

Cristian-Ștefan Berghea-Neamțu^{1,2}, Claudiu Matei^{1,3}, Mihai-Leonida Neamțu¹

TROMBOLIZA ÎN ACCIDENTUL VASCULAR PEDIATRIC

¹Universitatea Lucian Blaga Sibiu, Facultatea de Medicină

²Spitalul Clinic de Pediatrie Sibiu

³Clinica Polisano Sibiu

SUMMARY

THROMBOLYSIS IN PEDIATRIC STROKE

Keywords: stroke, tissue plasminogen activator, angiography, therapeutic thrombolysis.

Theme topicality. The acute stroke incidence is known as 2.3-13 in 100,000 children. The patients with acute pediatric stroke may suffer recurrent accidents and a decrease of life quality for long periods of time. The delay in pediatric stroke diagnostic and the lack of pediatric treatment protocols lead to not knowing of efficacy and safety of a treatment strategy. The objective of the paper is the study of treatment potential concerning in diminishing of morbidity in pediatric stroke using the intravascular therapy, thrombolytic agent intervention, respectively, such as tissue plasminogen activator (tPA).

The material and methods. Have been searched in medical database and recent guides the recommendation, current treatment practices and representative studies in endovascular treatment in pediatric stroke, in the last years. The selected studies have evaluated the clinical features (age, gender, risk factors), imaging features (occlusive vessels) and treatment (endovascular treatment type, drug type, dosing, time of administration).

Results. The most recent study (the retrospective one) shows 68 pediatric stroke cases treated with IA fibrinolysis ($n = 24$; 35.3%) and IA mechanical thrombectomy (with/without IA or IV fibrinolysis). The mean age was 10.3 years, with 1.8 and 18 years limits, the mean time of treatment was 13.7 hours. All 68 endovascular treatment cases analysis in children with stroke shows good clinical (65.7%) and radiological (67.2%, with complete recanalization) results, in an average tracking time of 5.3 months. The IA mechanical thrombectomy group presented significantly best clinical results than IA thrombolysis group (79.1% against 20.5%, $p0.001$) and radiological results (complete recanalization, 79.1% against 38.9%, $p0.002$), with fewer complications (13.6% against 37.5%, $p0.006$).

Conclusions. Yet, paradoxically, the pediatric stroke therapy does not benefit from a prospective study looking the pediatric regulation of everything that means intravascular therapy by thrombolytic agent intervention, such as tPA. The clinical management is relatively different between specialized centers, reflecting in particular the lack of concern in treatment protocols.

REZUMAT

Cuvinte-cheie. AVC, activator de plasminogen tisular, angiografie, tromboliză terapeutică

Actualitatea temei. Incidența accidentului ischemic acut (AIS) este de 2,3-13 la 100.000 de copii. Pacienții cu AIS pediatric pot suferi accidente recurente și scăderea calității vieții pentru lungi perioade de timp. Întârzierea diagnosticului de accident vascular cerebral (AVC) pediatric și lipsa protocoalelor de tratament pentru populația de vârstă pediatrică duc la necunoașterea eficacității și siguranței unor strategii de tratament. Obiectivele lucrării constau în studiul potențialului de reducere a morbidității la copiii cu AIS acut prin terapii intravasculare, respectiv prin intervenția unui agent trombolitic, cum ar fi activatorul de plasminogen tisular (tPA).

Material și metode. Au fost căutate în bazele de date medicale și ghidurile recente recomandările, practicile curente de tratament și studiile reprezentative pentru tratamentul endovascular în AIS pediatric, din ultimii ani. Studiile selectate au evaluat caracteristicile clinice (vârsta, sexul și factorii de risc), imagistice (vasele ocluzate) și tratamentul (tipul de tratament endovascular, medicația, posologia, timpul de administrare a tratamentului).

Rezultate. Studiul cel mai recent (retrospectiv) prezintă 68 cazuri de AIS pediatric tratate cu fibrinoliză IA ($n = 24$; 35,3%) și trombectomie mecanică IA (cu sau fără fibrinoliză IV sau IA). Vârsta medie a fost de 10,3 ani, cu limite între 1,8 și 18 ani, timpul mediu de tratament de a fost de 13,7 ore. Analiza celor 68 cazuri de terapii endovasculare la copiii cu accident AIS a furnizat rezultate clinice (65,7%) și rezultate radiologice (67,2%, recanalizare completă) bune, într-un timp de urmărire mediu de 5,3 luni. Grupul de trombectomie mecanică IA a prezentat rezultate clinice semnificativ mai bune decât grupul de tromboliză IA (79,5%, față de 20,5%, $p0,001$) și rezultate radiologice (recanalizare completă, 79,1%, față de 38,9%, $p0,002$) cu mai puține complicații (13,6%, față de 37,5%, $p0,006$).

Concluzii. *Totuși, paradoxal, terapia AIS acut la copii nu beneficiază încă de un studiu prospectiv privind reglementarea la copil a tot ceea ce înseamnă terapie intravasculară prin intervenția unui agent trombolitic, cum ar fi tPA. Managementul clinic este relativ diferit între centre specializate, reflectând îndeosebi o lipsă de preocupare pentru protocoalele de tratament.*

Introducere. Incidența AIS la copii este de 2,3-13 la 100.000 de copii.¹ Deși decesul copiilor cu AIS acut este rar (mortalitate de 3% până la 6%), consecințele leziunilor cerebrale pot afecta viața copilului pentru o lungă perioadă de timp.⁶ Pacienții cu AIS pediatric suferă de accidente recurente și scăderea calității vieții pentru lungi perioade de timp. Consecințele unui AIS pediatric sunt agravate de diagnosticul întârziat și de lipsa protocoalelor de tratament.^{1,4}

Copiii sunt adesea aduși la spital la începutul apariției simptomelor (în medie 1,7 ore după debut). Există o perioadă de așteptare (valoare mediană) de 12,7 ore până la obținerea diagnosticului, peste 50% din diagnostice sunt obținute la peste 24 ore după internare.⁸ Diagnosticul diferențial include frecvent epilepsia, migrena, bolile inflamatorii, infecțiile intracraniene și tumorile intracraniene.

La copii, întârzierea diagnosticului și lipsa protocoalelor de tratament pentru populația de vârstă pediatrică duc la necunoașterea eficacității și siguranței acestor strategii de tratament. Până în prezent, nu există studii prospective privind tratamentul endovascular la copii.

Potențialul de reducere a morbidității pe tot parcursul vieții prin intervenție eficientă și rapidă cu un agent trombolitic, cum ar fi tPA, la copiii cu AIS acut a constituit raționamentul de bază pentru studiul tratamentului cu tPA la acești copii^{7,10}.

Potențialul ridicat al beneficiului tratamentului cu tPA a însemnat și asumarea riscului de hemoragie intracraniană (ICH) consecutivă utilizării tPA.⁵ Riscul de hemoragie după utilizarea tPA la adulți a fost corelat cu volumul infarctului, principiul fiind asumat și pentru copii.

Dezvoltarea cunoscută a sistemului fibrinolitic include nivele mai scăzute de tPA endogen și mai ridicate ale activatorului inhibitorului de plasminogen 1 (PAI-1) la copiii mici decât la adulți, fapt ce a justificat un studiu de determinare a dozei. S-a început cu doze mai mici decât cele de la adulți, crescute apoi până la doza utilizată în prezent, de 0,9 mg/kgc, posologie însoțită de o evaluare atentă a farmacocineticii tPA.

Deși tPA nu este aprobat în Statele Unite pentru utilizare în AIS la copii, până la 2% dintre copiii cu AIS acut sunt raportați că au fost tratați cu tPA în ciuda lipsei datelor de siguranță și eficacitate la copii.⁹

În 2010, *National Institute of Neurological Disorders and Stroke (NINDS)* a finanțat primul studiu prospectiv de tratament în AIS acut pediatric, respectiv tromboliza în accidentul vascular cerebral pediatric (TIPS), grație grantului R01NS065848 acordat de National Institutes of Health (NIH). TIPS reflectă un

design multinațional, multiinstituțional și multidisciplinar cu scopul determinării siguranței, dozei și fezabilității celui mai bun tratament cu tPA i.v. la copiii cu AIS.

Apariția *hemoragiei intracraniene simptomatice (SICH)* după utilizarea tPA la copiii cu AIS acut reprezintă o preocupare principală. La copii, comparativ cu adulții, sistemul fibrinolitic nu este încă matur.

Deși majoritatea copiilor cu AIS acut se prezintă la spital în primele 6 ore, diagnosticul este stabilit adesea cu o întârziere semnificativă. Referitor la studiul TIPS, se așteaptă ca toate centrele să stabilească și să mențină protocoalele de AVC acut vizând diagnosticarea rapidă a AIS la copii și să asigure rapid un tratament calificat cu tPA. Procedurile de evaluare a copiilor care prezentau simptome de AIS au fost performate la fiecare site de studiu în timpul pregătirii și la activarea site-ului pentru TIPS.² Dificultățile legate de nerealizarea recrutării pacienților în TIPS sugerează că stabilirea unui program vizând AVC acut trebuie să fie precedată de un studiu prospectiv clinic intervențional.

Recunoașterea de rutină a accidentelor, diagnosticarea și gestionarea rapidă a explorărilor și tratamentului adecvat nu sunt răspândite în întreaga comunitate. Instituția TIPS a condus la dezvoltarea și perfecționarea centrelor primare de AVC pediatric capabile să asigure asistență copiilor cu AVC acut, sperând că aceste linii directe vor permite copiilor să fie reprezentați în viitoarele studii de intervenție acută a AVC.²

Concluziile studiului TIPS au fost următoarele:

- studiul TIPS a apărut în comunitatea pediatrică de AIS din două preocupări majore, prima urmărind siguranța administrării tPA la copii, cea de-a doua referindu-se la absența unor date corecte privind rezultatele utilizării tPA în AVC; aceste două preocupări cheie persistă și în prezent;

- studiul TIPS nu a recrutat pacienți cu AIS pediatric suficient de rapid pentru asigurarea continuării finanțării de către NIH; în ciuda optimismului comunității AIS pediatric și a infrastructurii TIPS, din ce în ce mai bine constituită, numărul copiilor cu AIS acut care se califică pentru tratamentul trombolitic în intervalul de timp de 4.5 ore pare să fie redus; chiar și în rândul pacienților examinați, aproape jumătate aveau un diagnostic alternativ, iar majoritatea celor cu AIS prezentau o contraindicație la tratament; în cele din urmă, doar 1 din cei 93 copii care au fost examinați a fost înscris în studiu, așa încât TIPS a fost închis de către NIH în decembrie 2013 din cauza lipsei recrutării pacienților în studiu.

Evaluarea diagnosticului AIS la copii. American Stroke Association recomandă criteriile FAST („Face,

Arms, Speech time”) pentru a determina AIS la copii și tineri, deși AIS nu se exclude în absența semnelor FAST.

Criteriile FAST sunt următoarele:

- FACE (Face drooping) = fața asimetrică sau amorțită; răspunsul persoanei îndemnată să zâmbească se soldează cu un zâmbet care este asimetric;

- ARM (Arm weakness) = brațe slăbite; brațul este slăbit sau amorțit; ridicarea ambele brațe sau abducția lor sunt nerealizabile, cel puțin pentru unul din brațe (brațul afectat este un pic mai jos decât cel sănătos);

- SPEECH (Speech difficulty) = dificultăți de vorbire; discursul este neclar, persoana este incapabilă să vorbească sau este greu de înțeles; persoana afectată nu poate să repete corect o propoziție simplă;

- TIME TIME TO CALL = timpul de apel la ... serviciul telefonic de urgențe.

Efectuarea explorării imagistice de urgență a neurocraniului copiilor și tinerilor care se prezintă cu unul sau mai multe dintre următoarele simptome este imperios necesară: deficitul neurologic focal acut, afazia, nivel redus de conștiință (scorul Glasgow – Glasgow coma scale, GCS < 12 sau AVPU – alertă, voce, durere, lipsă de răspuns < V, la prezentare).

Se ia în considerare imagistica urgentă a neurocraniului la copiii și tinerii care prezintă simptome ce pot indica un AIS: crize focale cu debut nou, durere de cap nouă, severă, starea mentală modificată, inclusiv pierderea tranzitorie a conștiinței sau schimbarea comportamentului, ataxie cu debut nou, vertij sau amețeli, debutul brusc al durerii în gât sau rigiditatea gâtului, constatarea unui deficit neurologic focal acut care s-a rezolvat între timp, conștientizarea faptului că la copilul cu AIS pot fi prezente simptome nespecifice (greață, vărsături sau febră), semnele neurologice focale acute pot fi absente, situație în care atenția ar trebui să fie acordată și relațiilor privind simptomele neobișnuite.

La suspiciunea de AIS, CT craniană trebuie efectuată în decurs de o oră de la sosirea la spital. Luarea în considerare a imagisticii prin rezonanță magnetică (RMN) în cazul suspiciunii unui AVC se face numai dacă explorarea este disponibilă în termen de o oră de la sosirea la spital. Luarea în considerare a adăugării angiogramei de rezonanță magnetică (MRA) în momentul efectuării RMN, ar trebui să acopere arcul aortic la vârf în AIS și poate fi limitată la circulația intracraniană în HS.

În țările dezvoltate există preocupări de elaborare a unor reguli, proceduri, în vederea optimizării managementului AIS. Astfel, intervențiile medicale pentru a preveni reapariția AIS sunt:

- administrarea aspirinei, 5 mg/kgc (maximum 300 mg în 24 de ore de la diagnosticul de AIS), în absența contraindicațiilor (hemoragie parenchimală); se reduce doza la 1 mg/kgc după 14 zile, până la o doză maximă de 75 mg/24 ore; se întârzie administrarea aspiri-

nei timp de 24 ore la pacienții cărora li s-a administrat tromboliza; aspirina nu trebuie administrată, în mod obișnuit, celor cu SCD și AIS;

- utilizarea tPA ar putea fi luată în considerare la cei cu AIS care sunt mai în vârstă de 8 ani, dar pot fi luați în considerare și copiii cu vârsta între 2-8 ani, dacă au fost îndeplinite următoarele criterii: un deficit neurologic focal acut în concordanță cu ischemia arterială și scorul PedNIHSS ≥ 4 și ≤ 24 ; CT și CTA demonstrează parenchimul normal al creierului sau minimă schimbare ischemică precoce și CTA demonstrează ocluzie parțială sau completă a arterei intracraniene corespunzătoare deficitului clinic sau radiologic; IRM și MRA care prezintă dovezi de ischemie acută asupra difuziei imaginii ponderate și ocluzie parțială sau completă a arterei intracraniane care corespunde unui deficit clinic sau radiologic.

Totuși, paradoxal, ceea ce ar fi fost cele mai bune practici pentru terapia AIS acut la copii nu au „beneficiat” de un studiu riguros. Managementul clinic este relativ diferit între centrele specializate, reflectând îndeosebi o lipsă de preocupare pentru protocoalele de tratament.

Apariția recentă a unui astfel de studiu care face o revizuire retrospectivă a cazurilor de management endovascular al AIS pediatric, cu accent pe eficacitate și siguranță, merită a fi subliniată. Studiul “Endovascular Therapies for Acute Ischemic Stroke in Children” publicat în Stroke, 2017 de către Cobb et al.³ este o metanaliză soldată cu căutarea în PubMed a tuturor cazurilor de AIS pediatric cu tratament endovascular, din ianuarie 1990 până în octombrie 2016 (26 de ani). Au fost evaluate caracteristicile de bază (vârsta, sexul și factorii de risc), imagistica (vasele ocluzate) și tratamentul (timpul de tratament, inclusiv cel endovascular). Rezultatele au inclus datele clinice și imagistice și au fost apreciate ca bune dacă scorul de îmbunătățire postprocedurală a fost de: 0-4 din scara AVC (National Institutes of Health Stroke Scale) sau de 0 la 2 (scara Rankin modificată), sau dacă pacientul a devenit asimptomatic. Pacienții au fost împărțiți în două grupuri – grupul cu fibrinoliză I.A. și grupul cu trombectomie mecanică I.A. (cu sau fără tPA I.A. și tPA i.v.). Au fost găsite 68 de cazuri de AIS pediatric tratate cu fibrinoliză IA (n = 24; 35,3%) și trombectomie mecanică IA (cu sau fără fibrinoliză i.v. sau IA); vârsta medie a fost de 10,3 ani (1,8 și 18 ani); timpul mediu de tratament de 13,7 ore; au fost obținute rezultate clinice (65,7%) și radiologice (67,2% recanalizare completă) bune; timpul mediu de urmărire a fost de 5,3 luni. *Grupul cu rezultatele trombolizei în infarctul cerebral (TICI)*, respectiv TICI 2b și TICI 3 au fost considerate ca având recanalizare completă, TICI 2a a fost considerată recanalizare incompletă, iar TICI 1 și TICI 0 nu au fost considerate recanalizări reușite. *Grupul cu rezultatele trombectomiei mecanice IA* a prezentat rezultate clinice semnificativ mai bune

(79,5%, față de 20,5%, p 0,001) și rezultate radiologice (recanalizare completă, 79,1%, față de 38,9%, p 0,002) cu mai puține complicații (13,6%, față de 37,5%, p 0,006).

Deși, în prezent, nu există recomandări de nivel I din partea American Heart Association (AHA) pentru terapia pediatrică a AIS acut, totuși, AHA recomandă un management conservator (controlul febrei, menținerea SaO₂, TA și glicemiei în limite normale), furnizarea unor recomandări privind dozele de terapie antiplachetară sau anticoagulantă fiind lăsată la aprecierea clinicianului, dacă acestea urmează să fie utilizate. Recomandările de nivel II pentru tPA i.v. există pentru copiii selectați cu AIS secundar trombozei sinusului venos, dar, până în prezent, nu există oficial recomandări ale AHA pentru terapiile endovasculare la copii cu AVC ischemic.

Mulțumiri:

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

Bibliografie

1. Abma RK. Diagnosing and treating childhood stroke. *NeurolRev.* 2010;18:7
2. Bernard TJ, Rivkin MJ, Scholz K ș.a. Emergence of the Primary Pediatric Stroke Center: Impact of the Thrombolysis in Pediatric Stroke Trial. *Stroke.* 2014;45:2018-2023. [PMC free article] [PubMed]

3. Cobb MI, Gonzalez LF, Laarakker AS ș.a: Endovascular Therapies for Acute Ischemic Stroke in Children; *Stroke.* 2017;48:00-00

4. Engle R, Ellis C. Pediatric stroke in the U.S.: estimates from the kids' inpatient database. *J Allied Health.* 2012;41:e63-e67.

5. Jauch EC, Saver JL, Adams HP, Jr., Bruno A, Connors JJ, Demaerschalk BM et al. Guidelines for the early management of patients with acute ischemic stroke: a guideline for healthcare professionals from the American Heart Association/American Stroke Association. *Stroke.* 2013;44:870-947. [PubMed]

6. Lo W, Zamel K, Ponnappa K, Allen A, Chisolm D, Tang M, Kerlin B et al. The cost of pediatric stroke care and rehabilitation. *Stroke.* 2008;39:161-5. [PubMed]

7. Madaelil TP, Kansagra AP, Cross DT, Moran CJ, Derdeyn CP. Mechanical thrombectomy in pediatric acute ischemic stroke: clinical outcomes and literature review. *Interv Neuroradiol.* 2016;22:426-431. doi: 10.1177/1591019916637342

8. Mallick AA, Ganesan V, Kirkham FJ, ș.a. Diagnostic delays in paediatric stroke. *J Neurol Neurosurg Psychiatry.* 2015;86:917-921. doi: 10.1136/jnnp-2014-309188

9. Monagle P, Chan AK, Goldenberg NA ș.a. Antithrombotic therapy in neonates and children: Antithrombotic Therapy and Prevention of Thrombosis, 9th ed: American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines. *Chest.* 2012;141(2 Suppl):e737S-801S. [PMC free article] [PubMed]

10. Rivkin MJ, deVeber G, Ichord RN ș.a: Thrombolysis in Pediatric Stroke Study; *Stroke.* 2015;46:00-00

© Svetlana Hadjiu, Mariana Sprincean, Cornelia Călcîi, Nadejda Lupușor, Nineli Revenco

Svetlana Hadjiu ^{1,2}, Mariana Sprincean ^{1,2}, Cornelia Călcîi ^{1,2},
Nadejda Lupușor ^{1,2}, Nineli Revenco ^{1,2}

PARTICULARITĂȚI CLINICE ȘI DE DIAGNOSTIC AL ACCIDENTULUI VASCULAR CEREBRAL LA COPIL

¹ Universitatea de Stat de Medicină și Farmacie "Nicolae Testemițanu"

² IMSP Institutul Mamei și Copilului

SUMMARY

CLINICAL AND DIAGNOSTIC PARTICULARITIES OF STROKE IN CHILDREN.

Keywords: stroke, hemorrhagic, ischemic, neonatal, pediatric.

Diagnosis of stroke in children is one of the most difficult problems due to this complicated pathology, through its non-specific manifestations and the risk of subsequent neurological sequelae.

Aim of the study: to study the clinical and diagnostic particularities of stroke in children according to their age.