

## MOŽDANI UDAR U DJECE

FERIHA HADŽAGIĆ-ČATIBUŠIĆ\*

*Moždani udar kod djece je značajan uzrok morbiditeta i mortaliteta. Etiologija je jasna kod 66-75% slučajeva. Klinička manifestacija varira ovisno o uzrastu djeteta i lokalizaciji. Najčešće je zahvaćena lijeva arterija cerebri media. Kao posljedica toga, desnostrana hemipareza (ili hemiplegija) je najčešći neurološki deficit. Više od polovine preživjelih kasnije ima neurološke ili kognitivne poteškoće, kod jedne trećine se javlja recidiv, dok 5-10% zahvaćene djece umire. Pedijatrijski registri moždanog udara su neophodni radi prikupljanja podataka koji se odnose na faktore rizika, rizik recidiva i ishod. Ove podatke je neophodno identifikirati, u cilju unaprjeđenja terapije i prevencije u budućnosti.*

Deskriptori: MOŽDANI UDAR, DIJETE, NEUROLOŠKI DEFICIT, PREVENCIJA

### UVOD

Moždani udar kod djece je značajan uzrok morbiditeta i mortaliteta. Ova oblast dječje neurologije postaje sve interesantnija oblast kliničkog i eksperimentalnog istraživanja na animalnim modelima. Prvi slučaj moždanog udara kod djece opisao je Willis 1667. godine. Cerebrovaskularna oboljenja kod djece su među 10 vodećih uzroka smrti kod djece, pri čemu je najviša stopa u 1. godini života (1). Ustanovljavanje registara moždanog udara kod djece je neophodno, u cilju generiranja podataka koji se odnose na faktore rizika, rizik recidiva i neurološki ishod. Više od polovine preživjelih ima neurološke ili kognitivne disfunkcije, 1/3 ima recidiv, a 5-10% oboljele djece umire (1).

### DEFINICIJA

Moždani udar je sindrom koji karakterizira rapidan razvoj kliničkih znakova fokalnog ili globalnog poremećaja

cerebralne cirkulacije, koji traje duže od 24 sata ili dovodi do smrti, bez drugog jasnog uzroka, osim vaskularnog (2). Ukoliko neurološka disfunkcija traje kraće od 24 h, govorimo o tranzitornom ishemičnom ataku. Pored toga, kod djece postoji "epizode poput moždanog udara" (eng. "stroke like episodes"), kod kojih je prisutan fokalni neurološki deficit koji traje duže od 24 sata, ali bez jasnog vaskularnog uzroka (3). Najčešći su moždani infarkti u irigacijskom području a. cerebri medije, pri čemu je lijeva češće zahvaćena od desne (Slika 1). Zbog toga je i desnostrana hemipareza ili hemiplegija najčešći motorni deficit (2).

### EPIDEMIOLOGIJA

Podaci o incidenciji i prevalenciji moždanog udara kod djece su u porastu, što se objašnjava značajnim razvojem slikovnih tehnika mozga (1). Prva studija o incidenciji moždanog udara kod djece datira iz 70-tih godina prošlog stoljeća (1). Istraživanjem se dobio podatak o incidenciji 2,52 na 100000 djece za sve tipove moždanog udara. Nakon ove studije, rađene su druge studije, koje su pokazale incidenciju ishemičnog moždanog udara 3,3/100000 djece (1). Broderick je u svojoj studiji 1993. godine dobio podatak o incidenciji moždanog udara u dječjoj dobi 2,6/100000 kod bijele rase

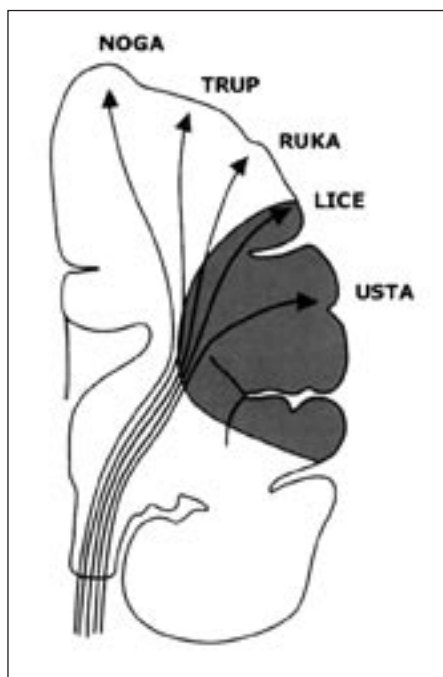
i 3,1/100000 kod crne rase (3). Iako je incidencija moždanog udara kod djece niska, on je značajan uzrok mortaliteta i morbiditeta kod djece. O ovim parametrima moždanog udara kod djece nema dovoljno epidemioloških podataka (3). U Sjedinjenim američkim državama u 1998. godini moždani udar je bio uzrok smrti kod 7,8/100000 djece u dobi od 0 do 1 godine (1).

### ETIOLOGIJA

Etiologija moždanog udara kod djece se značajno razlikuje od etiologije moždanog udara kod odraslih. Etiologija moždanog udara kod odraslih je gotovo uvijek poznata. Faktori rizika za nastanak moždanog udara kod odraslih su: hipertenzija, dijabetes, alkoholizam, pušenje. U osnovi se radi o aterosklerotičnim promjenama krvnih žila mozga (3-6). Uzrok moždanog udara kod djece poznat je u 66% djece, nije jasan u 1/3 slučajeva (7). Najnoviji podaci govore da je uzrok moždanog udara poznat u 75% slučajeva (8). Etiologija moždanog udara pokazuje dobne specifičnosti i kod djece, ovisno o tome da li se radi o moždanom udaru fetusa, novorođenčeta, dojenčeta ili starijeg djeteta. Kronična oboljenja, kao što su urođene srčane mane i anemija srpastih stanica stvaraju predispoziciju za moždani udar. Značajno je napomenu-

\*Klinički centar Univerziteta u Sarajevu  
Pedijatrijska klinika

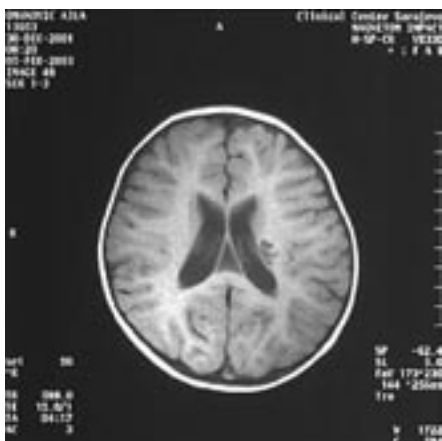
Adresa za dopisivanje:  
Dr. sc. med. Feriha Hadžagić-Čatibušić  
Klinički centar Univerziteta u Sarajevu  
Pedijatrijska klinika  
71000 Sarajevo, Bolnička 25, Bosna i Hercegovina  
E-mail: feriha@saraj.net



Slika 1.  
Shematski prikaz kortikospinalnog puta, sa oznakom uobičajenog mjesta infarkta u distribuciji a. cerebri mediae

Figure 1  
The scheme of the corticospinal tract with mark of the common site of the stroke in the distribution of the middle cerebral artery

ti da mnoga djeca mogu imati multiple faktore rizika (2, 6). Kod polovine djece koja su doživjela moždani udar nije bilo prethodno značajnijih oboljenja. Kod ove djece neophodni su detaljni anamnestički podaci o eventualnoj prethodnoj traumi ili infekciji.



Slika 2.  
Sken MRI mozga djevojčice sa ishemičnim infarktom u području kapsule interne lijevo

Figure 2  
The MRI scan of the brain of the girl with ischemic stroke in the left internal capsule

#### UZROCI MOŽDANOG UDARA KOD DJECE (Tablica 1)

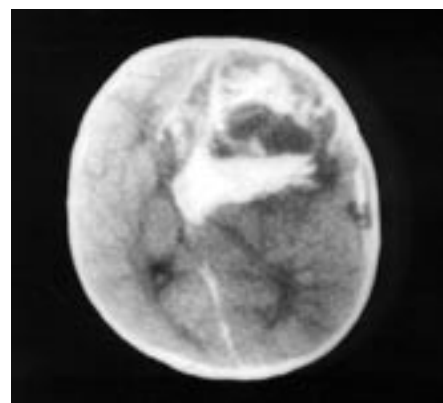
##### PATOFIZIOLOGIJA

Moždani udar, s patofiziološkog aspekta može biti ishemijski i hemoragični.

*Ishemični moždani udar* nastaje zbog prekida dotoka krvi do određenog dijela mozga, uslijed začepjenja krvne žile embolusom ili trombom. Ishemični moždani udari su češće idiopatski i imaju bolju prognozu i manji rizik recidiva (2, 3). Polovina moždanih udara kod djece su ishemični (Slika 2). Cerebralni embolizam se obično javlja kod kardijalnih oboljenja sa iznenadnim neurološkim deficitom, koji je maksimalan u trenutku nastanka. Cerebralna tromboza je češće arterijska nego venska. Razvija se sporije od embolizma.

*Hemoragični moždani udar* može biti intracerebralni ili subarahnoidalni. Ukoliko je krvarenje opsežnije, može pokazivati mass efekt i dovesti do porasta intrakranijalnog krvarenja (Slika 3). Subarahnoidalno krvarenje karakterizira jaka, akutna glavobolja, rigiditet vrata i progresivni gubitak svijesti. Intraparenhimno krvarenje je karakterizirano fokalnim neurološkim deficitom i konvulzijama. U području irigacije zahvaćene krvne žile razvija se tkivna hipoksija, što dovodi do oslobađanja ekscitatornih neurotransmitera glutamata i aspartata. Zbog pojačane postsinaptičke stimulacije aspartatskih receptora dolazi do ulaska jona  $\text{Na}^+$  i  $\text{Ca}^{++}$  u neurone, što vodi u njihovo propadanje. Oštećenje neurona i poremećaji krvno-moždane barijere izazivaju lokalizirani edem, što dovodi do kompresije okolnih kapilara, čime je onemogućena revaskularizacija preko kolateralnog krvotoka, što vodi u daljnje oštećenje tkiva.

Kod cerebralne tromboze, pored opisanih mehanizama, postoji opasnost da uslijed povećanja venskog pritiska nastane ruptura krvne žile. Nakon moždanog udara dolazi do propadanja neurona, migracije polimorfonukleranih leukocita, a potom mononuklearnih leukocita i makrofaga, koji odstranjuju nekrotično tkivo, što rezultira stvaranjem glijalnog ožiljka. Astrociti stvaraju glijalni ožiljak.



Slika 3.  
Veliki intracerebralni hematom koji se ponaša kompresivno i dovodi do pomicanja mediosagitalne linije

Figure 3  
The huge intracerebral haemorrhage, with compressive effect which causes the shift of the midline

Područje najveće nekroze moždanog tkiva, nakon resorpcije može postati cistično. Formirana šupljina se često naziva porencefaličnom šupljinom (9).

##### KLINIČKA SLIKA

Klinička manifestacija moždanog udara je varijabilna, ovisno o dobi djeteta, lokalizaciji infarkta i obima infarktom zahvaćenog moždanog tkiva. Jedna od najčešćih kliničkih manifestacija je hemiplegija (8, 9). U momentu nastajanja hemiplegija je flacidna, a spastičnost i znakovi lezije piramidnog puta javljaju se kasnije. Konvulzije, s ili bez asociiranog fokalnog deficita, uobičajena su prezentacija venske tromboze, osobito kod neonatusa (3). Kod hemoragičnog moždanog udara, velikih ishemičnih infarkta u području a. cerebri mediae, te infarkta stražnje lubanjske jame, česti su poremećaja svijesti, različitog stupnja. Iznenadna pojava kliničkih znakova moždanog udara upućuje na cerebralnu emboliju, dok spori razvoj znakova neurološke disfunkcije upućuje na trombozu (3).

##### MOŽDANI UDAR U FETALNOM PERIODU (STROKE IN UTERO)

Osnovna struktura cerebralnih krvnih sudova (a. carotis interna i njeni ogranci a. cerebri anterior i a. cerebri media, te a. cerebri posterior) uspostavljena je sa 7 tjedana postkonceptijske dobi. Između 24. i 32. tjedna gestacije

Tablica 1.  
Uzroci moždanog udara kod djece

Table 1  
Causes of the stroke in children

Srčana oboljenja	- Kongenitalna	- Aortna stenoza - Mitralna stenoza, prolaps mitralne valvule - Ventrikularni septalni defekt - Ductus arteriosus persistens - Cijanogene kongenitalne srčane mane sa desno-lijevim šantom
	- Stečena	- Endocarditis (bakterijski, sistemski lupus erythematodes) - Kardiomiopatija - Atrijalni miksom - Aritmija - Reumatska groznica - Vještačka valvula
Hematološka oboljenja	- Hemoglobinopatije - anemija srpastih eritrocita - Policitemija - Leukemija/limfomi - Trombocitopenija - Trombocitoza	- Deficit proteina C - Deficit proteina S - Mutacija faktora V Leiden - Deficit antitrombina III - Antifosfolipidna anitijela/Lupus antikoagulant - Diseminirana intravaskularna koagulacija - Hemofilija - Deficit K vitamina
	- Poremećaji koagulacije	
Infekcije	- Meningitis (virusni, bakterijski, tuberkulozni) - Sistemske infekcije (viremija, bakterijemija, lokalne infekcije glave i vrata)	
Cerebrovaskularne malformacije	- Arteriovenske malformacije - Fibromuskularna displazija - Sturge-Weber sindrom	
Trauma	- Arterijska disekcija - Trauma glave/vrata - Intraoralna trauma	
Vasculitis	- Infekcija karotida - Sistemski lupus erythematodes - Hipersenzitivni vasculitis	
Vaskulopatije	- Moyamoya sindrom	
Metabolička oboljenja	- MELAS (Mitohondrijalna encefalomiopatija, laktična acidoza, moždani udar) - Poremećaji lipoproteina - Homocistinurija	

postoji "watershed" zona između centrifugalnih i centripetalnih krvnih žila. Između 32. i 34. tjedna gestacije dolazi do involucije germinalnog matriksa. Kako korteks mozga postaje složeniji i giracija sve izraženija, ravnoteža snabdijevanja krvlju se pomjera od germinalnog matriksa ka korteksu. Krajem 3. trimestra gestacije snabdijevanje krvlju je pomjereno sa cirkulacije, koja je uglavnom centralna, ka cirkulaciji kod koje je veći dio krvi usmjeren ka korteksu i subkortikalnoj bijeloj masi, što je slično kao kod odraslih.

U procesu intrauterinog sazrijevanja cirkulacije dolazi i do promjena u morfologiji krvnih žila. Prije 30. tjedna gestacije, krvne žile u germinalnom matriksu su nezreli, nemaju kompleksnu bazalnu laminu i glijalni pokrov, endothelium je tanji, nema glatkih mišića, kolagena ili elastičnih vlakana. Ishemija fetalne cerebralne cirkulacije može nastati uslijed hipertenzije majke (anafilaksija, srčana insuficijencija), abdominalne traume majke, placentalnih poremećaja, poremećaja umbilikalne vrpce ili smrti jednog blizanca. Nezreli fetalni mozak ima visok

sadržaj vode, malu masu mijeliniziranih vlakana, te deficitaran odgovor astroglije. Zbog navedenih faktora, nekrotično tkivo je sklono stvaranju cističnih formacija. Porencefalija i hidranencefalija nastaju kao posljedica inzulta u periodu između 20. i 27. tjedna gestacije. Hidranencefalija nastaje kao posljedica bilateralnog infarkta u području distribucije a. cerebri mediae obostrano, nastalog u 2. trimestru gestacije (10, 11).

NEONATALNI/PERINATALNI  
MOŽDANI UDAR

Perinatalni moždani udar se definira kao cerebrovaskularni incident koji se javlja u periodu između 28. tjedna gestacije i 28. dana postnatalnog života (1). Perinatalni moždani udar je često klinički neprepoznat. Kod neke dojenčadi moždani udar protiče bez klinički uočljivih simptoma, a neurološki deficit se uoči tek u vrijeme sticanja voljne funkcije šake, između 4. i 5. mjeseca života. Incidenca neonatalnog moždanog udara je 1/4000 živorođenih godišnje (1). U jednoj studiji o neonatalnim konvulzijama kod novorođenčadi gestacijske dobi iznad 31. tjedna gestacije, 12% je imalo moždani udar (1). Kod prematurusa incidencija moždanog udara je znatno veća, smatra se da se fokalni infarkti javljaju kod 1% svih prematurusa. Uzroci moždanog udara novorođenčeta su kardijalni poremećaji, infekcija, hematološki poremećaji. Majčini faktori također mogu biti odgovorni za nastanak neonatalnog moždanog udara. Antifosfolipidna antitijela djeluju protiv antikoagulantnih proteina i na taj način remete normalnu koagulaciju, te mogu biti faktor rizika za neonatalni moždani udar. Studija Nelson i sur. je ustanovila povećan titraj antifosfolipidnih antitijela kod djece sa cerebralnom paralizom (1).

Fokalni arterijski infarkti terminskog novorođenčeta se javljaju u 80% slučajeva u području a. cerebri mediae. Lijeva a. cerebri media je češće zahvaćena od desne. Ultrazvučno, nekrotična zona infarkta se može vizualizirati unutar nekoliko sati nakon inzulta, mada je obično potrebno nekoliko dana da zahvaćena zona postane hiperehogen. Hiperehogenost zahvaćene zone je uzrokovana edemom tkiva, a kasnije zbog nekroze, glijalne reakcije i stvaranja novih kapilara (12). Na CT-u ishemični infarkt se prikazuje kao hipodenzna zona. Venske tromboze kod novorođenčadi se sve češće dijagnosticiraju, zahvaljujući napretku slikovnih tehnika (magnetna rezonanca mozga). Perinatalni arterijski ishemični infarkti su 4 puta češći od sinovenskih tromboza i imaju lošiji neurološki ishod (13).

Uzroci moždanog udara terminskog novorođenčeta su nepoznati (52%), perinatalna asfiksija (33%), trauma glave ili

vrata (2%), meningitis (2%), policitemija (2%), hipenatremija/dehidratacija (2%), postnatalna hipotenzija (2%), kongenitalna srčana oboljenja (2%), protein C deficit (1%), protein S deficit (0,5%), antitrombin III deficit (0,5%). Protein C, protein S i antitrombin III su inhibitori koagulacije, prirodni antikoagulansi, čiji deficit dovodi do tromboze. Dalji mogući uzroci neonatalnog moždanog udara su: antifosfolipidna antitijela (0,5%), ekspozicija kokainu in utero (1%), te povećan krvni tlak majke i abdominalna trauma majke.

## MOŽDANI UDAR DJETETA

Moždani udar djeteta se definira kao cerebrovaskularni incident u dobi između 30. dana života i 18 godina (1). Uzroci su brojni (Tablica 1).

## SRČANA OBOLJENJA

Cerebrovaskularne komplikacije kongenitalnih srčanih oboljenja se najčešće sreću kod djece sa cijanotičnim srčanim manama. Cijanotične srčane mane kod djece mlađe od 2 godine mogu izazvati trombozu, naročito a. cerebri mediae. Ovi pacijenti su naročito vulnerable kada se značajno smanji oksigenacija kisikom, u stanjima virusne infekcije ili dehidracije. Kod srčanih mana sa desno-lijevim šantom periferni embolusi zaobilaze pluća i dopiru do mozga. Embolizacija cerebralnih krvnih žila može nastati kod niza kardijalnih oboljenja (8). Tromboembolični moždani udar se može javiti kod aritmija (naročito kod atrijske fibrilacije), miksoma lijevog atrija, foramen ovale apertum, kardiomiopatije, bakterijskog endocarditisa (14, 15). Zračna embolija se može javiti kao komplikacija kirurškog zahvata, a masna embolizacija se može javiti kod frakture dugih kostiju. Septički embolusi mogu zahvatiti cerebralne krvne žile, s razvojem cerebritisa, a potom abscesa mozga.

Prolaps valvule mitralis se susreće kod djece relativno često, javlja se kod 5% sve djece. Embolizacija cerebralnih krvnih žila može nastati trombom, koji se stvara na prolapsiranom zalisku. Klinički se manifestira ishemičnim moždanim udarom u području distribucije zahvaćene krvne žile (7). Reumatska bolest srca

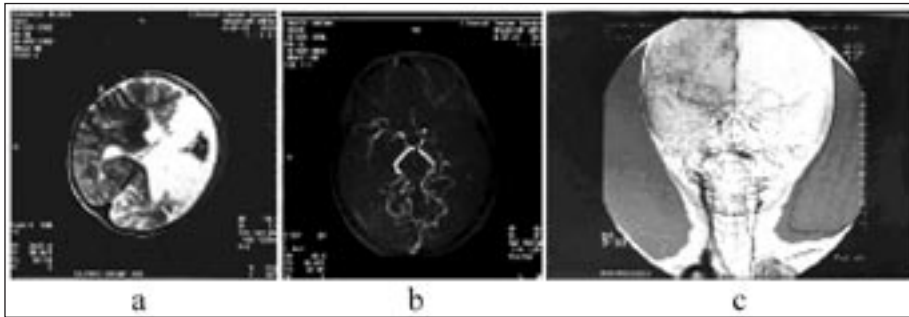
zahvaća mitralnu valvulu kod 85% pacijenata, aortnu valvulu kod 54% pacijenata, te trikuspidalnu i pulmonalnu valvulu kod manje od 5% pacijenata. Neurološke komplikacije nastaju zbog endocarditisa ili zbog embolizacije sa valvularnih vegetacija tijekom operacije (7). Tijekom kardiokirurških zahvata cerebrovaskularni incidenti uslijed zračne embolije ili nekog drugog razloga najčešće se sreću kod djece s Tetralogijom Fallot (9).

*Arterijska hipertenzija:* Neurološki simptomi mogu biti prvi znaci neprepoznate arterijske hipertenzije. Mjerenje arterijskog tlaka je neophodno kod svakog djeteta s neurološkom simptomatologijom. Visoke vrijednosti krvnog tlaka, različitog uzroka, mogu izazvati hemoragični infarkt mozga.

## HEMATOLOŠKA OBOLJENJA

Nekoliko urođenih i stečenih poremećaja faktora koagulacije su povezani sa nastankom ishemičnog moždanog udara kod djece. *Deficit prirodnih antikoagulanata* (protein C, protein S, antitrombin III) udružen je s nastankom tromboze kod djece. Mutacija faktora V Leiden također može izazvati cerebralni tromboembolizam. *Antifosfolipidna antitijela* su povezana s nizom sistemskih poremećaja (endocarditis, chorea, moždani udar kod djece). Antifosfolipidna antitijela (lupus antikoagulant, antikardiolipinska antitijela) djeluju protiv antikoagulantnih proteina, te na taj način interferiraju s normalnom koagulacijom i mogu izazvati arterijske i venske tromboze. Određivanje antifosfolipidnih antitijela je sastavni dio dijagnostičkog algoritma idiopatskog moždanog udara (9). Neke studije su pokazale da su antifosfolipidna antitijela bila pozitivna kod 75% djece s cerebralnom ishemijom (1, 16).

*Policitemija i dehidratacija* mogu izazvati vensku trombozu. Teška dehidracija u dojenačkoj dobi može izazvati trombozu sinus sagitalus superior i superficijalnih kortikalnih vena, uslijed hiperviskoznosti krvi (8, 17-19). *Hemoflija* kao urođeni i *diseminirana intravaskularna koagulacija* kao stečeni poremećaj koagulacije mogu biti uzrok hemoragičnog infarkta kod djece. Je-



Slika 4.  
Okluzija a. carotis interne lijevo: a) MRI craniuma; b) magnetna angiografija mozga; c) digitalna subtraktivna angiografija

Figure 4  
The occlusion of the left internal carotid artery: a) MRI of the brain; b) magnetic angiography of the brain; c) digital subtractal angiography

dan od uzroka stečene koagulopatije je deficit K vitamin ovisnih faktora koagulacije. Deficit vitamina K se može javiti kod jetrenih oboljenja i malapsorpcije. Posebne vrste deficita K vitamin ovisnih faktora koagulacije predstavljaju rano i kasno krvarenje uslijed deficita K vitamina. Rano krvarenje uslijed deficita K vitamina (raniji naziv klasična hemoragična bolest novorođenčeta) se javlja u razdoblju od rođenja do kraja 2. tjedna života (20).

Kasno krvarenje uslijed deficita K vitamina (raniji naziv kasna hemoragična bolest novorođenčeta) javlja se u razdoblju od 2. tjedna do 12. tjedna života. Kasno krvarenje uslijed deficita K vitamina je neočekivano krvarenje uslijed izrazitog deficita K vitamina kod dojenčadi između 2. tjedna i 12. tjedna. Primarno se javlja kod isključivo dojene dojenčadi koja nisu dobila ili su dobila u neadekvatnoj dozi profilaktički K vitamin. Pored toga, dojenčad koja imaju intestinalne malapsorpcijske poremećaje (kolestatska žutica, cistična fibroza i sl.) također mogu imati kasno krvarenje uslijed deficita K vitamina. Kasno krvarenje uslijed deficita K vitamina ima incidenciju 4,4 do 7,2 na 100000 rođenih. Najčešće se manifestira iznenadnim intrakranijalnim krvarenjem (u 50% slučajeva). Parenteralno davanje K vitamina po rođenju prevenira razvoj kasnog krvarenja uslijed deficita K vitamina, osim u slučajevima teškog malapsorpcijskog sindroma (20, 21). Anemija srpastih stanica je jedan od najčešćih uzroka moždanog udara kod djece crne rase. Kod ove hemo-

globinopatije dolazi do stenoze velikih krvnih žila: proksimalnog dijela a. cerebri medije ili distalnog dijela unutrašnje karotidne arterije (1, 3, 22, 23). Rutinska hiperventilacija, kao sastavni dio elektroencefalografskog snimanja, kod djece s anemijom srpastih stanica može precipitirati moždani udar, te je kod ovih pacijenata kontraindicirana (24). Leukemija može biti komplicirana intrakranijalnim krvarenjem zbog trombocitopenije. Ekstremna leukocitoza dovodi po pojačane viskoznosti krvi, s mogućnosti nastanka multiplih malih tromba ili tromboze sinusa. Trombocitopenična purpura stvara predispoziciju za mogući hemoragični infarkt kod vrijednosti trombocita koji je manji od  $10-15 \times 10^9/l$  (3). Lijekovima inducirana tromboza: neki lijekovi mogu inducirati trombozu, npr. L-asparaginaza. Tumori mozga mogu uzrokovati krvarenje u tumorskom tkivu ili oko njega. Na kompjutoriziranoj tomografiji tumor može biti "skriven" krvarenjem, a putem magnetne rezonance se vizualizira tumorsko tkivo (7).

#### INFEKCIJA

Bakterijski meningitis može uzrokovati septičnu trombozu superficijalnih kortikalnih vena ili venskih sinusa. Simptomi i znaci se postepeno razvijaju nekoliko dana. Kod novorođenčeta dominiraju difuzni neurološki znaci i konvulzije. Vene na koži glave mogu biti dilatirane i velika fontanela napeta. Kod starijeg djeteta su zastupljeniji fokalni neurološki znaci (8). Postvaričelozna angiopatija: Kod djece sa moždanim

udarom ustanovljena je intratekalna produkcija antitijela protiv varicela zoster virusa, čak i do 4 godine nakon primarne infekcije (1).

Retrofaringealni absces može biti kompliciran arterijskom trombozom unutrašnje karotidne arterije, uslijed inflamacije intime krvne žile (Slika 4). Kliničke manifestacije su hemiplegija, konvulzije, afazija. Magnetna angiografija vizualizira okluziju unutrašnje karotidne arterije, a MRA mozga vizualizira ishemični infarkt (8). Otitis media i mastoiditis mogu uzrokovati septičku trombozu venskih sinusa. Infekcije orbite retrogradno mogu uzrokovati trombozu kavernoznog sinusa. HIV infekcija: Moždani udar može biti prva manifestacija HIV infekcije (2).

#### CEREBROVASKULARNE MALFORMACIJE

Arteriovenske malformacije nastaju zbog embrionalnog poremećaja u razvoju normalne kapilarne mreže između arterija i vena. Arteriovenske malformacije dovode do abnormalnog šantiranja krvi, što dovodi do širenja krvnih žila, te eventualne ruptуре. Arteriovenske malformacije nastale u ranoj gestaciji su rezultat abnormalne komunikacije između primitivnih horiodalnih arterija i vena. Ovakve malformacije su locirane medio-sagitalno, i od njih nastaju malformacije vene Galeni. Arteriovenske malformacije koje nastaju tokom kasne gestacije ili postnatalno su rezultat abnormalne komunikacije između superficijalnih arterija i vena i locirane su unutar parenhima hemisfera velikog mozga (25).

Djeca s arteriovenskim malformacijama često imaju anamnezu s glavoboljama poput migrene i konvulzijama. Ruptura arteriovenske malformacije izaziva tešku glavobolju, povraćanje, kočenje vrata uslijed subarahnoidalnog krvarenja, progresivnu hemiparezu, te fokalne ili generalizirane konvulzije. Arteriovenske malformacije se vizualiziraju magnetnom rezonancom ili kompjutoriziranom tomografijom, uz upotrebu kontrasta. Krvarenje se javlja u moždanom parenhimu ili subarahnoidalno. Simptomi krvarenja su iznenadna jaka glavobolja, ukočen vrat ili povraćanje, konvulzije, gubitak svijesti. Ovisno

o lokalizaciji krvarenja, moguća je pojava fokalnih neuroloških deficita (akutna hemiplegija, ispad senzibiliteta, paraliza okulomotoriusa). Veliki hematomi dovode do pomicanja medijalne linije i povećanja intrakranijalnog tlaka.

*Arteriovenska malformacija vene Galeni* tokom dojenačkog razdoblja se može klinički manifestirati popuštanjem srca zbog šantiranja velike količine krvi. Moguće je razvijanje progresivnog hidrocefalusa i porast intrakranijalnog tlaka, zbog opstrukcije protoka cerebrospinalnog likvora (25). *Cerebralne aneurizme* kod djece rijetko stvaraju simptome. Aneurizmatička dilatacija nastaje zbog kongenitalne slabosti zida krvnih žila. Kod djece postoji povezanost između cerebralnih aneurizmi, koarktacije aorte i bilateralne cistične bolesti bubrega. Većina rupturiranih aneurizmi krvari u subarahnoidalni prostor, izazivajući intenzivnu glavobolju, rigiditet vrata i komu. Kod intracerebralnog krvarenja nastaje progresivna hemiplegija. Cerebralne aneurizme kod djece, za razliku od odraslih, najčešće su locirane na karotidnoj bifurkaciji, na prednjoj ili stražnjoj cerebralnoj arteriji, rjeđe na circulus arteriosus Wilisi (8). *Fibromuskularna displazija* je idiopatski segmentni poremećaj unutrašnje karotidne arterije. Najčešće je zahvaćen vratni dio unutrašnje karotidne arterije. Klinički se manifestira ishemičnim atakama ili ishemičnim moždanim udarom. *Sturge-Weber sindrom* je neurokutani sindrom koji karakterizira venozni angiomi pie mater i facijalni kutani angiomi (7).

#### TRAUMA

Kod djece relativno trivijalna trauma može izazvati trombozu ili disekciju karotidne arterije. Trauma može nastati tokom sportskih aktivnosti, prilikom pada djeteta s tupim predmetom u ustima (olovka, lizaljka) ili uslijed zlostavljanja djeteta. Trauma izaziva pucanje intime krvne žile, što može dovesti do nastanka diskantne aneurizme krvne žile. Na mjestu disekcije može se formirati tromboza. Cerebralna simptomatologija se javlja uslijed otkidanja embolusa sa formiranog tromba (8). Prodromalni simptomi mogu biti unilateralna glavobolja, bol u vratu ili tranzitorne ishemične atake (9).

Simptomi se mogu javiti i 24 h nakon incidenta, s razvojem hemiplegije, letargije, afazije i konvulzija. Moguća je i kirurška trauma karotidne arterije prilikom tonzilektomije. Simptomi se javljaju nekoliko sati ili dana nakon traume, koliko traje vrijeme formiranja tromba u arteriji. Color Doppler ispitivanjem se može dokazati signifikantna stenoza ili okluzija. Trauma vrata, osobito nagla rotacija, može izazvati trombozu ili disekciju vertebralne arterije.

#### VASCULITIS

*Arteritis karotidne arterije* se može razviti kod djece sa kroničnim tonzilitisom i cervikalnom limfadenopatijom. Arteritis karotidne arterije, uslijed okluzije, može izazvati moždani infarkt. Cervikalni arteritis se klinički manifestira povećanom tjelesnom temperaturom, osjetljivošću vrata i iznenadnom hemiplegijom. *Sistemska lupus erythematoses* je praćen neurološkim komplikacijama kod djece s ovom dijagnozom. Praćen je vaskulitisom autoimunog porijekla u čijoj su osnovi imuni kompleksi koji se vežu za endotel. Arterijske i venske tromboze se mogu javiti u bilo kojem organu. *Henoch-Schonlein purpura* je vaskulitis malih krvnih sudova. U okviru ove bolesti mogu se javiti i simptomi centralnog nervnog sistema (glavobolja, hemiplegija, konvulzije). U pozadini ovih simptoma su ishemične atake, te ishemični i hemoragični moždani udari.

#### VASKULOPATIJE

*Moyamoya bolest* je kronična, neinflamatorna, sporo progresivna, okluzivna intrakranijalna vaskulopatija nepoznatog uzroka, koja zahvaća velike krvne žile na bazi mozga. Prvobitno je opisana kod Japanaca, a kasnije je opisana kod svih etničkih skupina širom svijeta (1, 7, 9). Zahvaćene su karotidne arterije, obustrano, najčešće supraklinoidealni segment, te početni dio a. cerebri mediae i a. cerebri anterior. Obzirom da je okluzija sporo progresivna, razvija se obimna kolateralna cirkulacija u bazalnim ganglijama i multiple anastomoze između interne i eksterne karotidne arterije. Tako se stvara nova vaskularna mreža na bazi mozga, koju čine kolaterale porijeklom od prednje ili zadnje horoidalne arterije,

bazilarne arterije i meningealnih arterija. Moyamoya bolest se češće javlja kod djece sa koarktacijom aorte, Downovim sindromom i sindromom Williams, što upućuje na mogućnost generalizirane vaskulopatije kod ovakvih pacijenata (3, 26).

*Klinička slika:* Klinička manifestacija može biti varijabilna, od rekurentnih glavobolja do akutne hemipareze. Dojenčad i mala djece češće imaju nagli početak sa iznenadnim nastankom akutne hemiplegije. Najčešće se dijete oporavi, ali uslijedi nastanak novih epizoda fokalne neurološke disfunkcije na istoj ili suprotnoj strani. Ishod je loš. Kod većine djece se razvija kronična slabost jedne ili obje strane, epilepsija i mentalna retardacija. Moguć je i manje dramatičan tok bolesti, sa rekurentnim, tranzitornim ishemičnim atakama. Najčešće se radi o epizodama hemipareze trajanja nekoliko minuta ili sati. Atake mogu biti uzrokovane hiperventilacijom ili uzbuđenjem. Kod ove djece elektroncefalografsko snimanje treba raditi bez hiperventilacije.

*Dijagnoza:* CT ili MRI mozga vizualiziraju zone infarkta. Dijagnoza se potvrđuje angiografijom, koja pokaže bilateralnu stenozu a. carotis interne, sa razvojem obimne kolateralne mreže, poput "daška dima", odakle potiče japanski naziv za ovu bolest. Terapija: Terapija je kirurška revaskularizacija (27). *Neurofibromatoza* može biti praćena okluzijom malih krvnih žila mozga.

#### METABOLIČKI POREMEĆAJI

*MELAS sindrom:* Naziv sindroma je akronim od riječi Mitohondrijalna Encefalomiopatija, Laktična Acidoza i "Stroke" (engl. "udar"). Uzrok bolesti je točkasta mutacija na mitohondrijalnoj DNA, što dovodi do biokemijskog poremećaja u kompleksu I respiratornog lanca (Fenichel, 261). Djeca s ovim poremećajem su najčešće normalno rođena. Kod infantilne prezentacije bolesti dolazi do zastoja u rastu, te progresivne gluhoće. Kod kasnijih prezentacija bolesti, kliničke karakteristike su rekurentne atake glavobolje koje liče na migrenozne glavobolje, povraćanje i konvulzije. Konvulzije često progrediraju do epileptičnog statusa, fokalnih neuroloških

znakova (hemipareza, hemianopsia), te razvoja kortikalnog slijepila i encefalopatije. Neurološke abnormalnosti su u početku intermitentne, a kasnije progrediraju do kome i smrti. Fokalni neurološki znaci klinički imponiraju kao epizode moždanog udara.

*Dijagnoza:* MRI mozga vizualizira promjene sa hipersignalom u T2 vremenu, multifokalno na različitim mjestima u bijeloj masi, korteksu i moždanom stablu. Prikazane promjene najčešće ne korespondiraju s vaskularnom distribucijom. Inicijalne promjene su obično u okcipitalnim režnjevima. Daljnja progresija bolesti dovodi do promjena u kori velikog i malog mozga, bazalnim ganglijama i talamusu. Koncentracija laktata u krvi i cerebro-spinalnom likvoru je povećana. Mišićnom bipsijom se potvrđuje alteracije mitohondrijalne ultrastrukture (28).

*Poremećaji lipoproteina:* Kolesterol i trigliceridi se transportiraju u cirkulaciji u makromolekularnim kompleksima, koji su označeni kao lipoproteini. Različiti urođeni poremećaji lipoproteina mogu uzrokovati prijevremenu cerebrovaskularnu bolest kod dojenčadi i djece. Povećana koncentracija lipoproteina dovodi do oštećenja endotela krvnih žila što dalje uzrokuje formiranje tromba. U nekim pedijatrijskim studijama o moždanom udaru, poremećaji lipida (visoka koncentracija triglicerida, niska koncentracija HDLC) ustanovljeni su u 20% slučajeva. Porodična anamneza ove djece pokazala je povećanu incidenciju prijevremene koronarne bolesti srca i rane ishemične cerebrovaskularne bolesti. Ishemični inzulti mogu uzrokovati tranzitornu ili permanentnu hemiplegiju (7).

*Homocistinurija:* Homocistinurija je autosomalno recesivno oboljenje, čija je incidencija prema podacima neonatalnog screeninga od 1:200000 tisuća do 1:350000 tisuća živorođenih (29). Genska mutacija izaziva deficit enzima cistation sintetaze, čime je poremećen daljnji metabolizam homocisteina, te dolazi do akumulacije homocisteina i njegovog prekursora metionina. Gen koji kodira sintezu cistation sintetaze lociran je na dugom kraku kromosoma 21. Homocistinurija je progresivno, multis-

stemsko oboljenje, gdje su najviše zahvaćeni oči, kostur, centralni nervni sustav i vaskularni sustav. Na oku se najčešće javlja ektopija leće. Na kosturu se najčešće javljaju osteoporoza, skolioza, te dugi ekstremiteti s marfanoidnim aspektom djeteta. Mentalna retardacija je često 1. prepoznati znak. Prohodavanje može kasniti, neki pacijenti imaju hod poput Charile Chaplina. Pacijenti s homocistinurijom su u riziku za nastanak tromboemboličkih epizoda u velikim i malim krvnim žilama. Naročito su česti cerebrovaskularni inzulti, koji se mogu pojaviti u bilo kom uzrastu i izazvati hemiparezu, konvulzije, atrofiju očnog živca. Moguća je i okluzija krvnih žila bubrege, pulmonalne arterije, koronarnih krvnih žila, što može izazvati ozbiljnu hipertenziju renovaskularnog porijekla, cor pulmonale, ishemičnu bolest srca.

Uzrok tromboembolizmu je efekt povećane koncentracije homocisteina u serumu, koji dovodi do promjene u zidovima krvnih žila i povećava adhezivnost trombocita. Kod ovih bolesnika se javljaju različite abnormalnosti faktora koagulacije i funkcije trombocita. Oko 40% pacijenata s ovim poremećajem pokazuje kliničko poboljšanje nakon terapije visokim dozama B vitamina 829.

#### DIJAGNOZA

- Anamneza i fizikalni pregled u cilju identificiranja eventualnog oboljenja ili traume koji bi mogli izazvati moždani udar
- Lumbalna punkcija
- EEG registracija može pomoći u lokalizaciji procesa, ali rijetko pomaže u detekciji uzroka
- CT craniuma može vizualizirati svježa krvarenja, velike zone infarkta
- Transkranijalni Doppler je neinvazivna i vrijedna pretraga, koja omogućava vizualizaciju krvnih žila
- Magnetska rezonanca mozga je suverena za ranu detekciju ishemičnog infarkta mozga (unutar 24 h)
- Magnetska angiografija je pouzdana za prikazivanje cerebralne cirkulacije

- Konvencionalna angiografija se koristi u slučajevima urednog nalaza MRI i MRA mozga kod ishemičnog infarkta, te u slučajevima kada se planira kirurški zahvat
- Mangetska angiografija daje više podataka o protoku, nego o vaskularnoj strukturi
- Kardiološka evaluacija (elektrokardiogram i ehokardiografija)
- Hematološke pretrage, uključujući i koagulacioni status
- C3, C4, reuma faktor, antinuklearna antitijela u slučajevima nejasnog vaskulitisa
- Antifosfolipidna antitijela (lupus antikoagulant, anticardiolipinska antitijela)
- Metaboličke pretrage

#### DIFERENCIJALNA DIJAGNOZA

- Tumor
- Traumatski ekstraduralni ili subduralni hematomi
- Infekcija centralnog nervnog sustava
- Demijelinizirajuće bolesti (npr. akutni demijelinizirajući encephalomyelitis)
- Migrena

#### TERAPIJA

- Opća suportivna terapija (održavati tjelesnu temperaturu između 36,5-37°C, terapija konvulzija)
- Nisko molekularni heparin za trombozu venskih sinusa
- Trombolitička terapija (npr. aktivator tkivnog plazminogena) je korisna unutar 3 h nakon akutnog ishemičnog moždanog udara kod odraslih, ali kod djece nije ispitivana
- Kod anemije srpastih stanica redovne transfuzije smanjuju incidenciju moždanog udara, potrebno je održavati koncentraciju hemoglobina S <20%
- Imunoterapija kod vasculitisa

- Kirurška terapija kod masivnih intrakranijalnih krvarenja - evakuacija hematoma, arteriovenskih anastomoz, cerebralnih aneurizmi
- B vitamin kod homocistinurije
- Koenzim Q10 kod mitohondrijalnih oboljenja
- Acetil salicilna kiselina (1 mg/kg/dan) za prevenciju ishemičnog moždanog udara u situacijama gdje postoji visoki rizik
- Rana rehabilitacija - fizikalna terapija, logopedski i psihološki tretman, okupacijska terapija (multidisciplinarni pristup)

#### PROGNOZA

- Prognoza zavisi u značajnoj mjeri od etiologije moždanog udara i volumena infarktom zahvaćene zone. Ukoliko je volumen infarktom zahvaćenog moždanog tkiva veći od 10% intrakranijalnog volumena, ishod je lošiji (30)
- Kod idiopatskih ishemičnih moždanih udara prognoza je relativno dobra
- Stupanj oporavka je varijabilan, značajan napredak se postiže unutar prva 3 tjedna nakon moždanog udara, a dalji spori napredak se može nastaviti mjesecima
- Disfazija se može javiti kod desnostrane hemiplegije, ukoliko je zahvaćen korteks, kod djece mlađe od 5 godina afazija se najčešće povlači, zahvaljujući plasticitetu mozga
- Zahvaljujući plasticitetu mozga, ishod nakon moždanog udara kod djece je bolji u odnosu na odrasle
- Ishemični infarkti kod djece imaju bolju prognozu u odnosu na hemoragične infarkte

#### LITERATURA

- Lynch JK, Hirtz DG, De Veber G, Nelson KB. Report of the National Institute of Neurological Disorders and Stroke Workshop on Perinatal and Childhood Stroke. *Pediatrics* 2002; 109 (1): 116-23.
- Matta AP, Galvao KR, Oliveira RS. Cerebrovascular disorders in childhood etiology, clinical presentation and neuroimaging findings in a case series study. *Arq Neuropsiquiatr*. 2006; 62 (2): 181-5.
- Kirkham FJ. Stroke in Childhood. *Arch Dis Child* 1999; 81: 85-9.
- Braun KP, Kapelle LJ, Kirkham FJ, De Veber G. Diagnostic pitfalls in paediatric ischemic stroke. *Dev Med Child Neurol* 2006; 48 (12): 985-90.
- Siddiqui TS, Rehman A, Ahmed B. Etiology of strokes and hemiplegia in children presenting at Ayub Teaching Hospital, Abbottabad. *J Ayub Med Coll Abbotabad* 2006; 18 (2): 60-3.
- Salih MA, Abdel-Gader AG, Al-Jarallah AA et al. Stroke in Saudi children. Epidemiology, clinical features and risk factors. *Saudi Med J* 2006; 27 (suppl 1): 2-20.
- Fenichel G. Cerebrovascular disease. U: Fenichel G. *Clinical Pediatric Neurology: A Signs and Symptoms Approach*, 5. izd. Philadelphia. W. B. Saunders Company, 2005; 256-63.
- Johnston M. Acute Stroke Syndromes. U: Behrman RE, Kliegman RM, Jenson HB. *Nelson Textbook of Pediatrics*, 17 izd. Philadelphia: W. B. Saunders Company, 2004; 2035-8.
- Aicardi J. Arterial occlusive disorders. U: Aicardi J. *Diseases of the Nervous System in Childhood*, 2. izd. London: Mac Keith Press, 1998; 547-59.
- Weindling M. Clinical aspects of brain injury in the preterm infant. U: Lagercrantz H et al. *The Newborn Brain*. Cambridge: Cambridge University Press, 2002; 443-78.
- Heljić S. Destraktivne lezije mozga. U: Heljić S. *Ultrasonografija mozga novorođenčeta: klinička primjena*. Sarajevo: Jež, 2002; 60-2.
- Heljić S. Fokalni infarkti. U: Heljić S. *Ultrasonografija mozga novorođenčeta: klinička primjena*. Sarajevo: Jež, 2002; 147-51.
- Hetherington R, Tuff L, Anderson P, Miles B, de Veber G. Short-term intellectual outcome after ischemic stroke and sinovenous thrombosis in childhood and infancy. *J Child Neurol* 2005; 20 (7): 553-9.
- Omeroglu RE, Olgar S, Nisli K, Elmaci T. Recurrent hemiparesis due to anterior mitral leaflet myxomas. *Pediatr Neurol* 2006; 34 (6): 490-4.
- Mc Crindle BW, Karamlou T, Wong H et al. Presentation, management and outcomes of thrombosis for children with cardiomyopathy. *Can J Cardiol* 2006; 22 (8): 685-90.
- Bekun Y, Padeh Sbarash J et al. Antiphospholipid syndrome and recurrent thrombosis in children. *Arthritis Rheum* 2006; 55 (6): 850-5.
- Sebire G, Tabarki B, Saunders DE et al. Cerebral venous sinus thrombosis in children: risk factors, presentation, diagnosis and outcome. *Brain* 2005; 128 (3): 477-89.
- Waseem M, Atkuri L, Laureta E. A febrile child with seizure and hemiparesis. *Pediatr Emerg CARE* 2006; 22 (11): 718-21.
- Sasiadek MJ, Sosnowska-Pacuszko D, Zielinska M, Turek T. Cerebral venous thrombosis as a first presentation of diabetes. *Pediatr Neurol* 2006; 35 (2): 135-8.
- American Academy of Pediatrics - Committee on Fetus and Newborn. Controversies Concerning Vitamin K and the Newborn. *Pediatrics* 2003; 112 (1): 191-2.
- Hubbard D, Tobias JD. Intracerebral hemorrhage due to hemorrhagic disease of the newborn and failure to administer vitamin K at birth. *South Med J* 2006; 99 (11): 1216-20.
- Bulas D. Screening children for sickle cell vasculopathy: guidelines for transcranial Doppler evaluation. *Pediatr Radiol* 2005; 35 (3): 235-41.
- Lee MT, Piomelli S, Granger S et al. Stroke Prevention Trial in Sickle Cell Anemia (STOP): extended follow up and final results. *Blood* 2006; 108 (3): 847-52.
- Millichap JG. Electroencephalography, hyperventilation and stroke in children with sickle cell disease. *Clin EEG Neurosci* 2006; 37 (3): 190-2.
- Fenichel G. Arteriovenous malformations. U: Fenichel G. *Clinical Pediatric Neurology: A Signs and Symptoms Approach*, 5. izd. Philadelphia. W. B. Saunders Company, 2005; 106-7.
- Jea A, Smith ER, Robertson R, Scott RM. Moyamoya Syndrome Associated With Down Syndrome: Outcome After Surgical Revascularization. *Pediatrics* 2005; 116 (5): 694-701.
- Khan N, Schuknecht B, Boltshauser EW et al. Moyamoya disease and Moyamoyasynndrome, experience in Europe; choice of revascularisation procedures. *Acta neurochir* 2003; 145 (12): 1061-71.
- Johnston M. Encephalopathies. U: Behrman RE, Kliegman RM, Jenson HB. *Nelson Textbook of Pediatrics*, 17 izd. Philadelphia: W. B. Saunders Company, 2004; 2023-7.
- Rezvani I, Rosenblatt DS. Methionin. U: Behrman RE, Kliegman RM, Jenson HB. *Nelson Textbook of Pediatrics*, 17 izd. Philadelphia: W. B. Saunders Company, 2004; 405-7.
- Ganesan V, Ng V, Chong WK, Kirkham FJ, Connelly A. Lesion volume, lesion location and outcome after middle cerebral artery territory stroke. *Arch Dis Child* 1999; 81: 295-300.

*Summary*

STROKE IN INFANTS AND CHILDREN

*F. Hadžagić-Ćatibušić*

*Stroke in infants and children is an important cause of morbidity and mortality. The etiology is identified in 66-75% of cases. Clinical features vary with age of the child and the location of the stroke. The left middle cerebral artery is the most affected vascular area. As a consequence, right hemiparesis (or hemiplegia) is the most frequent neurological deficit. More than a half of survivors develop some neurologic or cognitive problem, one third have a recurrence, and 5% to 10% of affected children die. Pediatric stroke registries are needed to generate data regarding risk factors, recurrence risk and outcome. These data are necessary to identify for improvement of the future treatment and prevention.*

Descriptors: STROKE, CHILD, NEUROLOGICAL DEFICIT, PREVENTION