

# CEFALEA E PATOLOGIE CEREBRO-VASCOLARI

*Headache and cerebrovascular disorders*

C. Termine  
L. Brembilla  
C. Luoni  
C. Uggetti\*  
U. Balottin\*\*

Unità di Neuropsichiatria Infantile,  
Dipartimento di Medicina Clinica e Sperimentale,  
Università dell'Insubria, Varese;

\* U.S. Neuroradiologia, A.O. San Carlo Borromeo, Milano;

\*\* Unità Complessa di Neuropsichiatria Infantile,  
IRCCS C. Mondino, Università di Pavia

## RIASSUNTO

L'esistenza di una relazione complessa tra cefalea e patologie cerebro-vascolari è nota da tempo. La cefalea è un sintomo frequente nei bambini e negli adolescenti e sebbene raramente, essa può essere il sintomo di presentazione di uno stroke. Un infarto cerebrale può avvenire nel corso di un episodio di emicrania con aura (infarto emicranico). Per contro la stessa emicrania può essere un fattore di rischio per lo stroke ischemico, in particolare nelle giovani che fanno uso di contraccettivi orali. Inoltre, l'ischemia cerebrale può causare un attacco di emicrania. Lo stroke e l'emicrania in alcuni casi sono manifestazioni fenotipiche di un comune background genetico come evidente in condizioni genetiche complesse quali CADASIL e MELAS. Infine, lavori recenti hanno ipotizzato che l'associazione tra emicrania e stroke potrebbe essere mediata dalla pervietà del forame ovale. In questo articolo affronteremo la complessità della relazione tra cefalea e patologie cerebro-vascolari, facendo riferimento ad alcuni casi clinici.

## SUMMARY

*A complex relation between headache and cerebrovascular disorders is known. Headache is a frequent disorder in children and adolescents, and although rarely, it could be the presenting symptom of stroke. A cerebral infarction can occur during a migraine with aura (MA) attack (i.e. migraine infarction), and MA is a risk factor for ischaemic stroke, particularly in young women. Conversely, cerebral ischaemia can induce MA. Stroke and migraine in some cases, are two possible phenotypical manifestations of a common genetic background as clearly demonstrated in CADASIL and MELAS. Finally recent works have hypothesized that the link between migraine and stroke could be the patent foramen ovale. In this paper we discuss about the relationship between headache and cerebrovascular disorders and we show a personal case series.*

## INTRODUZIONE

La cefalea acuta è un sintomo frequente e si stima che costituisca il motivo alla base di circa l'1-2% degli accessi in pronto soccorso<sup>1,2</sup>. Spesso si tratta di forme idiopatiche o secondarie a patologie intercorrenti (es. malattie virali acute), ma a volte la cefalea può essere secondaria a condizioni gravi e potenzialmente fatali, come ad esempio le patologie cerebrovascolari. Secondo la classificazione ICDH-II<sup>3</sup> quando una nuova cefalea compare per la prima volta in stretta relazione temporale con una patologia vascolare, la cefalea è classificabile come "cefalea attribuita a patologia vascolare cranica o cervicale" (Tab. I), indipendentemente dalla tipologia della cefalea che può presentarsi con caratteristiche emicraniche, tensive o a grappolo.

Secondo i dati di uno studio retrospettivo condotto da Evans<sup>4</sup> su un totale di 3026 TC encefalo eseguite in pazienti con cefalea e obiettività neurologica nella norma, la probabilità di obiettivare la causa della cefalea risulta molto bassa, ma tra queste si nota che la più frequente è lo stroke (1,2%), seguito da tumori cerebrali (0,8%), idrocefalo (0,3%), MAV (0,2%), ematomi subdurali (0,2%) e aneurismi (0,1%).

### PAROLE CHIAVE

Cefalea - Emicrania - Patologie cerebro-vascolari - Ictus

### KEY WORDS

Headache - Migraine - Cerebrovascular disorders - Stroke

**TAB. I.** Classificazione ICHD-II: cefalea attribuita a disordini vascolari cranici o cervicali.

<b>Codice ICHD-II</b>	<b>Codice ICD10</b>	<b>Diagnosi</b>
6.	G44.81	<b>Cefalea attribuita a disordini vascolari cranici o cervicali</b>
<b>6.1</b>	G44.810	<b>Cefalea attribuita a ictus ischemico o attacco ischemico transitorio</b>
6.1.1	G44.810	Cefalea attribuita a ictus ischemico (infarto cerebrale)
6.1.2	G44.810	Cefalea attribuita ad attacco ischemico transitorio (TIA)
<b>6.2</b>	G44.810	<b>Cefalea attribuita a emorragia intracranica non traumatica</b>
6.2.1	G44.810	Cefalea attribuita a emorragia intracerebrale
6.2.2	G44.810	Cefalea attribuita a emorragia subaracnoidea
<b>6.3</b>	G44.811	<b>Cefalea attribuita a malformazione vascolare che non ha sanguinato</b>
6.3.1	G44.811	Cefalea attribuita ad aneurisma sacculare
6.3.2	G44.811	Cefalea attribuita a malformazione arterovenosa (MAV)
6.3.3	G44.811	Cefalea attribuita a fistola durale arterovenosa
6.3.4	G44.811	Cefalea attribuita ad angioma cavernoso
6.3.5	G44.811	Cefalea attribuita ad angiomatosi encefalotrigeminale o leptomeningea (sindrome di Sturge-Weber)
<b>6.4</b>	G44.812	<b>Cefalea attribuita ad arterite</b>
6.4.1	G44.812	Cefalea attribuita ad arterite a cellule giganti (GCA)
6.4.2	G44.812	Cefalea attribuita ad angioite primaria del sistema nervoso centrale
6.4.3	G44.812	Cefalea attribuita ad angioite secondaria del sistema nervoso centrale
<b>6.5</b>	G44.810	<b>Dolore a partenza dall'arteria carotide o vertebrale</b>
6.5.1	G44.810	Cefalea o dolore facciale o del collo attribuiti a dissecazione arteriosa
6.5.2	G44.814	Cefalea post-endoarteriectomia
6.5.3	G44.810	Cefalea da angioplastica carotidea
6.5.4	G44.810	Cefalea attribuita a procedure endovascolari intracraniche
6.5.5	G44.810	Cefalea da angiografia
<b>6.6</b>	G44.810	<b>Cefalea attribuita a trombosi venosa centrale</b>
<b>6.7</b>	G44.81	<b>Cefalea attribuita ad altro disturbo vascolare intracranico</b>
6.7.1	G44.81	Arteriopatia cerebrale autosomica dominante con infarti sottocorticali e leucoencefalopatia (CADASIL)
6.7.2	G44.81	Encefalopatia mitocondriale, accidosi lattica ed episodi simil-ictali (MELAS)
6.7.3	G44.81	Cefalea attribuita ad angiopatia benigna del sistema nervoso centrale
6.7.4	G44.81	Cefalea attribuita ad apoplessia pituitaria

Sebbene lo stroke sia più frequente in età geriatrica, con incidenza pari a 2 individui ogni 1000 persone all'anno con un'età media di 70 anni, tale condizione può verificarsi anche in età giovanile (15-45 anni), con un'incidenza pari a 10/100.000 casi all'anno, e sebbene ancora più raramente, anche in età evolutiva (3,3-6/100.000 nuovi casi all'anno, 1/3 dei quali occorrono in età neonatale)<sup>5-7</sup>. L'eziopatogenesi dello stroke nell'anziano è riconducibile nella maggior parte dei casi all'ipertensione arteriosa, al fumo e ad alterazioni metaboliche (ipercolesterolemia, diabete

ecc.), mentre nelle forme giovanili l'eziopatogenesi risulta assai più complessa, potendosi contemplare cause emorragiche (es. emorragia subaracnoidea – ESA), traumatiche (es. trombosi, dissecazione), malformative (es. aneurismi saccolari, malformazioni artero-venose – MAV), genetiche (es. CADASIL), metaboliche (es. MELAS), emicraniche (es. stroke emicranico), cardiache (es. PFO, aneurisma del setto), trombofiliche (es. alterazioni AT-III, omocisteina, proteine C e S, ACA, LAC), infettive (es. meningiti, encefaliti), correlate all'abuso di sostanze (es. cocaina)<sup>6</sup>.

La complessità eziopatogenetica dello stroke rende conto della complessa relazione esistente tra questa condizione e la cefalea. A titolo esemplificativo, basti pensare che la cefalea può essere il sintomo di un accidente vascolare ("migraine mimic"), ma può essere essa stessa causa di stroke, come avviene ad esempio nell'infarto emicranico ("migraine induced"). Non stupisce, dunque, che molte ricerche siano state condotte per comprendere la natura della relazione esistente tra cefalea e patologie cerebro-vascolari. Ci limiteremo in questa sede a esplorare le implicazioni pratiche del rapporto tra cefalea ed emorragia subaracnoidea (in quanto si tratta della causa più frequente di stroke in età giovanile) e in maggior dettaglio quelle tra emicrania e stroke ischemico (in quanto si tratta dell'ambito più esplorato in letteratura).

### CEFALEA ED EMORRAGIA SUBARACNOIDEA

La patologia emorragica, in particolare l'emorragia subaracnoidea (ESA) si presenta generalmente come cefalea violenta che compare improvvisamente e raggiunge l'acme entro pochi secondi ("first or worst"), aspecifica per localizzazione e per caratteristiche del dolore. Si consideri che nel 20% dei casi la cefalea rappresenta l'unico sintomo di una ESA, mentre negli altri casi essa si associa a nausea, vomito, febbre, segni meningei, fotofobia, disturbi del visus, temporanea perdita di coscienza, coma, attacchi epilettici, segni neurologici focali e morte improvvisa. Nei pazienti con le caratteristiche descritte in precedenza appare utile eseguire una TC encefalo entro le 48 ore dall'insorgenza del dolore e in caso di negatività procedere a un'analisi del liquor<sup>2</sup>.

### EMICRANIA E STROKE ISCHEMICO

Il rapporto tra emicrania e patologie cerebrovascolari è indagato in 3153 studi indicizzati su Pubmed (dicembre 2011). La relazione tra tali condizioni appare complessa e bidirezionale, includendo diverse prospettive: l'emicrania come fattore di rischio per lo stroke, l'emicrania come causa di stroke (infarto emicranico, "migraine induced"), lo stroke come causa di emicrania (cefalea secondaria, "migraine mimic") e fattori di rischio/eziologici comuni tra emicrania e stroke.

### Emicrania come fattore di rischio per stroke

Dati significativi avvalorano l'ipotesi di un'associazione tra l'emicrania con aura e l'incremento del rischio di sviluppare uno stroke ischemico, mentre l'associazione non appare univoca se si considera la variante senza aura dell'emicrania<sup>9 10</sup>. Il rischio di stroke appare incrementato nei pazienti che presentano attacchi di emicrania con aura con frequenza superiore ai 12 attacchi/anno e con un recente esordio (< 1 anno)<sup>10</sup>. Il rischio aumenta di 10 volte se si prendono in considerazione donne giovani con emicrania con aura, fumatrici, che fanno uso di contraccettivi orali<sup>11 12</sup>. Infine, uno studio del nostro gruppo ha rilevato una maggior prevalenza di patologie vascolari (stroke, ipertensione arteriosa, infarto miocardico e diabete) negli ascendenti di bambini e adolescenti con emicrania rispetto alla popolazione generale, avvalorando la tesi che vi siano fattori di rischio e meccanismi patogenetici comuni tra patologie vascolari ed emicrania, che risulterebbero manifestazioni fenotipiche età correlate di una medesima predisposizione ("eterocronia fenotipica")<sup>13</sup>.

### Emicrania come causa di stroke: l'infarto emicranico ("migraine induced")

L'emicrania può causare direttamente un evento cerebrale ischemico (infarto emicranico) come conseguenza diretta di un'ipoperfusione inusualmente grave durante l'aura<sup>3</sup>: tale condizione è tuttavia rara. La diagnosi si basa sul manifestarsi, nel corso di un attacco emicranico di un deficit neurologico analogo alla sintomatologia auratica degli attacchi precedenti, ma con la persistenza di uno o più sintomi per oltre 60 minuti. Devono essere escluse altre cause di stroke<sup>10</sup> e la RM encefalo deve documentare una lesione ischemica in un territorio cerebrale congruente con la semeiologia dei sintomi. Appare pertanto importante valutare attentamente i pazienti in giovane età che presentano un deficit neurologico focale e una storia di emicrania con aura per evitare errori diagnostici, compromettendo la possibilità di effettuare un tempestivo intervento terapeutico.

L'emicrania può poi associarsi a lesioni vascolari a livello cerebrale di tipo subclinico. Queste lesioni possono essere documentate da immagini di RM in assenza di una storia clinica di stroke e si riscontrano

più facilmente nei territori corrispondenti alla circolazione vascolare posteriore in particolar modo a livello cerebellare. Il meccanismo eziologico più probabilmente imputato appare essere una combinazione tra ipoperfusione ed embolismo<sup>14 15</sup>.

Alla luce di quanto esposto, si evince quanto sia complessa la relazione tra emicrania con aura e stroke. Nella pratica clinica può pertanto accadere di incontrare quadri di cefalea che richiedono un'attenta diagnosi differenziale. A scopo esemplificativo, riportiamo due casi significativi.

### Caso clinico numero 1: Paolo

Un ragazzo di 18 anni, seguito presso la nostra struttura per emicrania basilare, si presenta alla nostra osservazione per un episodio caratterizzato dalla persistenza dei sintomi dell'aura di durata superiore alle due ore. In anamnesi si rilevano ricorrenti episodi di aura caratterizzata da disartria, vertigine, atassia, diplopia seguiti da dolore emicranico. Paolo viene sottoposto a un'indagine neuroradiologica (RM encefalo) che documenta la lesione della porzione anteriore di entrambi i talami, un riscontro tipico nel caso di ischemia a carico dell'apice dell'arteria basilare (Fig. 1). Durante un successivo episodio di aura prolungata, durante il ricovero, viene eseguita angiografia e angio-RM (Fig. 2) che documentano un significativo assottigliamento dell'arteria basilare, imputabile a vasospasmo. Il paziente ha mostrato quale esito un disturbo di verticalità dello sguardo e si pone diagnosi di "infarto emicranico" di tipo basilare.

### Caso clinico numero 2: Federica

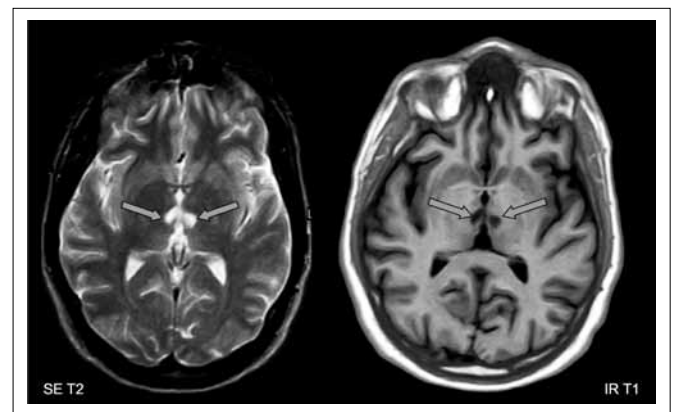
Una ragazza di 16 anni si presenta presso il pronto soccorso del nostro ospedale trasportata dall'ambulanza per un episodio di emicrania associato a disfasia, stato confusionale ed emiplegia destra. In anamnesi patologica prossima vengono riferiti due episodi degni di nota: sette giorni prima del ricovero un episodio lipotimico, occorso durante l'orario di scuola, seguito da emicrania fronto-temporale bilaterale della

durata di circa 4 ore; due giorni prima del ricovero un attacco emicranico risoltosi dopo assunzione di ibuprofene.

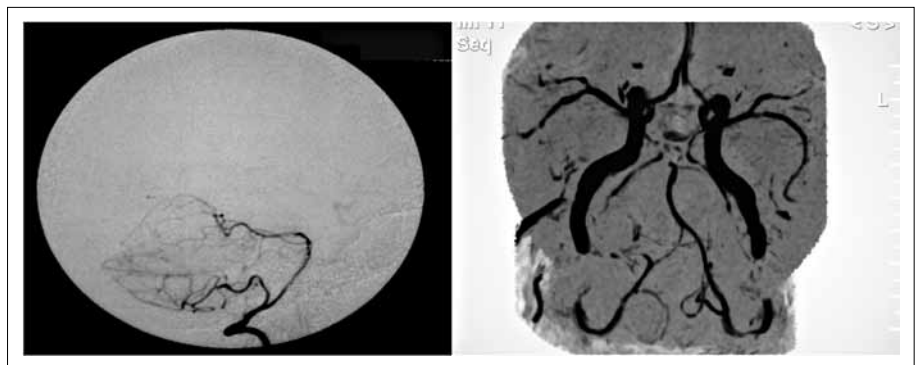
In considerazione della presenza di segni neurologici focali, vengono eseguite TC e RM encefalo, risultate negative (Fig. 3). La sintomatologia si risolve completamente nell'arco di circa 7 ore. Il corteo sintomatologico associato all'emicrania è interpretato come un episodio di aura. Constatata l'assenza di familiarità, si conclude per una possibile "emicrania emiplegica sporadica". La ricerca delle mutazioni note per le forme familiari è risultata negativa.

### Stroke come causa di emicrania ("migraine mimic")

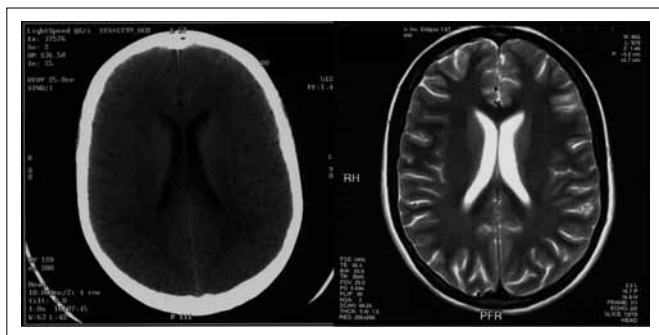
Gli attacchi di "emicrania sintomatica" indotti da ischemia sono più frequenti degli insulti ischemici



**Fig. 1.** RM encefalo: lesioni delle porzioni anteriori di entrambi i talami.



**Fig. 2.** Angiografia e Angio-RM: significativo assottigliamento dell'arteria basilare.



**Fig. 3.** TC e RM encefalo: reperti nella norma.

indotti dall'emicrania <sup>16</sup>. Tale eventualità va dunque sempre presa in considerazione. In uno studio condotto da Tentschert <sup>17</sup> su 2196 pazienti con stroke, viene rilevato che il 27% dei pazienti presenta cefalea quale sintomo d'esordio e che sono più frequentemente i pazienti giovani e con pregressa storia di emicrania a lamentare tale sintomo. Gli autori pertanto mettono in guardia dal rischio di sottovalutare l'ipotesi di uno stroke in un paziente "noto" per emicrania, in quanto si propenderà a interpretare come emicranico qualunque attacco di cefalea.

Si considerino, inoltre, che attacchi emicranici possono essere causati da una stenosi carotidea serrata, da un'occlusione che causa un flusso sanguigno focale persistentemente ridotto, o più raramente da occlusioni aterotrombotiche o cardioemboliche <sup>5 18 19</sup>. Il grado, la sede e la durata dell'ischemia, la natura del danno arterioso sottostante e fattori come anamnesi positiva per emicrania, età e patrimonio genetico sono probabilmente tutti elementi coinvolti nel meccanismo che induce l'ischemia a manifestarsi attraverso un dolore di tipo emicranico, che può essere eventualmente associato ad aura. Numerosi studi condotti su animali, infatti, confermano il dato che l'ischemia cerebrale può indurre una "cortical spreading depression" che può essere il substrato di una sintomatologia auratica <sup>5 20-22</sup>.

### **Fattori di rischio ed eziologici comuni a stroke ed emicrania**

Numerose patologie vascolari possono causare stroke ed essere contemporaneamente associate ad alto rischio di emicrania <sup>10</sup>, tra queste si annoverano malformazioni arterovenose o malformazioni sindromi-

che come l'angiomatosi-leptomeningea (sindrome di Sturge-Weber) o la telangiectasia emorragica ereditaria <sup>5</sup>. Lo stroke ischemico e l'emicrania con aura sono entrambi sintomi principali di sindromi genetiche o metaboliche complesse tra cui ad esempio la *Cerebral Autosomal Dominant Arteriopathy with Subcortical Infarcts and Leukoencephalopathy* (CADASIL) e la *Mitochondrial Encephalopathy, Lactic Acidosis, Stroke* (MELAS). In presenza di CADASIL la prima manifestazione della patologia, nel 30% degli affetti, è un'emicrania con aura che può precedere di circa 15 anni il primo episodio di stroke; sono frequenti gli attacchi atipici, e si riscontra inoltre un deterioramento cognitivo. La RM encefalo documenta dapprima suggestive anomalie a carico della sostanza bianca e successivamente piccoli infarti sottocorticali. Nel caso della MELAS il quadro clinico è caratterizzato da crisi epilettiche, stroke, emicrania nel 90% dei casi, acidosi lattica, ipoacusia e demenza. Il meccanismo patogenetico è mediato dal danno mitocondriale che sembra predisporre l'ipercitabilità neuronale e causare un infarto di tipo metabolico al di fuori di territori vascolari specifici. Anche in questa condizione, in alcuni casi, l'emicrania è la prima manifestazione della patologia <sup>5</sup>.

Infine, l'ictus e l'emicrania possono presentarsi entrambi più frequentemente di quanto atteso in diverse patologie cardiache, come la pervietà del forame ovale (PFO) e il prolasso della valvola mitralica (MVP), e in disordini della coagulazione, in particolare trombocitemia essenziale, leucemia, LES. Alla base di questa associazione possono esservi situazioni di comorbidità, rapporti di causa-effetto (emicrania con aura indotta dall'ischemia), fattori biochimici, come le modificazioni dei livelli di serotonina nei disordini piastrinici, o alterazioni immunologiche in particolare nella sindrome degli antifosfolipidi e nel LES <sup>5 23</sup>.

### **IMPLICAZIONI PER LA PRATICA CLINICA**

In presenza di una cefalea a esordio acuto, soprattutto se con caratteristiche emicraniche, è necessario tenere in considerazione l'ipotesi di una patologia cerebro-vascolare come possibile causa o conseguenza dell'attacco stesso. Pertanto, nella raccolta anamnestica del paziente con cefalea acuta è utile indagare la presenza di pregressi traumi, diatesi emor-

ragiche, infezioni, assunzione di contraccettivi orali, fumo/droghe, familiarità. Vanno quindi indagate le caratteristiche della cefalea, con particolare attenzione all'eventualità che si tratti del primo attacco mai sperimentato dal paziente ("first or worst"), oppure alla notazione di un significativo peggioramento di una cefalea preesistente, all'atipicità delle caratteristiche dell'attacco e alle modificazioni del pattern sintomatologico abituale.

L'aura, se presente, va attentamente valutata; Eriksen<sup>8</sup> ha ideato una scala per la valutazione predittiva dell'aura visiva (VARS) basata sulla somma ponderata della presenza di 5 sintomi visivi caratteristici (Tab. II): un punteggio alla VARS  $\geq 5$  è indicativo di un'aura visiva con una sensibilità del 91% e una specificità del 95%. La diagnosi differenziale tra aura emicranica e attacco ischemico si può basare inoltre sui seguenti fattori: l'aura è tipica dell'età giovane adulta, in pazienti senza fattori di rischio cardiovascolare, spesso seguita da cefalea, insorge in un lasso di tempo superiore ai 5 minuti (marcia lenta dei sintomi), a livello sensitivo prevalgono sintomi positivi, così come in ambito visivo (zig-zag e scintille), con progressione nel campo visivo, i deficit motori sono rari come nel caso di emicrania emiplegica familiare o sporadica. L'attacco ischemico transitorio è tipico di un'età più tardiva, in pazienti con fattori di rischio cardiovascolare, spesso l'attacco non si accompagna a cefalea, l'esordio dei sintomi è brusco (marcia rapida dei sintomi), i sintomi sensitivi sono di tipo negativo, così come quelli visivi dove prevalgono gli scotomi e il deficit motorio è frequente. All'esame obiettivo è necessario rilevare l'eventuale presenza di deficit focali, disturbi della vigilanza, convulsioni, meningismo, febbre e ipertensione arteriosa.

In presenza di segni neurologici o di fattori di rischio, appare utile ricorrere a un lavoro multidisciplinare programmando vari tipi di approfondimenti in base al quadro clinico, tra cui neuroimmagini (TC, RM, angio-RM), esame del liquor (meningiti, ESA), pressione sanguigna (ipertensione, feocromocitoma), emocromo (infezioni, PLT, anemia falciforme), coagulazione (PT, PTT, INR), indici di flogosi (infezioni, malattie infiam-

**TAB. II. Visual Area Rating Scale (VARS).**

Caratteristiche del sintomo visivo	Punteggio di rischio
Durata 5-60 min	3
Insorgenza graduale $\geq 5$ min	2
Scotoma	2
Zig-zag (fortificazione)	2
Unilateralità	1
Punteggio totale VARS	
Diagnosi di emicrania con aura	$\geq 5$

matorie), screening trombofilico (AT-III, Proteine C e S, ACA-LAC, mutazioni del Fattore V Leiden, omocisteina), ecocardiografia (PFO, aneurisma del setto, prollasso mitralico), doppler, transcranico esame tossicologico (cocaina), genetica (FHM, SHM, CADASIL, MELAS, MTHFR C677T), lattato e piruvato (MELAS), EEG (MELAS).

Risulta infine indicata e fortemente raccomandabile un'attività di prevenzione del rischio cerebrovascolare in pazienti affetti da emicrania con aura, anche se in giovane età. Tali misure comprendono lo svolgimento di regolare attività fisica, l'astensione dal fumo di sigaretta, regolari controlli per i fattori di rischio vascolare (colesterolo, glicemia, lipidi) e, per le giovani donne, evitare i contraccettivi orali a combinazione estrogenica. La chiusura del forame ovale pervio non è attualmente raccomandata negli emicranici a meno che non vi sia una storia clinica di eventi ischemici; al momento attuale infatti non vi sono evidenze che dimostrino che la correzione sia efficace sia per la profilassi a lungo termine dell'emicrania, sia per la riduzione del rischio di stroke ischemico<sup>5</sup>.

## CONCLUSIONI

La relazione tra cefalea e patologie cerebro-vascolari è complessa, così come complessa è la gestione del paziente con cefalea. È necessario considerare che la cefalea è al tempo stesso malattia e sintomo, motivo per cui soltanto un approccio globale al paziente in un'ottica multidisciplinare può garantire una diagnosi corretta e il trattamento più appropriato.

## BIBLIOGRAFIA

- <sup>1</sup> Morgenstern LB, Huber JC, Luna-Gonzales H, et al. *Headache in the emergency department*. *Headache* 2001;41:537-41.
- <sup>2</sup> Ward TN, Levin M, Phillips JM. *Evaluation and management of headache in the emergency department*. *Med Clin North Am* 2001;85:971-85.
- <sup>3</sup> Headache Classification Subcommittee of the International Headache Society. *The International Headache Classification of headache disorders*. 2<sup>nd</sup> ed. *Cephalalgia* 2004;24:9-160.
- <sup>4</sup> Evans RW. *Diagnostic testing for the evaluation of headaches*. *Neurol Clin* 1996;14:1-26.
- <sup>5</sup> Bousser MG, Michael K, Welch A. *Relation between migraine and stroke*. *Lancet Neurol* 2005;4:533-42.
- <sup>6</sup> Gandolfo C, Conti M. *Stroke in young adults: epidemiology*. *Neurol Sci* 2003;24:S1-3.
- <sup>7</sup> De Veber G. *Stroke and the child's brain: an overview of epidemiology, syndromes and risk factors*. *Curr Opin Neurol* 2002;15:133-8.
- <sup>8</sup> Eriksen MK, Thomsen LL, Olesen J. *The Visual Aura Rating Scale (VARS) for migraine aura diagnosis*. *Cephalalgia* 2005;25:801-10.
- <sup>9</sup> Carolei A, Marini C, De Matetis G, et al. *History of migraine and risk of cerebral ischaemia in young adults*. *Lancet* 1996;347:1503-6.
- <sup>10</sup> Sacco S, Cerone D, Carolei A. *Comorbid neurophatologies in migraine: un update on cerebrovascular and cardiovascular aspects*. *J Headache Pain* 2008;9:237-48
- <sup>11</sup> MacClellan LR, Giles W, Cole J, et al. *Probable migraine with visual aura and risk of ischemic stroke: the stroke prevention in young women study*. *Stroke* 2007;38:2438-45.
- <sup>12</sup> Bousser MG. *Estrogens, migraine, and stroke*. *Stroke* 2004;35(Suppl 1):2652-6.
- <sup>13</sup> Lanzi G, Termine C, Rossi M, et al. *Are vascular disorders more prevalent in the relatives of children and adolescents with migraine?* *Cephalalgia* 2003;23:887-91.
- <sup>14</sup> Kruit MC, Launer LJ, Ferrari MD, et al. *Infarcts in the posterior circulation territory in migraine. The population based MRI CAMERA study*. *Brain* 2005;128:2068-77.
- <sup>15</sup> Kruit MC, van Buchem MA, Hofman PA, et al. *Migraine as a risk factor for subclinical brain lesions*. *JAMA* 2004;291:127-434.
- <sup>16</sup> Olesen J, Friberg L, Olsen TS. *Ischaemia-induced (symptomatic) migraine attacks may be more frequent than migraine-induced ischaemic insults*. *Brain* 1993;116:187-202.
- <sup>17</sup> Tentschert S, Wimmer R, Greisenegger S, et al. *Headache at stroke onset in 2196 patients with ischemic stroke or transient ischemic attack*. *Stroke* 2005;36:1-3.
- <sup>18</sup> Ramadan NM, Tietjen GE, Levine S, et al. *Scintillating scotoma associated with internal carotid artery dissection*. *Neurology* 1991;41:1084-7.
- <sup>19</sup> Biouesse V, d'Anglejan-Chatillon J, Massiou, et al. *Head pain in nontraumatic carotid artery dissection: a series of 65 patients*. *Cephalalgia* 1994;14:33-6.
- <sup>20</sup> Shuaib A. *Stroke from other etiology masquerading as migraine-stroke*. *Stroke* 1991;22:1068-74.
- <sup>21</sup> Welch KM. *Relationship of stroke and migraine*. *Neurology* 1994;44:S33-6.
- <sup>22</sup> Bouring JE, Hebert P, Romero J. *Migraine and subsequent risk of stroke in the Physicians' Health Study*. *Arch Neurol* 1997;52:129-34.
- <sup>23</sup> Termine C, Trotti R, Ondei P et al. *Mitral valve prolapse and abnormalities of haemostasis in children and adolescents with migraine with aura and other idiopathic headaches: a pilot study*. *Acta Neurol Scand* 2010;122:91-6.

**Corrispondenza:** Cristiano Termine, Unità di Neuropsichiatria Infantile, Dipartimento di Medicina Clinica e Sperimentale, Università dell'Insubria, piazza Bireldi 19, 21100 Varese - Tel. + 39 0332 299410 - Fax + 39 0332 299381 - E-mail: cristiano.termine@uninsubria.it