

# Diagnostik og behandling af sjældne årsager til iskæmisk apopleksi

Daniel Kondziella

## STATUSARTIKEL

Neurologisk Klinik,  
Rigshospitalet

Ugeskr Læger  
2016;178:V02160101

Apopleksi er den femtemest almindelige dødsårsag i USA, og 80-85% af alle apopleksitilfælde er iskæmiske [1]. De førende årsager til iskæmisk apopleksi er kardioembolier, storkarssygdom og småkarssygdom. 20-25% af alle iskæmiske apopleksier forbliver uafklaret; blandt disse formodes ikkeerkendt paroxysmal atrieflimren at være en hyppig årsag (Figur 1) [2]. Sjældne årsager til iskæmisk apopleksi omfatter et væld af diagnoser, herunder kardioemboliske, inflammatoriske og genetiske tilstande. Differentialdiagnosen er kompleks, men af særlig betydning, fordi disse lidelser forholds-mæssigt ofte rammer unge individer (f.eks. monogene-tiske tilstande som en *COL4A1*-mutation), de kræver typisk sofistikerede diagnostiske metoder (såsom fluorescensangiografi ved Susacs syndrom), og en stadig større del af dem er mulige at behandle (f.eks. enzymsubstitutionsterapi ved Fabrys sygdom). Sjældne årsager til iskæmisk apopleksi kan, ligesom de mere almindelige, inddeles i kardioembolier, stor- og småkarssygdom samt øvrige (Tabel 1 og Tabel 2). I denne artikel præsenteres de seneste fremskridt og praktiske overvejelser inden for differentialdiagnostik, udredning og behandling af sjældne årsager til iskæmisk apopleksi. Der redegøres ikke for blodfortyndende behandling eller anden almindelig sekundær profylakse.

## KARDIOEMBOLIER

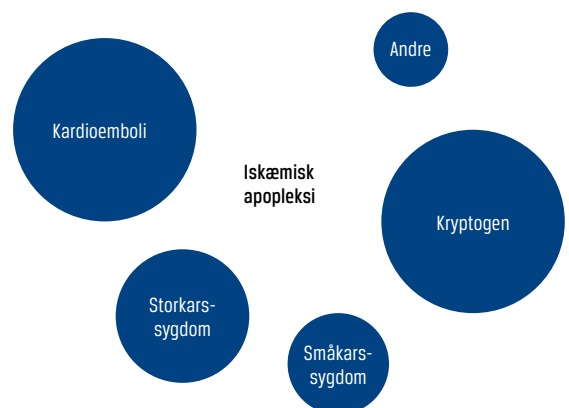
Sjældne former for kardioembolisk apopleksi omfatter

både infektiøse og ikkeinfektiøse embolikilder. Afhængigt af det udløsendes agens virulens kan infektiøs endokarditis være forbundet med vegetative symptomer som feber, utilpashed og vægttab. Petekkier, herunder små subungvale blødninger, er meget karakteristiske, men kan let overses (Figur 2). Det radiologiske kendetegn er multiterritoriale cerebrale infarkter pga. septiske embolier. Diagnosen stilles ved hjælp af ekkokardiografi og bloddyrkninger [5]. En klinisk relevant komplikation er mykotiske aneurismer, som kan opstå i de efterfølgende uger og måneder pga. inflammatorisk betinget degeneration af arterievæggen sekundært til kontakt med septisk materiale. I modsætning til klassiske sporadiske aneurismer, der typisk opstår omkring *circulus Willisi*, er mykotiske aneurismer placeret i de distale arteriegrene (Figur 2). Pga. den høje blødningsrisiko bør endovaskulær behandling overvejes [6].

Et myksom er en gelatinøs og fragil tumor af primi-

**FIGUR 1**

Iskæmisk apopleksi kan klassificeres som kardioembolisk, storkars- eller småkarssygdom. Mange apopleksitilfælde forbliver kryptogene, det vil sige på trods af grundig udredning kan en udløsende årsag ikke påvises. Der eksisterer endvidere et væld af diagnoser, som er associeret med mere sjældne årsager til iskæmisk apopleksi. Når man konfronteres med en patient, der kræver en mere omfattende udredning end rutinediagnostik, kan det være fordelagtigt at tænke i de samme patofysiologiske kategorier som ved mere almindelige former for iskæmisk apopleksi (som skitseret i denne figur og i artiklens tabeller). Bemærk, at diameteren af hver cirkel i forhold til de øvrige cirkler svarer til nærmest svist til den relative prævalens af den givne kategori i forhold til de øvrige apopleksikategorier.



## FAKTABOKS

- ▶ Sjældne årsager til iskæmisk apopleksi er talrige. Tilstanden rammer overproportionelt ofte yngre og er i stigende grad tilgængelig for terapi. Differentialdiagnostik kræver en systematisk tilgang baseret på klinisk mønstergenkendelse og undersøgelser i henhold til prætest sandsynligheden.
- ▶ Moyamoyasygdom fører til bilateral progressiv stenoser af den intrakranielle del af arteria carotis interna og dens proksimale grene.
- ▶ Nye genetiske teknologier gør det muligt at diagnosticere monogene årsager til småkarssygdom, herunder cerebral autosomal dominant arteriopat med subkortikale infarkter og leukoencefalopati (CADASIL). Denne autosomalt dominant nedarvede tilstand er associeret med en progressiv udvikling af migrænoid hovedpine, stroke-lignende episoder og tidlig demens.
- ▶ Neoplastiske tilstande såsom lymfom og gastrointestinale tumorer (f.eks. pancreas, galde) kan være årsagen til iskæmisk apopleksi hos midaldrende patienter med negativ rutinediagnostik.

tivt bindevæv, og den er typisk lokaliseret solitært i venstre atrium. Det er den mest almindelige primære hjertetumor hos voksne. Den er, ligesom endokarditis, forbundet med systemiske symptomer som subfebrilia, dyspnø og palpitationer samt multiterritoriale cerebrale infarkter og mulighed for mykotiske aneurismer

[7]. Ekkokardiografi kan også afsløre endnu sjældnere godartede primære hjertetumorer såsom papillært fibroelastom, fibrom, rabdomyom, teratom og lipom. Maligne primærtumorer inkluderer sarkom, lymfom og mesoteliom.

Sammenlignet med endokarditis og myksom er

**TABEL 1**

Sjældne årsager til iskæmisk apopleksi associeret med kardioembolier, storkarssygdom og småkarssygdom.

Patofysiologi	Symptomatologi	Diagnose	Udredning <sup>a</sup> , terapimuligheder <sup>b</sup>
<i>Kardioemboli</i>			
Hjerteklappatologi	Petekkier, systolisk bilyd, subfebrilia	Endokarditis, infektiøs	TTE/TEE, bloddyrkning, antibiotika, kirurgi
		Endokarditis, ikkeinfektiøs	TTE/TEE, se efter SLE, malignitet, kirurgi
		Myksom Anden hjertetumor	TTE/TEE, kirurgi
Højre-venstre-shunt	Ofte asymptomatisk, evt. associeret med Valsalvas manøvre	Atrieseptumdefekt f.eks. PFO	TTE/TEE, inkl. agiteret saltvand, se efter DVT, PFO-lukning
		Lunge f.eks. arteriovenøs fistel	CT af thorax, agiteret saltvand med TCD, embolisering
<i>Storkarssygdom</i>			
Moyamoya	Paroksysmale anfald, iskæmisk og hæmoragisk apopleksi	Moyamoyasygdom	CTA/MRA, DSA, kirurgi med IC-EC-bypass eller indirekte revaskularisering
		Moyamoyasyndrom	Se desuden efter underliggende tilstand
Aterosklerose	Paroksysmale anfald, iskæmisk apopleksi	Intrakranial storkarsstenose	CTA/MRA, IC-EC-bypass
Degenerativ	Dissektion, hypertension	Fibromuskulær dysplasi	CTA/MRA, renal angiografi
Traume	Åbenlyst traume ofte fraværende	Ekstrakranial dissektion	CTA/MRA, carotisstentning
	Forudgående hovedtraume, dage, ofte <i>stroke in progression</i>	Intrakranial dissektion	CTA/MRA inkl. <i>high-resolution intracranial vessel wall imaging</i> , DSA
Inflammatorisk	Øm a. temporalis, kæbeclaudicatio, væggtab, rammer ældre	Arteritis temporalis	SR, UL og biopsi af a. temporalis, immunsuppression
	Vægttab, subfebrilia, bryst- og armsmerte hos yngre kvinder	Takayasuarteritis	SR, MRI/PET, aorta, immunsuppression
	Infarkt ipsilateralt til zosterudslæt	Postinfektiøs	Nylig herpes zoster facialis
Genetisk	Slanke lange fingre, langt ansigt, linsedislocering	Marfan: AD	Klinik: FBN1-gen
	Kutan hyperelasticitet, hypermobile led	Ehlers-Danlos type 4	Klinik, genetisk testning vanskeligt
<i>Småkarssygdom</i>			
Monogene hereditære tilstande	Migræne med aura, demens, CADASIL-koma	CADASIL: AD	MRI, <i>NOTCH 3</i> , hudbiopsi
	Migræne med aura, demens, CADASIL-koma men tidligere debut plus mulig lumbago og allopeci	CARASIL: AR	HTRA1-gen
	Porencefali, tidlig iskæmisk og hæmoragisk apopleksi, nyrepåvirkning	COL4A1: AD	COL4A1- og COLA2-gen
	Vaskulær retinopati, Raynauds fænomen, nyre- og leverpåvirkning	RVCL: AD	TREX1-gen
	Akroparæstesier, angiokeratomer, nyre- og hjertepåvirkning	Fabrys sygdom: X-bunden	GLA-aktivitet: mænd, genetisk testning: kvinder, GLA-gen, ERT
	Typisk hæmoragisk apopleksi men også iskæmisk småkarssygdom	Hereditær amyloid angiopati	Dokumenteret i islandske, hollandske, britiske, danske familier
Erhvervede ikkeaterosklerotiske mikroangiopatier	Synsfeltdefekter, sensorisk døvhed, encefalopati	Susacs syndrom	Fluorescensangiografi, audiometri, MRI, immunsuppression
	Livedo reticularis	Sneddons syndrom	Klinik, antifosfolipidantistoffer muligt
	Interstitiel keratitis, vestibuloauditiv dysfunktion	Cogans syndrom	Klinik, immunsuppression

AD = autosomal dominant; AR = autosomal recessiv; CADASIL = cerebral autosomal dominant arteriopat med subkortikale infarkter og leukoencefalopati; CARASIL = cerebral autosomal recessiv arteriopat med subkortikale infarkter og leukoencefalopati; COL4A1 = *collagen alpha-1 (type 4) chain protein*; CT = computertomografi; CTA = CT-angiografi; DSA = digital subtraktions-/konventionel angiografi; DVT = dyb venøs trombose; ERT = *enzyme replacement therapy*; FBN1 = fibrillin 1; GLA = alfa-galaktosidase; HTRA1 = Htra-serinpeptidase 1; IC-EC = intra-ekstrakranial; MRA = magnetisk resonans-angiografi; MRI = magnetisk resonans-tomografi; PET = positronemissionstomografi; PFO = permanent foramen ovale; RVCL = *retinal vasculopathy with cerebral leukodystrophy*; SLE = systemisk lupus erythematosus; SR = sedimentreaktion; TREX1 = *three prime repair exonuclease 1*; TEE = transøsofageal ekkokardiografi; TTE = transtorakal ekkokardiografi.

a) MRI er kun anført, hvis det radiologiske billede anses for at være meget specifikt for en given lidelse.

b) Antitrombotisk terapi, antikoagulation, sekundær prævention og symptomatisk behandling er ikke anført.

atrieseptumdefekter, såsom en persisterende foramen ovale (PFO) og pulmonale atrioventrikulære fistler, associeret med en noget mindre risiko for embolisering. Apopleksi kan forekomme pga. paradoksal cerebral emboli, dvs. en embolus, som passerer igennem en højre til venstre-shunt [8, 9]. Denne artikels forfatter husker en familiefar, som var i fyrrerne og på vej hjem fra bilferie i Italien. I Tyskland bemærkede han, at han havde smerter i sit højre underben, og ved ankomsten til Danmark pådrog han sig en letal kombination af lungeemboli og arteria cerebri media-apopleksi. Hermed var en paradoks embolisering igennem en (ekkokardiografisk verificeret) PFO som årsag til patientens apopleksi dokumenteret. Generelt er det dog notorisk svært at bevise, at en PFO (som findes hos ca. 20% af

befolkningen) rent faktisk er den relevante ætiologi til patientens apopleksi. I tillæg til at lede efter en dyb venøs trombose som embolikilde kan man injicere agiteret saltvand intravenøst for at dokumentere passagen af luftbobler igennem en højre til venstre-shunt ved ekkokardiografi. Det bør noteres, at en pulmonal højre til venstre-shunt ikke nødvendigvis kan verificeres med denne teknik, hvorfor der kan suppleres med transkraniell Doppler-flowundersøgelse, som kan afsløre mikroemboliske signaler i arteria cerebri media [9].

### STORKARSSYGDOM

Storkarssygdom kan påvirke ekstra- og intrakranielle kar og diagnosticeres med stigende hyppighed pga. den udbredte brug af CT- og MR-angiografi. Moyamoyasyg-

**TABEL 2**

Sjældne årsager til iskæmisk apopleksi af anden ætiologi end kardioembolier, storkarssygdom eller småkarssygdom.

Patofysiologi	Symptomatologi	Diagnose	Udredning <sup>a</sup> , terapimuligheder <sup>b</sup>
<i>Hypoksisk-iskæmisk</i>			
Cirkulationssvigt	Koma, encefalopati, vandskelsinfarkter	Hjertestop Hypovolæmi	Hypotermi
Anoksi	Koma, encefalopati efter et frit interval	CO-forgiftning	MRI, hyperbar O <sup>2</sup>
<i>Inflammatorisk</i>			
Vaskulitis	Fokale og kognitive deficit, hovedpine	Isoleret CNS-vaskulitis Systemisk Infektios	LP, CTA/MRA, DSA, hjernebiopsi, immunsuppression Reumatologisk screening, immunsuppression LP, CTA/MRA, DSA, antiinfektios
<i>Embolisk</i>	Anamnese med forudgående Valsalvas manøvre, seksuel aktivitet under graviditet og post partum, kejsersnit, iatrogen: kateterbaseret intervention Koma efter trauma eller ortopædkirurgi, petekkier, DIC, chok 3. graviditetsuge, DIC, chok, høj mortalitet	Luftemboli Fedtemboli Fostervandsemboli	CT, hyperbar O <sup>2</sup> MRI, klinik, intensiv terapi Klinik, intensiv terapi, kejsersnit
<i>Blodsygdomme</i>			
Koagulopati, erhvervet	Med eller uden SLE, spontan abort Ofte gastrointestinal tumor: pancreas, galde	Antifosfolipidantistof Malignitet	Antistofscreening Malignitetsscreening, kirurgi
Koagulopati, medfødt	Anamnese med DVT, spontan abort	Faktor V <sub>Leiden</sub> Protein S/C- mangel	Trombofiliscreening
Hæmoglobinopati	Subsaharisk afrikansk etnicitet, vasookklusive, aplastiske, hæmolytiske kriser	Seglecelleanæmi	Blodudstrygning, hæmoglobinelektroforese, hydroxyurea, knoglemarvstransplantation
<i>Lymfom</i>	Typisk fatal udgang inden for uger eller mdr.	Intravaskulært B-cellelymfom	LP med flowcytometri, hjernebiopsi, knoglemarvsbiopsi, helkrops-PET/CT, kemoterapi
<i>Genetisk</i>			
Mitochondriel	Mitochondrielle stigmata, migræne med aura	MELAS	MRI, MRS, CSF-laktat, muskelbiopsi, genetisk testning
Ikkemitochondriel	Muskuloskeletal og kognitiv udviklingshæmning	Homocysteinuri: AD	Metabolscreening, diæt
<i>Påvirket cerebral autoregulering</i>	Encefalopati, krampes, kortikal blindhed, anamnese med nyresvigt, eklampsi/præeklampsi, sepsis, kemoterapi, hypertension Gentagne anfald med tordenskraldshovedpine, kan ses sammen med PRES	PRES RCVS	MRI, behandling af den underliggende tilstand, sectio MRA/CTA, nimodipin

AD = autosomal dominant; CNS = centralnervesystemet; CSF = cerebrospinalvæske; CT = computertomografi; CTA = CT-angiografi; DIC = dissemineret intravaskulær koagulation; DSA = digital subtraktions-/konventionel angiografi; LP = lumbalpunktur; MELAS = mitochondriemyopati, encefalomyopati, laktatacidose og *stroke*-lignende episoder; MRA = magnetisk resonans-angiografi; MRI = magnetisk resonans-tomografi; MRS = magnetisk resonans-spektroskopi; PET = positronemissionstomografi; PRES = posterior reversibelt encefalopatisyndrom; RCVS = reversibelt cerebrovasokonstriktionssyndrom.

a) MRI er kun anført, hvis det radiologiske billede anses for at være meget specifikt for en given lidelse.

b) Antitrombotisk terapi, antikoagulation, sekundær prævention og symptomatisk behandling er ikke anført.

dom er en idiopatisk sygdom, der fører til progressiv stenose af den intrakraniale del af arteria carotis interna (ICA), som regel bilateralt, og dens proksimale grene (Suzuki grad 1) (Figur 2) [10, 11]. Som følge heraf opstår der et kollateralt netværk af kompensatoriske kapillærer omkring okklusionen (rete mirabile) (Suzuki grad 2-5). Efter injektion af kontraststof som led i en digital subtraktionsangiografi bliver dette netværk synligt og kommer og forsvinder som en røgsky, deraf den japanske term moyamoya. Når den ene eller begge karotider er fuldt okkluderet, forsvinder det kollaterale moyamoyanetværk igen (Suzuki grad 6). Omvendt tilstanden er mest almindelig i Asien, findes moyamoya i mange etniske populationer, herunder også kaukasiere. Moyamoyasygdom påvirker overvejende børn omkring fem år og voksne i midten af fyrrerne. Symptomer og tegn på moyamoya kan henføres til ændringer i den cerebrale blodgennemstrømning som følge af ICA-stenoserne, som disponerer til iskæmiske og hæmorrhagiske komplikationer hos patienterne. Iskæmiske tilstande omfatter ud over apopleksi transitoriske iskæmiske anfald, hovedpine og paroxysmale anfald med sensomotoriske symptomer (som tit forveksles med epileptiske anfald, og som hos børn sommetider kan fremkaldes ved hyperventilation). Der skal skelnes mellem idiopatisk moyamoyasygdom og sekundært moyamoyasyndrom, som er associeret til forskellige tilstande, heriblandt Downs syndrom, seglcelleanæmi, neurofibromatose type 1, intrakranial aterosklerose og helhjernebestråling. Direkte og indirekte revascularisering, herunder ekstrakranial-intrakranialbypass, kan standse en progression [10].

Marfans syndrom, Ehlers-Danlos' syndrom type 4 og fibromuskulær dysplasi (FMD) prædisponerer til dissektion af halskarrene [12-14]. Diagnosen er typisk ikke vanskelig at stille, hvis man er opmærksom på visse karakteristiske kendetegn, f.eks. den lange og slanke kropsbygning hos personer med Marfans syndrom eller det typiske angiografiske billede ved FMD med karotider, som ligner perler på en snor pga. talrige stenoser med mellemliggende aneurismatisk dilatation. De terapeutiske muligheder er begrænsede, men screening for anden organpåvirkning er obligatorisk (f.eks. arteria renalis-angiografi ved FMD).

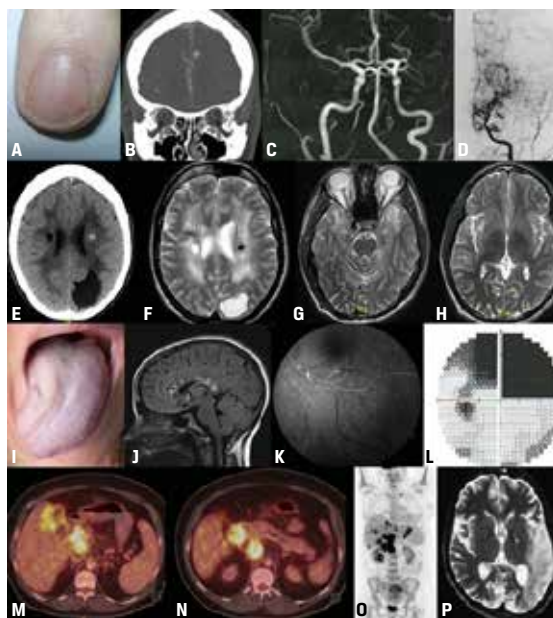
Blandt inflammatoriske årsager kan postherpetiske infarkter ipsilateralt til en nylig zoster ophthalmicus, arteritis temporalis og Takayasu arteritis nævnes. Mens de første to tilstande typisk rammer ældre, ses den sidste hovedsageligt hos yngre kvinder. Ved Takayasu arteritis fører betændelse af aorta og dens hovedgrene til stenoser, hvilket resulterer i iskæmiske symptomer, som ud over apopleksi omfatter arm- eller brystsmertter. Ligesom arteritis temporalis behandles Takayasu arteritis primært med høje doser steroider (Tabel 1) [15].

## SMÅKARSSYGDOM

Nye genetiske teknologier (*next generation sequencing*) gør det i stigende grad muligt at diagnosticere monogene årsager til småkarssygdom (Tabel 1) [16, 17].

**FIGUR 2**

Eksempler på karakteristiske kliniske og parakliniske træk, der peger i retning af specifikke diagnoser. **A og B.** Endokarditis er ofte forbundet med subunguale splinterblødninger. Mykotiske aneurismer, som typisk er lokaliseret i perifere grene, kan ses som en sen komplikation. **C og D.** Moyamoya skyldes en progredierende stenose af den intrakraniale arteria carotis interna uni- eller (ofte) bilateralt, hvilket giver anledning til dannelsen af et vaskulært kollateralt netværk, som ligner en røgsky ved konventionel angiografi. **E og F.** Porencefali og gentagne tilfælde af iskæmisk og hæmorrhagisk apopleksi hos unge voksne tyder på en *COL4A1*- eller *COL4A2*-mutation. **G og H.** Leukodystrofi, som involverer den anteriore temporalpol og capsula externa bilateralt, ses ved CADASIL. **I.** Akut indsættende smerter i ansigt eller nakke, et Horners syndrom eller påvirkning af basale kraniennerver (her n. hypoglossus) skal lede mistanken hen til en ipsilateral carotidisdissektion. **J, K og L.** Corpus callosum-»snebolde« er et typisk MR-skanningstræk ved Susacs syndrom og kan mistolkes som værende multipel sklerose, især hos patienter med et mindre fulminant sygdomsforløb. Diagnosen stilles ved oftalmologisk evaluering og dokumentation af retinale grenarterieokklusioner ved hjælp af fluorescensangiografi og tilsvarende synsfeltdefekter (reproduceret med tilladelse fra [3]). **M, N og O.** Systemisk malignitet såsom pancreascancer kan være den underliggende årsag til multiple iskæmiske infarkter. **P.** MELAS fører ofte til migræne med langvarig aura og *stroke*-lignende episoder. Læsionerne opstår oftere posterior og respekterer ikke de vaskulære territoriale grænser, da de skyldes svigt i energimetabolismen på mitokondrieniveau og ikke okklusiv karsygdom (reproduceret med tilladelse fra [4]).



CADASIL = cerebral autosomal dominant arteriopat med subkortikale infarkter og leukoencefalopati; COL4A1 = *collagen alpha-1 (type 4) chain protein*, MELAS = mitokondriemyopati, encefalomyopati, laktatacidose og *stroke*-lignende episoder.

Den mest kendte og hyppigste af disse lidelser er cerebral autosomal dominant arteriopati med subkortikale infarkter og leukoencefalopati (CADASIL), som skyldes mutationer af *NOTCH 3* på kromosom 19 (Figur 2). Patienter får typisk migræne med langvarig aura i tyverne, efterfulgt af apopleksilignende episoder i fyrerne og halvtredserne, en subkortikal demens ti år senere og til sidst præmatur død. Såkaldt CADASIL-koma, en subakut encefalopati med op til flere dages varende konfusion og bevidsthedspåvirkning, er en ofte overset præsentation. CADASIL har en penetrans på sandsynligvis 100%, og således foreligger der som regel en positiv familiehistorie, men sygdommen kan også opstå de novo. Det neuroradiologiske billede er ligesom anamnesen meget karakteristisk. Ved MR-skanning af cerebrum ses subkortikale infarkter og en diffus leukoencefalopati, som involverer den anteriore pol af temporallappen og capsula externa bilateralt. Diagnosen stilles ved genetisk testning eller hudbiopsi. Ved sidstnævnte kan man afsløre granulære osmofile aflejringer i karvæggens glatmuskelceller, hvilket påvises ved elektronmikroskopi. Hudbiopsien har dog formentlig en suboptimal sensitivitet. En *NOTCH 3*-negativ CADASIL-fænotype er velbeskrevet omend sjælden [18].

Cerebral autosomal recessiv arteriopati med subkortikale infarkter og leukoencefalopati (CARASIL) er en autosomal recessiv variant, som opstår ved mutationer i *HTRA1*. Radiologisk ligner tilstanden CADASIL. Imidlertid er CARASIL forbundet med en mere aggressiv progression med demens i 30-40-årsalderen. Lumbago og alopeci kan ses i tillæg. Sygdommen forekommer primært hos asiater, oftest hvor der er høj grad af konsangvinitet, men er ligeledes beskrevet hos ikke-asiater og uden konsangvinitet [19, 20].

Gentagne tilfælde af iskæmisk og hæmorrhagisk apopleksi hos en ung patient, hvor en MR-skanning af cerebrum viser leukodystrofiske forandringer og porencefali, tyder på en *COL4A1*- eller *COL4A2*-mutation (Figur 2) [21].

Mænd med Fabrys sygdom, en X-bunden lysosomal aflejrings sygdom associeret med en mangel på alfa-galaktosidase A og akkumulering af sfingolipider i blandt andet endotelceller, har typisk episoder med brændende smerter i hænder og fødder pga. *small fibre*-neuropati. Kutane angiokeratomer, progressivt nyre- og hjertesvigt samt tidlige øjensymptomer pga. korneale aflejringer kan opstå i tillæg til iskæmisk apopleksi [22]. Cerebrale infarkter kan skyldes småkars sygdom, embolier sekundært til involvering af hjertet samt storkarssygdom. Sidstnævnte er overproportionalt ofte associeret med infarkter i det bagre kredsløb samt elongerede og ektatiske vertebrobasilare arterier. Hos mænd kan diagnosen stilles ved at påvise alfa-galaktosidase A-mangel i plasma og leukocytter, mens genetisk testning er obligatorisk hos heterozygote kvinder

(som normalt har en mindre alvorlig fænotype pga. resterende enzymaktivitet).

Genetisk rådgivning er essentiel for alle patienter med monogenetisk apopleksi og deres pårørende. Behandlingen er symptomatisk med undtagelse af Fabrys sygdom, som kan behandles med enzymsubstitutionsterapi [22].

Blandt de ikkearvelige mikroangiopatier fortjener Susacs syndrom særlig opmærksomhed (Figur 2) (Tabel 1). Den komplette triade af synsfeltsdefekter, sensorisk hørenedsættelse og encefalopati kan være flere måneder om at udvikle sig. Kvinder er cirka tre gange hyppigere ramt end mænd. Diagnosen bygger primært på den oftalmologiske dokumentation af retinale grenarterieokklusioner ved hjælp af retinal fluorescensangiografi [23].

## ANDRE TILSTANDE

Der findes andre sjældne apopleksisyndromer, der ikke tvangsfrit kan grupperes i de ovennævnte kategorier (Tabel 2). En detaljeret redegørelse ligger uden for rammerne af denne artikel, men det bør påpeges, at screening for en underliggende malignitet (f.eks. et intravaskulært B-cellelymfom eller en pancreascancer) bør overvejes hos alle midaldrende patienter med en negativ rutineudredning (Figur 2) [24, 25]. Derudover er en anamnese med migræne med langvarig aura og mitokondriale stigmata såsom en kort statur, sensorisk hørenedsættelse, tidlig grå stær, diabetes og proksimal muskelsvaghed suspekt for mitokondriemyopati, encefalomyopati, laktatacidose, og *stroke*-lignende episoder (MELAS) (Figur 2) [26].

## KONKLUSION

Differentialdiagnosen af sjældne årsager til iskæmisk apopleksi er kompleks og kræver en struktureret tilgang med fokus på væsentlige kliniske fund og laboratorieundersøgelser i henhold til prætestandsynligheden. En korrekt diagnose er afgørende, fordi behandlingen ofte afviger væsentligt fra den for de mere almindelige former for apopleksi.

## SUMMARY

Daniel Kondziella:

Diagnosis and treatment of rare causes of ischaemic stroke  
Ugeskr Læger 2016;178:V02160101

Rare causes of ischaemic stroke comprise a plethora of diagnoses of cardioembolic, inflammatory and genetic origin. The differential diagnosis is challenging but important because these disorders (e.g. monogenetic disorders such as *COL4A1* mutations) often affect young individuals, they typically require sophisticated diagnostics (e.g. fluorescence angiography in Susac's syndrome) and they are increasingly treatable (e.g. enzyme replacement for Fabry's disease). This



review discusses practical considerations and recent diagnostic and therapeutic advances in uncommon causes of ischaemic stroke.

**KORRESPONDANCE:** Daniel Kondziella.

E-mail: daniel.kondziella@yahoo.com

**ANTAGET:** 12. april 2016

**PUBLICERET PÅ UGESKRIFTET.DK:** 27. juni 2016

**INTERESSEKONFLIKTER:** ingen. Forfatterens ICMJE-formular er tilgængelig sammen med artiklen på Ugeskriftet.dk

#### LITTERATUR

- Mozaffarian D, Benjamin EJ, Go AS et al. Executive summary: heart disease and stroke statistics-2016 update: a report from the American Heart Association. *Circulation* 2016;133:447-54.
- Diamantopoulos A, Sawyer LM, Lip GY et al. Cost-effectiveness of an insertable cardiac monitor to detect atrial fibrillation in patients with cryptogenic stroke. *Int J Stroke* 2016;11:302-12.
- Wegener M, la Cour M, Milea D, Synstab, hørehedsættelse og kognitiv dysfunktion – Susacs syndrom? *Ugeskr Læger* 2009;171:618-20.
- Abu-Amero KK, Al-Dhalaan H, Bohlega S et al. A patient with typical clinical features of mitochondrial encephalopathy, lactic acidosis and stroke-like episodes (MELAS) but without an obvious genetic cause: a case report. *J Med Case Rep* 2009;3:77.
- Hobohm C, Hagendorff A, Schulz S et al. Clinical presentation and multi-parametric screening surrogates of ischemic stroke patients suffering from infective endocarditis. *Cerebrovasc Dis* 2016;41:60-7.
- John S, Walsh KM, Hui FK et al. Dynamic angiographic nature of cerebral mycotic aneurysms in patients with infective endocarditis. *Stroke* 2015;47:e8-e10.
- Frizell AW, Higgins GL. Cardiac myxoma as a mimic: a diagnostic challenge. *Am J Emerg Med* 2014;32:1399-404.
- Mojadidi MK, Roberts SC, Winoker JS et al. Accuracy of transcranial Doppler for the diagnosis of intracardiac right-to-left shunt: a bivariate meta-analysis of prospective studies. *JACC Cardiovasc Imaging* 2014;7:236-50.
- Zhao E, Wei Y, Zhang Y et al. A comparison of transthoracic echocardiography and transcranial Doppler with contrast agent for detection of patent foramen ovale with or without the Valsalva maneuver. *Medicine* 2015;94:e1937.
- Scott RM, Smith ER. Moyamoya disease and moyamoya syndrome. *N Engl J Med* 2009;360:1226-37.
- Hever P, Alamri A, Tolia C. Moyamoya angiopathy – is there a Western phenotype? *Br J Neurosurg* 2015;29:765-71.
- Ortiz J, Ruland S. Cervicocerebral artery dissection. *Curr Opin Cardiol* 2015;30:603-10.
- Beridze N, Frishman WH. Vascular Ehlers-Danlos syndrome: pathophysiology, diagnosis, and prevention and treatment of its complications. *Cardiol Rev* 2016;20:4-7.
- de Bray JM, Marc G, Pautot V et al. Fibromuscular dysplasia may herald symptomatic recurrence of cervical artery dissection. *Cerebrovasc Dis* 2007;23:448-52.
- Soussan M, Nicolas P, Schramm C et al. Management of large-vessel vasculitis with FDG-PET: a systematic literature review and meta-analysis. *Medicine (Baltimore)* 2015;94:e622.
- Haffner C, Malik R, Dichgans M. Genetic factors in cerebral small vessel disease and their impact on stroke and dementia. *J Cereb Blood Flow Metab* 22. apr 2015 (e-pub ahead of print).
- Choi JC. Genetics of cerebral small vessel disease. *J Stroke* 2015;17:7-16.
- Pantoni L, Pescini F, Nannucci S et al. Comparison of clinical, familial, and MRI features of CADASIL and NOTCH3-negative patients. *Neurology* 2010;74:57-63.
- Nozaki H, Nishizawa M, Onodera O. Features of cerebral autosomal recessive arteriopathy with subcortical infarcts and leukoencephalopathy. *Stroke* 2014;45:3447-53.
- Tikka S, Baumann M, Siitonen M et al. CADASIL and CARASIL. *Brain Pathol* 2014;24:525-44.
- Kuo DS, Labelle-Dumais C, Gould DB. COL4A1 and COL4A2 mutations and disease: insights into pathogenic mechanisms and potential therapeutic targets. *Hum Mol Genet* 2012;21:R97-R110.
- Kolodny E, Fellgiebel A, Hilz MJ et al. Cerebrovascular involvement in Fabry disease: current status of knowledge. *Stroke* 2015;46:302-13.
- Dörr J, Ringelstein M, Duning T et al. Update on Susac syndrome: new insights in brain and retinal imaging and treatment options. *J Alzheimers Dis* 2014;42(suppl 3):S99-S108.
- Kouzmitcheva E, Steriade C, Prica A et al. Clinical reasoning: a 66-year-old man with recurrent multi-territory infarcts. *Neurology* 2015;84:e195-e201.
- Armenian SH, Xu L, Ky B et al. Cardiovascular disease among survivors of adult-onset cancer: a community-based retrospective cohort study. *J Clin Oncol* 2016;34:1122-30.
- El-Hattab AW, Adesina AM, Jones J et al. MELAS syndrome: clinical manifestations, pathogenesis, and treatment options. *Mol Genet Metab* 2015;116:4-12.