

# Un ictus precoce

Sebastiano Squatrito

Dipartimento di Medicina Interna e Medicina Specialistica e Divisione Clinicizzata di Endocrinologia, Ospedale Garibaldi, Università degli Studi di Catania

**V**iene alla nostra osservazione un paziente di sesso maschile, di anni 50, al quale è stato diagnosticato un diabete mellito tipo 2 all'età di 47 anni.

## Anamnesi familiare

- Padre deceduto a 57 anni per carcinoma gastrico
- Madre obesa deceduta a 71 anni per ischemia cerebrale (nella storia è riferito un primo episodio di ictus all'età di 50 anni)
- Un fratello in apparente buona salute, tre sorelle delle quali una di 55 anni che ha avuto un ictus all'età di 50 anni e una di 44 anni con un pregresso ictus all'età di 40 anni
- La nonna materna era affetta da diabete mellito
- Una cugina di 1° grado presenta episodi frequenti di emicrania con aura e alla risonanza magnetica (RM) si rilevano delle alterazioni di segnale della sostanza bianca di entrambi gli emisferi sottocorticali e periventricolari.

## Anamnesi patologica remota

Nel 2004 intervento di meniscectomia sinistra e diagnosi di glaucoma.

## Anamnesi patologica prossima

Nel 2003, in seguito a un prelievo effettuato per una donazione di sangue, viene riscontrata un'alterata glicemia a digiuno. Questo dato è stato riconfermato nel 2004 in corso di ricovero per l'intervento di meniscectomia. In seguito a questi riscontri il paziente ha seguito una dieta autogestita.

A febbraio del 2005 si riscontra una glicemia di 214 mg/dL e, su consiglio del medico curante, il paziente inizia terapia con metformina che continua fino al mese di febbraio del 2006 quando arriva alla nostra osservazione.

## 1° Controllo

Peso: 86,6 kg, altezza: 165 cm, BMI: 31,8, circonferenza vita: 96,5 cm, PA: 130/80 mmHg.

## Parametri biochimici

Glicemia (media di più curve)

- Digiuno 140 mg/dL
- Preprandiale 149 mg/dL
- Postprandiale 150 mg/dL
- Precena 163 mg/dL

Emoglobina glicata (HbA<sub>1c</sub>): 6,8%

Colesterolo totale: 147 mg/dL, HDL: 33 mg/dL, trigliceridi: 92 mg/dL, LDL: 96 mg/dL

Transaminasi: GOT 19,0 mg/dL, GPT 51,3 mg/dL;  $\gamma$ GT 14 mg/dL; *markers* di epatite virale negativi

Esame delle urine, azotemia e creatininemia nella norma

Proteina C reattiva (PCR), fibrinogeno, omocisteinemia nella norma.

## Valutazione delle complicanze associate al diabete

Ecografia epatica: fegato di dimensioni aumentate a margini regolari, ecostruttura iperiflettente con attenuazione del fascio di ultrasuoni nei piani posteriori (marcata steatosi).

Retinopatia assente.

Microalbuminuria negativa.

Doppler dei tronchi sovraortici (TSA): modesto ispessimento intimale diffuso.

Doppler degli arti inferiori (AAII): nulla da rilevare.

Elettrocardiogramma (ECG) nella norma.

## Terapia

Il paziente in questo controllo pratica terapia con metformina 850 mg due volte al giorno.

Questi parametri clinici e di laboratorio si sono mantenuti stabili fino al mese di ottobre dello stesso anno e il paziente ha continuato la terapia con la metformina alla stessa dose.

Nel mese di novembre del 2006 il paziente manifesta una ipostenia dell'emilato destro con agrafia, pur se vigile e collaborante e orientato nello spazio. Per questo motivo si reca al Pronto Soccorso dove viene eseguita una TAC dell'encefalo senza mezzo di contrasto che evidenzia una ipodensità della sostanza bianca peri e sopraventricolare con multipli focolai ipodensi nel contesto e in sede talamica sinistra. Altre aree di ipodensità si riscontrano in sede pontina mediana e paramediana sinistra.

In seguito a questo riscontro, il paziente è ricoverato presso il reparto di neurologia dove viene confermata una lieve emiparesi brachio-curale destra con lieve prevalenza dei riflessi osteotendinei.

Si esegue anche una RM con mezzo di contrasto che documenta una iperintensità in sede periventricolare e sottocorticale d'ambo i lati, in sede talamica sinistra e pontina.

In corso di ricovero si conferma la normalità degli indici di coagulazione: tempo di tromboplastina parziale attivata (aPTT), tempo di protrombina (PT), antitrombina, PCR, proteina C e S della coagulazione e fibrinogeno. Anche il Doppler dei tronchi sovraortici non documenta alterazioni significative. In dimissione viene posta diagnosi di ictus ischemico.

### 1° Quesito

*Questo episodio di ictus è da mettere certamente in relazione con la malattia diabetica del paziente?*

L'ictus cerebrale rappresenta la seconda causa di morte a livello mondiale e la terza causa di morte nei paesi industrializzati dopo le malattie cardiovascolari e i tumori.

L'ictus rappresenta anche la prima causa di disabilità nell'anziano con un rilevante impatto individuale, familiare e socio-sanitario.

La prevalenza aumenta in relazione all'età raggiungendo valori, in studi internazionali di popolazione, tra 4,6 e 7,3 per 100 abitanti nei soggetti di età superiore a 65 anni.

Per quanto riguarda l'Italia, sono disponibili i dati dello studio *Italian Longitudinal Study on Aging* (ILSA) per

la fascia di età compresa tra 65 e 84 anni. Il tasso di prevalenza è pari a 6,5%, superiore nei maschi (7,4%) rispetto alle femmine (5,9%).

Non sono disponibili dati di prevalenza per le restanti fasce di età. I dati relativi alla mortalità risentono molto del livello assistenziale, dell'affidabilità della certificazione di morte, della struttura della popolazione studiata. In tutti gli studi, comunque, la prevalenza e la mortalità aumentano al crescere dell'età.

La proporzione degli ictus che si manifestano in soggetti di età inferiore ai 45 anni è pari a circa il 5,5% di tutti gli ictus nei paesi occidentali, mentre in quelli in via di sviluppo raggiunge il 19%. Negli studi comparabili per adeguato rigore metodologico il tasso grezzo di incidenza dell'ictus cerebrale nel giovane è compreso tra 9 e 47 per 100.000 nuovi casi per anno.

Per quel che riguarda il diabete, studi caso-controllo e indagini prospettiche hanno dimostrato che il rischio di ictus è aumentato da 1,8 a 6 volte nei diabetici rispetto ai non diabetici. Questo effetto è da ricercare verosimilmente nella presenza di diversi fattori di rischio: alcuni non modificabili, quali età (raddoppio ogni 10 anni dopo 55 anni), sesso e durata della malattia; altri modificabili: sedentarietà, fumo, iperglicemia cronica, dislipidemia, insulino-resistenza, ipertensione arteriosa, disordini emoreologici in senso protrombotico e microalbuminuria, che condizionano lo sviluppo della patologia macro e micro vascolare associata al diabete. I dati di studi randomizzati controllati sull'efficacia di un controllo glicemico ottimale nella riduzione del rischio di ictus sono ancora relativamente pochi e non hanno evidenziato una diminuzione statisticamente significativa del rischio, pur riducendosi l'incidenza di altre complicanze vascolari del diabete. Al contrario, una significativa diminuzione del rischio di ictus è stata ottenuta in questi stessi pazienti attraverso lo stretto controllo della pressione arteriosa.

Se prendiamo in considerazione il nostro paziente, l'età in cui si è manifestato l'ictus (<50 anni), la breve durata del diabete, il buon compenso glicemico e lipidico, i normali livelli pressori, l'assenza di alterazioni emoreologiche e di microalbuminuria e la mancanza dell'abitudine al fumo, individuano una condizione a basso rischio che non giustifica l'insorgenza di un ictus così precoce. In questa fascia di età giocano un ruolo causale prevalente eziologie non convenzionali riconducibili alle cosiddette "cause rare" che rappresentano meno del 5% di tutti gli ictus, mentre costituiscono circa il 30% di quelli giovanili.

## 2° Quesito

*Quali sono le condizioni più frequentemente responsabili dell'ictus giovanile?*

Le cause di ictus giovanile possono essere suddivise nei seguenti gruppi:

1. Malattie ematologiche (anemia a cellule falciformi)
2. Anomalie della coagulazione:
  - congenite: deficit di antitrombina (AT)III, proteina C e S, mutazione fattore II e V
  - sindrome da anticorpi antifosfolipidi (APS)
3. Cardiopatie emboliche
4. Malattia Moyamoya: vasculopatia ad eziopatogenesi ignota caratterizzata da steno-occlusione bilaterale di tipo fibrotico o da ipoplasia coinvolgente la parte terminale dell'arteria carotide interna che si estende al segmento prossimale dell'arteria cerebrale media e anteriore e ai vasi del poligono di Willis. L'interessamento multi vasale produce un'immagine radiologica tipica con un'area di ipodensità diffusa simile a una nuvola, da ciò il termine Moyamoya ("nuvola")
5. Dissecazione dei vasi del collo: responsabile del 10-12% degli episodi ischemici in epoca giovanile. È provocata da una progressiva infiltrazione di sangue tra la tunica intima e media delle arterie, con successiva estensione intramurale dell'ematoma e frequente lacerazione intimale cui consegue l'immissione in circolo di materiale embolico. Coinvolge la carotide e la vertebrale generalmente nel settore cervicale extracranico; può essere spontanea o favorita da microtraumatismi ripetuti
6. Malattie metaboliche:
  - malattia di Fabry: è una rara malattia dell'età infantile-giovanile appartenente al gruppo delle malattie da accumulo lisosomiale, trasmessa come carattere recessivo legato al cromosoma X per cui si esprime in modo completo soltanto nei soggetti di sesso maschile. È caratterizzata da lesioni cutanee (angiocheratoma *corporis diffusum*), interessamento del sistema nervoso periferico, coliche addominali, distrofia corneale, cardiopatia ischemica e insufficienza renale;
  - omocistinuria: rara malattia a esordio infantile-giovanile ad ereditarietà autosomica-recessiva caratterizzata da malformazioni scheletriche similmarfanoidi, anomalie oculari (dislocazione anomala del cristallino e glaucoma) e prematura degenerazione vascolare polidistrettuale a evolu-

zione obliterante;

- MELAS (*mitochondrial myopathy, encephalopathy, lactacidosis, stroke*): malattia a esordio in età adolescenziale-giovanile con dismorfismi scheletrici, bassa statura, iposviluppo somatico, ipoacusia da degenerazione cocleo-retinica, diabete e cardiopatia ischemica precoce
7. CADASIL (arteriopatia cerebrale autosomica dominante con infarti sottocorticali e leucoencefalopatia): è una microangiopatia ereditaria a trasmissione autosomica dominante, non-ipertensiva e non-amiloidotica che interessa prevalentemente le arterie cerebrali di piccolo calibro e i vasi cutanei. Le lesioni sono evidenziabili alla RM come encefalopatia vascolare multilacunare con coinvolgimento della sostanza bianca del polo temporale e della sostanza bianca immediatamente sottocorticale. Insorge nella quarta-quinta decade spesso preceduta da crisi di emicrania. La malattia è dovuta a mutazioni del gene *Notch3* responsabile della sintesi di una proteina transmembrana che è parte di un sistema di *signaling* intercellulare essenziale nello sviluppo di vari organi
  8. Malattie ereditarie del collagene: coinvolgono osso, cute, cartilagine e in alcuni casi possono interessare la parete dei vasi arteriosi determinando dilatazioni vasali e aneurismi (sindrome di Marfan), steno-occlusioni e dissecazioni
  9. Vasculiti
  10. Eemicrania
  11. Abuso di droghe
  12. Trombosi dei seni e delle vene cerebrali.

## 3° Quesito

*Quando sospettare una causa rara di ictus nel giovane adulto?*

La *dissecazione dei tronchi sovraortici* deve essere sospettata quando:

- un ictus o TIA (attacco ischemico transitorio) è preceduto (da alcune ore o giorni) da dolore cervicale o cefalico, di solito lateralizzato, parzialmente responsivo ai comuni farmaci analgesici;
- un ictus si verifica in seguito a un trauma cervicale o a microtraumi cervicali ripetuti di flessione-estensione o rotazione del capo;
- compare una paralisi di un nervo cranico (specie IX, X, XI, XII) omolateralmente alla lesione ischemica;

- all'eco-Doppler dei tronchi sovraortici si riscontra un'occlusione o una stenosi distale al bulbo carotideo, in assenza di lesioni aterosclerotiche.

La *malattia di Moyamoya* deve essere considerata quando un ictus o TIA si verifica in un bambino o in un giovane adulto. Il deficit neurologico è spesso modesto. All'angio-RM si evidenzia una stenosi bilaterale della carotide intracranica e dei vasi del poligono di Willis.

Le *malattie ematologiche* predisponenti all'ictus ischemico comprendono patologie coinvolgenti gli elementi corpuscolati del sangue (trombocitemia, policitemia) e anomalie acquisite o congenite della coagulazione (trombofilie ereditarie). Queste ultime vanno considerate in presenza di eventi trombotici cerebrali venosi piuttosto che arteriosi (fa eccezione la APS) in pazienti (spesso di sesso femminile) con anamnesi familiare positiva per trombosi venose sistemiche oppure se gli eventi trombotici si verificano in concomitanza di fattori acquisiti scatenanti (interventi chirurgici, gravidanza, malattie autoimmuni e infiammatorie croniche, assunzione di estrogeni).

Alcune di esse sono rare (deficit di ATIII, proteina C e S), altre (mutazioni dei fattori II e V) sono frequenti nella popolazione generale (2% e 5%), ma hanno un minore ruolo patogenetico essendo frequenti i portatori asintomatici.

La *presenza di una APS* deve essere sospettata in pazienti con eventi vascolari sistemici e cerebrali di tipo sia arterioso sia venoso, anamnesi di aborti ricorrenti (qualora le indagini di laboratorio evidenzino lieve piastrinopenia) e allungamento dell'APTT. La diagnosi si basa sulla presenza del fattore anticoagulante lupico (LAC), di anticorpi anticardiolipina, anti b2-glicoproteina e anti inositolo. Può essere isolata (APS primaria) o associata a malattie autoimmuni sistemiche, quali il LES (APS secondaria).

Una *vasculite* si deve sospettare se un paziente adulto o anziano presenta eventi vascolari focali (TIA, *minor ictus*) associati a cefalea ingravescente, segni e sintomi di encefalopatia diffusa (confusione mentale, sonnolenza, vomito, crisi epilettiche) con andamento ingravescente accompagnati da sintomi sistemici (febbre, astenia, dimagrimento, anoressia) e segni di interessamento di altri organi tra i quali il rene (proteinuria, insufficienza renale acuta), la cute (petecchie, papule, eritema nodoso, fenomeno di Raynaud) e il nervo periferico (mono-multineuropatie).

La diagnosi definitiva richiede l'esame istologico su campione bioptico tissutale (infiltrati infiammatori

periarteriolari o perivenulari).

La *malattia di Fabry* deve essere considerata in pazienti con storia di acroparestesie e dolori lancinanti neuropatici nell'infanzia, distrofia corneale, dilatazione dei vasi retinici, angiocheratomi cutanei, cardiomiopatia ipertrofica, sordità neurosensoriale, proteinuria e insufficienza renale ingravescente, riscontro di dolicoectasia a carico soprattutto dei vasi del distretto vertebrobasilare e sofferenza vascolare multilacunare alla TC/RMN. La diagnosi si avvale del dosaggio dell'attività enzimatica (deficit di alfa-galattosidasi) su leucociti e dell'analisi genetica (mutazione del gene dell'alfa-galattosidasi sul cromosoma X).

L'*omocistinuria* va sospettata in presenza di malformazioni scheletriche similmarfanoidi, anomalie oculari (dislocazione anomala del cristallino, glaucoma) e una prematura sofferenza vascolare polidistrettuale (cuore, rene e SNC). La diagnosi si avvale del riscontro di elevate concentrazioni ematiche di omocisteina (>100 µmol/L) che viene eliminata anche per via urinaria.

La *MELAS* va sospettata in pazienti in età adolescenziale-giovanile con dismorfismi scheletrici, bassa statura, iposviluppo somatico, lieve ritardo mentale, ipoacusia da degenerazione cocleo-retinica, diabete, cardiopatia ischemica precoce, miopatia con ipotrofia muscolare, oftalmoparesi, aumento del valore di creatinfosfochinasi (CPK) e crisi epilettiche.

La malattia può essere sporadica o ad eredità materna. La diagnosi viene supportata dal dosaggio dell'acido lattico nel sangue e nel *liquor* (aumentato) e dalla presenza di fibre muscolari frastagliate alla biopsia muscolare.

La *presenza di una CADASIL* deve essere sospettata in pazienti con episodi di *ictus minor* o TIA in età giovanile (quarta, quinta decade) con anamnesi personale di emicrania e familiarità per ictus. Il sospetto spesso deriva dal riscontro di una vistosa sofferenza vascolare sottocorticale alla TC o alla RMN, soprattutto se il paziente non è iperteso e se vi è un coinvolgimento della sostanza bianca del polo temporale e della sostanza bianca immediatamente sottocorticale. Deve essere considerata anche in presenza di demenza vascolare multifartuale con modificazioni caratteriali. La conferma diagnostica si ha con lo studio genetico.

La *presenza di disordini ereditari del tessuto connettivo* deve essere sospettata in presenza di dismorfismi scheletrici e di iperlassità legamentosa, alterazioni a carico dei vasi di grosso calibro con dilatazioni vasali e aneurismi. Nella sindrome di Marfan sono marcati i dismor-

fismi scheletrici (alta statura, arti ed estremità allungate, dita assottigliate, scoliosi, *pectum escavatum*, palato ogivale, piede piatto) e l'iperlassità legamentosa. Inoltre, si riscontrano sublussazione del cristallino, aneurisma aortico e insufficienza aortica. Tipici segni cutanei sono rappresentati da aree eritemato-papulose di colore giallo-arancio con aspetto a pelle di pollo, localizzate preferenzialmente sul collo, sull'avambraccio e sul tronco. Alla RM dell'encefalo si nota un quadro di sofferenza multifartuale spesso sottocorticale.

#### 4° Quesito

*Ritornando al nostro paziente, quale delle forme di ictus descritte si potrebbe sospettare?*

Il paziente presenta un diabete di breve durata, ben compensato, senza ipertensione né dislipidemia e non si riscontrano segni clinici o di laboratorio da riferire a complicanze croniche. L'ictus si è manifestato in età giovanile (<50 anni) in forma lieve. Il paziente presenta una familiarità per ictus precoce (la madre e due sorelle); una cugina è affetta da emicrania con aura e manifesta alterazioni di segnale della sostanza bianca di entrambi gli emisferi sottocorticali e paraventricolari; la TC encefalo ha documentato una ipodensità della sostanza bianca peri e sopraventricolare con multipli focolai ipodensi anche in sede talamica, pontina mediana e paramediana; non sono presenti alterazioni dei fattori della coagulazione; manca una storia di traumi cranici ripetuti e l'eco-Doppler dei tronchi sovraortici risulta nella norma; mancano i segni clinici che possano fare pensare ad una vasculite; non ci sono dismorfismi scheletrici né patologie del connettivo. Alla luce di queste considerazioni, la causa più probabile

potrebbe essere una *arteriopatia cerebrale autosomica dominante con infarti sottocorticali e leucoencefalopatia (CADASIL)*.

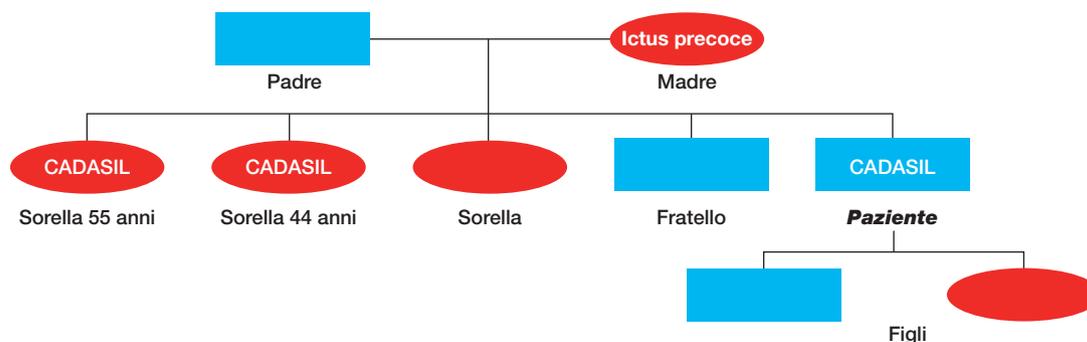
Per confermare la diagnosi è stata effettuata l'analisi genetica attraverso il metodo dell'amplificazione e analisi di sequenza di diversi esoni del gene *Notch3*.

L'esame ha documentato che il paziente è portatore della mutazione dell'esone 2 del gene *Notch3*, corrispondente alla sostituzione Arg54Cys della proteina putativa.

Il riscontro di questa alterazione genetica ci ha indotto a studiare le due sorelle del paziente che avevano presentato delle forme di ictus in età giovanile e in entrambe è stata riscontrata la mutazione genetica e quindi fatta diagnosi di CADASIL (Figura 1).

La CADASIL è una microangiopatia che si accompagna a episodi di TIA o ictus ischemici (85% dei soggetti affetti - spesso silenti di tipo focale sottocorticale (infarti lacunari) localizzati nella sostanza bianca, nei nuclei della base o del tronco - disturbi psichiatrici e demenza con andamento lento ma progressivo (circa il 60% dei casi). I disturbi psichiatrici più frequenti sono quelli dell'umore che si manifestano come sindrome depressiva. Nel 40% dei casi si può riscontrare emicrania, spesso accompagnata ad aura, a insorgenza giovanile. Dal punto di vista radiologico la CADASIL si caratterizza alla RM per la presenza di una leucoencefalopatia di vario grado ma che nelle forme tipiche è grave e coinvolge diffusamente i centri semiovali e la capsula esterna. Inoltre, due reperti neuroradiologici sono considerati abbastanza specifici: l'iperintensità della capsula esterna e l'interessamento della sostanza bianca del lobo temporale. Quest'ultima caratteristica sembra avere un valore predittivo elevato per la diagnosi genetica di CADASIL. Oltre alla leucoencefalopatia

Figura 1 **Albero genealogico**



tia si ritrovano di solito infarti lacunari sottocorticali. La patologia comporta una marcata riduzione del flusso e del volume cerebrale e una ridotta utilizzazione cerebrale del glucosio. Si riscontra anche una marcata alterazione della vasoreattività cerebrale con degenerazione delle cellule muscolari lisce del vaso. L'evoluzione della malattia è di solito di tipo cronico con periodi di peggioramento acuto, di progressione, di stabilizzazione e anche di miglioramento. La sopravvivenza è ridotta.

### 5° Quesito

#### *Quale terapia va eseguita in questo paziente?*

Non sono note terapie preventive e sintomatiche. Si consiglia di attuare una terapia anti-aggregante e anti-coagulante e un controllo di tutti i fattori di rischio per ridurre il rischio cerebrovascolare.

#### Successivi controlli

Il paziente ha continuato la terapia con metformina e ai successivi controlli ambulatoriali ha continuato a presentare un buon controllo metabolico:

Colesterolo totale: 152 mg/dL, HDL: 31 mg/dL, trigliceridi: 137 mg/dL, LDL: 94 mg/dL

PA (media): 139/70 mmHg; circonferenza vita: 98 cm

	Glicemie medie (mg/dL)					HbA <sub>1c</sub> (%)
	D	PP	DP	PC	DC	
04/07	109	114	129	105	101	6,6
10/07	125	136	128	113		5,9
04/08	117	101	157	125	147	6,8

Questi dati ulteriormente confermano che in questo paziente il rischio di eventi macrovascolari dovrebbe essere ridotto.

### 6° Quesito

#### *Come vanno monitorati questi pazienti?*

La maggiore varietà di meccanismi eziopatogenetici dell'ictus giovanile giustifica un protocollo clinico-diagnostico più complesso rispetto allo schema tradizionale attuato per l'età avanzata. Oltre agli esami di routine per le patologie cerebrovascolari, devono essere previsti esami strumentali (ecocardiografia transesofagea, RMN e

angio-RMN cerebrale) e di laboratorio, quali lo screening emocoagulativo (dosaggio proteina C, S, ATIII, omocisteinemia) e la ricerca di autoanticorpi (anti-DNA, anti-nucleo). Tale protocollo si propone di ridurre la percentuale di episodi a genesi indeterminata e di mirare quanto più possibile la terapia ai meccanismi patogenetici.

## Conclusioni

Il diabete mellito rappresenta un importante fattore di rischio modificabile per la patologia cerebrovascolare. Numerosi studi osservazionali hanno chiaramente evidenziato un aumento dell'incidenza di ictus nelle popolazioni affette da diabete e in esse viene amplificata l'associazione di più fattori di rischio. Il diabete influenza negativamente l'insorgenza e la prognosi delle malattie cerebrovascolari ma ancora non è del tutto caratterizzata l'associazione tra diabete e sottotipi di ictus. Il sottotipo più frequente è quello ischemico, dovuto a malattia dei piccoli vasi.

La gestione dell'ictus inizia dalla prevenzione primaria e, affinché questa possa essere svolta correttamente e sempre più mirata al singolo soggetto, è indispensabile conoscere come ciascun fattore di rischio e/o l'associazione degli stessi influenzi l'insorgenza e il decorso dei diversi tipi e sottotipi di ictus.

La conoscenza dei fattori di rischio e la loro diversa influenza riguardo i sottotipi di ictus permette di migliorare la prevenzione e la gestione di queste condizioni.

## Lettere consigliate

1. Marini C, Totaro R, Carolei A, for the National Research Council Study Group on Stroke in the Young. Long-term prognosis of cerebral ischemia in young adults. *Stroke* 30: 2320-2325, 1999.
2. Nedeltchev K, der Maur TA, Georgiadis D, et al. Ischaemic stroke in young adults: Predictors of outcome and recurrence. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 76: 191-195, 2005.
3. Leys D. Ischemic strokes in young adults. *Rev Med Interne* 24: 585-593, 2003.
4. Cerrato P, Destefanis E, Lentini A. Quando sospettare una causa rara di ictus nel giovane adulto? Dalla presentazione clinica ad un corretto approccio diagnostico. *Neurol Sci* 2006; 27: XXXVII Congresso SIN.
5. Chabriat H, Bousser MG. CADASIL. Cerebral autosomal dominant arteriopathy with subcortical infarcts and leukoencephalopathy. *Adv Neurol* 92: 147-150, 2003.
6. Dotti MT, Federico A. CADASIL: aspetti clinici. *Neurol Sci* 25: 389-392, 2004.