

Ictus ischemico ed ipertensione

Un caso di Malattia di Moyamoya

Gian Paolo Fra

Ambulatorio Ipertensione e Malattie Metaboliche

Medicina Interna 1

AOU "Maggiore della carità" di Novara

EVENTO FORMATIVO INTERREGIONALE SIIA

PIEMONTE - LIGURIA - VALLE D'AOSTA

TORINO
22.10.2022



Società Italiana dell'Iperensione Arteriosa
Lega Italiana contro l'Iperensione Arteriosa

Dati anamnestici

Giovane donna di 43 anni, di origini marocchine, giunge in pronto soccorso per comparsa di

- **asimmetria della rima orale sinistra e impaccio motorio all'arto inferiore di sinistra con difficoltà nella deambulazione**, dal giorno precedente (la paziente aveva rifiutato trasporto in ospedale) e riscontro di **elevati valori pressori**. Dopo essersi inizialmente allontanata volontariamente, per peggioramento della stenia agli arti di sinistra, accedeva nuovamente al DEA.

Alla valutazione neurologica:

- **sfumato deficit del VII nc inferiore sin**, eloquio di norma, **accenno alla pronazione dell'arto superiore sinistro e slivellamento dell'arto inf sin di 10 cm (NIHSS 2)**, RCP in flessione a dx, **Babinski a sin.**
- **PA 185/95** mmHg, restanti reperti obiettivi di norma.

Dati anamnestici

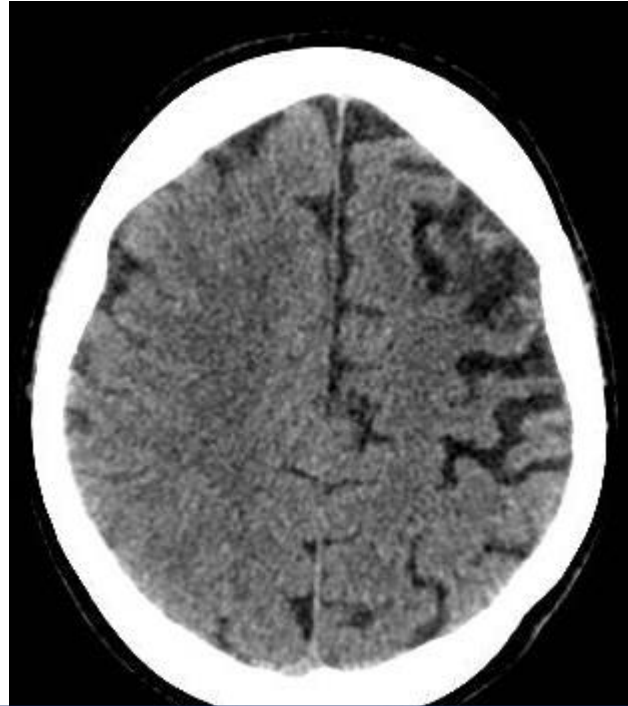
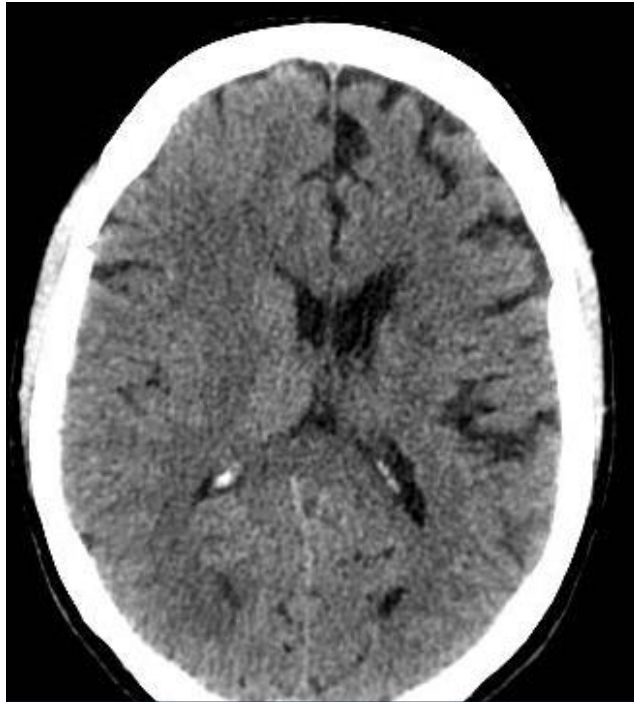
- **Ipertensione arteriosa** nota dal **2014** in seguito ad accesso in DEA, **mai indagata**, in **trattamento saltuario** e con **scarso controllo pressorio** (PAS anche > 200 mmHg). Nel 2014 eseguita **TC encefalo, nei limiti di norma**.
- Pregressa infezione covid luglio 2021, non vaccinata.

A. Familiare: **familiarità per diabete (madre), ipertensione (genitori)**, non familiarità per cardiopatia ischemica e ictus.

A. Fisiologica: **Non segue norme dietetiche. Fumatrice attiva 20 p/Y.** Non assume alcoolici.
Ritmo sonno veglia: regolare

A. Farmacologica: Perindopril/Amlodipina 5/5 mg 1 cp
Captopril 25 mg, 1 cp al bisogno

TC- Cranio



- a. **Multiple ipodensità** di pertinenza **corticossottocorticale** in sede **sovratentoriale sinistra**, di pertinenza **frontoparietale**, da riferire ad **esiti ischemici**. **Multiple aree ipodense a livello della regione nucleobasale sinistra**, la più evidente in corrispondenza della **zona nucleocapsulare anteriore**, in adiacenza al profilo esterno del corno anteriore del ventricolo laterale, anche qui in relazione ad **esiti ischemici**.
- b. **Diffusamente ampliati i solchi liquorali periencefalici in regione emisferica sinistra**, in relazione a **fenomeni ex vacuo** determinati dagli **esiti infartuali** sovradescritti. **Lievemente dilatato** rispetto al precedente esame **l'intero ventricolo laterale sinistro**, soprattutto in **sede anteriore**, in relazione a fenomeni ex vacuo.

Angio-TC Cranio

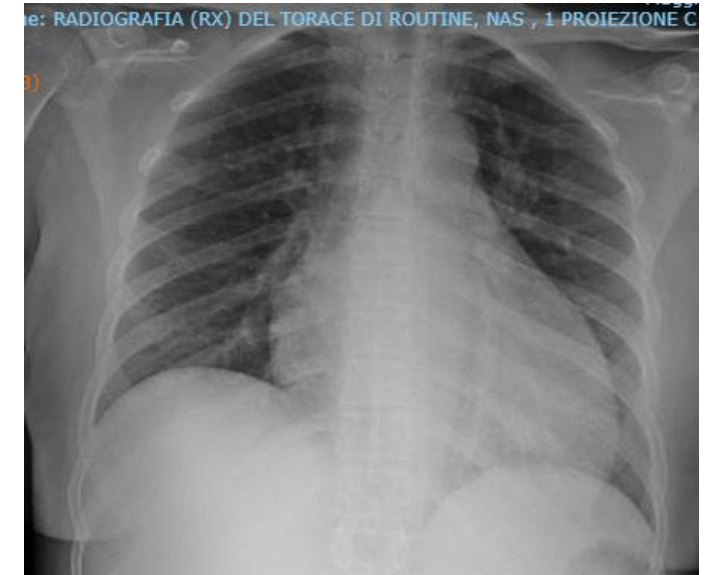
- Si osserva **importante riduzione di calibro delle arterie carotidi interne distali**, in sede intracranica, con aspetto **maggiormente evidente a sinistra** ove **l'apice della carotide interna** è mal opacizzato ed appare **filiforme**.
- **Non normalmente riconoscibili i tratti A1 ed M1 di sinistra**, e **calibro severamente ridotto a carico del tratto A1 e soprattutto M1 di destra**.
- In queste sedi sono apprezzabili già in fase arteriosa **multiple fini collateralità, di aspetto ramificato e sfumato**.

Le arterie cerebrali anteriori e medie a valle sono regolarmente pervie.

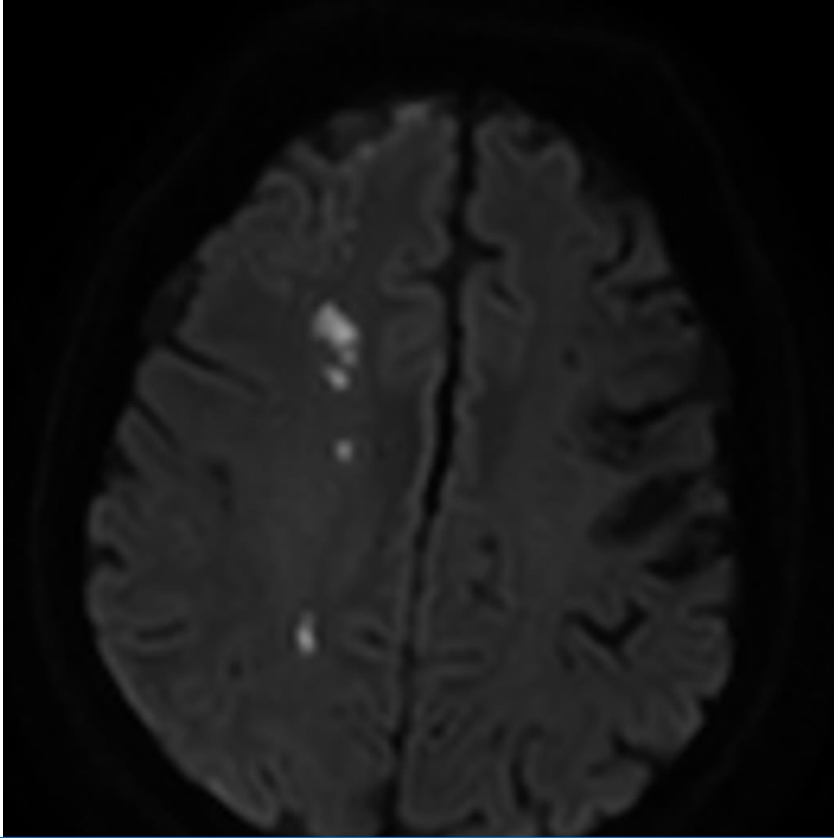
I reperti sono sospetti per arteriopatia cronica delle carotidi interne distali e dei tratti A1 ed M1 **bilateralmente, con maggior evidenza a sinistra**, come si osserva nei casi di "**Moyamoya**".

Ricovero in Stroke Unit

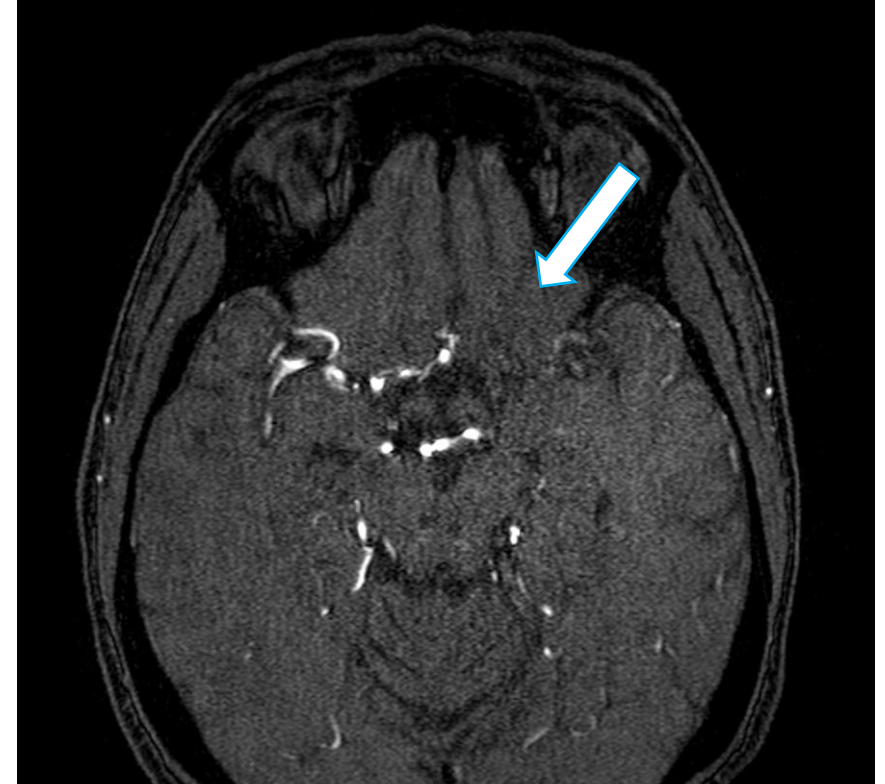
- Terapia:** **Acido acetilsalicilico 300 mg**
Ramipril 10 mg 1 cp alla sera
Amlodipina 10 mg 1 cp alla sera
- ECG:** RS, **deviazione assiale sin**, anomalie aspecifiche della ripolarizzazione ventricolare
- RX torace:** **Immagine cardiaca** mal valutabile in AP in clinostatismo, **apparentemente ingrandita**, con **salienza delle camere sx**
- EEG:** **disfunzione/sofferenza cerebrale diffusa prevalente a destra ed in sede anteriore**



Angio-RMN del distretto vascolare intracranico

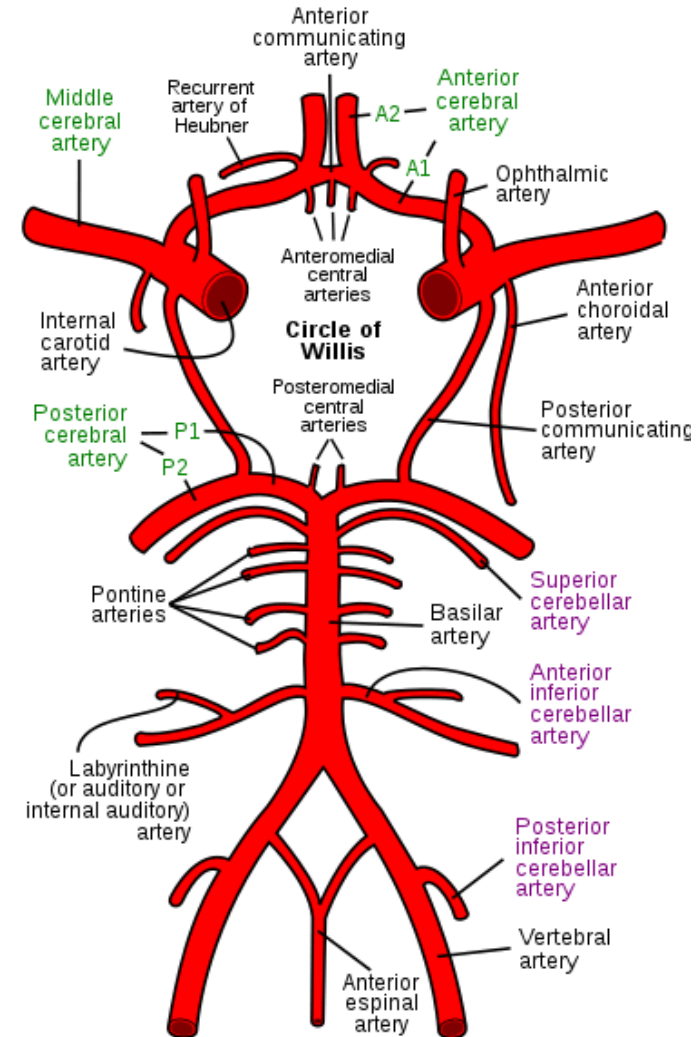


In sede **frontoparietale dx**:
plurime subcentimetriche aree di restrizione della diffusività riferibili ad **ischemie recenti**

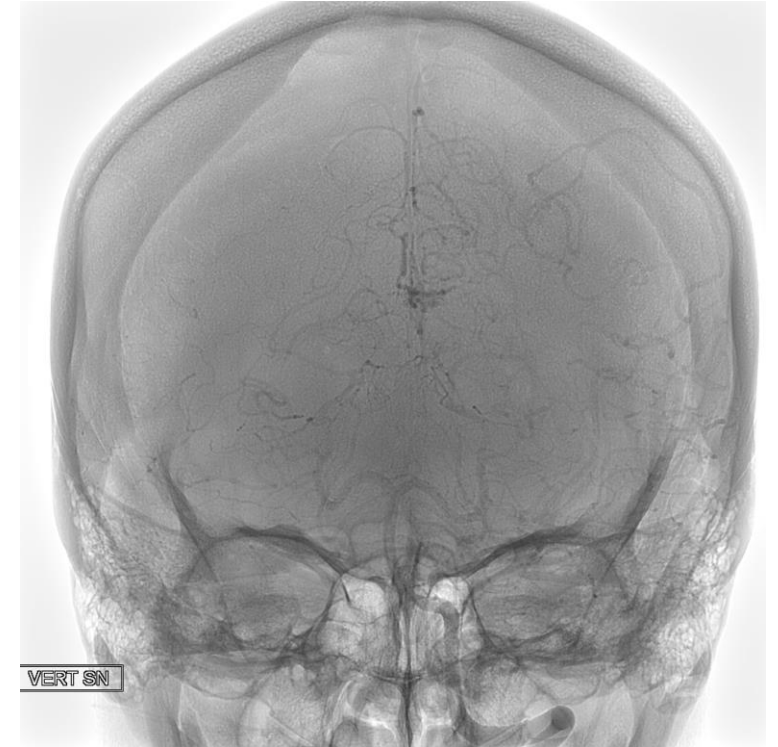
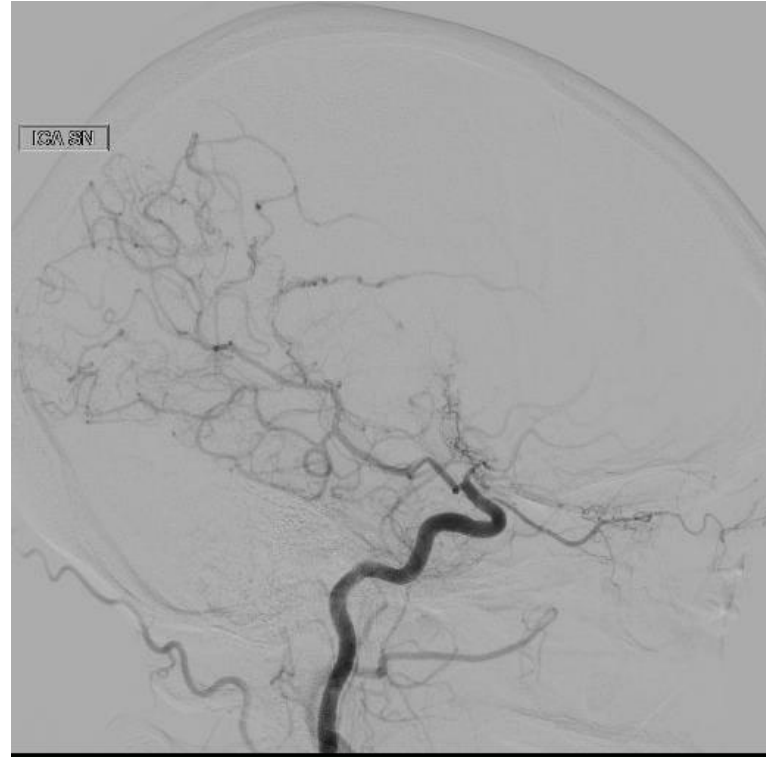
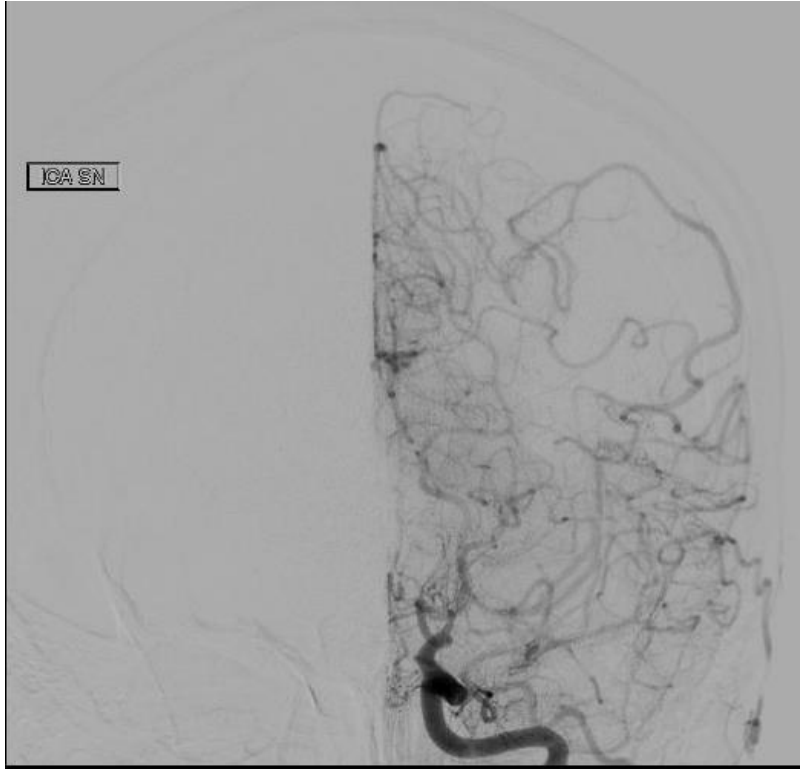


riduzione di calibro dell'apice dell' ICA di sx, scarsa riconoscibilità del tratto **M1 omolaterale** e di calibro dei rami **prossimali di M2**. Non riconoscibile il tratto **A1 di sx**. Evidenza di **collaterali lenticolostriate**

Angio-RMN del distretto vascolare intracranico



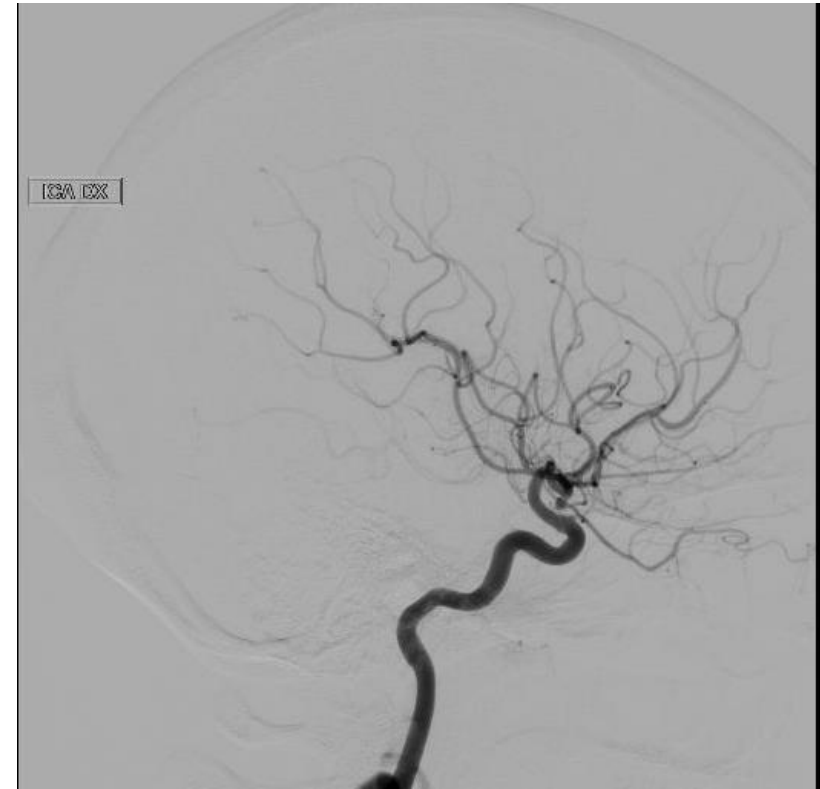
Arteriografia carotidea e vertebrale sinistra



Mancata opacizzazione dell'arteria cerebrale anteriore sx al tratto A1 e della cerebrale media al tratto M1.

Il tratto **A2** e le sue diramazioni sono prese in carico, tramite l'**arteria comunicante anteriore**, dall'**emicircolo intracranico di dx**, dalla **carotide esterna sx** attraverso circoli ipertrofici di compenso leptomeningei e dal **circolo posteriore**. Analogamente il **circolo di media** di sx è sostenuto da circoli ipetrofici di **compenso leptomeningei** e dal **circolo vertebrobasilare**.

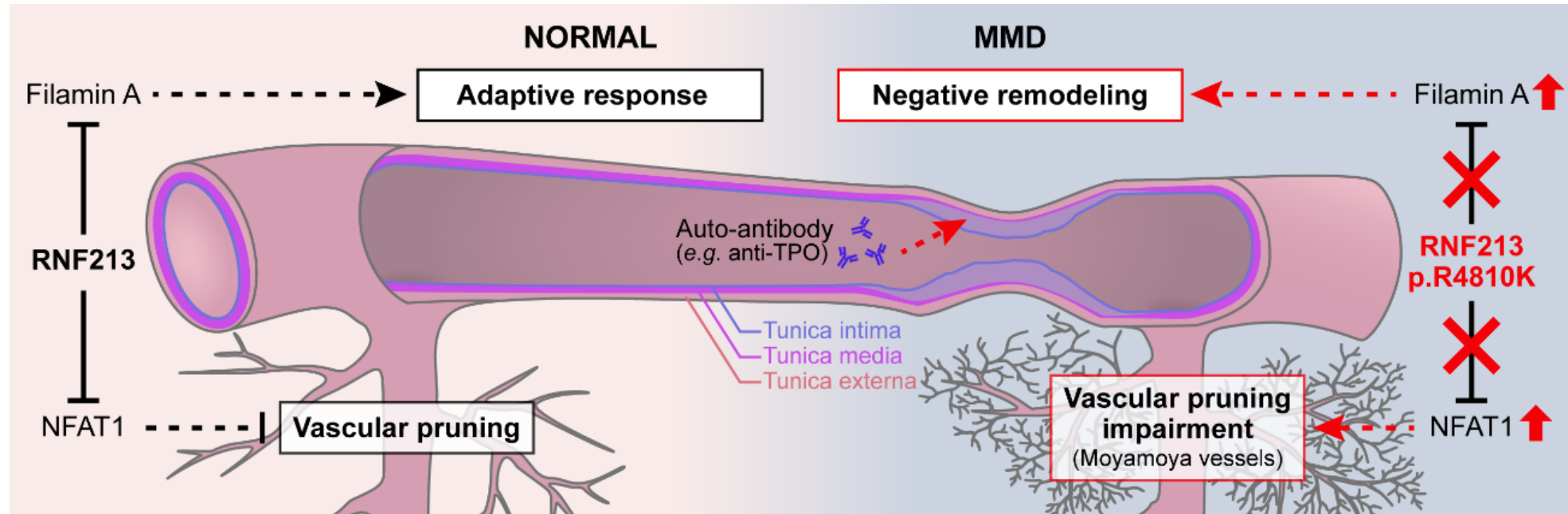
Arteriografia carotidea e vertebrale destra



Stenosi serrata all'origine della arteria cerebrale anteriore che risulta previa a valle con **ipertrofia** dell'arterie **lenticolari** e **stenosi di grado lieve** dell'**origine** dell'arteria **cerebrale media**, anch'essa pervia.

Mutiple stenoocclusioni si associano a **minute dilatazioni a livello del circolo intracranico**

A hypothetical mechanisms/pathways of moyamoya disease



Supplement to: Ihara M, et al. *Lancet Neurol* 2022; published online May 20.
[https://doi.org/10.1016/S1474-4422\(22\)00165-X](https://doi.org/10.1016/S1474-4422(22)00165-X).

Moyamoya disease susceptibility genes

RNF213, MTHFR, TCN2, HDAC9, HLA-DQA2, and HLA-B

Geographical differences in prevalence and incidence of moyamoya disease

Region	Prevalence per 100,000 people	Incidence per 100,000 person-years	Female-to-male ratio
East Asia⁶⁻¹²			
Japan	3.16–10.50	0.35–0.94	1.8–2.2
Korea	9.10–16.10	1.00–2.30	1.8–1.9
China	1.01–3.92	0.43–0.59	1.1
Taiwan	1.61	0.15	1.7
North America^{13,14}			
Washington state		0.086	
and California	data not available	(White, 0.06; Asian, 0.28; African 0.13; Hispanic, 0.03)	2.2
Nationwide (USA)	data not available	0.57	2.6
Europe¹⁵⁻¹⁷			
Ireland	0.33	0.040	1.7
Denmark	0.80	0.070	1.9
Finland	2.38*	0.14*	4.5*

Bypass surgery versus medical treatment for symptomatic moyamoya disease in adults

Dong-Kyu Jang, MD, PhD,¹ Kwan-Sung Lee, MD, PhD,² Hyoung Kyun Rha, MD, PhD,³
Pil-Woo Huh, MD, PhD,⁴ Ji-Ho Yang, MD, PhD,⁵ Ik Seong Park, MD, PhD,⁶
Jae-Geun Ahn, MD, PhD,⁷ Jae Hoon Sung, MD, PhD,⁸ and Young-Min Han, MD, PhD¹

OBJECTIVE In this study the authors evaluated whether extracranial-intracranial bypass surgery can prevent stroke occurrence and decrease mortality in adult patients with symptomatic moyamoya disease (MMD).

METHODS The medical records of 249 consecutive adult patients with symptomatic MMD that was confirmed by digital subtraction angiography between 2002 and 2011 at 8 institutions were retrospectively reviewed. The study outcomes of stroke recurrence as a primary event and death during the 6-year follow-up and perioperative complications within 30 days as secondary events were compared between the bypass and medical treatment groups.

RESULTS The bypass group comprised 158 (63.5%) patients, and the medical treatment group comprised 91 (36.5%) patients. For 249 adult patients with MMD, bypass surgery showed an HR of 0.48 (95% CI 0.27–0.86, $p = 0.014$) for stroke recurrence calculated by Cox regression analysis. However, for the 153 patients with ischemic MMD, the HR of bypass surgery for stroke recurrence was 1.07 (95% CI 0.43–2.66, $p = 0.887$). For the 96 patients with hemorrhagic MMD, the multivariable adjusted HR of bypass surgery for stroke recurrence was 0.18 (95% CI 0.06–0.49, $p = 0.001$). For the treatment modality, indirect bypass and direct bypass (or combined bypass) did not show any significant difference for stroke recurrence, perioperative stroke, or mortality (log rank; $p = 0.524$, $p = 0.828$, and $p = 0.616$, respectively).

CONCLUSIONS During the treatment of symptomatic MMD in adults, bypass surgery reduces stroke recurrence for the hemorrhagic type, but it does not do so for the ischemic type. The best choice of bypass methods in adult patients with MMD is uncertain. In adult ischemic MMD, a prospective randomized study to evaluate the effectiveness and safety of bypass surgery to prevent recurrent stroke is necessary.

<https://thejns.org/doi/abs/10.3171/2016.8.JNS152875>

KEY WORDS adult; moyamoya disease; bypass surgery; ischemic; hemorrhagic; vascular disorders

Nel frattempo...

- Valori pressori non controllati nonostante aggiunta di **labetalolo** in infusione continua: **PA 166/95 mmHg**

EE: creatinina 0,57 mg/dl con eGFR 116 ml/min, Na/K 140/4.1 mEq/l

Colesterolo tot 108 mg/dl, HDL 32 mg/dl, LDL 63 mg/dl, TG 67 mg/dl,

- **Nifedipina RM 30 mg 1 cp x 2**
- **Perindopril 10 mg e Indapamide 2.5 mg**

renina 25,9 uUI/ml, aldosterone 10,5 ng/dl

HbA1c 4,9%,

TSH 6,8 uUI/ml, fT4 0,99 ng/dl, anti-TPO < 28 U/ml, anti-tireoglobulina < 1,3 UI/ml, autoimmunità

negativa, screening trombofilico negativo

Malattia di Moyamoya ed ipertensione arteriosa

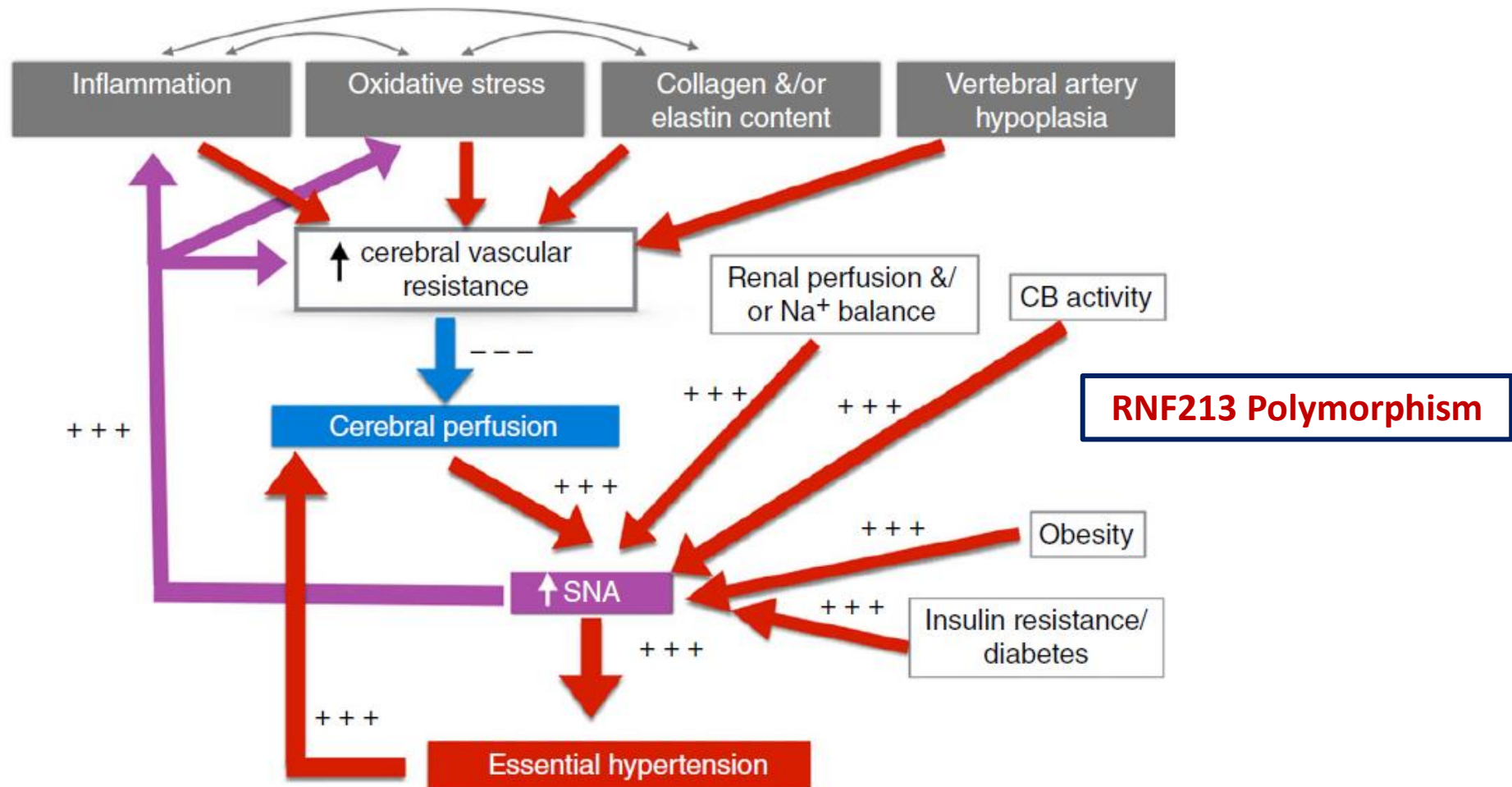
Factor	All Patients (n=178)		Asymptomatic (n=84)		Ischemic (n=71)		Hemorrhagic (n=23)		P Value
Mean age at diagnosis, y; mean±SD	45.4±11.7		47.8±11.5		43.2±11.1		43.2±12.6		0.032
Female sex	122	62%	54	64%	52	73%	16	70%	0.486
Hypertension	63	35%	31	37%	24	34%	8	35%	0.920
Diabetes mellitus	9	5%	4	5%	5	7%	0	0%	0.402
Dyslipidemia	19	11%	9	11%	9	13%	1	4%	0.532
Alcohol	24	13%	9	11%	12	17%	3	13%	0.531
Smoking history	20	11%	8	10%	10	14%	2	9%	0.615
Family history of stroke	34	19%	18	21%	15	21%	1	4%	0.156
Family history of moyamoya disease	25	14%	17	20%	7	10%	1	4%	0.064
Suzuki grade ≥4	30	17%	15	18%	12	17%	3	13%	0.861
Development of AChA	24	13%	10	12%	4	6%	10	43%	<0.0001
Posterior cerebral artery involvement	34	19%	13	15%	17	24%	4	17%	0.400
Microbleeds	24	13%	9	11%	5	7%	10	43%	<0.0001

Hirano Y, et al. Stroke. 2020;51:3124–3128. DOI: 10.1161/STROKEAHA.120.030653

Patient characteristics	
Female, <i>n</i> (%)	88 (73.94)
Age at diagnosis (mean ± SD)	39.0±11.5
Race/ethnicity, <i>n</i> (%)	
White	96 (80.67)
Asian	10 (8.40)
Black	3 (2.52)
Other	10 (8.40)
DM, type 1, <i>n</i> (%)	4 (3)
DM, type 2, <i>n</i> (%)	18 (15)
HTN, <i>n</i> (%)	52 (43)
HLD, <i>n</i> (%)	49 (41)
Current smoker, <i>n</i> (%)	31 (26)
Former smoker, <i>n</i> (%)	58 (48)
Heavy alcohol use, <i>n</i> (%)	11 (10)

Kumar M et al. Cerebrovasc Dis Extra 2022;12:72–75

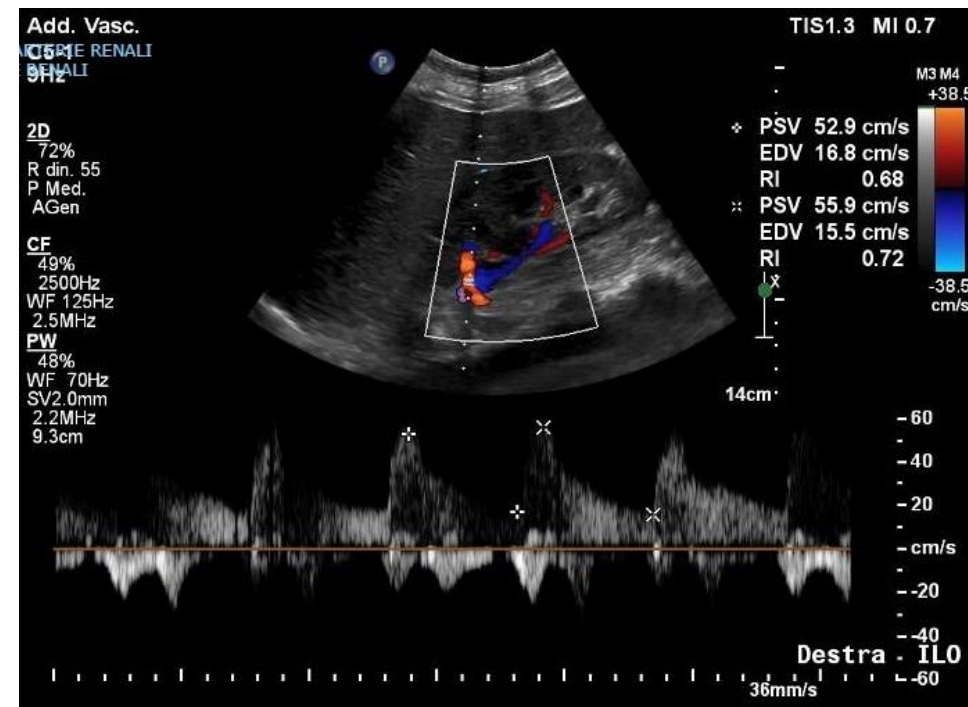
Moyamoya Disease and Hypertension: the selfish brain hypothesis



Ecodoppler arterie renali:

Arterie renali regolarmente pervie, senza evidenza di stenosi emodinamicamente significative, con **regolari velocità di flusso e $IR < 0.8$** .

Vasi intraparenchimali bilateralmente normorappresentati, con **indici di resistenza nei limiti della normalità ($IR < 0.7$)**.

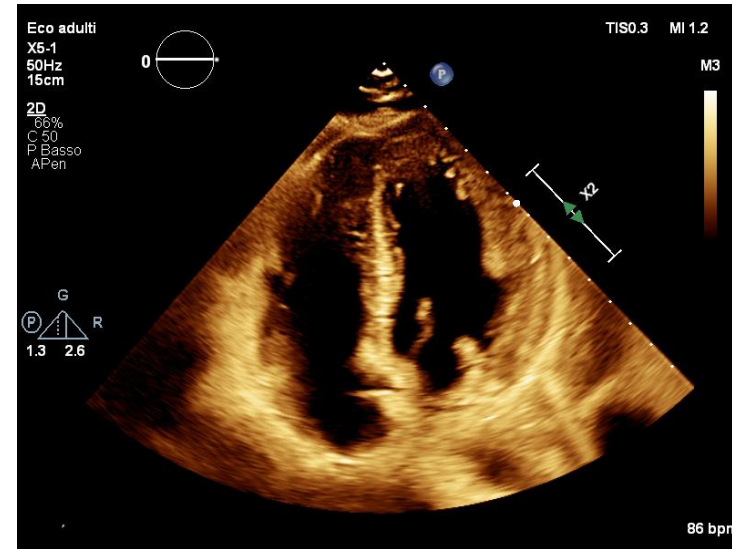
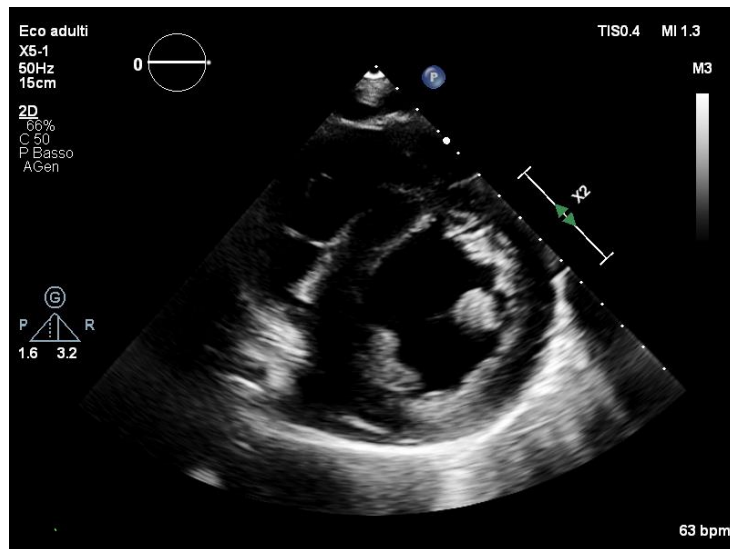
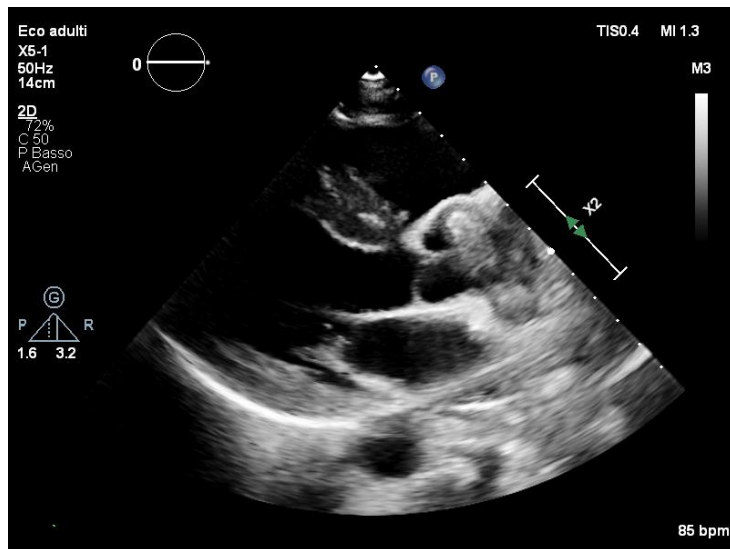


In presenza di arteriopatia extracranica, la stenosi dell'arteria renale è quella più frequentemente descritta, con una prevalenza nella **popolazione pediatrica compresa tra il 5-8%**.

Può essere monolaterale o bilaterale.

La prevalenza dell'ipertensione nefrovascolare nell'adulto con malattia di Moyamoya è del 2%

Ecocardiografia-TT



Vsx: VTDi 67 ml/mq, DTD 53 ms
164g/m2, RWT 0.49. Ipertrofia

**Quadro compatibile con possibile iniziale malattia
infiltrativa cardiaca**

Cinetica segmentaria Vsx conservata, FE 62%.

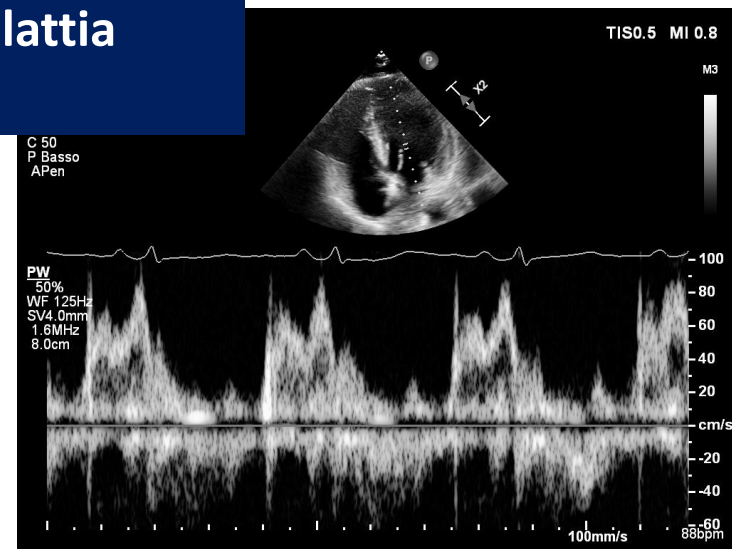
Diastole: elevate pressioni di riempimento nel Vsx (DT 187 msec, E/e '15).

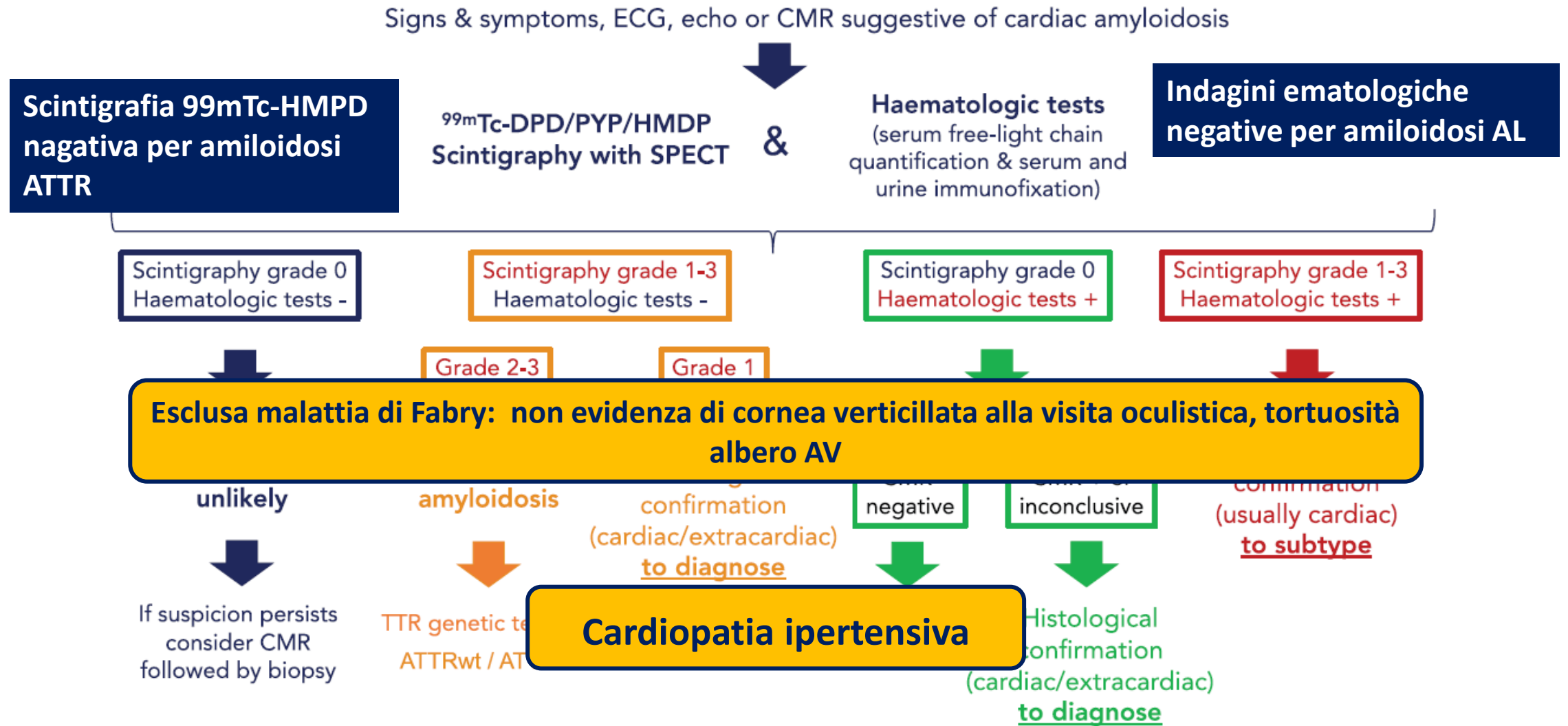
Atrio sx severamente dilatato (volume **52 ml/mq**). Setto interatriale integro

Atrio dx moderatamente dilatato.

Vdx: normali dimensioni , **lieve ipertrofia della parete libera (8mm)**, contrattilità globale conservati (TAPSE 19 mm, S' 13 cm/sec).

Lieve IM, IT lieve-moderata, PAPs 49 mmHg.





Diagnosi dimissione

Stroke ischemico lacunare fronto-parietale destro (LACS - Lacunar Anterior Circulation Syndrome) in paziente affetta da Malattia di Moyamoya ed ipertensione arteriosa.

Terapia:

- Perindopril 10 mg 1 cp ore 8,
- Indapamide 2.5 mg
- Nifedipina 30 mg RM 1 cp al mattino e 1 cp alla sera,
- Cardioaspirina 100 mg, 1 cp ore 12,
- **Canrenone 50 mg, 1 cp ore 16,**
- Simvastatina 10 mg, 1 cp ore 20,

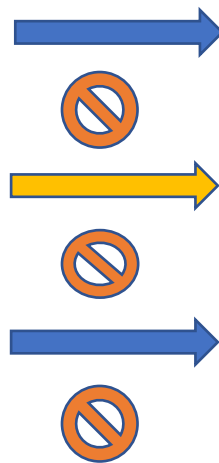
Valutazione ambulatoriale

Quattro mesi dopo il ricovero (la paziente non si era presentata visita di controllo neurologica in post-dimissione, né ad un primo appuntamento presso il nostro ambulatorio) riferisce controllo pressorio adeguato.

Non porta diari pressori né esami ematochimici consigliati alla dimissione tra cui cortisolo, e metanefrine urinarie

Ha ripreso a fumare
Terapia alla dimissione

- Perindopril 10 mg 1 cp ore 8
- Indapamide 2.5 mg 1 cp ore 8
- Nifedipina 30 mg RM 1 cp x 2
- Canrenone 50 mg 1 cp ore 16
- Cardioaspirina 100 mg 1 cp ore 12
- Simvastatina 10 mg 1 cp ore 20



Terapia attuale

Perindopril 10 mg 1 cp ore 8

Nifedipina RM 30 mg 1 cp ore 20

Cardioaspirin 100 mg 1 cp

Nebivololo 5 mg 1 cp ore 8

(Visita cardiologica: PA 150/90 mmHg, FC 85/min)

Esame obiettivo: Peso 70 Kg, altezza 158 cm, **BMI 28**, CV 90 cm, CF 106 cm.

PA 166/110 mmHg, FC 80 bpm. Asintomatica. --> Dopo circa 30 minuti **PA 150/100 mmHg**

Si richiede esecuzione di

- cortisolo
- esami ematochimici: creatinina, sodio, potassio, microalbuminuria spot ACR, profilo lipidico completo, acido urico, esame urine, AST, ALT, CPK, TSH riflesso
- ABPM

Terapia consigliata:

- **Astensione dal fumo di tabacco**
- **Perindopril/Indapamide 2.5 mg 1 cp ore 8**
- **Simvastatina 10 mg 1 cp alla sera**

ABPM

emocromo di norma,
creatinina 0,71 mg/dl con eGFR 105 ml/min, microalbuminuria ACR 25 mg/g, Na/K 141/4 mEq/L,
esame urine di norma
Colesterolo tot 115 mg/dl, HDL 33 mg/Dl, LDL 65 mg/Dl, TG 85 mg/dl,
AST/ALT 20/24/ U/L, CK 116 U/L,
cortisolo 18,6 mcg/dl, TSH 3,8 uUI/ml, fT4 1,23 ng/dl, esame urine di norma,

TD		Dipping
8.95	mmHg	-1.4%
1.53	mmHg	0.1%
2.54	mmHg	-0.9%
7.68	mmHg	
5.10	bpm	
		Lecture
		53.0%
		66.7%

Terapia consigliata:

- **Astensione dal fumo di tabacco**
- **Perindopril/Indapamide 2.5 mg 1 cp ore 8**
- Nevibololo 5 mg 1 cp al mattino
- **Nifedipina RM 60 mg 1 cp alla sera**
- Cardioaspirina 100 mg 1 cp ore 12
- Simvastatina 10 gm 1 cp ore 20

Periodi di veglia 06:00 - 22:00

	MED	STD	
Sistolica:	134	12.77	mmHg
Diastolica:	87	11.91	mmHg
PAM:	103	12.70	mmHg
Pressione polso:	46	6.89	mmHg
Frequenza cardiaca:	67	6.26	bpm

Percentuale delle letture di Sistolica >135mmHg:
Percentuale delle letture di Diastolica >85mmHg:

Numero di letture Periodi di veglia:53

Numero di letture Periodi di sonno:13

Visita di controllo Agosto 2022

Riferisce benessere.

Non porta in visione diari pressori ma riferisce valori di **PA medi di circa 130/80 mmHg.**

Non ha sospeso abitudine tabagica.

Non eseguiti esami ematici.

Riferisce di assumere tutta la terapia prescritta.

Esame obiettivo: Peso 78 Kg (+ 7), BMI 31, PA 145/90 mmHg, FC 73 bpm.

Conclusioni:

Ipertensione pseudoresistente in quanto paziente **non compliant, non aderente alla terapia comportamentale e farmacologica (non assume in modo corretto la terapia)**

Si spiega alla paziente l'importanza dell'aderenza alla terapia prescritta soprattutto in considerazione della patologia di cui affetta.

Clinical study

Comparison of clinical outcomes and characteristics between patients with and without hypertension in moyamoya disease



Yonggang Ma^{a,b,c}, Meng Zhao^{a,b,c}, Xiaofeng Deng^{a,b,c}, Dong Zhang^{a,b,c}, Shuo Wang^{a,b,c}, Zheng Zeng^d, Qian Zhang^{a,b,c,*}, Jizong Zhao^{a,b,c,*}

Objective: Our study aimed to compare the disparity of patients with moyamoya disease (MMD) between hypertension group and non-hypertension group. And we attempt to explore the risk factors for MMD with hypertension.

Methods: We retrospectively analyze 542 adult patients with moyamoya disease admitted to our hospital from 2009 to 2016. In view of inclusion criteria, we divided patients with moyamoya disease into two groups (hypertension group and non-hypertension group) and summarized their clinical characteristics. Furthermore, we explore the risk factors for unfavorable outcomes in hypertension group.

Results: Of 542 adult patients with moyamoya disease, we identified 156 patients (28.8%) with hypertension and 386 patients (71.2%) without hypertension. During follow-up, we hold the views that the prognosis of non-hypertension group was obviously better than hypertension group ($P = 0.005$) and the complications were prone to occurring to patients with hypertension ($P = 0.037$). In the multivariate analysis, severe hypertension (OR, 2.746; 95% CI, 1.096–6.822; $P = 0.031$) and no anti-hypertensive medication (OR, 0.342; 95% CI, 0.131–1.895; $P = 0.029$) were the independent predictors for postoperative unfavorable outcomes. The common surgical modalities of moyamoya disease (direct and indirect bypass) had no significant difference in future unfavorable outcomes prevention in adult MMD patients with hypertension.

Conclusions: We suggested severe hypertension and no anti-hypertensive medication as the independent risk factors for unfavorable clinical outcomes in adult MMD with hypertension.

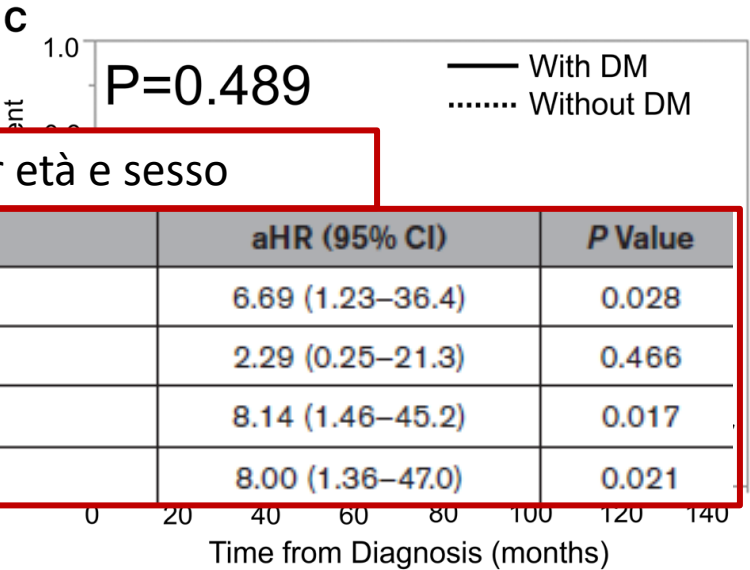
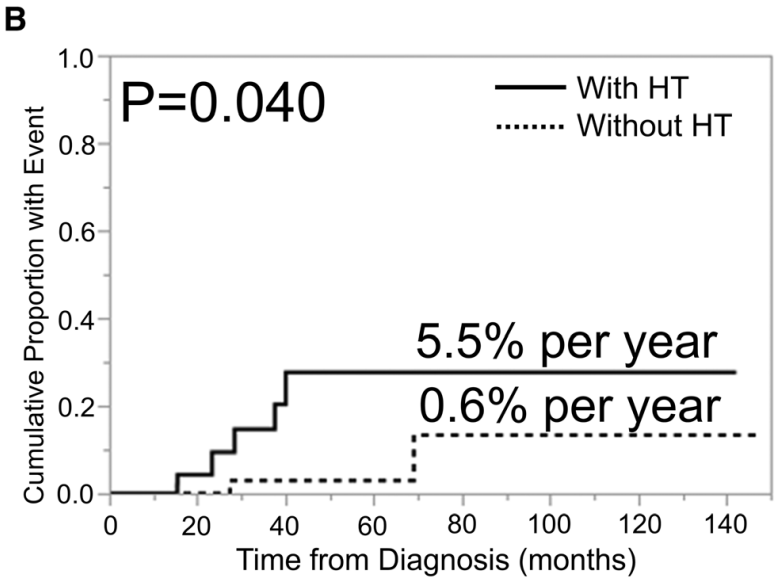
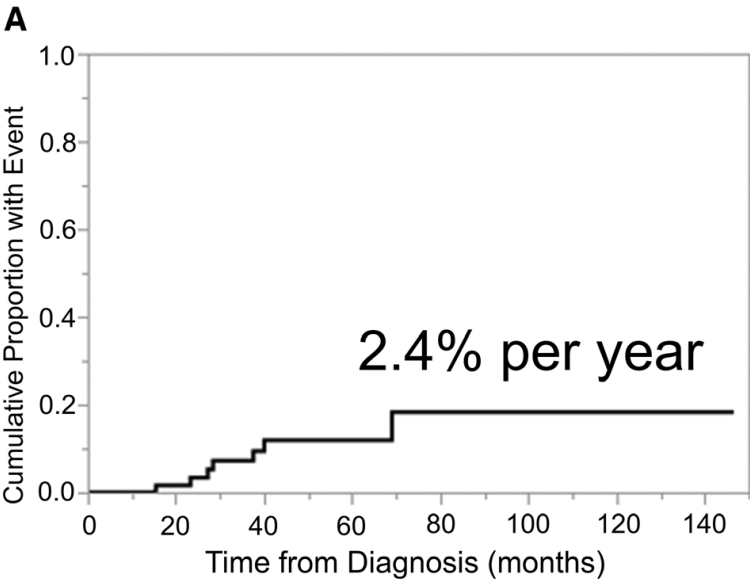
Clinical characteristics of all patients with hypertension and without.

	Hypertension	non-Hypertension	P value
Number of patients	156	386	
Age	43.6 ± 8.49	36.26 ± 9.33	<0.001
Female	74(47.1%)	228(59.1%)	0.014
mRS upon admission	1.57 ± 0.820	1.43 ± 0.747	0.088
Cerebral infarction	79(50.6%)	143(37.0%)	0.004
Diabetes	29(18.6%)	12(3.1%)	<0.001
Smoking	11(7.1%)	16(4.1%)	0.234
Drinking	13(8.4%)	26(6.7%)	0.515
Surgical modalities			0.981
Conservative	11(7.1%)	27(7.0%)	
Bypass	78(50%)	182(47.2%)	
Bypass + EDAS	34(21.8%)	66(17.1%)	
EDAS	18(11.5%)	96(24.9%)	
Burr holes	11(7.1%)	8(2.1%)	
Burr holes + EDAS	4(2.6%)	7(1.8%)	
Suzuki grade			
Left	127	319	
Right	3.48 ± 1.297	3.46 ± 1.268	0.800
Postoperative complications	3.56 ± 1.268	3.49 ± 1.208	0.897
mRS upon following-up	29(18.6%)	44(11.4%)	0.037
	1.11 ± 1.257	0.78 ± 1.118	0.005

Factors associated with unfavorable outcomes after revascularization among moyamoya disease patients with hypertension.

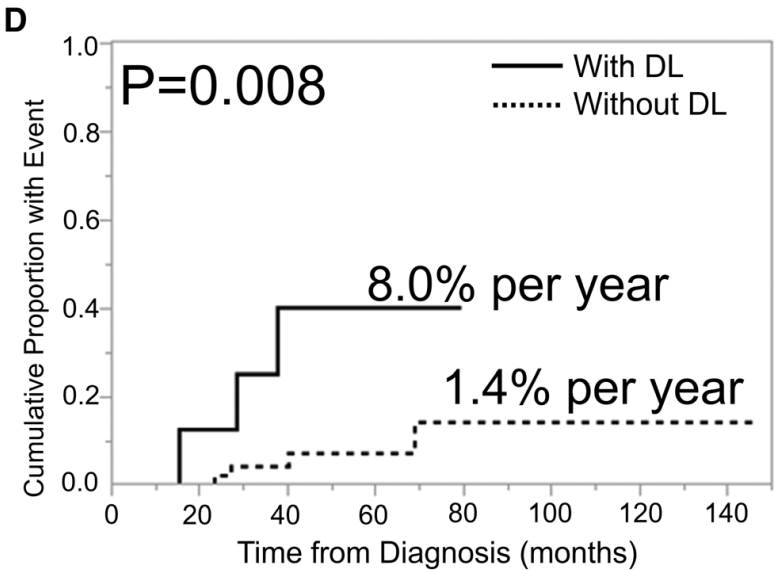
	Multivariate analysis		
	OR	95%CI	P
Age	0.989	0.938–1.042	0.679
Diabetes	1.013	0.291–3.518	0.984
Drugs	0.342	0.131–1.895	0.029
S hypertension	2.746	1.096–6.882	0.031
Cerebral infarction	1.472	0.585–3.703	0.412
Smoking	2.282	0.345–15.073	0.392
Drinking	2.128	0.150–30.087	0.576
Direct bypass	0.464	0.184–1.168	0.103

Kaplan-Meier curve for symptomization of all asymptomatic moyamoya disease patients



Correzione per età e sesso

Factor	aHR (95% CI)	P Value
Hypertension	6.69 (1.23–36.4)	0.028
Diabetes mellitus	2.29 (0.25–21.3)	0.466
Dyslipidemia	8.14 (1.46–45.2)	0.017
≥2 risk factors	8.00 (1.36–47.0)	0.021



Take home message

- La malattia di Moyamoya è una rara condizione responsabile di ictus ischemico o emorragico che può manifestarsi o nella prima decade di vita o in età adulta (30-40 anni nella popolazione asiatica e 40-49 anni nelle altre etnie)
- Percentuali variabili dei soggetti con malattia di Moyamoya possono presentare altri fattori di rischio tra cui ipertensione arteriosa (30-35%)
- In presenza di ipertensione arteriosa in particolar modo di grado 2-3 va presa in considerazione la presenza di ipertensione nefrovascolare per il possibile interessamento di vasi arteriosi del circolo extracranico
- L'ipertensione arteriosa non adeguatamente controllata rappresenta un fattore di rischio additivo di eventi cerebrovascolari nei soggetti con malattia di Moyamoya

Grazie per l' attenzione!