



ISTITUTO GIANNINA GASLINI

DIREZIONE SCIENTIFICA
DIREZIONE SANITARIA
CONTROLLO di GESTIONE e SERVIZIO QUALITA'

Condivisione di protocolli aziendali

Lo stroke ischemico in età pediatrica

Coordinatore A. Palmieri

U.O. P.S. Medico e Medicina d'Urgenza

Lo stroke ischemico in età pediatrica: moderno approccio A. Palmieri

Lo stroke ischemico in età pediatrica: fattori di rischio M.E. Celle

Terapia Antitrombotica nello stroke ischemico del bambino A.C. Molinari

Approccio multidisciplinare alle patologie vascolari del bambino C. Gandolfo

1 dicembre 2009

Lo stroke ischemico in età pediatrica: moderno approccio

***A. Palmieri, ME Celle, C. Gandolfo, AC Molinari,
M. Pavanello, A. Rimini, A. Moscatelli, MS Vari
. E. Veneselli, P. Di Pietro***

*U.O. di P.S. Medico e Medicina d'Urgenza
U.O. di Neuropsichiatria
U.O. di Neuroradiologia
UO di Emato-Oncologia
U.O. di Neurochirurgia
UO di Cardiologia
UO di Anestesia e Rianimazione
Istituto Scientifico G. Gaslini IRCCS- Genova*

STROKE

Stroke :

- lesione cerebrale focale provocata da improvvisa occlusione, causata da trombo o embolo, di un'arteria (stroke ischemico arterioso) o di una vena (trombosi dei seni venosi) o dalla rottura di un vaso (stroke emorragico)
- esordio improvviso di deficit neurologici di durata superiore 24 ore con coinvolgimento vascolare cerebrale

(Curr Opinion Neur 2004, J K Lynch)

TIA (transient Ischemic stroke) episodi a risoluzione entro 24 ore dall'evento

EPIDEMIOLOGIA

Studio su una popolazione fra 0 e 18 anni di vita

**In Canada gli stroke arteriosi sono circa
3,3/100000/anno**

**(Seminars in Thrombosis and Hemostasis 2003
DeVeber)**

**Negli USA gli stroke arteriosi sono circa 7/100000/anno
(Curr Opinion Neur 2004, J K Lynch)**

**Negli USA un primo studio ha rilevato 0,6/100000/anno
(Neurology 1978, Schoenberg BS)**

IN ITALIA

(Epidemiologia)

Allo stato attuale in Italia non esiste uno registro generale dei casi di stroke in età pediatrica ma segnalazioni di realtà sanitarie quanto mai differenti per struttura e scopi

Al Congresso Nazionale della Società di Neurologia Pediatrica (SINP) tenutosi a Pavia nell'ottobre 2005 sono state presentate alcune segnalazioni di isolate casistiche

La medicina d'urgenza in neurologia pediatrica: lo stroke.

Nostra esperienza A. Palmieri P. Di Pietro - Genova

Stroke in età pediatrica . Valutazione dei fattori di rischio e presentazione di una casistica .V. Lo Faro, A. Spalice, M. Mastrangelo, S. Di Netta, .L.Ciambra, P. Iannetti - Roma

Stroke ischemico neonatale : quale prognosi? M. Franzoi, E. Rizardi , C. Boniver, E. Cherubin P. Drigo, C. Gentilomo, AM Laverda, P. Simioni-Padova

LINEE GUIDA

Si è sentita quindi la necessità, a livello delle Società Scientifiche Italiane pediatriche, di formulare una linea guida riguardante gestione, diagnosi e trattamento in fase acuta dello stroke ischemico in età pediatrica escludendo l'età neonatale

CORRENTI DI PENSIERO IN TERAPIA

In passato la terapia è sempre stata decisa su base individuale e spesso estrapolata dai protocolli dell'adulto.

Nella trombosi dei seni venosi già nel 1998 studi di coorte comprovarono efficacia e sicurezza della terapia eparinica (de Veber et al. Arch. Neur. 1998). Al momento sono disponibili linee guida per il trattamento della trombosi dei seni venosi (Monagle P. et al. Chest 2004)

Piu' controversa è la terapia dello stroke arterioso.

Solo recentemente sono state pubblicate due linee guida

USA-CANADA Monagle et al. Chest 2004

UK The Royal college of Physician, 2006

In Italia
SPREAD



DIAGNOSI E TERAPIA DELLO STROKE ISCHEMICO PEDIATRICO IN FASE ACUTA

Linee Guida
SIP SIMEUP SINP

Gruppo di lavoro

Armando Cama SINchP

Referente So. It. di Neurochirurgia Ped. – Neurochirurgia - Ist. Gaslini - Genova

Carlo Gandolfo

Referente Soc. It. di Neuroradiologia Ped. - UO di Neurodiagnostica – Ist. Gaslini- Genova

Andrea Rossi I

Referente Soc. It. di Neuroradiologia Ped. - UO di Neurodiagnostica – Ist. Gaslini- Genova

Angelo Claudio Molinari AIEOP

*Referente Soc. It. di Emato-Oncologia Ped. - Centro Regionale di riferimento per le coagulopatie -Dip. di Emato-Oncologia
Ist. Gaslini - Genova*

Andrea Moscatelli SARNEPI

Referenti Soc. It. Anestesiologia e Rianimazione Ped. - UO di Anestesia e Rianimazione –Ist. Gaslini - Genova

Miriam Tumolo SARNEPI

Referenti Soc. It. Anestesiologia e Rianimazione Ped. - UO di Anestesia e Rianimazione –Ist. Gaslini - Genova

Alessandro Rimini SICP

Referente Soc. It. di Cardiologia Ped. - UO di Cardiologia- Ist. Gaslini- Genova

Manuela Agostini

DEA Ospedale Regina Margherita - Torino

Annamaria Laverda

Dipartimento di Pediatria - Università di Padova

Umberto Raucci

DEA Ospedale Pediatrico Bambino Gesù' - Roma

Alberto Tozzi

Epidemiologia - Ospedale Pediatrico Bambino Gesù' - Roma

Medici specialisti di diversa provenienza e formazione coinvolti nell'assistenza a bambini affetti da patologie trombotiche si sono riuniti a costituire il

Gruppo Italiano per il Registro delle Trombosi Infantili (GIRTI)

I fondatori del Registro rappresentano le principali società scientifiche pediatriche e neonatali nazionali:

SIP (Società Italiana di Pediatria)

SIN (Società Italiana di Neonatologia)

SIMEUP (Società Italiana di Medicina di Emergenza ed Urgenza Pediatrica)

AIEOP (Società Italiana di Ematologia e Oncologia Pediatrica)

SINP (Società Italiana di Neuropediatria)

SINPIA (Società Italiana di Neuropsichiatria dell'Infanzia e dell'Adolescenza)

SISET (Società Italiana per lo Studio dell'Emostasi e della Trombosi)

ONSP (Osservatorio Nazionale Specializzandi in Pediatria)

STROKE ARTERIOSO IN ETA' PEDIATRICA

- L'infarto cerebrale ischemico va sempre sospettato in caso di :
 - Deficit neurologico ACUTO
 - Alterazione dello stato di coscienza
 - Prima crisi epilettica focale
 - Qualsiasi sintomo neurologico di nuova insorgenza in un bambino con anemia falciforme

Gestione in acuto

Il paziente pediatrico con stroke deve essere condotto in ambiente ove sia presente multidisciplinarietà e competenza pediatrica

I compagni di strada del pediatra in urgenza

Il quadro clinico del paziente con sospetto stroke in età pediatrica può essere estremamente variabile sia nella presentazione che nell'evoluzione con possibile rapido deterioramento tale da richiedere l'intervento del

Rianimatore

Parametri deteriorati (ILCOR A,B,C,D)

Tutte le figure professionali coinvolte :

**Neurologo, Neuroradiologo, Ematologo, Cardiologo,
Neurochirurgo**

ANATOMIA CEREBRALE

Arteria carotide
interna destra

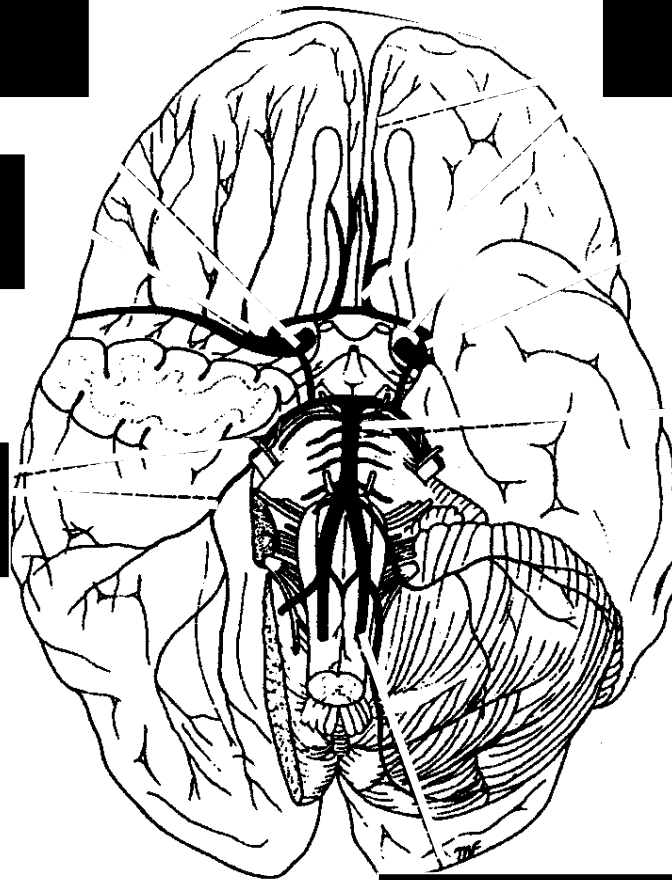
Arteria cerebrale
anteriore

Arteria cerebrale
media

Carotide interna
sinistra

Arteria cerebrale
posteriore

Arteria basilare



Arteria cerebrale
sinistra

LOCALIZZAZIONE DI LESIONE

(Stroke ischemico arterioso)

Lesione a livello della circolazione cerebrale:

**Nella nostra esperienza l'arteria
cerebrale media dell'emisfero sinistro
è quella piu' coinvolta**

CLINICA DELLO STROKE

SEDE DI OCCUSIONE	AREA DI ISCHEMIA	SINTOMATOLOGIA
CAROTIDE INTERNA	Regione arteria cerebrale media	Emiplegia, emianopsia, afasia
ARTERIA CEREBRALE ANTERIORE	Superficie mesiale dell'emisfero Parte anteriore capsula interna Parte anteriore nuclei della base	Emiplegia prevalente arto inferiore
ARTERIA CEREBRALE MEDIA	Convessità emisfero	Emiplegia arto superiore, emianopsia, afasia
ARTERIA CEREBRALE POSTERIORE	Lobo temporale Parte posteriore talamo Nuclei subtalamici Peduncolo cerebrale superiore Lobo occipitale	Emianopsia, atassia, emiparesi, vertigini
ARTERIA BASILARE	Arteria cerebrale posteriore Tronco encefalo Arterie cerebellari	Vomito, atassia, tremori, vertigini, nistagmo, disturbi coscienza, opistotono, disturbi respiro
ARTERIA CEREBELLARE	Troncoencefalo Nucleo dentato Nuclei tetto IV ventricolo	Atassia, vertigini, segni cerebellari

CLINICA

- La rapidità di insorgenza dei sintomi correla fortemente con la patogenesi dell'evento stroke :

Insorgenza non improvvisa > 30 min : meccanismo trombotico

Insorgenza improvvisa : evento embolico (dissezione cardiopatia)

DIAGNOSI DIFFERENZIALE

- Infarto emorragico
- Trombosi dei seni venosi
- Paralisi di Todd
- Eemicrania
- Meningoencefalite
- Emorragia in sede di tumore
- Cerebellite
- Leucoencefalite acuta disseminata
- Infarti metabolici
- Disturbi di origine psicogena

Approccio generale

La gestione generale del paziente critico deve seguire le regole dell' A,B, C,D secondo le linee guida ILCOR

TERAPIA

Stabilizzazione del paziente in PS

Assicurare la pervietà delle vie aeree e aspirazione secrezioni

Somministrare O₂ in maschera

Eventuale sondino naso-gastrico (posizione del paziente in decubito laterale)

Accesso vascolare essenziale per la gestione della terapia e per accertamenti clinici mirati

STABILIZZAZIONE

- Infusione di liquidi (controllo della ipoglicemia)
- Controllo ipertermia , convulsioni , infezione

RICOVERO

- Il bambino con stroke ischemico in fase acuta va ricoverato in reparti che assicurino un monitoraggio clinico e parametrico continuo .
- Il ricovero in terapia intensiva deve essere riservato a casi selezionati

INDAGINI STRUMENTALI

A) ELETTROFISIOLOGICHE

EEG (esame di I livello per la valutazione elettrofisiologica della compromissione neurologica clinica)

ECG (ricerca di eventuali aritmie)

B) ULTRASONOGRAFICHE

Ecografia cerebrale (se età adeguata)

Ecocardiogramma

Ecografia addome

Ecografia vasi del collo

Ecografia vasi periferici

C) NEURORADIOLOGICHE

TAC Cranio

RM Encefalo

ANGIO RM

ACCERTAMENTI DIAGNOSTICI

II LIVELLO

Aminoaciduria

Test tossicologico

Test di gravidanza

Indagini per la trombofilia

(eventualmente estese a tutto il gruppo familiare in caso di positività)

Plasmatiche

Anticorpi anticardiolipina

Anticoagulante lupico

AT

PC

PS

FVIII

FII

Genetiche

Mutazione FV tipo Leiden

Mutazione protrombina tipo G20210A



Lo stroke ischemico in età pediatrica: fattori di rischio

ME Celle, MS Vari, E Veneselli

U.O. e Cattedra di Neuropsichiatria Infantile

Istituto G. Gaslini

Dipartimento di Neuroscienze, Oftalmologia e Genetica

Università di Genova

La patologia cerebrovascolare in età pediatrica:

risultato di complessa interazione tra fattori di rischio multipli, acquisiti (vascolari, metabolici, infettivi ecc.) e genetici, noti e non noti

Fattori di Rischio

Displasie Vascolari

Displasia fibromuscolare
Neurofibromatosi 1
Malformazioni vascolari

Disordini Vasospastici

Emicrania
Vasospasmo e sanguinamento subaracnoideo
Avvelenamento da Ergot

Malattie Metaboliche

Mitochondriali
Omocistinuria
Malattia di Menkes
CDG
Disordini del ciclo dell'ammonio
Malattia di Fabry

Anomalie strutturali

Displasia arteriosa fibromuscolare
Agenesia o ipoplasia della arteria carotide interna o della arteria vertebrale
Malformazione arterovenosa
Teleangectasia ereditaria emorragica
Sindrome di Sture-Weber
Aneurisma intracraniale

Disordini ematologici e Coaguloatie

Emoglobinopatie (Anemia a cellule falciformi, emoglobina C)
Porpora trombocitopenica immune
Porpora trombotica trombocitopenica
Trombocitosi
Policitemia
Coagulazione intravascolare disseminata
Leucemia o altre neoplasie
Difetti di coagulazione congenita
Uso di contraccettivi orali
Gravidanza/Periodo postpartum
Deficit di antitrombina
Deficit Fattore v Leiden, VII, XII
Deficit di proteina S
Deficit di proteina C
Deficit Vitamina K
Deficit congenito del C2 sierico
Coagulopatia da disfunzione epatica
Deficit di vitamina k
Varianti dell'enzima MTHFR
Anticoagulante lupico
Anticorpi anticardiolipina

Fattori di Rischio

Traumi

Maltrattamenti

Embolo lipidico o gassoso

Embolo da corpo estraneo

Legatura della Carotide

Occlusione vertebrale dopo brusca rotazione cervicale

Dissezione arteriosa post-traumatica

Trauma arterioso cervicale

Arteriografia

Fistola carotidea cavernosa

Difetto della coagulazione per traumi minori

Embolia placentare/liquido amniotico

Trauma penetrante intracranico

Ematoma subdurale

Emorragia Epidurale

Disidratazione

Infarti Venosi

Trombosi cerebrale senovenosa

Shock

Fattori di Rischio

Malattie cardiache congenite

Difetto di setto ventricolare
Difetto di setto striale
Dotto arterioso pervio
Stenosi aortica
Stenosi mitralica
Coartazione
Rabdomioma cardiaco
Difetto cardiaco congenito complesso

Malattie vascolari sistemiche

Ipertensione sistemica
Ipotensione sistemica
Ipernatremia
Sindrom della vena cava superiore
Diabete
Vasculiti
Meningiti
Infezioni sistemiche
Lupus eritematoso sistemico
Poliartrite nodosa
Angite granulomatosa
Arterite di Takaiasu
Artrite reumatoide
Dermatomiosite
Malattia infiammatoria dell'intestino
Abuso di droghe (cocaina, anfetamine)
Sindrome emolitico uremica

Malattie cardiache acquisite

Malattia cardiaca reumatica
Valvola cardiaca protesica
Endocarditi di Libman-Sacks
Endocarditi batteriche
Cardiomiopatie
Miocarditi
Mixoma striale
Aritmia
Scompenso cardiaco acuto
Difetti di conduzione
Ossigenazione a membrana extracorporea

Vasculopatie

Sindrome di Ehlers-Danlos tipo IV
Sindrome di Moya Moya
Papulosa atrofica maligna
Pseudoxantoma elastico
Deficit di NADH-CoQ redattasi
Sindrome di Williams
Post-infettive: Meningiti
Varicella zoster
Mycoplasma
Borreliosi
Chlamidia Pneumonie
HIV, CMV

Swiss Neuropaediatric Stroke Registry 2000-02

Tot 80 pz

40 S. ischemico arterioso →

23 S. neonatale

17 Trombosi seni venosi

40% infezioni

25% cardiopatie M:F= 2:1

25% coagulopatie

Fattori di rischio: 54% multipli

35% unico

11% assenti

Risk of recurrent childhood arterial ischemic stroke in a population-based cohort (Fullerton HJ 2007)

Tot 97 pz stroke ischemico

24% arteriopatìa cerebrale primitiva

23% infezioni (meningiti o sepsi)

12% cardiopatie

27% assenti

Anomalie Cardiache

Causa di 1/3- 1/4 stroke pediatrico globalmente diminuito rispetto al passato, con i nuovi efficaci trattamenti

Cardiopatie congenite (CC): tetralogia di Fallot, trasposizione grossi vasi, atresia tricuspide e polmonare

Canadian Pediatric Ischemic Stroke Registry

stroke arterioso – m. cardiache

20 % embolismo durante correzione cardiocirurgica e nell'immediato periodo successivo

17 % in CEC o Circolazione Extra Corporea, per ossigenazione a membrane (trombi nelle cannule del by-pass, emboli gassosi)

Nelle CC alto rischio anche per associazione di aneurismi intracranici e dissezione arteriosa

Anomalie cardiache

SP è in rapporto soprattutto ad anomalie cardiache complesse ma è possibile in ogni lesione cardiaca

CC cianogene: non corrette → 1.5-4 % *stroke*

specie se complicate da ipossia, policitemia, cianosi

Shunt dx-sn: embolo venoso (paradosso) può bypassare il circolo polmonare e raggiungere il cervello

Molti pazienti seguiti per cardiopatia possono sviluppare *stroke*

Lo *stroke* può indurre il riconoscimento di lesioni cardiache non ancora rilevate

Anomalie cardiache acquisite

Trombosi atriale da:

- prolasso mitrale
- malattia reumatica cardiaca
- endocardite
- cardiomiopatia
- aritmie
- mixoma

Cardiopatie congenite

B. con cardiopatia e stroke > gruppo controllo

Altri FR:

- Lipoproteina (a) ↑
- Mutazione FV Leiden
- Deficit PC in eterozigosi
- Ab anticardiolipina
- S. Moyamoya

Malattia di Moya Moya

Displasia vascolare di eziologia sconosciuta, con stenosi progressiva porzioni terminali CI, CA, CM

Fitta rete anastomotica di vasi collaterali a livello del circolo di Willis

1957, Giappone descrizione diffusa in tutto il mondo

F > M Incidenza > I e III decade

Idiopatica, prev. Familiare

Secondaria a patologie congenite e acquisite: anemia falciforme, S. di Down, S. di Marfan, S. di Williams, Neurofibromatosi 1, Sclerosi Tuberosa, omocistinuria, iperlipoproteinemie, deficit di proteina C e S, displasia fibromuscolare; tumori cerebrali, infezioni, m. di Graves, tbc, irradiazioni

B: stroke ischemico

Ad: s. emorragico

TIA, anche scatenati da iperpnea e pianto

Malattie ematologiche

Anemia falciforme (SCD)

Frequente in omozigosi

SCD con rischio crescente con l'età:

11% a 20 anni, 15% a 30 anni, 24% a 45 anni
con 50% di ricorrenza di II episodio
con *exitus* nel 12 %

Occasionale in eterozigosi SCD e altre emoglobinopatie

Fattori di rischio anemia falciforme :

- Ipossia notturna
- \uparrow Ht
- \downarrow Hb
- Ipertensione
- Leucocitosi
- Infarti silenti

Anemia Falciforme (SCD)

- Stroke ischemico > possibili emorragie intraparenchimali e subaracnoidee in pieno benessere > durante crisi trombotica
- Infarto silente nel 22% dei bambini omozigoti SCD
- Compromissione delle arterie cerebrali grandi e piccole usualmente coinvolte le a.c.i. distali e loro ramificazioni vicine

Il TCD predice il rischio di stroke in caso di elevata velocità flusso ematico cerebrale

- Trasfusione profilattica riduce del > 90 % l'occorrenza del primo stroke

Difetti di coagulazione

Nel 50 % *stroke* ischemico pediatrico è riconoscibile un disordine protrombotico, spesso in associazione con altri fattori rischio

Deficit ereditari o acquisiti per m. renali, m. epatiche, gravidanza

Deficit proteina C

Eterozigosi– varia espress. Omozigosi neonat– m. trombotica fatale

Acquisita - in bambini trattati con VPA e L-asparaginasi

Difetti di coagulazione

Def antitrombina III

tipo I → B rara trombosi venosa (e arter)

nella delezione 1q, associata a anomalie congenite multiple

Eterozigosi 1:550 Omozigosi molto rara, con altri fatt. rischio

Mutazione Fattore V di Leiden

Eterozigosi 2-3% Omozigosi 1:6000

Nei B discusso → Trombosi venose > arteriose

Difetti di coagulazione

Mutazione / gene protrombina G20210A

Seconda causa ereditaria di trombosi venosa dei seni venosi ed extracerebrali in adulti, bambini, neonati

Eterozigosi 2-3 % Omozigosi rara o *de novo*

Polimorfismo del gene per la protrombina Mutazione C677T

Eterozigosi 42-46% Omozigosi 10-12 %

↑omocisteinemia → alt. endotelio → trombosi arteriosa

Difetti di coagulazione

Anticorpi antifosfolipidi

Anticoagulante lupico

Anticardiolipina

- S. da antifosfolipidi: morte fetale ricorrente, trombosi vene
AAll, trombosi arteriose cerebrali a MA
Bambini 50 % rischio trombosi arteriosa o venosa
- Anticoagulante lupico → > 30 % rischio trombosi
- Anticardiolipina IgG2 legati a *stroke*

Difetti di coagulazione

S. da anticorpi antifosfolipidi

- Primaria trombosi
- Secondaria a LED e altre m. vascolari del collagene
- Nell'anziano con aterosclerosi **epifenomeno**
- M. infettive: **sifilide, malaria, parassitosi, virosi**
- Esposizione a farmaci
titoli > 1:100 in bambini con Paralisi Cerebrali
In neonati rischio di *stroke*

Difetti di coagulazione

Livelli elevati di D-dimero in bambini
con trombosi arteriosa e venosa

Aumento Fattore VIII plasmatico trombosi

Aumento di entrambi durante terapia
anticoagulante:

trombosi ricorrenti e assenza risoluzione
trombi

Malattie metaboliche

Esordio nella infanzia

- Omocistinuria
- Malattie mitocondriali (MELAS)
- Organicoacidurie
- M. da CGD
- Disturbi del Ciclo dell'urea
- Malattia di Menkes
- Malattia di Fabry

Arteriopatie

- Arteriopatia cerebrale focale transitoria
- S. Moyamoya
- Vasculiti (Angiopatía post-varicella)
- Dissezione arteriosa

Malattia di Moya Moya

Displasia vascolare di eziologia sconosciuta, con stenosi progressiva porzioni terminali CI, CA, CM

Fitta rete anastomotica di vasi collaterali a livello del circolo di Willis

1957, Giappone descrizione diffusa in tutto il mondo

F > M Incidenza > I e III decade

Idiopatica, prev. Familiare

Secondaria a patologie congenite e acquisite: anemia falciforme, S. di Down, S. di Marfan, S. di Williams, Neurofibromatosi 1, Sclerosi Tuberosa, omocistinuria, iperlipoproteinemie, deficit di proteina C e S, displasia fibromuscolare; tumori cerebrali, infezioni, m. di Graves, tbc, irradiazioni

B: stroke ischemico

Ad: s. emorragico

TIA, anche scatenati da iperpnea e pianto

Vasculiti

Vasculiti intracraniche in bambini →

trombosi arteriosa e venosa; emorragia parenchimale e subaracnoidea

- Meningite batterica → 10 % infarto > nei lattanti, > frontale

Salmonella e Streptococco pneumoniae 57%

Tbc 38% infarto bambini > adulto

Haemophilus Influenzae ↓ dopo vaccinazione

Arterite da VVZ, grosse arterie

Vasculiti da Borrelia burgdorferi, Chlamydia pneumoniae, Mycoplasma pneumoniae, CMV, HIV, Sifilide, Meningoencefaliti

- Angioite isolata di piccoli e grandi vasi

- M. vascolari sistemiche varie

tra le f. tipiche dell'infanzia, raramente Porpora di Schönlein- Henoch, eccezionalmente S. di Kawasaki

Dissezione arteriosa

Recente riconoscimento maggiore nei bambini
20 % causa di infarto arterioso

Chabrier et al J Child Neurol 2000

118 pazienti < 18 anni

Dissezione del circolo anteriore: 74%, con 10% recidiva
per trauma peritonsillare (penna, spazzolino in bocca)
spontanea, più rara

Dissezione della Vertebrale: 26% di cui 87% M
C1-C2 (= ad), nessuna recidiva

Fullerton et al Neurology 2001

Arteriopatie

- Arteriopatia focale correlata a recenti infezioni delle alte vie respiratorie

CA Lefond, 2009

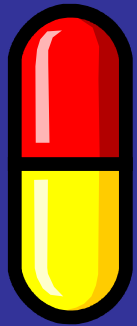
- Varicella elemento predittivo per arteriopatia non progressiva
- Occlusione bilaterale e Moyamoya correlati ad arteriopatia pgressiva

KPJ Braun, 2009

Conclusioni

- Multipli fattori di rischio nei pazienti pediatrici con stroke
- Rischio di ricorrenza correlato al n° di F.R.
- Approfondimento diagnostico ampio nei bambini con stroke

Terapia Antitrombotica nello stroke ischemico del bambino



Angelo Claudio Molinari
S.S. Emostasi e Trombosi
Dipartimento di Ematologia ed Oncologia
I.R.C.C.S. Giannina Gaslini
Genova



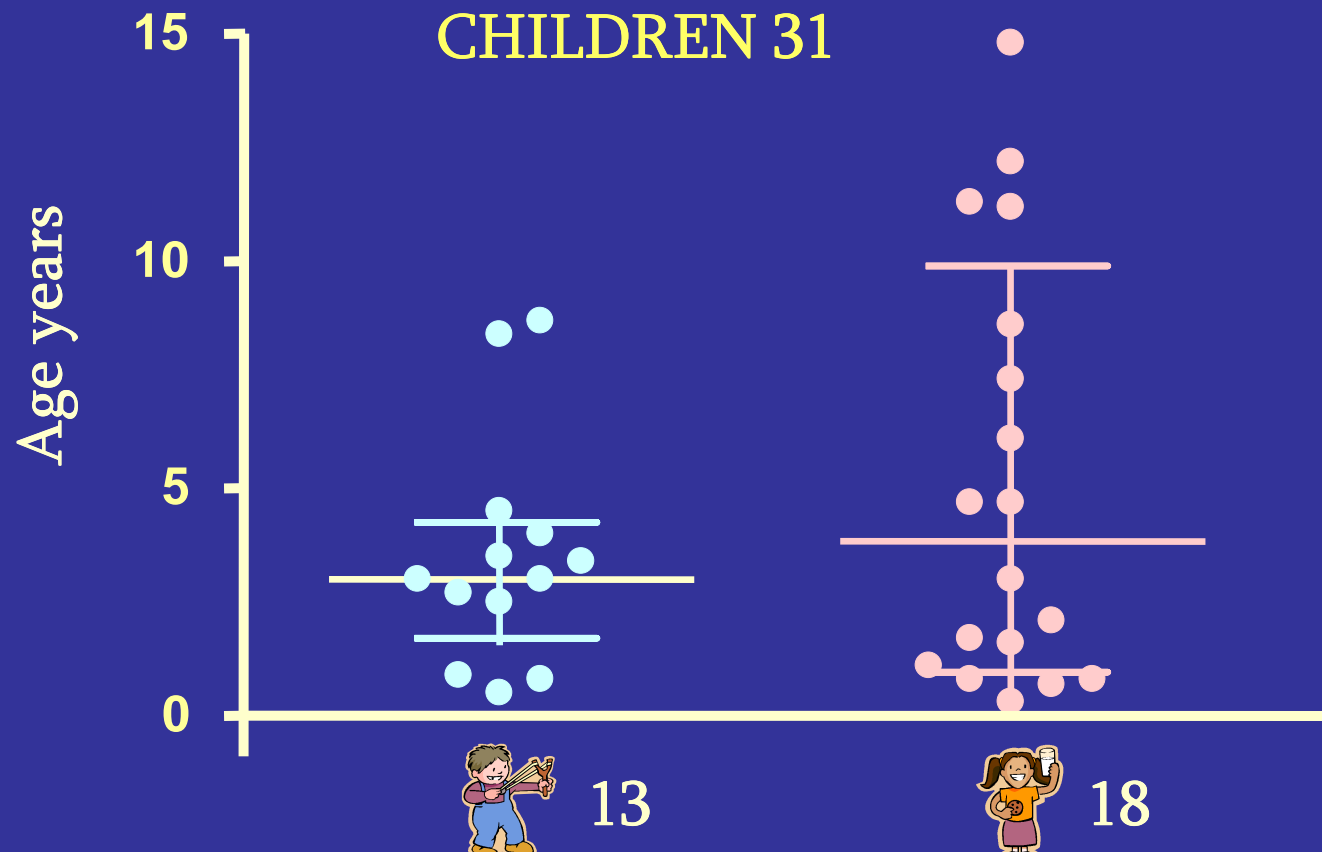
aclaudiomolinari@ospedale-gaslini.ge.it

THIRTYFOUR CASES OF ARTERIAL ISCHAEMIC STROKE IN CHILDREN

RESULTS : PATIENTS

34 cases in ten years = 1/12000 discharged children

NEWBORNS 3 Males 1, Females 2 median age 1.3 months



THIRTYFOUR CASES OF ARTERIAL ISCHAEMIC STROKE IN CHILDREN

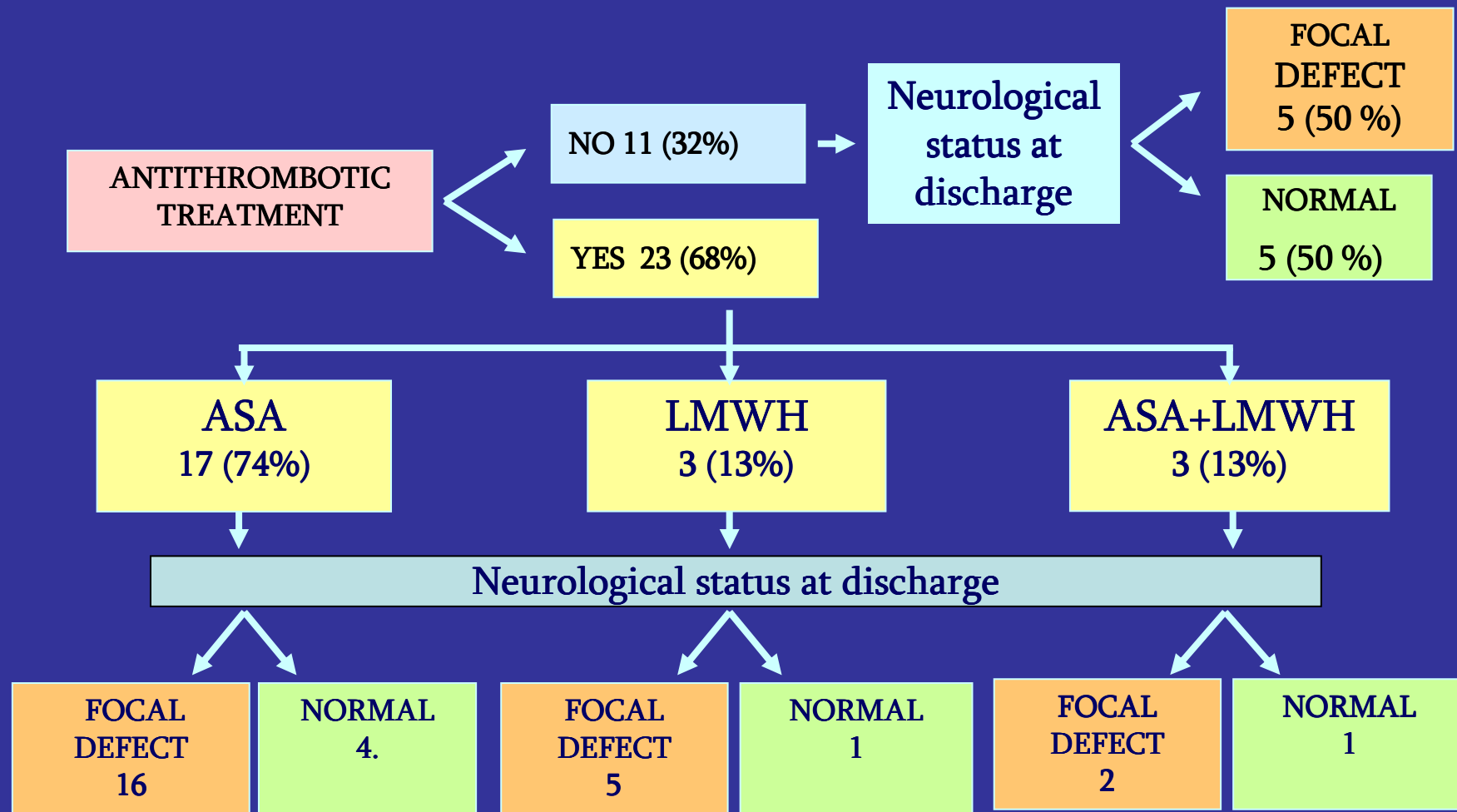
RESULTS : IDENTIFIED RISK FACTORS

Condition	N	%
<i>Heart Diseases (Congenital)</i>	7	21
<i>Heart Diseases (Acquired)</i>	2	6
Moya Moya	5	15
Varicella	4	12
Connective Tissue Disease	4	12
Reduced PC	3	9
FV Leiden	2	6
Factor V H1299 R	2*	6
Post load hyperhomocystinemia	2	6
Total	29/34	85

**In combination with CHD or Moya Moya*

THIRTYFOUR CASES OF ARTERIAL ISCHAEMIC STROKE IN CHILDREN

RESULTS : EFFECT OF TREATMENT

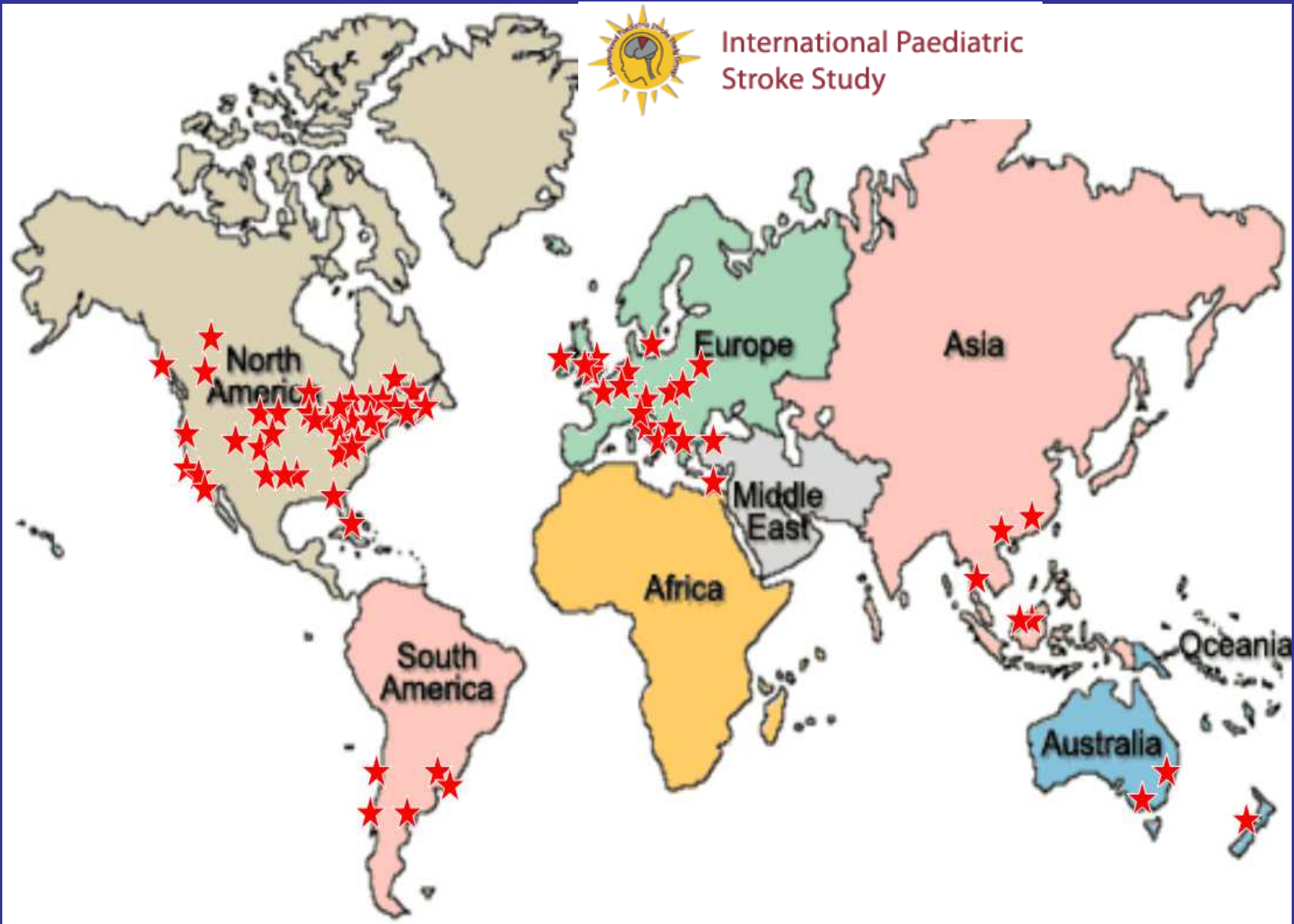


Treated	Normal at discharge	6/23	Fisher's $p = 0.4344$
Untreated	Normal at discharge	5/11	



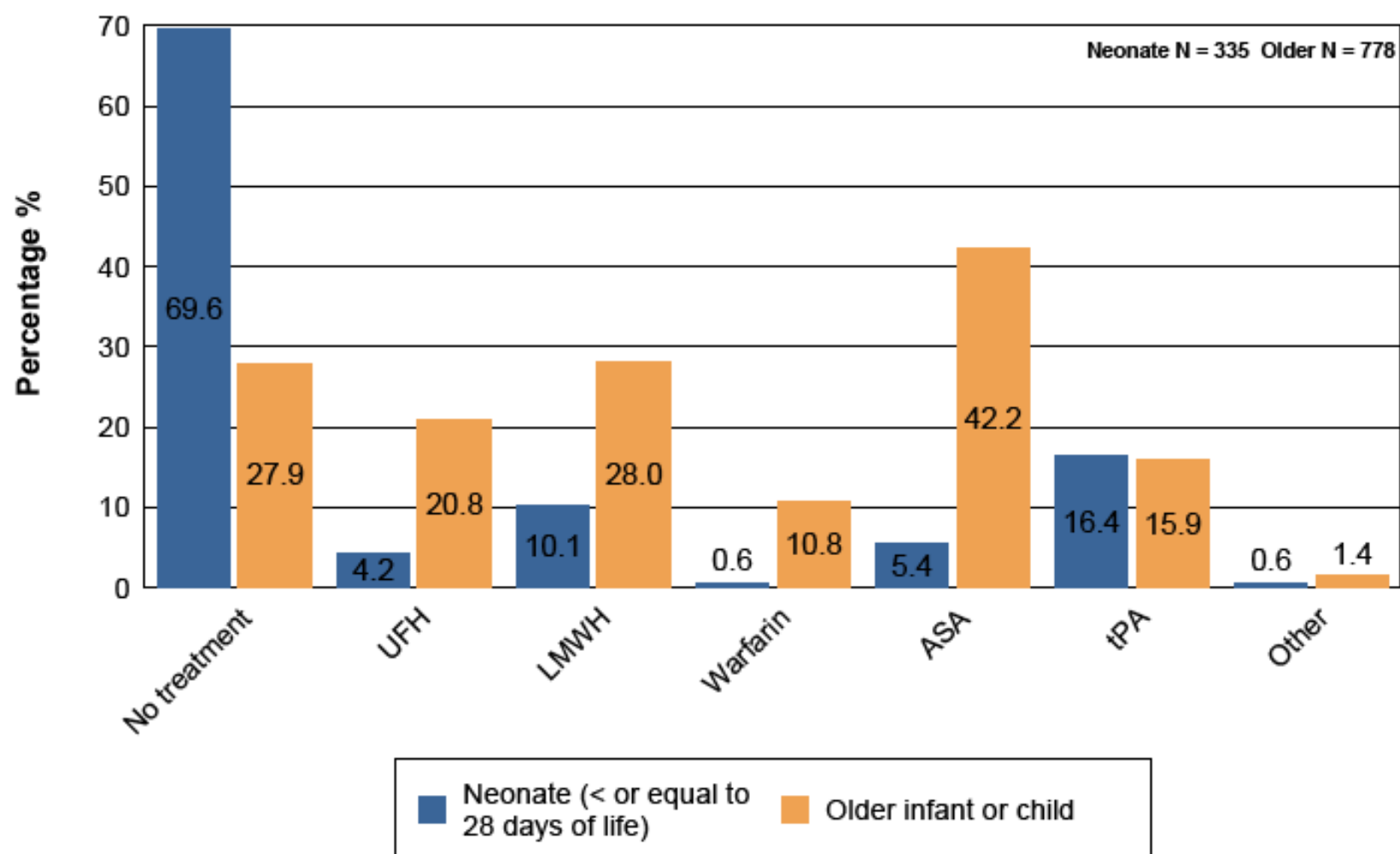


International Paediatric
Stroke Study





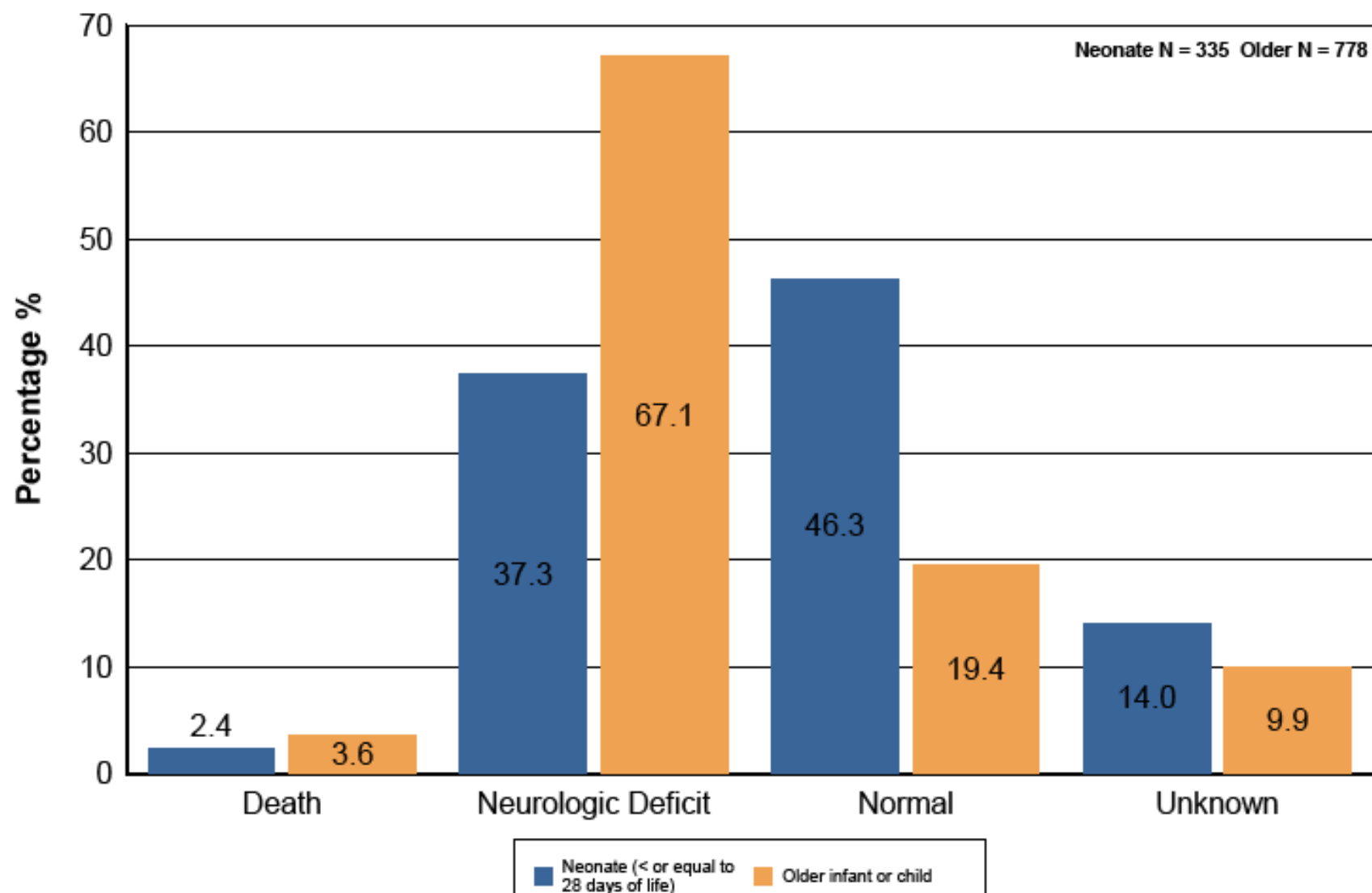
Acute Treatment-AIS N = 1113





Neurological Status at Discharge - AIS

N = 1113

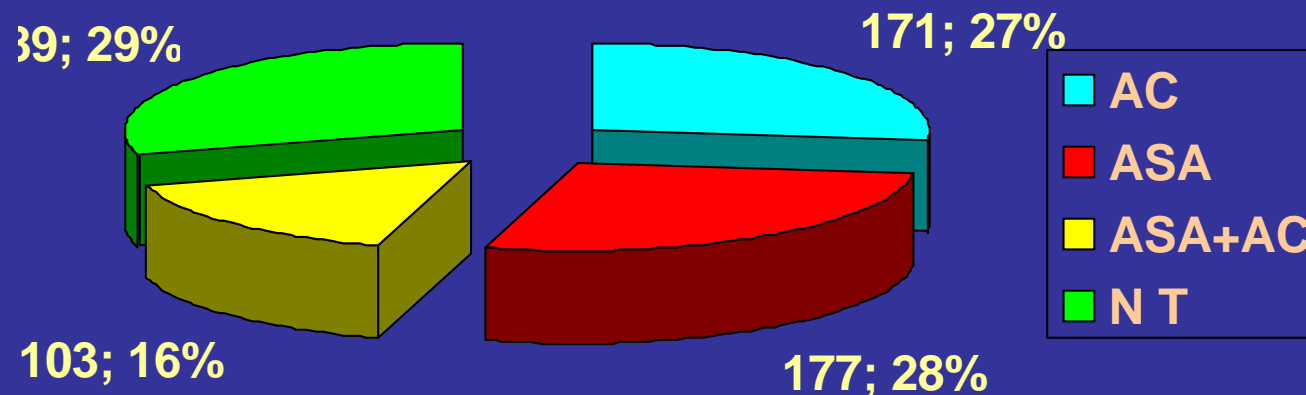


Antithrombotic treatments, outcomes, and prognostic factors in acute childhood-onset arterial ischaemic stroke: a multicentre, observational, cohort study

Goldenberg NA, Lancet neurology oct 5, 2009



33 centri . Gennaio 2003 Settembre 2007,
661 bambini, 28 gg – 19 anni
640 Completati dati trattamento,
612 completati I dati di morbidità,
643 completati I dati di mortalità ,



*At present,
best antithrombotic approaches
in childhood onset AIS
are unknown*

Goldenberg NA, Lancet neurology oct 5, 2009

Antithrombotic
Children

The Severe
Antithrombotic
Therapy

Paul Monaghan
Anthony Chaturvedi
Elizabeth C. Steinhilber
Alan D. Michelson

CHEST

Official publication of the American College of Chest Physicians

the acute
cases (3 to
as well as
ays of the
55-687S)
; thrombo-
arterial isch-

Stroke

JOURNAL OF THE AMERICAN HEART ASSOCIATION

American Stroke
AssociationSM

A Division of American
Heart Association



**Management of Stroke in Infants and Children: A Scientific Statement From a
Special Writing Group of the American Heart Association Stroke Council and
the Council on Cardiovascular Disease in the Young**

E. Steve Roach, Meredith R. Golomb, Robert Adams, Jose Biller, Stephen Daniels,
Gabrielle deVeber, Donna Ferriero, Blaise V. Jones, Fenella J. Kirkham, R. Michael
Scott and Edward R. Smith

Stroke 2008;39:2644-2691; originally published online Jul 17, 2008;
DOI: 10.1161/STROKEAHA.108.189696

Stroke is published by the American Heart Association, 7272 Greenville Avenue, Dallas, TX 75214
Copyright © 2008 American Heart Association. All rights reserved. Print ISSN: 0039-2499. Online
ISSN: 1524-4628

ROYAL COLLEGE OF PHYSICIANS

STROKE ISCHEMICO INFANTILE: TRATTAMENTO ANTITROMBOTICO

LINE GUIDA INTERNAZIONALI

	UK guidelines: 2004 recommendation	G	S	Chest guidelines: 2008 recommendation	G	S	American Heart Association: 2008 recommendation	G	S
General	Aspirin 5 mg/kg	WPC	1	UFH or LMWH or aspirin 1–5 mg/kg/day until cardioembolic and dissection subtypes excluded	1B	1	UFH or LMWH (1 mg/kg every 12 h) up to 1 week until cause determined	2b–C	3
Sickle cell disease	Exchange transfusion to HbS <30%	WPC	1	Intravenous hydration and exchange transfusion to HbS <30%	1B	1	Optimal hydration, correction of hypoxaemia and hypotension	1C	1
							Exchange transfusion to HbS <30%	2a–B	2
Cardiac	Anticoagulation should be discussed by senior paediatric neurologist and paediatric cardiologist	WPC	1	LMWH for over 6 weeks	2C	3	Therapy for heart problem	1C	1
Dissection of neck vessels	Anticoagulation for extracranial with no haemorrhage	WPC	1	LMWH for over 6 weeks	2C	3	UFH or LMWH as a bridge to oral anticoagulation	2a–C	3
Alteplase in children	Not recommended	..	1	Not recommended	1B	1	Not recommended	3C	1
Alteplase in teenage years	Not addressed	Not addressed	No consensus on use	..	3
Cerebral sinovenous thrombosis	Anticoagulation until recanalisation for up to 6 months	..	C3	Initial UFH or LMWH, then LMWH for 3 months plus another 3 months if not fully recanalised	1B	1	Initial UFH or LMWH followed by warfarin for 3–6 months	2a–c	3

Childhood is defined as 28 days to 18 years (Chest) or 1 month to 16 years (UK). G=grade of evidence or recommendation. HbS=sickled haemoglobin. LMWH=low molecular weight heparin. S=strength of evidence or recommendation. UFH=unfractionated heparin. WPC=working party consensus.

Table 1: Comparison of guidelines for acute management of ischaemic stroke in children by subtype of stroke

STROKE ISCHEMICO INFANTILE: TRATTAMENTO ANTITROMBOTICO

LINE GUIDA INTERNAZIONALI

	UK guidelines: 2004 recommendation	G	S	Chest guidelines: 2008 recommendation	G	S	American Heart Association: 2008 recommendation	G	S
General	Aspirin 1-5 mg/kg/day	WPC	1	Once dissection and cardioembolism are excluded, aspirin 1-5 mg/kg/day for over 2 years	1B	1	Aspirin 3-5 mg/kg/day	2a-C	3
Dissection of cranial vessels	Consider anticoagulation until evidence of vessel healing or up to 6 months	WPC	1	LMWH ongoing depending on radiographic results	2C	3	Intracranial or associated subarachnoid haemorrhage: anticoagulation not recommended. Extracranial: LMWH or warfarin 3-6 months. Aspirin may be substituted. Aspirin beyond 6 months	3C 3 2a-C	1
Cardiogenic embolism	Consider anticoagulation after discussion with the cardiologist managing the patient	WPC	1	LMWH ongoing depending on radiographic results	2C	3	LMWH or warfarin ≥ 1 year	2a-B	2
Prothrombotic states	Refer patient to a haematologist	WPC	1	Not addressed	Warfarin long-term for selected hypercoagulable states	2a-C	3
Vasculopathy	Aspirin 1-3 mg/kg/day	WPC	1	Revascularisation for moyamoya disease	1B	1	Revascularisation surgery for moyamoya disease	1B	1
Sickle cell disease	Blood transfusion every 3-6 weeks to HbS 30%	C	3	Long-term transfusion programme	1B	1	Regular transfusion programme	1B	1
	After 3 years, aim for HbS <50%	C	3	Not addressed	Not addressed
	If no transfusion, hydroxyurea	C	3	Not addressed	If no transfusion, hydroxyurea	2b-B	2
	Consider bone marrow transplant	B	2	Not addressed	Consider bone marrow transplant	2b-C	3
Recurrent stroke while on aspirin	Consider anticoagulation	WPC	1	Change to clopidogrel or anticoagulation	2C	3	Not addressed

Child defined as 28 days to 18 years (Chest), 1 month to 16 years (UK). LMWH=low molecular weight heparin. G=grade of evidence or recommendation. HbS=sickled haemoglobin. S=strength of evidence or recommendation. WPC=working party consensus.

Table 2: Comparison of guidelines for chronic management of ischaemic stroke in children by subtype of stroke

Moya Moya

**Nei bambini sottoposti a vascolarizzazione chirurgica
soggetti asintomatici pre chirurgia può essere
considerato ASA**

**TAO non raccomandata per rischio emorragico e
difficoltà di gestione**

Dissecazione arterie cervico cefaliche

- **Th anticoagulante (inizialmente ENF o EBPM seguita da TAO o EBPM per 3-6 mesi) raccomandata per le sedi extracraniche**
- **Terapia antiaggregante può essere una alternativa**
- **Terapia anticoagulante oltre i 6 mesi considerabile in pazienti con sintomi ricorrenti**
- **Terapia antiaggregante se evidenza radiologica di persistente alterazione anatomica**

Pervietà FO

**ENF o EBPM embricata con TAO oppure
sempre EBPM fino a correzione chirurgica**

Alto rischio di cardioembolismo: terapia sine die

CLOPIDOGREL

Antiaggregante anti P2Y inibisce attivazione complesso GP IIbIIIa

Intolleranza o resistenza ad ASA

	N	ETA'	mg/kg/die	Compl.	Bibliografia
CARDIOPATIE	15	6 sett. 16 aa,	1-6	1 E *	FINKELSTEIN, J Pediatrics 2005
	46	9 m – 9 aa	0,2	2 E #	Mertens, J Pediatr 2008
STROKE	17	1,5 – 17 aa	0,5 – 2,4	1 E §	Soman, Stroke 2006
Dose finding*: aggregazione	46	neonati	0,2	0	Li, Circulation 2008
	46	< 24 M			

* +ASA+TAO #+TAO §+ASA

*Platelet Inhibition in Children On cLOpidogrel (PICOLO)

TROMBOLISI NELLO STROKE ISCHEMICO INFANTILE



International Paediatric
Stroke Study

18/677 (2,7%) 9 E.V. 9 I.A.

	E.V.	I.A.
INTERVALLO ESORDIO- TT (MEDIANA)	3,3	4,2
PAZ TRATTATI ENTRO 3 h	3	
PAZ TRATTATI ENTRO 6 h		6
ESITO OK	0	2
DANNI NEUROLOGICI	8	5
DECESSI	1	2

USO DELL'EPARINA NON FRAZIONATA NEL BAMBINO

- **ATTACCO:** 50 - 75 U/kg in 10 minuti
- **MANTENIMENTO:** 20 U/kg/ora
- **TARGET:** aPTT doppio del basale
Anti Xa 0.35-0.7 U/ml
eparinemia 0.2 – 0.4 U/ml
- **MONITORAGGIO:** aPTT 4 h dopo bolo, poi 1 volta al di, e 4 h dopo ogni aggiustamento;
- **CORREZIONI:** +/- 15 - 20% velocità infusione
- **PRECAUZIONI:** Mantenere piastrine $> 50 \cdot 10^9/l$

USO DELL'EPARINA NON FRAZIONATA

Kuhle S, Eulmesekian P, Kavanagh B, Massicotte P, Vegh P, Mitchell LG. A clinically significant incidence of bleeding in critically ill children receiving therapeutic doses of unfractionated heparin: a prospective cohort study.

Haematologica 2007 February;92(2):244-7

Kuhle S, Eulmesekian P, Kavanagh B, Massicotte P, Vegh P, Lau A et al. Lack of correlation between heparin dose and standard clinical monitoring tests in treatment with unfractionated heparin in critically ill children.

Haematologica 2007 April;92(4):554-7.

Chan AK, Black L, Ing C, Brandao LR, Williams S. Utility of aPTT in monitoring unfractionated heparin in children.

Thromb Res 2008;122(1):135-6

Eparine a Basso Peso Molecolare (EBPM)

Vantaggi:

- Biodisponibilità
- Rari controlli della coagulazione
- Basso rischio di piastrinopenia
- Nessuna interferenza con farmaci
- Basso rischio emorragico

Indicazioni

- Sempre più usate come alternativa alla TAO, per interferenza con farmaci, quando è difficile eseguire monitoraggio, in pazienti a rischio di emorragia

Svantaggi

- Somministrazione prevalentemente sottocutanea
- Costo

USO DELLE EPARINE A BASSO PESO MOLECOLARE

Table 7—Biological Consequences of Reduced Binding to Proteins and Cells of LMWH Compared to UFH

Binding Target	Biologic Effects	Clinical Consequences
Thrombin	Reduced anti-IIa to anti-factor Xa ratio	Unknown
Proteins	More predictable anticoagulant response	Monitoring of anticoagulant effect unnecessary
Macrophages	Cleared through renal mechanism	Longer plasma half-life. Once-daily SC treatment effective
Platelets	Reduced incidence of heparin-dependent antibody	Reduced incidence of heparin-induced thrombocytopenia
Osteoblasts	Reduced activation of osteoclasts	Lower incidence of osteopenia

USO DELLE EPARINE A BASSO PESO MOLECOLARE

Drug	Initial Treatment Dose	Initial Prophylactic Dose
Reviparin		
Body weight-dependent dose, U/kg q12h		
< 5 kg	150	50
> 5 kg	100	30
Enoxaparin		
Age-dependent dose, mg/kg q12h		
< 2 mo	1.5	0.75
> 2 mo	1.0	0.5
Dalteparin		
All-age pediatric dose, U/kg q24h	129 ± 43	92 ± 52
Tinzaparin		
Age-dependent dose, U/kg		
0-2 mo	275	
2-12 mo	250	
1-5 yr	240	
5-10 yr	200	
10-16 yr	275	

USO DELLE EPARINE A BASSO PESO MOLECOLARE

Table 2 Efficacy and safety data in children with venous thrombosis treated with therapeutic or prophylactic LMWH doses: studies, LMWH used, duration of treatment and number of patients enrolled are shown

Author	Study design	LMWH: therapy	Daily dosing (duration)	Number of patients	Efficacy				
					New thrombosis	Major bleeding	Minor bleeding	Other LMWH-related AEs	
Nohe, 1999	Retrospective	Dalteparin	1.3 ± 0.43 IU kg ⁻¹ (3 weeks)	25	—	—	2	—	
Dix, 2000	Prospective cohort	Enoxaparin	1.0 mg kg ⁻¹ ^a BID age >2 months 1.5 mg kg ⁻¹ ^a BID age <2 months (44 days)	101	2	6	~18	—	
Massicotte, 2003a	Prospective randomized	Reviparin	100 U kg ⁻¹ ^a (3 months)	36	2	2	32	—	
Michaels, 2004	Retrospective	Enoxaparin	1.25 mg kg ⁻¹ ^a BID (33 days)	10	—	—	—	—	
Ho, 2004	Retrospective	Enoxaparin	1.0 mg kg ⁻¹ ^a BID age >2 months 1.5 mg kg ⁻¹ ^a BID age <2 months (49 days)	56	—	1	~20	Pain injection sites	
Schobess, 2006	Prospective cohort	Enoxaparin	1 mg kg ⁻¹ ^a BID or 1.5 mg kg ⁻¹ ^a (14 days)	80	—	—	—	—	
Total			median: 39 days	308	4 (1.3%)	9 (2.9%)	72 (23.4%)		
<i>LMWH: prevention</i>									
Nohe, 1999	Retrospective	Dalteparin	0.95 ± 0.52 U kg ⁻¹ ^a (6 months)	10	—	—	—	—	
Dix, 2000	Prospective cohort	Enoxaparin	0.5 mg kg ⁻¹ ^a BID age >2 months 0.75 mg kg ⁻¹ ^a BID age <2 months (11 days)	30	1	—	2	—	
Hofmann, 2001	Retrospective	Enoxaparin	1 mg kg ⁻¹ ^a (6 months)	13	—	—	—	Temporary hair loss	
Schobess, 2006	Prospective cohort	Enoxaparin	1 mg kg ⁻¹ ^a BID or 1.5 mg kg ⁻¹ ^a (4.5 months)	80	4	1	2	—	
Total			Median duration: 1.57 days	133	5 (3.8%)	1 (0.8%)	4 (3.0%)		

Abbreviations: AE, adverse event; BID, twice daily; LMWH, low-molecular-weight heparin.

Only first author of the reference is given.

^aStarting dose followed by antifactor Xa adjustment.

U Nowak-Gottl : Pharmacokinetics, efficacy, and safety of LMWHs in venous thrombosis and stroke in neonates, infants and children Br J Pharmacol 2008

USO DELLE EPARINE A BASSO PESO MOLECOLARE

AGGIUSTAMENTO DOSE

Target: anti F.Xa 0.5 –1.0 U/ml

Anti Xa U/ml	Sospensione	Modifica	Dosare anti Xa
< 0.35	---	+ 25%	4 h dopo iniez.
0.35 - 0.49	---	+ 10%	4 h dopo iniez
0.5 - 1.0	---	---	Dopo 24 h, poi dopo 7 gg e poi mensilmente
1.1 - 1.5	---	- 20%	Pre dose successiva
1.6 - 2.0	3 h	- 30 %	Pre dose successiva
> 2.0	Fino a anti Xa = 0.5 U/ml	- 40 %	Pre dose successiva

CONCLUSIONI

- **L'approccio terapeutico antitrombotico dello stroke ischemico infantile non ha ancora protocolli chiari**
- **Le attuali linee guida rimangono basate su piccole serie di casi, pareri di esperti e estrapolate da schemi dell'adulto**
- **Gli studi condotti fino ad ora non hanno indicato la superiorità tra terapia antiaggregante e anticoagulante**
- **La terapia trombolitica è indicata solo all'interno di trials clinici**

CARLO GANDOLFO, MD

IRCCS pediatrico G Gaslini. Genova - Italia

Hospital General de Cataluña. SantQgat - España

Hospital San Juan de Deus. Barcelona - España

Hôpital Kremlin-Bicêtre. Paris - France

approccio multidisciplinare alle
patologie vascolari del bambino

Genova I.G. Gaslini, 1-12-2009

Pediatric stroke

1. Ischemic stroke
2. Hemorrhagic stroke



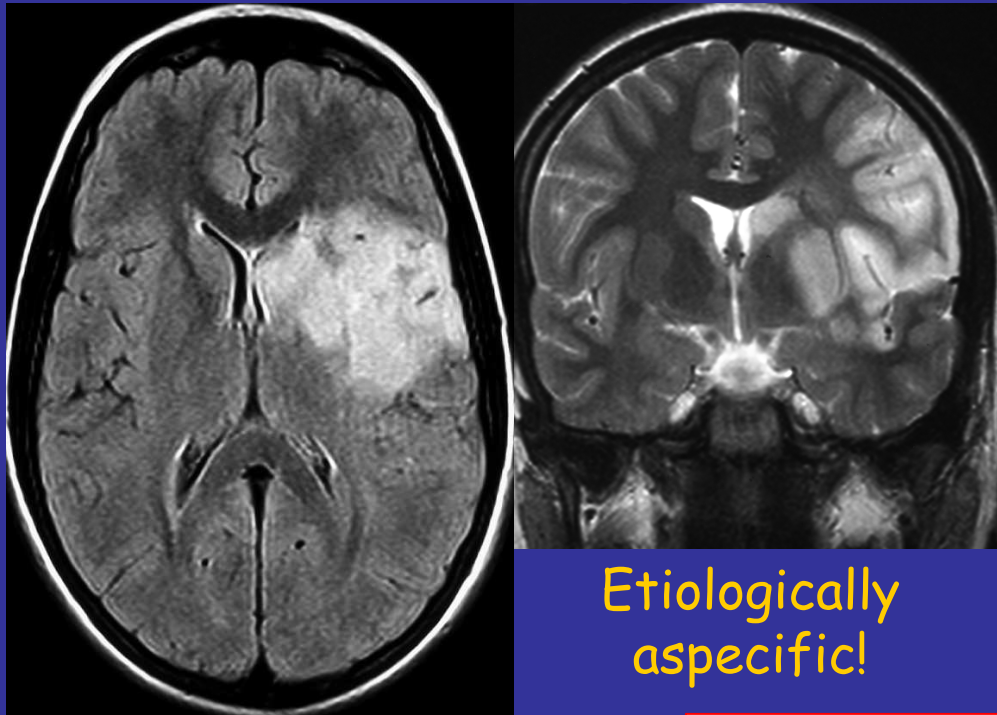


ISCHEMIC STROKE

.arterial stroke

.venous stroke

.neonatal stroke



Etiologically
aspecific!

Table 7.1. Cerebral Vasculitis

Infections
Necrotizing
Collagen vascular
Systemic diseases
Giant cell arteritides
Hypersensitivity
Primary CNS
Miscellaneous

Table 7.2. Cardiac causes of infarction

Congenital heart disease
Valvular heart disease
Cardiac arrhythmias
Other cardiac
Myocarditis
Left ventricular aneurysm
Cardiac tumor
Cardiac surgery
Kawasaki disease

Table 7.4. Genetic causes of stroke

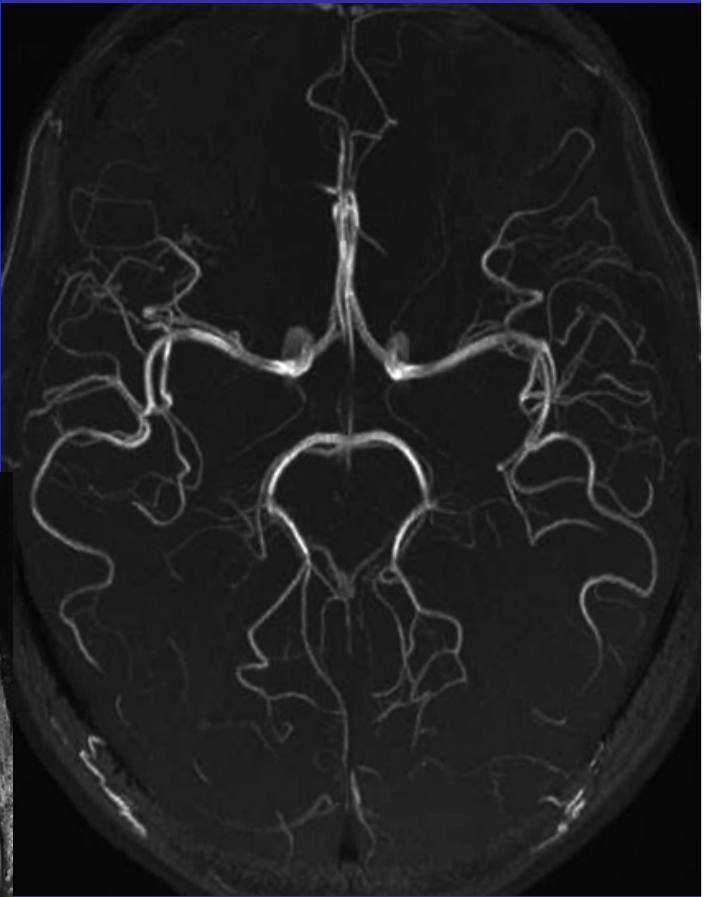
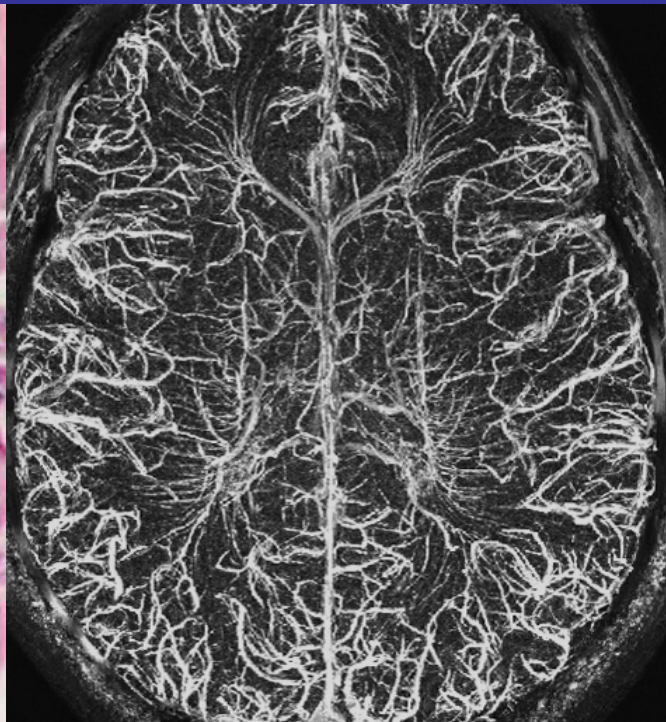
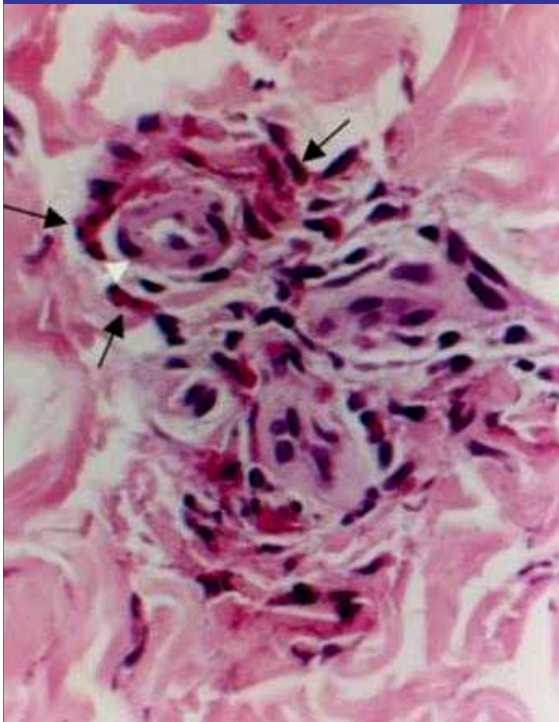
Hereditary connective tissue disorders
Ehlers-Danlos syndrome (type IV)
Marfan syndrome
Homocystinuria
Menkes syndrome
Organic acidemias
Methylmalonic
Propionic
Glutaric type III
Mitochondrial
MELAS
MERRF
Kearns-Sayre syndrome
Leigh disease
Neurocutaneous syndromes
Neurofibromatosis type I
Hereditary dyslipoproteinemia
Tangier disease
Progeria

Table 7.3. Hypercoagulable diseases

Primary
Protein C deficiency
Protein S deficiency
Antithrombin III deficiency
Fibrinogen disorders
Anticardiolipin antibodies
Lupus anticoagulant
Secondary
Polycythemia vera
Essential thrombocythemia
Homocystinuria
Hyperviscosity
Sickle cell disease
Chemotherapeutic agents

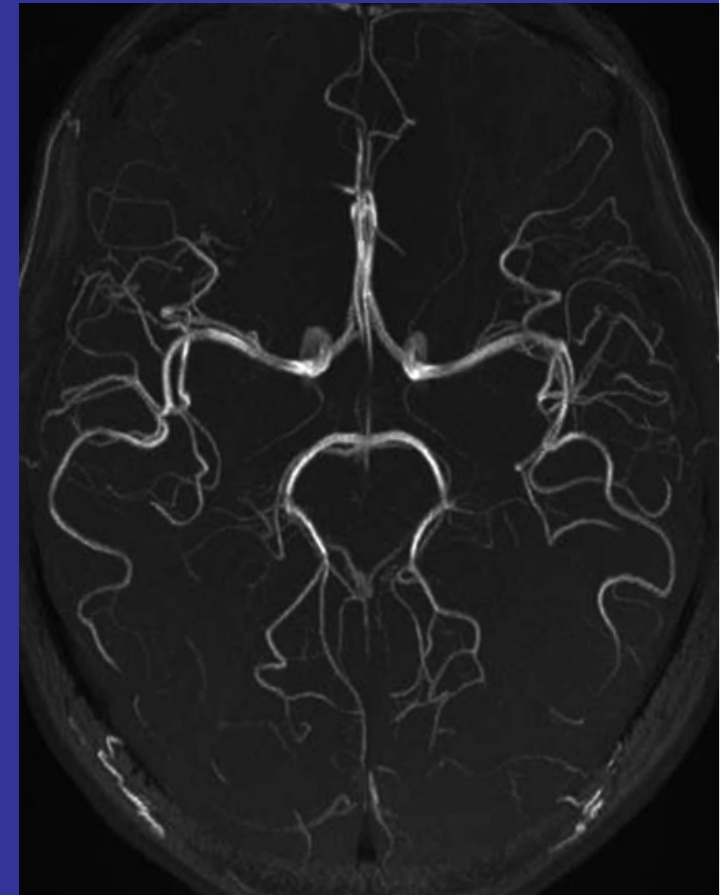
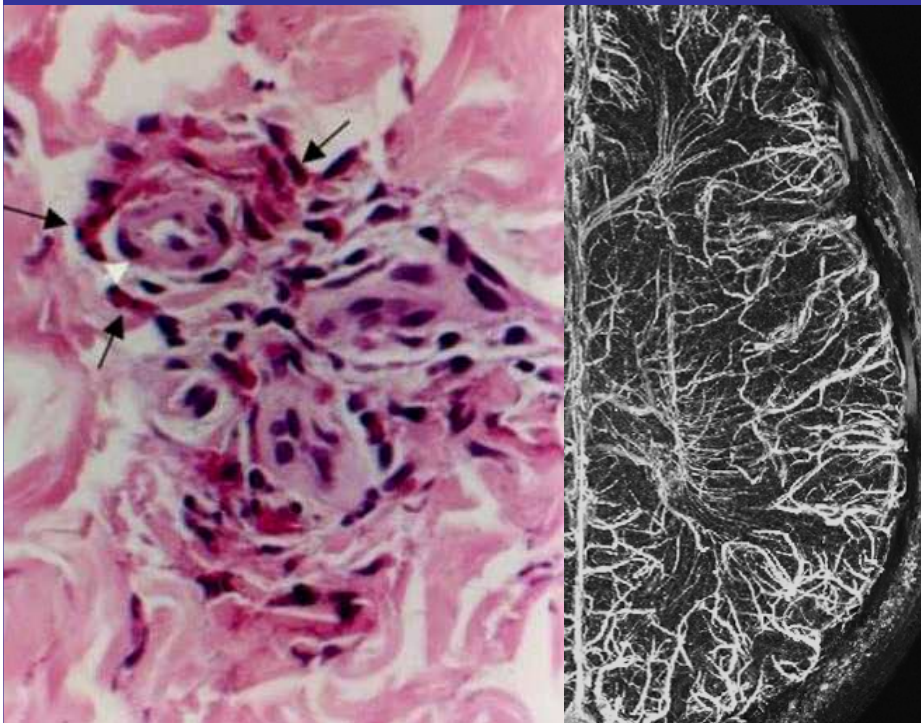
Pediatric cerebrovascular disorders

- Dissection
- Moyamoya
- Vasculitis/vasculopathies
- Metabolic stroke
- Heart disease



Pediatric cerebrovascular disorders

- Dissection
- Moyamoya
- Vasculitis/vasculopathies
- Metabolic stroke
- Heart disease

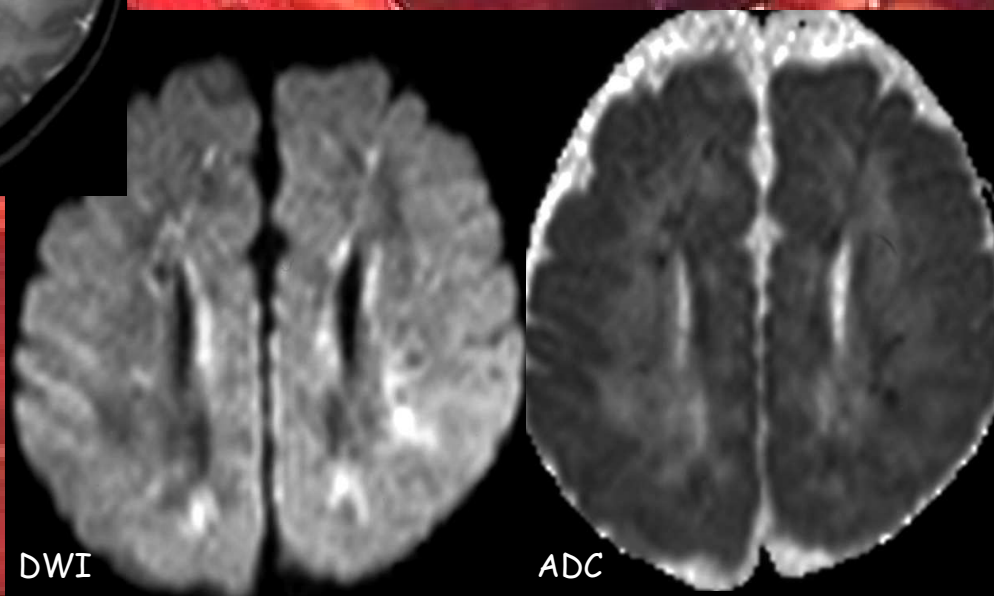
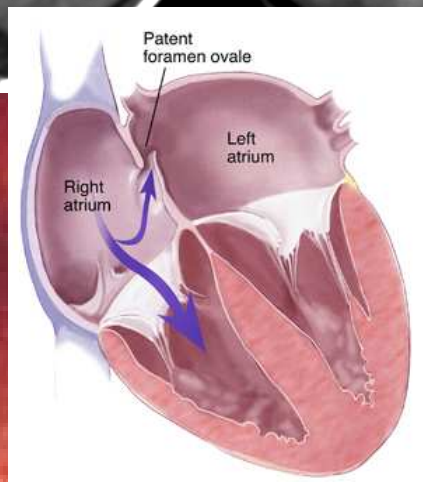
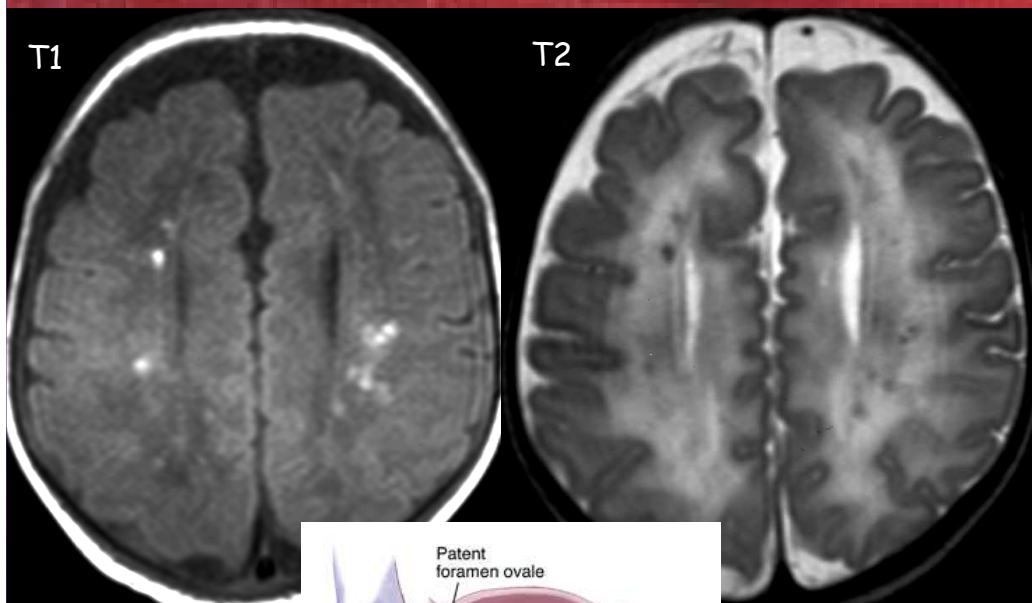


Heart disease

- 1/3 to 1/5 of all postneonatal pediatric ischemic stroke
- Mostly due to thromboembolism

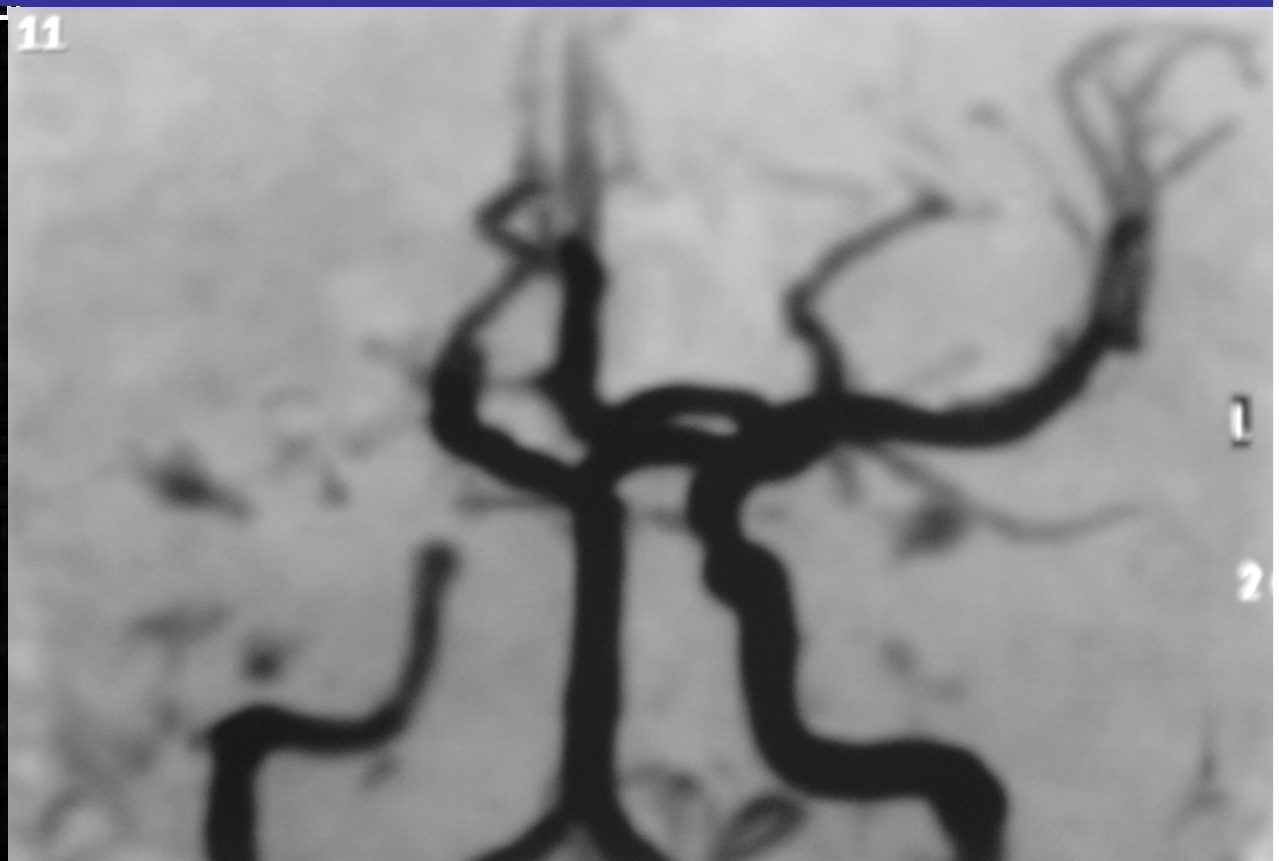
Table 7.2. Cardiac causes of infarction

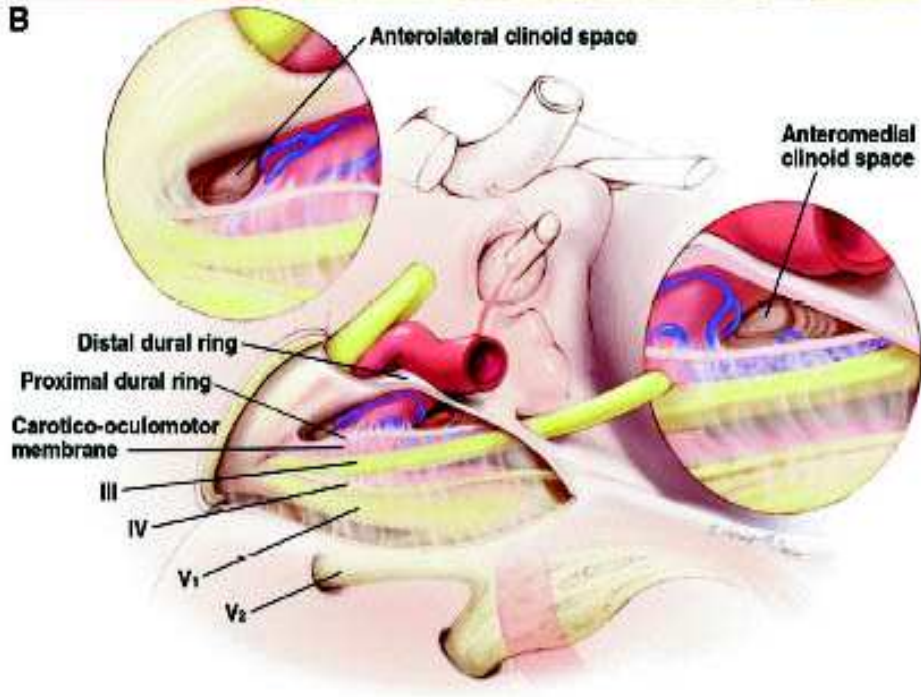
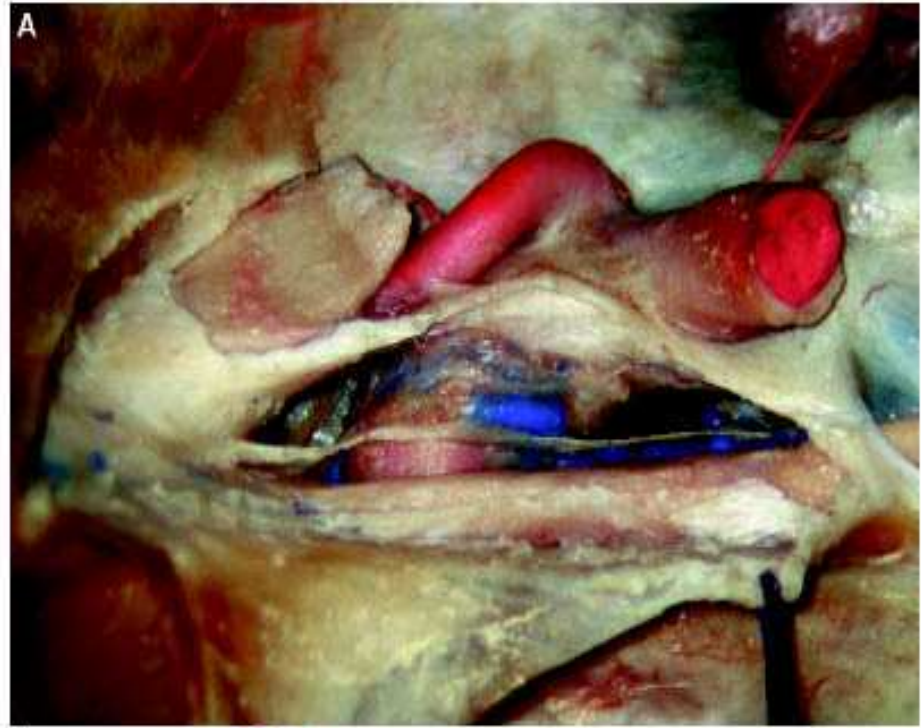
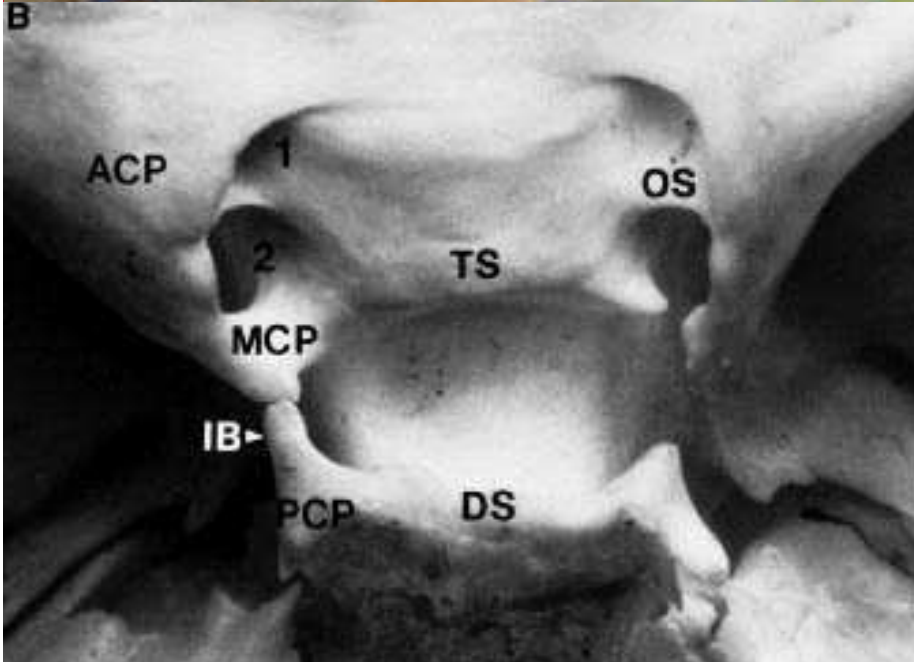
Congenital heart disease
Valvular heart disease
Cardiac arrhythmias
Other cardiac
Myocarditis
Left ventricular aneurysm
Cardiac tumor
Cardiac surgery
Kawasaki disease





- *Niña de 12 años trasladada desde otro hospital por clínica de déficit súbito con disartria y hemiplejía izquierda con diagnóstico de AVC por RMN.*
- *Tratamiento: Heparina (100UI/kg y dosis de mantenimiento) y antiagregantes.*





DISECCION TRAUMATICA

A las 12 horas: ANGIOGRAFIA CEREBRAL



Evolution clinica favorable

En acuerdo con neurologo: no tratamiento endovascular

"...heparin followed by oral warfarin recommended for all patients with acute dissections [...] Most dissections heal spontaneously. Surgical or endovascular treatment should be reserved for patients who have persistent symptoms of ischemia despite adequate anticoagulation [INR 2-3 por 3-6 meses]"

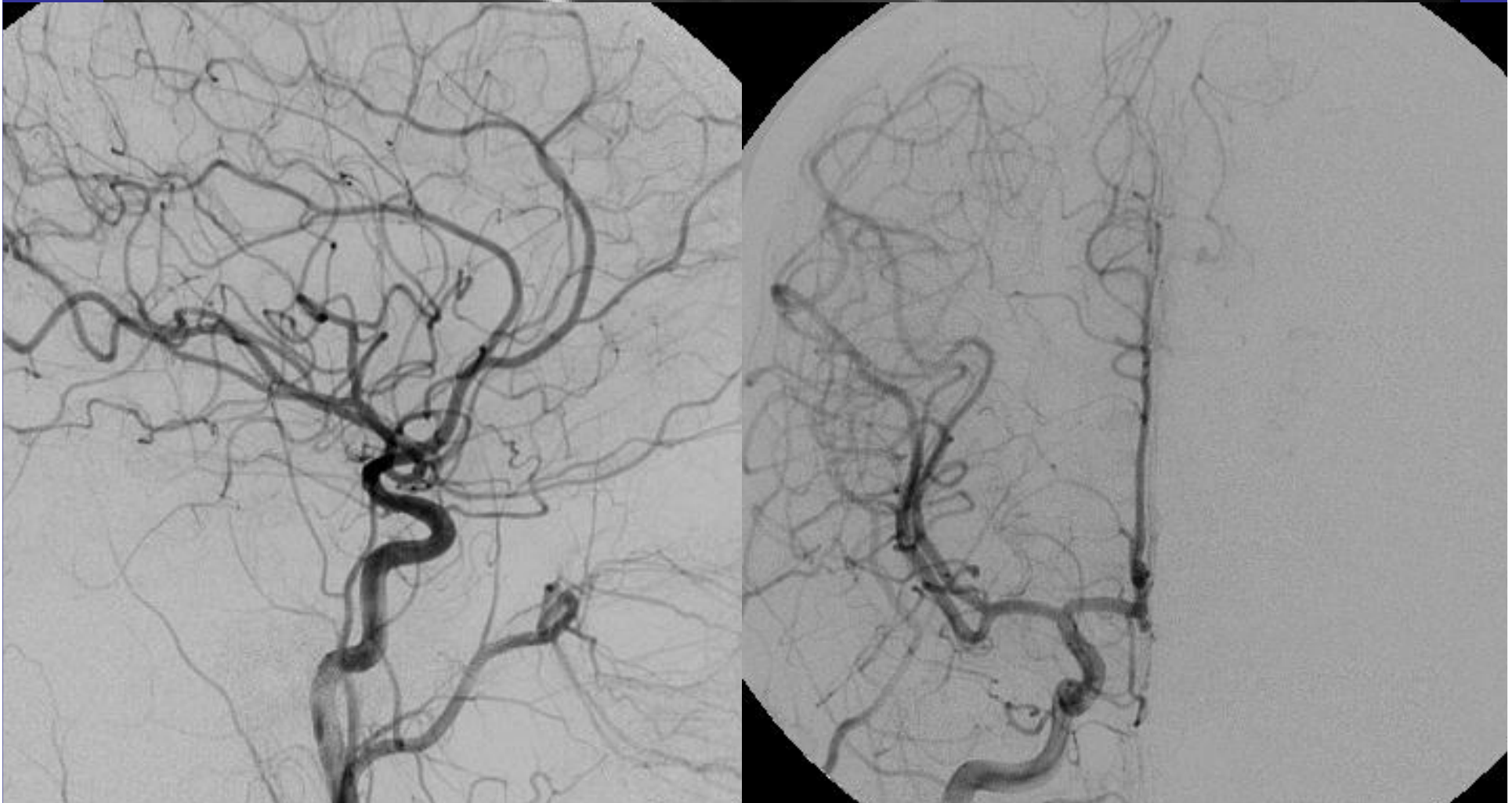
Spontaneous dissection of the carotid and vertebral arteries

W.I.Schievinik, NEJofM 2008

DISECCION TRAUMATICA

2

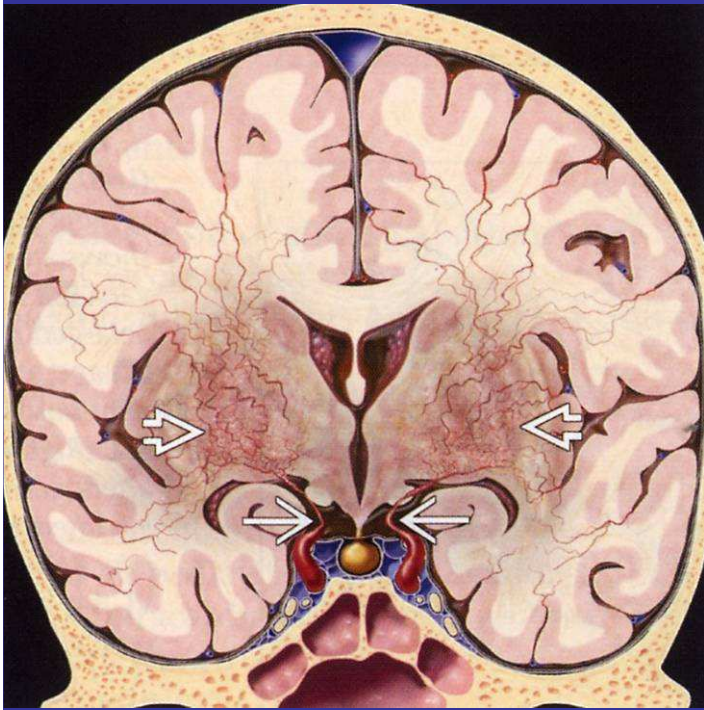
10 meses post-tratamiento con sintrón

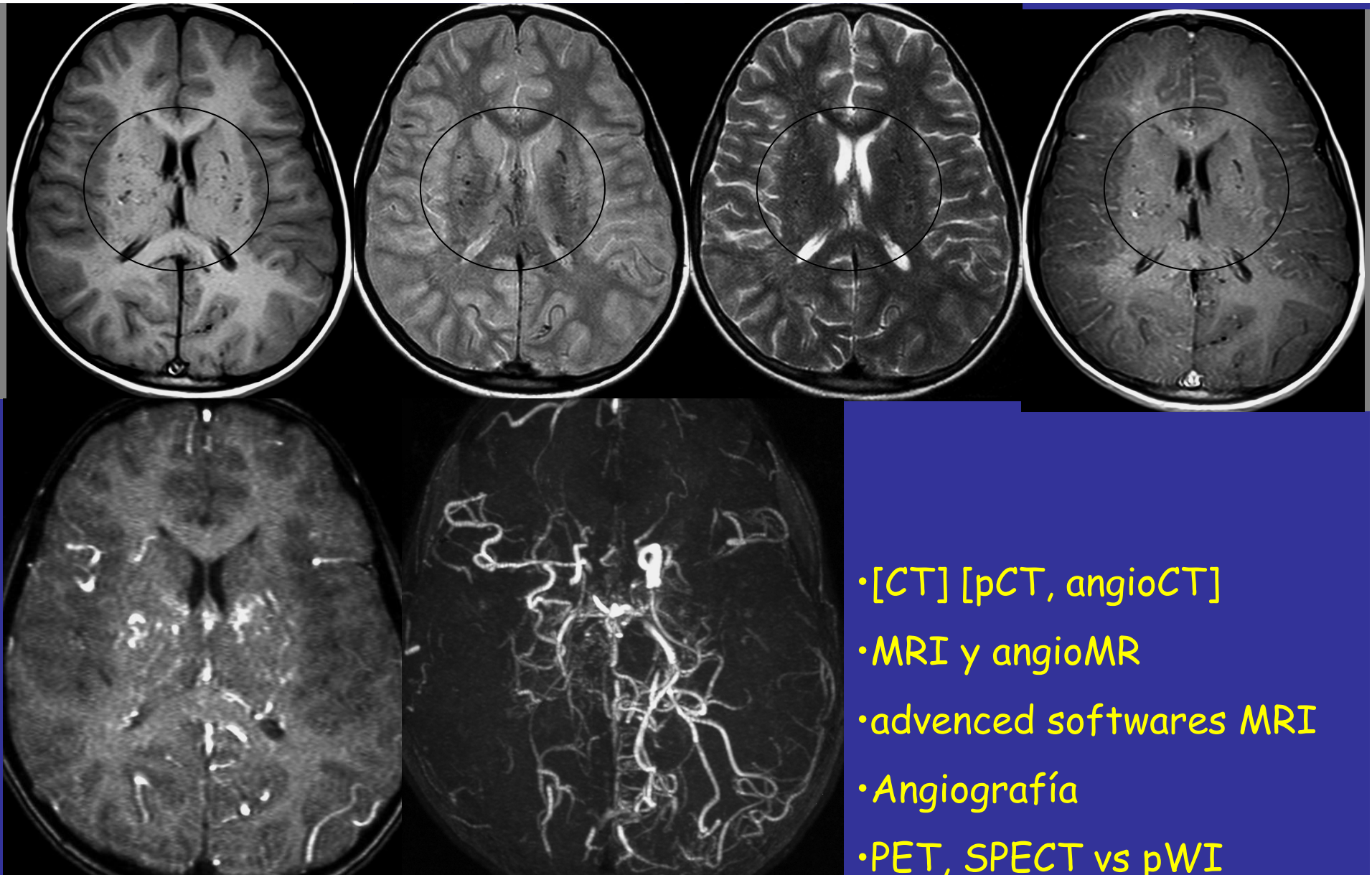


Moyamoya

- Progressive narrowing of distal ICA and proximal circle of Willis with secondary collateralization
- Moyamoya-like collateralization may occur with any progressive vascular occlusion

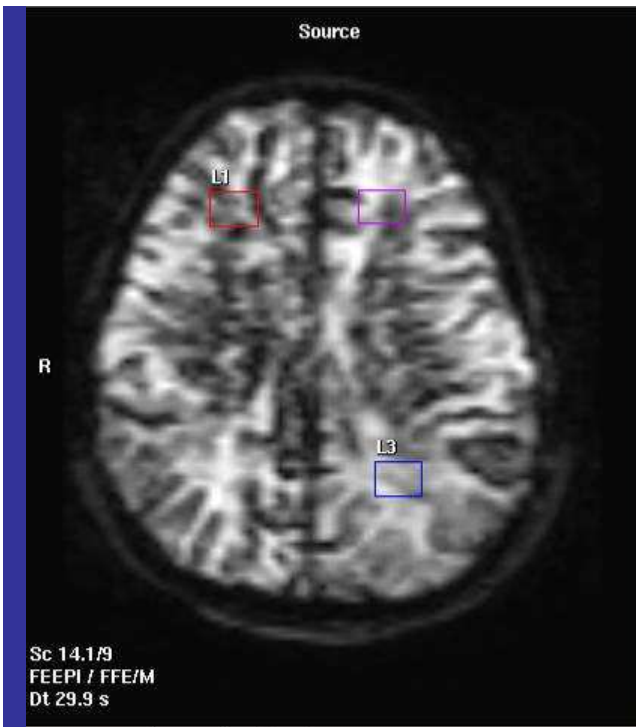
moyamoya = puff of smoke





Moyamoya, F 12 y

- [CT] [pCT, angioCT]
- MRI y angioMR
- advanced softwares MRI
- Angiografía
- PET, SPECT vs pWI



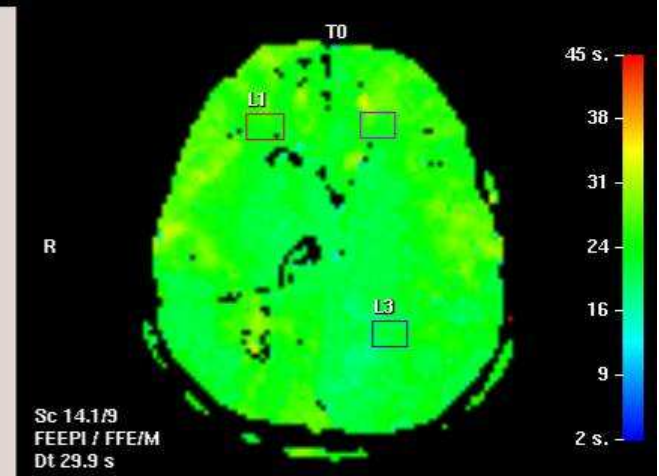
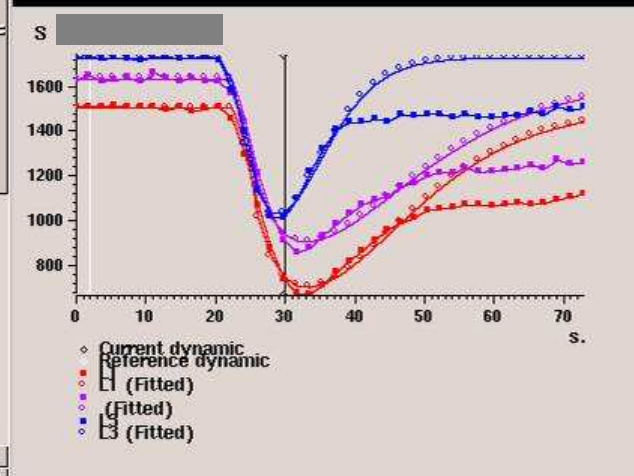
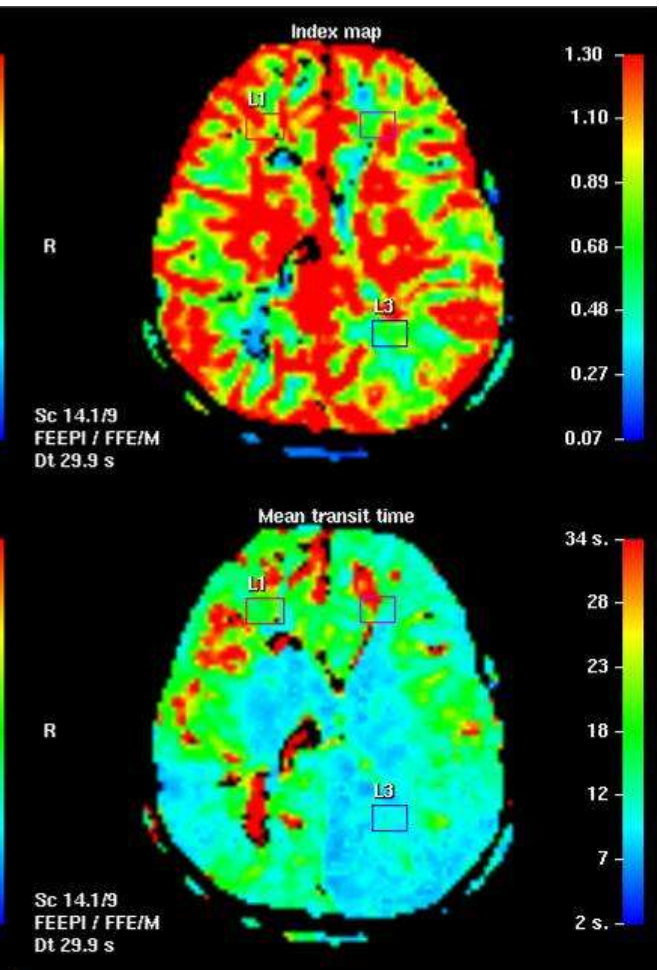
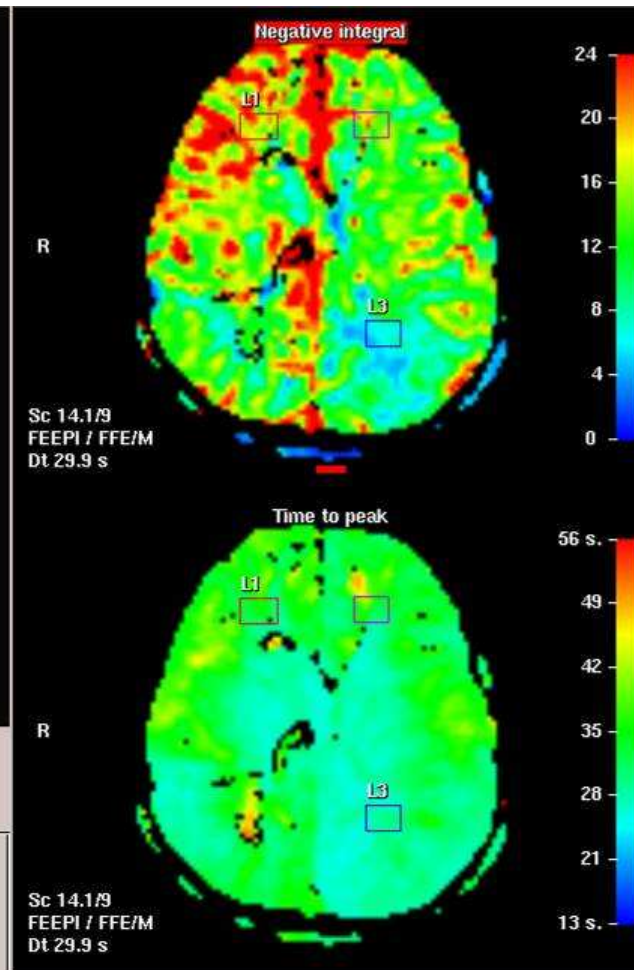
Slice	9	-	+	<input type="radio"/> Dynamics
Dynamic	17	-	+	
Reference	2	-	+	

Slice number: 9.

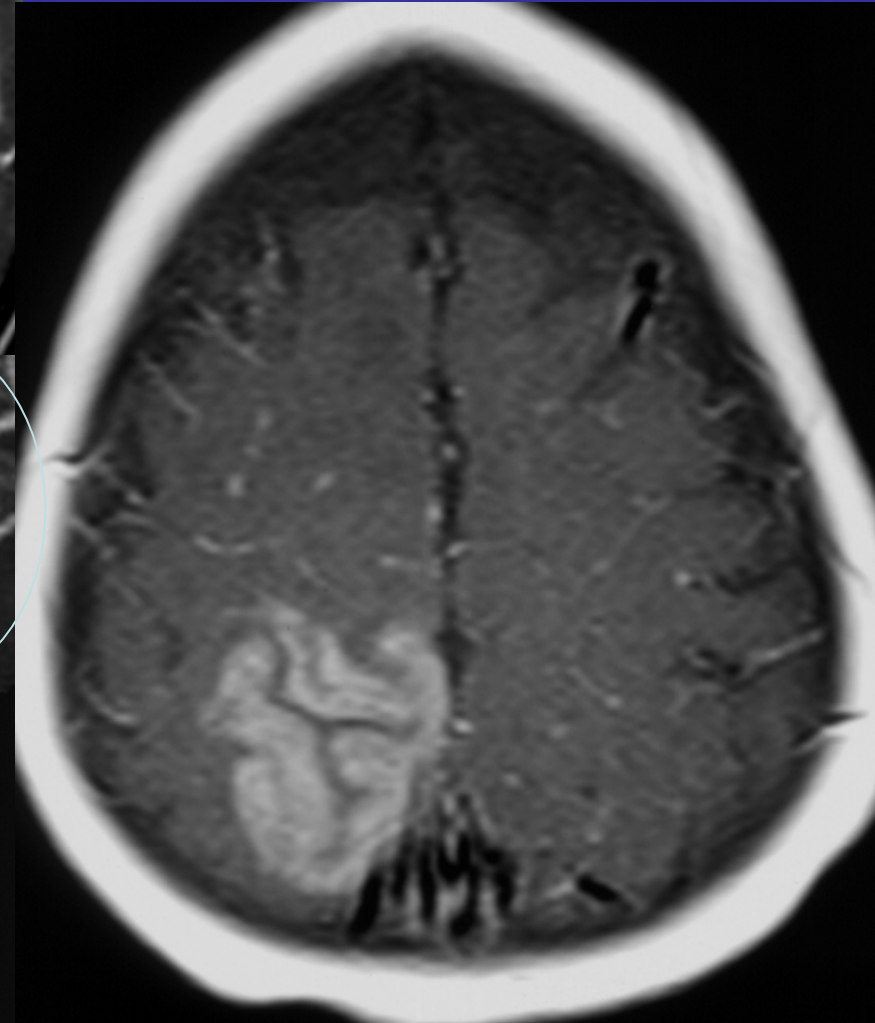
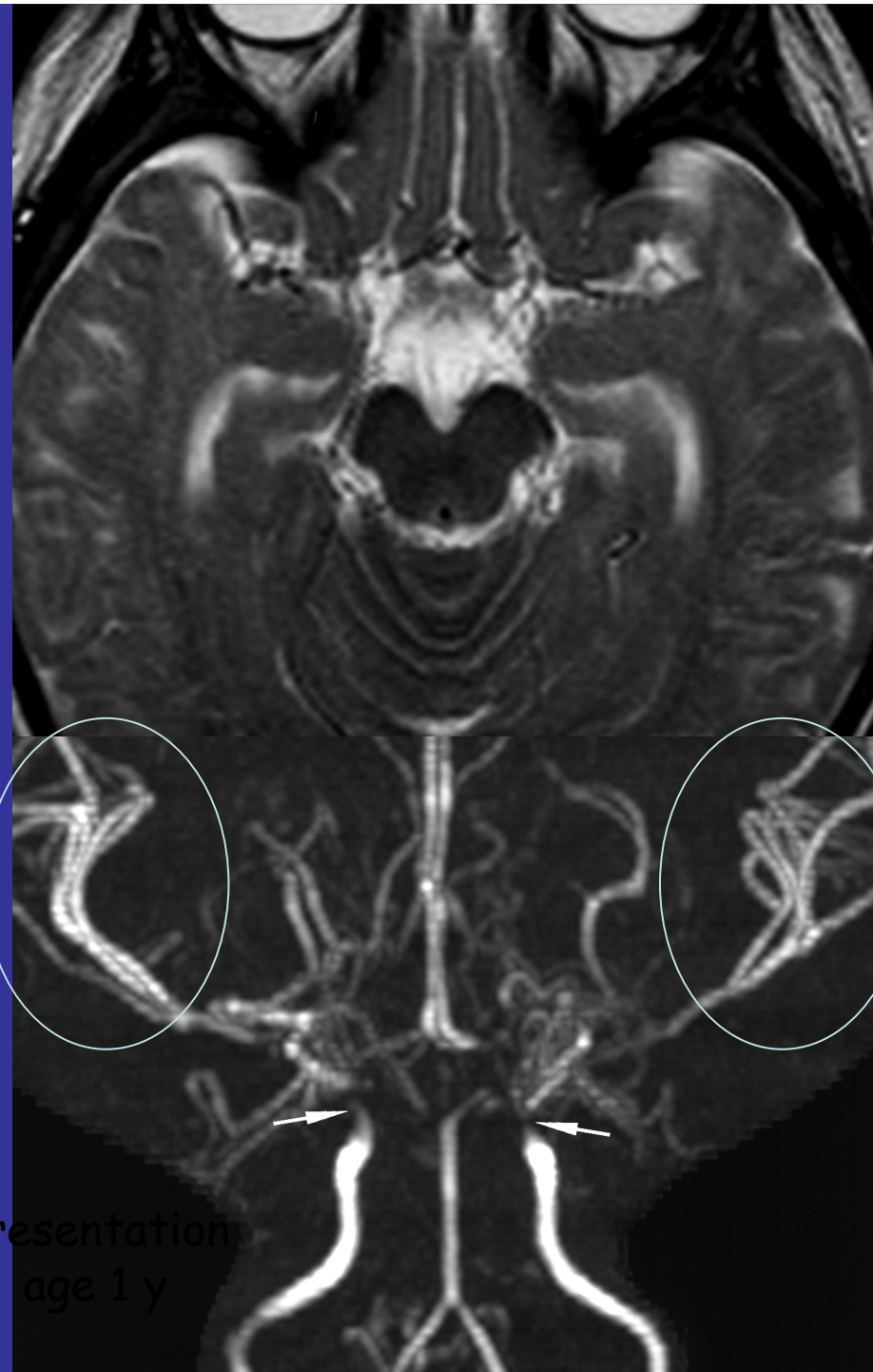
L1	
Negative integral	18.5
Mean transit time	18.0 s.
Index map	1.0
T0	23.5 s.
Time to peak	33.2 s.
Region area	152.8 mm ²
Number of pixels	43.0
Negative integral	15.8
Mean transit time	19.6 s.
Index map	0.81
T0	23.6 s.
Time to peak	33.0 s.
Region area	145.1 mm ²
Number of pixels	41.0
L3	
Negative integral	6.7
Mean transit time	11.2 s.
Index map	0.59
T0	20.6 s.
Time to peak	28.9 s.
Region area	145.1 mm ²
Number of pixels	41.0

Slice number: 10.

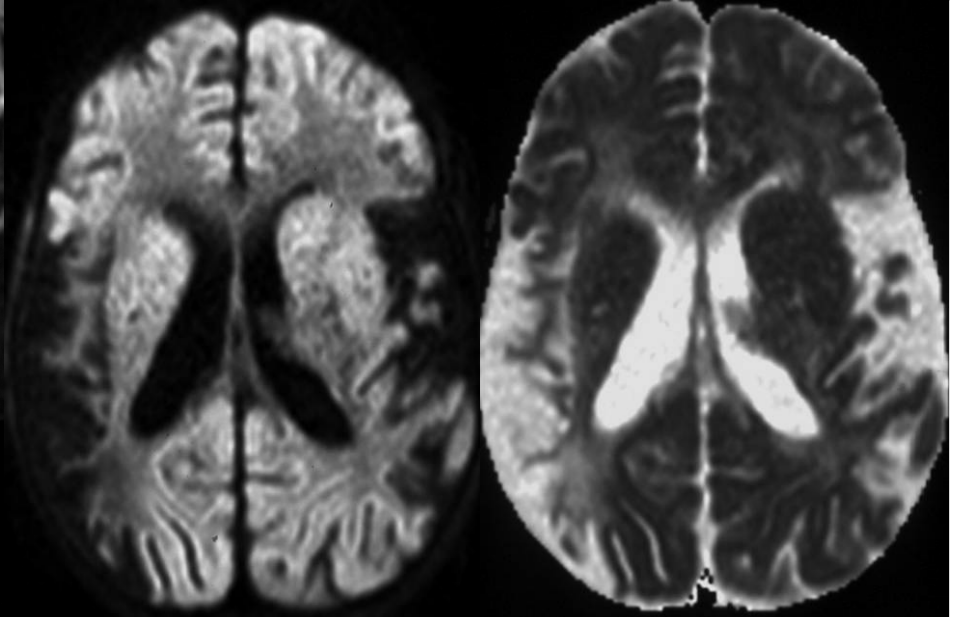
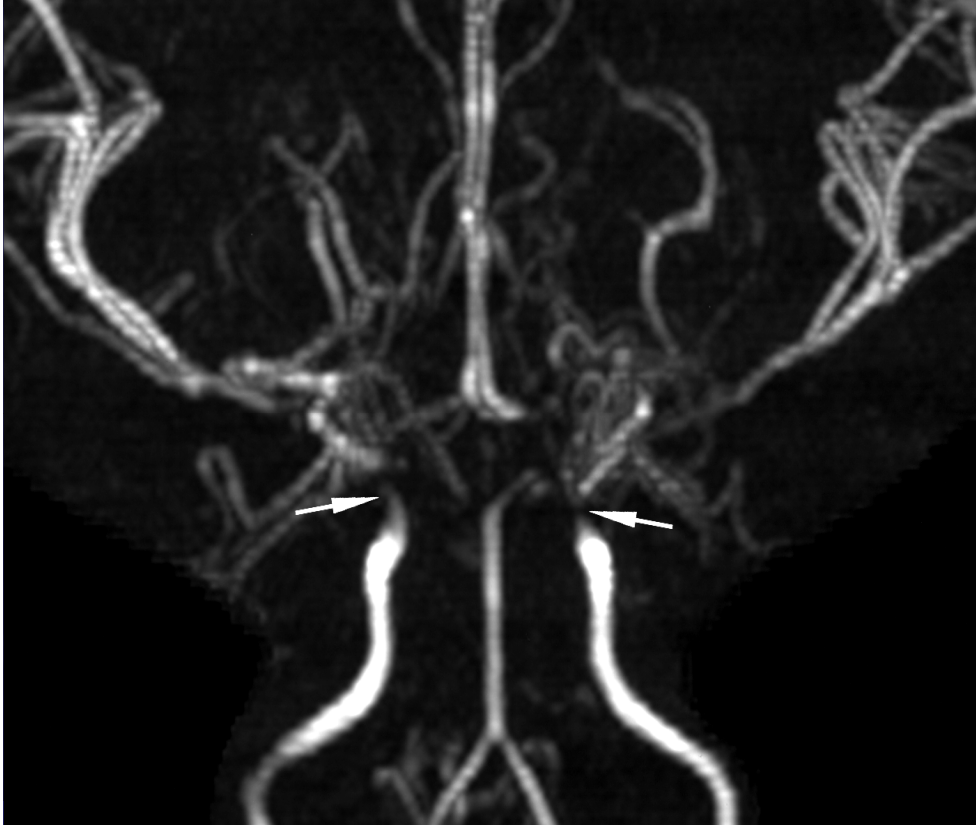
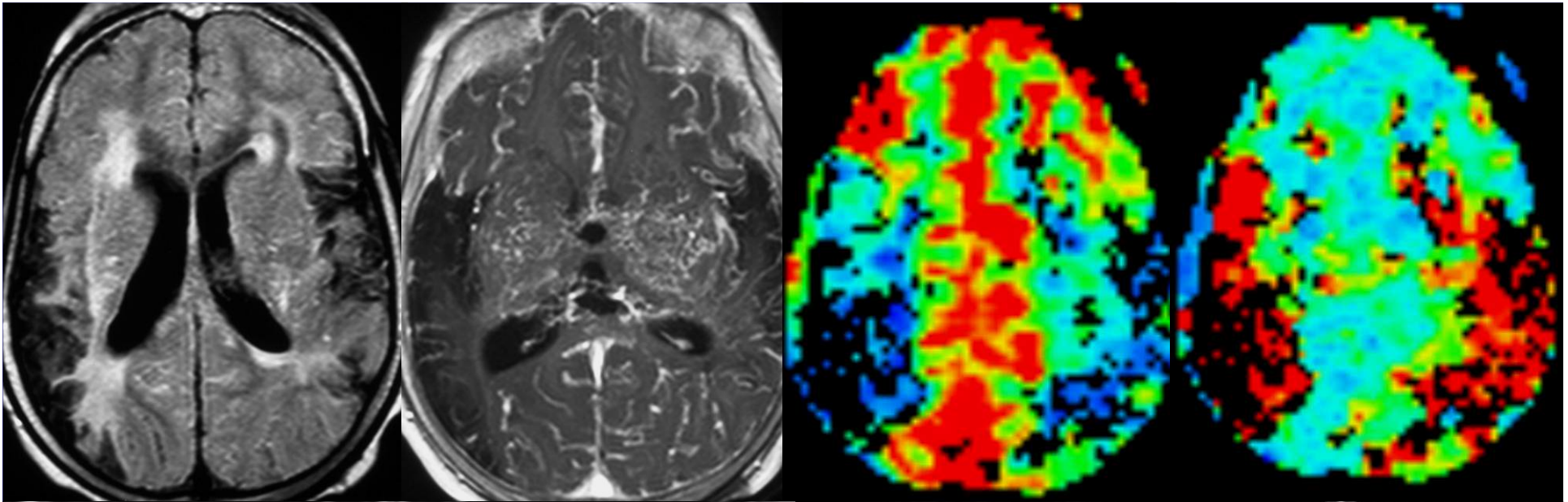
L4	
Negative integral	14.6



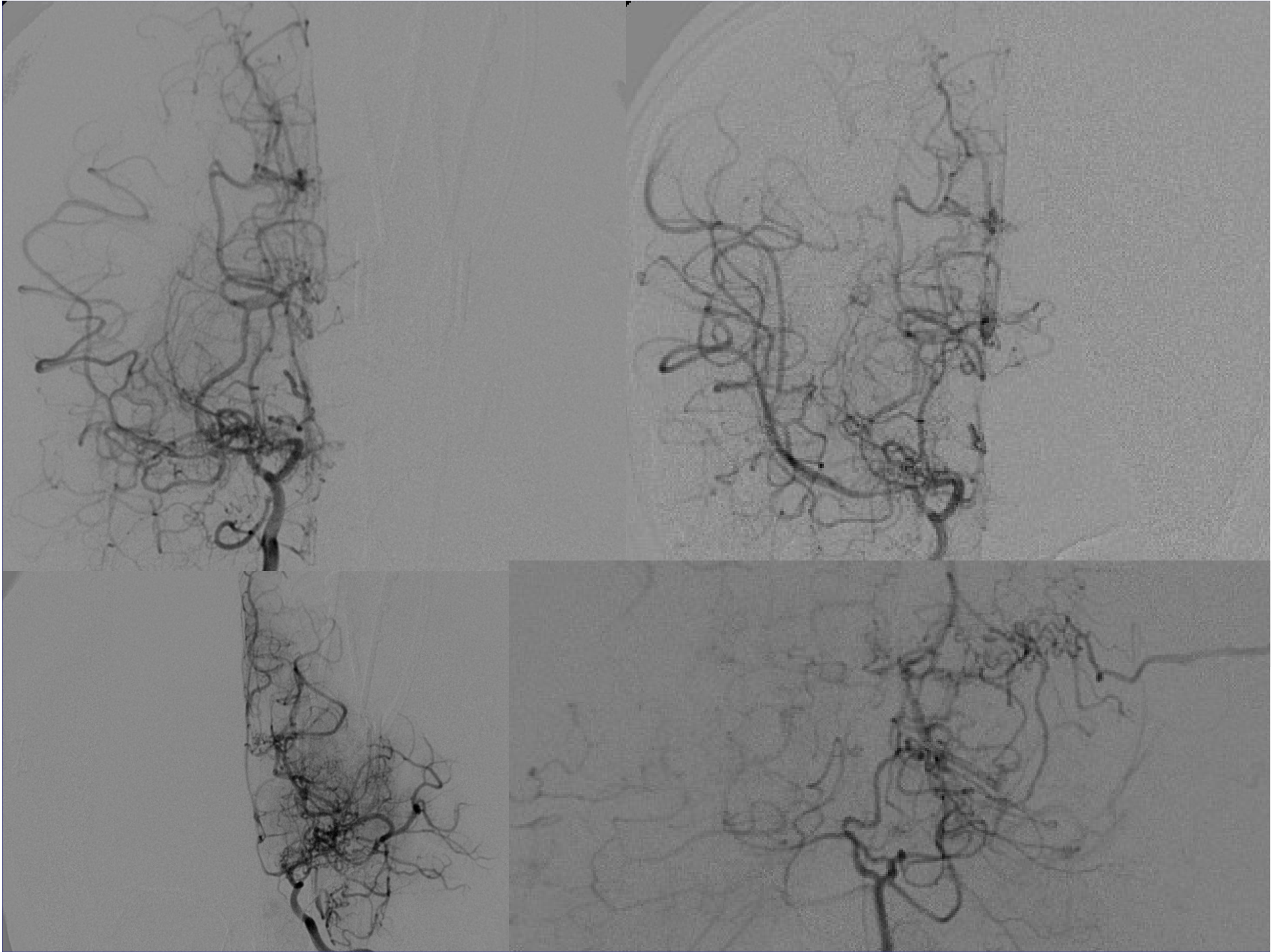
Moyamoya: natural history



Presentation
age 1 y

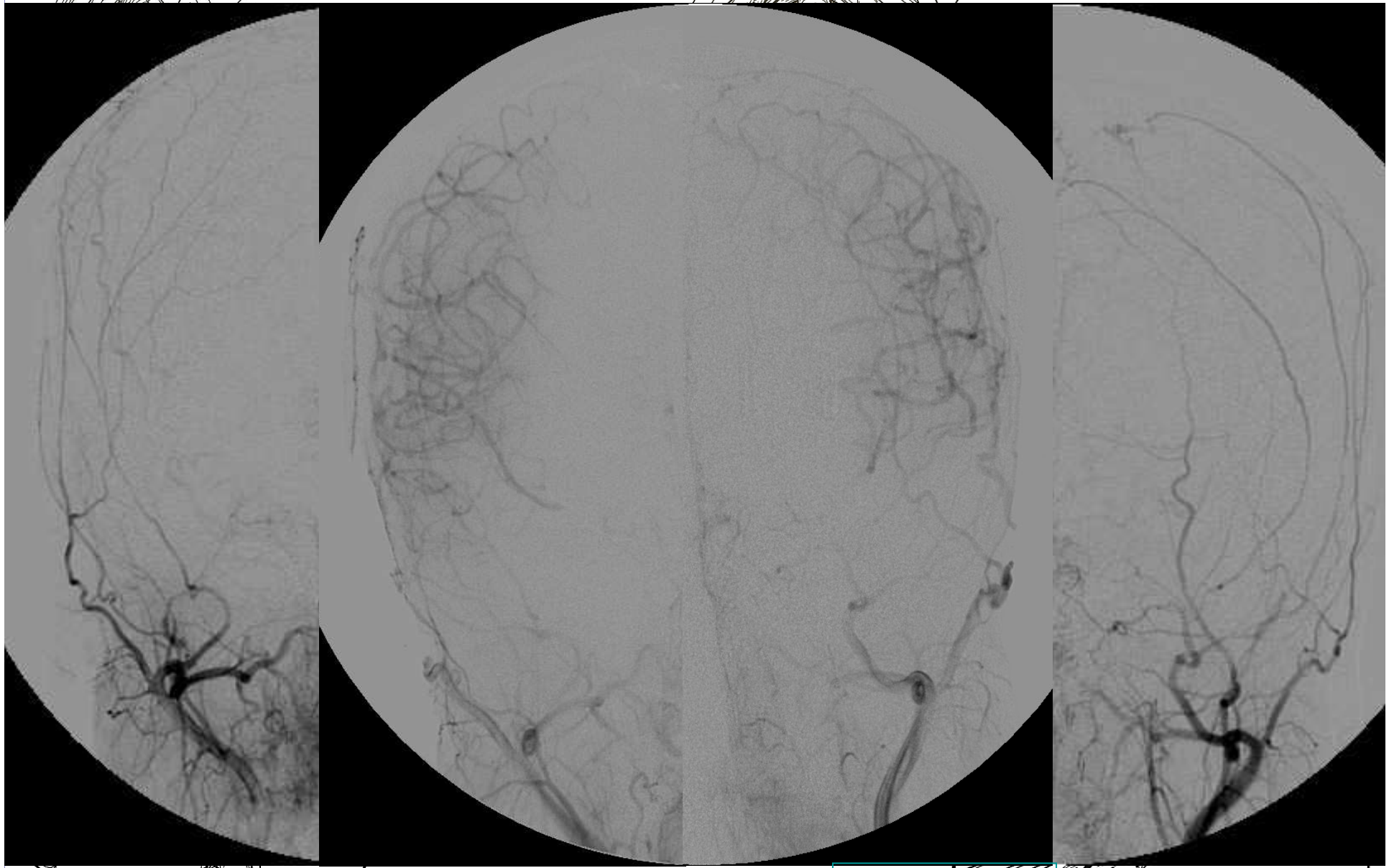


Follow-up
age 5 y





B

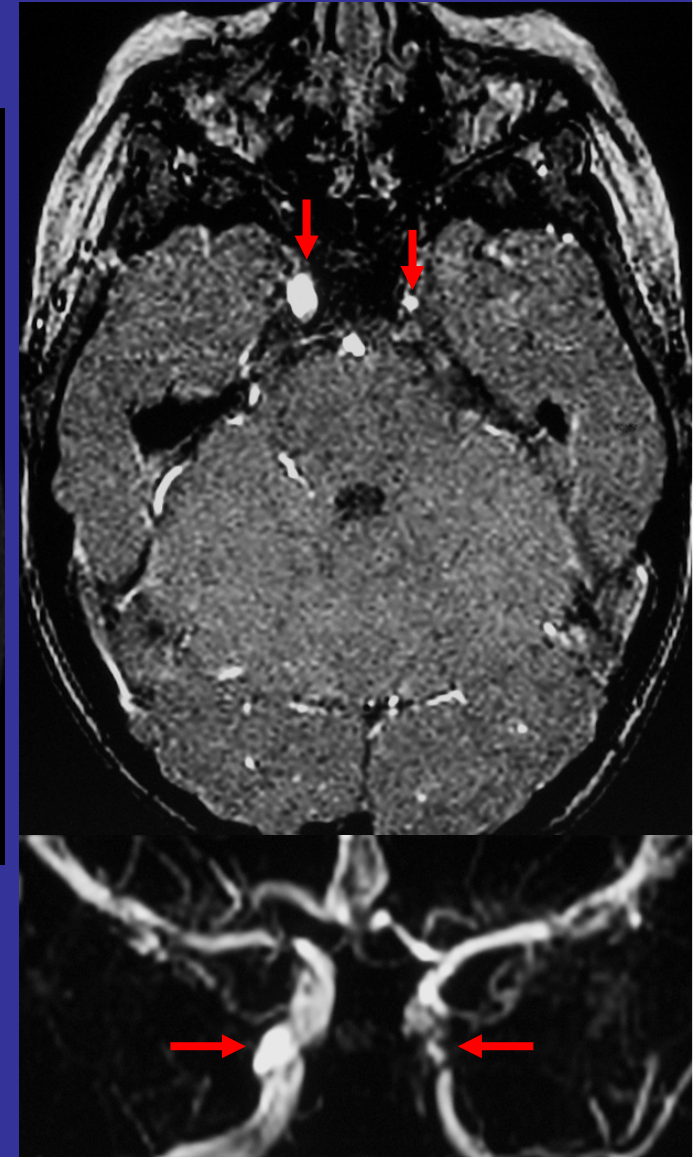
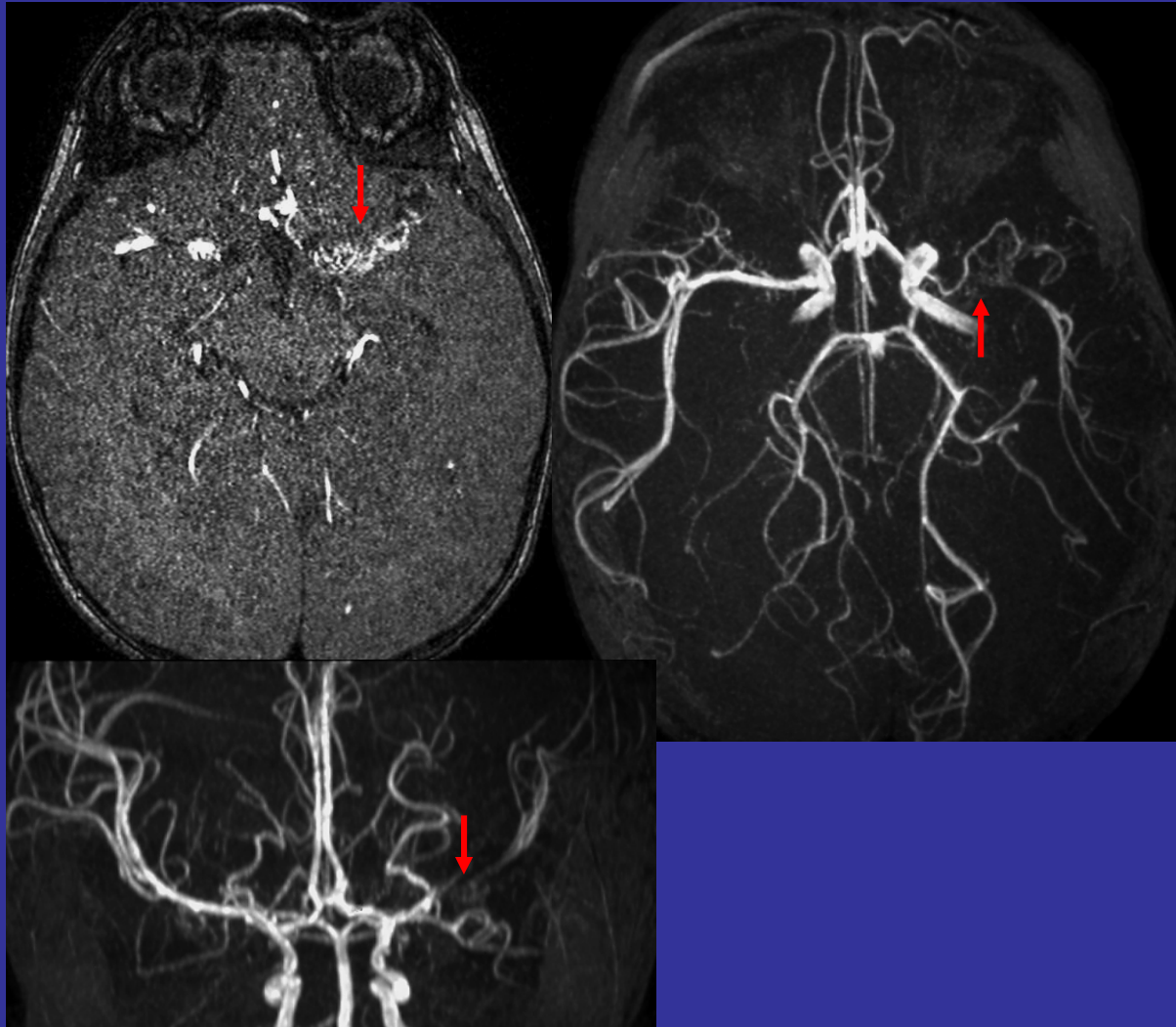


B

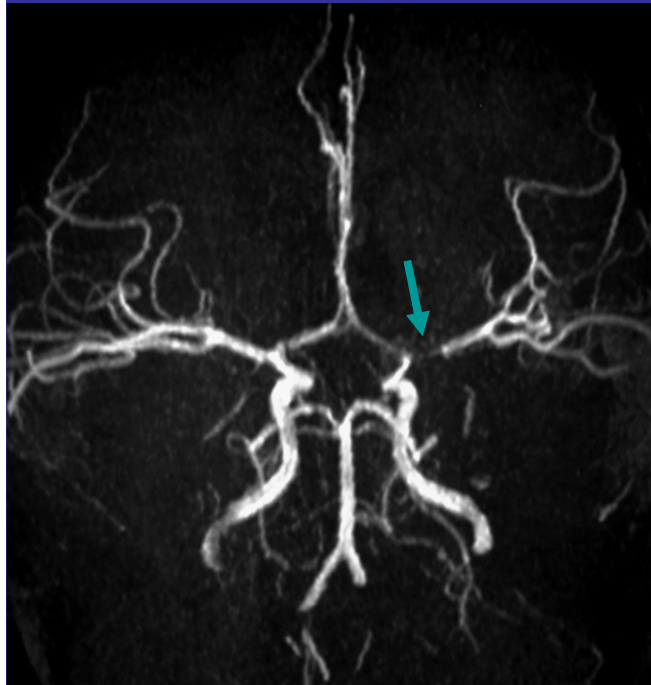


NF1

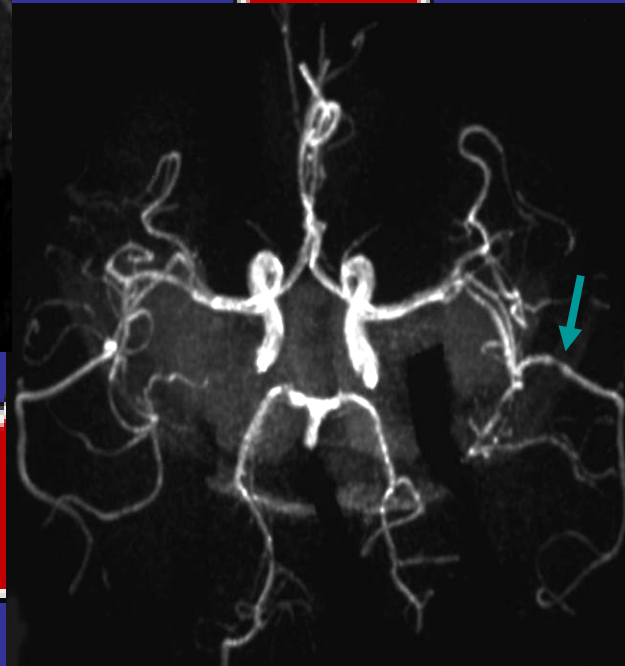
vascular dysplasia
(progressive occlusion "moyamoya-like",
arterial ectasia)



Vasculitis/vasculopathies



Large-vessel
stenosis/occlusion



Mid-vessel stenosis/occlusion

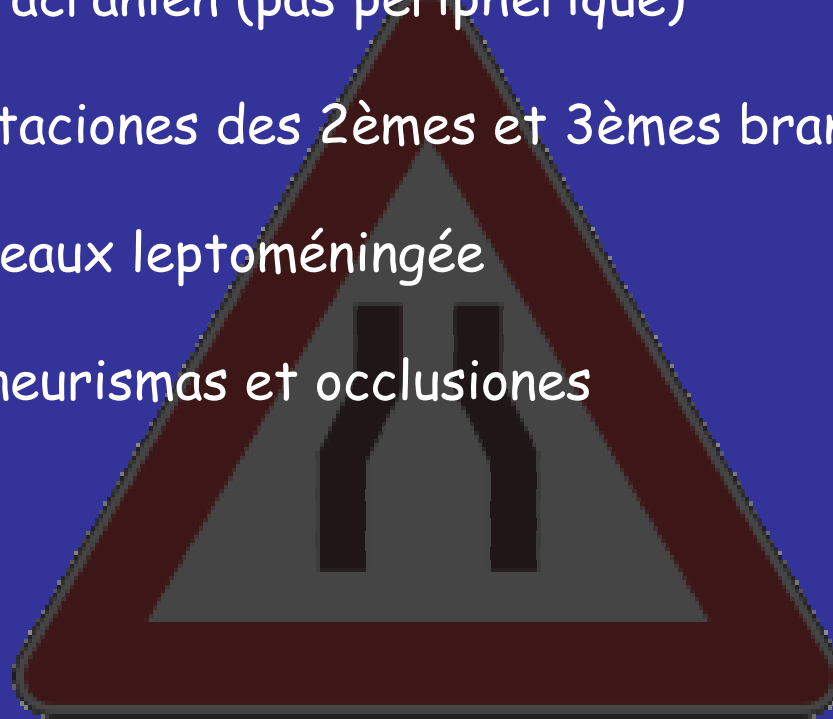


Small-vessel
stenosis/occlusion

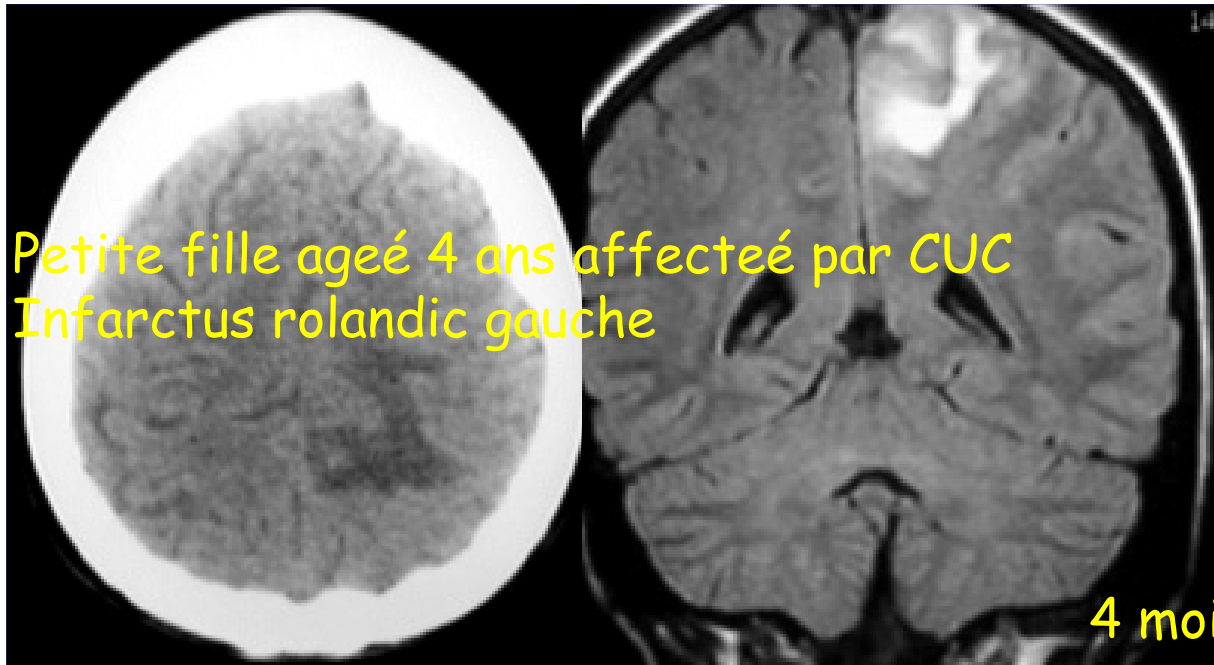
Vasculitis/vasculopathies

Vasculitis primitive du SNC

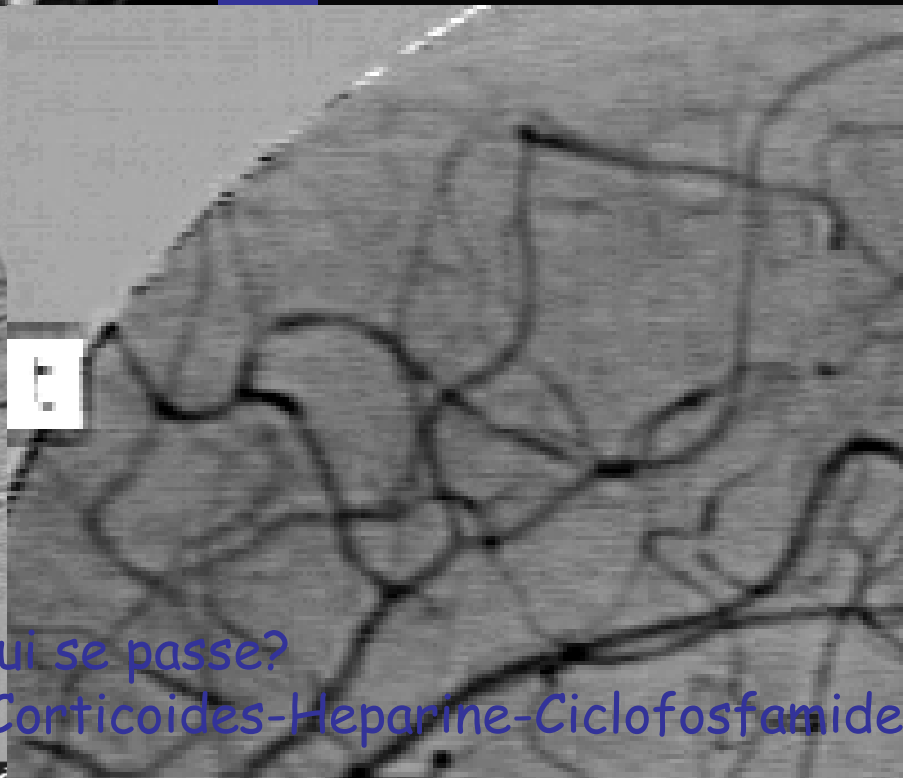
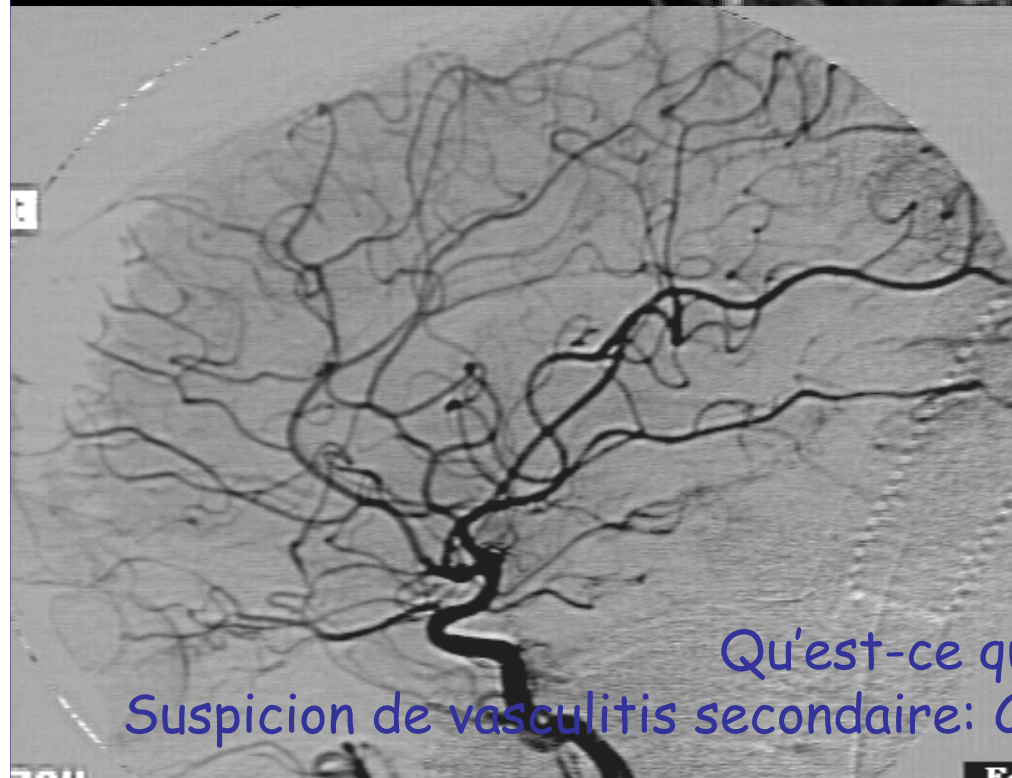
- Confinement intracrânien (pas périphérique)
- Stenoses et dilataciones des 2èmes et 3èmes branches
- Atteint les vaisseaux leptoméningée
- parfois pseudoaneurismas et occlusions



Petite fille ageé 4 ans affectée par CUC
Infarctus rolandic gauche



4 mois après: le même, autre côté



Qu'est-ce qui se passe?
Suspicion de vasculite secondaire: Corticoïdes-Heparine-Ciclofosfamide

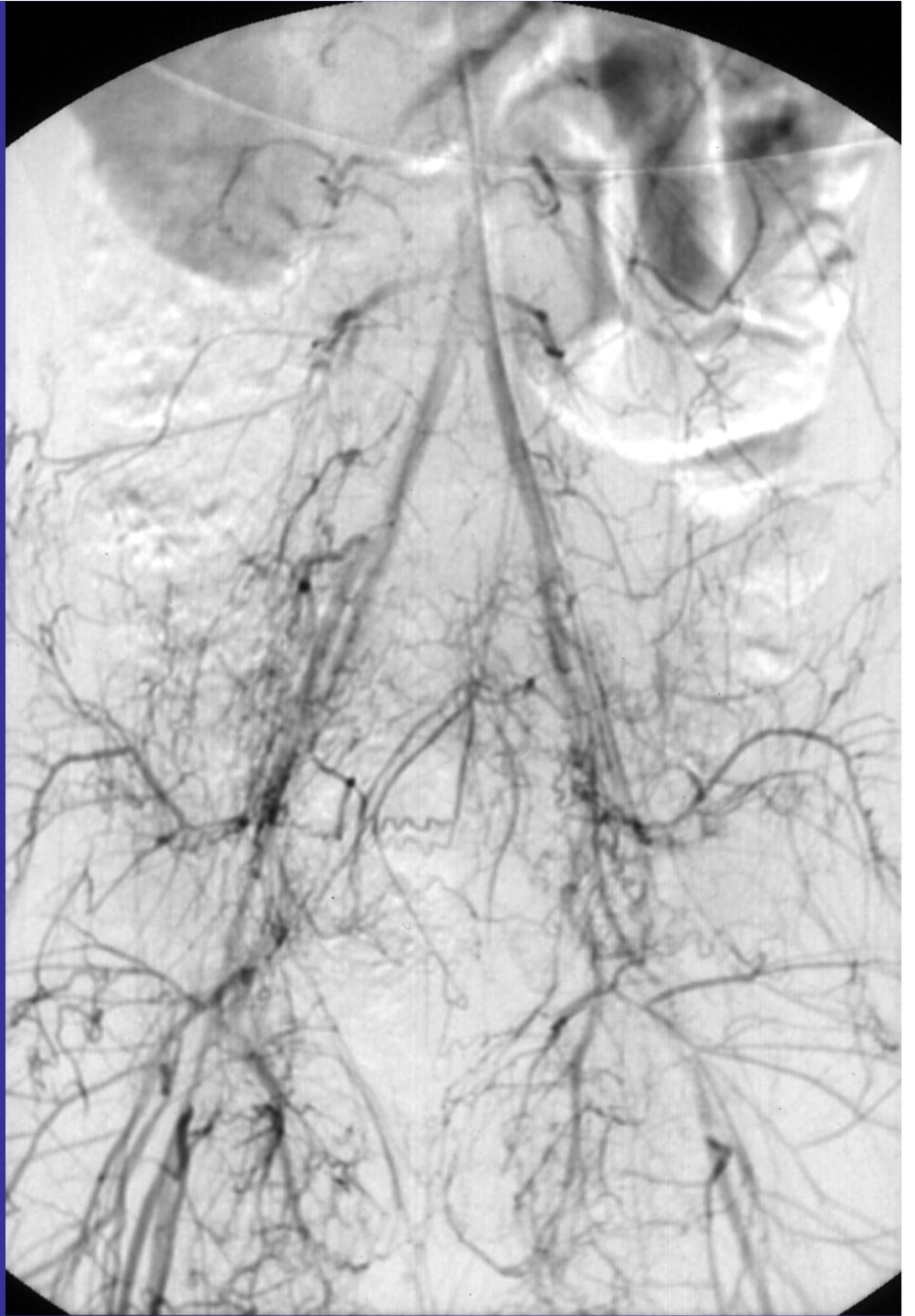
Bibliografia

• DSA è gold-standard in molti centri per la diagnosi di vasculitis primaria del sistema nervoso centrale nel bambino.

[MR Imaging and Angiography of Primary CNS Vasculitis of Childhood R.I. Aviv. S.M. Benseler. E.D. Silverman. P.N. Tyrrell. G. DeVeber. L.M. Tsang. D. Armstrong. AJNR 27. JAN 2006]

• Non esistono significative differenze tra la angiografia digitale e la angioRM in pazienti con vasculitis primaria del sistema nervoso centrale.

[Angiography of Primary Central Nervous System Angiitis of Childhood: Conventional Angiography versus Magnetic Resonance Angiography at Presentation. R.I. Aviv. S.M. Benseler. E.D. Silverman. P.N. Tyrrell. G. DeVeber. L.M. Tsang. D. Armstrong. AJNR 28. JAN 2007]

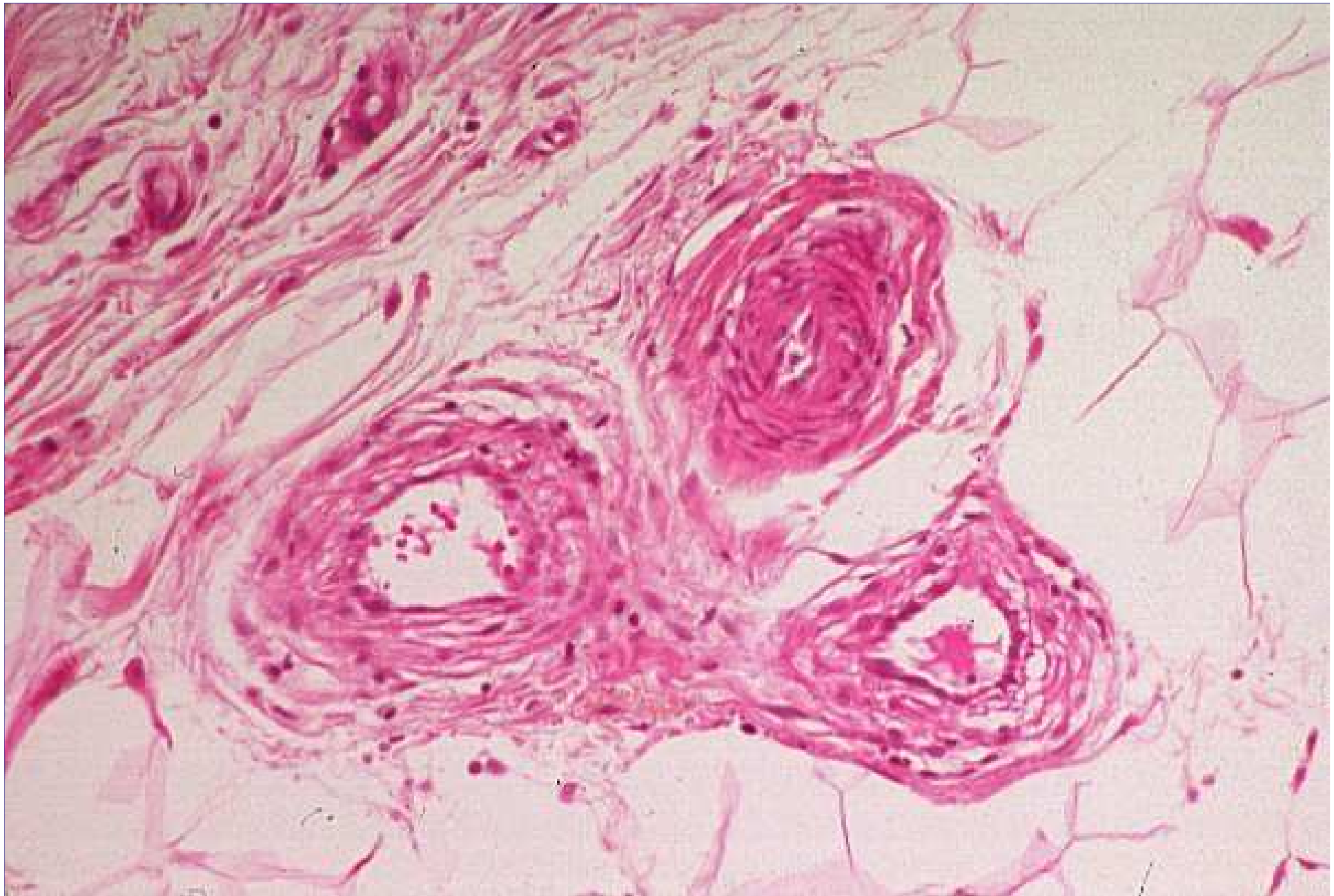




Vasculitis/vasculopathies

CAUSE RARE DI ICTUS IN ETA' PEDIATRICA
NON DISSECANTI-NON CARDIOGENE

- DISPLASIA FIBROMUSCOLARE
- MOYA-MOYA
- LEPTOSPIROSI
- SCS
- VASCULITI [Takayasu, Horton, Churg-Straus, etc]
- VPSNC
- MALATTIE METABOLICHE [Iperomocistinuria, MELAS, Fabry]
- CONNETTIVOPATIE [gruppo delle Ehlers-Danlos, Marfan, etc]
- MALATTIE EMATOLOGICHE

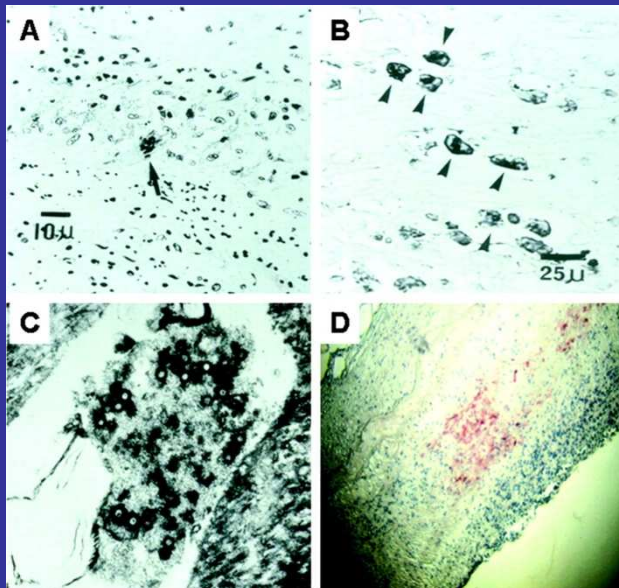


Ap aTS: lieve iperplasia della media e iniziale fibrosi dell'intima

VZV Varicella Zoster Virus vasculopathy

Latency: 1-6 months from rash

- Recent zoster followed by neurologic symptoms and signs
- Imaging abnormalities indicating cerebral ischemia, infarction, or hemorrhage
- Angiographic evidence of narrowing or beading in cerebral arteries



VZV vasculopathy is caused by a productive viral infection in arteries

Nagel MA et al.

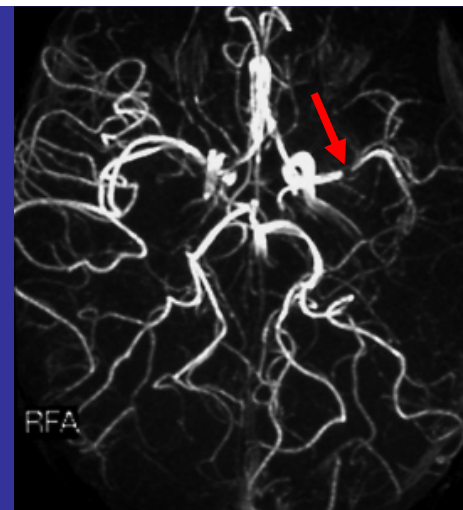
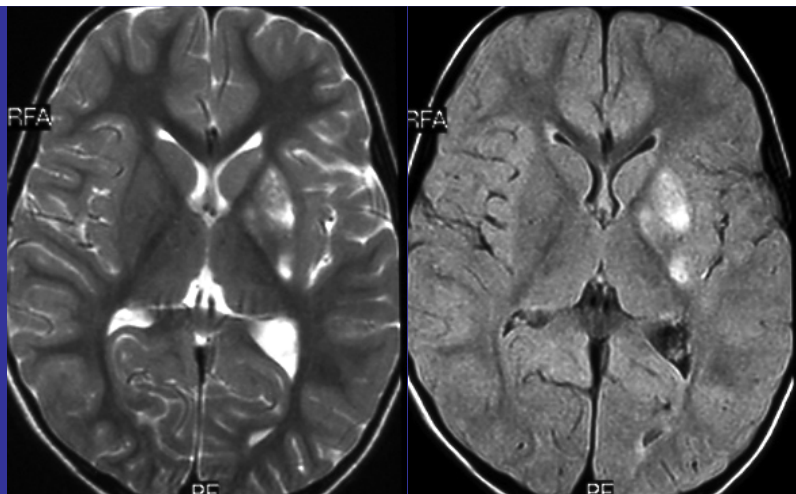
The varicella zoster virus vasculopathies: clinical, CSF, imaging, and virologic features
Neurology 2008; 70:853-860

VZV

Large vessel disease

M 5y

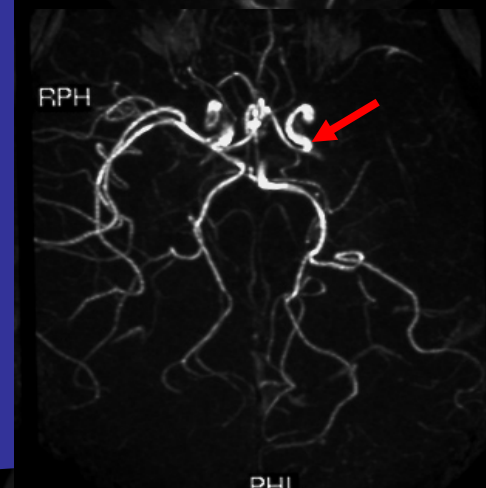
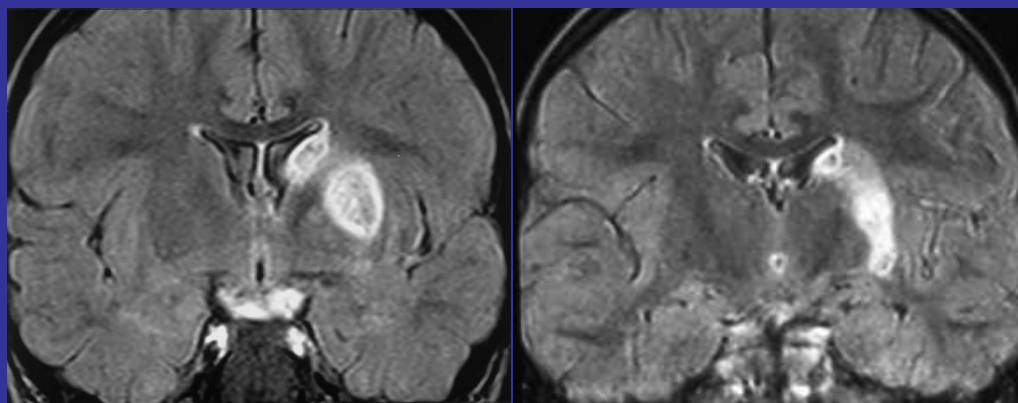
onset



acyclovir



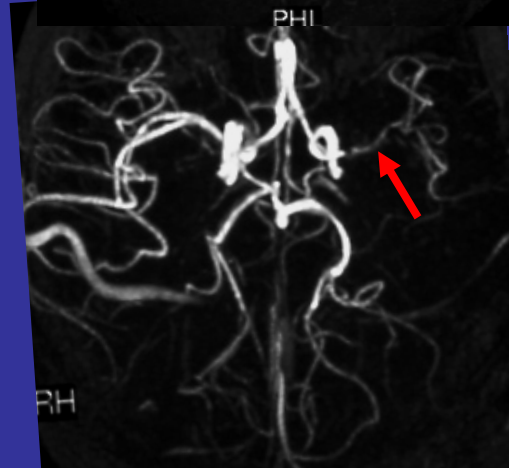
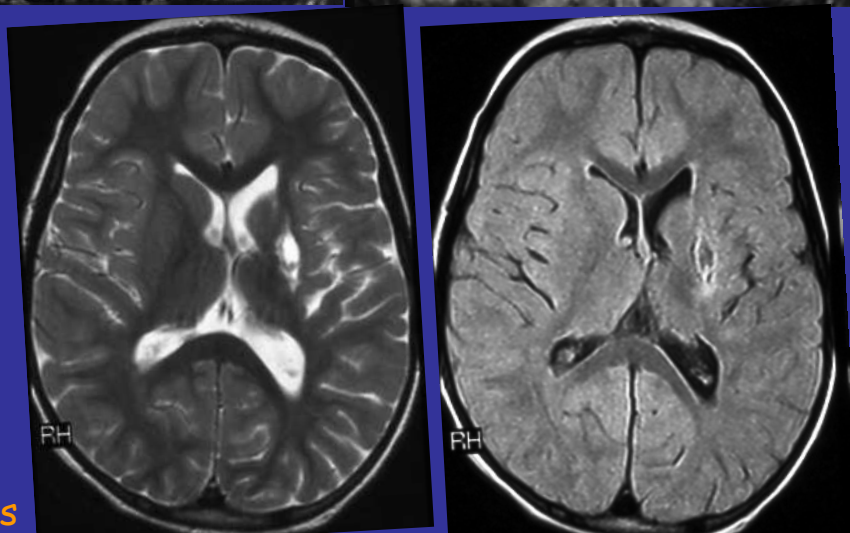
6 days



iv rtPA
ASA

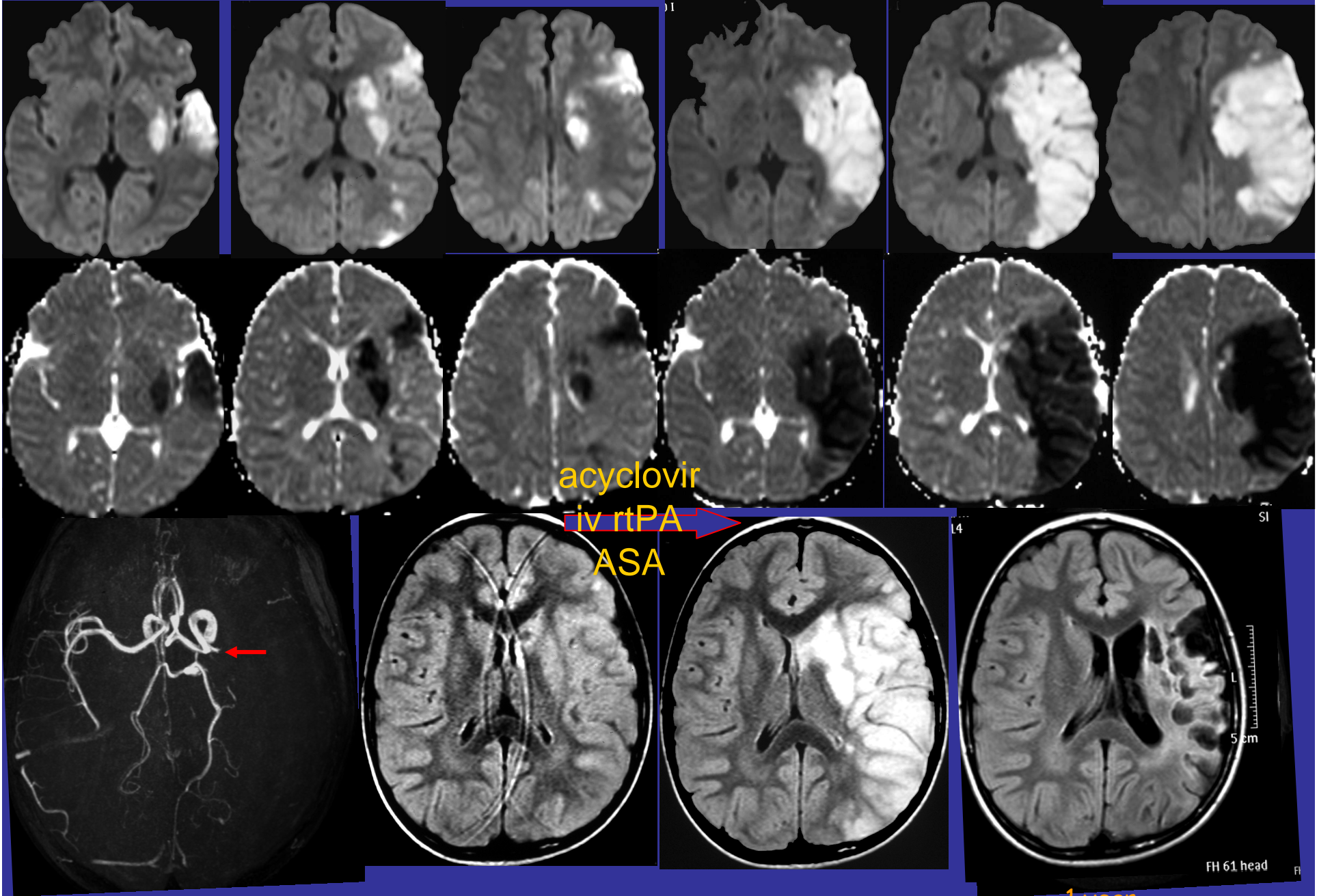


6 months



M 8 y, onset

6 days



1 year

VZV Varicella (chickenpox) vasculitis

40% of patients with VZV vasculopathy have no rash

93% of patients with VZV vasculopathy have anti-VZV IgG in CSF compared to only 30% with VZV DNA in CSF

Only negative results in both VZV PCR and anti-VZV IgG antibody tests in CSF can reliably exclude the diagnosis

Suspected patients should promptly receive IV acyclovir. And Thrombolysis??



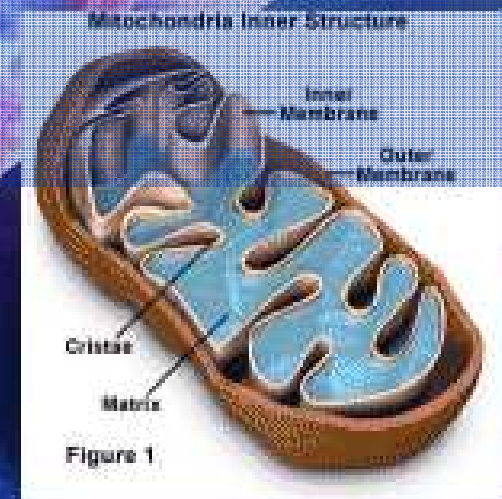
mitochondria

Metabolic stroke

MELAS

Mitochondrial Encephalopathy with Lactic Acidosis and Stroke

- 80% of patients is 5-15 years of age
- Often presenting during febrile illness
- Sudden headache, vomiting, convulsions, myopathic signs
- CSF lactate is increased but no systemic lactic acidosis is found



<http://www.microscopy.fsu.edu/cells/animals/mitochondria.html>

<http://www.hybridmedicalanimation.com/pages/chloroplast.html>

Pediatric SVT

CAUSES

- Infections of head and neck (ie, otomastoiditis)
- Dehydration (>> neonates)
- Chemotherapeutic agents (>>L-asparaginase)
- Inflammatory disorders (ie, bowel disease)
- Collagen vascular disease
- Hypercoagulable states
- Flow-related (ie, AVM)
- Iatrogenic (ie, posterior fossa surgery)

COMPLICATIONS

- Hemorrhagic infarction
- Abscess
- Hydrocephalus
- Melting brain