



CONVEGNO SIN CAMPANIA

Focus su novità diagnostiche e terapeutiche

Napoli, 13 dicembre 2019

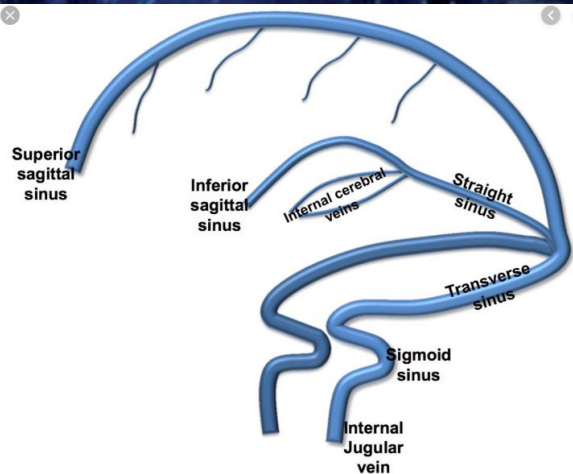
Aula Magna G. Salvatore AOU Federico II, via Pansini 5, Napoli

SESSIONE 2

CAUSE RARE DI PATOLOGIA CEREBROVASCOLARE

Moderatori: F.A. DE FALCO, Napoli - L. SANTORO, Napoli

- 12.00 Ictus criptogenetico: ESUS
R. NAPOLETANO, Salerno
- 12.30 Cause genetiche di ictus giovanile
M. RAGNO, Ascoli Piceno
- 13.00 Cause rare di trombosi venosa cerebrale: emoglobinuria parossistica notturna
V. ANDREONE, Caserta
- 13.30 Discussione sui temi trattati



Cause rare di trombosi venosa cerebrale: Emoglobinuria Parossistica Notturna

Vincenzo Andreone

UOC Neurologia & Stroke Unit

AORN "Sant'Anna e San Sebastiano"

Caserta

OUTLINE

- **UPDATE su Trombosi venose cerebrali**
- **Emoglobinuria parossistica notturna**

Venous thromboembolism (VTE)

COMMON

- Deep vein thrombosis (DVT) of the lower limbs
- Pulmonary embolism

UNCOMMON

- Cerebral sinus
- Splanchnic (hepatic, portal, splenic, mesenteric)
- Upper limbs
- Retinal veins

Cerebral venous thrombosis (CVT)

RARE = 0.5 -1 % of all strokes

YOUNG ADULTS = 70% females

SIGNS AND SYMPTOMS = wide spectrum

RISK FACTORS = multiple

PROGNOSIS = good

RECURRENCE = 2.0 and 2.4/100 patient years

CLINICAL TRIALS = NO

TREATMENT GUIDELINES = consensus based

Cerebral venous thrombosis (CVT)

EPIDEMIOLOGY

- incidence of CVT is higher than expected → 1.32 -1.57 per 100,000 person-years
- 0.5 -1 % of strokes

GENDER

- 3.7- 5.3 times more female than male
- the proportion of CVT patients who were female gradually increased over time and that the median proportion of female patients was 54.8% in studies published before 1981 and 69.8% in studies published after 2001.

Cerebral venous thrombosis (CVT)

AGE

- between 30 and 41 years old

Wasay et al., 2008	182	13–82 years old (average, 38 years old)
Sidhom et al., 2014	41	Average, 41.24 years old
Kalita et al., 2016	86	Median age, 30 years old (range, 6–76 years old)
deVeber et al., 2001	160 children with CVT	43% were newborns (<1 month old), and 54% were <1 year old

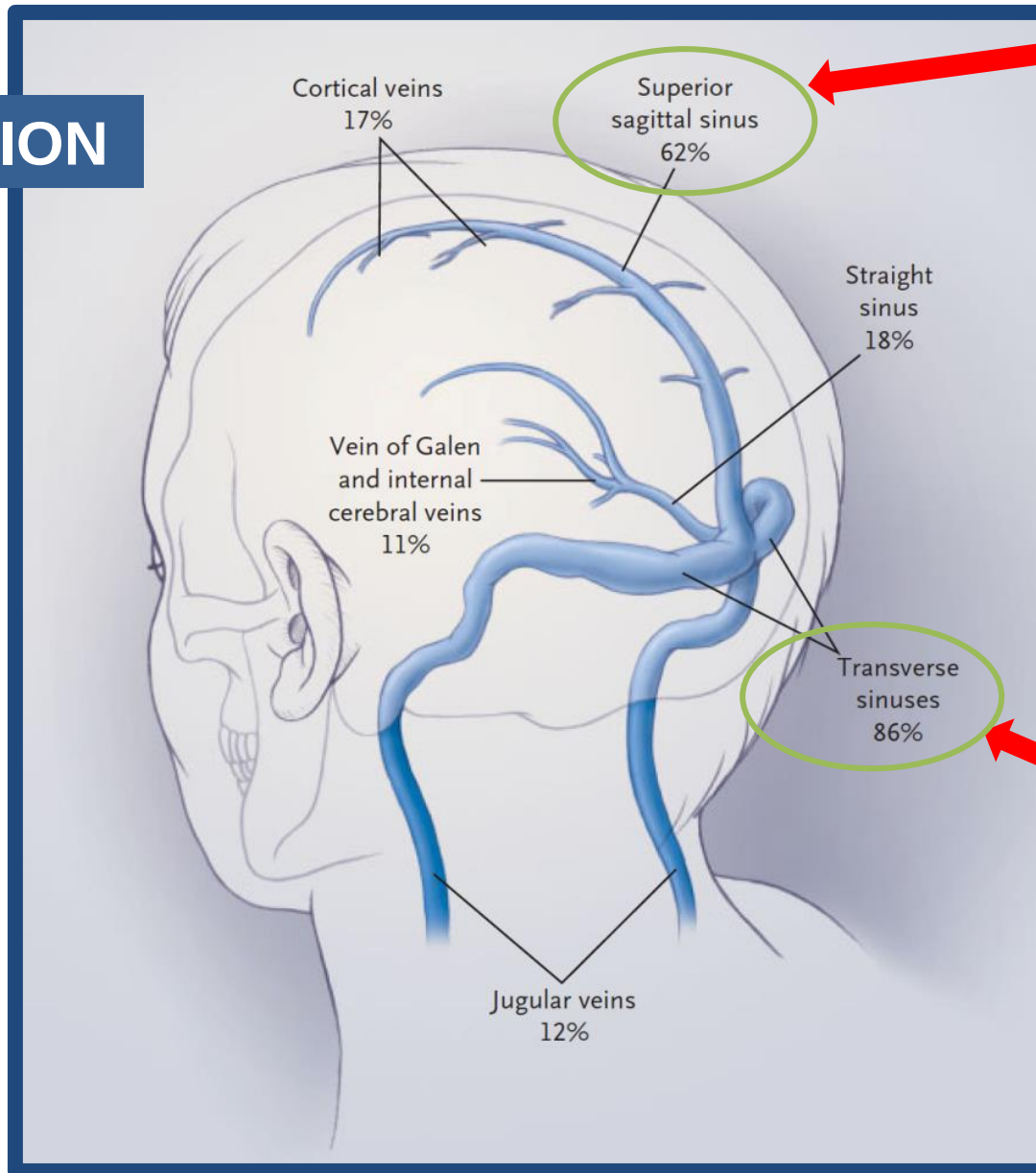
Cerebral venous thrombosis (CVT)

Disease Onset

- Approximately 80% of CVT cases have an acute to subacute onset. The median time from onset to diagnosis is ~7 days.
- Approximately 20% of patients had a chronic onset.

Cerebral venous thrombosis (CVT)

LOCATION



(65%)

multiple
venous sinuses
(114 cases,
71.2%) were
involved

(61.5%)

■ Edema/Infarct ■ Hemorrhage



Patient 1
vG
ICVs



Patient 2
TS



Patient 3
TS
SS



Patient 4
iCV



Patient 5
StS
TS
SS
vG



Patient 6
Complete SSS
StS
Bil TS



Patient 7
vG
ICVs



Patient 8
Posterior 2/3 SSS
TS
SS



Patient 9
St S
vG
ICVs



Patient 10
Anterior 2/3 SSS
Bil TS



Patient 11
Complete SSS
TS
SS



Patient 12
Anterior 2/3 SSS
TS



Patient 13
Posterior 2/3 SSS
TS
SS



Patient 14
Posterior 1/3 SSS
StS
TS
vG



Patient 15
TS
SS



Patient 16
Complete SSS
TS



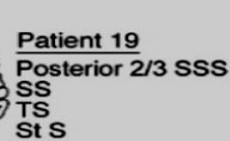
Patient 17
TS
SS



Patient 18
Posterior 1/3 SSS
TS
SS



Patient 19
Posterior 2/3 SSS
SS
TS
St S



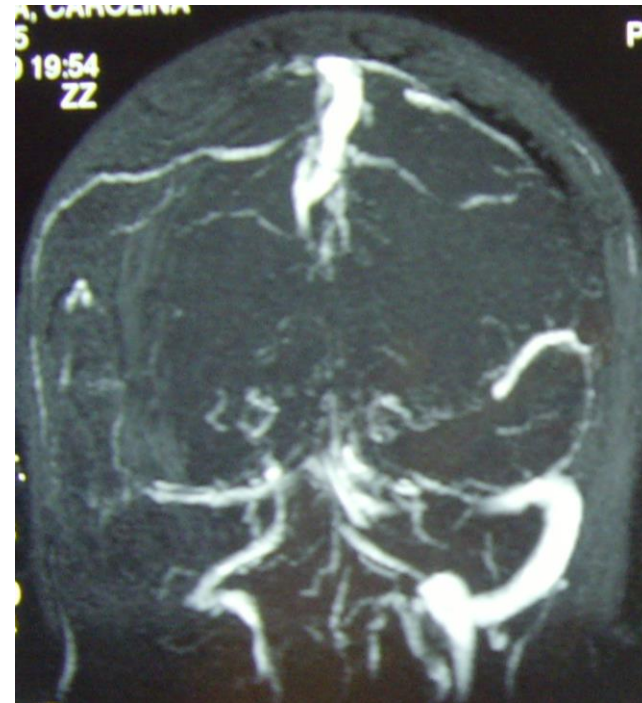
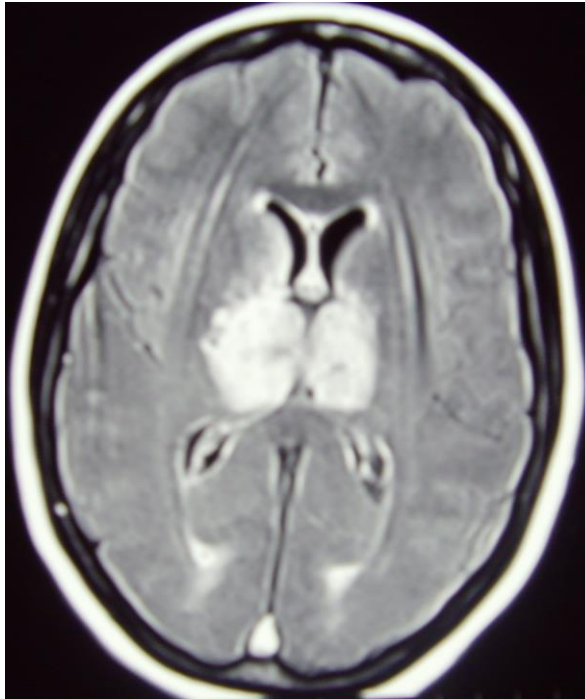
Quadri clinici

4 quadri sindromici principali:

1. *Pazienti con deflessione del livello di coscienza o alterazioni comportamentali come delirium, amnesia o mutismo*
2. *Pazienti con segni neurologici focali*
3. *Pazienti con ipertensione endocranica isolata*
4. *Pazienti con sindrome del seno cavernoso, caratterizzata da cefalea, diplopia dovuta all'interessamento di uno o più nervi cranici, edema periorbitario e chemosi*



Trombosi delle vene cerebrali interne



RMN con sequenze angiografiche per il circolo venoso che documenta un'estesa trombosi venosa cerebrale interessante il sistema delle vene profonde (vene cerebrali interne), il seno trasverso destro, il seno retto e la parte posteriore del seno longitudinale superiore, con sofferenza ischemica ed edema dei nuclei della base.

Clinical Features	Frequency (%)
Headache	88 (81)
Focal motor deficits	49 (45)
Seizures	42 (39)*
Mental status changes	40 (37)†
Papilledema	38 (35)
Visual symptoms	17 (16)
Fever	17 (16)
Dysarthria	15 (14)

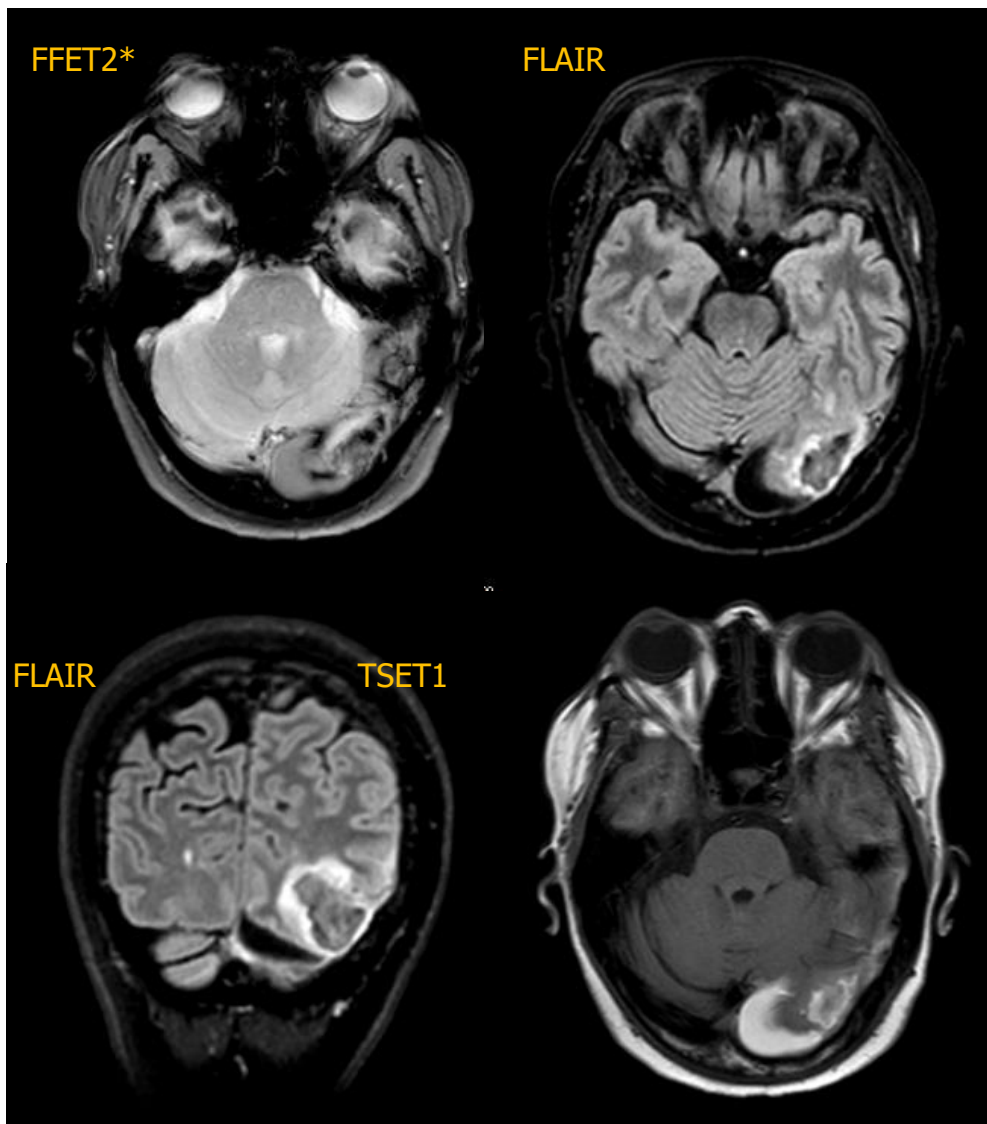
Diagnosis

in patients suspected of CVT, should magnetic resonance (MR) venography or (CT) venography versus digital subtraction angiography (DSA) be used to diagnose CVT?

Diagnosi

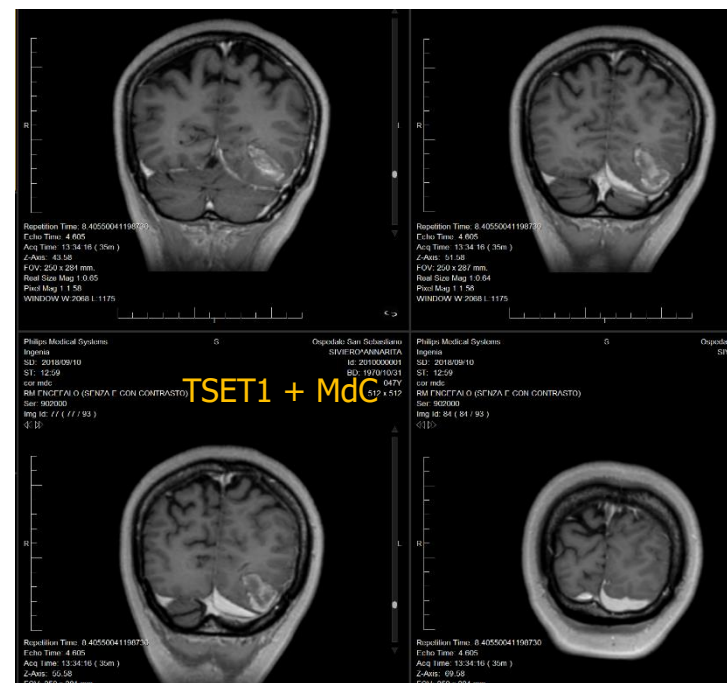
Caratteristiche suggestive di TVC ad un esame TC o RM di routine:

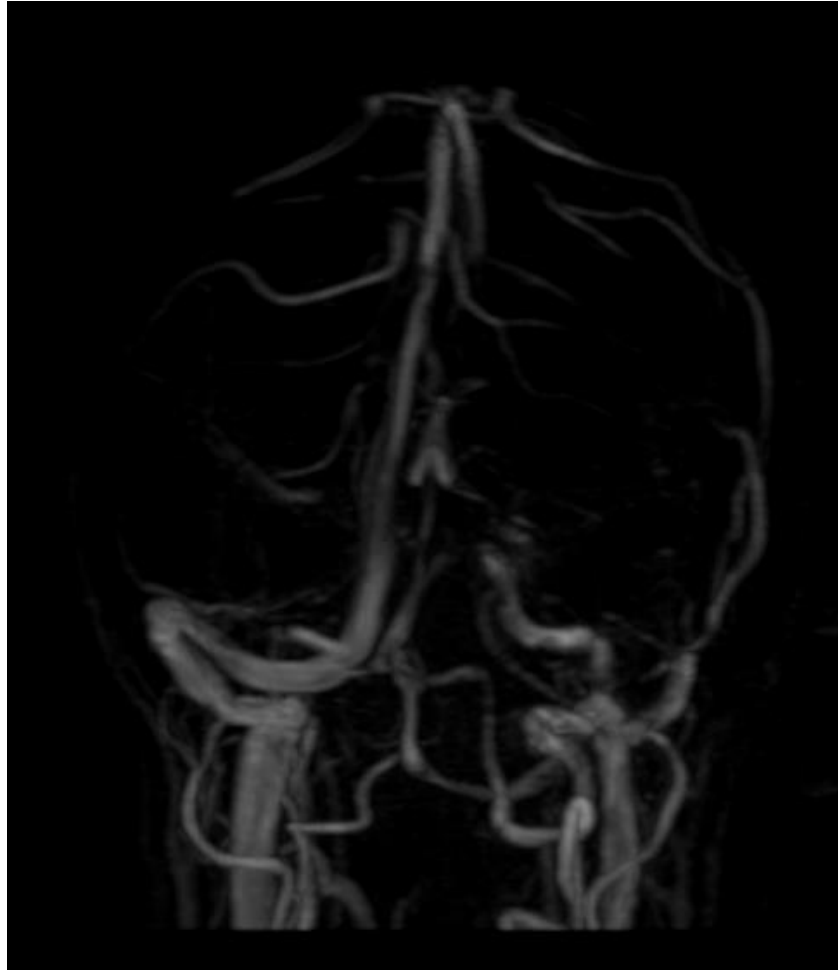
- Evidenza diretta del trombo
- Infarto in un territorio non arterioso, soprattutto se bilaterale o emorragico
- Emorragia lobare corticale o pericorticale
- Edema corticale
- Segni di ipertensione endocranica



TC: ematoma intraparenchimale
occipitale sin.

S. A. 49 aa, f

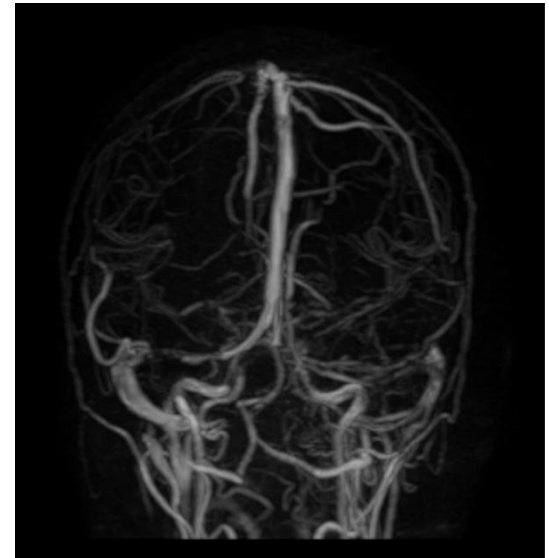
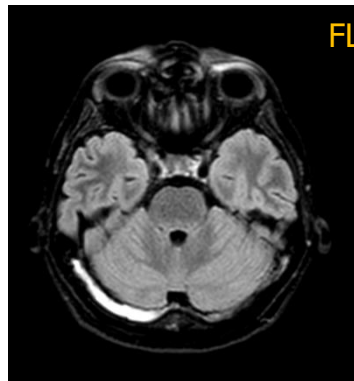
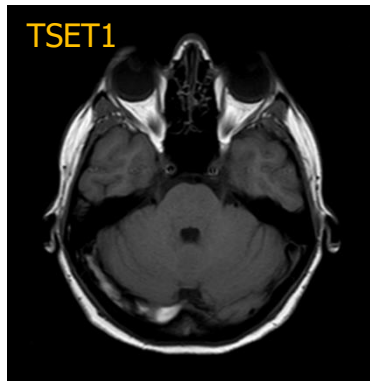
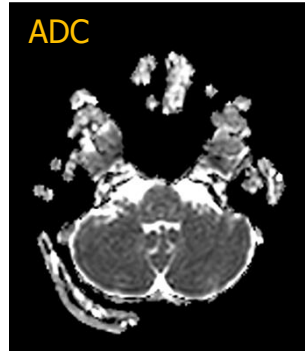
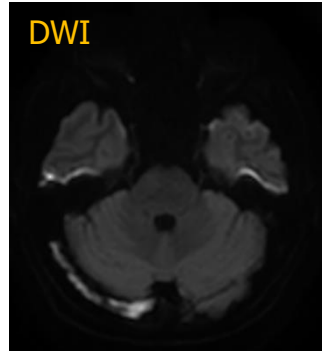




S. A. 49 aa, f



M. ANM. 41 aa, f



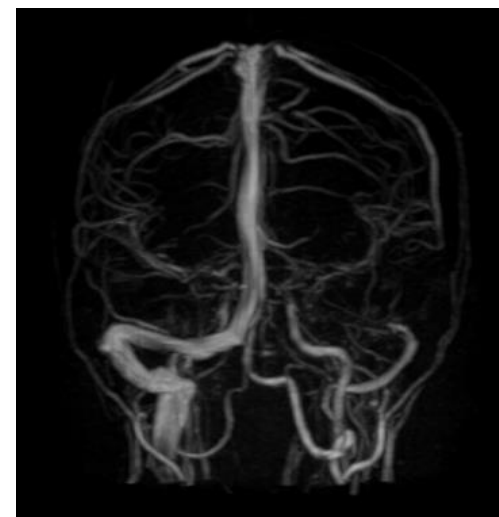
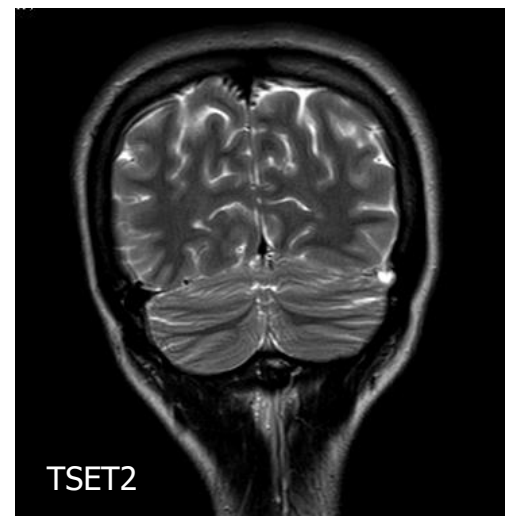
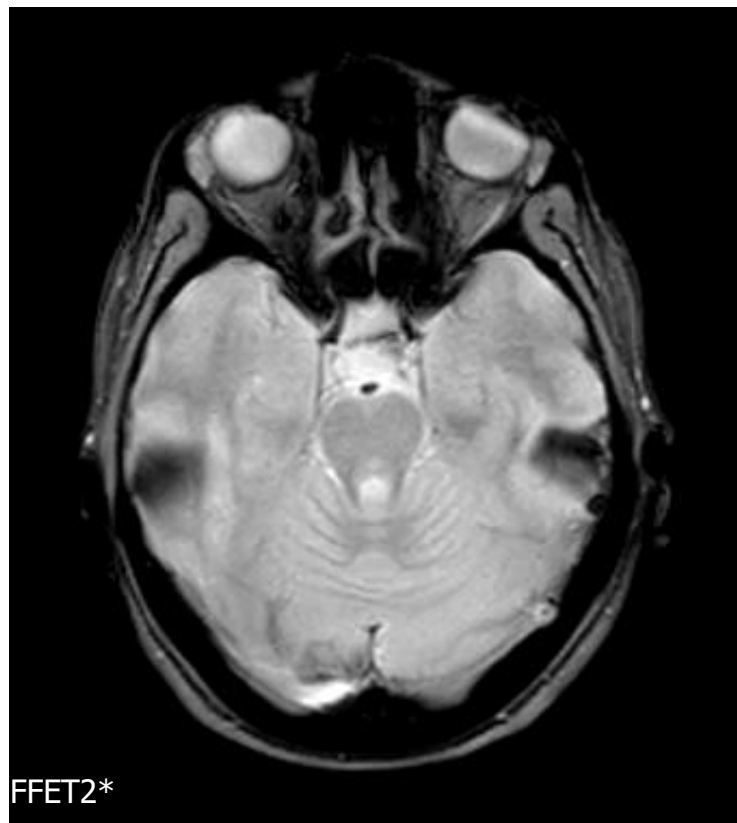
Il seno trasverso di destra appare di segnale elevato nelle DWI (b1000), in T1, in FLAIR e T2. Tale reperto è suggestivo per trombosi del seno trasverso di destra.

unilateral hypoplasia or aplasia

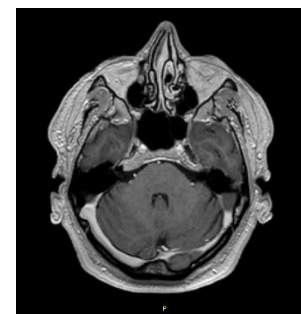
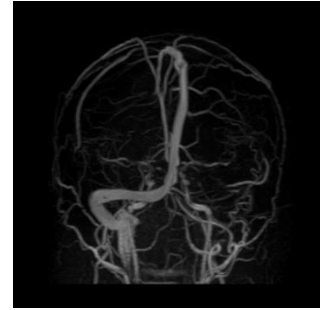
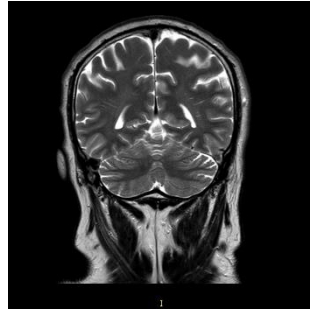
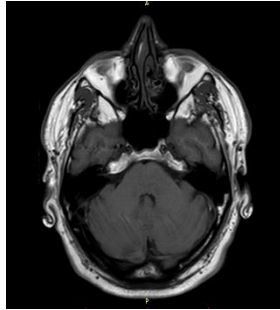
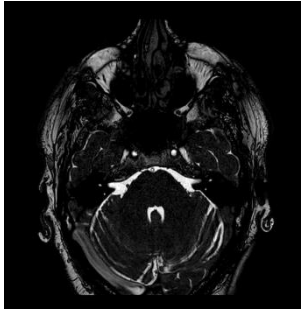
- **unilateral hypoplasia or aplasia is observed in 20% to 39% of cases.**
 - postcarotid-stenting hyperperfusion syndrome
 - severe brain edema in middle cerebral artery infarction as a result of increased venous outflow resistance.
 - severity of high-altitude headache
 - white matter hyperintensity volume in patients with Parkinson disease
- **serious clinical implications on cerebral hemodynamic regulation ?**

C. E.F. 24 aa, f

cefalea resistente a farmaci



N. D. 54 aa, m vertigini soggettive



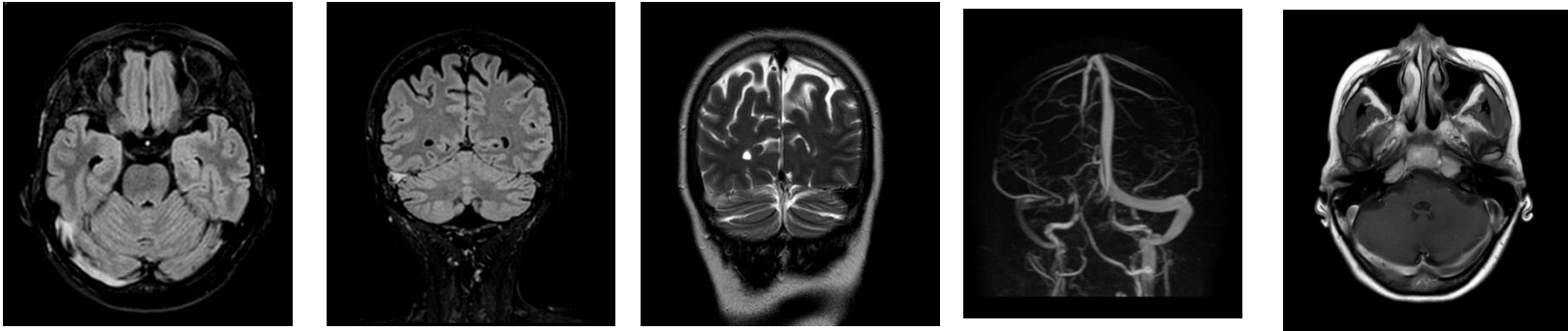
BFFE2* - TSET1 - TSET2 - TSET1 MdC - Angio-V,

↑
TSET1 MdC

Falsi Positivi alla RMN

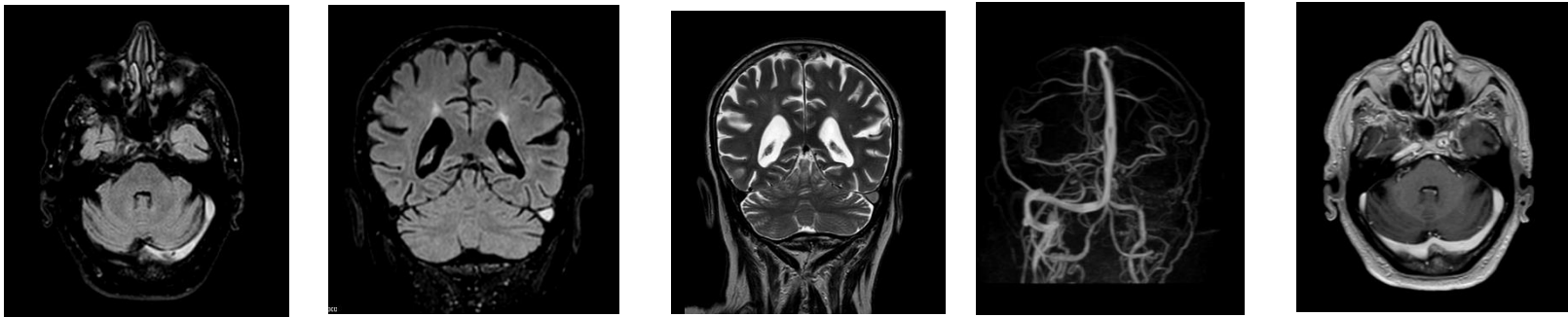
Ipoplasia congenita

M. P. 51 aa, f *cefalea*



FLAIR-3D ax e cor- TSET2 - TSET1 MdC – Angio-V,

B. V. 81 aa, m *sincope*



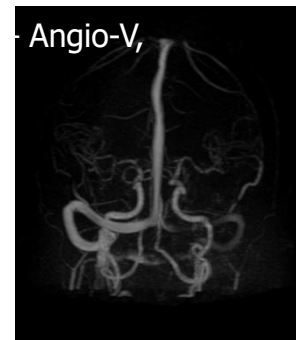
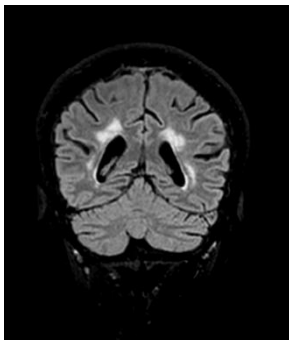
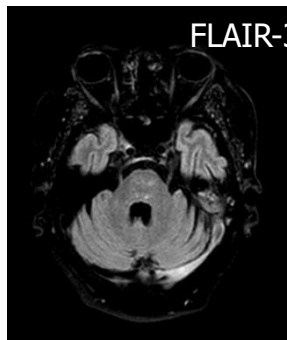
Falsi Positivi alla RMN Ipoplasia congenita

Risk factors and precipitating factors

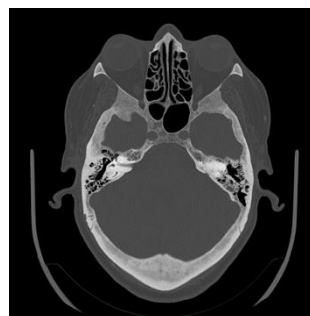
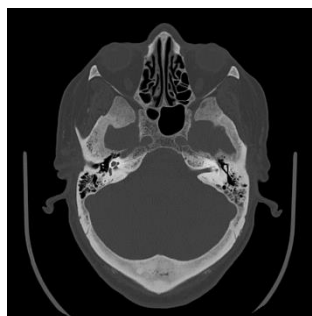
- Genetic prothrombotic conditions
 - Antithrombin deficiency⁵
 - Protein C and protein S deficiency⁶⁻⁸
 - Factor V Leiden mutation⁹⁻¹¹
 - Prothrombin mutation (the substitution of A for G at position 20210)^{9,11,12}
 - Homocysteinemia caused by gene mutations in methylenetetrahydrofolate reductase^{13,14}
- Acquired prothrombotic states
 - Nephrotic syndrome
 - Antiphospholipid antibodies^{7,15}
 - Homocysteinemia¹⁴
 - Pregnancy^{16,17}
 - Puerperium¹⁷
- Infections
 - Otitis, mastoiditis, sinusitis⁶
 - Meningitis
 - Systemic infectious disease⁶
- Inflammatory disease
 - Systemic lupus erythematosus¹⁸
 - Wegener's granulomatosis⁸
 - Sarcoidosis
 - Inflammatory bowel disease
 - Behçet's syndrome^{19,20}
- Hematologic conditions
 - Polycythemia, primary and secondary
 - Thrombocythemia
 - Leukemia²¹
 - Anemia, including paroxysmal nocturnal hemoglobinuria²²
- Drugs
 - Oral contraceptives^{9,23}
 - Asparaginase^{6,21}
- Mechanical causes, trauma
 - Head injury²⁴
 - Injury to sinuses or jugular vein, jugular catheterization
 - Neurosurgical procedures
 - Lumbar puncture²⁵
- Miscellaneous
 - Dehydration, especially in children⁶
 - Cancer^{1,6}



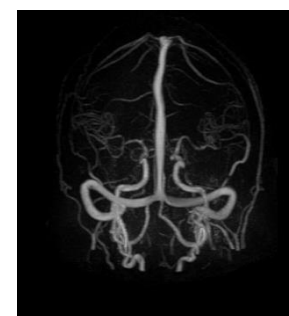
C. O. 62 aa, f



14 febbraio



**27
febbraio**



5 marzo

Risk factors and precipitating factors

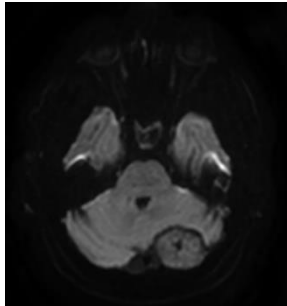
- Genetic prothrombotic conditions
 - Antithrombin deficiency⁵
 - Protein C and protein S deficiency⁶⁻⁸
 - Factor V Leiden mutation⁹⁻¹¹
 - Prothrombin mutation (the substitution of A for G at position 20210)^{9,11,12}
 - Homocysteinemia caused by gene mutations in methylenetetrahydrofolate reductase^{13,14}
- Acquired prothrombotic states
 - Nephrotic syndrome
 - Antiphospholipid antibodies^{7,15}
 - Homocysteinemia¹⁴
 - Pregnancy^{16,17}
 - Puerperium¹⁷
- Infections
 - Otitis, mastoiditis, sinusitis⁶
 - Meningitis
 - Systemic infectious disease⁶
- Inflammatory disease
 - Systemic lupus erythematosus¹⁸
 - Wegener's granulomatosis⁸
 - Sarcoidosis
 - Inflammatory bowel disease
 - Behçet's syndrome^{19,20}
- Hematologic conditions
 - Polycythemia, primary and secondary
 - Thrombocythemia
 - Leukemia²¹
 - Anemia, including paroxysmal nocturnal hemoglobinuria²²
- Drugs
 - Oral contraceptives^{9,23}
 - Asparaginase^{6,21}
- Mechanical causes, trauma
 - Head injury²⁴
 - Injury to sinuses or jugular vein, jugular catheterization
 - Neurosurgical procedures
 - Lumbar puncture²⁵
- Miscellaneous
 - Dehydration, especially in children⁶
 - Cancer^{1,6}



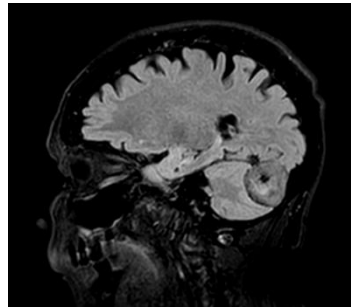
I. M. 74 aa, f



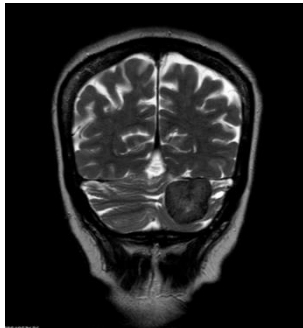
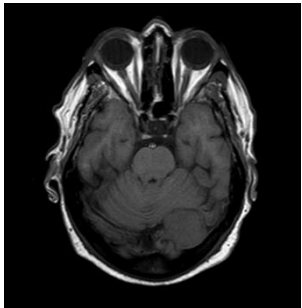
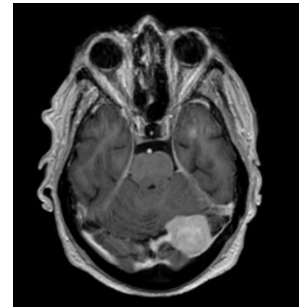
TSET1



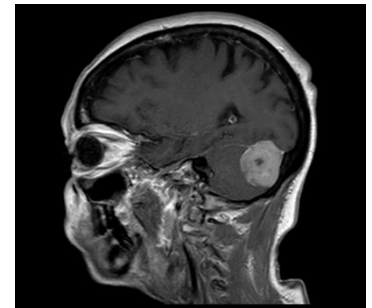
DWI



FLAIR



TSET2



Trombosi del seno trasverso Secondarie

Risk factors and precipitating factors

Genetic prothrombotic conditions
Antithrombin deficiency⁵
Protein C and protein S deficiency⁶⁻⁸
Factor V Leiden mutation⁹⁻¹¹
Prothrombin mutation (the substitution of A for G at position 20210)^{9,11,12}
Homocysteinemia caused by gene mutations in methylenetetrahydrofolate reductase^{13,14}



Acquired prothrombotic states
Nephrotic syndrome
Antiphospholipid antibodies^{7,15}
Homocysteinemia¹⁴
Pregnancy^{16,17}
Puerperium¹⁷

Infections
Otitis, mastoiditis, sinusitis⁶
Meningitis
Systemic infectious disease⁶

Inflammatory disease
Systemic lupus erythematosus¹⁸
Wegener's granulomatosis⁸
Sarcoidosis
Inflammatory bowel disease
Behçet's syndrome^{19,20}

Hematologic conditions
Polycythemia, primary and secondary
Thrombocythemia
Leukemia²¹
Anemia, including paroxysmal nocturnal hemoglobinuria²²



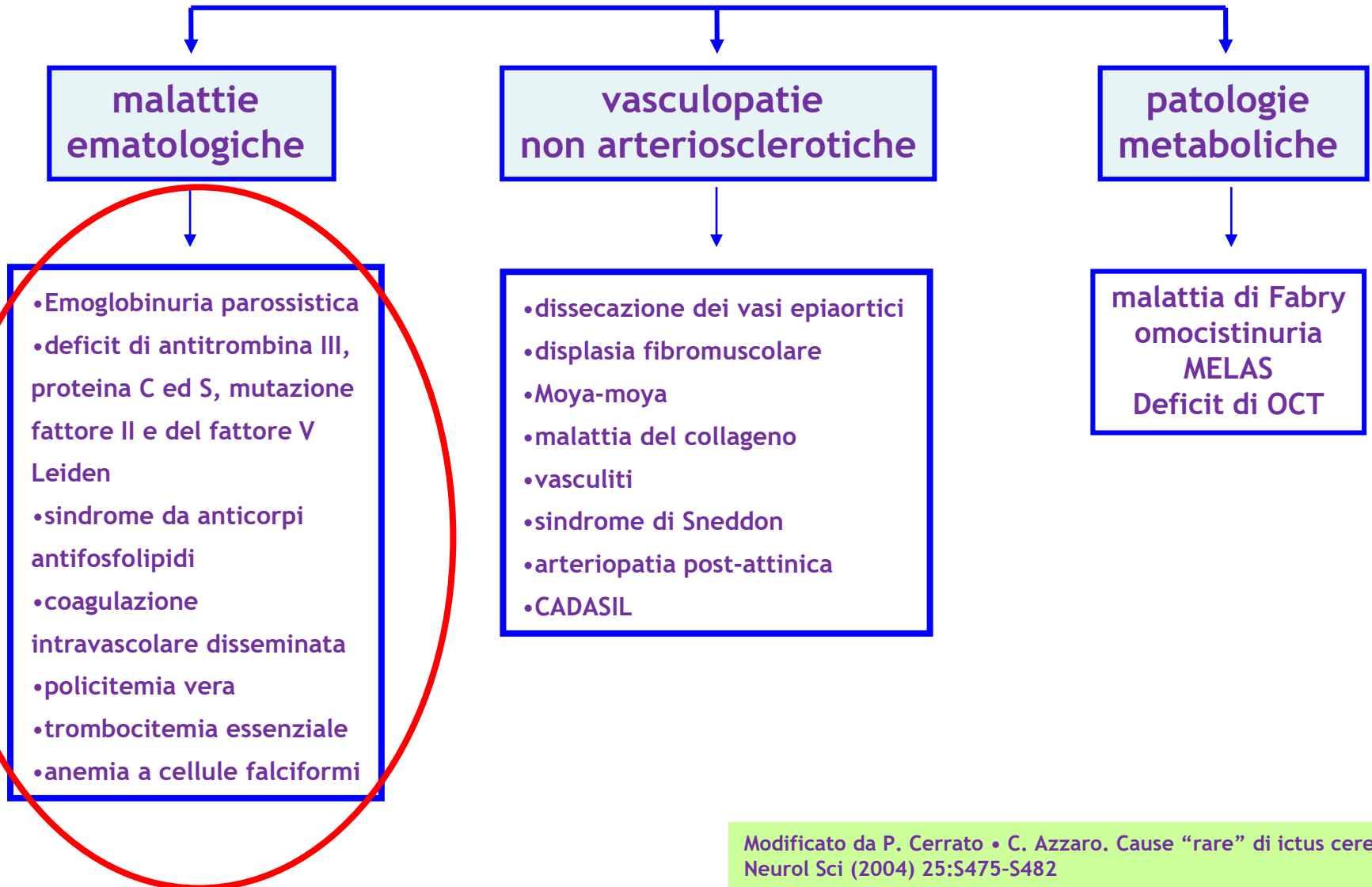
Drugs
Oral contraceptives^{9,23}
Asparaginase^{6,21}

Mechanical causes, trauma
Head injury²⁴
Injury to sinuses or jugular vein, jugular catheterization
Neurosurgical procedures
Lumbar puncture²⁵

Miscellaneous
Dehydration, especially in children⁶
Cancer^{1,6}

Cause rare di ICTUS

< 5%



Blood elements	Entities
Erythrocytes	Polycythemia vera Sickle-cell disease Paroxysmal nocturnal hemoglobinuria
Leukocytes	Leukemias Waldenström macroglobulinemia Multiple myeloma Hypereosinophilic syndrome
Platelets	Essential thrombocythemia Thrombotic thrombocytopenic purpura Heparin-induced thrombocytopenia
Coagulation	Protein C deficiency Protein S deficiency Antithrombin deficiency Factor V Leiden Prothrombin G20210A mutation Disseminated intravascular coagulation Antiphospholipid syndrome

**Emoglobinuria Parossistica Notturna
e rischio di trombosi venosa o arteriosa**

“We can safely say that PNH is the most vicious acquired thrombophilic state known in medicine”.

Luzzatto et al 2011

EPN: cosa non è

- Non è parossistica^{1,2}
 - L'EPN è caratterizzata da emolisi cronica scandita da gravi parossismi
- Non è esclusivamente notturna³
 - I pazienti con EPN possono accusare episodi emolitici intermittenti in qualsiasi momento del giorno
- La patologia non sempre si presenta con emoglobinuria³
 - Circa il 75% dei pazienti non presenta emoglobinuria⁴

1. Rother RP, et al. *Nat. Biotechnol.* 2007;25(11):1256-1264.

2. Hill A, et al. *Br. J. Haematol.* 2007;137(3):181-192.

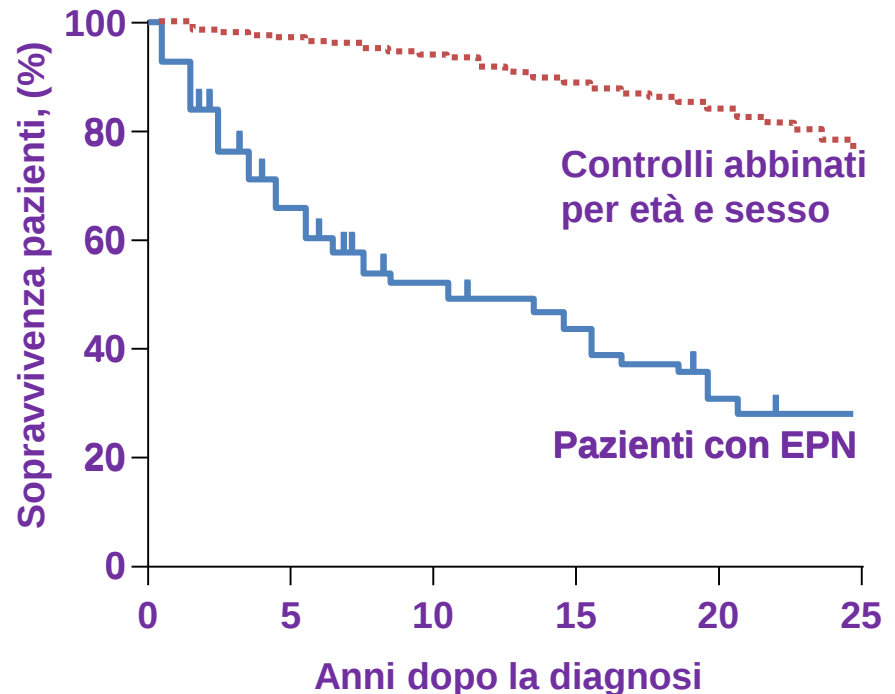
3. Brodsky RA. *Hematology - Basic Principles and Practices*. (Ematologia - Principi e prassi di base) 4a ed. Philadelphia, PA: Elsevier Churchill Livingstone; 2005:419-427

4. Parker C, et al. *Blood*. 2005;106(12):3699-3709.

L'EPN è una patologia progressiva e potenzialmente letale con morbidità e mortalità precoce

- Prevalenza: 15,9/milione¹
- Il 35% dei pazienti con EPN muore entro 5 anni dalla diagnosi, nonostante le migliori terapie di supporto⁴
- Nel registro EPN gli eventi trombotici nei caucasici risultano il doppio rispetto agli asiatici
- Età mediana alla diagnosi: poco oltre i trent'anni^{2,3}
- Presentazione <18 anni nel 5% dei casi⁵

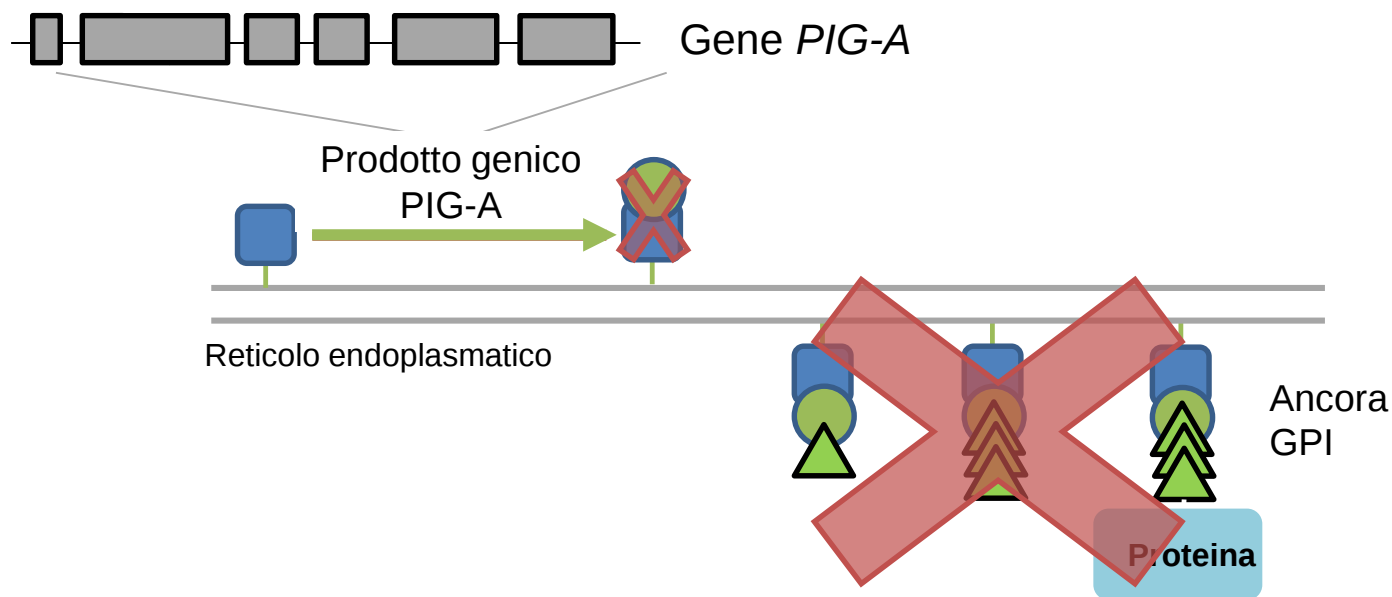
Sopravvivenza dal momento della diagnosi in 80 pazienti con EPN⁴



1. Hill A, et al. *Blood*. 2006;108(11): 290a.
2. Nishimura JI et al. *Medicine*. 2004;83:193-207.
3. Socié G, et al. *Lancet*. 1996;348(9027):573-577.
4. Hillmen P, et al. *N Engl J Med*. 1995;333(19):1253-1258.
5. Urbano-Ispizua Á, et al. *ASH* 2015

Il difetto nell'EPN: mutazioni nel gene PIG-A

- PIG-A codifica uno dei prodotti genici necessari per le fasi iniziali nella sintesi del GPI
- Mutazioni somatiche nel gene PIG-A nella cellula staminale emopoietica interferiscono con la sintesi del GPI
 - Il gene PIG-A è legato al cromosoma X ed è necessaria una sola mutazione per l'inattivazione



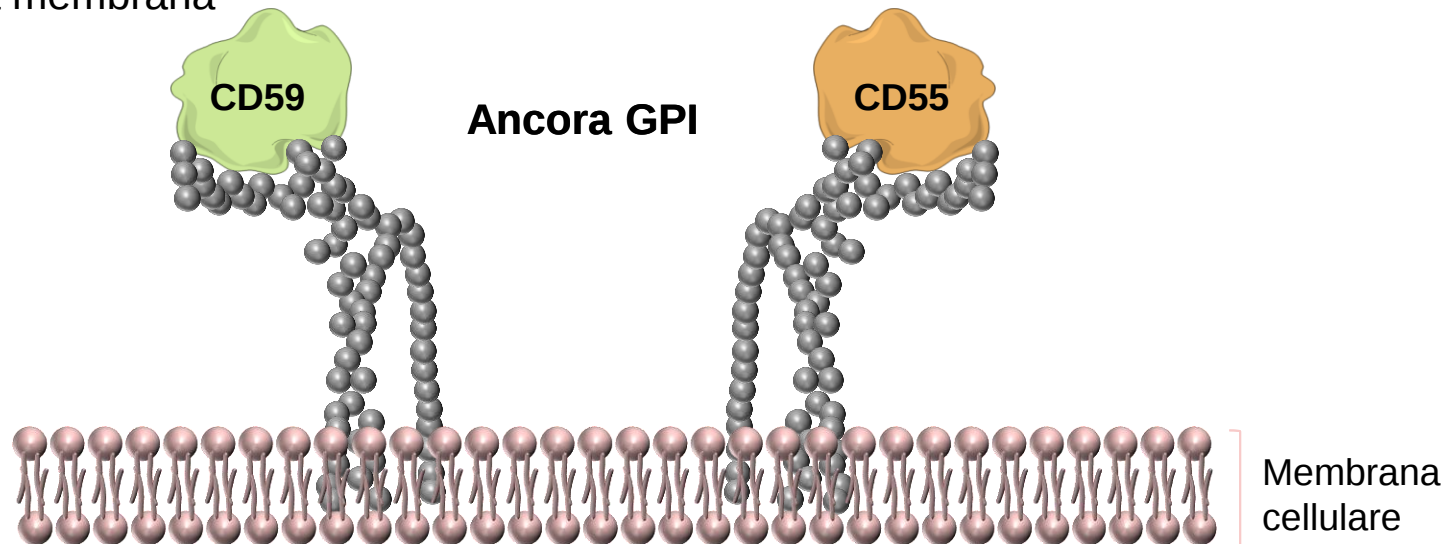
CD59 e CD55 sono regolatori del complemento ancorati al GPI

CD59 (MIRL)

- Forma uno scudo difensivo che protegge i globuli rossi (RBC) dalla lisi complemento-mediata
- Inibisce l'assemblaggio del complesso di attacco alla membrana

CD55 (DAF)

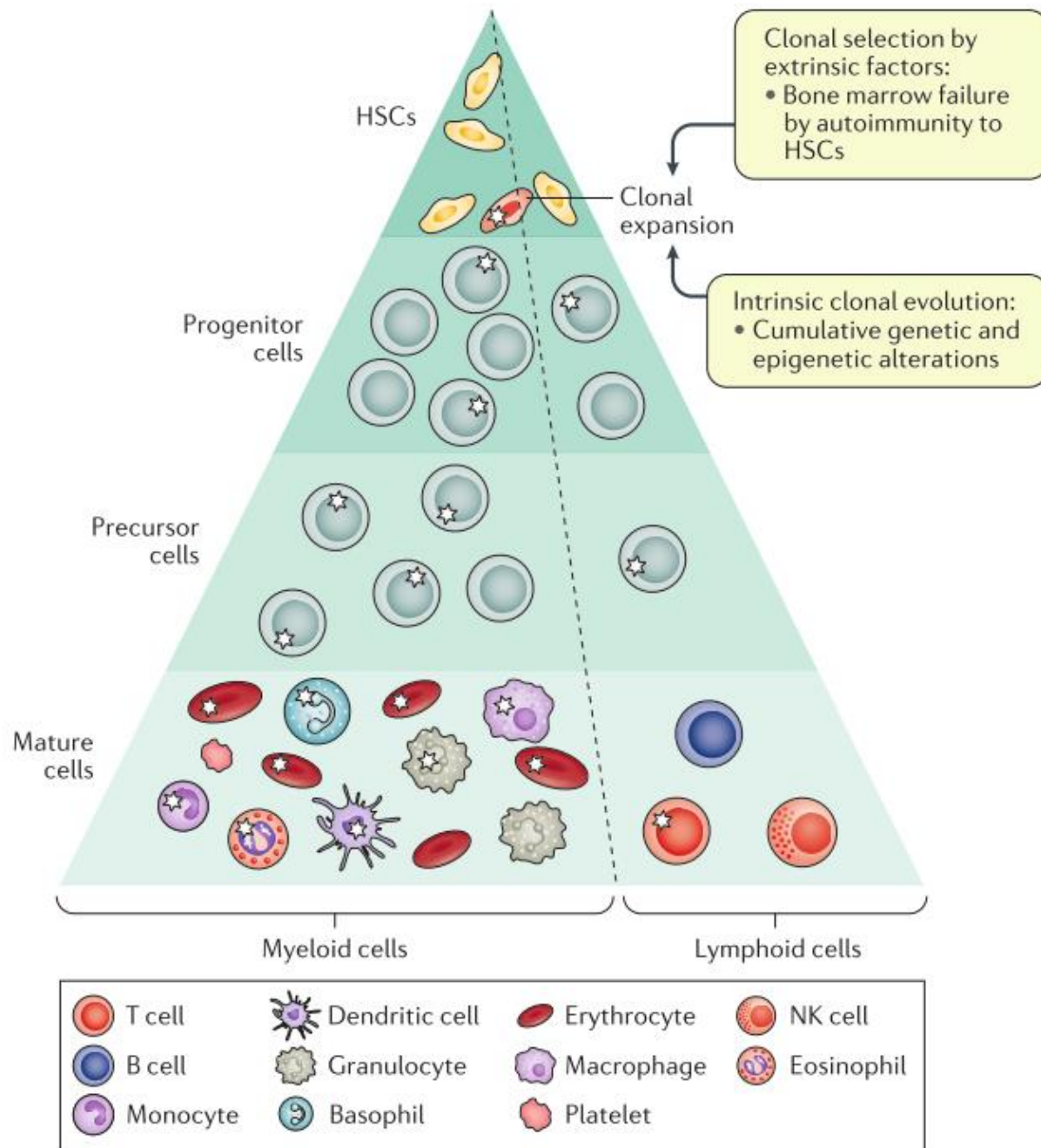
- Impedisce la formazione e incrementa l'instabilità della C3 convertasi, attenuando la cascata del complemento



L'assenza di regolatori del complemento ancorati al GPI in cellule deficitarie di ancore GPI provoca un incremento di sensibilità all'attacco del complemento

DAF, fattore di accelerazione della degradazione; MIRL, inibitore di membrana della lisi reattiva.

Brodsky R. *Paroxysmal nocturnal hemoglobinuria* (Emoglobinuria parossistica notturna). In: R Hoffman, et al, eds. *Hematology - Basic Principles and Practices*. (Ematologia - Principi e prassi di base) 4a ed. Philadelphia, PA: Elsevier Churchill Livingstone; 2005:419-427.

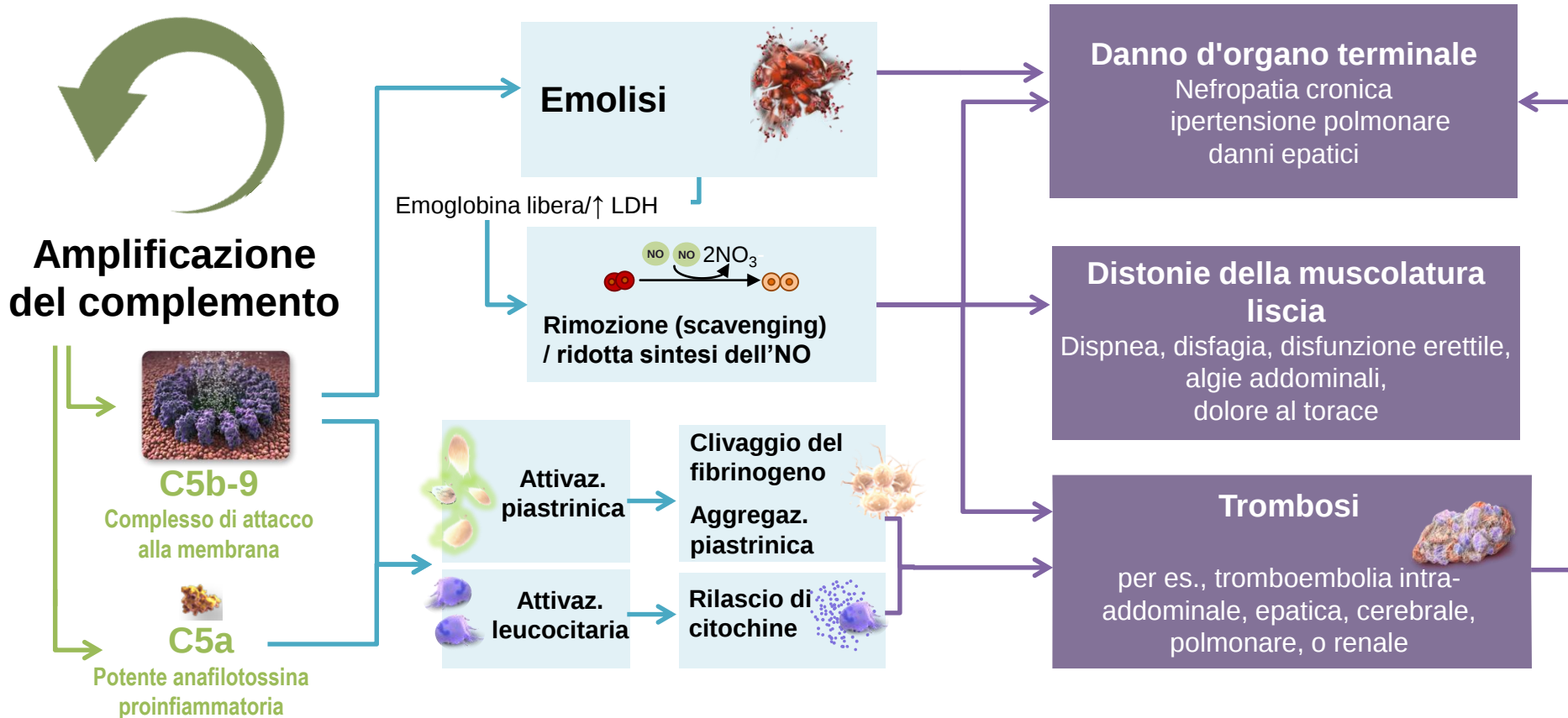


L'amplificazione del complemento e le conseguenze dell'EPN

AMPLIFICAZIONE DEL
COMPLEMENTO¹

EFFETTI DELLA DISREGOLAZIONE DEL
COMPLEMENTO¹⁻³

CAUSE DI MORBILTÀ
PROGRESSIVE E MORTALITÀ²⁻⁶

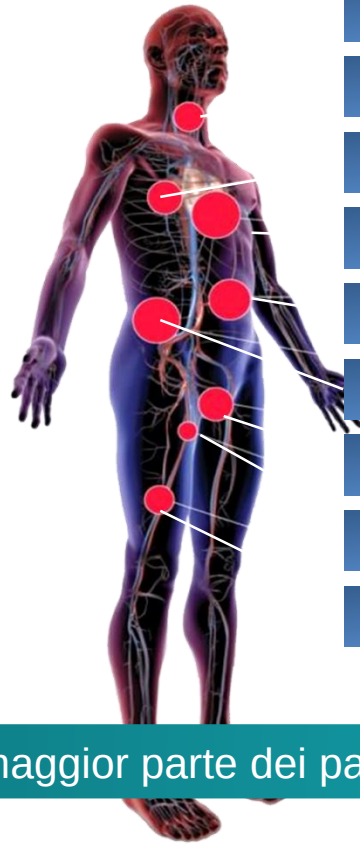


■ NO, nitrossido di ossigeno; LDH, lattato deidrogenasi.

■ 1. Kelly R, et al. Ther Clin Risk Manag 2009;5:911–921; 2. Rother RP, et al. JAMA 2005;293(13):1653–1662. 3. Hill A, et al. Blood 2013;121(25):4985–4996; 4. Zatz R, et al. Hypertension 1998;32(6):958–964; 5. Rachidi S, et al. Eur J Intern Med 2010;21(4):260–267; 6. Hill A, et al. Br J Haematol 2010;149(3):414–425.

La fisiopatologia dell'EPN fa emergere una serie di sintomi

Frequenza dei sintomi e dei segni in pazienti con EPN



97% Affaticamento¹

89% Anemia⁵

41% Disfagia¹

47% Ipertensione polmonare²

66% Dispnea¹

59% Algie addominali¹

64% Insufficienza renale cronica³

47% Disfunzione erettile¹

55% Emoglobinuria¹

40% Trombosi⁴

Nella maggior parte dei pazienti i sintomi sono da moderati a severi¹

La TROMBOSI nell'EPN

La trombosi nell'EPN

- Fino al 43% di pazienti sviluppa trombosi¹
- È responsabile del 40–67% dei decessi nell'EPN per cause note¹
- Il primo evento aumenta di 5-15 volte il rischio di decesso²
- I pazienti con una trombosi alla presentazione hanno un tasso di sopravvivenza a 4 anni pari solo al 40%²
- Non è adeguatamente gestita con terapie con anticoagulanti^{1,2}

1. Hillmen P, et al. *Blood*. 2007;110(12):4123-4128.

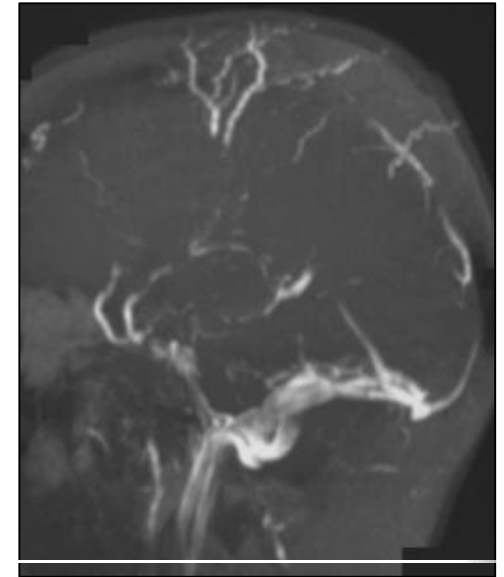
2. Hill A, et al. *Blood*. 2013;121(25):4985-4996.

La trombosi nell'EPN è potenzialmente fatale e può insorgere in qualsiasi sede

- Tra le sedi comuni figurano le **vene intra-addominali e cerebrali**¹
 - La frequenza di trombosi delle vene splanchniche in pazienti EPN è significativamente più alta rispetto ai pazienti non affetti ²
 - Vene epatiche (sindrome Budd-Chiari) nel 7-25% dei pazienti
 - Trombosi venosa profonda degli arti inferiori nel 33% dei pazienti
- L'incidenza della **trombosi arteriosa** (arterie cerebrali e coronariche) è aumentata rispetto alla popolazione generale

La trombosi venosa cerebrale (CVT) è più frequente nei pazienti EPN che nei pazienti non EPN

- EPN è causa molto rara di trombosi venosa cerebrale e rappresenta lo 0.8% del registro francese
- CVT è riportata nel 2% - 14% dei pazienti con EPN ¹⁻⁸
- Essa può essere rivelatrice della malattia nel 30% dei casi di EPN
- 30% di frequenza di eventi trombo embolici venosi in altre sedi, concomitanti o anamnestici
- Il seno sagittale superiore è il più frequente sito coinvolto nel sistema nervoso centrale e porta a morte in un terzo dei casi ⁹



ANGIO MRI di un paziente con EPN e trombosi del seno sagittale superiore con formazione di vasi collaterali¹

PNH e trombosi venosa cerebrale (CVT): studio su 15 pazienti

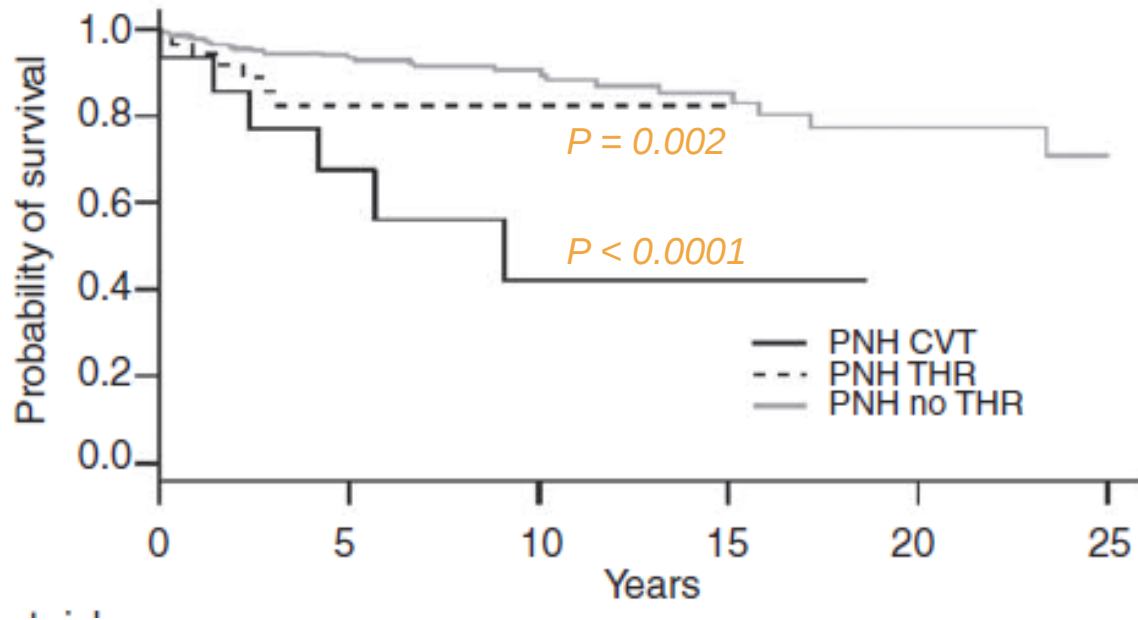
- In uno studio su 15 pazienti con PNH e CVT:
 - 8 pazienti (53%) avevano una diagnosi di AA-PNH*
 - La CVT ha rivelato la presenza di PNH in 4 pazienti, 3 dei quali presentavano dati ematologici già suggestivi per la patologia
 - 4 pazienti hanno avuto trombosi concomitanti (epatica/portale e TVP/embolia polmonare)
 - 2 pazienti avevano storia di trombosi nell'anno precedente
 - Tutti i pazienti sono stati trattati con terapia anticoagulante dopo la diagnosi di CVT
 - 4 pazienti sono peggiorati ed 1 paziente è deceduto nei giorni successivi all'inizio del trattamento con anticoagulanti

CTV, trombosi venosa cerebrale; TVP, trombosi venosa profonda.

*Definita come presenza di almeno 2 o 3 citopenie (emoglobina <10 g/dL; piastrine $< 80 \times 10^9$ cells/L; neutrofili $< 1 \times 10^9$ cells/L)

La sopravvivenza dei pazienti CVT è inferiore rispetto ai pazienti con PNH

- L'occorrenza di CVT è associata ad una sopravvivenza inferiore rispetto ai pazienti senza trombosi o con trombosi in altre sedi



Walter Ageno¹ · Jan Beyer-Westendorf² · David A. Garcia³ · Alejandro Lazo-Langner⁴ · Robert D. McBane⁵ · Maurizio Paciaroni⁶

		Ant	Search for underlying conditions	
	Cerebral vein thrombosis			
Cerebral vein thrombosis				
Without active bleeding	Without active bleeding	LM	At least 3 months	Thrombophilia
		100–200 aXa/kg/day; 2.5-fold PTT	Discontinuation of treatment	estrogen exposure
		(DOACs): DOACs: ed VTE treatment	Long-term in permanent factors incl thrombophilia	PNH, JAK-2 mutation, myeloproliferative neoplasm
With active bleeding	With active bleeding	UFH		Steroid use/abuse
		DOACs: DOACs: ed VTE treatment		

Le TROMBOSI ARTERIOSE CEREBRALI nell'EPN

L'incidenza di ictus nell'EPN è aumentata rispetto alla popolazione generale

- Eventi trombotici arteriosi nel sistema nervoso centrale sono riportati nel 14% dei pazienti con EPN¹
- Gli eventi arteriosi in EPN avvengono in pazienti giovani (età mediana 41 anni). Questo dato supporta l'ipotesi che in EPN l'evento trombotico arterioso avviene senza lesioni aterosclerotiche²
- Possibile prima manifestazione di malattia
- I siti più colpiti sono le arterie cerebrali medie, posteriori e anteriori cerebrali. Sono riportate in letteratura anche trombosi della carotide interna e comune e della arteria basilare

AUTORE	EVENTO	SESSO/ETA'
Audebert, J Neurol 2005	2 ictus ischemici	1 M 54; 1 F 16
Perkins, Ann Intern Med 1955	1 TVC	M 66
Reuther, Nervenarzt 1982	1 ictus ischemico	M 41
al Samman, South Med J 1994	1 ictus ischemico + TVC	M 49
Lin, Brain Dev 1996	1 ictus ischemico	F 11
Ranawaka, Ceylon Med J 2001	1 ictus ischemico	M 39
Murthy, J Assoc Physicians India 2002	1 ictus ischemico	M 29
Stuckrad-Barre, J Neurol 2003	1 ictus ischemico	F 35
Meira, J Stroke Cerebrovasc Dis 2017	1 ictus ischemico	F 49
Mugi kura Jpn J Radiol 2010	1 ictus ischemico	F 53
Yen, Pediatr Blood Cancer 2012	1 ictus ischemico	M 9
Abou Antoun, Am J Hematol 2008	1 ictus ischemico	F 19
Granata,Thromb J 2004	1 ictus ischemico	F 56
Van Vleymen, Acta Neurol Belg 1987	2 TVC	2 F N/A
Samadder et al, Can. J. Neurol. Sci. 2007	1 ictus ischemico + TVC +NSTEMI	F 54

AUTORE	EVENTO	SESSO/ETA'
Alfaro, J Neurol Neurosurg Psychiatry 1992	1 TVC	F 34
Gervasi, Hematol Rep 2017	1 ictus ischemico	F 14
Araten, Haematologica 2012	3 TVC	3 F 20-32-33
Meppiel, Medicine 2015	15 TVC	12 F 22-10-19-32-33-23-28-18-29-20-24-42 3 M 27-23-23
Nussey, Blood 1956	1 TVC	F 65
Sharma, Trop Gastroenterol 2005	1 TVC	M 26
Misra, Transfus Med 2008	1 TVC	N/A
Ishihara-Kawase, Intern Med 2010	1 TVC	F 36
Melo, Blood Transfus 2011	1 TVC	F 29
Bi, Neurosciences 2011	1 ictus ischemico	F 44
al-Hakim, Neurology 1993	2 TVC	N/A
Yamazaki, Eur Neurol 2005	1 ictus ischemico	F 76
Ahsan, Cureus 2017	1 ictus ischemico	F 32
Shrestha, Indian J Crit Care Med 2016	1 TVC	F 45
Tejada, Neurologia 2007	1 ictus ischemico	M 48

46 patients

19 Ischemic strokes

31 Cerebral venous thrombosis

12 M

34 F

Mean age: 33.7 [9-76]

Patient profile

Female

Age 30-40

**Cerebral venous thrombosis or
Ischemic stroke or both**

Paroxysmal Nocturnal Hemoglobinuria (Pnh): Brain Mri Ischemic Lesions In Neurologically Asymptomatic Patients

Wilma Barcellini¹, Elisa Scola², Silvia Lanfranconi³, Marika Grottaroli⁴, Francesca Binda¹,
Bruno Fattizzo¹, Anna Zaninoni¹, Gloria Valcamonica³, Claudia Maria Cinnante²,
Carla Boschetti¹, Massimiliano Buoli⁴, Carlo Alfredo Altamura⁴, Nereo Bresolin^{3,5},
Fabio Triulzi², Alberto Zanella¹ & Agostino Cortelezzi^{1,6}

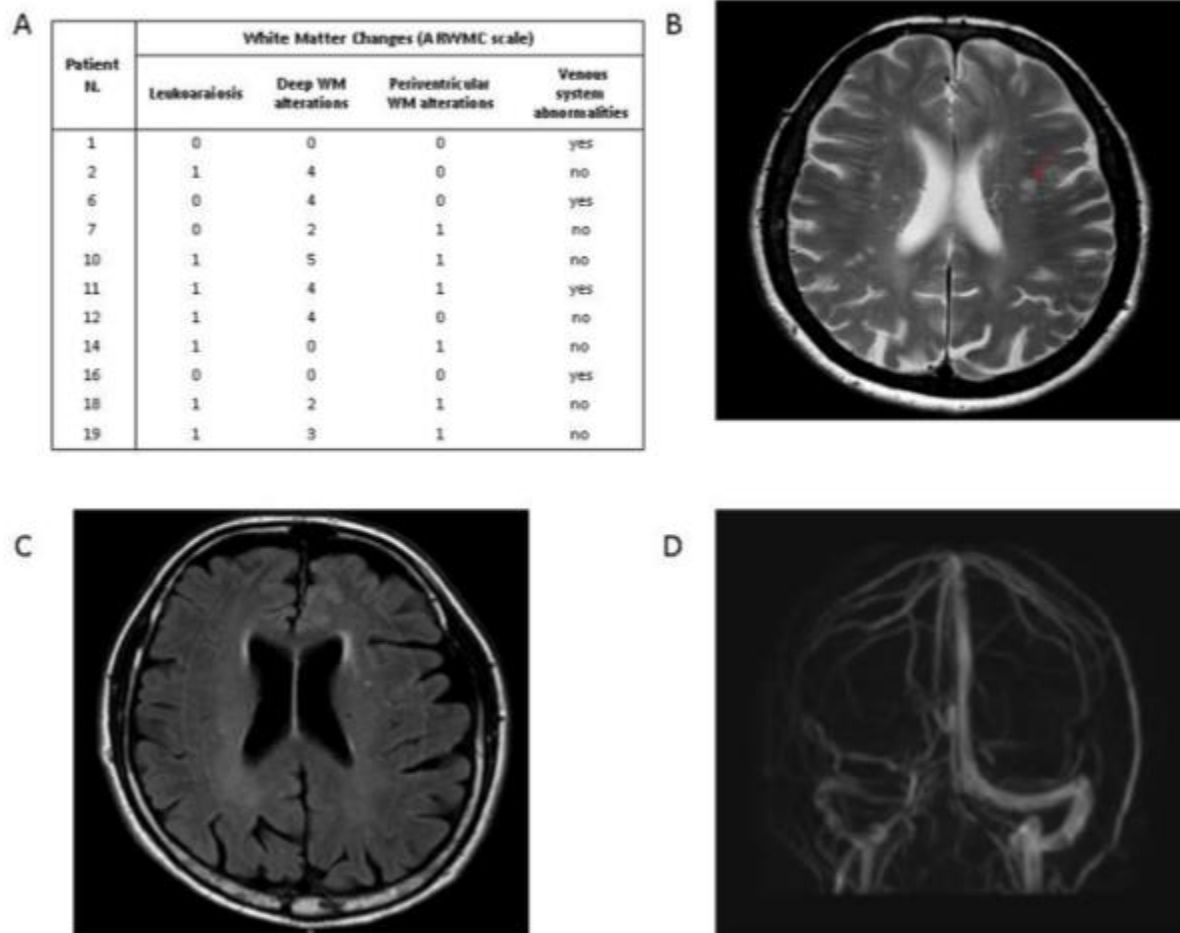


Figure 1. Pathological brain MRI findings in PNH patients. (A) White Matter Changes (ARWMC scale, see Materials and Methods) (B). The T2 weighted axial image shows several t2 focal hyperintensities of WM due to chronic microinfarcts (patient N.10); (C) The FLAIR axial image shows periventricular hyperintensity due to vascular chronic degeneration (patient N. 7); (D) The Phase Contrast acquisition shows the asymmetry of venous sinuses with irregular walls of the right transverse sinus that can be due to a previously occurred venous thrombosis (patient N. 1). Control population (n = 38) findings: 9 leukoaraiosis, 19 deep WM focal chronic ischemic lesions (n = 5, score 1; n = 10, score 2; n = 3, score 3; n = 1, score 4); a lesion > 5mm was observed in 2 subjects aged 53 and 83 years.

**Diagnosi di EPN:
screening nei pazienti a rischio**

Screening EPN in pazienti con trombosi arteriose e venose

Trombosi venosa cerebrale

Eventuale concomitanza o associazione con trombosi in sedi atipiche:

Vene epatiche (Sindrome di Budd-Chiari), vene intra-addominali (portale, splenica, splancnica), vene dermiche.

Trombosi arteriosa

Eventi cerebrovascolari / TIA

più una delle seguenti:

- Evidenza di emolisi
- Citopenia di qualsiasi tipo
- Nessuna risposta ad anticoagulanti

Eeguire il test per l'EPN utilizzando la citofluorimetria su sangue periferico

L'evidenza di emolisi è definita da:

↑LDH 1,5 X ULN
e/o ↑reticolociti
e/o ↓aptoglobina

CONCLUSIONI

- Le Trombosi nell'EPN possono essere progressive, in più siti, con un tasso di aggressività inspiegato e con un'alta mortalità, non responsive a terapia anticoagulante o antiaggregante.
- Nel nostro lavoro di neurologi vascolari ci si può imbattere in ictus da trombosi arteriose e venose che possono essere non riconosciuti perché l'EPN è una diagnosi difficile, la trombosi può esserne la prima manifestazione e prima che venga fatta diagnosi può passare tempo e dato che la mortalità è abbastanza precoce la diagnosi può anche non arrivare.
- Il fatto che oggi esista una terapia con un anticorpo monoclonale, ECULIZUMAB, in grado di cambiare la storia naturale di questa malattia impone una diagnosi precoce, proprio in quei casi che possono giungere all'attenzione del neurologo molto prima dell'ematologo.