, (ii) la formazione di aneurismi saccolari sui vasi del circolo di Willis e, più raramente, (iii) la rottura di collaterali corticali. Da un punto di vista epidemiologico, la causa preponderante è la prima, cioè il cedimento delle arterie perforanti.

CLINICA

Overview

La variabilità di quadri clinici del fenomeno Moyamoya è funzione della sua eterogeneità fenotipica. Le differenze a livello clinico possono riflettere:

- (1) l'etnia di appartenenza, in quanto la forma di malattia asiatica presenta una maggiore aggressività rispetto alla forma caucasica
- (2) l'eventuale presenza di familiarità, in quanto il Moyamoya familiare presenta un'anticipazione dei sintomi rispetto alla forma sporadica
- (3) l'età di esordio, che differenzia la forma pediatrica dalla forma adulta
- (4) la manifestazione clinica di esordio, che definisce la forma ischemica rispetto alla forma emorragica
- (5) la presenza di sintomi non attribuibili al fenomeno Moyamoya ma relativi a malattie associate, come nelle forme sindromiche, a differenza della forma di malattia propriamente detta.

Le due manifestazioni cliniche principali sono gli attacchi ischemici e le emorragie intracraniche, con significative differenze tra la forma pediatrica e quella adulta. I sintomi ed il decorso possono variare dall'assenza di sintomi (reperto accidentale, forme asintomatiche), alla presenza di attacchi ischemici transitori (TIA), a deficit neurologici stabili di vario grado.

Secondo le linee guida formulate dal *"Research Committee on the Pathology and Treatment of Spontaneous Occlusion of the Circle of Willis; Health Labour Sciences Research Grant for Research on Measures for Intractable Diseases."*(2012), la tipologia di presentazione clinica può essere categorizzata in quattro sottogruppi:

1. il sottotipo emorragico
2. il sottotipo ictus ischemico
3. il sottotipo TIA frequente
4. il sottotipo sintomi minori

Il sottogruppo TIA frequente si definisce per la comparsa di due o più TIA al mese. Il sottogruppo "sintomi minori" include pazienti con cefalea, TIA meno frequenti e pazienti asintomatici.

Nei bambini, i sintomi e segni coincidono frequentemente con TIA (indotti dall'iperventilazione scatenata dall'esercizio fisico o dal pianto prolungato), disturbi della funzione motoria (emiparesi, monoparesi), disturbi sensitivi, movimenti involontari (corea, discinesie degli arti, spasmo carpopodalic, torcicollo ricorrente, emiballismo), cefalea, crisi convulsive. Questi sintomi spesso si presentano ripetutamente e possono alternarsi sui due lati a causa dell'interessamento cerebrale bilaterale (Fukui, 1997). Qualora i pazienti sviluppino infarti cerebrali e/o atrofia, essi tendono a mostrare ritardo mentale o deficit neurologici stabili. Il deterioramento cognitivo può essere lentamente progressivo, anche in assenza di segni di interessamento focale, e può comportare gravi conseguenze, soprattutto in bambini in età scolare o con maggiori attività sociali. I fattori che influenzano la cattiva prognosi nel deterioramento mentale sono: l'esordio precoce, TIA ripetuti, sintomi che suggeriscono lesioni bilaterali o dell'emisfero dominante ed ampie occlusioni documentate angiograficamente (Ishii, 1984). L'emorragia intracranica è rara nell'infanzia (Fukui, 1997).

Negli adulti, i sintomi e segni sono in alcuni casi simili a quelli dei bambini. L'incidenza di emorragia intracranica (emorragia intraventricolare, subaracnoidea o intraparenchimale) è però molto più frequente.

La Chirurgia della malattia di Moyamoya

Non vi è ancora un trattamento curativo della MMD. La maggior parte dei trattamenti è sintomatica per la fase acuta, per le sequele e per la protezione da successivi attacchi.

Nella maggior parte dei casi è dimostrata una superiorità della terapia chirurgica rispetto alla terapia medica (Scott, 2001). La terapia medica è prevalentemente sintomatica nelle diverse fasi dell'ischemia e dell'emorragia. I tentativi di fare prevenzione primaria o secondaria d'ischemie, attraverso l'uso di anticoagulanti o antiaggreganti (a maggior ragione nelle forme associate a disturbi protrombotici), devono tenere conto della possibilità di emorragie, soprattutto nelle forme adulte. Possono essere utili i vasodilatatori (Ca-Antagonisti) per migliorare il flusso ematico. Nelle forme emorragiche è molto importante il controllo della pressione arteriosa (Saeki et al, 1997).

Enormi progressi si sono realizzati nel trattamento della malattia, soprattutto mediante interventi di rivascolarizzazione chirurgica che consentono di aumentare il flusso ematico intracranico utilizzando tecniche di rivascolarizzazione diretta, come il *by pass* extracranico - intracranico, oppure di rivascolarizzazione indiretta, come le sinangiosi piali. Questi interventi possono migliorare il flusso ematico cerebrale, così come la capacità di riserva vascolare e sono ritenuti generalmente efficaci per la prevenzione degli ictus ischemici. Recenti studi hanno mostrato la potenzialità preventiva dell'intervento anche sull'ictus emorragico. Più di recente, l'approccio endovascolare ha guadagnato un certo grado di attenzione soprattutto nel trattamento degli aneurismi associati al Moyamoya, mentre più limitato appare il potenziale contributo del trattamento endovascolare sulle stenosi intracraniche che caratterizzano la malattia.

Storicamente, si sono definiti due possibili target terapeutici, la *carotide* e il *cervello*. Vista la premessa patogenetica per cui la sofferenza cerebrale nel Moyamoya è determinata da una progressiva riduzione della perfusione cerebrale fino a livelli che superano i limiti delle fisiologiche capacità di compenso, una possibile strada era rappresentata dalla dilatazione della stenosi carotidea e l'altra, dalla possibilità di superare la stenosi stessa in modo da perfondere il cervello

attraverso vie alternative alla carotide ormai occlusa. Sul versante dell'azione diretta sulla carotide si sono sviluppate tecniche di simpaticectomia e gangliectomia e, molto più recentemente, di angioplastica. Sul versante cerebrale si sono sviluppate diverse tecniche di rivascolarizzazione diretta (bypass) e indiretta (sinangiosi).

Arteria Carotide come Target Terapeutico

Sato e Suzuki, nel 1975, pubblicavano uno studio sulla distribuzione anatomica dei *nerva vasorum* a livello cerebrale (Sato S et al, 1975). Lo studio mostrava come i terminali nervosi del sistema nervoso ortosimpatico fossero particolarmente rappresentati a livello dei vasi del circolo di Willis (mm) e che gli stessi si estendevano fino a livello arteriolare (μm) (Sato S et al, 1975). Poichè l'innervazione ortosimpatica ha una funzione di vasocostrizione, il primo approccio terapeutico è stato il blocco chirurgico dell'afferenza ortosimpatica attraverso interventi di simpaticectomia cervicale perivascolare e gangliectomia del ganglio cervicale superiore. La bontà della teoria è stata più volte verificata nel contesto del vasospasmo cerebrale successivo a emorragia subaracnoidea. Lo stesso gruppo di Suzuki pubblicava una preliminare esperienza sul vasospasmo nel 1975 (Suzuki J et al, 1975). L'esperienza è stata poi confermata e replicata molto più recentemente da altri autori e con tecniche mini-invasive sia su pazienti sia su modelli sperimentali (Treggiari et al, 2003; Chung-jing et al, 2013). Suzuki e colleghi hanno pubblicato una casistica di 31 pazienti con sintomi ischemici trattati tramite simpaticectomia cervicale e gangliectomia del ganglio cervicale superiore. L'intervento consisteva in un approccio al collo con un'incisione lungo il margine mediale del muscolo sternocleidomastoideo (approccio comunemente usato per l'endoarterectomia carotidea), asportazione del plesso simpatico pericarotideo avventiziale (1 cm sotto la biforcazione carotidea e 1 cm lungo il decorso della carotide interna) e coagulazione e asportazione del ganglio cervicale superiore. I risultati erano confortanti nel senso che circa il 60% dei pazienti erano migliorati rapidamente dopo il trattamento e con un rischio limitato essendo interventi extracranici (10% di rischio di peggioramento perioperatorio). Tuttavia controlli angiografici successivi suggerivano un'azione limitata nel tempo (circa due mesi) e quindi l'impossibilità di prevenire l'evoluzione clinica della malattia (Kasai N et al, 1981; Reis CV et al, 2006; Suzuki J - text book). Per tale motivo non sono stati pubblicati studi controllati e non rappresenta a oggi il *gold standard* di trattamento.

Cervello come Target Terapeutico: la rivascolarizzazione cerebrale

Esistono diversi tipi di interventi di rivascolarizzazione cerebrale. Essi sono generalmente classificati in interventi di *rivascolarizzazione diretta* e interventi di *rivascolarizzazione indiretta*. Poichè i due approcci non sono mutuamente esclusivi, è possibile associarli. Se la rivascolarizzazione diretta e la rivascolarizzazione indiretta sono associate, si parla di approccio *combinato*. La rivascolarizzazione diretta è sinonimo di *bypass extra-intracranico* cioè un approccio per cui una o più arterie cutanee dello scalpo sono anastomizzate ad arterie cerebrali. La rivascolarizzazione indiretta si caratterizza per la *giustapposizione di tessuto peduncolato all'encefalo*. Proporzionalmente alle necessità perfusionali cerebrali, si formeranno nuovi vasi a partenza dal tessuto giustapposto all'encefalo. Diversi sono i tessuti peduncolati usati per ottenere la rivascolarizzazione indiretta: (i) muscolo temporale, (ii) l'arteria cutanea stessa può essere tenuta in continuità, non suturata ma solo giustapposta all'encefalo, (iii) dura madre, (iv) pericranio. Quando arteria, muscolo temporale, dura madre e pericranio sono contemporaneamente usati per la rivascolarizzazione si parla più semplicemente di pan-sinangiosi (o encefalo-mio-arterio-pericranio-duro-sinangiosi). In rari casi è possibile usare tessuti non cranio-

pericranici per ottenere la rivascolarizzazione indiretta come nel caso della trasposizione di omento, che può essere usato come lembo peduncolato (se viene mantenuta la continuità del suo peduncolo vascolare originale) o come lembo libero.

Bibliografia di riferimento

- 1) Suzuki J, Kodama N. Moyamoya disease: a review. *Stroke* 1983;14:104-9.
- 2) Suzuki J, Takaku A. Cerebrovascular "Moyamoya" disease: a disease showing abnormal net-like vessels in base of brain. *Arch Neurol* 1969;20:288-99.
- 3) Scott RM, Smith ER. Moyamoya disease and moyamoya syndrome. *N Engl J Med* 2009;360:1226-37.
- 4) Research Committee on the Pathology and Treatment of Spontaneous Occlusion of the Circle of Willis; Health Labour Sciences Research Grant for Research on Measures for Intractable Diseases. Guidelines for diagnosis and treatment of moyamoya disease (spontaneous occlusion of the circle of Willis). *Neurol Med Chir (Tokyo)* 2012;52:245-66.
- 5) Scott RM. Surgery for moyamoya syndrome? Yes. *Arch Neurol* 2001;58:128-9.
- 6) Smith ER, Scott RM. Progression of disease in unilateral moyamoya syndrome. *Neurosurg Focus* 2008;24:E17.
- 7) Baba T, Houkin K, Kuroda S. Novel epidemiological features of moyamoya disease. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2008;79:900-4.
- 8) Caplan LR, Wong KS, Gao S, Hennerici MG. Is hypoperfusion an important cause of strokes? If so, how?. *Cerebrovasc Dis* 2006;21:145-53.
- 9) Fukui M. Current state of study on Moyamoya disease in Japan. *Surg Neurol* 1997;47:138-43.
- 10) Fukui M. Guidelines for the diagnosis and treatment of spontaneous occlusion of the circle of Willis ('moyamoya' disease). Research Committee on Spontaneous Occlusion of the Circle of Willis (Moyamoya Disease) of the Ministry of Health and Welfare, Japan. *Clin Neurol Neurosurg*. 1997;99:S238-40.
- 11) Funaki T, Takahashi JC, Houkin K, Kuroda S, Takeuchi S, Fujimura M, Tomata Y, Miyamoto S. Angiographic features of hemorrhagic moyamoya disease with high recurrence risk: a supplementary analysis of the Japan Adult Moyamoya Trial. *J Neurosurg* 2018;128:777-84.
- 12) Kawano T, Fukui M, Hashimoto N, Yonekawa Y. Follow-up study of patients with "unilateral" moyamoya disease. *Neurol Med Chir* 1994;34:744-77.
- 13) Kuroda S; AMORE Study Group. Asymptomatic moyamoya disease: literature review and ongoing AMORE study. *Neurol Med Chir (Tokyo)* 2015;55:194-8.
- 14) Kuroda S, Houkin K. Bypass surgery for moyamoya disease. Concept and essence of surgical techniques. *Neurol Med Chir (Tokyo)* 2012;52:287-94.
- 15) Kuroda S, Houkin K. Moyamoya disease: current concepts and future perspectives. *Lancet Neurol* 2008;7:1056-66.
- 16) Lanterna LA, Brembilla C, Gritti P, Bernucci C. Universal bypass for treatment of symptomatic moyamoya disease or moyamoya syndrome. Analysis of a personal case series on behalf of the Italian Moyamoya Association. *Acta Neurochir Suppl* 2016;123:129-32.
- 17) Lanterna LA, Galliani S, Brembilla C, Longhi L, Gritti P, Bernucci C. Association of moyamoya disease with thyroid autoantibodies and thyroid function. *Eur J Neurol* 2017;24:e9.
- 18) Andreone V, Ciarmiello A, Fusco C, Ambrosanio G, Florio C, Linfante I. Moyamoya disease in italian monozygotic twins. *Neurology* 1999;53:1332-5.
- 19) Andreone V, Scala S, Tucci C, Di Napoli D, Linfante I, Tessitore A, Faiella A. Genetic analysis of TIMP genes in monozygotic twins with moyamoya disease. *Neurosurgery*, 2008;62:E1384.