

Alberto Fischer*
Antonio Russo**
Francesco De Luca***
Ferdinando Gulino*

*U.O. Pediatria di Acireale
**U.O. Pediatria "A.O. Cannizzaro",
Catania
***U.O. Cardiologia Pediatrica A.O.
OVE, Catania

Parole chiave
**stroke, vizi cardiaci, fattori
protrombotici, RMI terapia
anticoagulante**
Keywords
**stroke, children, heart defects,
congenital heart malformations,
hereditary prothrombotic factors,
RMI anticoagulant therapy**

Lo stroke nell'infanzia

Per definizione dell'OMS, "lo stroke è una sindrome clinica caratterizzata dalla rapida comparsa di segni focali o disturbi globali delle funzioni cerebrali, di durata superiore a 24 ore, o a esito infausto, determinata da occlusione o rottura arteriosa o venosa". La sua incidenza è bassa in età pediatrica¹ (stimata negli USA, secondo alcune valutazioni in 3-8/100.000 bambini per anno), soprattutto se confrontata con quella dell'adulto, valutata in Italia dell'ordine di 220 casi/100.000/anno. La maggior parte dei casi sono stati segnalati in età neonatale, nella quale l'incidenza segnalata è di 28 casi/100.000 nati vivi per anno^{2,3}. Un altro picco si ha nella adolescenza, periodo in cui i fattori di rischio diversificano da quelli delle età precedenti per avvicinarsi a quelli tipici dell'età adulta.

Lo stroke dell'infanzia è sempre determinato da un'**arteriopatia** o da una **trombosi venosa** che realizzano o un quadro infartuale o un quadro, ancor più grave, emorragico. Nel 50 per cento dei casi sono stati messi in evidenza dei fattori predisponenti, ma ben il 25 per cento dei casi si presenta come stroke idiopatico⁴. La diagnosi nel bambino è spesso difficoltosa in quanto, fatta eccezione per i casi letali o caratterizzati da episodi convulsivi complessi, nella maggior parte dei casi i sintomi neuromuscolari sono sfumati e/o ai limiti delle possibilità di identificazione. Inoltre, il ritardo diagnostico è anche legato al condizionamento culturale del pediatra che considera tali eventi come appannaggio esclusivo dell'età adulta.

Abbiamo analizzato 6 casi diagnosticati nel periodo settembre 2005-settembre 2006, presso la U.O. di Pediatria di Acireale, e 2 casi diagnosticati nello stesso periodo presso l'U.O. di Pediatria dell'A.O. Cannizzaro di Catania.

Analisi dei casi clinici

I casi osservati (tabella I) nelle due strutture ospedaliere si riferiscono a bambini di età compresa tra i 13 mesi e i 12 anni. Solo uno di essi (caso 2) ha esordito con un male convulsivo, e la RMI ha evidenziato una sindrome MoyaMoya. In tutti gli altri casi l'esordio si è caratterizzato per fenomeni localizzati (mono o emiplegia) associati o meno a disturbi del linguaggio o della vista. Un trauma è in causa solo nel caso 1, e pur essendo in questo l'ischemia di grado lieve, ha comportato una monoplegia dell'arto superiore, prolungatasi per circa un mese. Un caso (caso 7) ha presentato ischemia a seguito di una infezione otogena, e solo in uno (caso 8) è stata dimostrata una mutazione del fattore V di Leiden, senza altra apparente causa di rischio. In tre casi (casi 3,5 e 6) vi era una malattia di base (nefrosi, Kawasaki, LES), che si caratterizza classicamente anche per alterazioni vascolari. In quasi tutti i casi (7/8) gli effetti neurologici sono stati di breve durata, e in un caso limitati a pochi giorni. Solo tre hanno ricevuto per lungo tempo terapia anticoagulante con eparina.

Segni e sintomi di allarme

Lo stroke, che non esordisce in maniera grave, ovvero con la morte o con gravi manifestazioni convulsive, può essere sospettato sulla base di alcuni segni di allarme, che non possono non essere rilevati, anche quando sfumati o transitori. Il sintomo di allarme più frequente nel bambino di età scolare e nell'adolescente, è la paresi, che può coinvolgere i nervi cranici, o un emilato o solo piccole aree neuromuscolari, come avviene anche per l'adulto (tabella II). Nel neonato e nel lattante l'evento

Riassunto

Lo stroke è un evento poco frequente nel bambino. Fattori di rischio sono soprattutto le cardiopatie congenite o acquisite, le vasculopatie, talune malattie infettive, alcune malattie metaboliche e le trombofilie di origine genetica. Non sempre la malattia si presenta in maniera eclatante, a volte i sintomi neurologici sono sfumati e sottovalutati, tanto da ritardare un adeguato approccio terapeutico e una congrua prevenzione delle ricadute.

Summary

Childhood stroke is an infrequent occurrence. Risk factors in children include congenital heart malformation, vasculopathies, infectious diseases, metabolic disorders and hereditary prothrombotic factors. In many cases the neurological symptoms are light, but recognition of the major one and its underlying mechanism is crucial for both effective therapeutic approach and the prevention of recurrence.

Tabella I – Casi clinici

Caso	Età	Causa anamnestica del ricovero	Interpretazione causale	Sintomo neurologico	Durata sintomo	RMI	Reliquati
1 C.M.	24 mesi	Ipomotilità post traumatica arto	Ischemia cerebrale	Monoplegia di grado lieve	20 giorni	Zona ischemia	Nessuno dopo il 20°g
2 A.T.	15 mesi	Convulsioni complesse in apiressia	MoyaMoya	Male convulsivo	Convulsioni dopo 7 gg	Reazione fumo di sigaretta	Tetraplegia
3 P.F.	7 anni	S. nefrosica	Trombosi seno venoso lomgitudinale	Emianopsia	36 ore	Trombosi del seno	Nessuno Terapia anticoagulante
4 S.T.	4 anni	Paresi braccio dx	TIA	Paresi braccio dx	12 mesi	Nessun rilievo	Nessuno Terapia anticoagulante
5 G.M.	12 anni	Anemia emolitica autoimmune	LES	Paresi muscoli mimici emilato sn	36 ore	Ischemia in sede fronto-parietale	Nessuno Terapia anticoagulante
6 S.D.	13 mesi	Febbre	Kawasaki	Clonie generalizzate	3 giorni	Ischemia	Raccolta liquida sottaracnoidea
7 M.F.	5 anni	Paralisi n. faciale dx Otomastoidite	Trombosi seno trasverso	Paralisi n. faciale dx	12 giorni	Trombosi s.trasverso Empiema subdurale	Nessuno
8 L.F.	15 mesi	Emiparesi sn Stato soporoso	Ischemia cerebrale Mutazione V Leiden	Emiparesi Disartria Convulsioni	2 sett	Ischemia nucleo-capsulare	Nessuno Terapia anticonvulsivante

sintomatologico più frequente è comunque la **convulsione**, in genere complessa, tanto che in questa età, e anche per la maggiore frequenza rispetto alle età successive, è opportuno mettere lo stroke in diagnosi differenziale sia con le patologie metaboliche sia con le infezioni del SNC. Sintomi significativi sono anche quelli rappresentati da **improvvisi disturbi del linguaggio** o da **disturbi del visus**. L'afasia, è un caratteristico e importante segno. Quando globale si accompagna spesso a emiplegia. Spesso è, tuttavia, parziale, come nella afasia di Broca, e di più

Tabella II - Sintomi neurologici di rilievo più frequente in caso di stroke o TIA

Emiplegia, monoplegia, diplegia
Paresi nervi cranici
Cefalea acuta, trafittiva
Vertigini
Ipoacusia
Afasia globale, afasia di Broca
Disartria
Emianopsia, diplopia, nistagmo
Convulsioni
Riduzione forza muscolare

difficile individuazione. In questo ultimo caso il bambino che ha già acquisito un linguaggio completo presenta un eloquio laconico, spesso con frasi emesse con sforzo e con una carenza di collegamento tra verbi e sostantivi. In alcuni casi vi è una balbuzie corticale. In tali casi è possibile ricondurre i segni a lesioni della corteccia premotoria e motoria frontale. Anche i disturbi improvvisi del visus (scotomi, emianopsia, nistagmo) sono importanti segni di allarme.



Il sintomo di allarme più frequente nel bambino di età scolare e nell'adolescente, è la paresi, che può coinvolgere i nervi cranici, o un emilato o solo piccole aree neuromuscolari



Le cardiopatie a cui si deve porre maggiore attenzione sono quelle definite, sintomatologicamente, come "silenti" e che predispongono alla formazione di emboli all'interno delle cavità cardiache

Cause e fattori di rischio

Risulta che in tutte le fasce dell'età pediatriche i fattori di rischio più importanti e le cause più frequenti di ischemia cerebrale sono rappresentate dalle **patologie cardiache**, congenite o acquisite, da un canto, e dalla **drepanocitosi**, soprattutto nelle aree mediterranee (tabella III), dall'altro. Le cardiopatie a cui si deve porre maggiore attenzione sono quelle definite, sintomatologicamente, come "silenti" e che predispongono alla formazione di emboli all'interno delle cavità cardiache. Lo shunt dx-sn favorisce invece il passaggio al distretto arterioso di emboli originati nel distretto venoso, determinando un'embolia paradossa. In tal senso sono soprattutto a rischio di tromboembolie le applicazioni di cateteri centrali nel corso di chemioterapia, assumendo il fattore di rischio trombotico della neoplasia a quelli del trattamento chemioterapico e dell'accesso venoso. Il 60 per cento dei soggetti con omozigosi per drepanocitosi e il 40 per cento delle forme eterozigotiche, hanno episodi, spesso recidivanti, di stroke⁵. Circa il 10 per cento di questi pazienti ha almeno uno stroke clinicamente evidente prima dei 20 anni, e di questi ben il 22 per cento ha forme silenti. La prevalenza dello stroke è del 4,9 per cento per tutti i fenotipi, del 7,1 per HbSS e del 1,1 per cento negli HbSβ⁹⁵. I pazienti drepanocitici che hanno avuto uno stroke sono ad alto rischio di recidiva, e, per questo motivo, devono essere sottoposti a regime trasfusionale regolare. Traumi, anche lievi, possono determinare dissezioni arteriose e favorire stroke di natura ischemica o emorragica.

La **correlazione tra stroke e malattie infettive** è stata sottolineata in numerosi lavori, anche in assenza di altri fattori di rischio⁶. Con particolare frequenza sono state segnalate ischemie cerebrali a seguito di infezioni da *Mycoplasma pneumoniae*, *Str. pyogenes* e infezioni o reinfezioni da *Varicella-Zoster*^{7,8,9}.

Le patologie autoimmuni, in assenza o presenza di anticorpi anticardiolipina, si accompagnano a vasculopatie che possono scatenare fenomeni ischemici. Lo stroke è stato descritto anche in associazione a **malattie metaboliche** (omocistinuria e iperomocistinemie, iperlipemie, m. di Fabry, MELAS), e in alcune patologie sindromiche come la sindrome di Down e la sindrome di Williams. Una considerazione

Tabella III - Fattori di rischio e predisponenti per stroke in età pediatrica

Malattie cardiovascolari	■ Cardiopatie congenite	Trombofilie genetiche	■ Disfibrinogenemia	
	■ Cardiopatie embolizzanti		■ Variante 20210A/Ipeprotrombinemia	
	■ Valvulopatie		■ S. da antifosfolipidi (anche acquisita)	
	■ Aritmie		■ Cateterismo venoso centrale	
Vasculopatie	■ Endocarditi infettive	Iatrogene	■ Angiografia cerebrale	
	■ Dissezioni vascolari		■ Interventi chirurgici	
	■ M. di Takayasu		■ Politrasfusioni	
	■ Collagenopatie (LES)	Malattie infettive	■ Simpaticomimetici	
	■ Malattia MoyaMoya		■ Meningiti	
	■ Vasculiti parainfettive (Varicella)		■ Accessi cerebrali	
Traumi	■ Arteriotopia cerebrale transitoria	Malattie metaboliche	■ Disidratazioni gravi in corso di gastroenteriti di gastroenteriti	
	■ Traumi chiusi del faringe		■ S. di Fabry	
Malattie ematologiche	■ Shaker baby syndrome		Sindromi cromosomiche	■ MELAS
	■ Drepanocitosi			■ Omocistinuria
Trombofilie genetiche	■ Malattie linfoproliferative	Malattie renali		■ Iperlipemia
	■ Difetti di AT		■ S. di Down	
	■ Difetti di proteina C (attività e antigene)	■ S. di Williams		
	■ Difetti di proteina S (libera e totale)	■ S. nefrosica		
	■ Mutazione del F. V di Leiden			

Tabella IV– Classificazione delle trombofilie genetiche (2003)

Gruppo 1 Ridotti livelli di inibitori della coagulazione	Gruppo 2 Aumentati livelli	Disordini non classificati
Deficit di Proteina C	Fattore V di Leiden	Iperomocisteinemia
Deficit di Proteina S	Mutazione gene protrombina	Deficit di plasminogeno
Deficit di antitrombina III	Aumentati livelli di Fattori VIII, IX, XI	
	Aumentati livelli di lipoproteina	

va anche fatta per le **trombofilie geneticamente determinate**. Sono queste delle patologie in cui per un difetto quantitativo o qualitativo di uno dei fattori che contribuiscono a controllare i fenomeni coagulativi (proteine ATIII, C, S) si determina una tendenza alla formazione di trombi. È stata recentemente proposta una classificazione (tabella IV) delle trombofilie genetiche in 2 gruppi: il primo gruppo comprende le condizioni associate a ridotti livelli di fattori inibitori della coagulazione, mentre il secondo comprende le condizioni associate ad aumentati livelli (o attività) di fattori coagulativi¹⁰. Tra queste ha una particolare prevalenza, come nell'adulto, la **mutazione V di Leiden**, in cui una sostituzione aminoacidica favorisce una resistenza all'azione della proteina C. La prevalenza della mutazione del fattore V di Leiden, nella popolazione generale, varia dal 2 al 15 per cento¹¹ dando motivo anche all'inserimento della sua determinazione tra le indagini routinarie di laboratorio nello stroke. L'incidenza, tuttavia, di stroke nell'infanzia da singolo difetto protrombotico è molto rara, variando da percentuali dell'ordine del 2 a un massimo dell'11 per cento^{12,13}. In genere tali alterazioni sono in causa nelle forme recidivanti e soprattutto quando concorrono più deficit. In una recente revisione del problema, i deficit che incidevano maggiormente erano rappresentati da anomalie quantitative della proteina C e dall'iperlipemia¹⁴.

Le procedure diagnostiche

L'indagine prioritaria, con un sospetto di stroke, è la **RMI**, il cui valore diagnostico e prognostico è massimo quando viene eseguita **entro 48 ore dall'inizio dell'episodio**, come affermato nelle linee guida più accreditate^{15,16}. La RMI permette di documentare anche lesioni silenti che rappresentano un marker di rischio per le recidive. Inoltre, la possibilità di evidenziare accumuli di emosiderina permette di monitorare pregresse emorragie. La RMI rappresenta, per il tipo di patologia, il gold standard e offre indubbi vantaggi rispetto alla TC, la quale può essere un'alternativa nelle aree in cui non è possibile accedere alla RMI. Tecniche più sofisticate, o invasive, (angioRMI, angiografia tradizionale, RMI direzionale) sono ristrette a particolari condizioni e su indicazione degli specialisti neurologi. Mentre tali indagini permettono di quantificare il problema ischemico e attivare immediatamente gli approcci terapeutici più indicati, altre indagini possono fornire notizie sulle cause infettive (emocromo, VES, PCR, colture, sierologia per EBV, VZ, Mycoplasma), metaboliche (glicemia, azotemia, colesterolo e trigliceridi, transaminasi), trombofiliche (Pt, ApTT, proteine ATIII, C,S, fattore V di Leiden, omocisteinemia), autoimmuni (immunoglobuline, complemento, ANA, anti-dsDNA, ecc), cardiologiche (ECG, ecocardiogramma).

Note terapeutiche

Sebbene esistano pochi studi sull'utilizzo di anticoagulanti in età pediatrica, le esperienze sull'adulto e quelle registrate da alcuni gruppi di studio sullo stroke infantile hanno permesso di esprimere alcune raccomandazioni. Nelle fasi acute dello stroke vengono ancora privilegiate le **eparine ultrafrazionate**, in bolo o in infusione continua, preferendo continuare successivamente con le nuove eparine a basso peso molecolare. Come indicatore degli effetti anticoagulanti viene preferito il **dosaggio**



La prevalenza della mutazione del fattore V di Leiden, nella popolazione generale, varia dal 2 al 15 per cento dando motivo anche all'inserimento della sua determinazione tra le indagini routinarie di laboratorio nello stroke



La RMI rappresenta, per il tipo di patologia, il gold standard e offre indubbi vantaggi rispetto alla TC, la quale può essere un'alternativa nelle aree in cui non è possibile accedere alla RMI





L'attivatore tissutale del plasminogeno è sconsigliato, a meno che non ci si trovi di fronte all'occlusione di grossi vasi



dell'attività anti-fattore Xa, rispetto alla determinazione del PTTa. Il dosaggio medio dell'eparina ultrafrazionata è nel bambino di 50 U/Kg/h, per mantenere un range di anti-Xa tra 0,3-0,7 U/ml. L'enoXaprina, una delle eparine a basso peso molecolare più utilizzate, viene somministrata alla dose di 1,25 mg/kg/dose nel bambino e di 1,6 mg/kg/dose nel neonato, cercando di mantenere un range di anti-Xa tra 0,6 e 1,2 U/ml. L'attivatore tissutale del plasminogeno è sconsigliato, a meno che non ci si trovi di fronte all'occlusione di grossi vasi. In questi casi sono sufficienti dosi di 0,1 o 0,5 mg/kg/h per sciogliere il trombo nell'arco di 6-48 h. In tutti si può ricorrere all'ASA alla dose di 3-5 mg/kg/die, con eccezione di quei pazienti in cui si abbia il sospetto di un'emorragia come causa dello stroke. In tutti i bambini di età superiore ai 2 mesi si può far ricorso agli antagonisti della vitamina K per un periodo di 6 mesi. In bambini in cui l'ischemia è correlata alla drepanocitosi è necessario attuare una exanguinotrasfusione per ridurre al di sotto del 30 per cento l'HbS.

Commento

Pur essendo una patologia rara l'evento ischemico non deve essere sottovalutato anche in età pediatrica. L'ischemia da alterazioni vascolari, o patologie cardiache, o trombofilie genetiche e acquisite, si presenta nel bambino con maggiore frequenza rispetto all'evento emorragico, e il sintomo neurologico non sempre è facilmente rilevabile. L'attenzione del pediatra quindi deve esser indirizzata a **condizioni convulsivanti complesse**, soprattutto se non accompagnante a febbre, ma anche a piccole manifestazioni neurologiche focali (di cui più eclatante è la paresi) che hanno maggior incidenza in bambini di età superiore all'anno. L'identificazione, inoltre, di un evento ischemico, in piccoli che non hanno apparenti fattori di rischio, rende obbligatorio un'indagine sulle possibili cause trombofiliche (gruppo 1 e gruppo 2 delle forme genetiche), in quanto la concorrenza di questi fattori di rischio predispone alle recidive e indica una prevenzione secondaria i cui tempi, tuttavia, non sono ancora estesamente codificati dalla letteratura più attuale. ■

Indirizzo per la corrispondenza:

Alberto Fischer
UO Pediatria di Acireale
Tel. 095/7677104
alberto.fischer@tin.it

Bibliografia

- 1 Lynch J, Hirtz D, de Veber G, Nelson K. Report of the National Institute of Neurological Disorders and Stroke Workshop on perinatal and childhood stroke. *Pediatrics* 2002; 109: 116-123.
- 2 Chong B, Wong V. Pediatric stroke among Hong Kong Chinese subjects. *Pediatrics* 2004; 114(2): e206-212.
- 3 de Veber G. The Canadian Pediatric Ischemic Stroke study Group: Canadian pediatric ischemic stroke registry, analysis of children with arterial ischemic stroke. *Ann. Neurol* 2000; 48:56.
- 4 de Veber G. Stroke and the child's brain: an overview of epidemiologic, syndromes and risk factors. *Curr. Opin Neurol* 2002;15: 133-138.
- 5 Driscoll MC, Hurler A, Styles L, McKie V, Drachtman ., Patel K, Brambilla O. Stroke risk in siblings with sickle cell anemia. *Blood* 2003; 101(6): 2401-2404.
- 6 Grau A, Buggle F. Infection, atherosclerosis and acute ischemic cerebrovascular disease. *Rev Neurol* 1999; 29(9): 847-851.
- 7 Greco F, Castellano Chiodo D, Sorge A, Perrini S, Sorge G. Multiple arterial ischemic strokes in a child with moyamoya disease and *Mycoplasma pneumoniae* infection. *Minerva pediatrica* 2006; 58: 1963-1968.
- 8 Leonardi S, Pavone P, Rotolo N, La Rosa M. Stroke in two children with *Mycoplasma pneumoniae* infection. A causal or casual relationship. *Pediatr Infect Dis* 2005; 24(9): 843-845.
- 9 Audin K, Sert A, Ati Guzes E, Kiresi DA. Acute childhood emiplegia associated with chickenpox and elevated anticardiolipin antibody. *J Child Neurol* 2006; 21: 890-893.
- 10 Crowter MA, Kelton JG. Congenital thrombophilic states associated with venous thrombosis: a qualitative overview and proposed classification system. *Ann Intern Med* 2003; 138: 128-134.
- 11 Cerrato P, Grasso M, Imperiale D, Priano C, Baia C, Girardo M, Rizzuto A, Azzaro C, Lentini A, Bergamasco B. Stroke in young patients: etiopathogenesis and risk factors in different age classes. *Cerebrovascular Dis* 2004; 18(2): 154-159.
- 12 Brankovic-Sreckovic V, Milic-Rasic V, Jovic N, Milic N, Todorovic S. The recurrence risk of ischemic stroke in childhood. *Med Princ Prac* 2004; 13(3): 153-158.
- 13 Gerotziapas GT. Risk factors for venous thromboembolism in children. *Int Aug* 2004; 23(3): 195-205.
- 14 Strater R, Becher S, von Eckarstein A, Heinecke A, Gutsche S, Junker R, Kurnick K, Schobes R, Nowak-Gottl V. Prospective assessment of risk factors for recurrent stroke during childhood a 5 year follow-up study. *Lancet* 2002; 360(9345): 1526-1527.
- 15 Stroke in childhood: Clinical guidelines for diagnosis, management and rehabilitation. Prepared by Paediatric Stroke Working Group, November 2004, Royal College of Physicians.
- 16 Hirsh J, Guyatt G, Albers GW, Schunemann HJ. The seventh ACCP Conference on Antithrombotic and Thrombolytic Therapy. *CHEST* 2004; 126: 172S-173S.