

© Mariana Sprincean^{1,2}, Svetlana Hadjiu^{1,2}, Cornelia Calcii^{1,2}, Stela Racoviță¹, Olga Tihai¹, Cristina Popa¹, Aliona Dumitraș¹, Elena Halabudenco¹, Nadejda Lupușor^{1,2}, Ninel Revenco^{1,2}

MARIANA SPRINCEAN, SVETLANA HADJIU, CORNELIA CALCII, STELA RACOVIȚĂ,
OLGA TIHAI, CRISTINA POPA, ALIONA DUMITRAȘ, ELENA HALABUDENCO,
NADEJDA LUPUȘOR, NINEL REVENCO

BOLILE GENETICE CU RISC DE ACCIDENT VASCULAR CEREBRAL ISCHEMIC LA COPII

¹Universitatea de Stat de Medicină și Farmacie "N. Testemițanu",

²IMSP Institutul Mamei și Copilului

REZUMAT

În articol sunt analizate bolile genetice cu risc de accident vascular cerebral ischemic (AVCI) la copii, precum: sindromul Marfan, osteogeneza imperfectă, siclemia, sindromul Ehlers-Danlos, boala Fabry, neurofibromatoza, etc. Diagnosticul bolilor genetice și a determinantelor AVCI este dificil de efectuat, în deosebi la copilul de vârstă fragedă, deoarece patologiile genetice au diverse etiologii și variate aspecte patogenetice. Unele boli genetice, în special cu risc de AVCI la copii, pot fi reprezentate de patologii ereditare și congenitale, anomalii de dezvoltare ale sistemului nervos central, diaplazii ereditare ale țesutului conjunctiv, patologii neuro-genetice ereditare, etc. În scopul stabilirii unui diagnostic corect este necesar de efectuat un examen clinico-genealogic corect și complet, de evaluat diverse metode de investigație paraclinică, precum și consultul medico-genetic al familiilor copiilor bolnavi. **Concluzie.** Bolile genetice cu risc de AVCI, mai cu seamă în perioada recentă de dezvoltare a complexului de științe medicale, se configurează a fi un subiect extrem de important de preocupare pentru societatea contemporană în genere, în efortul ei susținut de a-și asigura o dezvoltare durabilă și stabilă. Diagnosticarea precoce a bolilor genetice contribuie la preîntâmpinarea apariției AVCI la copii.

Cuvinte cheie: accident vascular cerebral ischemic (AVCI), diagnostic, patologii genetice, copii.

SUMMARY

GENETIC DISEASES WITH RISK OF ISCHEMIC STROKE IN CHILDREN

The article analyzes the genetic diseases with risk of ischemic stroke (IS) in children, such as: Marfan syndrome, osteogenesis imperfecta, sickle cell disease, Ehlers-Danlos syndrome, Fabry disease, neurofibromatosis, etc. The diagnosis of genetic diseases and the determinants of IS is difficult to perform, especially in young children, because genetic pathologies have various etiologies and various pathogenetic aspects. Some genetic diseases, especially with a risk of stroke in children, can be represented by hereditary and congenital pathologies, developmental abnormalities of the central nervous system, hereditary diplasias of the connective tissue, hereditary neuro-genetic pathologies, etc. In order to establish a correct diagnosis, it is necessary to carry out a correct and complete clinical-genealogical examination, to evaluate various methods of paraclinical investigation, as well as the medico-genetic consultation of the families of sick children.

Conclusion. Genetic diseases with a risk of stroke, especially in the recent period of development of the complex of medical sciences, are shaping up to be an extremely important subject of concern for contemporary society in general, in its sustained effort to ensure sustainable development and stable. Early diagnosis of genetic diseases contributes to the prevention of IS in children.

Key words: ischemic stroke, diagnosis, genetic pathologies, children.

РЕЗЮМЕ

ГЕНЕТИЧЕСКИЕ ЗАБОЛЕВАНИЯ С РИСКОМ ИШЕМИЧЕСКОГО ИНСУЛЬТА У ДЕТЕЙ

В статье проанализированы генетические заболевания с риском ишемического инсульта у детей, такие как: синдром Марфана, несовершенный остеогенез, серповидно-клеточная анемия, синдром Элерса-

Данлоса, болезнь Фабри, нейрофиброматоз и др. Диагностика генетических заболеваний и детерминанты ишемического инсульта затруднена, особенно у детей раннего возраста, поскольку генетические патологии имеют различную этиологию и различные патогенетические аспекты. Некоторые генетические заболевания, особенно с риском инсульта у детей, могут быть представлены наследственными и врожденными патологиями, аномалиями развития центральной нервной системы, наследственными дисплазиями соединительной ткани, наследственными нейрогенетическими патологиями и др. Для установления правильного диагноза необходимо провести правильное и полное клинико-генеалогическое обследование, оценить различные методы параклинического исследования, а также медико-генетическое консультирование семей больных детей.

Выводы. Генетические заболевания с риском развития инсульта, особенно в новейший период развития комплекса медицинских наук, становятся чрезвычайно важным предметом озабоченности современного общества в целом, в его неуклонном стремлении обеспечить устойчивое развитие и стабильность. Ранняя диагностика генетических заболеваний способствует профилактике ишемического инсульта у детей.

Ключевые слова: ишемический инсульт, диагностика, генетические патологии, дети.

INTRODUCERE

AVC reprezintă o boală rară la copii și adolescenți, deseori subestimată, cu un impact major asupra morbidității și mortalității. Incidența AVC pediatrică potrivit mai multor studii este de 2-13/ 100000 copii pentru AVC ischemic, 1-5/ 100000 copii pentru AVC hemoragic și 0,67/100000 copii pentru tromboza sinusurilor venoase cerebrale. AVCI cel mai des apare în perioada prenatală și în primele 28 de zile cu o frecvență de 1:4000 de nou-născuți vii [1]. AVCI fetal apare între săptămâna a 14-a de gestație până la naștere. AVCI perinatal este determinat de o leziune ischemică care apare de la a 20-a săptămână de gestație până la 28 de zile postnatal. Datele din literatură semnifică că AVCI perinatal apare la 1 din 2300-5000 de nou-născuți vii, rata mortalității estimate fiind de 3.49/100.000 anual [2]. AVCI neonatal reprezintă o subcategorie din cadrul AVCI perinatal. Aceste date posibil sunt subestimate, din cauza manifestărilor clinice obscure ale AVCI neonatal.

AVCI neonatal produce o morbiditate semnificativă, deficite severe neurologice și cognitive pe termen lung, inclusiv paralizie cerebrală, epilepsie, dizabilități de neurodezvoltare, tulburări comportamentale, afectarea funcției vizuale și a limbajului. La unii copii AVC neonatal este recunoscut numai retrospectiv, atunci când aceștea vor prezenta hemipareză sau convulsii după primele luni de viață [3].

Etiologia AVCI în copilărie este multifactorială. Potrivit autorilor M.T. Mackay, M. Wiznitzer, S.L. Benedict ș.a. se evidențiază cinci grupuri principale de factori etiologici ai AVC pediatric: Boli ale sistemului sanguin (boala Shelnain-Genocha, anemia aplastică, hemofilia, hemoglobinopatiile, leucemia, sindromul von Hippel-Lindau); Diverse tipuri de trombocitopenii, coagulopatii și vasculopatii; Malformațiile congenitale de cord; Tulburările congenitale de metabolism; Vasculitele (vasculita reumatică, vasculita cerebrală primară, bolile Moyamoya, Tacyasu, Behcet ș.a. [4].

Stabilirea etiologiei AVCI la copii este un domeniu foarte important, acesta fiind cauzat de factorii etio-

logici multipli, diferiți față de adult. Variatele aspecte etiopatogenetice ale AVCI la copii sunt concepute, preponderent, prin prisma factorilor de risc. Investigațiile privind stabilirea etiologiei și mecanismelor fiziopatologice celulare ale ischemiei cerebrale la copii pot orienta cercetările raționale și strategiile terapeutice în AVCI pediatric.

Prezentăm bolile genetice cu risc de AVCI la copii.

REZULTATE ȘI DISCUȚII

Determinantele AVCI la copil sunt mult mai numeroase decât la adulți (în principal datorită plăcilor de aterom și hipertensiune arterială), iar diagnosticul este mult mai dificil, deoarece manifestările clinice pot fi insidioase, iar metodele de diagnostic implică dificultăți suplimentare (ca sedarea) [5]. Deși AVCI la adulți este foarte studiat, în acest context există un spectru larg de literatură referitor la AVCI la adulți, literatura publicată vizavi de AVCI în copilărie este mult mai săracă.

Sinteza datelor din literatură sugerează că etiologia AVC la copii este multifactorială, iar bolile genetice sunt considerate a fi factori de risc semnificativ în peste jumătate din cazuri [6]. Dintre bolile genetice cu risc de AVC la copii menționăm: scleroza tuberoasă, displazia fibromusculară, boala Moyamoya, sindromul MELAS, displaziile ereditare ale țesutului conjunctiv, siclemia, teleangiectazia hemoragică ereditară (sindromul Osler-Weber-Rendu), hiperhomocisteinemia, homocisteinuria, boala Fabry, xantomatoza cerebrotendinoasă etc.

Bolile ereditare ale țesutului conjunctiv constituie factori de risc majori în etiologia AVCI la copii. Bolile conjunctive se referă la unele patologii rare, care rezultă din modificări structurale și / sau morfofuncționale ale proteinelor constitutive ale matricei extracelulare a țesutului conjunctiv [7]. Aceste boli sunt responsabile de modificările pielii, ale sistemului osteoarticular, ale organelor viscerale și ale sistemului vascular. Ele pot implica sistemul cerebrovascular care provoacă procese steno-ocluzive la nivelul arterelor extracraniene și in-

tracriene, disecții vasculare și dilatații anevrismale responsabile de complicații cerebrovasculare atât de tip ischemic, cât și de tip hemoragic.

Rinichiul polichistic autozomal-dominant este o boală de țesut conjunctiv care apare la vârsta juvenil-adultă, cu chisturi renale și hepatice multiple și înrăutățirea funcției renale. Au fost identificate două gene responsabile pentru boală, PKD1 și PKD2, care codifică polichistina-1 și, respectiv, polichistina-2. Manifestările vasculare includ anevrisme intracriene, alterații dolicoectatice și disecții ale vaselor intracriene, disecții ale aortei toracice și anevrisme coronariene. Aneurismele intracriene se găsesc la aproximativ 16% dintre pacienții cu rinichi polichistic și antecedente familiale pozitive pentru anevrisme și la 6% dintre cei cu istoric negativ. Riscul de a dezvolta un anevrism după un studiu inițial angiografic negativ este scăzut, fiind de aproximativ 3% la vârsta de 10 ani la pacienții cu antecedente familiale de anevrisme intracriene. La subiecții cu rinichi polichistic nu există dovezi ale unui risc mai mare de ruptură și hemoragie subarahnoidă în comparație cu populația generală cu anevrisme, chiar dacă vârsta medie în momentul rupturii este mai mică. În cazul pacienților cu rinichi polichistic dominant autozomal se recomandă efectuarea unui studiu non-invaziv folosind angiografie CT sau RMN a vaselor intracriene, în prezența a cel puțin unui membru al familiei cu rinichi polichistic și istoric de hemoragie subarahnoidă sau a unui membru al familiei cu rinichi polichistic și constatare a faptului că anevrismul intracranian nu este rupt [8].

Sindromul Marfan este un sindrom ce afectează țesutul conjunctiv, cu mod de transmitere autozomal-dominant, caracterizat prin dismorfism scheletic, anomalii oculare, dilatarea rădăcinii aortice cu sau fără insuficiență de valvă și dilatare asimptomatică a sacului dural. În cazul a circa 25% dintre probanzi, această mutație se produce de novo. Pacienții cu sindrom Marfan prezintă de obicei un risc crescut de eșec al valvei aortice și disecția aortică cu o posibilă implicare a vaselor epiaortice, în timp ce asocierea cu anevrisme intracriene rămâne controversată. Sindromul Marfan trebuie suspectat la toți pacienții cu disecția trunchiurilor supraortice ca o extensie a disecției aortice. Pe de altă parte, sindromul Marfan nu trebuie considerat o cauză izolată a disecției carotide sau vertebrale la pacienții cu AVC minor, în absența altor caracteristici ale bolii, în special anevrismul aortic și / sau aspectele caracteristice anevrismelor aortice [9]. Suspiciunea clinică este susținută de prezența anomaliilor tipice osteoscheletale, care configurează habitusul marfanoid la pacient și în mediul familial, prin prezența dilatării sacului dural la CT / RMN și detașarea lentilei (ectopia lentis). Diagnosticul este confirmat prin găsirea mutației genei FBN1, situată pe cromozomul 15q21.1, care codifică proteina fibrilară I ECM.

Sindromul Ehlers-Danlos (EDS) cuprinde un grup vast și eterogen de boli ereditare care afectează țesuturile

conjunctive și se caracterizează prin următoarele: (I) Hipermobilitate articulară generalizată și complicații osteoarticulare conexe. (II) Displazia dermului și fragilitatea importantă a pielii cu defect de cicatrizare. (III) Fragilitatea organelor interne și vasculare, cu tendința de ruptură spontană, predispunerea la traumatisme, disecție și prolaps. Alte complicații frecvente ale sistemului nervos sunt reprezentate de neuropatiile plexurilor brahiale și lombosacrale și de mononeuropatiile de compresie. Există șase variante principale și un număr din ce în ce mai mare de subtipuri aparent rare. Tipul IV este cel mai predisus la complicații vasculare cauzate de ruperea vaselor arteriale mari și mijlocii. Diagnosticul de EDS trebuie suspectat la pacienții cu anevrisme carotide interne, fistule carotid-cavernoase sau disecția vaselor epiaortice cu tendință marcată de reapărea în alte zone vasculare. Suspiciunea clinică este confirmată de prezența hipermobilității articulare și a hiperelasticității pielii, de cicatricile hiperkeratotice și de complicațiile hemoragice în urma ruperii arterelor, intestinelor sau a uterului. Confirmarea diagnosticului în forma clasică se bazează pe constatarea mutației COL5A1 și COL5A2, care sintetizează procolagenul tip 5, cartografiat respectiv pe cromozomi 9q34.2-q34.3 și 2q24.3-q31, în timp ce în tipul vascular (TIP IV EDS) mutația privește COL3A1 (în poziția 2q31), sintetizând colagenul III [10].

În cazul pacienților cu sindromul Ehlers-Danlos, cercetătorii sugerează abținerea de la procedurile endovasculare invazive, cum ar fi cateterismul și arteriografia, dacă nu sunt indicate strict, din cauza riscului de rupere vasculară. Aceste investigații ar trebui să fie înlocuite cu investigații cu ultrasunete și cu metode de diagnostic neinvaziv, cum ar fi angio-CT și angio-RMN. Pacienților cu EDS vasculară (tip IV) le este indicată administrarea celiprololului beta-blocant, pentru a reduce incidența rupturilor și disecțiilor arteriale [10].

Pseudoxantomul elastic (PXE) este o tulburare progresivă ereditară a țesutului conjunctiv, caracterizată prin complicații ale pielii (papule galben-portocalii, în special în zonele flexoare și ale gâtului), oculare și cardiovascular. Alterarea fibrelor elastice ale pereților vasului este cauza atât a manifestărilor vasculare ischemice, cât și a celor hemoragice care implică, pe lângă districtul cerebrovascular, arterele coronare, arterele viscerale și membrele inferioare. AVC ischemic poate rezulta dintr-o patologie ocluzivă sau disociativă a vaselor mari și, mai puțin frecvent, dintr-o patologie ocluzivă a vaselor mici, care provoacă infarcte lacunare și leziuni ischemice subcorticale silențioase. Prezența pseudoxantomului elastic trebuie suspectată la pacienții pediatrici tineri cu AVCI / AIT de tip lacunar, disecție sau dolicoectazie a vaselor epiaortice care prezintă manifestări oculare sau papule galbene-portocalii în zonele flexoare. Diagnosticul este confirmat de biopsia pielii și de analiza genetică cu cercetarea mutațiilor din gena ABCC6 mapată pe cromozomul 16p13.1 care codifică proteina 6, o prote-

ină transportoare transmembrană dependentă de ATP, din care sunt cunoscute 90 de mutații diferite. La pacienții cu AVC sau AIT și PXE, administrarea de medicamente antiplachetare sau anticoagulante pe termen lung trebuie evaluată cu atenție, luând în considerare riscul de sângerare, în special la nivel gastrointestinal [11].

Osteogeneza imperfectă (OI) este o boală moștenită autozomal-dominantă, caracterizată prin fragilitatea osoasă, fracturi frecvente și deformarea scheletului. OI este asociată cu malformații dentare, colorația albastruie a sclerei, displazia țesutului conjunctiv și surditatea. Au fost identificate 7 fenotipuri clinice cu evoluție și severitate diferită. În cazul pacienților cu osteogeneza imperfectă, leziunile cerebrovasculare vizează în mod normal pe cei cu boala cunoscută și constau în fistule carotidocavernoză, disecția vaselor epiaortice, arteriopatii steno-ocuzive intracraniene și aneurisme intracraniene. Diagnosticul este de obicei suspectat pe baza istoricului familial al bolii sau al fracturilor spontane sau recurente rezultate din traumatisme ușoare, în special la copii. Confirmarea diagnosticului se bazează pe teste genetice: majoritatea pacienților cu diagnosticul clinic de osteogeneza imperfectă au o mutație în una dintre cele două gene care codifică lanțurile de colagen de tip I (COL1A1 și COL1A2) [12].

Displazia fibromusculară este o boală a vaselor mari și mijlocii neinflamatorii și non-aterosclerotice de etiologie necunoscută. Poate predisune la stenoza, ocuzii, aneurisme sau disecții la nivelul districtelor vasculare arteriale, în special implicând arterele renale, carotidele extracraniene și arterele vertebrale; poate să rămână asimptomatică pe viață sau evidentă cu AIT sau AVC legat de disecția vaselor arteriale sau cu hemoragie subarahnoidă cauzată de ruperea aneurismului intracranian. Riscul de reapariție a disecției sau al implicării mai multor zone arteriale este mai mare decât în populația generală. Suspiciunea clinică trebuie să apară în prezența unei tortuoziții marcate a vaselor epiaortice și a unor modificări morfostructurale, cum ar fi stenoza tubulară cu îngustarea regulată a lumenului vasului sau stenoza segmentară focală cu aspect de buzunar asemănător cu diverticulul [13].

Având în vedere contextul actualei cercetări, se impune descrierea mai multor patologii genetice, printre care **scleroza tuberoasă** (maladia Burneville, complexul sclerozei tuberoase, epiloia, hamartomatoza sistemică multiplă ereditară), care este o maladie genetică cu transmitere autozomal-dominantă, făcând parte din grupul facomatozelor și care presupune leziuni benigne, non-invasive în diferite organe. În cazul a 67% din pacienții cu scleroză tuberoasă (ST), această maladie a rezultat din mutații genetice de novo [14]. În seria de pacienți raportați de centrul Mayo Clinic (Rochester M.N., USA), mai mult de 90% au prezentat leziuni ale pielii, circa 90% au manifestat semne de patologie cerebrală, 70-90% au avut anomalii renale, iar circa 50% au avut hamartoame retiniene. Copiii cu scleroză tuberoasă

să au un risc mare de evenimente embolice și pot avea, de asemenea, AVCH secundar hipertensiunii, hemoragie într-o tumoră sau ruptură a unui vas anormal.

Conform cercetătorilor P. Curatolo, R. Moavero, P.J. de Vries, scleroza tuberoasă este o patologie proteică: distribuția aleatorie, numărul, mărimea și localizarea leziunilor provoacă variate manifestări clinice [15]. Unele leziuni, cum ar fi angiomiolipomatoza renală, nu apar până la o anumită vârstă; prin contrast, rabdomiomatoza cardiacă apare la făt și regresează aproape întotdeauna în mod spontan în copilărie. De cele mai multe ori semnele clinice la copii mici sunt puține, astfel fiind necesare examene imagistice pentru a stabili un diagnostic precoce. Potrivit acestor cercetători, pacienții cu ST pot avea o întârziere în diagnostic, deoarece unele semne clinice cu debut în perioada copilăriei pot să nu fie manifeste până la vârsta adultă [14]. În studiul său Curatolo et al. arată că 56% din pacienți au fost diagnosticați la vârstă adultă și 2/3 din acești pacienți au avut simptome din copilărie.

La copiii cu **siclemie**, având în vedere riscul de AVC ridicat asociat cu acesta, fiecare nou semn/simptom neurologic de debut trebuie evaluat ca expresie a unui posibil eveniment cerebrovascular. AVCI este una dintre cele mai importante manifestări la copiii cu siclemie [16].

În ceea ce privește copiii și sugarii cu boli cardiace congenitale, deși s-a redus mortalitatea acestora, iar tehnicile chirurgicale și intervenționale au înregistrat un progres semnificativ, complicațiile neurologice, inclusiv complicațiile cerebrovasculare, reprezintă încă o problemă clinică relevantă și o cauză potențială de retardare psihomotorie, generând dificultăți de comportament și socializare.

Eterogenitatea etiologică a leziunilor cerebrale la copiii cu boli cardiace congenitale necesită un diagnostic diferențial precis prin utilizarea neuroimagisticii, de preferință folosind metode de imagistică prin rezonanță magnetică datorită absenței radiațiilor, cu un studiu al parenchimului cerebral și al vaselor cerebrale suplimentare și intracraniene. Numeroase sindroame genetice, cum ar fi sindromul Down, sindromul Williams, sindromul Alagille etc. pot prezenta atât boli cardiace congenitale, cât și modificări stenozante ale arterelor cerebrale, incluzând o arteriopatie Moyamoya și dilatații aneurismale ale vaselor circulației cerebrale suplimentare și intracraniene [17]. Identificarea timpurie a acestor sindroame permite o definiție adecvată a complicațiilor cerebrovasculare la copiii cu boli cardiace congenitale.

La copiii cu AVCI și boli de inimă cunoscute, ecocardiograma transtoracică permite evidențierea trombilor intracardiaci sau afecțiunilor care favorizează formarea de trombi intracavitari, cum ar fi disfuncția ventriculară, staza de sânge, dilatarea camerelor inimii sau șuntul dreapta-stânga. La copiii fără boli de inimă cunoscute, ecocardiograma transtoracică poate evidenția ocazional surse cardioembolice încă silențioase [17].

Malformațiile arteriovenoase apar în mod normal izolate, dar totodată pot fi asociate cu entități sindromice specifice, cum ar fi sindromul PHACE, boala Rendu-Osler-Weber, boala Sturge-Weber și sindromul Williams [18].

Sindromul PHACE, așa cum sugerează acronimul (malformații cerebrale cu fosa posterioară, hemangiome, anomalii arteriale, coarctarea aortei și a defectelor cardiace și anomalii ale ochilor), se caracterizează prin: 1) malformații ale fosei posterioare, în special hipoplazie cerebeloasă; 2) hemangiom facial cu extensie posibilă la gât și regiunea orbitală; 3) anomalii vasculare cerebrale congenitale ale sistemului venos (hipoplazia arterelor și a sinusurilor venoase); anomalii de origine coronariană și persistența anastomozelor embrionare, cum ar fi artera trigeminală, artera acustică, artera hipoglosală și proatlantoidă, hipoplazia arterei carotide interne și a vaselor cercului Willis, stenoză progresivă a vaselor de circulație cerebrală extra- și intracraniene cu posibilă evoluție în cadrul sindromului Moyamoya; 4) anomalii cardiace, cum ar fi tetralogia Fallot, stenoza arcului aortic focal, stenoza tubulară a aortei descendente, atrezia arterei subclavie drepte. Complicațiile ischemice cerebrale pot apărea ca urmare a arteriopatiei sau unui mecanism cardioembolic. Aceste anomalii vasculare cerebrale se dezvoltă în mod normal pe aceeași parte a hemangiomului cutanat și pot implica atât leziuni vasculare ischemice, cât și leziuni neurologice de dezvoltare la copiii afectați; 5) anomalii oftalmologice includ glaucomul, colobomul, macrofalmia, criptofaltul și hipoplazia nervilor optici [19].

Telangiectazia hemoragică ereditară (HHT) sau boala Rendu-Osler-Weber este o afecțiune dominantă autozomală, caracterizată prin telangiectazii și malformații cutanate, mucoase și viscerale. Din punct de vedere clinic, apare cu hemoragii nazale recurente adesea spontane sau declanșate de microtraume nazale neapărate, sângerare gastrointestinală și malformații arteriovenoase hepatice (din cauza hipertensiunii arteriale, colestazei și insuficienței cardiace de mare capacitate), pulmonare și cerebrale. AVM-urile pulmonare care provoacă șuntul dreapta-stânga pot determina o condiție de oxigenare cronică redusă, hemoragii bronșice sau pleurale și favoriza embolii și abcese sistemice și cerebrale cu un mecanism de embolie paradoxală în mod similar cu ceea ce apare în prezența unor foramen ovale [20]. Astfel de complicații embolice pot apărea indiferent de gradul de insuficiență respiratorie. Malformațiile arterio-venoase cerebrale sunt prezente în aproximativ 10% din cazuri și constau în telangiectazii, malformații arterio-venoase, anevrisme sau angioame cavernoase. În timp ce cercetarea și tratamentul posibil al AVM pulmonare sunt indicate, există incertitudini cu privire la necesitatea identificării AVM-urilor cerebrale și a opțiunilor terapeutice ulterioare.

Boala Fabry este o boală lizozomală datorată deficienței enzimei alfa-galactozidaza, a cărei genă este localizată

pe cromozomul Xq22. Deficitul de enzimă implică o acumulare de glicosfingolipide, în special a globotriosilceramidei (Gb3), în multe țesuturi, inclusiv sistemul nervos, endoteliul vascular, inima, rinichiul, ochiul și tractul gastrointestinal. Prezența bolii Fabry trebuie suspectată la orice pacient cu atac ischemic tranzitor sau AVC minor, mai ales dacă este lacunar din cauza implicării vaselor mici. Suspiciunea clinică este confirmată, pe lângă anamnestical familial, prin prezența următoarelor semne / simptome neurologice și sistemice: dureri neuropatice, pierderea senzorială a auzului, somnolență excesivă în timpul zilei, afecțiuni gastrointestinale, angiokeratom, cornea verticillata, albuminurie/proteinurie și cardiomiopatie hipertrofică. Următoarele semne neuroradiologice, în special dacă sunt prezente în RMN-ul creierului și în angio-RMN-ul intracranial, sunt de ajutor suplimentar pentru diagnostic: dolicoectazia arterei bazilare, diametrul bazilarului mai mare de 2,7 mm, hiperintensitatea cronică a substanței albe evidențiată în secvențele T1. Diagnosticul trebuie confirmat la băieți prin dozarea activității enzimatică și prin testul molecular, în timp ce la fete, fiind patologia legată de cromozomul X, analiza genetică trebuie efectuată direct [21].

Homocistinuria este o afecțiune ereditară a metabolismului metioninei, caracterizată prin niveluri ridicate de sânge de homocisteină și metabolitul său de metionină, caracterizată prin apariția timpurie a evenimentelor trombotice venoase și arteriale în diferite districte vasculare. Homocistinuria clasică are valori de homocisteină mai mari de 100 umol / L și trebuie diferențiată de starea simplă și frecventă a hiperhomocisteinemiei, în care valorile sunt cuprinse între 20 și 100 umol / L [22]. Aciduria metilmalonică (MMA) și deficitul de ornitină transcarbamilază (OTC) sunt cele mai frecvente patologii de debut la vârsta adultă în grupul de acidurii organice și tulburări ale ciclului ureei. MMA și OTC trebuie suspectate la pacienții cu encefalopatie și / sau episoade ictale cu acidoză metabolică și hiperamonemie [22]. Aceste patologii apar la vârsta adultă, cu un tablou simptomatologic mai nuanțat și trebuie căutate printr-un istoric medical atent, cum ar fi respingerea proteinelor animale din primii ani de viață.

Sindromul **MELAS** (encefalopatie mitocondrială, acidoză lactică și episoade de accident vascular cerebral) ar trebui să fie suspectat la copiii și adolescenții care prezintă episoade de tip cerebral, epilepsie și acidoză lactică. Suspiciunea clinică este confirmată de prezența declinului cognitiv, epilepsie, miopatie cu intoleranță la efort, episoade recurente de cefalee, pierderi de auz, statura mică, diabet, atrofie optică. Diagnosticul se bazează pe prezența acidozei lactice în sânge și în lichidul cefalorahidian, pe măsurarea vârfului de lactat cu RMN-ul creierului cu spectroscopie protonică, pe biopsia musculară care arată constatarea tipică a „fibrelor roșii zdrențuite” și, mai ales, pe analize genetice cu cercetare prin mutație asupra ADN-ului mitocondrial [23].

Anemia cu celule în seceră homozigotă (siclemia) este una dintre cele mai frecvente cauze de AVC la copii și este cel mai frecvent factor de risc pentru accident vascular cerebral la copiii de culoare. Copiii cu siclemie au riscul de a dezvolta un AVC de 200-400 de ori mai mare decât controalele, cu o incidență de AVC cumulativ de 11% și atacuri de cord silențioase de 17-35% la vârsta de 18 ani cu o incidență cumulativă de 24% la 45 de ani [24]. Factorii de risc semnificanți pentru apariția unui prim eveniment cerebrovascular sunt reprezentați de debitul ridicat (> 200 cm / sec.) la nivelul arterei cerebrale medii, determinat de dopplerul transcranian (TCD) și de prezența infarctelor cerebrale silențioase evidențiate de RMN, în special în grupa de vârstă < 5 ani. Prin urmare, identificarea prin TCD efectuată de operatorii experți ai pacienților cu risc ridicat a oferit posibilitatea prevenirii accidentului vascular cerebral primar la copiii cu siclemie: valori peste 200 cm / sec. indică un risc ridicat de AVC, în timp ce valori de 170-200 cm / sec. indică un risc intermediar [24]. Pentru copiii cu vârsta cuprinsă între 2 și 16 ani cu siclemie se recomandă utilizarea TCD cel puțin o dată pe an, cu o evaluare a vitezei medii la nivelul arterei cerebrale medii. Această examinare trebuie efectuată în urma unui protocol precis de către un personal instruit în mod corespunzător, pentru a obține rezultate fiabile și reproductibile.

Neurofibromatoza tip 1 este o afecțiune genetică cu moștenire autozomal-dominantă caracterizată prin modificări ale pielii (pete cafea cu lapte și neurofibroame) și neoplasme maligne și benigne în diverse zone anatomiche la nivelul sistemului nervos (gliomul căilor optice, glioblastom, tumori maligne), teaca nervilor periferici și alte sisteme (tumori stromale gastrointestinale, tumori ale sânelui, leucemii, feocromocitoame, tumori carcinoide duodenale, rabdomiosarcoame, hamartoaime ale irisului). Modificările vasculare interesează mai multe sectoare și, la nivelul creierului, constau în leziuni atât de tip steno-ocluziv (stenoză focală, îngustarea neregulată a trăsăturilor lungi și disecții care amintesc de displazia fibromusculară, cu posibilă evoluție în cadrul asemănător cu Moyamoya), cât și dilatarea, responsabilitate de AVC hemoragice-ischemice, hemoragice și subarahnoidale. În cazul pacienților cu neurofibromatoză de tip 1 este indicat, prin urmare, să se excludă prezența leziunilor cerebrovasculare care ar fi putut să apară asimptomatic și prezența unor modificări ale vaselor cerebrale extra- și intracraniene cu angio-RMN sau angio-CT. Diagnosticul de NF1 este confirmat de prezența mutației genei supresoare tumorale NF1, localizată pe cromozomul 17q11.2 care codifică proteina neurofibrominei citoplasmatică. Aproximativ 50% dintre indivizii cu NF tip 1 nu au antecedente familiale de boală și, prin urmare, în aceste cazuri sunt mutații noi [25].

Boala Moyamoya este o boală rară, caracterizată prin prezența steno-ocluziilor bilaterale care implică artera carotidă intracraniană internă și prin prezența unei

circulații arteriale anormale la baza creierului (numită „moyamoya” în japoneză sau „nor de fum”). Studiile de legătură au descoperit o asociere cu locusul 17q25, în timp ce mutațiile din genele RNF213, ACTA2 și GUCY sunt implicate în geneza bolii. Boala Moyamoya apare în principal cu leziuni ischemice la copii și leziuni hemoragice la adulți și trebuie să fie suspectată de prezența unei patologii stenoocluzive, care implică bilateral carotida intracraniană internă și vasele poligonului Willis și prezența cercului neoformativ tipic la baza creierului. Acesta din urmă este cel mai bine evidențiat de angiografia convențională, care reprezintă standardul de aur pentru o evaluare optimă a bolii. Imagini angiografice similare cu boala Moyamoya, uneori unilaterală, au fost descrise și în alte afecțiuni clinice, cum ar fi anoxia neonatală, leptospiroza, anemia cu celule în seceră, meningita anterioară a bazei, scleroza tuberică, neurofibromatoza, displazia fibromusculară, poliarterita nodoasă, coarctarea aortică, sindromul de aortă Marfan și Down și tratamentele de radioterapie intracraniană. Prezența hemoragiilor RMN și ramurilor anormale ale arterelor coroidiene anterioare și posterioare care indică o susceptibilitate crescută pentru hemoragie la pacienții cu Moyamoya [26].

Sindromul Sneddon (SS) este o rară vasculopatie trombotică neinflamatoare, caracterizată prin asocierea cu bolile cerebrovasculare. Tulburarea apare în principal sporadic, deși au fost raportate unele cazuri familiale cu moștenire autozomal-dominantă. Sindromul Sneddon poate fi izolat sau asociat cu sindromul antifosfolipidic primar (APS) sau cu colagenopatii autoimune cum ar fi lupusul eritematos sistemic. La copii, imaginea sindromului Sneddon poate fi atribuită deficitului de adenozin deaminază 2 (ADA2) prin mutația genei CECR1. Suspiciunea clinică este confirmată de prezența modificărilor steno-ocluzive care afectează arterele intracraniene de calibru mic și mediu la angiografie cerebrală și prin biopsie cutanată, care arată o imagine ocluzivă a vaselor de calibru mic ale dermului [27].

CONCLUZII

Prin analiza datelor din literatura de specialitate s-a constatat că există o varietate de boli genetice care contribuie la apariția AVCI, iar cunoașterea acestora permite realizarea unor măsuri de prevenție eficiente în acest sens. Astfel, elucidarea cauzelor AVCI acut în copilărie ajută la diagnosticarea și abordarea corectă a acestuia, iar tratamentul trebuie să prezinte o problemă comună a unei echipe pediatrice multidisciplinare, cu experiență mare, care să includă medici de urgență, neurologi, neurochirurși, neuroradiologi, hematologi, cardiologi, pediatri, anesteziști, rehabilitologi, geneticieni, etc. Locul medicului neurolog și genetician este important pentru valorificarea cauzelor bolii pe de o parte, iar de altă parte, pentru aprecierea riscului apariției unui AVCI recidivant și sechelelor neurologice importante.

BIBLIOGRAFIE

- Rivkin MJ, Bernard TJ, Dowling MM, Amlie-Lefond C. Guidelines for Urgent Management of Stroke in Children. *Pediatr Neurol* 2016;56:8-17
- Rosa M, De Lucia S, Rinaldi VE, Le Gal J, Desmarest M, Veropalumbo C, Romanello S, Titomanlio L. Paediatric arterial ischemic stroke: acute management, recent advances and remaining issues. *Italian Journal of Pediatrics* 2015;41-95
- Freundlich CL, Cervantes-Arslanian AM, Dorfman DH : Pediatric stroke. *Emerg Med Clin North Am* 30: 805-828, 2012
- Mackay MT, Wiznitzer M, Benedict SL, Lee KJ, Deveber GA, Ganesan V, et al. Arterial ischemic stroke risk factors: the International Pediatric Stroke Study. *Ann Neurol*. 2011;69(1):130-40
- Wang JJ, Shi KL, Li JW, Jiang LQ, Caspi O, Fang F, et al. Risk factors for arterial ischemic and hemorrhagic stroke in childhood. *Pediatr Neurol*. 2009;40(4):277-81
- Groppa St., Efremova D. Factorii de risc pentru accidentul vascular cerebral la adulții tineri în populația Republicii Moldova. *Buletinul Academiei de Științe a Moldovei. Științe Medicale. Nr. 5(57)*, 2017. P108-109. ISSN 1857-0011.
- Hoffjan S., Genetic dissection of marfan syndrome and related connective tissue disorders: an update 2012. *Mol Syndromol*. 2012 Aug; 3(2):47-58
- Fick-Brosnahan G.M., Tran Z.V., Johnson A.M. et al. (2001). Progression of autosomal-dominant polycystic kidney disease in children. *Kidney International*, 59: 1654-1662
- Shirley E.D., Sponseller PD. Marfan syndrome. *J Am Acad Orthop Surg*. 2009 Sep;17(9):572-81
- Byers P.H., Belmont J., Black J. et al. Diagnosis, natural history, and management in vascular Ehlers-Danlos syndrome. *Am J Med Genet C Semin Med Genet* 2017; 175:40-7
- Pfendner E.G., Uitto J., Gerard G.F., Terry S.F. Pseudoxanthoma elasticum: genetic diagnostic markers. *Expert Opin Mol Diagn* 2008; 2:1-17
- Ward L.M., Rauch F, Travers R., Chabot G., Azouz E.M. et al. (2008) Osteogenesis imperfecta type VII: an autosomal recessive form of brittle bone disease. *Bone* 31(1):12-18
- Kadian-Dodov D., Gornik H.L., Gu X. et al. Dissection and aneurysm in patients with fibromuscular dysplasia: Findings from the U.S. Registry for FMD. *J Am Coll Cardiol* 2016; 68: 176-185
- Curatolo P, Bombardieri R., Jozwiak S. (2008). Tuberous sclerosis. *Lancet* 372:657-668
- Curatolo P, Moavero R., de Vries P.J. Neurological and neuropsychiatric aspects of tuberous sclerosis complex. *Lancet Neurol* 2015;14(7):733-745
- Fullerton H.J., Stence N., Hills N.K., Jiang B., Amlie-Lefond C., Bernard T.J., Friedman N.R., Ichord R., Mackay M.T., Rafay M.F. et al. VIPS Investigators. Focal Cerebral Arteriopathy of Childhood: Novel Severity Score and Natural History. *Stroke* 2018, 49, 2590-2596
- Nasiri J., Ariyana A., Yaghini O., Ghazavi M.R., Keikhah M., Salari M. Neurological outcome after arterial ischemic stroke in children. *Adv. Biomed. Res.* 2016, 5, 107
- Per H., Unal E., Poyrazoglu H.G., Ozdemir M.A., Donmez H., Gumus H., Uzum K., Canpolat M., Akyildiz B.N., Coskun A. et al. Childhood stroke: Results of 130 children from a reference center in Central Anatolia, Turkey. *Pediatr. Neurol.* 2014, 50, 595-600
- Sfaihi L., Elloumi S., Fourati H., Kamoun T., Mnif Z., Hachicha M. Arterial ischemic stroke in children: 22 cases from southern Tunisia. *Fetal Pediatr. Pathol.* 2013, 32, 271-275
- Stacey A., Toolis C., Ganesan V. Rates and Risk Factors for Arterial Ischemic Stroke Recurrence in Children. *Stroke* 2018, 49, 842-847
- Pezzini A., Grassi M., Del Zotto E., Lodigiani C., Ferrazzi P, Spalloni A., Patella R., Giossi A., Volonghi I., Iacoviello L. et al. Common genetic markers and prediction of recurrent events after ischemic stroke in young adults. *Neurology* 2009, 73, 717-723
- Torre D.A., Téllez Z.J., Morales BL. Hiperhomocisteinemia: fisiopatología e implicaciones médicas. *Rev Inv Clin* 2000; 52 (5): 557-5
- DiMauro S. Mitochondrial diseases. *Biochim Biophys Acta* 2004; 1658(1-2): 80-8
- Farooq S., Testai F.D. Neurologic Complications of Sickle Cell Disease. *Curr. Neurol. Neurosci. Rep.* 2019, 19, 17
- Sprincean, M., Hadjiu, S., Călcii, C., et. all. Study of some immunoenzymatic parameters in pediatric ischemic stroke. In: *International Journal of Current Research*. Vol. 13, Issue, 02, pp.16401-16406, February, 2021. ISSN: 0975-833X. DOI: <https://doi.org/10.24941/ijcr.40878.02.2021>. IF: 7.749
- Racovita, S., Capcelea, S., Mosin, V., Hadjiu, S., Revenco, N., Groppa, St., Sprincean, M. "Y-chromosome microdeletions in men with severe spermatogenetic defects", 2021. In: *International Journal of Current Research*, 13, (03), pp.16428-16433. ISSN: 0975-833X. DOI: <https://doi.org/10.24941/ijcr.40899.03.2021>. IF 7.749
- Sprincean, M., Hadjiu, S., Călcii, C. et. all. Dynamics of some enzyme immunoassay parameters in ischemic stroke in children. In: *Balkan Medical Union*. Vol. 55, no 4, pp. 548-563, December 2020. ISSN PRINT: 1584-9244. DOI: <https://doi.org/10.31688/ABMU.2020.55.4.01>