

Άρθρα Ανασκόπησης

Ορμονικές διαταραχές στη νεοπλασματική νόσο

Μέρος II: Λοιπές νόσοι



Κωνσταντίνος Νώτας

Νώτας Κωνσταντίνος¹, Τέγος Θωμάς¹, Σαββόπουλος Χρήστος², Ξέρρας Χρυσόστομος¹, Καϊάφα Γεωργία², Χατζητόλιος Απόστολος², Ωρολογάς Αναστάσιος¹
1. Α΄ Νευρολογική Κλινική, Αριστοτέλειο Πανεπιστήμιο Θεσσαλονίκης, Π.Γ.Ν.Θ. Α.Χ.Ε.Π.Α. 2. Α΄ Προπαιδευτική Παθολογική Κλινική, Αριστοτέλειο Πανεπιστήμιο Θεσσαλονίκης, Π.Γ.Ν.Θ. Α.Χ.Ε.Π.Α.

Υπεύθυνος επικοινωνίας:

Νώτας Κωνσταντίνος,
Α΄ Νευρολογική ΑΧΕΠΑ,
Στ. Κυριακίδη 1, ΤΚ 54636 Θεσ/νίκη,
Τηλ. 2310993309

Περίληψη

Στο παρόν άρθρο επιχειρείται η συνοπτική αναφορά των συστηματικών παθολογικών νόσων, οι οποίες μπορούν να οδηγήσουν σε αγγειακό εγκεφαλικό επεισόδιο (ΑΕΕ) ή να παρουσιάσουν ΑΕΕ ως πρώτη εκδήλωσή τους. Επιχειρείται η συσχέτιση μιας πλειάδας παθολογικών νόσων με την εκδήλωση ενός ΑΕΕ, όπως οι ενδοκρινείς και ηλεκτρολυτικές διαταραχές, οι λοιμώδεις νόσοι, οι φλεγμονώδεις νόσοι, οι αυτοάνοσες διαταραχές, οι διαταραχές του συνδετικού ιστού, η ανεπάρκεια βασικών οργάνων, η κακοήθεια, η μεταμόσχευση ανθρωπινων οργάνων, οι διάφορες τοξικές ουσίες και οι αιματολογικές παθήσεις. Στο δεύτερο μέρος γίνεται εκτενής αναφορά στις ενδοκρινείς και ηλεκτρολυτικές διαταραχές, στην εγκυμοσύνη, στις λοιμώδεις νόσους, στις οργανικές ανεπάρκειες, στη μεταμόσχευση οργάνων, στην κακοήθεια, στις διάφορες τοξικές ουσίες και στις αιματολογικές παθήσεις. Η αναγνώριση και κατανόηση αυτών των σχέσεων και συσχετίσεων, όπως και των παθοφυσιολογικών μηχανισμών που οδηγούν σε ΑΕΕ από ιατρούς άλλων ειδικοτήτων πέραν του νευρολόγου και του

παθολόγου, μπορεί να συμβάλει στην έγκαιρη διάγνωση και ορθή αντιμετώπιση των επεισοδίων.

Λέξεις ευρετηρίου: αγγειακό εγκεφαλικό επεισόδιο, συστηματικές νόσοι, ενδοκρινείς διαταραχές, ηλεκτρολυτικές διαταραχές, λοιμώδη νοσήματα, εγκυμοσύνη, αιματολογικά νοσήματα, θρομβοφιλία, καρκίνος, μεταμόσχευση οργάνων

Stroke due to systemic diseases

Part II: Other diseases

Notas Konstantinos¹, Tegos Thomas¹, Savopoulos Christos², Xerras Chrisostomos¹, Kaiafa Georgia², Hatzitolios Apostolos², Orologas Anastasios¹

1. 1st Department of Neurology, Aristotle University of Thessaloniki, AHEPA General Hospital, Thessaloniki, Greece 2. 1st Propaedeutic Internal Medicine Department, Aristotle University of Thessaloniki, AHEPA General Hospital, Thessaloniki, Greece

Summary

In this article (part I and part II considered collectively) we are briefly presenting the systemic diseases that can either lead to a stroke or present stroke as their first manifestation. We examine the association between stroke and a variety of systemic diseases, such as endocrine and electrolyte disorders, infectious and inflammatory diseases, autoimmune and connective tissue disorders, organ failure, cancer, organ transplantation, drugs and hematologic diseases. In this second part we focus on endocrine diseases, electrolyte imbalance, cancer, infectious diseases, pregnancy, hematologic diseases, thrombophilia and organ transplantation. An understanding of these correlations can lead to an early diagnosis and a prompt intervention.

Key words: stroke, systemic diseases, endocrine diseases, electrolyte imbalance, infectious diseases, pregnancy, hematologic diseases, thrombophilia, cancer, organ transplantation

Εισαγωγή

Ενδοκρινείς διαταραχές

• Υπερθυρεοειδισμός

Ο υπερθυρεοειδισμός έχει άμεση συσχέτιση με την κοιλιακή μαρμαρυγή (15% των ασθενών¹). Στον υποκλινικό υπερθυρεοειδισμό υπάρχει αυξημένη επίπτωση εμφάνισης κοιλιακής μαρμαρυ-

γής, ενώ σε θυρεοτοξίκωση ο κίνδυνος καρδιοεμβολισμού λόγω κοιλιακής μαρμαρυγής είναι προφανής. Παράλληλα, η νόσος Graves έχει συσχετιστεί με σπάνιες περιπτώσεις θρόμβωσης φλεβωδών κόλπων, νόσου MoyaMoya και γιγαντοκυτταρικής αρτηρίτιδας, χωρίς όμως αυτή η συσχέτιση να έχει επαρκώς αποδειχτεί^{2,3}. Αυξημένος κίνδυνος πρόκλησης αγγειακού εγκεφαλικού επεισοδίου

(ΑΕΕ) προκύπτει επιπρόσθετα από την υψηλή συσχέτιση του υπερθυρεοειδισμού με το δευτεροπαθές αντιφωσfolιπιδικό σύνδρομο 4. Υπάρχουν τέλος αναφορές για αυξημένο κίνδυνο εγκεφαλικού εμβολισμού λόγω υπερπηκτικότητας σε θυρεοτοξίκωση, οι οποίες, ενώ αποδεικνύονται σε εργαστηριακό επίπεδο, δεν φαίνεται να παρουσιάζουν σαφή κλινική συσχέτιση 5.

• Υποθυρεοειδισμός

Ο υποθυρεοειδισμός έχει ενοχοποιηθεί για συσχέτιση με αθηρωματική νόσο των μικρών και μεγάλων αγγείων, μέσω της αύξησης της LDL χοληστερόλης, της αυξημένης αρτηριακής πίεσης, της διαταραχής του ενδοθηλίου των αγγείων, της αύξησης της CRP και της αύξησης των επιπέδων της ομοκυστεΐνης^{6,7,8}.

• Υπερπαραθυρεοειδισμός

Ο υπερπαραθυρεοειδισμός οδηγεί σε αυξημένη έκκριση της παραθορμόνης (PTH), προκαλώντας υπερασβεστιαμία. Η υπερασβεστιαμία ενοχοποιείται για αρτηριακή υπέρταση, αθηροσκλήρωση και αυξημένη εναπόθεση ασβεστίου στο αρτηριακό τοίχωμα, αυξάνοντας τον κίνδυνο για αγγειακά συμβάματα^{9,10}. Παράλληλα, ο υπερπαραθυρεοειδισμός παρουσιάζει συσχέτιση με το σύνδρομο αναστρέψιμου εστιακού εγκεφαλικού αγγειόσπασμου, οδηγώντας σε εγκεφαλική ισχαιμία¹¹.

• Τεστοστερόνη

Χαμηλά επίπεδα τεστοστερόνης σε μεσήλικες άντρες, όπως και σε μεγαλύτερες ηλικίες, σχετίζεται με την εμφάνιση σακχαρώδη διαβήτη, την αντίσταση στην ινσουλίνη και με το μεταβολικό σύνδρομο¹², αποτελώντας προγνωστικό παράγοντα εμφάνισης καρδιαγγειακών συμβάντων, παροδικών ισχαιμικών επεισοδίων και ΑΕΕ¹³.

• Υποφυσιακή αποπληξία

Η υποφυσιακή αποπληξία είναι μια επείγουσα νευροενδοκρινολογική πάθηση, η οποία μπορεί να συμβεί λόγω ισχαιμικής απόφραξης, αιμορραγίας ή αιμορραγικής απόφραξης των αγγείων του αδένου της υπόφυσης. Η πλειάδα των περιπτώσεων υποφυσιακής αποπληξίας προκύπτουν ως αποτέλεσμα της πιεστικής απόφραξης των αγγείων της υπόφυσης από ένα υποφυσιακό μακροαδένωμα. Κλινικά,

ο ασθενής υποφέρει από χαρακτηριστική οπισθοβολβική κεφαλαλγία, μνηγιγισμό, απώλεια όρασης από πίεση του οπτικού χιάσματος, διαταραχές της οφθαλμοκίνησης (κυρίως βλάβη του κοινού κινητικού νεύρου) και υποϋποφυσισμό (ανεπαρκής έκκριση της επινεφριδιοφλοιοτρόπου ορμόνης (ACTH), η οποία είναι υπεύθυνη για την έκκριση κορτιζόλης από τα επινεφρίδια, οδηγώντας τον ασθενή σε επινεφριδική κρίση). ΑΕΕ στην κατανομή της έσω καρωτιδας εμφανίζεται συχνά, είτε μέσω αγγειόσπασμου, είτε μέσω άμεσης πίεσης ή και διαχωρισμού της έσω καρωτιδας αρτηρίας, λόγω της γειτνίασης των δομών της υπόφυσης, του οπτικού χιάσματος και του κοινού κινητικού νεύρου με την έσω καρωτιδα (τελική μοίρα) 14,15. Η έσω καρωτιδα είναι η κύρια οδός άρδευσης της υπόφυσης, με δεύτερη οδό το σπονδυλοβασικό σύστημα (η άρδευση της υπόφυσης έχει αφετηρία τον κύκλο του Willis).

• Οιστρογόνα- λήψη αντισυλληπτικών

Χαμηλά επίπεδα οιστραδιόλης σχετίζονται με αυξημένο κίνδυνο καρδιαγγειακής νόσου, κυρίως κατά τη μετεμμηνοπαυσιακή περίοδο, λόγω της αυξημένης εναπόθεσης λιπιδίων, της παχυσαρκίας και της εμφάνισης σακχαρώδη διαβήτη¹⁶. Αντίθετα όμως, οι θεραπείες υποκατάστασης με λήψη οιστρογόνων αντί να μειώνουν, αυξάνουν τον κίνδυνο αγγειακού εγκεφαλικού σε σημαντικό βαθμό (ύπαρξη αναφορών για αύξηση κατά 40%)¹⁷.

Η λήψη αντισυλληπτικών δισκίων από το στόμα είναι ένας γνωστός και επαρκώς τεκμηριωμένος παράγοντας κινδύνου για αγγειακό εγκεφαλικό συμβάν εδώ και 30 χρόνια, με αύξηση του κινδύνου στο διπλάσιο σε σχέση με τον υπόλοιπο πληθυσμό. Επειδή όμως η επίπτωση των αγγειακών εγκεφαλικών σε αυτή την ηλικία είναι μικρή, ο απόλυτος κίνδυνος με τη λήψη αντισυλληπτικών δισκίων είναι χαμηλός, μόλις 8 σε 100.000 γυναίκες¹⁸. Η επίπτωση αυτή όμως αυξάνεται κατακόρυφα όταν συνυπάρχουν και άλλοι παράγοντες κινδύνου, όπως η υπέρταση (συνιστάται η παρακολούθηση της αρτηριακής πίεσης προ της λήψης), η παχυσαρκία (διπλάσιος κίνδυνος), το κάπνισμα (διπλάσιος έως οκταπλάσιος κίνδυνος), η ημικρανία (οκταπλάσιος κίνδυνος, ειδικά σε ασθενείς με αύρα προ της ημικρανίας) και οι αιματολογικές διαταραχές που οδηγούν στην υπερπηκτικότητα (ειδικά ο παράγοντας V-Leiden και η μετάλλαξη του γονιδίου

ου της ομοκυστείνης)19,20. Όλα τα παραπάνω σχετίζονται με τη λήψη οιστρογόνων ως αντισύλληψη, ενώ η λήψη αγωγής με προγεστερόνη δεν φαίνεται να αυξάνει σημαντικά τον κίνδυνο αγγειακού εγκεφαλικού συμβάντος.

• Εγκυμοσύνη

Η περίοδος της εγκυμοσύνης και του τοκετού έχει σχετιστεί με αυξημένο κίνδυνο εμφάνισης ΑΕΕ, όπως και υπαραχνοειδούς αιμορραγίας. Κατά τη διάρκεια της κύησης, δεν εμφανίζεται στατιστικά ιδιαίτερα αυξημένος κίνδυνος εγκεφαλικού συμβάντος, παρά μόνο στις εγκύους που εμφανίζουν προεκλαμψία, λόγω της διαταραχής του ενδοθηλίου των αγγείων και της κακοήθους υπέρτασης. Κατά τη διάρκεια του τοκετού, όπως και στις μέρες μετά τον τοκετό ο κίνδυνος εγκεφαλικού επεισοδίου είναι αυξημένος, με κυριότερη αιτιολογία τις διακυμάνσεις των ορμονών, τις αιμοδυναμικές διαταραχές λόγω απώλειας όγκου αίματος και της φυσιολογικά αυξημένης ηπικτικότητας για την προστασία της εγκύου από επικίνδυνη αιμορραγία κατά τον τοκετό. Η αυξημένη ηλικία, το ιστορικό ημικρανίας, η θρομβοφιλική διάθεση, ο συστηματικός ερυθματώδης λύκος και η δρεπανοκυτταρική αναιμία αποτελούν εδώ ισχυρούς προδιαθεσικούς παράγοντες. Τέλος, στην επιλόχεια περίοδο μπορεί να εμφανιστεί το σύνδρομο της αναστρέψιμης εστιακής εγκεφαλικής αγγειοσύσπασης (επιλόχειος αγγειοπάθεια), ιδιαίτερα σε γυναίκες που λαμβάνουν εκλεκτικούς αναστολείς επαναπρόσληψης σεροτονίνης για την αντιμετώπιση της επιλόχειας κατάθλιψης21,22,23.

Ηλεκτρολυτικές διαταραχές

• Υπονατρίαμια

Η υπονατρίαμια είναι μια από τις πιο συχνές ηλεκτρολυτικές διαταραχές σε νευρολογικούς ασθενείς, λόγω των παρενεργειών αρκετών νευρολογικών φαρμάκων (SSRIs, NSAIDs, νευροληπτικά, καρβαμαζεπίνη κ.α.). Συχνά, η βαριά υπονατρίαμια μιμείται την εικόνα ενός αγγειακού εγκεφαλικού συμβάντος, ενώ η ταχεία διόρθωσή της μπορεί να οδηγήσει στο σύνδρομο της κεντρικής γεφυρικής μυελινολύσης. Σπανιότερα, το σύνδρομο της απρόσφορης έκκρισης της αντιδιουρητικής ορμόνης, με συνοδό υπονατρίαμια, έχει συσχετιστεί ως επακόλουθο υπαραχνοειδούς και ενδοεγκεφαλικής

αιμορραγίας24.

• Υπερνατρίαμια

Η υπερτονική αφυδάτωση, επιπλοκή συνήθως βαριάς γαστρεντερίτιδας με υπερνατρίαμια σε ηλικιωμένους και παιδιά, είναι μια καλά αναγνωρισμένη αιτία εγκεφαλικής αιμορραγίας και ισχαιμικών εγκεφαλικών επεισοδίων25.

• Υπερασβεστιαμία:

Η υπερασβεστιαμία ενοχοποιείται για πρόκληση αγγειοσύσπασης και ενίσχυση της συσώρευσης και της συγκόλλησης των αιμοπεταλίων, προκαλώντας πιθανώς αύξηση της αρτηριακής πίεσης. Η αθηροσκλήρωση και η αυξημένη εναπόθεση ασβεστίου στο αρτηριακό τοίχωμα αυξάνει τον κίνδυνο για αγγειακά συμβάντα. Σπανιότερα, μια επασβεστωμένη αορτική ή μιτροειδής βαλβίδα μπορεί να προκαλέσει εγκεφαλικό εμβολισμό26.

Ανεπάρκεια οργάνων

• Καρδιακή ανεπάρκεια

Τη δεκαετία του 90 η μελέτη SAVE (Survival And Ventricular Enlargement study) κατέδειξε ότι κάθε μείωση κατά 5% του κλάσματος εξώθησης της αριστεράς κοιλίας αυξάνει κατά 18% τον κίνδυνο για ΑΕΕ27. Αντίστοιχα, η πολυκεντρική μελέτη SOLVD (Studies Of Left Ventricular Dysfunction) κατέδειξε πως κάθε μείωση κατά 10% του κλάσματος εξώθησης αυξάνει κατά 58% τον κίνδυνο εμφάνισης ΑΕΕ στις γυναίκες, αλλά όχι στους άντρες28. Σύγχρονες πολυκεντρικές μελέτες κοόρτης καταδεικνύουν πλέον ότι η ύπαρξη κλάσματος εξώθησης της αριστεράς κοιλίας μικρότερο του 50%, αποτελεί ανεξάρτητο παράγοντα κινδύνου για εμφάνιση ΑΕΕ και σε άντρες και σε γυναίκες29. Τέλος, η καρδιομυοπάθεια Takotsubo (το σύνδρομο της ραγισμένης καρδιάς ή καρδιομυοπάθεια λόγω stress) μπορεί να αποτελέσει πιθανή αιτία καρδιοεμβολικού εγκεφαλικού επεισοδίου30.

• Αναπνευστική ανεπάρκεια-

Αποφρακτική άπνοια του ύπνου

Οι ασθενείς που έχουν υποστεί ΑΕΕ εμφανίζουν συχνότερα επιπλοκές από το αναπνευστικό, λόγω της αύξησης του κινδύνου για πνευμονία, της εν τω βάθει φλεβοθρόμβωσης των κάτω άκρων και συνοδού πνευμονικής εμβολής, καθώς και της εμφάνισης νευρογενούς πνευμονικού οιδήματος. Σπα-

νιότερα, ασθενείς που έχουν υποστεί πνευμονική εμβολή μπορούν να εμφανίσουν συγχρόνως ΑΕΕ μέσω παράδοξου εμβολισμού, λόγω ανοικτού ωοειδούς τρήματος³¹. Η αποφρακτική άπνοια του ύπνου ενοχοποιούνταν για δεκαετίες για πιθανή αύξηση του κινδύνου εμφάνισης ΑΕΕ. Η επιβεβαίωση ήρθε μέσα από την μεγάλη πολυκεντρική μελέτη SHHS (Sleep Heart Health Study) του 2010, η οποία κατέδειξε ότι η υπνική άπνοια (ακόμα και μικρού βαθμού) στους άντρες αποτελεί σημαντικό ανεξάρτητο παράγοντα κινδύνου εμφάνισης ΑΕΕ (χαρακτηριστικά συγκρίνεται με την προσθήκη μιας δεκαετίας στην ηλικία του άνδρα)³². Στις γυναίκες φαίνεται να παρουσιάζει σημαντική συσχέτιση μόνο σε βαριές διαταραχές υπνικής άπνοιας. Ο μηχανισμός δράσης δεν έχει επαρκώς αποσαφηνιστεί, αλλά υπάρχουν προτάσεις για το ρόλο του stress, της εγκεφαλικής υποαιμάτωσης, της διαταραχής του καρδιακού ρυθμού, με πιθανή την εμφάνιση παροξυσμικής κολπικής μαρμαρυγής και της αυξημένης πηκτικότητας του αίματος.

• Νεφρική ανεπάρκεια-

Πολυκυστική νεφρική νόσος

Ο ρόλος της παρεγχυματικής και αγγειακής νεφρικής δυσλειτουργίας στην γέννηση αρτηριακής υπέρτασης είναι προφανής και σαφώς περιγραφμένος. Η αρτηριακή υπέρταση είναι ένας ανεξάρτητος και εν δυνάμει αντιμετωπίσιμος παράγοντας κινδύνου για την εμφάνιση ισχαιμικού και αιμορραγικού ΑΕΕ, ειδικά σε νεότερες ηλικίες, με τον έλεγχο της νεφρικής λειτουργίας να είναι απαραίτητος σε κάθε περίπτωση αγγειακού εγκεφαλικού συμβάντος. Η συμβολή της αυξημένης πηκτικότητας του αίματος, της δυσλειτουργίας του ενδοθηλίου, του οξειδωτικού stress, της φλεγμονής και της ομοκυστεϊναιμίας στην αιτιοπαθογένεια του ΑΕΕ στα πλαίσια νεφρικής ανεπάρκειας είναι άξια μνείας. Τα διάφορα νεφρωσικά και νεφριτιδικά σύνδρομα σχετίζονται με αρτηριακά και φλεβικά εγκεφαλικά έμφρακτα, με χαρακτηριστική τη συσχέτιση της μεμβρανώδους σπειραματονεφρίτιδας με αρτηριακές θρομβώσεις και της παιδικής λιποειδικής νέφρωσης με θρομβώσεις των εγκεφαλικών φλεβωδών κόλπων^{33,34}. Η πολυκυστική νεφρική νόσος (αυτοσωματική επικρατούσα μορφή) χαρακτηρίζεται από αμφοτερόπλευρες νεφρικές κύστες, διάφορες εξω-νεφρικές εκδηλώσεις και χαρακτηριστική την πα-

ρουσία ενδοκράνιων ανευρυσμάτων σε τετραπλάσια συχνότητα σε σχέση με τον γενικό πληθυσμό³⁵. Οι ασθενείς έχουν συνήθως οικογενειακό ιστορικό ενδοκράνιων ανευρυσμάτων και εμφανίζουν μικρά ανευρύσματα κυρίως στην μέση εγκεφαλική αρτηρία, με συχνή την εμφάνιση υπερτασικής αιτιολογίας ενδοεγκεφαλικής αιμορραγίας.

Κακοήθεια και παρανεοπλασματικές εκδηλώσεις

Ισχαιμικά και αιμορραγικά ΑΕΕ μπορούν να εμφανιστούν ως επιπλοκές των νεοπλασματικών διαταραχών.

Ισχαιμικό ΑΕΕ μπορεί να προκληθεί με πολλούς μηχανισμούς:

- συχνότερα, μέσω της μη βακτηριακής (μαραντικής) θρομβωτικής ενδοκαρδίτιδας (παρουσία στις καρδιακές βαλβίδες εκβλαστήσεων που δεν προκαλούνται από βακτήρια, αλλά από τη συσσώρευση αιμοπεταλίων και ινικής, λόγω της κακοήθειας). Τα πολλαπλά εμβολικά ΑΕΕ, το καρδιακό φύσημα όψιμης έναρξης και τα αρνητικά αποτελέσματα των καλλιιεργειών αίματος, σε συνδυασμό με τον διοισοφάγειο υπέρηχο καρδιάς, οδηγούν στην διάγνωση³⁶.
- μέσω της άμεσης συμπίεσης ή ενδοαυλικής επέκτασης ενός εγκεφαλικού όγκου (κυρίως το μηνιγγίωμα και το γλοίωμα μέσω συμπίεσης των ενδοκράνιων αγγείων και συνοδού υποαιμάτωσης³⁷, ή η εμφάνιση εγκεφαλικής φλεβικής θρόμβωσης με αύξηση της ενδοκράνιας πίεσης από συμπίεση του φλεβικού δικτύου από τον όγκο).
- μέσω της προκαλούμενης από τον όγκο υπερπηκτικότητας και ενδοθηλιακών αγγειακών διαταραχών (αλληλεπίδραση μακροφάγων και μονοκυττάρων με τα καρκινικά κύτταρα και ενεργοποίηση της IL-1, IL-6, του TNF- α , των αιμοπεταλίων και των παραγόντων X και XII)³⁸.
- μέσω της προκαλούμενης αύξησης του ιξώδους του αίματος που σχετίζεται με παραπρωτεϊναιμικές διαταραχές³⁹.
- μέσω εμβολισμού από τον όγκο (ειδικά το καρδιακό μύξωμα προκαλεί εγκεφαλικό θρομβοεμβολισμό σε ποσοστό 30%)⁴⁰.
- μέσω των ανεπιθύμητων ενεργειών που σχετίζονται με τη θεραπευτική αγωγή. Η ακτινοθεραπεία επιταχύνει σημαντικά την αθηροσκλήρωση των μεγάλων και μικρών αγγείων (ειδικά η ακτινοθε-

ραπεία στα λεμφώματα της κεφαλής και του τραχήλου μπορεί να προκαλέσει σοβαρή καρωτιδική αθηροσκλήρωση). Αντίστοιχα η χημειοθεραπεία (κυρίως η L-ασπαραγινάση, η σισπλατίνη, η ταμοξιφένη, οι νευροτρόφοι παράγοντες ανάπτυξης και η φθοριοουρακίλη) ενοχοποιούνται για αύξηση του κινδύνου εμφάνισης ισχαιμικών ΑΕΕ⁴¹.

Αιμορραγικό ΑΕΕ μπορεί να προκληθεί:

- μέσω αιματολογικών κακοθειών που δημιουργούν αιμορραγική διάθεση.
- μέσω της διάχυτης ενδαγγειακής πήξης (η οποία επιδεινώνεται από την λύση των κυττάρων των όγκων από την χημειοθεραπεία).
- μέσω αιμορραγικών εγκεφαλικών μεταστάσεων.
- μέσω της ρήξης ενδοκράνιων παρανεοπλασματικών ανευρυσμάτων.
- δευτερογενώς, μετά από θρόμβωση των φλεβωδών κόλπων, λόγω της υπερπηκτικότητας του αίματος από τον όγκο.
- μέσω θρομβοκυτταροπενίας από μεταστάσεις στο μυελό των οστών.
- μέσω της μείωσης των παραγόντων πήξης από ηπατικές μεταστάσεις³⁹.

Η χορήγηση αντιπηκτικών, παρότι δεν έχει πλήρως τεκμηριωθεί, είναι η συνήθης αντιμετώπιση της υπερπηκτικότητας λόγω ενός νεοπλασματος. Η πρόγνωση όμως ενός ΑΕΕ σε ασθενείς με κακοήθεια δεν είναι καλή, περιοριζόμενη σε μήνες επιβίωσης.

Λοιμώδεις νόσοι

Οποιαδήποτε οξεία λοίμωξη μπορεί να αποτελέσει αιτία πρόκλησης ενός ΑΕΕ⁴². Τα αυξημένα επίπεδα της C αντιδρώσας πρωτεΐνης, των κυτταροκινών και των άλλων ουσιών που εκκρίνονται στην οξεία φάση λόγω μιας συστηματικής λοίμωξης συμβάλλουν στην αύξηση των επιπέδων του ινωδογόνου και των παραγόντων πήξεως VII, VIII, XII, οδηγώντας στη γέννηση προθρομβωτικών καταστάσεων⁴³. Η πρόληψη, λοιπόν, των λοιμώξεων σε ασθενείς υψηλού κινδύνου για ΑΕΕ καθίσταται αναγκαία, με τις κατευθυντήριες οδηγίες να περιλαμβάνουν τον εμβολιασμό κατά της γρίπης ως απαραίτητο για τη δευτερογενή πρόληψη ΑΕΕ σε ασθενείς με στεφανιαία ή άλλη αθηροσκληρωτική αγγειακή νόσο⁴⁴. Παράλληλα, η εμφάνιση λοίμωξης κατά τη διάρκεια ενός οξέος ισχαιμικού ΑΕΕ

συνιστά δυσμενή προγνωστικό παράγοντα.

• Βακτηριακή μηνιγγίτιδα

Σε μια οξεία βακτηριακή μηνιγγίτιδα, η υπαραχνοειδής φλεγμονώδης αντίδραση μπορεί να οδηγήσει σε ισχαιμικά ΑΕΕ μέσω πίεσης των αρτηριών από πυώδη εκκρίματα στον υπαραχνοειδή χώρο, λοιμώδους εγκεφαλικής αρτηρίτιδας ή παρατεταμένου εγκεφαλικού αγγειόσπασμου⁴⁵. Τόσο οι μικρές, όσο και οι μεγάλες αρτηρίες μπορούν να αποφραχθούν, όπως και να παρουσιαστούν θρομβώσεις των φλεβωδών κόλπων του εγκεφάλου⁴⁶. Η ενδοκράνια αιμορραγία δεν είναι σπάνια, λόγω της ρήξης μυκωτικών ανευρυσμάτων⁴⁷.

• Λοιμώδης ενδοκαρδίτιδα

Το ΑΕΕ αποτελεί τη συχνότερη, και συχνά πρώτη, εκδήλωση της λοιμώδους ενδοκαρδίτιδας (10 έως 45% των ασθενών)⁴⁸. Αποτελούν αποτέλεσμα εγκεφαλικού εμβολισμού από λοιμώδες υλικό σε μη ελεγχόμενη λοίμωξη, ενώ ενοχοποιείται σήμερα κυρίως ο *Staphylococcus aureus* (λόγω χρήσης ενδοφλέβιων ναρκωτικών) σε αντίθεση με την παλαιότερη συχνότερη ρευματική βαλβιδική νόσο της καρδιάς από τον *Streptococcus viridians*. Συχνή είναι και η πρόκληση ενδοκράνιας αιμορραγίας, λόγω της ρήξης μυκωτικών ανευρυσμάτων και της πυογόνου αρτηρίτιδας, τα οποία και υποχωρούν με την κατάλληλη αντιμικροβιακή αγωγή⁴⁹.

• Λοιμώξεις σφηνοειδών και ηθμοειδών κόλπων-οδοντικά αποστήματα

Η επέκταση λοιμώξεων των σφηνοειδών και των ηθμοειδών κόλπων, αλλά και οδοντικών αποστημάτων, μπορεί να οδηγήσουν σε σπηκτική θρόμβωση των σπραγγωδών φλεβικών κόλπων του εγκεφάλου, με τη χαρακτηριστική κλινική εικόνα. Δευτερογενώς, μέσω της απόφραξης της καρωτιδας αρτηρίας μπορούν να παρατηρηθούν ισχαιμικά ΑΕΕ⁵⁰.

• Λεπτοσπείρωση

Η λεπτοσπείρωση μπορεί να παρουσιάσει ως επιπλοκή ενδοκράνια αιμορραγία, λοιμώδη αρτηρίτιδα ή σύνδρομο Moya-moya (έχει συζητηθεί στο προηγούμενο άρθρο)⁵¹.

• Φυματίωση

Τα ΑΕΕ αποτελούν μια συχνή επιπλοκή της φυ-

ματιώδους μηνιγγίτιδας (40%). Οι φλεγμονώδεις μεταβολές των αρτηριών προκαλούν στένωση κυρίως στους μικρούς τελικούς κλάδους του φακοειδή πυρήνα και του ραβδωτού σώματος, που προέρχονται από τη μέση και πρόσθια εγκεφαλική αρτηρία, ενώ χαρακτηρίζονται από υψηλή νοσηρότητα και θνητότητα 52.

• Μήνιγγο-αγγειακή σύφιλη

Υποψία εμφάνισης μήνιγγο-αγγειακής σύφιλης τίθεται συνήθως σε νεαρούς ασθενείς που φέρουν ιστορικό σεξουαλικώς μεταδιδόμενων νοσημάτων ή HIV, και εμφανίζουν κεφαλαλγία και ΑΕΕ. Τα εγκεφαλικά έμφρακτα προκαλούνται λόγω της υποκείμενης αρτηρίτιδας, μέσω της ινώδους και φλεγμονώδους μεταβολής του έξω αγγειακού χιτώνα, της λέπτυνσης του μέσου χιτώνα και του ινώδους πολλαπλασιασμού εντός του έσω αγγειακού χιτώνα, οδηγώντας σε αγγειακή στένωση ή απόφραξη (Heubner αρτηρίτιδα στα μεσαίου και μεγάλου μεγέθους αγγεία, Nissl-Alzheimer αρτηρίτιδα στα μικρού μεγέθους αγγεία)53,54.

• Μυκητιασικές λοιμώξεις

Οι πιο κοινοί μύκητες που σχετίζονται με ΑΕΕ είναι ο ασπέργιλλος, ο κρυπτόκοκκος και ο μουκορμύκητας. Ειδικότερα, η μηνιγγίτιδα από *Aspergillus fumigatus*, ο οποίος παρατηρείται συχνά σε ανοσοκατεσταλμένους ασθενείς ή σε ασθενείς με μεταμόσχευση καρδιάς, σχετίζεται με συγκεκριμένο σύνδρομο αγγειακής εγκεφαλικής νόσου, αφού μέσω της διήθησης των μικρών και μεσαίου μεγέθους αγγείων προκαλείται θρομβωτική νέκρωση του αρτηριακού τοιχώματος, οδηγώντας είτε σε θρόμβωση, είτε στην εξασθένηση του αρτηριακού τοιχώματος και στη γέννηση μυκητικών ανευρυσμάτων, με υψηλό κίνδυνο αιμορραγικών επεισοδίων55,56. Η μουκορμύκωση εμφανίζεται συχνότερα σε ασθενείς με σακχαρώδη διαβήτη ή/και διαβητική κετοξέωση.

• HIV λοίμωξη

Η λοίμωξη από HIV αυξάνει τον κίνδυνο δημιουργίας ισχαιμικού ΑΕΕ και υπαραχνοειδούς αιμορραγίας 57. Ενδοκρανιακά, η HIV αγγειοπάθεια χαρακτηρίζεται από προσβολή του έσω χιτώνα των μεσαίου μεγέθους αγγείων με δημιουργία σακκοειδών ανευρυσμάτων, στένωσης ή πρόκλησης ποικι-

λομορφίας της διαμέτρου των αγγείων με απόληξη στην εγκεφαλική ισχαιμία ή αιμορραγία58,59. Παράλληλα, οι λοιμώξεις λόγω της ανοσοκαταστολής δημιουργούν αυξημένο κίνδυνο γέννησης ισχαιμικού ΑΕΕ, λόγω κρυπτοκοκκικής μηνιγγίτιδας σε έδαφος AIDS60. Αντίστοιχα, η αντιρετροϊκή θεραπεία αποτελεί έναν ανεξάρτητο παράγοντα υποκλινικής αθηροσκλήρωσης σε ασθενείς με HIV λοίμωξη61. Τέλος, ιδιαίτερη προσοχή χρειάζεται στην αξιολόγηση του εργαστηριακού ελέγχου ηπκτικότητας, καθώς ενώ μπορεί να παρουσιάζει συχνά δευτερογενώς θετικά αποτελέσματα λόγω του HIV, πρέπει να λαμβάνεται πάντα υπόψη (ειδικά το αντιφωσφολιπιδικό σύνδρομο), αφού λόγω της λοίμωξης αυξάνει ο κίνδυνος εγκεφαλικής ισχαιμίας, μέσω αύξησης της υπερηπκτικότητας62.

• Νευροκυστικέρκωση

Αποτελεί μια από τις πιο συχνές παρασιτικές λοιμώξεις του κεντρικού νευρικού συστήματος, η οποία προκαλεί φλεγμονώδη αντίδραση στο εγκεφαλικό παρέγχυμα, στον υπαραχνοειδό χώρο και στον νωτιαίο μυελό, οδηγώντας σε φλεγμονώδεις αποφράξεις των διατριπαινόντων κλάδων των αγγείων, προξενώντας πολλαπλά κενотоπιώδη (lacunar) έμφρακτα63.

• Έρπης ζωστήρας τριδυμικής κατανομής

Ο έρπης ζωστήρας συνιστά ένα επαρκώς αποδεδειγμένο αίτιο ιϊκής αρτηρίτιδας. Το κλινικό σύνδρομο περιλαμβάνει το όψιμο ισχαιμικό ΑΕΕ, με έκφραση την ημιπληγία αντίστοιχα με την εμφάνιση του οφθαλμικού έρπητα ζωστήρα64. Τα νεκροτομικά παρασκευάσματα ασθενών με αρτηρίτιδα από έρπητα ζωστήρα κατέδειξαν φλεγμονώδεις νεκρωτικές αρτηρίες, με κοκκιωματώδεις αλλοιώσεις64, καθώς και αποφραχθείσες αρτηρίες με ελάχιστα σημεία φλεγμονής, με ισχυρή όμως την παρουσία ερπητικού ιϊκού φορτίου στον πυρήνα και στο κυτταρόπλασμα των λείων μυϊκών κυττάρων του τοιχώματος τους65.

• Μεταμόσχευση οργάνων

Οι νευροαγγειακές επιπλοκές σε ασθενείς με πρόσφατη μεταμόσχευση συμπαγών οργάνων περιλαμβάνουν ισχαιμικά ΑΕΕ, υπαραχνοειδή αιμορραγία και θρόμβωση των εγκεφαλικών φλεβωδών κόλπων. Σε ασθενείς με πρόσφατη μεταμόσχευση

καρδιάς, η αρτηριακή υπόταση, οι μετεγχειρητικές αρρυθμίες, η παραμονή θρόμβου στην αριστερή κοιλία και ο εμβολισμός είτε με αέρα κατά τη διάρκεια της τοποθέτησης του μοσχεύματος, είτε με αθηρωματικό υλικό κατά τη διάρκεια του καθετηριασμού, αποτελούν το υπόβαθρο γέννησης ισχαιμικού ΑΕΕ66. Σε ασθενείς με πρόσφατη μεταμόσχευση πνεύμονα ή νεφρών οι ευκαιριακές λοιμώξεις και οι παρενέργειες των φαρμάκων ανοσοκαταστολής μπορούν να οδηγήσουν σε εγκεφαλικές βλάβες67.

Τοξικές ουσίες, αλκοόλ και ανεπάρκειες βιταμινών.

• Οπιοειδή

Η ηρωίνη, κυριότερη εκπρόσωπος των οπιοειδών, σχετίζεται με την εμφάνιση ισχαιμικών και αιμορραγικών ΑΕΕ, ανάλογα με την οδό λήψης της από τον χρήστη. Ισχαιμικά ΑΕΕ μπορούν να εμφανιστούν λόγω λοιμώδους ενδοκαρδίτιδας, εγκεφαλικής αγγειίτιδας χωρίς την ύπαρξη σπηκτικών εμβόλων, βακτηριακής μηνιγγίτιδας (ειδικά σε χρήστες με HIV λοίμωξη), γενικευμένης υποαιμιάς και εμβολισμού από ξένο υλικό κατά την ενδοφλέβια λήψη. Αιμορραγικά ΑΕΕ προκαλούνται λόγω ρήξης ενδοεγκεφαλικών μυκωτικών ανευρυσμάτων, λόγω αγγειίτιδας και λόγω διαταραχών της πήξης στα πλαίσια συχνής συνυπάρχουσας ηπατικής βλάβης (ηπατίτιδα Β ή C). Ισχαιμικά ΑΕΕ περιγράφονται σπανιότερα αμέσως μετά τη λήψη ηρωίνης μέσω του βλεννογόνου της μύτης (sniffing) 68,69.

• Αμφεταμίνες-κοκαΐνη

Οι αμφεταμίνες, όπως και οι διάφορες ουσίες που μιμούνται τη δράση της (εφεδρίνη, ψευδοεφεδρίνη, φαινυλπροπανολαμίνη, έκσταση) μπορούν να προκαλέσουν ισχαιμικά και αιμορραγικά ΑΕΕ λόγω χρόνιας ή οξείας αρτηριακής υπέρτασης, μέσω μικροαγγειοπάθειας, λόγω παρατεταμένου αγγειόσπασμου που περιλαμβάνει και το σύνδρομο αναστρέψιμου εστιακού εγκεφαλικού αγγειόσπασμου, μέσω μικροεμβολισμού από τάλκ (έκσταση) και λόγω βαλβιδικής καρδιακής νόσου. Η κοκαΐνη μπορεί να προκαλέσει ΑΕΕ με παρόμοιους με τους ανωτέρω μηχανισμούς, επιπρόσθετα όμως συχνά είναι τα καρδιοεμβολικά ΑΕΕ που ακολουθούν ένα οξύ έμφραγμα του μυοκαρδίου, λόγω του επαγόμενου από κοκαΐνη αγγειόσπασμου των στεφανιαίων

αγγείων, ειδικά σε νεότερες ηλικίες70.

• Άλλες τοξικές ουσίες

Το διαιθυλαμίδιο του λυσεργικού οξέος (LSD) μπορεί να οδηγήσει σε σοβαρού βαθμού αρτηριακή υπέρταση και εγκεφαλικό αγγειόσπασμο. Αντίθετα, η χρήση μαρικουάνας ή υπναγωγών φαρμάκων οδηγεί σε αρτηριακή υπόταση και καταστολή των αναπνευστικών κέντρων, ενώ μπορεί να οδηγήσει σε ΑΕΕ λόγω γενικευμένης υποαιμιάς70.

• Κατάχρηση αιθανόλης

Η κατάχρηση αλκοόλ αποτελεί ένα σημαντικό παράγοντα κινδύνου πρόκλησης καρδιαγγειακών συμβάντων όπως και ισχαιμικών και αιμορραγικών ΑΕΕ. Η υπερβολική χρήση αλκοόλης οδηγεί σε αρτηριακή υπέρταση, προκαλεί καρδιακή νόσο, οδηγεί σε επιδείνωση του λιπιδαιμικού προφίλ μέσω της αύξησης των τριγλυκεριδίων, αυξάνει τον κίνδυνο εμφάνισης κακοθειών, μπορεί να οδηγήσει σε καρδιακές αρρυθμίες, οδηγεί σε αύξηση της ομοκυστεΐνης και μείωση των βιταμινών του συμπλέγματος Β και του φυλλικού οξέως, ενώ τέλος η ηπατική βλάβη που προκαλεί, μπορεί να οδηγήσει σε βαριές διαταραχές της πήξης71. Η λελογισμένη χρήση αλκοόλης, αντίθετα, ασκεί προστατευτικό ρόλο στην επέλευση ενός ισχαιμικού ΑΕΕ.

• Ομοκυστεΐνη, βιταμίνες συμπλέγματος Β και φυλλικό οξύ

Η ομοκυστεΐνη προάγει την αθηροσκλήρωση και αποτελεί έναν ανεξάρτητο παράγοντα κινδύνου για ΑΕΕ72. Υπερομοκυστεΐναιμία μπορεί να προκληθεί συγγενώς, από μεταλλάξεις συνθεστέρα της αναγωγής του μεθυλο-τετραϋδροφολικού οξέος (MTHFR, μετάλλαξη C677T), της συνθετάσης της μεθειονίνης (MS, μετάλλαξη D919G) και της συνθετάσης της κυστεΐνης (CBS) και από περιβαλλοντικούς παράγοντες, όπως η έλλειψη των βιταμινών Β6, Β12 και φυλλικού οξέος. Η μειωμένη κατανάλωση φρούτων και λαχανικών, η υψηλή λήψη πρωτεϊνών, η μεγάλη ηλικία, η κατανάλωση αλκοόλ, το κάπνισμα, η λήψη φαρμάκων (ειδικά η L-Dopa, τα αντιεπιληπτικά φάρμακα, οι φιβράτες, οι ανταγωνιστές του φυλλικού οξέος και η μεθοτρεξάτη) και διάφορες νόσοι (κακοήθειες και ειδικότερα η λευχαιμία, νεφρική ανεπάρκεια και η δρεπανοκυτταρική αναιμία) οδηγούν σε υψηλά επίπεδα ομοκυ-

στεΐνης. Η χορήγηση φυλλικού οξέος και συμπληρώματος βιταμινών του συμπλέγματος Β ενώ προτείνεται ως αντιμετώπιση, οδηγώντας σε ομαλοποίηση των επιπέδων της ομοκυστεΐνης, δεν είναι ακόμα ξεκάθαρο αν μειώνει τον κίνδυνο πρόκλησης ενός αγγειακού συμβάντος, καθιστώντας αναγκαία την παράλληλη χορήγηση αντιαιμοπεταλιακού παράγοντα⁷³.

• Βιταμίνη D

Η έλλειψη βιταμίνης D σχετίζεται με αρτηριακή υπέρταση, σακχαρώδη διαβήτη, αύξηση του έσω-μέσου χιτώνα των αγγείων, επασβεστώσεις των στεφανιαίων αγγείων, έμφραγμα του μυοκαρδίου, καρδιακή ανεπάρκεια και ΑΕΕ⁷⁴.

Αιματολογικές νόσοι και ΑΕΕ

Οι κληρονομικές παθήσεις, οι οποίες προδιαθέτουν σε εγκεφαλική θρόμβωση, και ειδικότερα στο φλεβικό δίκτυο, περιλαμβάνουν την ανεπάρκεια της αντιθρομβίνης III (AT), την ανεπάρκεια της πρωτεΐνης C και S, τη μετάλλαξη του γονιδίου της αναγωγάσης τετραϋδροφολικού μεθυλενίου (MTHFR), την αντίσταση στην ενεργοποιημένη πρωτεΐνη C με ή χωρίς την μετάλλαξη του παράγοντα V Leiden (FVL), την μετάλλαξη της προθρομβίνης (G20210A), την ανεπάρκεια του συμπαράγοντα II της ηπαρίνης (HCII) και τις ανωμαλίες του ινωδογόνου και του πλασμινογόνου.

Οι επίκτητες ή δευτεροπαθείς υπερπηκτικές καταστάσεις περιλαμβάνουν μια ετερογενή ομάδα νόσων, που οδηγούν σε αυξημένο κίνδυνο θρόμβωσης. Στην κατηγορία αυτή περιλαμβάνονται το αντιφωσfolιπιδικό σύνδρομο (σύνδρομο Hughes), συστηματικές καταστάσεις οι οποίες είναι δυνατόν να επιφέρουν αλλαγές στο σύστημα της πήξης [νεοπλασμάτα, παροξυσμική νυκτερινή αιμοσφαιρινουρία (σύνδρομο Marchiani-Micheli)], παθήσεις των αιμοπεταλίων [θρομβοπενία επαγόμενη από ηπαρίνη (H.I.T. syndrome), θρομβωτική θρομβοπενική πορφύρα (TTP ή νόσος του Moschowitz)], νόσοι των ερυθρών αιμοσφαιρίων ή αιμοσφαιρινοπάθειες (δρεπανοκυτταρική αναιμία, σιδηροπενική αναιμία, θαλασσαιμία), μυελοδυσπλαστικά σύνδρομα, μυελοϋπερπλαστικά σύνδρομα (ιδιοπαθής θρομβοκυττάρωση, αληθής πολυκυτταραιμία), η κύηση, η λήψη από του στόματος αντισυλληπτικών, το σύνδρομο υπερδιέγερσης των ωοθηκών και το νε-

φρωσικό σύνδρομο^{75,76}.

Ειδικότερα, τα τελευταία χρόνια έχει αναδειχθεί η ιδιαίτερη συσχέτιση των ΑΕΕ με τη σιδηροπενική αναιμία. Συγκεκριμένα, από το 15-29% της αναιμίας που παρατηρείται σε ασθενείς με οξύ ΑΕΕ, το 6.4% αφορά ασθενείς με σιδηροπενική αναιμία. Μάλιστα, χαμηλότερα επίπεδα αιμοσφαιρίνης σχετίζονται με δυσμενέστερη εξέλιξη των ασθενών με ΑΕΕ, ενώ ο κίνδυνος θνητότητας είναι μεγαλύτερος σε περιπτώσεις που οι ασθενείς παρουσιάζουν αναιμία κατά την πρώτη νοσηλεία.

Ως πιθανή αιτία της συσχέτισης αυτής έχει προταθεί η δευτεροπαθής λόγω σιδηροπενίας θρομβοκυττάρωση, η σχετιζόμενη με τη φλεγμονή δυσλειτουργία του ενδοθηλίου, οι μεταβολές της ροής του αίματος λόγω παραμόρφωσης των ερυθροκυττάρων και η μειωμένη παροχή οξυγόνου στον εγκέφαλο⁷⁶.

Αναφορικά με τη δρεπανοκυτταρική αναιμία, ο κίνδυνος για ΑΕΕ ανέρχεται σε 25-30% (75% ισχαιμικά). Σε περιπτώσεις εμφάνισης ΑΕΕ σε ασθενή με δρεπανοκυτταρική αναιμία, ο κίνδυνος υποτροπής σε δεύτερο επεισόδιο-εφόσον δεν λάβει αγωγή- ανέρχεται στο 50%. Αξιοσημείωτο είναι το γεγονός ότι στο 50% των δρεπανοκυτταρικών ασθενών παρατηρούνται σιωπηλά ή πολύ ήπια ΑΕΕ⁷⁶.

Όσον αφορά τη θαλασσαιμία, παρατηρείται μεγαλύτερος κίνδυνος (4,8 φορές) για θρομβοεμβολικό ΑΕΕ στην ενδιάμεση σε σύγκριση με τη μείζονα θαλασσαιμία. Αντίθετα όμως, τα ΑΕΕ που προκαλούνται από τη μείζονα θαλασσαιμία είναι μεγάλα και ημισφαιρικά, ενώ στην ενδιάμεση είναι μικρότερα, ασυμπτωματικά και αφορούν βαθύτερες περιοχές του φλοιού. Οι συχνές μεταγγίσεις προλαμβάνουν την επανεμφάνιση των ΑΕΕ⁷⁶.

Μια σειρά, αντίστοιχα, από αιματολογικές διαταραχές είναι δυνατόν να οδηγήσουν σε εγκεφαλική αιμορραγία: λευκαϊμία, θρομβοπενία, απλαστική αναιμία, οξεία μυελοϊνώση, αγγειοανοσοβλαστική λεμφαδενοπάθεια, πορφύρα μετά από μετάγγιση, δυσμυελοποιητικά σύνδρομα, παραπρωτεΐναιμίες, σύνδρομα αυξημένου ιξώδους του αίματος, διάχυτη ενδαγγειακή πήξη, αληθής πολυκυτταραιμία, ανεπάρκεια παράγοντα VIII (αιμοφιλία Α), ανεπάρκεια παράγοντα IX (αιμοφιλία Β), υποπροθρομβιναϊμία, ανεπάρκεια ινωδογόνου, ανεπάρκεια παραγόντων V και XIII και νόσος von Willebrand⁷⁷.

Βιβλιογραφία

1. Petersen P. Thromboembolic complications in atrial fibrillation. *Stroke*. 1990; 21: 4–13.
2. Sasaki T, Nogawa S, Amano T. Co-morbidity of moyamoya disease with Graves' disease. Report of three cases and a review of the literature. *Intern Med*. 2006; 45: 649–653.
3. Siegert CEH, Smelt AHM, De Bruin TWA. Superior sagittal sinus thrombosis and thyrotoxicosis. Possible association in two cases. *Stroke*. 1995; 26: 496–497.
4. Marongiu F, Conti M, Murtas ML, Sorano GG, Mameli G, Salis G, et al. Anticardiolipin antibodies in Graves' disease: relationship with thrombin activity in vivo. *Thromb Res*. 1991; 64: 745–749.
5. Squizzato A, Gerdes VEA, Brandjes DPM, Buller HR, Stam J. Thyroid diseases and cerebrovascular disease. *Stroke*. 2005; 36: 2302–2310.
6. Tagami T, Tamanaha T, Shimazu S, Honda K, Nanba K, Nomura H, et al. Lipid profiles in the untreated patients with Hashimoto thyroiditis and the effects of thyroxine treatment on subclinical hypothyroidism with Hashimoto thyroiditis. *Endocr J*. 2010; 57(3): 253–258.
7. Ichiki T. Thyroid hormone and atherosclerosis. *Vascul Pharmacol*. 2010; 52(3–4): 151–156.
8. Christ-Crain M, Meier C, Guglielmetti M, Huber PR, Riesen W, Staub JJ, et al. Elevated C-reactive protein and homocysteine values: cardiovascular risk factors in hypothyroidism? A cross-sectional and a doubleblind placebo-controlled trial. *Atherosclerosis*. 2003; 166: 379–386.
9. Resnick LM. Calcium, parathyroid disease, and hypertension. *Cardiovasc Rev Rep*. 1982; 3: 1341.
10. Perkovic V, Hewitson TD, Kelyack KJ, Matic M, Tait MG, Becker GJ. Parathyroid hormone has a pro-sclerotic effect on the vascular smooth muscle cells. *Kidney Blood Press Res*. 2003; 26: 27–33.
11. Yarnell RR, Caplan LR. Basilar artery narrowing and hyperparathyroidism: illustrative case. *Stroke*. 1986; 17: 1022–1024.
12. Li C, Ford ES, Li B, Giles WH, Liu S. Association of testosterone and sex hormone-binding globulin with metabolic syndrome and insulin resistance in men. *Diab Care*. 2010; 33(7): 1618–24.
13. Yeap BB, Hyde Z, Almeida OP, Norman PE, Chubb SA, Jamrozik K, et al. Lower testosterone levels predict incident stroke and transient ischemic attack in older men. *J Clin Endocrinol Metab*. 2009; 94(7): 2353–2359.
14. Ahmed SK, Semple PL. Cerebral ischaemia in pituitary apoplexy. *Acta Neurochir (Wien)*. 2008; 150(11): 1193–1196.
15. Romano A, Chibbaro S, Marsella M, Ippolito S, Benericetti E. Carotid cavernous aneurysm presenting as pituitary apoplexy. *J Clin Neurosci*. 2006; 13(4): 476–479.
16. Renoux C, Dellaniello S, Garbe E, Suissa S. Hormone replacement therapy use and the risk of stroke. *Maturitas*. 2008; 61(4): 305–309.
17. Billeci AM, Paciaroni M, Caso V, Agnelli G. Hormone replacement therapy and stroke. *Curr Vasc Pharmacol*. 2008; 6(2): 112–123.
18. Peragallo UR, Coeytaux RR, McBroom AJ, Gierisch JM, Havrilesky LJ, Moorman PG, et al. Risk of acute thromboembolic events with oral contraceptive use: a systematic review and meta-analysis. *Obstet Gynecol*. 2013; 122: 380–9.
19. Petitti DB, Sidney S, Bernstein A, Wolf S, Quisenberry C, Ziel HK. Stroke in users of low-dose oral contraceptives. *N Engl J Med*. 1996; 335: 8–15.
20. Urbanus RT, Siegerink B, Roest M, Rosendaal FR, de Groot PG, Algra A. Antiphospholipid antibodies and risk of myocardial infarction and ischaemic stroke in young women in the RATIO study: a case-control study. *Lancet Neurol*. 2009; 8: 998–1005.
21. Kittner SJ, Stern BJ, Feeser BR, Hebel R, Nagey DA, Buchholz DW, et al. Pregnancy and the risk of stroke. *N Engl J Med*. 1996; 335: 768–774.
22. Salonen Ros H, Lichtenstein P, Bellocchio R, Petersson G, Cnattingius S. Increased risks of circulatory diseases in late pregnancy and puerperium. *Epidemiology*. 2001; 12: 456–460.
23. Crovetto F, Ossola MW, Spadaccini G, Duiella SF, Somigliana E, Fedele L. Ischemic stroke recurrence during pregnancy: a case series and a review of the literature. *Arch Gynecol Obstet*. 2012; 286: 599–604.
24. Sherlock M, O'Sullivan E, Agha A, Behan LA, Rawluk D, Brennan P, et al. The incidence and pathophysiology of hyponatraemia after subarachnoid haemorrhage. *Clin Endocrinol (Oxf)*. 2006; 64(3): 250–254.

25. AlOrainy IA, O’Gorman AM, Decell MK. Cerebral bleeding, infarcts, and presumed extrapontine myelinolysis in hypernatraemic dehydration. *Neuroradiology*. 1999; 41(2): 144–146.
26. Gorelick PB, Sloan MA, Caplan LR. Chapter 48. Uncommon Causes of Stroke. In: Louis R Caplan, editor, 2nd ed. Cambridge University Press, 2008.
27. Loh E, Sutton MS, Wun CC, Rouleau JL, Flaker GC, Gottlieb SS, et al. Ventricular dysfunction and the risk of stroke after myocardial infarction. *N Engl J Med*. 1997; 336: 251–257.
28. Dries DL, Rosenberg YD, Waclawiw MA, Domanski MJ. Ejection fraction and risk of thromboembolic events in patients with systolic dysfunction and sinus rhythm: evidence for gender differences in the studies of left ventricular dysfunction trials. *J Am Coll Cardiol*. 1997; 29(5): 1074–1080.
29. Hays AG, Sacco RL, Rundek T, Sciacca RR, Jin Z, Liu R, et al. Left ventricular systolic dysfunction and the risk of ischemic stroke in a multiethnic population. *Stroke*. 2006; 37: 1715–1719.
30. Banning AP, Cuculi F, Lim CC. Takotsubo cardiomyopathy. *Br Med J*. 2010; 340: c1272.
31. Allendorfer J, Tanislav C, Puille M, Grebe M, Stolz E, Jauss M. Risk factors for pulmonary embolism in patients with stroke and patent foramen ovale. *Cerebrovasc Dis*. 2007; 24(1): 138–139.
32. Redline S, Yenokyan G, Gottlieb D, Shahar E, O’Connor G, Resnick H et al. Obstructive Sleep Apnea–Hypopnea and Incident Stroke. The Sleep Heart Health Study. *Am J Respir Crit Care Med*. 2010; 182: 269–277.
33. Leno C, Pascual J, Polo JM, Berciano J, Sedano C. Nephrotic syndrome, accelerated atherosclerosis, and stroke. *Stroke*. 1992; 23(6): 921–922.
34. Cameron JS. The nephritic syndrome and its complications. *Am J Kidney Dis*. 1987; 10: 157–171.
35. Huston J, Torres VE, Sullivan PP, Offord KP, Wiebers DO. Value of magnetic resonance angiography for the detection of intracranial aneurysms in autosomal dominant polycystic kidney disease. *J Am Soc Nephrol*. 1993; 3(12): 1871–7.
36. Haller S, Lyrer P. Malignancy and stroke. *Semin Cerebrovasc Dis Stroke*. 2005; 5: 47–54.
37. Zuchner S, Kawohl W, Selhaus B, Mull M, Mayfrank L, Kosinski CMI. A case of gliosarcoma appearing as ischaemic stroke. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2003; 74(3): 364–366.
38. Winters J, Garcia D. Cancer-associated thrombosis. *Hematol Oncol Clin N Am*. 2010; 24(4): 695–707.
39. Bick RL. Cancer-associated thrombosis. *N Engl J Med*. 2003; 349(2): 109–111.
40. Ekinci EI, Donnan GA. Neurological manifestations of cardiac myxoma: a review of the literature and report of cases. *Intern Med J* 2004; 34(5): 243–249.
41. Dietrich J, Wen PY. Neurologic complications of chemotherapy. In: *Cancer Neurology in Clinical Practice*, 2nd, Schiff D, Kesari S, Wen PY (Eds), Humana Press, Totowa, New Jersey 2008. p.287.
42. Emsley HC, Hopkins SJ. Acute ischaemic stroke and infection: recent and emerging concepts. *Lancet Neurol* 2008; 7: 341–353.
43. Cermak J, Key NS, Bach RR, Balla J, Jacob HS, Vercellotti GM. C-reactive protein induces human peripheral blood monocytes to synthesize tissue factor. *Blood*. 1993; 82: 513–520.
44. Davis MM, Taubert K, Benin AL, Brown DW, Mensah GA, Baddour LM, et al. Influenza vaccination as secondary prevention for cardiovascular disease: a science advisory from the American Heart Association/American College of Cardiology. *Circulation*. 2006; 114: 1549–1553.
45. Sanchette P. Stroke and central nervous system infections. *J Indian Med Assoc*. 2009; 107(6): 372–377.
46. Pfister HW, Borasio GD, Dirnagl U, Bauer M, Einhaupl KM. Cerebrovascular complications of bacterial meningitis in adults. *Neurology*. 1992; 42: 1497–1504.
47. Gironell A, Domingo P, Mancebo J, Coll P, Marti-Vilalta JL. Hemorrhagic stroke as a complication of bacterial meningitis in adults: report of three cases and review. *Clin Infect Dis*. 1995; 21(6): 1488–1491.
48. Anderson DJ, Goldstein LB, Wilkinson WE, Corey GR, Cabell CH, Sanders LL et al. Stroke location, characterization, severity, and outcome in mitral vs. aortic valve endocarditis. *Neurology*. 2003; 61: 1341–1346.
49. Peters PJ, Harrison T, Lennox JL. A dangerous dilemma: management of infectious intra-

- cranial aneurysms complicating endocarditis. *Lancet Infect Dis.* 2006; 6: 742–748.
50. Bousser MG, Ferro JM. Cerebral venous thrombosis: an update. *Lancet Neurol.* 2007; 6(2): 162–170.
 51. del Brutto OH. Cerebrovascular disease in the tropics. *Rev Neurol.* 2001; 33(8): 750–762.
 52. Lammie GA, Hewlett RH, Schoeman JF, Donald PR. Tuberculous cerebrovascular disease: a review. *J Infect.* 2009; 59(3): 156–166.
 53. Adeva Bartolome MT, Zurdo Hernandez JM, Hernandez Bayo JM. Meningovascular neurosyphilis. *Rev Clin Esp.* 2007; 207(8): 405–407.
 54. Ghanem KG. Neurosyphilis: A historical perspective and review. *CNS Neurosci Ther.* 2010; 16(5): e157-68.
 55. Del Brutto OH. Central nervous system mycotic infections. *Rev Neurol.* 2000; 30(5): 447–459.
 56. Walsh TJ, Hier EB, Caplan LR. Aspergillosis of the central nervous system: clinicopathological analysis of 17 patients. *Ann Neurol.* 1985; 18: 574–582.
 57. Dobbs MR, Berger JR. Stroke in HIV infection and AIDS. *Expert Rev Cardiovasc Ther.* 2009; 7(10): 1263–1271.
 58. Connor MD, Lammie GA, Bell JE, Warlow CP, Simmonds P, Brett RD. Cerebral infarction in adult AIDS patients: observations from the Edinburgh HIV autopsy cohort. *Stroke.* 2000; 31: 2117–2126.
 59. Kossorotoff M, Touze E, Godon-Hardy S, Serre I, Mateus C, Mas JL, et al. Cerebral vasculopathy with aneurysm formation in HIV-infected young adults. *Neurology.* 2006; 66(7): 1121–1122.
 60. Rodriguez-Quinonez A, Schneck MJ, Biller J, Brown HG. AIDS, stroke, and cryptococcus infection. *Seminars in cerebrovascular disease and stroke* 2004; 4(4):234–237.
 61. Jerico C, Knobel H, Calvo N, Sorli ML, Guelar A, Gimeno-Bayon JL, et al. Subclinical carotid atherosclerosis in HIV-infected patients. Role of combination antiretroviral therapy. *Stroke.* 2006; 37: 812–817.
 62. Restrepo L, McArthur J. Stroke and HIV infection. *Stroke.* 2003; 34: e176–e177.
 63. Cantu C, Barinagarrementeria F. Cerebrovascular complications of neurocysticercosis. Clinical and neuroimaging spectrum. *Arch Neurol.* 1996; 53: 233–239.
 64. Bourdette DN, Rosenberg NL, Yatsu FM. Herpes zoster ophthalmicus and delayed ipsilateral cerebral infarction. *Neurology.* 1983; 33: 1428-1432.
 65. Doyle PW, Gibson G, Dolman C. Herpes zoster ophthalmicus with contralateral hemiplegia: Identification of cause. *Ann Neurol.* 1983; 14: 84-85.
 66. Perez-Miralles F, Sanchez-Manso JC, Almenar-Bonet L, Sevilla-Mantecon T, Martinez-Dolz L, Vilchez-Padilla JJ. Incidence of and risk factors for neurologic complications after heart transplantation. *Transpl Proc.* 2005; 37(9): 4067–4070.
 67. Senzolo M, Ferronato C, Burra P. Neurologic complications after solid organ transplantation. *Transpl Int.* 2009; 22(3): 269–278.
 68. Bartolomei F, Nicoli F, Swiader L, Gastaut JL. Ischemic cerebral vascular stroke after heroin sniffing. A new case. *Presse Med.* 1992; 21(21): 983–986. French
 69. Neiman J, Haapaniemi HM, Hillbom M. Neurological complications of drug abuse: pathophysiological mechanisms. Review. *Eur J Neurol.* 2000; 7(6): 595–606.
 70. Kelly MA, Gorelick PB, Mirza D. The role of drugs in the etiology of stroke .Review. *Clin Neuropharmacol.* 1992; 15 (4): 249–275.
 71. Schuckit MA. Alcohol-use disorders. *Lancet* 2009; 373 (9662): 492–501.
 72. Boysen G, Brander T, Christensen H, Gideon R, Truelsen T. Homocysteine and risk of recurrent stroke. *Stroke* 2003; 34(5): 1258–1261.
 73. Ntaios G, Savopoulos C, Grekas D, Hatzitolios A. The controversial role of B-vitamins in cardiovascular risk: an update. *Arch Cardiovasc Dis.* 2009; 102: 847–854.
 74. Gouni-Berthold I, Krone W, Berthold HK. Vitamin D and cardiovascular disease. *Curr Vasc Pharmacol.* 2009; 7: 414–422.
 75. Hart RG, Kanter MC. Hematologic disorders and ischemic stroke. A selective review. *Stroke.* 1990; 21: 1111-1121.
 76. Καϊάφα ΓΔ, Κανέλλος ΗΕ, Σαββόπουλος ΧΓ, Γοδόσης Δ, Καλεβρόσογλου Ι, Παπαδόπουλος Α, Χατζητόλιος ΑΙ. Αναιμία και καρδιαγγειακός κίνδυνος. Θεραπευτικά διλήμματα. *Ελληνική Ιατρική Επιθεώρηση.* 2014; 103: 126-138.
 77. Triplett DA. Coagulation and disorders: review and update. *Chem.* 2000; 46: 1260-1269