

Glaz, Aneta, Knop, Kinga, Kochanowska, Anna, Nowicki-Sak, Karol, Woźniak Magdalena. Ischemic stroke in a pediatric patient – a case report. *Journal of Education, Health and Sport*. 2022;12(9):736-744. eISSN 2391-8306. DOI <http://dx.doi.org/10.12775/JEHS.2022.12.09.087> <https://apcz.umk.pl/JEHS/article/view/39860> <https://zenodo.org/record/7074725>

The journal has had 40 points in Ministry of Education and Science of Poland parametric evaluation. Annex to the announcement of the Minister of Education and Science of December 21, 2021. No. 32343. Has a Journal's Unique Identifier: 201159. Scientific disciplines assigned: Physical Culture Sciences (Field of Medical sciences and health sciences); Health Sciences (Field of Medical Sciences and Health Sciences). Punkty Ministerialne z 2019 - aktualny rok 40 punktów. Załącznik do komunikatu Ministra Edukacji i Nauki z dnia 21 grudnia 2021 r. Lp. 32343. Posiada Unikatowy Identyfikator Czasopisma: 201159. Przynależność dyscypliny naukowej: Nauki o kulturze fizycznej (Dziedzina nauk medycznych i nauk o zdrowiu); Nauki o zdrowiu (Dziedzina nauk medycznych i nauk o zdrowiu). © The Authors 2022; This article is published with open access at Licensee Open Journal Systems of Nicolaus Copernicus University in Torun, Poland Open Access. This article is distributed under the terms of the Creative Commons Attribution Noncommercial License which permits any noncommercial use, distribution, and reproduction in any medium, provided the original author (s) and source are credited. This is an open access article licensed under the terms of the Creative Commons Attribution Non commercial license Share alike. (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-sa/4.0/>) which permits unrestricted, non commercial use, distribution and reproduction in any medium, provided the work is properly cited. The authors declare that there is no conflict of interests regarding the publication of this paper. Received: 01.09.2022. Revised: 02.09.2022. Accepted: 13.09.2022.

Udar niedokrwienny u pacjenta pediatrycznego – opis przypadku Ischemic stroke in a pediatric patient – a case report

Aneta Glaz¹, Kinga Knop¹, Anna Kochanowska¹, Karol Nowicki-Sak², Magdalena Woźniak²

¹Students' Scientific Society at the Department of Pediatric Radiology, Medical University of Lublin

²Department of Pediatric Radiology, Medical University of Lublin

Biographical notes:

Aneta Glaz, <https://orcid.org/0000-0002-8220-0510>, glaz.aneta11@gmail.com

Kinga Knop, <https://orcid.org/0000-0002-7866-4830>, kinga.knop03@gmail.com

Anna Kochanowska, <https://orcid.org/0000-0003-3595-9206>, aniako19@gmail.com

Magdalena Woźniak, <https://orcid.org/0000-0001-7436-2432> magdalena.wozniak@umlub.pl

Karol Nowicki-Sak, <https://orcid.org/0000-0003-3670-4934> knowickisak@gmail.com

Corresponding author: Aneta Glaz, glaz.aneta11@gmail.com

Abstract

Background

Childhood ischemic stroke (AIS) is a relatively rare disease with an estimated incidence of 1.3-13/100,000/year. It most commonly affects children under the age of 5. Major risk factors include arteriopathies, heart disease, hypercoagulable states and infections.

Case report

A 2-year-old patient was admitted to the Department of Neurology at the University Children's Hospital in Lublin after suffering a head injury 3 days earlier. Neurological examination revealed features of left hemiparesis. A CT scan revealed an uncharacteristic

hypodense, poorly demarcated area, an indication for further diagnostics. MR imaging revealed diffuse ischemic lesions. Angio-MR showed a lack of signal within the branches of the right posterior cerebral artery. Based on the clinical picture and additional examinations, a diagnosis of ischemic stroke was made and pharmacological treatment was implemented. To determine the cause of the stroke, an echocardiogram was performed, which showed flaccid atrial septal tissue with a defect and a trace left-right leak. Genetic testing for congenital thrombophilia confirmed a 4G/4G polymorphism in the PAI-1 gene.

Conclusions

Ischemic stroke is a life-threatening condition that requires prompt diagnosis and appropriate treatment. The relatively rare occurrence among children and nonspecific symptoms may result in difficulties in making a definitive diagnosis. Each case of stroke in children requires a comprehensive diagnosis including neuroimaging studies and identification of specific risk factors.

Key words: pediatrics, ischemic stroke, brain CT, magnetic resonance imaging

Streszczenie

Wstęp

Udar niedokrwienny mózgu jest stosunkowo rzadko występującą jednostką chorobową u dzieci, której częstość występowania szacuje się na 1,3-13/100 000/rok. Najczęściej dotyczy dzieci do 5. roku życia. Do głównych czynników ryzyka należą arteriopatje, choroby serca, stany nadkrzepliwości oraz infekcje.

Opis przypadku

2-letni chłopiec został przyjęty do Kliniki Neurologii Uniwersyteckiego Szpitala Dziecięcego w Lublinie po urazie głowy w wyniku upadku, który miał miejsce 3 dni wcześniej. W przeprowadzonym badaniu neurologicznym stwierdzono cechy niedowładu połowicznego lewostronnego. Tomografia komputerowa głowy z kontrastem ujawniła niecharakterystyczny, hipodensyjny, słabo zdemarkowany obszar, będący wskazaniem do pogłębienia diagnostyki. W MRI głowy z kontrastem uwidoczniło się rozlane zmiany o charakterze niedokrwiennym. W badaniu angio-MR stwierdzono brak sygnału w obrębie rozgałęzień prawej tętnicy tylnej mózgu. Na podstawie obrazu klinicznego i badań dodatkowych rozpoznano udar niedokrwienny mózgu i wdrożono leczenie farmakologiczne. Celem ustalenia przyczyny udaru przeprowadzono badanie echokardiograficzne, które wykazało wiotkość tkanki przegrody międzyprzedsionkowej z ubytkiem oraz śladowym przeciekiem lewo-prawym. W dostarczonych przez rodziców wynikach badań genetycznych w kierunku trombofilii wrodzonej potwierdzono polimorfizm 4G/4G w genie PAI-1.

Wnioski

Udar niedokrwienny to stan zagrożenia życia, wymagający szybkiego rozpoznania i zastosowania adekwatnego leczenia. Stosunkowo rzadkie występowanie wśród dzieci oraz niespecyficzne objawy mogą skutkować trudnościami w postawieniu ostatecznej diagnozy. Każdy przypadek udaru mózgu u dzieci wymaga kompleksowej diagnostyki z uwzględnieniem badań neuroobrazowych i identyfikacji specyficznych czynników ryzyka.

Słowa kluczowe: pediatria, udar niedokrwienny, TK głowy, badanie MR

Wstęp

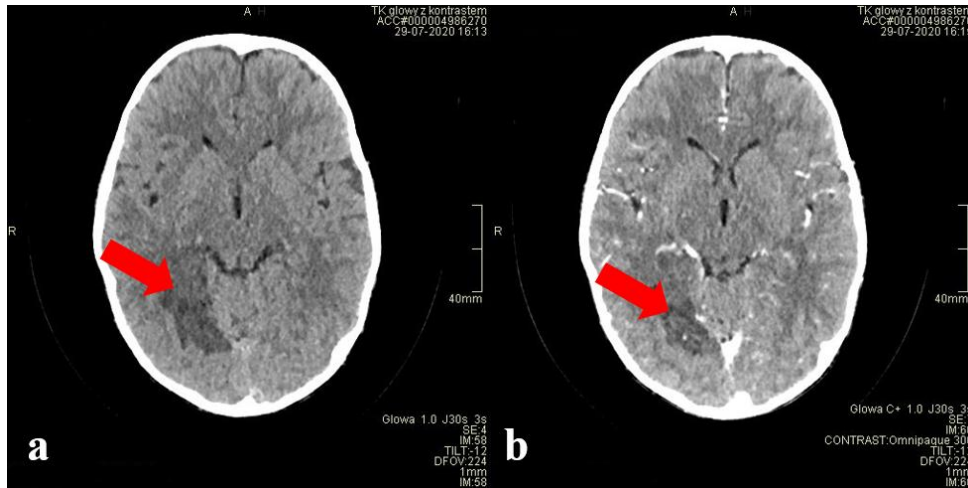
Udar niedokrwienny mózgu jest stosunkowo rzadko występującą jednostką chorobową u dzieci, której częstość występowania szacuje się na 1,3-13/100 000/rok u dzieci i młodzieży oraz 25–40/100 000/urodzeń u noworodków. Najczęściej dotyczy dzieci poniżej 5. roku życia, z predylekcją do płci męskiej. Udar niedokrwienny mózgu możemy klasyfikować jako udar okołoporodowy, jeśli wystąpi między 28. tygodniem ciąży a 28 dniem życia postnatalnego oraz jako udar wieku dziecięcego, który obejmuje grupę wiekową od końca okresu noworodkowego do 18. roku życia. [1,2]

Udary niedokrwiennie u dzieci cechują się zróżnicowaną manifestacją kliniczną. Objawy ogniskowe występują w 82-85% przypadków, a wśród nich najczęściej obserwuje się niedowład połowiczny obecny u 72% pacjentów. Oprócz tego stwierdza się: połowicze porażenie twarzy (41%), zaburzenia mowy (20-50%), zaburzenia widzenia (5-15%) i ataksję (8-10%). U pacjentów pediatrycznych, częściej niż u osób dorosłych, obserwuje się objawy nieswoiste, takie jak zaburzenia świadomości, bóle głowy, nudności i wymioty czy obrzęk tarczy nerwu wzrokowego. W pierwszych miesiącach życia częstym objawem klinicznym są również epizody drgawkowe i zaburzenia napięcia mięśniowego, które może być wzmożone lub obniżone. Do głównych czynników ryzyka należą arteriopatie (21-53%), choroby serca (24-31%), stany nadkrzepliwości (13-28%), ostre stany ogólnoustrojowe (9-22%), choroby hematologiczne (9-19%), schorzenia w obrębie głowy i szyi (9-10%), a także czynniki genetyczne i metaboliczne (1%). Ze względu na ryzyko poważnych powikłań udary mózgu wieku dziecięcego stanowią istotny problem diagnostyczny i terapeutyczny. [3]

Opis przypadku

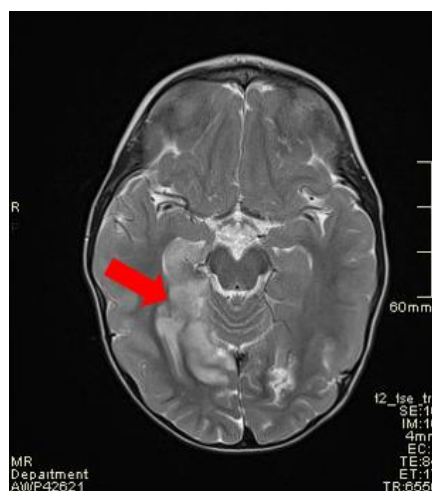
2-letni chłopiec z prawidłowym rozwojem psychomotorycznym został przyjęty do Kliniki Neurologii Uniwersyteckiego Szpitala Dziecięcego w Lublinie po urazie głowy w wyniku upadku, który miał miejsce 3 dni wcześniej. Od czasu upadku chłopiec był niespokojny, z zaburzeniami chodu. Rodzice zaobserwowali osłabienie kończyn po stronie lewej. W badaniu neurologicznym stwierdzono objawy niedowładu połowicznego lewostronnego – osłabienie siły i napięcia mięśniowego, z osłabieniem odruchów.

Wykonano w trybie pilnym tomografię komputerową (TK) głowy, która uwidoczniała w obrębie prawego płata skroniowego hipodensyjny, słabo zdemarkowany obszar o wymiarach 23 x 31 x 35 mm bez cech patologicznego wzmocnienia po podaniu środka kontrastującego (Rys. 1).

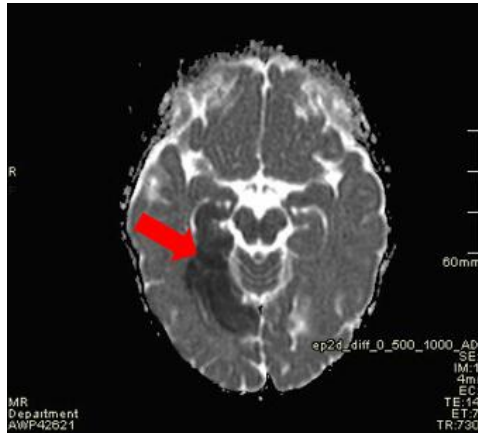


Rys. 1 Tomografia komputerowa głowy przed (Rys. 1a) i po (Rys. 1b) podaniu środka kontrastującego - hipodensyjny obszar w obrębie prawego płata skroniowego (czerwona strzałka)

Ze względu na niecharakterystyczny obraz zmian w badaniu TK w celu dokładnej oceny wykonano rezonans magnetyczny (MR) głowy z kontrastem. Zastosowano sekwencje FSE, DARK FLUID i DWI, uzyskując obrazy T1 i T2-zależne w płaszczyźnie poprzecznej, strzałkowej i czołowej przed oraz po dożylnym podaniu paramagnetycznego środka kontrastującego. Uwidoczniono rozsiane zmiany o charakterze niedokrwiennym. W obrębie prawego płata skroniowego z objęciem hipokampa rozległy, nieregularny obszar o podwyższonej intensywności sygnału w obrazach T2-zależnych i sekwencji FLAIR (Rys. 2), wykazujący silne cechy restrykcji dyfuzji w obrazie DWI (Rys. 3). Trzy obszary o zbliżonej morfologii sygnału w obrębie wzgórza o wymiarach 10 x 5 mm, 8 x 3 mm, 6 x 3 mm. Podobną zmianę o charakterze niedokrwiennym, jednak o mniejszej rozległości i mniejszej restrykcji dyfuzji w obrazie DWI, zobrazowano ponadto w lewym płacie skroniowym. Poza tym tkanki mózgowia wykazały prawidłową dystrybucję intensywności sygnału, nie stwierdzono obecności zmian ogniskowych. Po dożylnym podaniu paramagnetycznego środka kontrastującego wewnątrzczaszkowo nie uwidoczniono obszarów patologicznego wzmocnienia kontrastowego.



Rys. 2 Obraz T2-zależny w płaszczyźnie poprzecznej - nieregularny obszar o podwyższonej intensywności sygnału w obrębie prawego płata skroniowego z objęciem hipokampa – zmiany niedokrwienne (czerwona strzałka)



Rys. 3 Obraz ADC badania dyfuzyjnego – rozległy, hipointensywny obszar w obrębie prawego płata skroniowego świadczący o znacznie ograniczonej dyfuzji – zmiany niedokrwienne w ostrym stadium

Dodatkowo wykonano sekwencję angio-MR. W badaniu naczyń koła tętniczego Willisa pozostawały bez uchwytnej patologii w postaci tętniaków lub malformacji. Uwagę zwracał jednak widoczny brak sygnału w obrębie rozgałęzień prawej tętnicy tylnej mózgu (Rys. 4).



Rys. 4 Angiografia rezonansu magnetycznego - brak sygnału w obrębie rozgałęzień prawej tętnicy tylnej mózgu (czerwona strzałka)

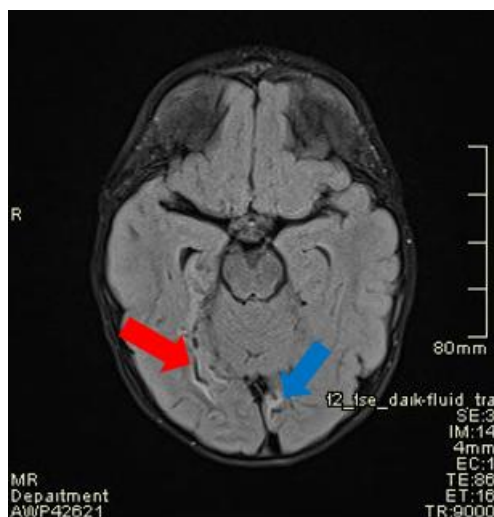
W badaniach laboratoryjnych wykonanych w dniu przyjęcia odnotowano wysokie stężenie D-Dimerów rzędu 33 659 ng/ml [N: <500]. Pozostałe elementy układu hemostazy (APTT, PT, INR, TT, AT-III, fibrynogen, aktywność białka C i S, współczynnik oporności na aktywowane białko C) pozostawały w granicach normy. Leukocytoza 12,77 tys/ μ l [N: 5 – 12 tys/ μ l].

Na podstawie obrazu klinicznego i badań dodatkowych rozpoznano udar niedokrwienny mózgu. Najprawdopodobniej niedowład lewostronny spowodowany udarem był przyczyną upadku chłopca. U pacjenta wdrożono leczenie farmakologiczne w postaci kwasu acetylosalicylowego w dawce 75 mg. W czasie kolejnych dni hospitalizacji stan ogólny dziecka ulegał poprawie, objawy niedowładu połowicznego stopniowo ustępowały. W kontrolnych badaniach stężenie D-Dimerów uległo zmniejszeniu do wartości 970 ng/ml. Wykonano USG dopplerowskie naczyń żylnych szyjnych, naczyń żylnych kończyny dolnej, żył biodrowych oraz żyły głównej dolnej. Naczynia pozostawały prawidłowo drożne, a materiału zatorowego nie ujawniono.

Poszukując przyczyn udaru wykonano liczne badania dodatkowe i konsultacje. Nieprawidłowości stwierdzono w badaniu echokardiograficznym serca, w którym stwierdzono obecność wiotkiej, tętniakowatej ściany przegrody międzyprzedsionkowej o znacznej ruchomości na odcinku 13,5 mm oraz ubytek w środkowej części ściany o średnicy 4,6 mm z okresowo śladowym przeciekiem lewo-prawym, jednak bez znaczenia hemodynamicznego. Nie zarejestrowano ewidentnego przecieku krwi na poziomie przegrody międzykomorowej serca i dużych tętnic. Dodatkowo w dostarczonych przez rodziców wynikach badań genetycznych w kierunku trombofilii wrodzonej potwierdzono polimorfizm w genie inhibitora aktywatora plazminogenu typu 1 (PAI-1) – mutację homozygotyczną 4G/4G.

Pacjenta w stanie ogólnym dobrym wypisano do dalszej obserwacji ambulatoryjnej. W dniu wypisu chłopiec chodził prawidłowo, bez cech niedowładu. Zalecono przewlekłe (wieloletnie) stosowanie kwasu acetylosalicylowego (ASA) w dawce 1 – 5 mg/kg m.c./dobę oraz kontrolę w poradni kardiologicznej i hematologicznej.

W kontrolnym badaniu MR wykonanym 3 miesiące później uwidoczniono w obrębie prawego płata skroniowego i w przyśrodkowej części lewego płata potylicznego przestrzenie płynowe otoczone strefą podwyższonej intensywności sygnału w obrazach T2-zależnych oraz DARK FLUID, odpowiadające najpewniej przewlekłym zmianom niedokrwiennym (Rys. 5).



Rys. 5 Obraz T2-zależny w płaszczyźnie poprzecznej w sekwencji Dark Fluid - przestrzenie płynowe otoczone strefą podwyższonej intensywności sygnału w obrębie prawego płata skroniowego (czerwona strzałka) i w przyśrodkowej części lewego płata potylicznego (niebieska strzałka) – przewlekłe zmiany niedokrwienne

Dyskusja

Udar niedokrwienny u dzieci to neurologiczny stan nagły, który wiąże się z istotnymi powikłaniami, a związana z nim śmiertelność waha się w granicach od 2,6 – 5% pacjentów. [3] Rozpoznanie udaru niedokrwiennego może być często opóźnione ze względu na rzadkość występowania tej jednostki chorobowej w populacji dziecięcej, jak i na jej różnorodną postać i niespecyficzne objawy. Z przeprowadzonych badań wynika, że od wystąpienia pierwszych symptomów udaru do zgłoszenia się rodzica po pomoc medyczną mija średnio od 1,7 do 21 godzin. [4]

Ze względu na dobrą dostępność i możliwość wykluczenia przyczyn krwotocznych najczęściej stosowaną metodą diagnostyczną w warunkach nagłych jest tomografia komputerowa (TK). Jednak niska czułość tego badania przyczynia się do braku rozpoznania udaru niedokrwiennego w 47% przypadków. Zgodnie z aktualnymi wytycznymi „złotym standardem” w rozpoznawaniu udaru niedokrwiennego u dzieci jest rezonans magnetyczny (MR), który odgrywa kluczową rolę w diagnostyce różnicowej, obejmującej migrenę z aurą, porażenie Bella, napady drgawek, guzy mózgu, zapalenie mózdzku, zapalenie mózgu, ropień nadtwardówkowy, omdlenia, zatrucia, choroby metaboliczne czy zaburzenia psychogenne. Szczególne znaczenie w diagnostyce świeżych ognisk niedokrwiennych ma obrazowanie dyfuzyjne rezonansu magnetycznego (DWI). [5]

W postępowaniu terapeutycznym duże znaczenie ma wykazanie obecności specyficznych czynników ryzyka udaru niedokrwiennego. Przyczyny udaru mózgu u dzieci różnią się jednak znacznie od przyczyn występujących u dorosłych, u których dominujące znaczenie ma miażdżyca. [6] W populacji dziecięcej za najczęstszą przyczynę udarów niedokrwiennych uznaje się wrodzone lub nabyte choroby serca, chociaż wydaje się, że prawdopodobieństwo wystąpienia incydentu zakrzepowo-zatorowego z powodu choroby serca zmniejszyło się w ostatnich latach, co ma związek z wcześniej podjętym i skuteczniejszym leczeniem chorób serca. [7] Ze względu na zróżnicowaną etiologię, rozwój i konsekwencje udaru niedokrwiennego mogą być jednak wynikiem jednoczesnej obecności kilku powiązanych czynników ryzyka. [8] Jednym z nich jest wrodzona trombofilia. Badania sugerują, że czynniki prozakrzepowe można zidentyfikować u 20-50% dzieci z udarem niedokrwiennym, co znacznie przewyższa podobne obserwacje u osób dorosłych. [9] Za najczęstszą prozakrzepową predyspozycję genetyczną uznaje się obecność mutacji czynnika V Leiden. [10] U omawianego pacjenta badania genetyczne nie potwierdziły tej mutacji, stwierdzono natomiast polimorfizm w genie inhibitora aktywatora plazminogenu typu 1 (PAI-1) – mutację homozygotyczną 4G/4G. Inhibitor aktywatora plazminogenu-1 (PAI-1) jest inhibitorem proteazy serynowej, który zmniejsza fibrylizację poprzez hamowanie tkankowego aktywatora plazminogenu i aktywatora plazminogenu typu urokinazowego. Allel 4G genu kodującego PAI-1 jest związany z podwyższonym poziomem PAI-1 i zwiększonym ryzykiem choroby zakrzepowej, w tym żylnej choroby zakrzepowo-zatorowej i niedokrwiennego udaru mózgu. [11] Ryzyko udaru niedokrwiennego zwiększa się szczególnie wtedy, gdy podwyższonemu poziomowi PAI-1 towarzyszy wysokie stężenie cholesterolu i trójglicerydów, a także przy współwystępowaniu nadwagi lub otyłości. [12] U omawianego pacjenta opisane czynniki ryzyka nie występują, jednak ze względu na czas pojawienia się zmian niedokrwiennych nie można wykluczyć polimorfizmu w genie PAI-1 jako jednej z przyczyn udaru.

Rokowanie młodych pacjentów z udarem mózgu cechuje się dużą zmiennością, jednak w większości przypadków dzieci osiągają lepsze wyniki leczenia w porównaniu do osób dorosłych. Badania sugerują, że w momencie wypisu ze szpitala wyniki neurologiczne są prawidłowe u 30% pacjentów, u 36% obserwuje się łagodne deficyty neurologiczne, u 24% umiarkowane, natomiast ciężkie deficyty neurologiczne rozpoznaje się u 10% pacjentów. [5]

Warunkiem powodzenia jest wdrożenie odpowiedniego leczenia. Według aktualnych wytycznych zastosowanie rtPA (rekombinowanego tkankowego aktywatora plazminogenu) można rozważyć u dzieci powyżej 2. roku życia, z utrzymującymi się deficytami neurologicznymi i potwierdzoną radiologicznie okluzją dużej tętnicy mózgowej w ciągu 4,5 godzin od znanego początku objawów. [3] Całkowita dawka rtPA stosowana u dzieci

odpowiada dawce stosowanej u dorosłych i wynosi 0,9 mg/kg m.c. W leczeniu udaru niedokrwienego u dzieci można rozważyć także mechaniczną trombektomię wewnątrznacyniową. [13] Omawiany pacjent nie spełniał kryteriów włączenia do terapii fibrynolitycznej. Podstawę leczenia stanowiła terapia przeciwzakrzepowa w postaci kwasu acetylosalicylowego. Zalecana dobową dawką ASA, wynosząca 3-5 mg/kg/dobę, jest stosowana w celu zapobiegania nawrotom udaru niedokrwienego u dzieci. [14]

Wnioski

Udar niedokrwieny to stan zagrożenia życia, wymagający szybkiego rozpoznania i zastosowania adekwatnego leczenia. Stosunkowo rzadkie występowanie wśród dzieci oraz niespecyficzne objawy mogą skutkować trudnościami w postawieniu ostatecznej diagnozy, zwłaszcza u najmłodszych pacjentów. Kluczową rolę odgrywają badania neuroobrazowe, a w szczególności rezonans magnetyczny (MR) o znaczeniu rozstrzygającym. Każdy przypadek udaru mózgu u dzieci wymaga dodatkowo kompleksowej diagnostyki w kierunku obecności, specyficznych dla wieku dziecięcego, czynników ryzyka. Identyfikacja potencjalnych przyczyn udaru mózgu pozwala nie tylko na wdrożenie odpowiedniej terapii, lecz również stwarza możliwość uniknięcia jego powtórzenia.

Bibliografia

- [1] Klučka J, Klabusayová E, Musilová T, et al. Pediatric Patient with Ischemic Stroke: Initial Approach and Early Management. *Children* 2021;8(8):649. <https://doi:10.3390/children8080649>
- [2] Donna M. Ferriero, Heather J. Fullerton, Timothy J. Bernard, et al. Management of Stroke in Neonates and Children: A Scientific Statement From the American Heart Association/American Stroke Association. *Stroke* 2019;50:e51–e96. <https://doi.org/10.1161/STR.000000000000183>
- [3] Mastrangelo M, Giordo L, Ricciardi G, De Michele M, Toni D, Leuzzi V. Acute ischemic stroke in childhood: a comprehensive review. *European Journal of Pediatrics* 2022;181:45-58. <https://doi:10.1007/s00431-021-04212-x>
- [4] Daverio M, Bressan S, Gregori D, Babl FE, Mackay MT. Patient and process factors associated with type of first neuroimaging and delayed diagnosis in childhood arterial ischemic stroke. *Academic Emergency Medicine* 2016;23:1040–1047. <https://doi.org/10.1111/acem.13001>
- [5] Manus J. Donahue, Nomazulu Dlamini, Aashim Bhatia and Lori C. Jordan Neuroimaging Advances in Pediatric Stroke. *Stroke* 2019;50:240–248. <https://doi.org/10.1161/STROKEAHA.118.020478>
- [6] Gabrielle A.deVeber, Adam Kirton, Frances A.Booth, Jerome Y.Yager, et al. Epidemiology and Outcomes of Arterial Ischemic Stroke in Children: The Canadian Pediatric Ischemic Stroke Registry. *Pediatric Neurology* 2017;69:58-70. <https://doi.org/10.1016/j.pediatrneurol.2017.01.016>

- [7] E. Steve Roach Etiology of stroke in children. *Seminars in Pediatric Neurology* 2000;7:244-260. <https://doi.org/10.1053/spen.2000.20078>
- [8] Beata Sarecka-Hujar, Ilona Kopyta, Dorota Raczkiewicz Risk factors, types and outcomes of arterial ischemic stroke in Polish pediatric patients: a retrospective single-center study. *Arch Med Sci* 2021;17(1):62–70. <https://doi.org/10.5114/aoms.2017.71805>
- [9] Ryan J. Felling, Lisa R. Sun, Emily C. Maxwell, Neil Goldenberg, Timothy Bernard Pediatric arterial ischemic stroke: Epidemiology, risk factors, and management. *Blood Cells, Molecules, and Diseases* 2017;67:23-33. <https://doi.org/10.1016/j.bcmd.2017.03.003>.
- [10] Hamedani AG, Cole JW, Mitchell BD, Kittner SJ. Meta-analysis of factor V Leiden and ischemic stroke in young adults: the importance of case ascertainment. *Stroke* 2010;41(8):1599-1603. <https://doi:10.1161/STROKEAHA.110.581256>
- [11] Daniel Chiu, Jesse Weinberger Cerebral Venous Sinus Thrombosis and Acute Myocardial Infarction in a Patient with PAI-1 4G/4G Homozygosity. *Journal of Stroke and Cerebrovascular Diseases* 2020;29:105250. <https://doi.org/10.1016/j.jstrokecerebrovasdis.2020.105250>
- [12] Seheult JN, Chibisov I. A Case of Unexplained Cerebral Sinus Thrombosis in a 22-Year-Old Obese Caucasian Woman. *Lab Med.* 2016;47(3):233-240. <https://doi:10.1093/labmed/lmw02>
- [13] Michael J. Rivkin, Timothy J. Bernard, Michael M. Dowling, Catherine Amlie-Lefond Guidelines for Urgent Management of Stroke in Children. *Pediatric Neurology* 2016;56:8-17. <https://doi.org/10.1016/j.pediatrneurol.2016.01.016>
- [14] Gabrielle deVeber, E. Steve Roach, Anthony R. Riela, Max Wiznitzer Stroke in children: Recognition, treatment, and future directions. *Seminars in Pediatric Neurology* 2000;7:309-317. <https://doi.org/10.1053/spen.2000.20074>