

Il ruolo del Pediatra di famiglia nella diagnosi precoce di ictus

A. La Valle¹, G. Piccolo¹, M. Malova¹, S. Signa¹, G. Prato², M. Severino³, M. Bertamino⁴

¹ Università degli Studi di Genova, Dipartimento di Neuroscienze, Riabilitazione, Oftalmologia, Genetica e Scienze Materno-Infantili (DINOEMI), Scuola di Specializzazione in Pediatria, Genova; ² UOC Neuropsichiatria Infantile, Istituto G. Gaslini, Genova; ³ UOC Neuroradiologia, Istituto G. Gaslini, Genova; ⁴ UOSD Emostasi e Trombosi, I.G. Gaslini, Genova;

e il Gaslini Pediatric Stroke Group*

* L. Banov, V. Capra, I. Ceccherini, M. Di Rocco, T. Giacomini, A. Grossi, P. Lanteri, A.C. Molinari, P. Moretti, A. Moscatelli, A. Palmieri, M. Pavanello, G. Prato, L.A. Ramenghi, A. Rimini, A. Ronchetti, D. Tortora, A. Rossi, M. Rusmini, S. Signa, S. Uccella

INTRODUZIONE

L'ictus o infarto del sistema nervoso centrale (spesso indicato con il termine anglosassone stroke, "colpo"), è una condizione caratterizzata da improvvisa alterazione della funzione neurologica con sintomatologia della durata superiore alle 24 ore e dimostrazione radiologica o patologica di infarto focale con chiara distribuzione vascolare a livello cerebrale e/o spinale e/o retinico.

Si distinguono due principali forme di infarto cerebrale:

- le forme di natura ischemica: a sua volta distinte in stroke arterioso ischemico (SAI), più comune, e infarto venoso da trombosi venosa intracranica (dei seni durali e/o delle vene cerebrali), meno comune;
- le forme di natura emorragica (o emorragia cerebrale): possono essere distinte in emorragia intraparenchimale, intraventricolare e subaracnoidea.

È un'evenienza considerata rara in età pediatrica (fascia di età compresa tra 1 mese e 18 anni) con incidenza variabile da 2 a 13 su 100.000 all'anno sebbene abbia un'incidenza paragonabile a quella dei tumori cerebrali e rappresenti una delle prime 10 cause di morte in questo range di età. Negli ultimi vent'anni, inoltre, si è verificato un aumento dell'incidenza di questa patologia, presumibilmente dovuto alla maggiore attenzione nei confronti degli accidenti cerebrovascolari in età pediatrica, alla disponibilità di tecniche neuroradiologiche più sensibili e alla maggior

sopravvivenza dei bambini con patologie primitive che predispongono allo stroke. Si ritiene tuttavia che la reale incidenza dello stroke pediatrico sia ancora sottostimata, principalmente a causa della difficoltà nel riconoscere clinicamente questa patologia nei bambini. Poiché l'affinamento delle metodiche diagnostiche e la razionalizzazione dell'approccio terapeutico hanno consentito di migliorare notevolmente l'evoluzione e la prognosi dell'ictus pediatrico, è fondamentale che venga disseminata nella comunità pediatrica un'adeguata informazione sulle caratteristiche cliniche e le cause di questa patologia, al fine di facilitare il suo riconoscimento precoce e l'invio tempestivo del paziente presso un centro ospedaliero di terzo livello. Porre precocemente il sospetto clinico di stroke, indirizzando il paziente in un centro di riferimento, permetterebbe infatti di migliorare la gestione del paziente nonché l'outcome neurologico a lungo termine. Tale "compito" è complicato dal fatto che, in età pediatrica ancor più di quanto non succeda nell'adulto, la presentazione clinica e la patogenesi dello stroke sono estremamente variabili e vi sia una maggior incidenza di condizioni neurologiche che possano in acuto mimare lo stroke ("stroke-mimics").

Ci proponiamo con questo articolo di illustrare le caratteristiche cliniche principali dello stroke in età pediatrica per aiutare il pediatra, che opera sul territorio, a conoscere i soggetti "a rischio" e riconoscerne, quanto prima, i segnali d'allarme.

TROMBOSI DEI SENI VENOSI, STROKE ARTERIOSO ISCHEMICO E STROKE EMORRAGICO. FACCIAMO UN PO' DI CHIAREZZA

Trombosi venosa cerebrale (TVC): “Quando un'emorragia nasconde la trombosi”

Colpisce circa 1 bambino su 150.000 ogni anno, e rappresenta circa lo 0,5-1% di tutti gli stroke. Si caratterizza per trombosi delle grosse vene intracraniche e/o dei seni della dura madre con maggior prevalenza nel seno trasverso (86% dei casi). È importante sottolineare che il 30-40% dei pazienti con TVC presenta un'emorragia intracranica.

Il principale fattore di rischio, da indagare in anamnesi, è una condizione pro-trombotica sottostante (trombofilie plasmatiche o molecolari), presente in circa il 40% dei casi. Vanno inoltre indagate altre condizioni predisponenti di tipo medico (malattie infiammatorie), stati transitori (disidratazione, infezione, gravidanza), trattamenti farmacologici (contraccettivi orali e sostanze da abuso), ed eventi acuti, tipo traumi cranici.

Le modalità di esordio sono estremamente variabili, dalle forme improvvise a forme in cui i sintomi compaiono in modo progressivo nell'arco di settimane (potendo mimare altre condizioni associate a ipertensione endocranica progressiva quali tumori cerebrali). I sintomi sono legati principalmente a due meccanismi: quelli correlati al ridotto drenaggio venoso e alla conseguente ipertensione endocranica, e quelli correlati al danno focale cerebrale da ischemia o emorragia.

La TVC si presenta tipicamente con:

- cefalea, presente nel 90% dei casi di TVSC, a insorgenza rapida oppure subacuta, tipicamente diffusa e continua, scarsamente responsiva alla terapia antalgica, soventemente associata a vomito e caratterizzata da progressivo aumento d'intensità nel corso dei giorni;
- convulsioni, sino al 40% dei casi, divise equamente tra focali e generalizzate talvolta con evoluzione verso uno stato di male epilettico);
- deficit neurologici focali dovuti all'ischemia venosa o all'emorragia cerebrale, riferibili alla regione cerebrale coinvolta: più frequentemente emiparesi e afasia, ma altri sintomi corticali e sensitivi possono comunque manifestarsi. Nel caso specifico di coinvolgimento del seno cavernoso prevarranno i segni oculari da paralisi dei nervi oculomotorio (III),

trocleare (IV) e abducente (VI), associati a edema periorbitario, proptosi e chemosi (edema congiuntiva bulbare);

- alterazioni dello stato di coscienza, specie in caso di coinvolgimento talamico bilaterale per trombosi delle vene cerebrali interne;
- papilledema, secondario all'ipertensione endocranica (l'esame del fundus oculi è pertanto fondamentale in questi casi);
- diplopia, sintomo non comune nella trombosi dei seni venosi cerebrali, può indicare una estensione del trombo a livello del seno petroso inferiore. In caso di ipertensione endocranica può associarsi una paralisi del VI nervo cranico;
- psicosi, tipicamente associata a sintomi neurologici focali.

Stroke ischemico arterioso:

“Il cattivo si chiama paresi, ma diffidate delle convulsioni e della cefalea quando non arriva da sola”

È la forma di stroke più comune. Colpisce 1,2-2 bambini su 100.000 ogni anno.

I fattori di rischio per le forme a insorgenza in età pediatrica differiscono da quelli tradizionalmente conosciuti per l'adulto (iperlipidemie, fumo, aritmie, ipertensione, ecc.). Nel bambino, infatti, i principali fattori di rischio sono le cardiopatie (congenite o acquisite), le arteriopatie (infiammatorie o non infiammatorie), l'anemia falciforme, mentre le trombofilie ereditarie svolgono un ruolo non ancora perfettamente definito e rappresentano verosimilmente un co-fattore. Circa un terzo degli stroke ischemici arteriosi ancor oggi ha causa sconosciuta, e viene pertanto definito idiopatico.

L'ictus ischemico può interessare sia le grosse arterie del circolo cerebrale medio, anteriore e posteriore, sia le piccole arterie che da questi rami principali si diramano (ad es. arterie perforanti). La sintomatologia neurologica dipende dall'arteria coinvolta e dal relativo territorio d'irrorazione.

Nel bambino la diagnosi è complessa poiché numerose e più comuni patologie [vedi paragrafo diagnosi differenziale] mimano la presentazione dell'ictus ischemico (tra le più comuni: epilessia, la paralisi del facciale e l'emigrania).

La difficoltà diagnostica è inoltre incrementata dalle differenti presentazioni nelle diverse fasce d'età: ad

esempio il lattante può presentare una sintomatologia focale molto sfumata o presentare come unico segno di infarto cerebrale le convulsioni, o altresì un quadro clinico aspecifico con irritabilità, pianto inconsolabile, distonie, alterazione del sensorio.

Segni sospetti per Ictus pediatrico (RED FLAG) sono:

- paresi arto superiore;
- paresi dell'emivolto, ma solamente nella sua metà inferiore (paresi centrale);
- disturbo della deambulazione;
- cefalea; è un sintomo di presentazione molto più frequente nell'ictus de bambino rispetto all'adulto, (riportato in circa il 50% dei bimbi sopra i 3 anni con stroke acuto, la percentuale arriva a 70% nei casi dovuti a dissecazione di un vaso o ad arteriopatia focale). Pertanto l'ischemia cerebrale deve essere considerata nella diagnosi differenziale del bambino con mal di testa associato a sintomi quali ipostenia (nel volto, arto superiore /o inferiore) difficoltà nella deambulazione, nella parola, disturbi visivi. Per distinguere un primo episodio di emicrania con aura da un ictus è sovente necessario il neuroimaging urgente;
- disartria (meno comune rispetto all'adulto);
- alterazioni del sensorio (rare);

Una nota a parte meritano le convulsioni, segno comune di stroke (si stima fino al 50% dei casi, all'esordio), ma che non consentono diagnosi di certezza poiché sono molto comuni nel bambino come manifestazioni epilettiche o di natura benigna (p.e. convulsioni febbrili).

Ulteriori elementi clinici, che nel bambino pongono seri problemi di diagnosi differenziale, sono i sintomi visivi come fosfeni e scotomi. Si tratta di comuni manifestazioni cliniche dell'aura che può precedere l'emicrania, ma potrebbero essere presenti anche in caso di ischemia in sede occipitale.

Il sospetto di stroke ischemico è avvalorato se in anamnesi personale sono presenti:

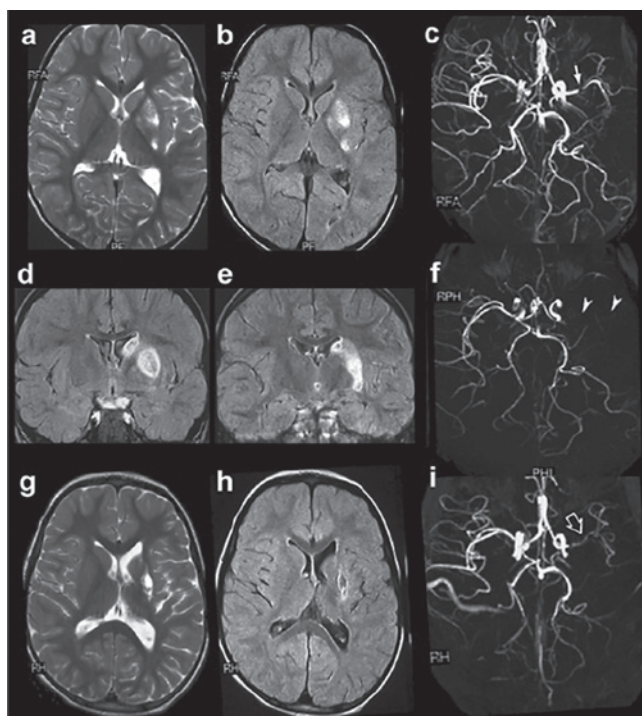
- note cardiopatie congenite (DIV; anomalie valvolari, cardiomiopatie); il ruolo del forame ovale pervio (PFO) in età pediatrica è invece assai dibattuto, essendo presente in circa 30% dei bambini sani;
- noti stati trombofilici (iperfibrinogenemia, deficit ATIII, deficit proteina C ed S, patologica APC-resistance, mutazione fattore V Leiden e fattore II G20210A, soprattutto se in omozigosi o doppia

eterozigosi). La mutazione dell'MTHFR, soprattutto se non associata a un aumento dell'omocisteina sierica, non è a oggi considerato un fattore di rischio trombotico significativo;

- anemia falciforme;
- pregressi episodi di stroke o TIA (marker predittivo di futuro stroke, ben noto nella popolazione adulta);
- malattie del metabolismo mitocondriale, omocistinuria e difetti del ciclo dell'urea;
- infezioni recenti (in particolare un'anamnesi positiva per infezione da varicella zoster nei 18 mesi precedenti è associata a un incremento del rischio di ictus ischemico nel bambino, con OR 17,5) (Fig. 1);
- traumi cranici maggiori e minori (in particolare i

Figura 1.

Infarto ischemico in paziente con arteriopatia cerebrale focale post-Varicella. RM cerebrale e angio-RM all'esordio (a-c), dopo 6 giorni (d-f) e dopo 6 mesi (g-i). Le immagini RM dimostrano un infarto ischemico acuto dei nuclei della base (putamen e caudato) a sinistra in territorio di arterie perforanti dell'arteria cerebrale media sn. L'angio-RM rivela una settoriale assenza di segnale di flusso nel tratto M1 dell'arteria cerebrale media sn (freccia, c) in relazione ad arteriopatia focale post-Varicella. Dopo sei giorni, si osserva scomparsa del segnale di flusso a carico dell'intera arteria cerebrale media sn (teste di freccia, f). L'angio-RM dopo 6 mesi rivela parziale ricanalizzazione dell'arteria cerebrale media sn (freccia vuota, i).



traumi cranici sono noti fattori di rischio per dissecazioni arteriose dei vasi del collo).

La difficoltà diagnostica:

“Un ritardo che non consente a oggi la trombolisi”

Nell'adulto la prognosi dei pazienti colpiti da ictus arterioso ischemico è migliorata drasticamente dal sistematico utilizzo di mezzi di trombolisi o trombectomia meccanica, volti a ristabilire il flusso ematico cerebrale tempestivamente, nonché dalla diffusione sul territorio di Stroke Unit dedicate.

Numerose campagne di sensibilizzazione sul territorio hanno permesso di ridurre drasticamente i tempi della diagnosi, aumentando così la percentuale di soggetti candidabili ai trattamenti suddetti (circa 6-9 ore dall'esordio dei sintomi).

Nel bambino, come sottolineano le linee guida SPREAD, la trombolisi (endovenosa ed endoarteriosa) non è al momento approvata nel trattamento dell'ischemia cerebrale. Peraltro, numerosi case report sul trattamento trombolitico precoce dell'ictus sono stati pubblicati, soprattutto in età adolescenziale, con risultati in gran parte favorevoli e diversi centri di terzo livello sul piano internazionale hanno creato protocolli interni per valutare la possibilità di identificare pazienti eleggibili a tali procedure.

In questo contesto, il tempestivo riconoscimento dei sintomi sospetti, l'immediato invio alla struttura ospedaliera e la precocità della diagnosi diventano essenziali. I dati presenti in letteratura ci indicano come i tempi per una diagnosi di ischemia cerebrale nel bambino, a oggi, siano in media di 18 ore; questo ritardo diagnostico è dovuto a fattori intraospedalieri, ma soprattutto extraospedalieri: alla base di questo vi è la difficoltà nel riconoscimento della sintomatologia di stroke o la mancata conoscenza della patologia da parte del pediatra sul territorio, dei genitori, della comunità. Al fine di favorire la diagnosi precoce di stroke pediatrico si sta cercando di elaborare degli score diagnostici sfruttando quelli già esistenti per l'adulto.

Nell'adulto, per una tempestiva diagnosi precoce di stroke, vengono utilizzati due score validati da circa 20 anni, FAST e ROSIER. Questi punteggi permettono una diagnosi molto accurata, ma non sono ancora validati nel bambino. Nell'adulto la presentazione clinica di stroke è essenzialmente caratterizzata da

emiparesi del volto, dell'arto superiore ed inferiore e disartria. Nel bambino bisogna aggiungere le convulsioni, presenti nel 50% dei casi di stroke ischemico pediatrico, mentre sono assai rare nell'adulto. Di conseguenza, le convulsioni non sono incluse nel FAST e addirittura nello score ROSIER generano un punteggio negativo che riduce la probabilità a priori di stroke.

Facciamo un po' di diagnosi differenziale: “Stroke o qualcosa che lo imita?”

Molte condizioni cliniche possono mimare lo stroke cerebrale in età pediatrica. Vediamone brevemente alcune, con le principali caratteristiche.

Emicrania con aura

L'emicrania è un evento comune nei bambini. Colpisce dall'8 al 24% degli adolescenti e dal 5 al 10% dei bambini in età prescolare e scolare. Di questi circa un quarto presenta emicrania con aura. La forma tipica si presenta con sintomi visivi, sensoriali e disturbi del linguaggio per circa 5-20 minuti prima di risolversi e lasciare posto entro un'ora all'emicrania vera e propria. La cefalea che segue l'aura può essere omolaterale o controlaterale alla sede dell'aura. L'aura più comune è di tipo visivo, seguita dalla sensoriale e quella disfasica. Nell'aura sensoriale, il paziente riferisce classicamente parestesie (tipicamente un “formicolio”) a un emilato, con peggioramento progressivo dei sintomi, diversamente dalla forma ischemica che raramente si presenta con sola componente sensitiva e comunque solitamente è ad insorgenza improvvisa. Nell'emicrania, le parestesie lasciano poi il posto alla perdita di sensibilità. È possibile inoltre la “caratteristica” migrazione del sintomo (marcia jacksoniana) come nell'epilessia. I deficit neurologici dell'aura si risolvono in 20-60 minuti anche se questo non permette la distinzione con un eventuale TIA. Nota bene, non tutte le forme di aura sono seguite dalla cefalea.

Emicrania emiplegica

Rara varietà di emicrania con aura caratterizzata da sintomi motori come debolezza o paralisi transitoria durante la fase d'aura. Successivamente all'aura si accompagna sempre cefalea.

La paresi colpisce il braccio due volte più frequentemente che la gamba. Insorge in pochi minuti, può durare da ore a giorni, ma solitamente si risolve entro

un'ora. Si distinguono una forma sporadica e una forma familiare (con parenti di 1° o 2° grado affetti); le mutazioni del gene CACNA1A sono responsabili del 50% delle forme familiari.

Paralisi di Bell

Detta anche paralisi idiopatica del facciale, o paralisi "a frigore", ha un'incidenza di 6/100.000 nei bambini tra 1 e 15 anni d'età. Si tratta di una paralisi periferica del nervo facciale (VII nervo cranico): pertanto sono coinvolti tutti i muscoli pellicci inferiori e superiori da un solo lato del volto. La metà del volto interessata presenterà: lagofalmo (dato dall'ampia rima palpebrale aperta), epifora (cioè lacrimazione dall'occhio aperto), scomparsa di solchi e rughe nel lato lesa (tipicamente del solco labio-genieno), rima buccale deviata in basso verso il lato lesa con perdita di saliva. Se si chiede al paziente di mostrare i denti, la bocca appare "stirata" solamente dal lato "sano". Si assocerà impossibilità di fischiare, soffiare e succhiare. Nel lattante caratteristica sarà l'incapacità di chiudere la bocca durante il pianto e la difficoltà di suzione. Segni minori sono dati da disturbi del gusto (2/3 anteriori lingua), disturbi dell'udito con iperacusia (il VII n.c. innerva lo stapedio) e deficit della secrezione lacrimale/salivare nel lato coinvolto. Queste caratteristiche ci consentono di distinguere la paralisi periferica da una lesione centrale ischemica dove è presente solamente la paralisi della metà inferiore del volto controlaterale all'area ischemica.

Tra le cause della paralisi di Bell sono da annoverare numerosi virus (ad es. HSV) e, nelle aree endemiche, non bisogna mai trascurare la possibilità di una neuroborreliosi: questa riguarda il 15% dei casi di infezione da *Borrelia*. Si manifesta con meningoradicolite caratterizzata da: coinvolgimento dei nervi cranici (80% facciale), dolore neuropatico, cefalea, paresi (60% casi). La diagnosi è clinica, con presenza di tipico rash, eritema migrante, febbre, astenia, artalgie e mialgie.

Nella paralisi del facciale a esordio precoce, vanno sempre tenute in considerazione le forme congenite legate a malformazioni genetiche, sindromi (ad es. Goldenhar) o traumi da parto. Inoltre non deve mai essere trascurata la possibilità che si tratti di tumori che comprimono il VII n.c.

Emiplegia alternante

Rara malattia genetica (ca. 1/100.000) dello sviluppo neurologico caratterizzata da episodi ricorrenti di emiplegia e disturbi parossistici associati a ritardo mentale e dello sviluppo. In alcuni casi sono state identificate mutazioni nei geni CACNA1A, SLC1A3 e ATP1A2. Compare prima dei 18 mesi di vita. Le anomalie parossistiche del movimento dei bulbi oculari (nistagmo episodico o deviazione) sono comuni e insorgono precocemente nei primi 3 mesi di vita.

Encefalite

Si tratta di un processo infiammatorio focale o diffuso a livello dell'encefalo, spesso conseguente ad un'infezione virale. Alcune forme sono tipicamente focali come quella da *Herpes Simplex* (più grave e più frequente nei soggetti immunocompromessi). La presentazione clinica è molto varia e può essere preceduta da prodromi di infezioni virali o simil influenzali. In caso di infezione da enterovirus è tipico l'andamento della febbre con "due gobbe", con recrudescenze in relazione alla prima e seconda viremia. Clinicamente può presentare un esordio subdolo con alterazioni del sensorio, cognitive e della coordinazione motoria a cui si possono associare febbre, malessere e astenia, nausea, vomito, tremori, rigidità nucale e altri segni meningei (meningo-encefalite) quali fontanella bombata, ROT ipoelicitabili, flaccidità o paralisi/paresi spastica.

I RED FLAG più comuni per sospettare l'encefalite, sono l'età d'insorgenza nel neonato-lattante, infezione nota da HSV, immunodepressione nota.

Convulsioni febbrili

Molto comuni; colpiscono dal 2 al 5% dei bambini di età compresa tra 3 mesi e 5 anni. Importante indagare la presenza di familiarità. Sono convulsioni in corso di rialzo febbrile della durata di circa 2-3 minuti. La diagnosi di convulsione febbrile è solitamente esclusa se presente nota affezione neurologica sottostante o se il bambino ha già avuto pregresse convulsioni in apiressia.

Crisi semplici: età 6 mesi-5 anni. Tónico-cloniche o cloniche generalizzate. Durata < 15 minuti senza paralisi post critica alla risoluzione.

Crisi complesse: focali e/o lateralizzate o generalizzate > 15 minuti. Paralisi post critica di Todd dopo la convulsione.

Tabella I.**Fattori di rischio per stroke arterioso ischemico nel bambino.**

53-86% – arteriopatia cerebrale: arteriopatia cerebrale focale idiopatica; dissezione delle arterie cervicali ed encefaliche; Moya-Moya (Fig. 2), vasculiti, arteriopatia da anemia falciforme, angiopatia post varicella

20-50% – trombofilia: la mutazione del fattore V di Leiden, mutazione del gene della protrombina G20210A, deficit di proteina C, proteina S e antitrombina III, resistenza alla proteina C attivata, sindrome anticorpi antifosfolipidi considerate concause

30% – fattori sconosciuti

19% – difetti cardiaci congeniti o acquisiti:

infezioni sistemiche gravi (sepsi, meningiti)
 anemia falciforme: principale causa di stroke pediatrico al mondo (escludendo paesi occidentali dove viene effettuata la profilassi)
 malattie metaboliche: mitocondriali come la MELAS e la Kearn-Sayre omocistinuria, difetti ciclo urea
 mutazioni genetiche: ADA2, COL4A1, ACTA2, pericentrina solamente per citarne alcune
 sindromi: neurofibromatosi tipo 1, sindrome di Williams, PHACES, trisomia 21, sindrome di Alagille

Negli ultimi anni è aumentato l'interesse della comunità scientifica internazionale verso l'ictus da causa genetica nel giovane adulto e nel bambino. L'identificazione di questi fattori genetici, infatti, permette di attuare una migliore sorveglianza ed una prevenzione di ricorrenza dell'infarto cerebrale nel bambino. Sul piano nazionale, all'interno del gruppo multidisciplinare dedicato allo stroke dell'Istituto Giannina Gaslini, l'UOC di Genetica Medica da anni opera nel campo della diagnostica e della ricerca sull'ictus perinatale e pediatrico. Lo studio genetico consiste nello screening di mutazione in diversi geni responsabili di vasculopatie o di patologie predisponenti allo stroke, sfruttando la tecnologia del sequenziamento parallelo massivo nota come "Next Generation Sequencing" per la costruzione di pannelli dedicati. In casi selezionati lo studio viene esteso all'intero esoma (WES) o addirittura genoma (WGS).

Paralisi di Todd

Emiplegia coinvolgente gli arti, successiva a convulsioni epilettiche parziali o generalizzate. L'entità della paralisi può essere variabile, da completa a semplice debolezza, e può avere durata compresa tra poche ore sino a 36 ore. Si può presentare in contemporanea ad afasia o neglect. La diagnosi differenziale con l'ischemia cerebrale è effettuabile solamente attraverso imaging cerebrale. Da considerare il rischio di possibile rara evoluzione verso lo stroke, poiché alcuni studi mostrano ipoperfusione da vasospasmo nelle aree cerebrali interessate in corso di paralisi di Todd.

Tabella II.**Fattori di rischio per stroke emorragico nel bambino.**

1. Malformazioni vascolari congenite (45-50%): sono la principale causa di emorragia intracranica nel bambino

a. malformazioni artero-venose e fistole artero-venose

b. aneurismi intracranici: si distinguono in intracranici spontanei e su base infettiva post-embolica. Ci sono inoltre delle condizioni note predisponenti alla formazione di aneurismi intracranici:

la coartazione dell'aorta

rene policistico AD

miofibrodisplasia: 30-50% dei pazienti hanno aneurisma intracranico, manifestazioni cliniche in età adulta
 sindrome di Ehlers-Danlos tipo 4: interessa il collagene di tipo III, principale costituente dei vasi
 sindrome di Marfan: raramente aneurismi

c. malformazioni cerebrali venose (cavernomi)

d. teleangectasie capillari

2. Al secondo posto in ordine di frequenza, circa il 10-25% troviamo le emorragie intracraniche da causa sconosciuta

3. Deficit dei fattori della coagulazione, ma solamente in caso di carenze gravi, tra cui: emofilia (FVIII e FIX), deficit F XIII

4. Trombocitopenie di varia natura, circa il 12% del totale. In generale il rischio è comunque basso in assenza di traumi fino a 20.000 plt

5. Anemia falciforme (emorragia da fragilità delle pareti vascolari)

6. Tumori intracranici con alto grado di malignità 2,5%

7. Trombosi dei seni venosi cerebrali associata ad emorragia sub aracnoidea

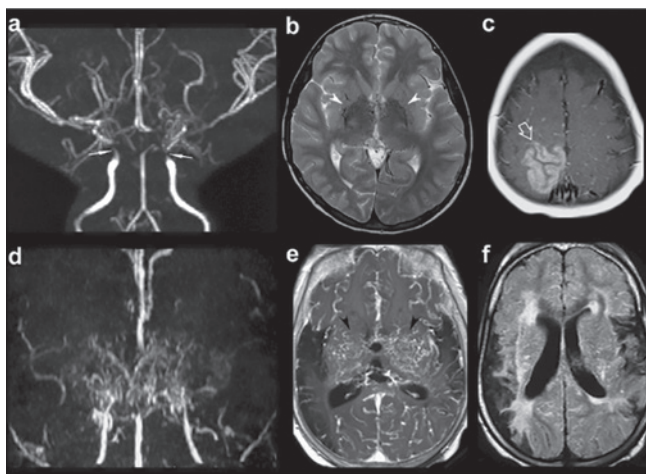
**STROKE EMORRAGICO:
"PIÙ MALFORMAZIONE CHE IPERTENSIONE"**

L'incidenza è simile a quella riportata per lo stroke ischemico (1,5 casi all'anno ogni 100.000 pazienti). Il fattore di rischio principale è costituito da malformazioni vascolari individuate nel 45% degli stroke emorragici pediatrici. Tra gli altri fattori di rischio (Tabb. I, II) si ritrovano disordini della coagulazione e neoplasie; circa il 30% rimane ad eziologia sconosciuta. Una peculiarità in ambito pediatrico è che, a differenza dell'adulto, l'ipertensione non rientra tra i fattori di rischio maggiori.

Nel caso dello stroke emorragico la presentazione clinica non si discosta di molto da quella riportata nell'adulto, sebbene manchino studi sistematici sull'argomento: cefalea acuta, vomito, rapida perdita delle

Figura 2.

Stroke ischemici in Moya-Moya. a-c. Angio-RM e RM cerebrale a 2 anni di vita. d-f. Angio-RM e RM cerebrale a 6 anni di vita. a. Angio-RM 3D TOF arteriosa; b. Assiale T2-pesata; c. Assiale FLAIR; d. Angio-RM 3D TOF arteriosa; e. Assiale T1-pesata dopo somministrazione di mezzo di contrasto; f. Assiale FLAIR. Paziente con infarto ischemico in fase acuta in sede parietale destra (freccia vuota, c). L'angio-RM all'esordio dimostra stenosi bilaterale dei tratti terminali delle arterie carotidi interne (freccie, a) con formazione di sottili arterie collaterali alla base cranica (moya-moya), apprezzabili anche nelle sequenze anatomiche di base (teste di freccia, b). Dopo 4 anni, si osservano esiti di multipli infarti ischemici bi emisferici. La patologia vascolare è progredita con quasi completa scomparsa del segnale di flusso a livello delle arterie cerebrali medie e marcato incremento del circolo collaterale arterioso a livello dei nuclei della base (teste di freccia, e) e leptomeningeo biemisferico ("segno dell'edera"). Quadri angiografici simili alla sindrome moya-moya sono stati descritti anche in altre condizioni cliniche, quali anossia neonatale, leptospirosi, anemia a cellule falciformi, pregressa meningite della base, sclerosi tuberosa, neurofibromatosi, displasia fibromuscolare, poliarterite nodosa, coartazione aortica, sindromi di Marfan e di Down e trattamenti radioterapici intracranici.



funzioni cerebrali. I sintomi possono insorgere in forma acuta o subacuta, con predominanza della prima forma qualora la causa sottostante sia da ricondurre a rottura di vaso (ad es. aneurisma).

Si possono schematizzare i seguenti sintomi di presentazione in ordine di frequenza:

- vomito;
- cefalea;
- alterazione dello stato di coscienza;
- convulsioni focali o generalizzate;
- emiparesi;
- irritabilità;
- coma.

Da considerare come nei primi 3 anni di vita, anche nelle forme emorragiche, la sintomatologia possa essere sfumata e non specifica (sonnolenza, irritabilità, pianto inconsolabile, difficoltà nell'alimentazione, vomito, sintomatologia simil-settica con estremità ipoperfuse) in assenza di coinvolgimento delle vie motorie.

Nell'infarto emorragico il pediatra deve tenere in considerazione il rischio di ricorrenza, variabile in base all'eziologia: per patologie ereditarie della coagulazione (con diatesi emorragica) e piastrinopenie tale rischio è stimato del 13%, con maggiore ricorrenza nelle prime 6 settimane dall'esordio; nel caso di malformazioni vascolari il rischio è stimato del 12-13% in un arco temporale di circa 6 anni. Nelle forme idiopatiche non è noto il rischio di ricorrenza.

Data l'aspecificità della sintomatologia è bene che il pediatra riconosca nel proprio paziente la presenza di eventuali fattori di rischio. Primi tra tutti le patologie della coagulazione, associate a diatesi emorragica, come l'emofilia A e B, malattia di von Willebrand (soprattutto se di tipo 3), ma anche le piastrinopenie (soprattutto se iporigenerative), la terapia anticoagulante o antiaggregante, le anomalie vascolari. Infatti nei bambini con malformazioni artero-venose note il rischio annuale di emorragia oscilla tra il 2-4% e un quarto dei casi risulta fatale. Utile indagare in anamnesi anche una storia di traumi cranici recenti.

CONCLUSIONI

L'infarto cerebrale in età pediatrica è una condizione poco conosciuta, ma probabilmente più frequente di quanto comunemente si ritenga.

Lo spettro di patologie che può complicarsi con questo evento acuto è estremamente ampio e variegato e comprende malattie genetiche, infiammatorie, autoinfiammatorie, autoimmuni, malfornative, ematologiche e metaboliche. Poiché l'affinamento delle metodiche diagnostiche, soprattutto neuroradiologiche, e la razionalizzazione dell'approccio terapeutico hanno consentito di migliorarne notevolmente l'evoluzione e la prognosi, è fondamentale che venga disseminata nella comunità pediatrica un'adeguata informazione sulle caratteristiche cliniche e le cause di questa patologia, al fine di facilitare il suo riconoscimento precoce e l'invio tempestivo del paziente presso un centro standardizzato.

A prescindere dalla tipologia e dall'eziologia di

stroke, obiettivo del pediatra che opera sul territorio dev'essere la precoce individuazione dei segni e sintomi clinici "sospetti" per stroke, inquadrati in un contesto di anamnesi familiare e patologica.

Tenendo in considerazione l'assenza di score diagnostici validati per lo stroke pediatrico, il pediatra di famiglia, che segue da tempo il paziente, ne conosce la storia familiare e l'anamnesi personale, può avere un ruolo chiave nell'interpretare eventuali segni precoci di infarto cerebrale e indirizzare correttamente la famiglia verso la struttura ospedaliera. Questo ruolo è fondamentale ancor più se si considera che un intervento precoce nelle prime 4-6 ore dall'esordio di ictus consentirebbe, in casi selezionati, un intervento mirato (ad es. trattamento trombolitico endovascolare) come avviene già per l'adulto.

A rendere difficoltosa la diagnosi di ictus nel bambino contribuisce il sintomo cefalea: questa infatti rappresenta una comunissima causa di valutazione ambulatoriale e di accesso al pronto soccorso pediatrico. Nel bambino è comune l'emigrania muscolo-tensiva da stress soprattutto durante il periodo scolastico, così come l'emigrania con aura. Importante e spesso difficile è distinguere tali forme di cefalea da cefalee evocative di ictus cerebrale; in tal caso bisogna porre attenzione alla presenza di sintomi associati e segni neurologici focali (emiparesi, disartria...).

Infine, in pediatria di libera scelta rappresenta un importante baluardo nella scelta condivisa delle vaccinazioni, informando i genitori del ruolo protettivo dei vaccini per lo stroke pediatrico, come dimostrato da studi internazionali (si veda studio VIPS). Negli ultimi anni è emerso infatti un ruolo importante da parte di virus, primo tra tutti, ma non solo, quello della varicella, nell'eziologia dello stroke ischemico arterioso (in età pediatrica soprattutto, ma anche in età adulta).

Ringraziamenti

Si ringraziano la Compagnia di San Paolo e l'Associazione A.L.I.Ce Italia per il contributo finanziario di supporto alla ricerca genetica sull'Ictus Pediatrico e Giovanile, all'interno del Centro Stroke Gaslini.

Bibliografia di riferimento

- Beslow LA, Jordan LC. *Pediatric stroke: the importance of cerebral arteriopathy and vascular malformations*. Childs Nerv Syst 2010;26:1263-73.
- Ciorba A, Corazzi V, Conz V, et al. *Facial nerve paralysis in children*. World J Clin Cases 2015;3:973-9.
- Dai AI, Demiryörek S. *The clinical implications of Todd paralysis in children with benign Rolandic epilepsy*. J Child Neurol 2016;31:289-93.
- Gelfand AA, Fullerton HJ, Goadsby PJ. *Child neurology: migraine with aura in children*. Neurology 2010;75:e16-9.
- Jordan LC, Hillis AE. *Challenges in the diagnosis and treatment of pediatric stroke*. Nat Rev Neurol 2011;7:199-208.
- Mackay MT, Yock-Corrales A, Churilov L, et al. *Differentiating childhood stroke from mimics in the Emergency Department*. Stroke 2016;47:2476-81.
- Nor AM, Davis J, Sen B, et al. *The Recognition of Stroke in the Emergency Room (ROSIER) scale: development and validation of a stroke recognition instrument*. Lancet Neurol 2005;4:727-34.
- Nor AM, McAllister C, Louw SJ, et al. *Agreement between ambulance paramedic- and physician-recorded neurological signs with Face Arm Speech Test (FAST) in acute stroke patients*. Stroke 2004;35:1355-9.
- Rafique SA, Richards JR, Steeves JK. *rTMS reduces cortical imbalance associated with visual hallucinations after occipital stroke*. Neurology 2016;87:1493-500.
- Roach ES, Golomb MR, Adams R, et al. *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*. Stroke 2008;39:2644-91.
- Rosa M, De Lucia S, Rinaldi VE. *Paediatric arterial ischemic stroke: acute management, recent advances and remaining issues*. Ital J Pediatr 2015;41:95.
- Sacco RL, Kasner SE, Broderick JP, et al.; American Heart Association Stroke Council, Council on Cardiovascular Surgery and Anesthesia; Council on Cardiovascular Radiology and Intervention; Council on Cardiovascular and Stroke Nursing; Council on Epidemiology and Prevention; Council on Peripheral Vascular Disease; Council on Nutrition, Physical Activity and Metabolism. *An updated definition of stroke for the 21st century: a statement for healthcare professionals from the American Heart Association/American Stroke Association*. Stroke 2013;44:2064-89.
- Saposnik G, Barinagarrementeria F, Brown RD, et al. *Diagnosis and management of cerebral venous thrombosis: a statement for healthcare professionals from the American Heart Association/American Stroke Association*. Stroke 2011;42:1158-92.
- Steinlin M. *A clinical approach to arterial ischemic childhood stroke: increasing knowledge over the last decade*. Neuropediatrics 2012;43:1-9.