

Czynniki ryzyka udaru mózgu u dzieci

I. Wybrane biochemiczne i immunologiczne czynniki ryzyka udaru niedokrwiennego mózgu u dzieci

Risk factors of ischemic stroke in children

I. Selected biochemical and immunological risk factors of ischemic stroke in children

Ilona Kopyta, Elżbieta Marszał

Katedra i Klinika Pediatrii i Neurologii Wieku Rozwojowego Śląskiej Akademii Medycznej w Katowicach

Streszczenie

W grupie pacjentów będących pod opieką pediatrów udar mózgu występuje stosunkowo rzadko — u około 3 osób/100 000/rok, przy czym udar niedokrwienny stanowi niespełna 50%. Mimo że częstość udaru niedokrwiennego u dzieci jest wielokrotnie mniejsza niż u dorosłych, to jednak incydenty ostrego niedokrwienia ośrodkowego układu nerwowego (OUN) są przyczyną zaburzeń ruchowych oraz ekspresji mowy, opóźnień rozwoju i trudności szkolnych, a także napadów padaczkowych, a tym samym — istotnie wpływają na przyszłość chorego dziecka. Czynniki ryzyka chorób naczyniowych mózgu, w tym udaru niedokrwiennego, w grupie pacjentów w wieku rozwojowym są znacznie mniej poznane niż u dorosłych. Mimo przeprowadzenia szerokiej diagnostyki przyczyna udaru pozostaje nieznana u około 20–30% chorych. W ostatnich latach oprócz tradycyjnych czynników związanych etiopatogenetycznie z występowaniem udaru mózgu u dzieci, takich jak wady serca, nabyte choroby serca czy infekcje, podkreśla się znaczenie czynników biochemicznych i immunologicznych. Wśród nich szczególną rolę odgrywają zaburzenia gospodarki lipidowej, koagulopatie związane z deficytem białek — naturalnych antykoagulantów (białko C, białko S, antytrombina III), oporność na aktywną postać białka C (APCR, *resistance to activated protein C*), lipoproteina (a) oraz zespół antyfosfolipidowy.

Słowa kluczowe: udar niedokrwienny mózgu, dzieci, czynniki ryzyka, etiopatogeneza

Abstract

Opposite to the adult group of patients, stroke is rather rare condition in pediatric patients. It occurs with the frequency of about 3/100 000 children/year; ischemic stroke is less than 50% of general number. Although stroke occurs rare in children, but accidents of acute brain ischemia are the reason of motor disturbances, speech problems, developmental delay, school difficulties and epileptic seizures, and this is why it is so harmful for sick child's future life. Risk factors for cerebrovascular diseases in pediatric patients have not been known as well as in adult group. Even if the diagnostic procedures are wide still about 20–30% of children the reason of stroke remains unknown. In recent years in spite of traditional risk factors of ischemic stroke, e.g. heart defects, acquired heart diseases or infections, also biochemical and immunological risk factors are considered. The most important of them are: lipid metabolism disturbances, coagulopathies (deficiencies of protein C, protein S, antithrombin III) APCR, Ip(a) and antiphospholipid syndrome.

Key words: ischemic stroke, children, risk factors, etiopathogenesis

Wstęp

Udar mózgu (łac. *insultus, ictus, apoplexia cerebri*; ang. *stroke*), zgodnie z definicją Światowej Organizacji Zdrowia (WHO, *World Health Organization*), jest zespołem klinicznym charakteryzującym się nagłym wystąpieniem ogniskowego, a cza-

sem uogólnionego zaburzenia czynności mózgu, którego objawy utrzymują się dłużej niż 24 godziny i nie mają innej przyczyny niż naczyniowa. Na świecie z powodu udaru umiera rocznie około 4,5 miliona osób, a w krajach rozwiniętych stanowi on trzecią pod względem częstości przyczynę zgonów w populacji dorosłych.

Adres do korespondencji:

Dr med. Ilona Kopyta
Katedra i Klinika Pediatrii i Neurologii Wieku Rozwojowego
Śląskiej Akademii Medycznej
ul. Medyków 16, 40–752 Katowice
Tel.: (0 32) 207 16 00, faks: (0 32) 207 16 15
e-mail: neurdziec@slam.katowice.pl
Praca wpłynęła do Redakcji: 3 stycznia 2004 r.
Zaakceptowano do druku: 23 sierpnia 2004 r.

Epidemiologia udaru niedokrwiennego mózgu u dzieci

Wśród pacjentów w wieku rozwojowym udar mózgu występuje znacznie rzadziej niż wśród dorosłych.

Pierwsze badania dotyczące częstości chorób naczyń mózgowych u dzieci przeprowadzili Schoenberg i wsp. [1] wśród populacji miasta Rochester w latach 1965–1974. Na ich podstawie oceniono częstość udarów mózgu u dzieci na 2,52/100 000/rok; w tym udary niedokrwienne (*ischemic stroke*) stanowiły około 30%, czyli 0,63/100 000/rok, natomiast udary krwotoczne — 1,89/100 000/rok. Natomiast Mendoza i wsp. określili częstość udarów niedokrwiennych u dzieci na 45% wszystkich udarów w tej grupie wiekowej [2]. Podobne wyniki jak Schoenberg uzyskał Broderick w badaniach przeprowadzonych niespełna 20 lat później; była to liczba 2,7 zachorowań/100 000/rok [3]. Natomiast w Kanadyjskim Raporcie Udarów Niedokrwiennych Mózgu u Dzieci (*Canadian Pediatric Ischemic Stroke Registry*) określono częstość wszystkich incydentów naczyniowych mózgu w tej grupie pacjentów jako 1,2/100 000/rok [4].

Wyraźne rozbieżności przytoczonych wyżej danych epidemiologicznych wynikają z różnej liczebności badanych grup, różnego czasu trwania obserwacji oraz wieku badanych pacjentów.

Chociaż częstość udaru niedokrwiennego mózgu u dzieci jest wielokrotnie mniejsza niż u dorosłych, to jednak incydenty naczyniowe stanowią istotną przyczynę zaburzeń ruchowych oraz ekspresji mowy, opóźnienia rozwoju i trudności szkolnych, wpływając tym samym istotnie na przyszłość chorego dziecka.

Etiopatogeneza i czynniki ryzyka udaru niedokrwiennego mózgu u dzieci

Etiopatogeneza i czynniki ryzyka udaru mózgu u dorosłych są dobrze znane. Wśród tak zwanych czynników modyfikowalnych wymienia się: nadciśnienie tętnicze, cukrzycę, palenie tytoniu, nadużywanie alkoholu oraz choroby serca — szczególnie migotanie przedsionków [5]. Do czynników niemodyfikowalnych należą: wiek, płeć oraz predyspozycje genetyczne [6].

U dzieci czynniki ryzyka ostrego niedokrwienia mózgu są niestety mniej poznane, a jego etiologię nie zawsze udaje się określić.

Wśród wielu czynników ryzyka najczęściej wymienia się: choroby serca, głównie wrodzone wady serca, urazy, stany zapalne, choroby układowe tkanki łącznej, schorzenia rozrostowe układu krwiotwórczego i malformacje naczyniowe. Mniej doniesień dotyczy znaczenia zaburzeń biochemicznych i immunologicznych w etiopatogenezie udaru niedokrwiennego mózgu u dzieci.

W tabeli I przedstawiono najistotniejsze czynniki ryzyka chorób naczyń mózgowych u dzieci [7–13].

Mimo że u około 20–30% pacjentów w wieku rozwojowym z udarem niedokrwiennym mózgu przeprowadzono dokładną diagnostykę, przyczyna jego wystąpienia pozostaje nieznana [14, 15].

Spośród mechanizmów odpowiedzialnych za występowanie zakrzepicy, które w konsekwencji mogą prowadzić do ostrych incydentów niedokrwienia ośrodkowego układu nerwowego (OUN), najistotniejsze są:

- wzrost liczby lub aktywności czynników wpływających na proces krzepnięcia:
 - liczby płytek krwi;
 - gęstości krwi (np. hiperfibrinogenemia);
 - aktywności czynników krzepnięcia;
- obniżenie aktywności inhibitorów krzepnięcia:
 - białka C (PC, *protein C*);
 - białka S (PS, *protein S*);
 - antytrombiny III (AT III, *antithrombin III*);
- oporność na aktywną postać białka C (APCR, *resistance to activated protein C*);
- obecność krążących przeciwciał antyfosfolipidowych (aPLs, *antiphospholipid antibodies*), czyli antykoagulantów tocznia (LA, *lupus anticoagulant*) i/lub przeciwciał antykardiolipinowych (aCL, *anticardiolipin antibodies*);
- dyslipidemie.

Fibrynogen

Fibrynogen jest glikoproteiną zbudowaną z 3 łańcuchów polipeptydowych: α , β i γ , kodowanych przez 3 różne geny zlokalizowane w obrębie długiego ramienia chromosomu 4q2 [16]. Łańcuchy α i β są wiązane przez trombinę, w efekcie czego powstają fibrynopeptydy A (FpA) oraz B (FpB) niezbędne do utworzenia siatki fibryny.

Stężenie fibrynogenu różni się znacząco u poszczególnych osób, a zróżnicowanie to jest uwarunkowane genetycznie. Ponadto, w obrębie genu fibrynogenu stwierdzono kilka polimorfizmów, na przykład w regionie promotorowym polimorfizm restrykcyjny G 455 A oraz polimorfizm C 148 T, a ich obecność wiąże się z większym ryzykiem występowania choroby niedokrwiennej serca i ateriogenezy [16, 17]. Za podwyższone stężenie fibrynogenu, oprócz czynników genetycznych, mogą także odpowiadać czynniki środowiskowe, takie jak: otyłość, palenie tytoniu, urazy, mała aktywność fizyczna, cukrzyca, wiek, nadciśnienie tętnicze oraz zaburzenia gospodarki lipidowej. Wzrost stężenia fibrynogenu prowadzi do wczesnej ateriogenezy, a w rezultacie — do występowania incydentów niedokrwiennych w mechanizmie zakrzepicy, w tym chorób układu sercowo-naczyniowego i udarów mózgu u osób dorosłych [17–22]. Jednak w aktualnym piśmiennictwie są nieliczne donie-

Tabela I. Czynniki ryzyka chorób naczyń mózgowych u dzieci (zmodyfikowano na podstawie [7–13])

Table I. Risk factors of brain vessels diseases in children (according to [7–13], modified)

Wrodzone wady serca <i>Congenital heart disease</i>	Choroby zapalne <i>Inflammatory disorders</i>	Koagulopatie, choroby hematologiczne <i>Coagulopathies, hematologic disorders</i>
VSD	Zapalenie opon mózgowo-rdzeniowych <i>Meningitis</i>	Anemia sierpowatokrwinkowa <i>Sickle cell anemia</i>
ASD		
PDA	Infekcje układowe <i>Generalized infections</i>	Plamica małopłytkowa <i>Thrombocytopenic purpura</i>
Zwężenie zastawki aorty <i>Aortic stenosis</i>	Ospa wietrzna <i>Varicella</i>	Nadpłytkowość, czerwienica <i>Thrombocytosis, polycythemia</i>
Zwężenie zastawki mitralnej <i>Mitral stenosis</i>	Toczeń układowy <i>Systemic lupus erythematosus</i>	Białaczki, DIC <i>Leukemia, DIC</i>
Mięśniak serca <i>Myoma cordis</i>	Guzkowe zapalenie tętnic <i>Polyarteritis nodosa</i>	Nowotwory <i>Neoplasms</i>
Złożone wady serca <i>Complex heart defect</i>	Ziarniakowe zapalenie naczyń <i>Granulomatous vasculitis</i>	Niedobór antytrombiny III <i>Antithrombin III deficiency</i>
Koarktacja aorty <i>Coarctation of aorta</i>	Choroba Takayasu <i>Takayasu's arthritis</i>	Niedobór białka C/białka S <i>PC/PS deficiency</i>
Nabyte choroby serca <i>Acquired heart disease</i>	Reumatoidalne zapalenie stawów <i>Rheumatoid arthritis</i>	APCR
Choroba reumatyczna <i>Rheumatic heart disease</i>	Mieszana choroba tkanki łącznej <i>Mixed connective tissue disease</i>	Przeciwciała antyfosfolipidowe <i>Antiphospholipid antibodies</i>
Zapalenie wsierdzia Libmana-Sacksa <i>Libman-Sachs endocarditis</i>	Zapalne choroby jelit <i>Inflammatory bowel disease</i>	Zaburzenia funkcji wątroby <i>Liver disfunction</i>
Zapalenia wsierdzia bakteryjne <i>Bacterial endocarditis</i>	Zespół hemolityczno-mocznicy <i>Hemolytic-uremic syndrome</i>	Doustne środki antykoncepcyjne <i>Oral contraceptive</i>
Kardiomiopatie <i>Cardiomyopathies</i>	HIV	Anomalie naczyń mózgowych <i>Brain vessels anomalies</i>
Zapalenie mięśnia sercowego <i>Myocarditis</i>	Zatrucia (kokaina, amfetamina) <i>Drug abuse (cocaine, amphetamine)</i>	Dysplazja włóknisto-mięśniowa <i>Arterial fibromuscular dysplasia</i>
Śluzak przedsionka <i>Atrial myxoma</i>	Vasculopatie <i>Vasculopathies</i>	Malformacje tętnico-żylnie <i>Arterio-venous malformations</i>
Zaburzenia rytmu serca <i>Arrhythmia</i>	Homocystynuria <i>Homocystinuria</i>	Wrodzone teleangiektazje <i>Congenital teleangiectasia</i>
Choroba Kawasaki <i>Kawasaki disease</i>	Choroba moyamoya <i>Moya-moya disease</i>	Zespół Sturge-Webera <i>Sturge-Weber syndrome</i>
Układowe choroby naczyń <i>Systemic vascular disorders</i>	Choroba Fabry'ego <i>Fabry's disease</i>	Tętniaki <i>Aneurysms</i>
Nadciśnienie tętnicze <i>Arterial hypertension</i>	Niedobór NADH-CoQ <i>NADH-CoQ deficiency</i>	Urazy <i>Trauma</i>
Miażdżycza, hiperlipidemia <i>Atherosclerosis, hyperlipidemia</i>	Niedobór oksydazy siarczanowej <i>Sulphite oxidase deficiency</i>	Zespół dziecka maltretowanego <i>Child abuse</i>
Hiperwolemlia lub niedociśnienie <i>Hypervolemia or hypotension</i>	MELAS	Zator tłuszczowy lub powietrzny <i>Fat or air embolism</i>
Hipernatremia <i>Hypernatremia</i>	Zespół Ehlersa-Danlosa <i>Ehlers-Danlos syndrome</i>	Urazy tętnic szyjnych <i>Carotid arteries injury</i>
Zespół żyły głównej górnej <i>Superior vena cava syndrome</i>	Choroby ze skurczem naczyń <i>Vasospastic disorders</i>	Urazy jamy ustnej <i>Oral cavity injury</i>
Cukrzyca <i>Diabetes</i>	Migrena <i>Migraine</i>	Arteriografia <i>Arteriography</i>
Progeria <i>Progeria</i>	Zatrucie ergotaminą <i>Ergot poisoning</i>	Penetrujący uraz śródczaszkowy <i>Foreign body embolism</i>
Hiperlipoproteinemia(a) <i>Hyperlipoproteinemia(a)</i>	Krwawienie podpajęczynówkowe <i>Subarachnoid hemorrhage</i>	

VSD (*ventricular septal defect*) — ubytek przegrody międzykomorowej; ASD (*atrial septal defect*) — ubytek przegrody międzyprzedsionkowej; PDA (*patent ductus arteriosus*) — przetrwały przewód tętniczy; MELAS (*mitochondrial encephalopathy with lactic acidosis and stroke-like episodes*) — encefalopatia mitochondrialna z kwasicą mleczanową i napadami przypominającymi udar mózgu; DIC (*disseminated intravascular coagulation*) — rozsiane wykrzepianie wewnątrznaczyniowe; APCR (*resistance to activated protein C*) — oporność na aktywną postać białka C

sienia na temat związku podwyższonego stężenia fibrynogenu z ryzykiem wystąpienia udaru niedokrwiennego mózgu u młodych dorosłych oraz brak jest jednoznacznych danych na temat tego związku u dzieci [23]. Badaniami przeprowadzonymi przez Torbus-Lisiecką i wsp. objęto 35 pacjentów, którzy przebyli udar niedokrwienny mózgu przed 50. rokiem życia oraz ich 50 dzieci. Udowodniono, że stężenia fibrynogenu w surowicy dzieci z chorobą naczyniową mózgu w wywiadzie rodzinnym były wyższe niż u dzieci z nieobciążającym wywiadem rodzinnym [24].

Białko C

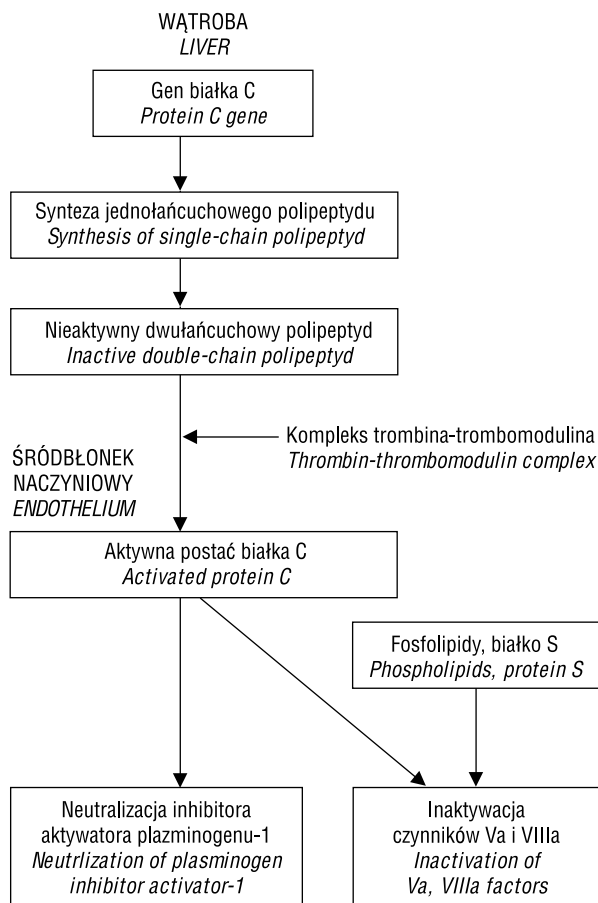
Gen kodujący białko C (PC) jest zlokalizowany na długim ramieniu chromosomu 2 (2q 13–14). Białko C jest syntetyzowane w wątrobie w formie nieaktywnej, jednołańcuchowej glikoproteiny. Aktywna, dwułańcuchowa postać tego białka powstaje w obrębie śródbłonka naczyniowego przy udziale kompleksu trombina-trombomodulina w procesach β -hydroksylacji, γ -karboksylacji oraz glikozylacji. Aktywna forma PC wykazuje działanie przeciwzkrzepowe poprzez inaktywację czynników Va i VIIIa, a ponadto aktywuje proces fibrylizacji przez neutralizację inhibitora aktywatora plazminogenu-1. Kofaktorem tego procesu jest **białko S**. Przebieg procesu aktywacji białka C oraz jego wpływ na układ hemostazy przedstawiono na rycinie 1. Deficyt PC jest dziedziczony autosomalnie dominująco [7]. W przypadkach homozygotycznych jest on przyczyną zgonów noworodków wskutek masywnej zakrzepicy żyłnej [25]. Natomiast u osobników heterozygotycznych jest on istotnym czynnikiem ryzyka zakrzepicy, w tym także zakrzepicy tętnic OUN. Można wyróżnić dwa typy deficytu białka C:

- typ I — występujący najczęściej, gdy zarówno aktywność, jak i stężenie antygenu PC są obniżone w jednakowym stopniu;
- typ II — aktywność PC jest mniejsza niż stężenie antygenu, co jest spowodowane produkcją nieprawidłowej cząsteczki białka C.

Wyniki badań prowadzonych w ostatnich latach dowodzą, że deficyt białka C jest istotnym czynnikiem ryzyka zakrzepicy naczyń OUN oraz udaru niedokrwiennego u dzieci, a tym samym jego oznaczenie powinno być jednym z badań diagnostycznych w tej grupie pacjentów [26, 27].

Białko S

Białko S (PS) jest jednołańcuchową glikoproteiną, odgrywającą istotną rolę w przeciwzkrzepowym działaniu białka C. Białko S jest kofaktorem w procesie aktywacji białka C, przez co wpły-



Rycina 1. Synteza, aktywacja i działanie przeciwzkrzepowe białka C i białka S (zmodyfikowano na podstawie [25, 29])

Figure 1. Synthesis, activation and antithrombotic function of protein C and protein S (according to [25, 29] modified)

wa na inaktywację czynników Va i VIIIa oraz stymuluje fibrylizację (ryc. 1) [25]. Deficyt PS, uwarunkowany autosomalnie dominująco, jest przyczyną tendencji do występowania zakrzepicy [7]. W surowicy białko to występuje w postaci dwóch frakcji: wolnej oraz związanej z białkiem wiążącym C4 (C4bBP, *C4 binding protein*). Zgodnie z klasyfikacją Międzynarodowego Towarzystwa Zakrzepicy i Hemostazy (*International Society on Thrombosis and Haemostasis*) deficyt PS można podzielić na następujące typy:

- typ I — w jednakowym stopniu obniżone są stężenia wolnego PS, całkowitego PS oraz jego aktywność;
- typ II — stężenia całkowitego białka S i jego wolnej frakcji są prawidłowe, natomiast obniżona jest jego aktywność;
- typ III — całkowite stężenie PS jest prawidłowe, jednak jego frakcja wolna oraz aktywność są obniżone [25].

Deficyt białka S może być również nabyty, na przykład w przebiegu zespołu nerczycowego lub białaczek [28].

Antytrombina III

Antytrombina III (AT III) jest jednołańcuchową glikoproteiną należącą do inhibitorów proteaz. Bierze udział w regulacji hemostazy poprzez hamowanie aktywności trombiny oraz czynników krzepnięcia VIIa, IXa, XIa i XIIIa. Geny AT III są zlokalizowane w obrębie chromosomu 1 q21–q24 [19]. W populacji ogólnej jej klinicznie jawny deficyt występuje z częstością 1/2 000–5 000. Opisano dwa rodzaje deficytu AT III:

- typ I — zarówno aktywność, jak i stężenie antygeny AT III są obniżone w jednakowym stopniu;
- typ II — stężenie antygeny jest wyższe niż jego aktywność, co wskazuje na zaburzenie funkcji AT III.

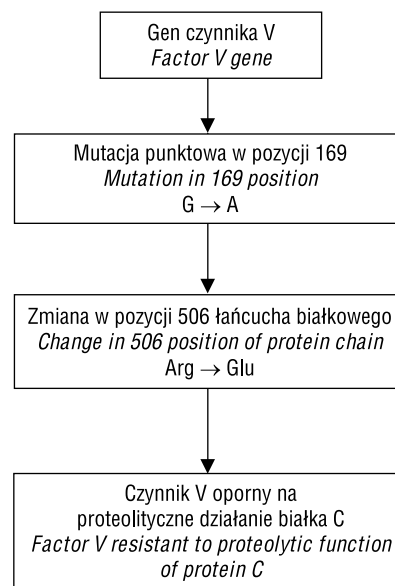
Niedobory AT III są dziedziczone autosomalnie dominująco, czyli większość pacjentów to heterozygoty w stosunku do tego defektu. Objawy kliniczne deficytu AT III to zakrzepica naczyń żylnych, rzadziej — tętnicznych, w tym również naczyń mózgowych [8, 25, 27, 30, 31].

Oporność na aktywną postać białka C

Oporność na aktywną postać białka C (APCR) jest w około 90% przypadków spowodowana mutacją punktową w obrębie genu kodującego czynnik V (ryc. 2). Opisana mutacja jest dziedziczona autosomalnie dominująco i występuje u około 2–10% populacji rasy kaukaskiej [11, 29, 32, 33]. Według Nowak-Gottl oraz Rosen APCR jest ona najważniejszą wrodzoną przyczyną zakrzepicy żyłnej [33, 34]. Natomiast Girolami i Riela są zdania, że wśród wrodzonych przyczyn zakrzepicy tętnicznej, w tym objawiającej się udarami niedokrwiennymi mózgu u dzieci, należy także brać pod uwagę APCR [7, 35]. Wyniki badań przeprowadzonych przez Kenet i wsp. wskazują, że oporność na aktywną postać białka C 5-krotnie zwiększa prawdopodobieństwo wystąpienia udaru niedokrwiennego mózgu [26].

Przeciwciała antyfosfolipidowe

Zespół antyfosfolipidowy (APS, *antiphospholipid syndrome*) oznacza obecność przeciwciał antyfosfolipidowych (aPLs), czyli przeciwciał antykardiolipinowych (aCL) i/ lub antykoagulanty tocznia (LA) łącznie z występowaniem objawów klinicznych, między innymi incydentów niedokrwiennych.

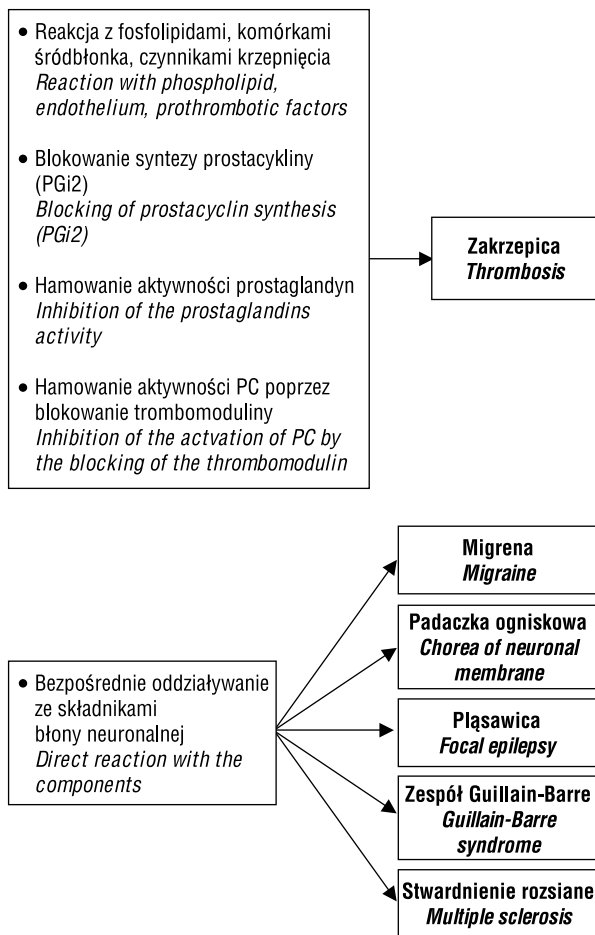


Rycina 2. Oporność na aktywną postać białka C — efekt mutacji w genie czynnika V [wg 11, 25, 32–34]; G (*guanine*) — guanina; A (*adenosine*) — adenozyzna; Arg (*arginine*) — arginina; Glu (*glutamic acid*) — kwas glutaminowy

Figure 2. Resistance to activated protein C — result of mutation in factor V gene [acc. to 11, 25, 32–34]

Pierwotny zespół antyfosfolipidowy (PAPS, *primary antiphospholipid syndrome*) występuje znacznie rzadziej niż zespół wtórny, który obserwuje się u osób z chorobami tkanki łącznej [28, 36, 37]. Przeciwciała antykardiolipinowe występują w klasach IgM i IgG, a z uwagi na ich niespecyficzne oddziaływanie z kardiolipiną można je wykryć przypadkowo, gdyż są przyczyną fałszywie ujemnego odczynu VDRL. Natomiast o obecności krążącego antykoagulanty tocznia świadczy przedłużony czas kaolinowo-kefalinowy (aPTT, *activated partial thromboplastin time*). Klinicznie zespół antyfosfolipidowy objawia się w różny sposób, na przykład trombocytopenią, samoistnymi poronieniami czy nawracającymi incydentami zakrzepicy żyłnej i tętnicznej. Jednak najczęściej w jego przebiegu obserwuje się zaburzenia ze strony układu nerwowego, do których należą: migrena, zespół Guillain-Barre, hemidystonia, napady padaczki ogniskowej oraz udary niedokrwienne [38–42]. Podkreśla się patogenetyczną rolę przeciwciał antyfosfolipidowych w udarze niedokrwiennym mózgu u dzieci [27, 43–45]. Wśród dzieci po przebytych udarach niedokrwiennym lub przejściowym incydencie niedokrwiennym (TIA, *transient ischemic attack*) u 7–9% rozpoznano pierwotny zespół antyfosfolipidowy [36].

Mechanizm działania przeciwciał antyfosfolipidowych ilustruje rycina 3.



Rycina 3. Mechanizm działania przeciwciał antyfosfolipidowych [wg 28, 36, 46]; PC (*protein C*) — białko C

Figure 3. Antiphospholipid antibodies function [acc. to 28, 36, 46]

Przeciwciała antykardiolipinowe pojawiają się na krótko w krwiobiegu w czasie infekcji, jednak osiągają wówczas tylko niskie miana [36].

Hiperlipidemie

Jest to grupa zaburzeń metabolicznych zaliczanych do dyslipidemii (tab. II), a związanych z ryzykiem incydentów niedokrwiennych, w tym udaru niedokrwiennego mózgu. Europejskie Towarzystwo Miazdżycy (EAS, *European Atherosclerosis Society*) do hiperlipidemii zalicza hipercholesterolemię, hipertriglicerydemię oraz hiperlipidemię mieszaną [47].

Cholesterol jest nienasyconym alkoholem sterolowym, prekursorem kwasów żółciowych i hormonów steroidowych oraz składnikiem błon komórkowych.

Cholesterol znajdujący się w ustroju pochodzi częściowo z pokarmu, natomiast endogenna biosynteza zachodzi głównie w wątrobie i w śluzów-

Tabela II. Rodzaje dyslipidemii (wg *European Atherosclerosis Society*)

Table II. Dyslipidemias (according to *European Atherosclerosis Society*)

Hipercholesterolemia *Hypercholesterolemia*

- Cholesterol całkowity > 200 mg/dl
Total cholesterol
- Cholesterol frakcji LDL > 135 mg/dl
LDL-cholesterol
- TG < 200 mg/dl

Hiperlipidemia mieszaną *Mixed hyperlipidemia*

- Cholesterol całkowity > 200 mg/dl
Total cholesterol
- Cholesterol frakcji LDL > 135 mg/dl
LDL-cholesterol
- TG > 200 mg/dl

Hipertriglicerydemia *Hypertriglicerydemia*

- TG > 200 mg/dl
- Cholesterol frakcji LDL < 135 mg/dl
LDL-cholesterol
- Cholesterol całkowity — wartości prawidłowe lub podwyższone
Total cholesterol — normal or elevated level

TG (*triglycerides*) — triglicerydy

ce jelita cienkiego. Część cholesterolu jest wydalana z żółcią, natomiast pozostała ilość ulega rozkładowi [47].

Lipidy, jako cząstki niepolarne, muszą się łączyć z białkami, czyli apolipoproteinami, aby mogły się rozpuścić w wodzie. Po połączeniu z odpowiednimi białkami powstają lipoproteiny, a wśród nich:

- VLDL (*very low-density lipoproteins*) — lipoproteiny o bardzo niskiej gęstości;
- IDL (*intermediate-density lipoproteins*) — lipoproteiny o pośredniej gęstości;
- LDL (*low-density lipoproteins*) — lipoproteiny o niskiej gęstości;
- HDL (*high-density lipoproteins*) — lipoproteiny o wysokiej gęstości.

Apoproteiną LDL jest apoB, która łączy się z receptorem komórkowym, po czym LDL przechodzi do wnętrza komórki, co powoduje hamowanie wewnątrzkomórkowej biosyntezy cholesterolu. Opisany proces odbywa się głównie w wątrobie z udziałem enzymu reduktazy 3-hydroksy-3-metyloglutarylokoenzymu A (HMG-Co-A). Istnieje także niereceptorowa droga utylizacji cholesterolu po-

przez komórki układu siateczkowo-śródbłonkowego. Powstające w jej efekcie nieprawidłowe metabolity LDL gromadzą się w ścianach naczyń krwionośnych i odpowiadają za inicjowanie procesu aterosogenezy [47–50]. Z kolei cholesterol frakcji HDL jest związany z apolipoproteiną A, a jego rola polega na eliminacji cholesterolu przez jego transport z komórek do wątroby, a następnie do żółci. Im wyższe jest stężenie cholesterolu frakcji HDL, tym mniejsze prawdopodobieństwo miażdżycy.

Triglicerydy są zbudowane z estrów glicerolu oraz kwasów tłuszczowych — są najważniejszą formą magazynowania energii przez organizm. Są one transportowane głównie jako VLDL. Prawidłowe wartości parametrów gospodarki lipidowej u dzieci przedstawiono w tabeli III.

Na podstawie badań pośmiertnych wykazano, że miażdżycę rozpoczyna się już w okresie niemowlęcym. Stwierdzono również, że istnieje znacząca zależność między zaawansowaniem tego procesu a wysokimi stężeniami lipidów, szczególnie cholesterolu frakcji LDL, oraz niskim stężeniem cholesterolu frakcji HDL [49, 51]. Ponadto, na podstawie dużych badań epidemiologicznych dowiedziano, że wysokie stężenia cholesterolu w dzieciństwie utrzymują się na podobnym poziomie w wieku dorosłym i wiążą się z ryzykiem przedwczesnego rozwoju chorób naczyń, szczególnie choroby niedokrwiennej serca [52]. Już wyniki prac publikowanych na początku lat 80. sugerowały, że u dzieci z udarem niedokrwinnym mózgu oraz zmianami w obrębie naczyń mózgowych stwierdzonymi w przezczaszkowym badaniu dopplerowskim (TCD, *transcranial Doppler*) należy brać pod uwagę mechanizm zakrzepowy na tle miażdżycy. Aktualne piśmiennictwo nadal dostarcza na ten

temat niewielu informacji [53]. W badaniu przeprowadzonym przez Abrama i wsp. w grupie 42 dzieci z udarem niedokrwinnym mózgu u 1/3 stwierdzono zaburzenia gospodarki lipidowej w postaci podwyższonych stężeń cholesterolu frakcji LDL i triglicerydów, a obniżonego — cholesterolu frakcji HDL [54]. Problem ten jest tym istotniejszy, że u około 30% badanej grupy doszło do nawrotu ostrego niedokrwienia OUN. O znaczeniu hiperlipidemii w kontekście zagrożenia udarem niedokrwinnym mózgu świadczy fakt, że obniżenie stężenia cholesterolu poprzez stosowanie inhibitorów reduktazy HMG-Co-A (statyn) w grupie pacjentów dorosłych zmniejsza ryzyko wystąpienia ostrego niedokrwienia mózgu o 25% [55]. Obecnie jest prowadzonych kilka dużych badań dotyczących podawania statyn w profilaktyce udaru niedokrwinnego mózgu u osób dorosłych, brak jest jednak podobnych badań w grupie pacjentów będących pod opieką pediatrów.

Lipoproteina (a) — lp(a)

Lipoproteina (a), cząstka wykryta w 1963 roku przez Berga, jest lipoproteiną podobną pod względem struktury do lipoproteiny o niskiej gęstości [56]. Zawiera ona unikalną apolipoproteinę apo(a), z którą jest związana wiązaniami dwusiarczkowymi, oraz apoB-100. Budowa apo(a) przypomina cząsteczkę plazminogenu i może konkurencyjnie blokować fibrynolizę, co prowadzi do powstawania zakrzepów w naczyniach objętych procesem miażdżycy. Wysokie stężenie lp(a) (tj. > 30 mg/dl) wiąże się z ryzykiem wczesnego rozwoju miażdżycy, a aterogennne działanie lp(a) wynika prawdopodobnie ze strukturalnego podobieństwa do LDL i możliwości przenikania do blaszek miażdżycowych. Tym samym lp(a) uważa się za ogniwo łączące procesy aterosogenezy i zakrzepicy [57]. Stężenie tej lipoproteiny w surowicy jest uwarunkowane genetycznie i ulega jedynie bardzo nieznacznym modyfikacjom w zależności od diety oraz wieku. Jej wysokie stężenie lp(a) jest uznanym, niezależnym czynnikiem ryzyka zapadalności na miażdżycę, zawał serca oraz incydenty ostrego niedokrwienia mózgu, szczególnie u dzieci i młodych dorosłych [58–61]. W grupie dzieci rodzinie obciążonych niedokrwieniem mięśnia sercowego lub mózgu stężenie lp(a) w surowicy było znacząco wyższe niż w grupie z negatywnym wywiadem rodzinnym [24, 47].

Mimo że nie ma jednolitego algorytmu diagnostycznego w udarze niedokrwinnym mózgu u dzieci, to jednak opisane powyżej czynniki metaboliczne oraz immunologiczne predysponują do występowania ostrego niedokrwienia ośrodkowego układu nerwowego i przez większość badaczy są uzna-

Tabela III. Wartości prawidłowe cholesterolu całkowitego oraz cholesterolu frakcji LDL u dzieci [wg *National Cholesterol Education Program, (NCEP)*] [49]

Table III. Normal values range of total cholesterol and LDL-cholesterol in children (acc. to the *National Cholesterol Education Program, NCEP*) [49]

Zakres wartości	Cholesterol całkowity [mg/dl]	Cholesterol frakcji LDL [mg/dl]
Value range	Total cholesterol [mg/dl]	LDL-cholesterol [mg/dl]
Prawidłowe <i>Normal</i>	< 170	< 110
Graniczne <i>Borderline high</i>	170–199	110–129
Wysokie <i>High</i>	> 200	> 130

wane za czynniki ryzyka udaru niedokrwienego mózgu wśród pacjentów w wieku rozwojowym [4, 9, 62, 63].

Analizowane w aktualnym piśmiennictwie grupy dzieci i młodzieży po udarze niedokrwienym mózgu są przeważnie nieliczne, zróżnicowany jest także wiek tych chorych, czas trwania obserwacji oraz liczba badanych czynników ryzyka.

W części prac, w tym również w polskim piśmiennictwie poświęconym udarom niedokrwienym mózgu u dzieci, brak jest porównania częstości stwierdzonych zaburzeń metabolicznych i immunologicznych z ich częstością wśród dzieci nieobciążonych chorobami naczyniowymi.

Publikacje z ostatnich lat dowodzą, że etiologia udaru niedokrwienego mózgu u dzieci jest wieloczynnikowa. Świadczą o tym również przeprowadzone dotychczas badania w grupie pacjentów po przebytym udarze niedokrwienym mózgu hospitalizowanych w Klinice Neurologii Wieku Rozwojowego Śląskiej Akademii Medycznej. U 40% spośród 30 dzieci w wieku 12 miesięcy–17 lat badanych przez autorkę niniejszego artykułu w chwili wystąpienia udaru wykazano współwystępowanie dwóch lub więcej czynników ryzyka chorób naczyń mózgowych [64]. Wynika z tego konieczność przeprowadzenia wielu diagnostycznych badań u każdego dziecka po przebytym ostrym incydencie niedokrwienia OUN. Dane z piśmiennictwa krajowego oraz światowego dotyczące koagulopatii (deficyty białka C, białka S, antytrombiny III, oporności na aktywną postać białka C), zaburzeń metabolicznych (dyslipidemie) oraz immunologicznych (zespół antyfosfolipidowy) są nieliczne, a wyniki badań — niejednokrotnie sprzeczne, chociaż większość ekspertów zajmujących się tym zagadnieniem jest zgodna, że są to istotne czynniki zagrożenia ostrym niedokrwieniem OUN u dzieci.

Pracę zrealizowano częściowo ze środków Komitetu Badań Naukowych (grant promotorski nr 3PO5E 135 23)

Piśmiennictwo

- Schoenberg B.S., Mellinger J.F., Schoenberg D.G.: Cerebrovascular disease in infants and children: A study of incidence, clinical features, and survival. *Neurology* 1978, 28, 763–768.
- Mendoza P.L., Conway P.P.: Cerebrovascular events in pediatric patients. *Pediatr. Annals* 1998, 27 (10), 665–673.
- Broderick J., Talbot T., Prenger E., Leach A., Brott T.: Stroke in children within a major metropolitan area: The surprising importance of intracerebral hemorrhage. *J. Child. Neurol.* 1993, 8, 250–255.
- de Veber G.A., Adams M., Andrew M.: Canadian Pediatric Ischemic Stroke Registry. *Can. J. Neurol. Sci.* 1995, 22, S24.
- Prusiński A., Domżał T.M., Kozubski W., Szczudlik A.: *Niedokrwienne udary mózgu*, α -medica press, Bielsko-Biała 1999.
- Hacke W.: *Advances in stroke management: Update 1998*. *Neurology* 1999, 53 (supl. 4), 1–2.
- Riela A.R., Roach E.S.: Etiology of stroke in children. *J. Child. Neurol.* 1993, 8, 201–220.

- Lanthier S., Carmant L., David M. i wsp.: Stroke in children. The coexistence of multiple risk factors predicts poor outcome. *Neurology* 2000, 54, 371–378.
- de Veber G.: Stroke and child's brain: an overview of epidemiology, syndrome and risk factors. *Curr. Opin. Neurol.* 2002, 15 (2), 133–138.
- Albucher J.F., Ferrieres J., Ruidavets J.B. i wsp.: Serum lipids in young patients with ischemic stroke: a case-control study. *J. Neurol. Neurosurg. Psychiatr.* 2000, 69, 29–33.
- Nowak-Gottl U.: Lipoprotein (a): Its role in childhood thrombosis. *Pediatrics* 1997, 99 (6), 11.
- Ganesan V., Prengler M., McShane M.A., Wade A.M., Kirkham F.J.: Investigation of risk factors in children with arterial ischemic stroke. *Ann. Neurol.* 2003, 53 (2), 167–173.
- Riela A.R., Roach E.S.: Etiology of stroke in children. *J. Child. Neurol.* 1993, 8, 201–220.
- de Veber G., Roach E.S., Riela A.R., Wiznitzer M.: Stroke in children: recognition, treatment and future directions. *Semin. Pediatr. Neurol.* 2000, 7 (4), 309–317.
- Lanthier S., Carmant L., David M., Larbrisseau S.: Stroke in children. The coexistence of multiple risk factors predicts poor outcome. *Neurology* 2002, 54, 371–378.
- Marian A.J.: Genetic markers: genes involved in atherosclerosis. *J. Cardiovasc. Risk* 1997, 4, 333–339.
- Schmidt H., Schmidt R., Niederkorn K. i wsp.: Beta-fibrinogen gene polymorphism (C 148 T) is associated with carotid atherosclerosis: result of the Austrian Stroke Prevention Study. *Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol.* 1998, 18, 487–492.
- Lechner H., Schmidt R., Grieshofen P. i wsp.: The Austrian Stroke Prevention Study: serum fibrinogen predicts carotid atherosclerosis and white matter disease in neurologically asymptomatic individuals. *Clin. Hemorrhoeol.* 1994, 14, 841–846.
- Maresca G., Di Blasio A., Marchioli R., Di Minna G.: Measuring Plasma Fibrinogen to Predict Stroke and Myocardial Infarction: An Update. *Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol.* 1999, 19 (6), 1368–1377.
- Quzilbash N.: Fibrinogen and cerebrovascular disease. *Eur. Heart J.* 1995, 16 (supl. A), 42–45.
- Rosendaal F.R.: Thrombosis in the young: epidemiology and risk factors. A focus on venous thrombosis. *Thromb. Haemost.* 1997, 78 (1), 1–6.
- Wilhelmsen L., Svardsudd K., Korsan-Bengsten K. i wsp.: Fibrinogen as a risk factor for stroke and myocardial infarction. *N. Engl. J. Med.* 1984, 311, 501–505.
- Kristensen B., Malm J., Nilsson T. i wsp.: Increased Fibrinogen Levels and Acquired Hypofibrinolysis in Young Adults With Ischemic Stroke. *Stroke* 1998, 29 (11), 2261–2267.
- Torbus-Lisiecka B., Bukowska H., Jastrzębska M. i wsp.: Lp(a), homocysteine and family history of early ischemic cerebral stroke. *Nutr. Metab. Cardiovasc. Dis.* 2001, 11 (supl. 5), 52–59.
- Cooper D.N.: The molecular genetics of familial venous thrombosis. *Baillier's Clin. Haematol.* 1994, 7 (3), 637–650.
- Kenet G., Sadetzki S., Murad H. i wsp.: Factor V Leiden and antiphospholipid antibodies are significant risk factors for ischemic stroke in children. *Stroke* 2000, 31 (6), 1283–1288.
- Mancini J., Girard N., Chabrol B. i wsp.: Ischemic cerebrovascular disease in children: Retrospective study of 35 patients. *J. Child. Neurol.* 1997, 12, 193–199.
- Menkes J.H., Sarnat H.B.: *Cerebrovascular Disorders*. Rozdział 12. W: *Child Neurology*. Lippincott, William and Wilkins, Philadelphia 2000, 885–917.
- Kennedy C.R., Warner G., Kai M., Chisholm M.: Protein C deficiency and stroke in early life. *Dev. Med. Child. Neurol.* 1995, 37, 732–740.
- Bonduel M., Sciuccati G., Hepner M. i wsp.: Prethrombotic disorders in children with arterial ischemic stroke and sinus venous thrombosis. *Arch. Neurol.* 1999, 56 (8), 967–971.
- Carvalho K.S., Bodensteiner J.B., Connolly P.J., Garg B.P.: Cerebral venous thrombosis in children. *J. Child. Neurol.* 2001, 16 (8), 574–580.
- Aznar J., Villa P., Espana F.: Activated protein C resistance phenotype in patients with antiphospholipid antibodies. *J. Lab. Clin. Med.* 1997, 130 (2), 202–204.
- Rosen S.B., Sturk A.: Activated protein C resistance: a major risk for thrombosis. *Eur. J. Clin. Chem. Clin. Biochem.* 1997, 35 (7), 501–516.
- Nowak-Gottl U., Vielhaber H., Grohmann J.: Arginine 506 to glutamin mutation in the factor V gene in infancy and childhood. *Eur. J. Pediatr.* 1997, 156, 195–198.

35. Girolami A., Simioni P., Scarano L., Girolami B.: Venous and arterial thrombophilia. *Haematologica* 1997, 82, 86–100.
36. Angelini L., Ravelli A., Camporalli R., Rumi V.: High prevalence of antiphospholipid antibodies in children with idiopathic cerebral ischemia. *Pediatrics* 1994, 94 (4), 500–504.
37. Palasiak W., Meurer M., Palester-Chlebowczyk M. i wsp.: Przeciwciała antykardioliipinowe u chorych z niedokrwieniem mózgu. *Neurol. Neurochir. Pol.* 1993, 4, 499–506.
38. Angelini L., Granata T., Zibordi F. i wsp.: Partial seizures associated with antiphospholipid antibodies in childhood. *Neuropediatrics* 1998, (29), 249–253.
39. Angelini L., Zibordi F., Zorzi G. i wsp.: Neurological disorders, other than stroke, associated with antiphospholipid antibodies in childhood. *Neuropediatrics* 1996, 27, 149–153.
40. Cervela R., Piette J.C., Font J., Khamastha M.A.: Antiphospholipid syndrome: clinical and immunologic manifestation and patterns of disease expression in a cohort of 1000 patients. *Arthritis Rheum.* 2002, 46 (4), 1019–1027.
41. Nardocci N., Zorzi G., Grisoli M. i wsp.: Acquired hemidystonia in childhood: a clinical and neurological study of thirteen patients. *Pediatr. Neurol.* 1996, 15 (2), 108–113.
42. Tanne D., Hassin-Baer S.: Neurological manifestation of the antiphospholipid syndrome. *Curr. Rheumatol. Rep.* 2001, 3 (4), 286–292.
43. Jun-ichi T., Katsuo S., Suzuko M. i wsp.: Antiphospholipid Antibody Syndrome in Childhood Stroke. *Pediatr. Neurol.* 1995, 13, 323–326.
44. Pilarska E.: The significance of antiphospholipid antibodies in ischemic stroke children in light of the most current studies. *Przegl. Lek.* 2001, 58 (supl. 1), 22–24.
45. van Scheven E., Athreya B.H., Rose C.D. i wsp.: Clinical characteristics of antiphospholipid antibody syndrome in children. *J. Pediatr.* 1996, 129 (3), 339–345.
46. Członkowska A.: Przeciwciała antyfosfolipidowe — znaczenie w chorobach neurologicznych. *Neur. Neurochir. Pol.* 1992, 26 (2), 217–222.
47. Tatoń J.: *Miażdżyca*. PZWL, Warszawa 1997.
48. Pac-Kożuchowska E.: Hipercholesterolemia u dzieci i młodzieży jako czynnik ryzyka miażdżycy. *Med. Rodz.* 2001, 4 (6), 254–257.
49. Shamir R., Fisher E.A.: Dietary Therapy for children with hypercholesterolemia. *Am. Fam. Physician.* 2000, 61, 675–682, 685–686.
50. Szotowa W.: Żywnienie dzieci zdrowych jako czynnik zapobiegający powstawaniu niektórych chorób u młodzieży i osób dorosłych. *Kwart. Biul. Pol. Tow. Diet.* 1996, 2, 4–8.
51. McGill H.C., McMahan C.A., Herderick E.E., Malcolm G.T.: Origin of atherosclerosis in childhood and adolescence. *Am. J. Clin. Nutr.* 2000, 72 (supl. 5), 1307S–1325S.
52. Berenson G.S.: Risk factors in early life as predictors of adult heart disease: The Bogalusa Hert Study. *Am. J. Med. Sci.* 1989, 296, 141–151.
53. Daniels S.R., Bates S., Lukin R.R. i wsp.: Cerebrovascular arteriopathy (arteriosclerosis) and ischemic childhood stroke. *Stroke* 1982, 13 (3), 360–365.
54. Abram H.S., Knepper L.E., Warty V.S., Painter M.J.: Natural history, prognosis and lipid abnormalities of idiopathic ischemic stroke. *J. Child. Neurol.* 1996, 11 (4), 276–282.
55. Amarenco P.: Hypercholesterolemia, lipid-lowering agents and the risk for brain infarction. *Neurology* 2001, 57 (supl. 2), S35–S44.
56. Berg K., Mohr J.: Genetics of the Lp system. *Acta Genet. Stat. Med.* 1963, 13, 349–360.
57. Rocchini A.: Lipoprotein (a): A controversial risk factor for atherosclerotic heart disease. *J. Lab. Clin. Med.* 1999, 133 (3), 216–217.
58. Gunther G., Junker R., Strater R. i wsp.: Symptomatic ischemic stroke in full-term neonates: a role of acquired and genetic prothrombin risk factors. *Stroke* 2001, 32 (1), 279.
59. Nagayama M., Shinokara Y., Nagayama T.: Lipoprotein (a) and ischemic cerebrovascular disease in young adults. *Stroke* 1994, 25 (4), 74–78.
60. Nestoridi E., Buonanno F.S., Jones R.M. i wsp.: Arterial ischemic stroke in childhood: the role of plasma-phase risk factors. *Curr. Opin. Neurol.* 2002, 15 (2), 139–144.
61. Schreiner P.J., Chambless L.E., Brown S.A. i wsp.: Lipoprotein (a) as a correlate of stroke and transient ischemic attack in a biracial cohort: the ARIC Study. *Atherosclerosis Risk in Communities. Ann. Epidemiol.* 1994, 4 (5), 351–359.
62. Kopyta I., Emich-Widera E., Marszał E.: Biochemical aspects of brain vascular diseases in children on the base of the up-to-date literature. *Med. Sci. Monit.* 1999, 5 (4), 809–813.
63. Lynch J.K., Hirtz D.G., de Veber G., Nelson K.B.: Report of the National Institute of Neurological Disorders and Stroke from workshop on perinatal and childhood stroke. *Pediatrics* 2002, 109 (1), 116–123.
64. Kopyta I., Emich-Widera E., Marszał E.: Brain ischemic stroke in children: case analysis with the focus on risk factors. *Neur. Dziec.* 2002, 11 (22), 21–27.