

Bogdan Neamțu<sup>1,2</sup>, Raluca Costea<sup>2</sup>  
ACCIDENTUL VASCULAR CEREBRAL ISCHEMIC LA COPII.  
CONTROVERSE, DISCORDANȚE, TENDINȚE ACTUALE

<sup>1</sup> Universitatea Lucian Blaga Sibiu, Facultatea de Medicină

<sup>2</sup> Spitalul Clinic de Pediatrie Sibiu

SUMMARY

ISCHEMIC STROKE IN CHILDREN. CONTROVERSIES, DISCORDANCES, ACTUAL TRENDS

**Keywords:** intracranial focal stenotic arteriopathy in children, causes and treatment, controversies and discordances.

**Theme topicality.** *Of a great interest, including in developed countries, the focal cerebral arteriopathy (FCA), is one of the most important causes of ischemic stroke (IS) in children. In the last decade have been registered considerable improvements for identifying, understanding and managing of IS in pediatrics. Still persists yet some discordances/controversies looking the definitions, classifications, even therapeutic management of IS.*

**The material,** as well as the scientific methods used, are the ones to review the literature data regarding the discordances, controversies and actual trends in IS in childhood.

**The results** are focused on information such as: 1) the intracranial focal stenotic arteriopathy (ISA) is a main cause of IS in children and, also, a unique model of a unilateral, localized and time-limited arteriopathic process, quasi-specific to childhood; the mechanism of ISA, although it remains largely unknown, is probably inflammatory one; 2) there is currently no evidence that other treatments (antiviral, antiinflammatory and anticoagulant) are better than aspirin monotherapy in relapse preventing or in functional outcomes improvement; 3) the acute interventions, such as thrombolysis and thrombectomy, can be effective in children which meet very selective criteria; they are exclusively preserve to units where all care providers are prepared to manage all children with acute IS. After the neonatal IS, the early clinical management is mandatory in children with high risk of cerebral palsy, but there is still few evidences to suggest that early presymptomatic clinical intervention is effective.

**Conclusions.** *The findings are revealed by pediatric literature, in connection with persistent controversies regarding the definitions, classifications, and even the various therapeutic management from different countries. Are therefore imperative to make a unified international guidelines regarding IS in children, based on updated knowledge.*

SUMMARY

**Cuvinte-cheie:** arteriopatia focală stenoizantă intracraniană la copil, cauze și tratament, controverse și discordanțe.

**Actualitatea temei.** *De mare actualitate, inclusiv în țările dezvoltate, arteriopatiile cerebrale focale (FCA) reprezintă una dintre cele mai importante cauze ale accidentului vascular cerebral (AVC) ischemic la copil. În ultimul deceniu, s-au înregistrat progrese considerabile în identificarea, înțelegerea și gestionarea AVC ischemic în pediatrie. Totuși, persistă încă discordanțe/controverse privind definițiile, clasificările și chiar gestionările terapeutice ale AVC ischemic.*

**Materialul și metodele științifice folosite,** sunt acelea de trecere în revistă a datelor din literatură privind controversele, discordanțele și tendințele actuale referitoare la AVC ischemic la copil.

**Rezultatele** se concretizează în informații precum: 1) arteriopatia focală stenoizantă intracraniană (AIS) este o cauză principală a AVC la copil și un model unic al unui proces arteriopat ic unilateral, localizat și limitat în timp, cvasi-specific copilăriei; natura AIS deși rămâne încă în mare parte necunoscută, este probabil inflamatorie; 2) nu există în prezent dovezi că alte tratamente (antivirale, antiinflamatoare, anticoagulante) sunt mai bune decât monoterapia cu aspirină în prevenirea recidivei sau în îmbunătățirea rezultatelor funcționale; 3) intervențiile acute, cum ar fi tromboliza sau trombectomia, pot fi eficiente la copiii care îndeplinesc criterii foarte selective; ele sunt apanajul exclusiv al unităților unde toți furnizorii de servicii de îngrijire sunt pregătiți să gestioneze copiii cu AVC acut. După AVC neonatal, monitorizarea clinică precoce este obligatorie la copiii cu risc crescut de paralizie cerebrală; totuși există puține dovezi care să sugereze că intervenția clinică presimptomatică timpurie este eficientă.

**Concluziile** sunt relevate de literatura pediatrică în legatură cu persistența controverselor privind definițiile, clasificările și chiar gestionările terapeutice diferite în diverse țări. Sunt, deci, imperios necesare orientări internaționale unificate privind AVC pediatric, pe baza cunoștințelor actualizate.

**Introducere.** AVC ischemic la copil era considerat altă dată o eventualitate patologică foarte rară; în prezent incidența acestuia este destul de comună, fiind estimată la 1,6/100 000 copii/an [6], AVC fiind asociat pe termen lung cu o morbiditate semnificativă.

**Obiective.** Lucrarea își propune să prezinte cele mai recente date legate de managementul arteriopatiilor cerebrale tranzitorii (TCA) sau FCA în AVC ischemic la copii. Se cunoaște faptul că prognosticul TCA/FCA este corelabil cu riscul de recurență. Cu toate acestea, studiile europene afirmă un risc scăzut [12], în timp ce recurența cumulativă de risc la 1 an este raportată la 25% din copiii cu TCA de studiul VIPS din International Pediatric Stroke Study (IPSS) [5]. Aceste discordanțe s-ar explica prin selecția inevitabilă a cazurilor severe [12], lipsa imagisticii follow-up [5], precum și utilizarea insuficientă a medicației antitrombotice în contextul unor vaccinări insuficiente asociate unor infecții ale SNC. Discordanțe și chiar controversate au existat și între unele studii actuale și mai vechi care sugerează că aspirina poate să scadă rata de recurență și să amelioreze rezultatul funcțional al copiilor cu AIS și alte studii care nu au constatat nici o corelație statistică între terapia antitrombotică și riscul de recidivă [5]. Deși o arteriopatie subiacentă este adesea raportată ca factor determinant al unui rezultat nesatisfăcător, există și posibilitatea ca nu toate arteriopatiile să aibă aceleași prognoze [12].

**Rezultate.** În patogenia TCA/FCA, în mare măsură speculativă, pare tot mai plauzibil modelul postulat de „vasculita” autolimitată, unilaterală, localizată și tranzitorie, inflamație arterială limitată la trifurcația carotidei [5]. Modelul nu exclude interacțiunea altor factori, cum ar fi factorii protrombotici locali și sistemici, vasospasmul, susceptibilitatea genetică și epigenetică. Spre deosebire de arteriopatiile cerebrale cu mecanism bine înțeles și definit, cum ar fi siclemia, boala moyamoya sau angiita primară a SNC, riscul de recurență al TCA/FCA este redus numai sub tratament antitrombotic.

Conform ghidurilor în vigoare, tratamentul medical de prevenire a recurenței AVC ischemic, după 2017 Royal College of Paediatrics and Child Health (RCPCH) Stroke in Childhood Guideline, constă în: continuarea tratamentului antitrombotic inițiat și reducerea dozei de aspirină de la 5 mg/kg la 1 mg/kg, după 14 zile, cu excepția bolnavilor de siclemie sau care au primit deja tratament anticoagulant; alegerea agentului antitrombotic la pacienții cu afecțiuni cardiace, care trebuie stabilită de la caz la caz, ca și durata tratamentului antitrombotic; menținerea nivelurilor adecvate de hidratare la pacienții cu arteriopatii ocluzive, mai ales atunci când primesc necesarul nutrițional în PEV sau în timpul unei intercurențe.

Un singur studiu (retrospectiv) a comparat aspirina (4 mg/kg/zi) și heparina cu greutate moleculară mică, studiu care nu a constatat diferențe semnificative privind rata de recurență și efectele adverse.

Raționamentul care susține exclusiv aspirina pentru prevenirea secundară a TCA/FCA și AIS „criptogen” include, printre altele, avantajul aspirinei de a fi un medicament consacrat, ieftin și disponibil pe scară largă, ușor și sigur de utilizat la copii, administrat într-o singură doză zilnică orală, cu un interval terapeutic mare; terapia cu aspirină poate fi întreruptă după 1 an sau odată cu încetarea progresiei leziunilor arteriale [5]; avantajul tratamentului suplimentar cu steroizi pe baza prezumției de „natură inflamatorie a arteriopatiei” este neclar [4].

Pentru stabilirea fermă a diagnosticului de TCA și pentru ghidarea terapeutică, monitorizarea imagistică atentă a vasculopatiei rămâne esențială în primul an.

**Arteriopatia post-varicelă.** Încă din ultima decadă a secolului 20, s-a observat că AVC ischemic, FCA/TCA, au asociat în antecedente infecția cu virusul varicelo-zoster (VZV). Până în prezent, diagnosticul de arteriopatie post-varicelă (PVA) s-a bazat pe criterii exclusiv radiologice și clinice, spre deosebire de adulți, pentru care diagnosticul de PVA s-a bazat pe studiul LCR, în special prezența anticorpilor anti-VZV intratecal, test de diagnostic cu fiabilitate, sensibilitate și specificitate ridicate.

Nagel și colab., într-un studiu retrospectiv (nivelul C), totalizând 30 de pacienți, dintre care și 5 copii, au recomandat utilizarea steroizilor/aciclovirului la pacienții cu vasculopatie VZV confirmată biologic, motivând că riscul de progresie (extindere) a arteriopatiei, și de recurență, ar fi fost mai mare decât dacă pacienții nu ar fi fost tratați [14]. Acesta este contextul în care specialiștii în AVC pediatric au început să susțină un tratament similar cu cel de la adulți, de scurtă durată, cu steroizi și aciclovir [15]. PVA prezintă, de obicei, un curs monofazic, vasculopatia tinzând spontan să se stabilizeze sau să se îmbunătățească mai curând, decât să ajungă la definirea unui TCA.

În concluzie, în prezent, în pediatrie, există puține argumente pentru a susține terminologia „AVC tratabil”, date fiind următoarele: rezultatul AVC este determinat, în esență, de severitatea deficitului neurologic la debut; evoluția este, în general, monofazică, riscul de recurență este scăzut sub tratament cu aspirină.

**Tromboliza mecanică intravenoasă/intratecală la copii.** La adulți, strategia de gestionare rapidă, în faza hiperacută, a bolii suspectate și existența centrelor dedicate AVC au demonstrat o reducere a mortalității post-AVC. Strategiile de reperfuție s-au bazat mult pe tromboliza intravenoasă. O meta-analiză a datelor individuale, pacienți adulți, inclusă în nouă studii randomizate a confirmat faptul că reperfuția cu reteplază intravenos (rtPA) în interval de 4,5 ore de la debutul AVC este benefică indiferent de vârstă sau de severitate, dar metoda a fost asociată cu risc crescut de hemoragie intracraniană fatală în primele 7 zile.

Managementul AVC la adult se schimbă rapid, o meta-analiză a datelor individuale ale pacienților din

cinci studii a arătând: reducerea semnificativă a dizabilității la 90 de zile, indiferent de caracteristicile pacientului, fără creșterea mortalității sau a ratei hemoragiei intracraniene simptomatice [3]. În consecință, există tentația de aplicare a unor astfel de strategii și la copii, ținând seama de faptul că diagnosticul întârziat al AVC pediatric este obișnuit și tehnicile cu ferestre de timp mai mari ar putea fi mai ușor de implementat. Deși rtPA nu este aprobată sub vârsta de 18 ani, numeroase rapoarte de caz sau serii mici de cazuri au evidențiat utilizarea pediatrică a strategiei de reperfuție rtPA și/sau trombectomiei mecanice, adesea cu rezultat favorabil [11]. Inițierea unui studiu privind tromboliza în IS pediatric ar fi dificil de susținut din cauza lipsei de subiecți înrolabili. În plus, la copii, AVC este adesea cauzat de arteriopatie inflamatorie ocluzivă, deci este de așteptat ineficiența trombolizei în stabilizarea arteriopatiei inflamatorii stenozante fără componentă trombotică francă.

Tromboliza in situ sau trombectomia trebuie să fie luate în considerare la pacienții selectați care îndeplinesc aceste criterii, dar prezentând contraindicații pentru tromboliza sistemică (intervenții chirurgicale, inclusiv majore și recente, traume, tratament anticoagulant eficient) sau diagnostic întârziat până la 8 ore de la debut în AVC supratentorial și până la 24 ore în ocluzia arterei bazilare [3,11]. Decizia finală de a efectua tromboliza/trombectomia va rezulta astfel dintr-o judecată clinică comună în timp real, susținută de mai multe evidențe bazate pe dovezi. O astfel de abordare pragmatică, dar anticipată, va aduce beneficii tuturor copiilor cu AVC, îmbunătățind toate etapele și strategiile de diagnosticare, tratament și prevenire a recurenței AVC [10].

**Infarctul ischemic arterial neonatal (NAIS)** este un eveniment cerebrovascular cu simptome clinice care apar în primele 28 de zile postnatale.

În prezent, este bine stabilit că sugarii care au avut NAIS sunt expuși riscului de a dezvolta probleme motorii, de la cele fine până la dizabilități majore, 20-30%, și, în final, paralizie cerebrală unilaterală (CP) [6]. Sugarii cu leziuni cerebrale relativ mici, dar localizate în mod specific (cortexul, centrul semioval sau brațul posterior ale capsulei interne) pot dezvolta, de asemenea, CP [2].

Primele semne ale deficitului motor devin observabile nu mai devreme de 3-4 luni, manifeste, de obicei, ca forme de atingere asimetrică [1]. Există, prin urmare, o perioadă de incertitudine clinică, dar, în același timp, și „fereastra de timp” în care s-ar putea interveni și modifica traiectoria de dezvoltare motorie prin implementarea unei terapii specifice. Ca urmare, detectarea promptă a deficitului motor după NAIS pare necesară pentru implementarea intervențiilor motorii precoce [7], care sunt definite ca o intervenție terapeutică ce vizează abilitățile motorii [13]. Intervențiile motorii precoce, în prezent, urmăresc „stimularea”

mişcărilor copiilor în această perioadă de dezvoltare neuronală intensă și rapidă. Totuși, cercetări recente efectuate asupra copiilor care au suferit un AVC perinatal au subliniat utilitatea potențială a stimulării cerebrale neinvazive (NIBS), reprezentată de stimularea magnetică transcranială repetată, cuplată sau nu cu o intervenție mai clasică motorie, cum ar fi terapia de constrângere [9].

Totuși, înainte ca NIBS să poată fi propusă sugărilor, principiile neurofiziologice, eficacitatea și siguranța intervențiilor modulatorie trebuie să fie stabilite mai întâi la copiii mai mari (Adam Kirton) [8]. Se sugerează că inițierea intervenției timpurii pentru toți sugarii NAIS, ar trebui restrânsă la un grup selectat de pacienți cu risc crescut de apariție a CP, risc stabilit pe baza instrumentelor clinice și a criteriilor de imagistică precoce [12].

**Discuții.** Frecvența AVC pediatric este reflectată de numărul tot mai mare de publicații din revistele medicale consacrate. Mai buna cunoaștere a AVC s-a regăsit într-o mai bună recunoaștere a acestuia, generând multe și noi provocări pentru neuropediatru, confruntat cu numeroase situații clinice diferite dependente de vârstă. Mecanismele de producere ale AVC ischemic pediatric în curs de elucidare, semnificativ diferite de mecanismele AVC la adult, implică adesea factori declanșatori inflamatori. Paradoxal, se observă o tendință de includere în practica clinică pediatrică a orientărilor curente pentru AVC la adult, chiar dacă există puține dovezi pentru această abordare.

Situația pentru AVC perinatal care cuprinde sindroame distincte cu rezultate diverse este diferită. NAIS este cel mai bine studiat, caracteristicile lui sunt acum ușor recunoscute, iar acest fapt trebuie să servească la dezvoltarea unei strategii unice de reabilitare care ar putea atenua consecințele unei leziuni focale precoce.

Literatura medicală pediatrică relevă persistența controverselor privind definițiile, clasificările și gestionările terapeutice în diverse țări. Sunt imperios necesare orientări internaționale unificate privind AVC pediatric, care ar putea fi realizate în două etape:

- prima etapă presupune delimitarea și omogenizarea clasificării actuale a arteriopatiilor cerebrale din copilărie, precum și identificarea precoce a biomarkerilor și distingerea limitei de timp pentru stadiile incipiente ale unei boli arteriale cronice care prezintă un risc ridicat de recurență a AVC;

- a doua etapă, ce implică studii terapeutice, în domeniul AVC pediatric (cu excepția siclemiei): modelele clasice ale studiilor clinice fiind inadecvate pentru unele boli rare, soluția va rezulta probabil din *studii de evaluare comparativă*; prezumția de arteriopatie inflamatorie necesită efectuarea unui studiu privind utilitatea steroizilor ca medicație adițională la aspirina în monoterapie; *colectarea* cuprinzătoare a tuturor datelor în cadrul unei populații bine definite va facilita

o mai bună înțelegere a siguranței și eficacității trombolizei i.v.; dezvoltarea unei *intervenții precoce* după AVC perinatal, în special în cazul programelor centrate pe familie, necesită studii suplimentare; tehnologia computerizată este chemată să realizeze *evaluări standardizate și programe de reabilitare* atractive și distractive, promovate de comunitatea de medicină fizică și de reabilitare.

### **Concluzii**

1. AIS este o cauză principală a AVC la copil și un model unic al unui proces arteriopatic unilateral, localizat și limitat în timp, cvasi-specific copilăriei.

2. Natura acestei arteriopatii focale, deși rămâne încă în mare parte necunoscută, implicând frecvent agenți infecțioși declanșatori, este probabil inflamatorie.

3. Nu există în prezent dovezi că alte tratamente (antivirale, antiinflamatoare, anticoagulante) sunt mai bune decât monoterapia cu aspirină în prevenirea recidivei sau în îmbunătățirea rezultatelor funcționale.

4. Intervențiile acute, cum ar fi tromboliza sau trombectomia, pot fi eficiente la copiii care îndeplinesc criterii foarte selectiv.

5. După AVC neonatal, monitorizarea clinică precoce este obligatorie la copiii cu risc crescut de paralizie cerebrală, dar există puține dovezi care să sugereze că intervenția clinică presimptomatică timpurie este eficientă.

### **Mulțumiri:**

Acest studiu a fost realizat în Spitalul Clinic de Pediatrie Sibiu, în cadrul Centrului de Cercetare și Telemedicină în Bolile Neurologice la Copii – proiectul CEFORATEN (ID 928 SMIS-CSNR 13605), grantul cu numărul 432/21.12.2012 finanțat de către ANCSI prin Programul Operațional Sectorial ”Creșterea competitivității Economice”.

### **Bibliografie**

1. Chen CY, Lo W, Tafone S ș.a. Perinatal stroke causes abnormal trajectory and laterality in reaching during early infancy. *Res Dev Disabil* 2015, 38: 301-308.

2. Dinomais M, Groeschel S, Hertz-Pannier L ș.a. Long term motor function after neonatal stroke: Lesion localization above all. *Hum Brain Mapp* 2015, 36:4793-4807.

3. Fisher M, Saver JL. Future directions of acute ischaemic stroke therapy. *Lancet Neurol* 2015, 14: 758-767.

4. Fullerton HJ, deVeber GA, Hills NK ș.a. Inflammatory Biomarkers in Childhood Arterial Ischemic Stroke: Correlates of Stroke Cause and Recurrence. *Stroke* 2016, 47: 2221-2228.

5. Fullerton HJ, Hills NK, Wintermark M ș.a. Risk of Recurrent Arterial Ischemic Stroke in Childhood: A Prospective International Study. *Stroke* 2016, 47:53-59.

6. Grunt S, Buerki SE, Mazenauer L ș.a. Incidence and outcomes of symptomatic neonatal arterial ischemic stroke. *Pediatrics* 2015, 135:e1220-1228.

7. Hadders-Algra M. Early diagnosis and early intervention in cerebral palsy. *Front Neurol* 2014, 5:185.

8. Kirton A. Advancing non-invasive neuromodulation clinical trials in children: Lessons from perinatal stroke. *Eur J Paediatr Neurol* 2016. pii: S1090-3798(16)30091-5. doi: 10.1016/j.ejpn.2016.07.002.

9. Kirton A, Andersen J, Herrero M ș.a. Brain stimulation and constraint for perinatal stroke hemiparesis: The PLASTIC CHAMPS Trial. *Neurology* 2016, 86:1659-1667.

10. Ladner TR, Gindville MC, Mahdi J ș.a. Pediatric Acute Stroke Protocol Activation in a Children's Hospital Emergency Department. *Stroke* 2015, 46:2328-2331.

11. Madaelil TP, Cross DT, Kansagra AP ș.a. Mechanical thrombectomy in pediatric acute ischemic stroke: Clinical outcomes and literature review. *Interv Neuro-radiol* 2016.

12. Mallick AA, Ganesan V, Kirkham FJ ș.a. Outcome and recurrence one year after paediatric arterial ischaemic stroke in a population-based cohort. *Ann Neurol* 2016.

13. Morgan C, Darrah J, Gordon AM ș.a. Effectiveness of motor interventions in infants with cerebral palsy: a systematic review. *Dev Med Child Neurol* 2016.

14. Nagel MA, Cohrs RJ, Mahalingam R ș.a. The varicella zoster virus vasculopathies: clinical, CSF, imaging, and virologic features. *Neurology* 2008, 70:853-860.

15. Steinlin M, Mackay MT. Emergency management of ischemic stroke in children. *Curr Treat Options Neurol* 2015, 17:349.