

**UNIVERSITATEA DE MEDICINĂ ȘI FARMACIE**

**„CAROL DAVILA”**

**STROKE-UL LA NOU-NĂSCUT ȘI  
SUGAR**

**TEZĂ DE DOCTORAT**



**REZUMAT**

**Conducător științific: Prof. Dr. Bogdan Ovidiu POPESCU**

**Doctorand: Dr. Magdalena SANDU**

**București**

**2017**

## **Cuprins**

### **Partea I-Stadiul cunoașterii actuale**

#### **Capitolul I Accidentul vascular cerebral pediatric**

1.1 Termeni utilizați și definiții.....	4
1.2 Istoric.....	4
1.3 Epidemiologie.....	6
1.4 Embriologie-angiogeneza vaselor cerebrale.....	9

#### **Capitolul II Accidentul vascular neonatal**

2.1 Date generale.....	13
2.1.1 Accidentul cerebral ischemic perinatal.....	13
2.1.2 Hemoragia intracerebrală.....	14
2.2 Factorii de risc.....	15
2.2.1 Cauzele materne.....	15
2.2.2 Patologia placentei.....	16
2.2.3 Cauzele fetale.....	17
2.3 Tabloul clinic al accidentului vascular cerebral neonatal/presupus neonatal.....	18

#### **Capitolul III Electroencefalografia la nou-născut- utilitatea în accidentul vascular**

<b>cerebral neonatal.....</b>	<b>26</b>
-------------------------------	-----------

#### **Capitolul IV Metode de diagnostic imagistic al accidentului vascular cerebral neonatal**

4.1 Ecografia cerebrală.....	34
4.2 Tomografia computerizată cerebrală.....	42
4.3 Tomografia cu emisie de pozitroni.....	44
4.4. Imagieria cerebrală prin rezonanța magnetică.....	46

**Capitolul V Managementul acut al accidentului vascular cerebral neonatal**

5.1	Neuroprotecția.....	54
5.2	Considerații actuale despre terapia antitrombotică.....	55
5.3	Hipotermia.....	56
5.4	Monitorizarea electroencefalografică.....	58

**Capitolul VI Managementul sechelelor accidentului vascular cerebral neonatal**

6.1	Recuperarea deficitului motor.....	61
6.2	Epilepsia secundară.....	63
6.3	Alte efecte reziduale ale accidentului vascular cerebral neonatal.....	64
6.4	Integrarea socială și calitatea vieții.....	65
6.5	Perspectiva viitoare-terapia cu celule stem.....	66

**Partea a-II-a Contribuții proprii**

<b>Capitolul I</b>	<b>Motivația și obiectivele studiului doctoral.....</b>	<b>68</b>
<b>Capitolul II</b>	<b>Materiale și metode.....</b>	<b>70</b>
<b>Capitolul III</b>	<b>Rezultate.....</b>	<b>80</b>
<b>Capitolul IV</b>	<b>Discuții.....</b>	<b>124</b>
<b>Capitolul V</b>	<b>Concluzii finale.....</b>	<b>129</b>
<b>Bibliografie.....</b>		<b>132</b>

În cele ce urmează va fi utilizată denumirea de accident vascular cerebral (AVC), pentru a defini leziunea sistemului nervos central, de cauză ischemică sau hemoragică, demonstrabilă clinic, imagistic și anatomopatologic<sup>1</sup>.

Termenul „stroke” a fost preluat de către unii autori, din literatura anglo-saxonă, în prezent existând o tendință de neologizare a limbajului medical românesc, explicată de dorința unei acordări a acestuia la sursele de informație internațională.

Conform definiției Organizației Mondiale a Sănătății (OMS), **AVC reprezintă o patologie de cauză vasculară, manifestată prin semne de afectare rapid progresivă, focală sau globală a activității cerebrale, care poate duce la deces, cu simptome care durează cel puțin 24 de ore.** Aceasta definiție conține atât AVC ischemic, fie că se vorbește despre ocluzia arterială sau de tromboza venoasă, cât și cel hemoragic. În sensul cel mai strict, hemoragia subarahnoidiană fără semne de disfuncție cerebrală, nu este inclusă în această definiție, deși cei mai mulți autori o fac<sup>2</sup>, astfel încât AVC hemoragic include hemoragia intra-cerebrală non-traumatică, cu extravazare de sânge în parenchimul cerebral și hemoragia subarahnoidiană<sup>3</sup>.

Valoarea incidenței se situează în jurul cifrei de 1 la 4000 de copii născuți vii pe an. Când se ia în considerare perioada 0-18 ani, atunci incidența este de 11 la 100.000 pe an<sup>4</sup>. AVC reprezintă una din primele zece cauze de mortalitate la copil<sup>5</sup>, iar în contrast cu populația adultă, unde cauzele ischemice predomină, la copil raportul este aproape unitar între AVC ischemic și hemoragic<sup>2</sup>.

În ceea ce privește tromboza venoasă cerebrală la copil, ea se situează ca incidență, la 0.67/100.000 pe an<sup>6</sup>, în studiul cel mai amplu publicat până în prezent.

Aceste cifre au surse de citare internaționale, în țara noastră neexistând până în prezent un registru național sau lucrări cu analiză statistică pe loturi consistente de pacienți. Există raportări de cazuri care nu pot ajuta substanțial la identificarea incidenței sau prevalenței în țara noastră.

În România este posibil ca acest diagnostic să fie subestimat, din cauza întârzierii diagnosticului.

Centrul Național pentru Statistica Medicală din SUA raporta în 2007 că decesul, având drept cauză AVC, are o incidență de 3,1/100.000, la copilul cu vârsta sub 1 an, 0,4/100.000 la copiii cu vârsta 1-4 ani și 0,2/100.000 la cei cu vârste cuprinse între 5-14 ani<sup>7</sup>. *În țara noastră nu au fost publicate până în prezent date cu privire la mortalitatea prin AVC la nou-născut.*

Majoritatea analizelor au identificat vârsta de sub 1 an ca fiind cea mai expusă<sup>2</sup>. În cadrul acestei perioade, nou-născutul are riscul cel mai mare atingând valori între 8%<sup>8</sup> și 35%<sup>9</sup> dintre copiii afectați. Incidența la aceasta vârstă, se situează între 20 și 60 la 100,000 de nașteri

cu făt viu<sup>10, 11</sup>. Ne atrage atenția faptul că, deși cu cea mai mare incidență, nou-născutul are totuși cea mai mică rată a mortalității<sup>2</sup>. În ceea ce privește diferențele între sexe, în majoritatea studiilor, valorile incidenței sunt mai mari la băieți<sup>12</sup>, Internațional Pediatric Stroke Study (IPSS) desfășurat pe 1187 de copii afirmă un raport de 1,49 între sexul masculin și feminin<sup>13</sup>. Se reliefează de asemenea și o diferență în ceea ce privește mortalitatea, tot în defavoarea sexului masculin<sup>2</sup>. *În România nu există date statistice comparative la copil cu privire la diferențele etnice în AVC neonatal și la sugar.*

Survenit între 20 de săptămâni de gestație și 28 de zile de viață, AVC ischemic perinatal reprezintă un grup heterogen de entități, care au drept consecință modificarea patologică a fluxului cerebral, ca urmare a trombozei arteriale sau venoase, precum și a embolizării, demonstrabilă prin studii imagistice și neuropatologice<sup>14</sup>. AVC arterial ischemic perinatal este cea mai frecventă formă, fiind responsabil pentru aproximativ 2/3 din cazurile diagnosticate<sup>15</sup>; locul predilect al injuriei este artera cerebrală medie, iar consecința cea mai des întâlnită pe termen lung este hemipareza.

AVC hemoragic neonatal are o prevalență de aproximativ 6.2 la 100 000 nou-născuți vii. Encefalopatia este simptomul cardinal, fiind citat în 100% din cazuri, urmat fiind de crizele epileptice în 65% din cazuri. AVC hemoragic perinatal este raportat ca tipic unifocal (74%) și unilateral (83%)<sup>16</sup>. Etiologia sa include trombocitopenia, malformațiile cavernoase, însă cele mai multe din cazuri rămân idiopatice. Alți factori de risc citați sunt sexul masculin, stressul fetal, secțiunea cezariană efectuată în urgență, pre și post maturitatea.

AVC neonatal are la bază factori materni, patologii ale placentei și/ sau ale fătului, ce au fost detaliate în extenso, **în capitolul II** al lucrării de doctorat.

Tabloul clinic al acestei patologii este diferit, în funcție de momentul diagnosticului. În **prezentarea acută** nou-născutul poate manifesta crize epileptice (în special la nou-născut), deficit focal instalat în decursul a 24 ore (tipic cu aspect de hemipareză), grade diferite de alterare a conștienței până la comă (în special în cel hemoragic sau tromboza de vase mari). **Prezentarea la distanță** de momentul producerii agresiunii vasculare, este cea mai des întâlnită în neurologia pediatrică, diagnosticul în aceste cazuri fiind stabilit retrospectiv, conturând **AVC presupus perinatal**. La examinarea sugarului se poate constata următoarele: plagiocefalie, laterocolis, deficit neurologic focal, întârziere în dezvoltarea neuro-motorie, crize epileptice, deficit vizual asociat sau nu cu strabism. Semnul cel mai constant este hemipareza.

În **capitolul al III lea** se aduc detalii despre Electroencefalograma neonatală. EEG este una dintre puținele metode care poate oferi detalii despre funcționalitatea creierului la această vârstă. Totuși, interpretarea traseelor nu este simplă și necesită cunoașterea

elementelor fiziologice tranzitorii între 24 și 44 de săptămâni-vârstă conceptuală (suma săptămânilor ante și post partum), reper esențial pentru interpretarea ritmului EEG de fond.

Înregistrarea EEG la nou-născut este necesar a fi făcută cu mai multe tipuri de canale<sup>17,18</sup>, poligrafic, pentru a putea diferenția diverse tipuri de artefacte sau fenomenele paroxistice de crizele epileptice. Monitorizarea video este „gold standard” de investigare<sup>18</sup> a manifestărilor bruște, paroxistice, stereotipe, fără o explicație evidentă, dar și în cazul retragerii medicației anticonvulsivante sau pentru studiul aspectului de „burst-suppression”.

Neuroimagingul reprezintă o condiție „sine qua non” pentru a identifica și cuantifica extensia leziunilor în cadrul AVC neonatal/presupus neonatal, iar acestea sunt detaliate în **capitolul al IV lea**.

Cele trei metode prin care aceasta poate fi evidențiată sunt: ecografia cerebrală (EC), tomografia computerizată (CT) și imagistica prin rezonanță magnetică (IRM). Tomografia computerizată se utilizează din ce în ce mai rar, pentru diagnosticul AVC, din cauza dozei mari de radiație pe care o presupune și a diferenței nesemnificative între rezultatele obținute prin această metodă, comparativ cu o EC de bună calitate<sup>19</sup>.

În prezent, nu sunt suficiente date din care să rezulte atitudinea potrivită în ceea ce privește managementul acut sau terapia cronică pentru a împiedica recidiva. Este clar că în marea majoritate a situațiilor, AVC neonatal, cel puțin în experiența noastră, este diagnosticat la distanță de agresiunea acută, când fereastra terapeutică este închisă. Terapia nu poate fi extrapolată de la adult întrucât: 1) factorii de risc și evenimentele trigger sunt dependente de vârstă; 2) conformația vaselor cerebrale, statusul neurologic și hematologic al nou-născutului diferă mult de cel al adultului, ceea ce are implicații în balanța risc/beneficiu a tratamentului; 3) consecințele pe termen lung ale AVC neonatal nu pot fi estimate cu aceeași siguranță ca și în cazul adulților<sup>20</sup>.

În cadrul **capitolului al V lea** au fost precizate, în cadrul managementului acut, aspecte care vizează neuroprotecția, terapia antitrombotică și monitorizarea EEG neonatală. În țările dezvoltate hipotermia este standardul de tratament în hipoxia acută perinatală, însă în țara noastră este încă la început. Sunt foarte puține centre care o pot utiliza în România, impedimentul principal fiind costul prohibitiv al echipamentului. Date fiind rezultatele excelente în ceea ce privește reducerea sechelelor encefalopatiei hipoxic ischemice la nou-născuții tratați cu hipotermie, ar putea reprezenta o opțiune terapeutică și în ceea ce privește AVC neonatal.

Nu s-a folosit decât în foarte puține cazuri, dat fiind diagnosticul de obicei tardiv al acestuia și prognosticul în general bun. Totuși, în situațiile în care se evidențiază leziuni

hemoragice intra-parenchimotoase, în extindere, cu potențial de a afecta a structurilor cerebrale esențiale (trunchi cerebral, capsula alba internă, arie vizuală primară, etc.), hipotermia ar putea fi utilizată.

Axul central al întregului concept de management cronic, detaliat în **capitolul al VI lea**, îl reprezintă abordarea multidisciplinară a diagnosticului, pentru cuantificarea cât mai exactă a sechelelor. Ulterior diagnosticării, începe procesul de reabilitare, care reprezintă un parcurs de ameliorare a deficitelor reziduale post AVC. Acesta este centrat pe familia pacientului și începe cu explicarea diagnosticului și cu propunerea unei strategii pe termen lung. Există o diferență fundamentală de concept al recuperării copilului față de adult. Dacă la adult scopul este **recăpătarea** abilităților pre-AVC, la nou-născut, sugar și copil este **continuarea dobândirii** abilităților motorii și psihice corespondente vârstei, cu o permanentă stimulare a motivației. Reabilitarea are ca scop maximizarea potențialului creierului de a răspunde la agresiune, prin experiență sau stimulare externă <sup>21</sup>. Au fost redate aspecte care țin de epilepsia secundară AVC neonatal, tulburările de limbaj sau performanța cognitivă ulterioară, precum și detalii cu privire la integrarea socială a pacientului cu dizabilitate restantă. Utilizarea celulelor stem reprezintă o perspectivă de explorat în studii viitoare, putând avea efecte benefice în reducerea leziunii cerebrale, dacă sunt aplicate în fereastra terapeutică – încă incertă la acest moment.

## **MATERIALE ȘI METODE**

Studiul prezent-început în 2012- a fost realizat în mod retrospectiv și prospectiv, în perioada 2011-2016. Pacienții analizați s-au prezentat pentru evaluare neurologică în Spitalul Clinic de Copii „Victor Gomoiu” astfel:

1. La indicația medicului neonatolog/pediatru
2. În urgență la camera de gardă pentru posibile crize epileptice
3. Cu bilet de trimitere de la medicul de familie

Au fost utilizate următoarele **criterii de includere**:

1. Diagnostic imagistic de AVC confirmat prin rezonanță magnetică (cel puțin un examen de imagerie prin rezonanță magnetică cerebrală), în primele 28 de zile de viață
2. În cazul pacienților diagnosticați după 28 de zile de viață, au fost incluși doar cei la care anamneza indică perioada neonatală, ca fiind cea mai probabilă pentru momentul în care s-a produs leziunea

**Criteriile de excludere** au fost următoarele:

1. Istoric de consum matern de droguri
2. Encefalopatie hipoxic- ischemică neonatală
3. Meningo-encefalită neonatală
4. Malformația cerebrală

Au fost identificați 24 de pacienți care respectau criteriile de includere și excludere în studiu.

Protocolul de investigație a fost următorul:

1. Examen clinic
2. Măsurarea tensiunii arteriale
3. Analize uzuale de sânge – hemogramă cu frotiu, ionogramă, echilibru acido-bazic, transaminaze, uree, creatinină, sideremie, glicemie, proteine totale, profil lipidic, calciu ionic, calciu total, Timp Quick, APTT, Fibrinogen
4. Screening de trombofilie
  - anticorpi anti-fosfolipidici -atât la mamă cât și la făt
  - MTHFR - mutația metiltetrahidrofolat reductazei heterozigotă, homozigotă, heterozigot compus
  - Mutația factorului II /protrombina G20210A
  - Deficit de proteina C
  - Deficit de proteina S
  - Deficit de anti trombina III
  - Nivel crescut al homocisteinei
  - Activitate crescută factor VIIIc
  - Mutația factor XIII
  - Mutația activatorului de plasminogen (PAI)
5. Ecografie cerebrală – aparat Siemens ACUSON 2000 cu transductor de 5; 7,5; 10 MHz
6. Ecografie de cord trans-toracică aparat ACUSON X 300 Premium Edition și consult cardiologie pediatrică
7. Ecografie abdominală - aparat Siemens ACUSON 2000
8. Video-EEG computerizat- aparat Natus Nicolet One Wireless Amplifier 32/44/64 canale
9. Angio-CT cerebral aparat Optima 660 ASIR (în 2 cazuri- când nu a putut fi efectuată IRM imediat)
10. IRM cerebral aparat RM Optima 360 1,5 T / Siemens Magnetom Skyra 3 T- secvențe T1, T2, DWI, FLAIR, 3 D TOF, SWI, Pha

11. Evaluare psihologică (coeficient de dezvoltare) – teste folosite Adaptive Behaviour Assessment System second edition (ABAS II) și Raven

Cu excepția screening-ului de trombofilie și a evaluării imagistice (IRM sau CT), protocolul de investigație a fost efectuat în Spitalul Clinic de Copii „Victor Gomoiu”.

Evaluarea riscului de trombofilie s-a efectuat în Laboratorul de Hematologie al Institutului Clinic Fundeni și Synevo.

Ecografia cerebrală a fost efectuată utilizând fereastrele anterioară, posterioară, mastoidiană, temporală.

Ecografia cardiacă s-a efectuat în modul 2D – ferestrele suprasternală, apicală, parasternală și subcostală-modul M și Doppler.

Clinica de Neurologie pediatrică a Spitalului Clinic Copii „Victor Gomoiu”, prin dotările complexe actuale- aparate Natus NicoletOne Wireless Amplifier 32/44/64 canale-, poate contribui cu o evaluare video-EEG poligrafică, cu senzori multipli, singura de acest fel din țara noastră, la acest moment. Aceasta modalitate de examinare a nou-născutului nu este uzuală nici în centrele de epileptologie cu mare experiență din Europa sau SUA, în prezent; acest tip de investigație ne oferă posibilitatea de a monitoriza pacientul în maternitate sau în secțiile de terapie intensivă, oferind indicii importante despre semiologia crizelor epileptice neonatale. Investigația se poate efectua în sistem „wireless”, cu autonomie de 250 de m sau chiar în sistem ambulator (unic în îngrijirea pediatrică în România), la domiciliu sau în alt spital. Aceste două modalități de evaluare au dezavantajul absenței posibilității de monitorizare video concomitentă.

În cele ce urmează, voi detalia aspecte cu privire la metoda de monitorizare video-EEG cu aparatul Natus NicoletOne efectuată în clinica neurologie pediatrică a Spitalului „Victor Gomoiu”.

Pregătirea investigației are loc în cele mai multe cazuri cu o zi înainte, dacă nou-născutul este internat în clinică sau cu cel puțin o oră anterior ajungerii pacientului, permițând astfel eficientizarea timpului petrecut în laboratorul EEG al secției. Se pregătesc pasta abrazivă și cea adeziv - conductivă, electrozii de scalp, minim 11, în cazul nostru tip spider, din aur (fig. 31)



Fig.31 Electrode spider din Aur

care permit aplicarea ușoară pe scalp, electrozi pentru monitorizare cardiacă și a mișcărilor (EMG) concomitentă, senzor piezoelectric pentru spirogramă, satrometru și senzor Airflow neonatal. Aceasta monitorizare poligrafică este cu mult mai complexă decât aEEG, putând ajuta clinicianul în decelarea cauzei de fond a crizelor epileptice. În clinica noastră, monitorizăm electroencefalografic nou-născuții, într-o înregistrare de minim o oră, astfel fiind posibilă corelarea modificărilor EEG cu cele ale parametrilor cardiaci sau musculari, cu respectarea ghidurilor internaționale de monitorizare continuă neonatală <sup>18</sup>.

Pregătirea este extrem de importantă, necesitând degresarea atentă a scalpului și folosirea de pastă abrazivă în locurile desemnate pentru plasarea electrozilor (fig. 32).



Fig.32 Fixarea electrozilor spider pe scalp (imagine reprodusă cu acordul familiei)

Înregistrarea începe după ce echipa formată din medic neurolog pediatru și tehnician se asigură că parametrii tehnici sunt optimi și după ce se poziționează pacientul astfel încât să poată fi înregistrat video simultan cu cele 2 camere disponibile în laboratorul EEG. O cameră este fixată pentru a observa detaliile mișcărilor nou-născutului, iar cea de a doua pentru o imagine de ansamblu (fig. 33, 34).



Fig.33 imagine de ansamblu -stânga  
Monitorizare EEG nou-născut Secția Neurologie  
pediatrică, Spital Victor Gomoiu, noiembrie 2016  
(imagine reprodusă cu acordul familiei)

Fig.34 imagine detaliu -dreapta jos  
Monitorizare EEG nou-născut Secția Neurologie  
pediatrică, Spital Victor Gomoiu, noiembrie 2016  
(imagine reprodusă cu acordul familiei)



Montajul utilizat uzual este o combinație între cel longitudinal și transversal (Fp1-C3, C3-O1, Fp1-T3, T3-O1, Fp2-C4, C4-O2, Fp2- T4, T4- O2, C3-Cz, Cz-T4), care din experiența noastră s-a dovedit a fi edificator în privința grafoelementelor epileptogene. La nivelul liniei de mijloc cei 2 electrozi Fz și Pz din experiența noastră nu sunt neapărat necesari (fig. 35).



Fig. 35 Înregistrare EEG cu electrozi de scalp sterili adezivi, cu electrozi suplimentari ECG, EMG, pulsoximetru, efectuată în cadrul Secției Neurologie pediatrică a Spitalului Clinic de Copii „Victor Gomoiu”, București, decembrie 2015-monitorizare în timpul mesei (imagine reprodusă cu acordul familiei)

Monitorizarea EEG se poate efectua și când lumina este stinsă în laborator (metodă adjuvantă pentru inducerea fiziologică a somnului), camerele video fiind dotate cu infraroșu (fig.36).



În situațiile în care nou-născutul nu poate fi adus în clinica noastră, starea lui nefiind stabilă, o echipă formată dintr-un neurolog pediatru și tehnician EEG, uneori și un consultant tehnic Natus, se deplasează în secțiile de neonatologie unde efectuăm monitorizarea (fig.37 și 38 a, b).



Fig.38 a.b  
Monitorizare  
EEG de  
lungă durată  
la nou-născut  
în secția de  
Neonatologie  
a Spitalului  
Universitar  
de Urgență,  
București,  
martie 2016

imagini  
reproduse cu  
acordul  
familiei



În unele situații, montarea electrozilor a necesitat adaptarea la situații dificile, un exemplu fiind arătat în imaginile de mai jos. Nou-născutul este ventilat mecanic într-un dispozitiv mobil, fiind adus în clinica noastră, lucru necesar deoarece evaluarea inițială, efectuată în maternitatea unde s-a născut, prezenta multiple artefacte de mediu, care nu au putut fi eliminate și care împiedicau interpretarea corectă a traseului (fig. 39 a, b; fig. 40).



**a**

Fig. 39 a, b  
Monitorizare EEG  
de lungă durată la  
nou-născut ventilat  
mecanic adus în  
Clinica Neurologie  
pediatică a  
Spitalului “Victor  
Gomoiu”

imagini reproduse  
cu acordul familiei



**b**

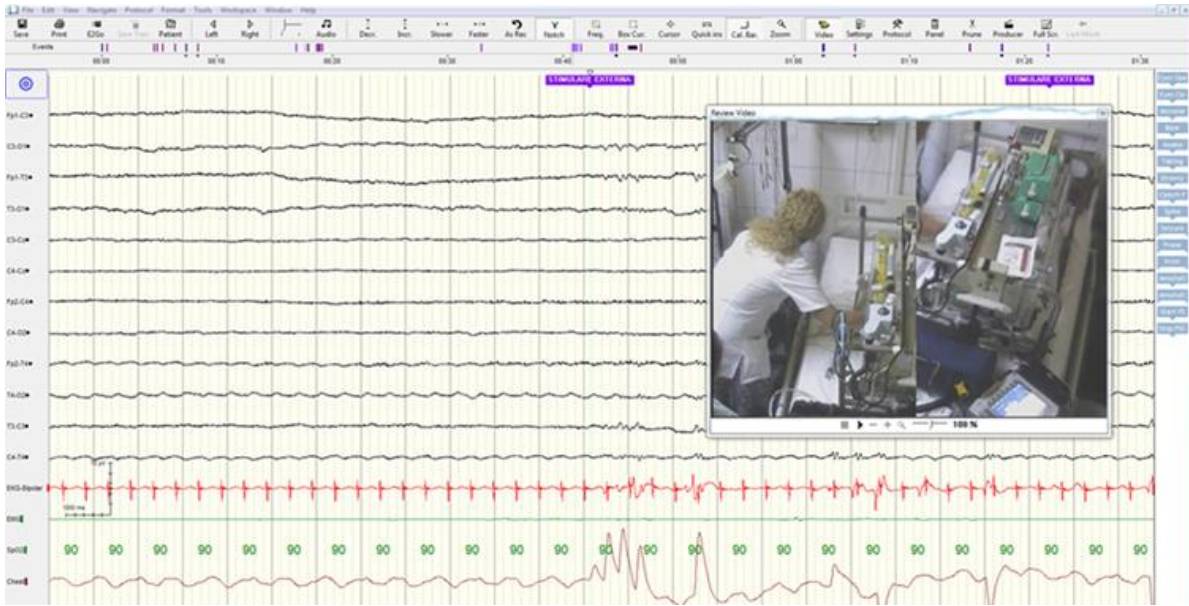


Fig. 40 Traseu EEG obținut într-un dispozitiv de ventilație mecanică mobilă, în Secția Neurologie pediatrică „Victor Gomoiu”

## REZULTATE

Analiza statistică realizată pe lotul rezultat prin aplicarea condițiilor de includere și excludere a arătat următoarele:

Din punct de vedere al distribuției pe sexe, patologia analizată predomină la sexul masculin, cu 15 cazuri, față de sexul feminin-9 (fig. 41).

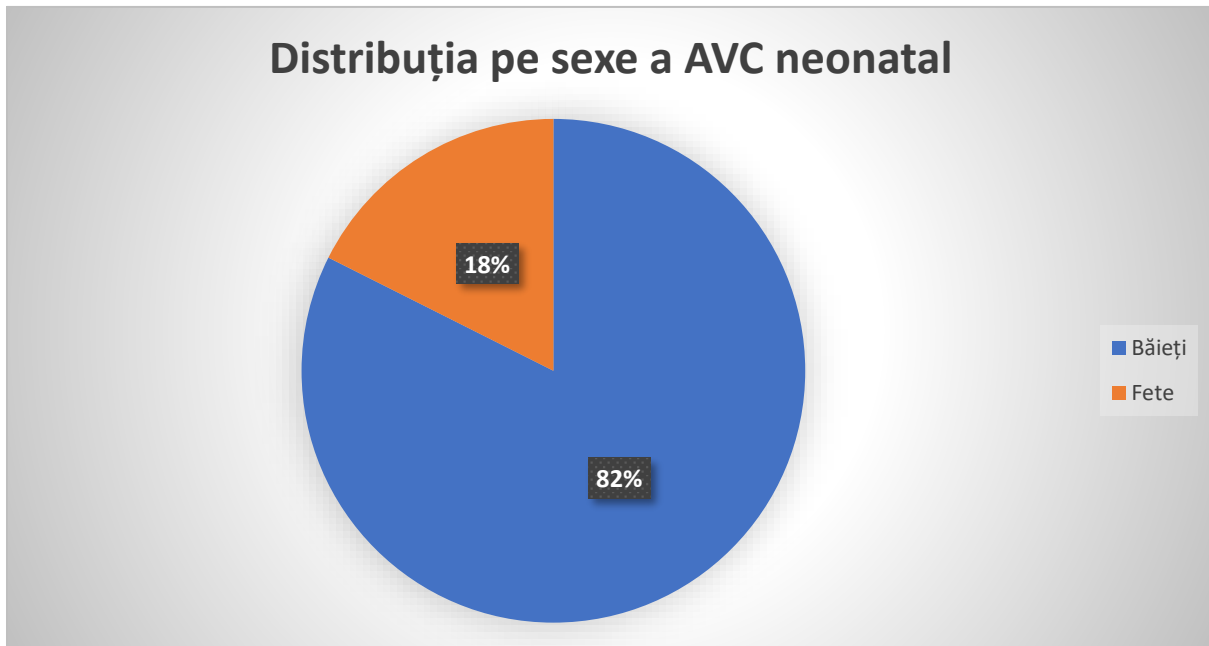


Fig. 41 Distribuția pe sexe a AVC neonatal în lotul studiat

Trebuie menționat că în cadrul acestui studiu, nu au existat diferențe etnice, toți pacienții și părinții acestora, fiind de rasă caucaziană.

Au fost studiate biletele de externare din maternitate, în vederea identificării elementelor care ar putea atrage atenția pentru diagnosticul de AVC.

Astfel din punct de vedere clinic, nou-născuții nu au prezentat, în marea lor majoritate, niciun indiciu al patologiei studiate sau modificări ale stării lor, care să justifice menționarea acestora în biletele de externare din maternitate (fig. 42).

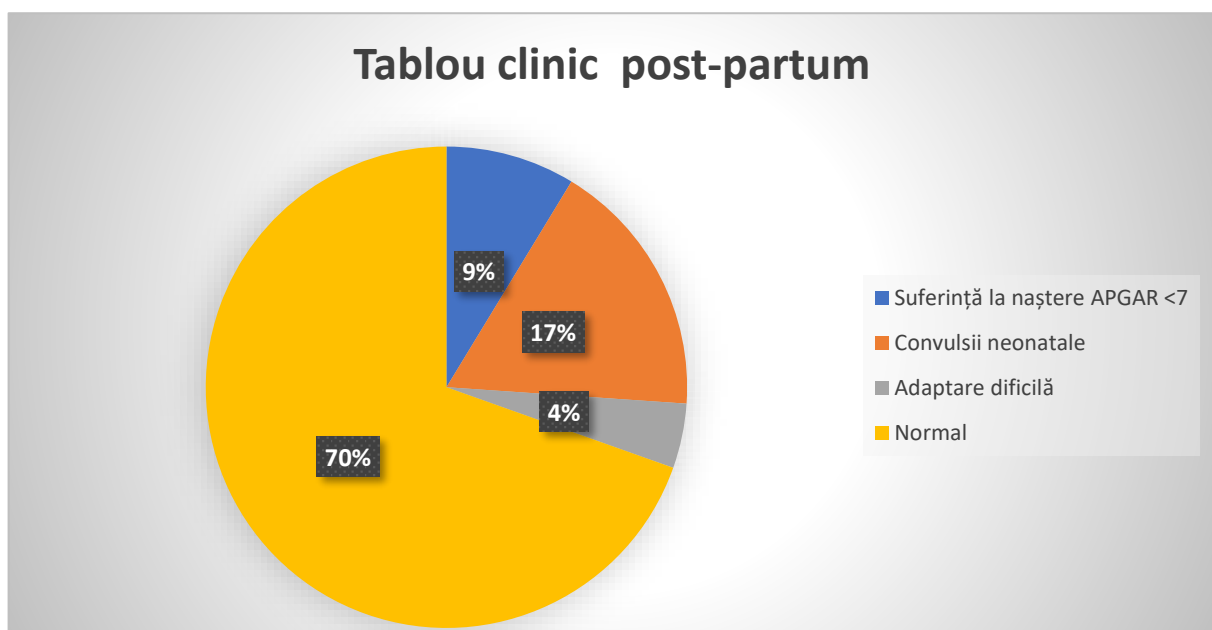


Fig. 42 Variante de tablou clinic la nou-născutul cu AVC

Doar 3 pacienți din cei 24 au fost diagnosticați cu convulsii neonatale și au avut indicație de urmărire neurologică ulterioară. În cazul unui singur pacient, simptomatologia a fost suficient de amplă încât să necesite intervenția neurologică și să poată fi confirmat imagistic la vârstă de nou-născut. Eticheta de „*adaptare dificilă*” a fost pusă pentru toate cazurile în care au fost făcute mențiuni despre starea clinică a nou-născutului, altele decât normală.

A fost analizat motivul care a adus pacientul la medic și care a dus în final la stabilirea leziunii compatibile cu AVC. A rezultat graficul de mai jos (fig. 43), în care se poate observa că în cele mai multe cazuri, întârzierea în dezvoltarea neuro-motorie a fost motivul principal de prezentare la medic, urmată îndeaproape de crizele epileptice. Hemipareza cu/ fără întârziere în achizițiile neurologice a fost remarcată la un număr egal de copii cu cei care prezentau crize epileptice.

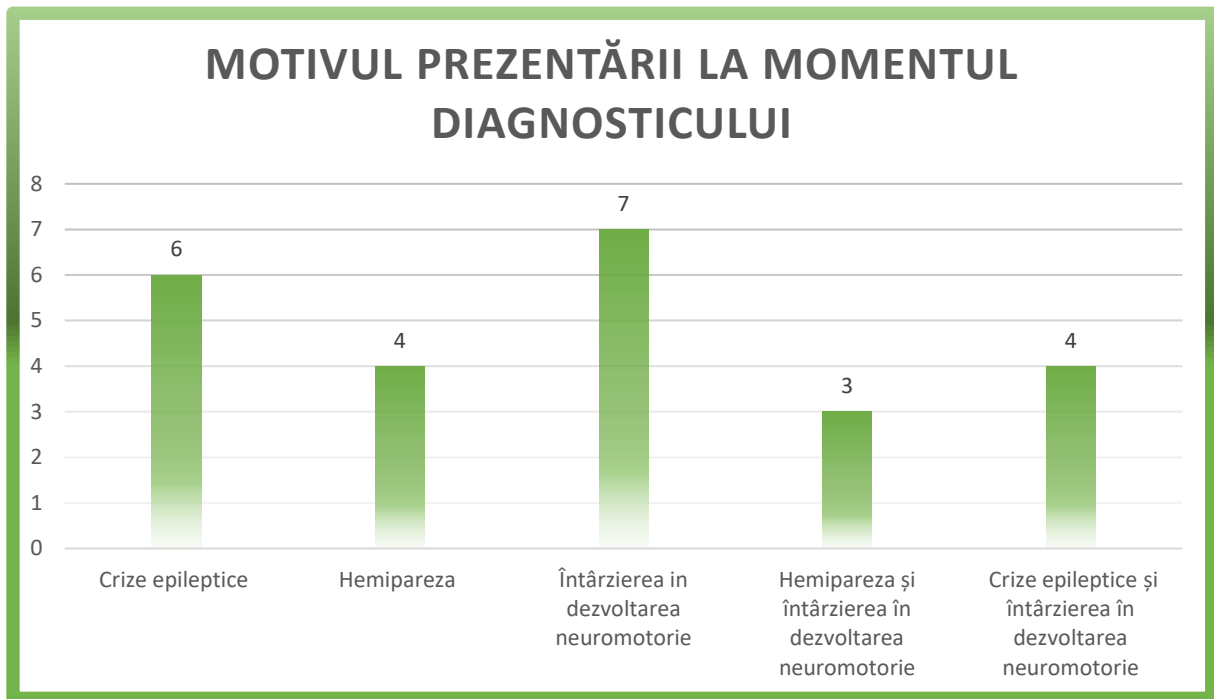


Fig. 43 Motivul prezentării la medic în momentul diagnosticului

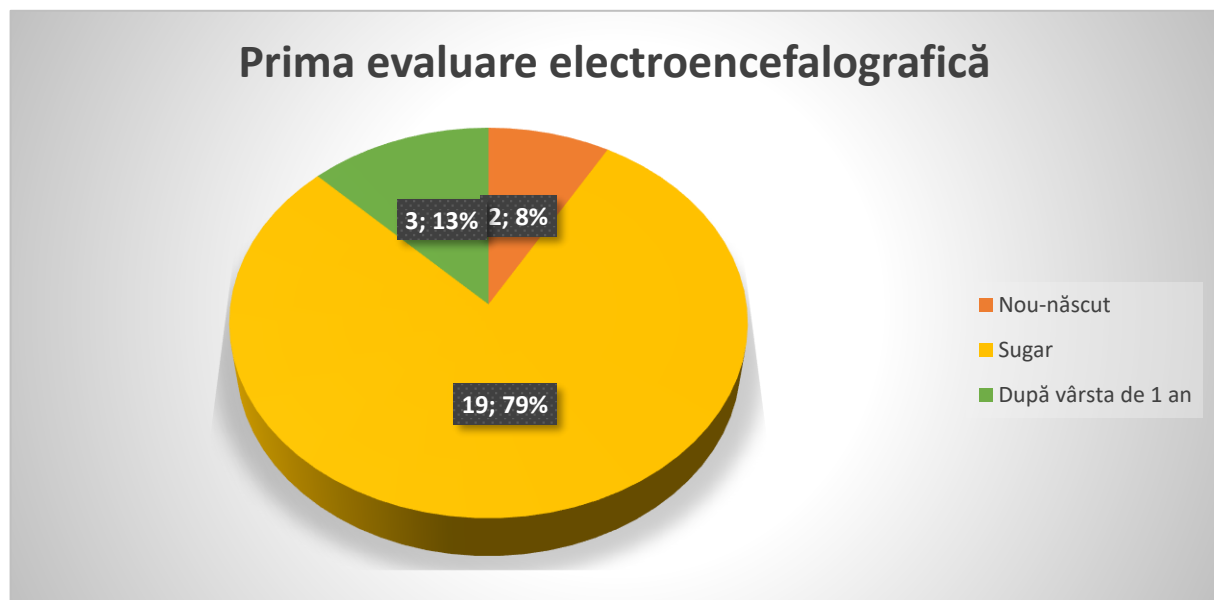


Fig. 44 Vârsta primei evaluări electroencefalografice

Cei mai mulți dintre pacienții din studiu, respectiv 19, au beneficiat de o evaluare EEG anterior vârstei de 1 an. Doar în cazurile a 2 pacienți această investigație a fost efectuată pentru prima dată în timpul perioadei neonatale. 76 de monitorizări electroencefalografice de tip poligrafic au fost efectuate în clinica Neurologie Pediatrică a Spitalului „Victor Gomoiu”, la nou-născut, începând din anul 2015- momentul dotării complete a laboratorului EEG. În cazul a 3 dintre pacienții lotului, indicația EEG a fost făcută după vârsta de 1 an.

Ecografia cerebrală- adeseori prima investigație imagistică efectuată în direcția diagnosticului, a fost efectuată în puține cazuri devreme, astfel (fig. 45):

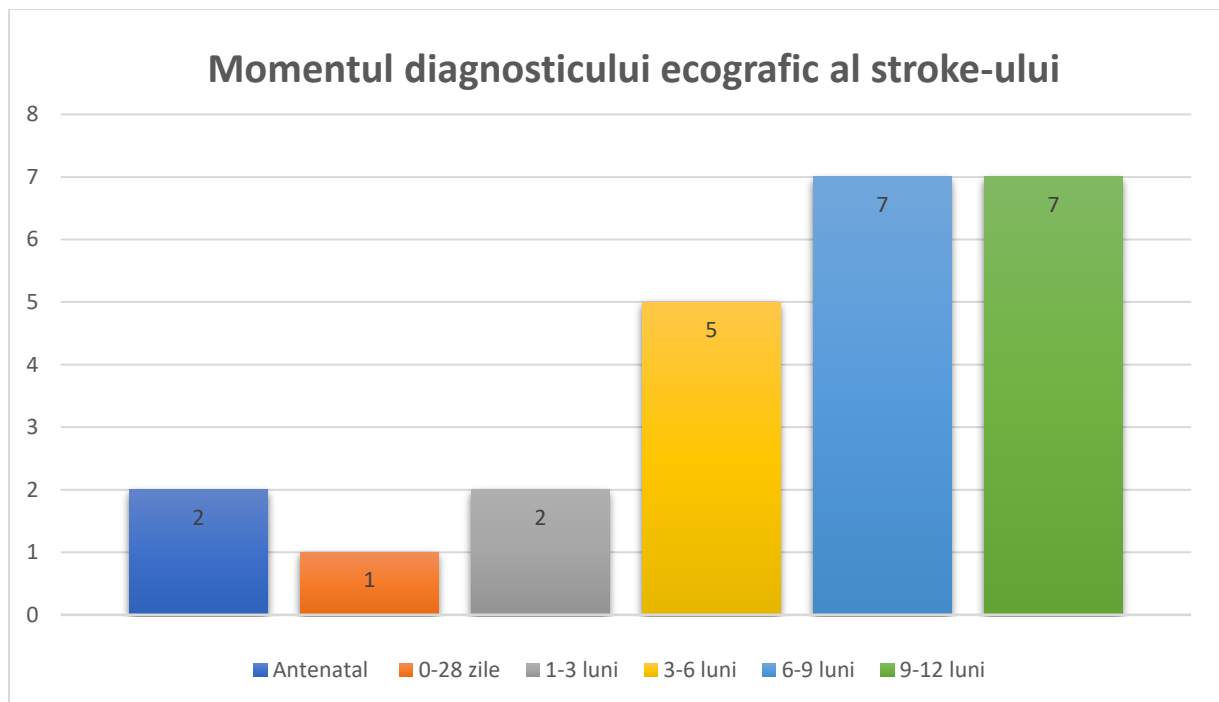


Fig. 45 Momentul diagnosticului ecografic al AVC presupus neonatal

Momentul confirmării diagnosticului de AVC cu imagerie prin rezonanță magnetică a fost studiat și în cadrul acestui lot, așa cum este ilustrat în figura de mai jos (fig.46). 11 pacienți din cei 24 incluși în studiu au fost diagnosticați cu leziuni compatibile cu AVC neonatal/presupus neonatal.

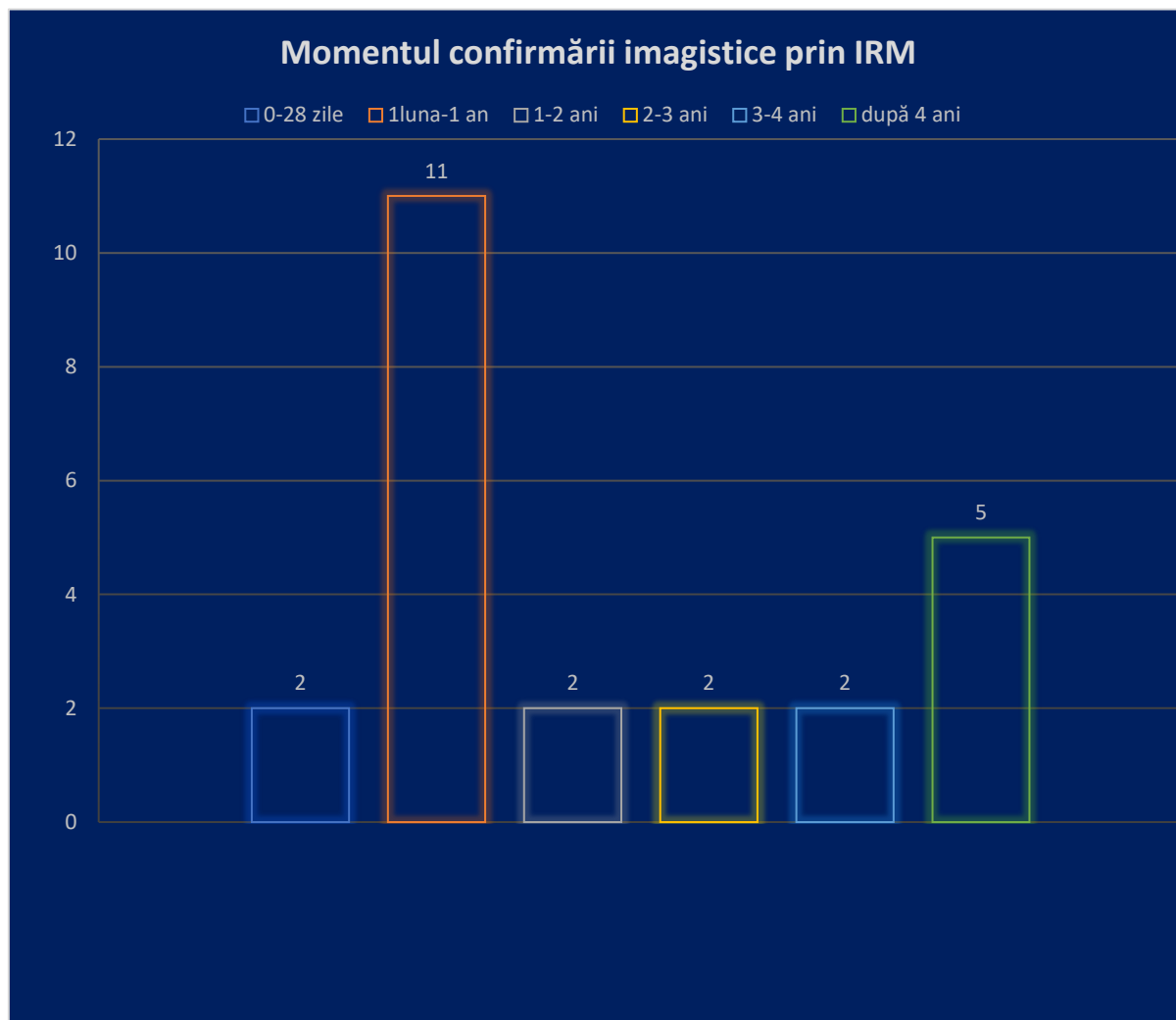


Fig. 46 Momentul confirmării imagistice prin rezonanța magnetică a AVC neonatal/presupus neonatal

În ceea ce privește tipul leziunii, AVC arterial ischemic ocupă proporția cea mai importantă, așa cum arată figura de mai jos, ocupând 71 % din cazurile analizate- 17 în număr absolut. AVC hemoragic a fost confirmat imagistic în 5 cazuri, iar în 2 situații, leziunile au fost compatibile cu tromboza de vase cerebrale (fig.47).

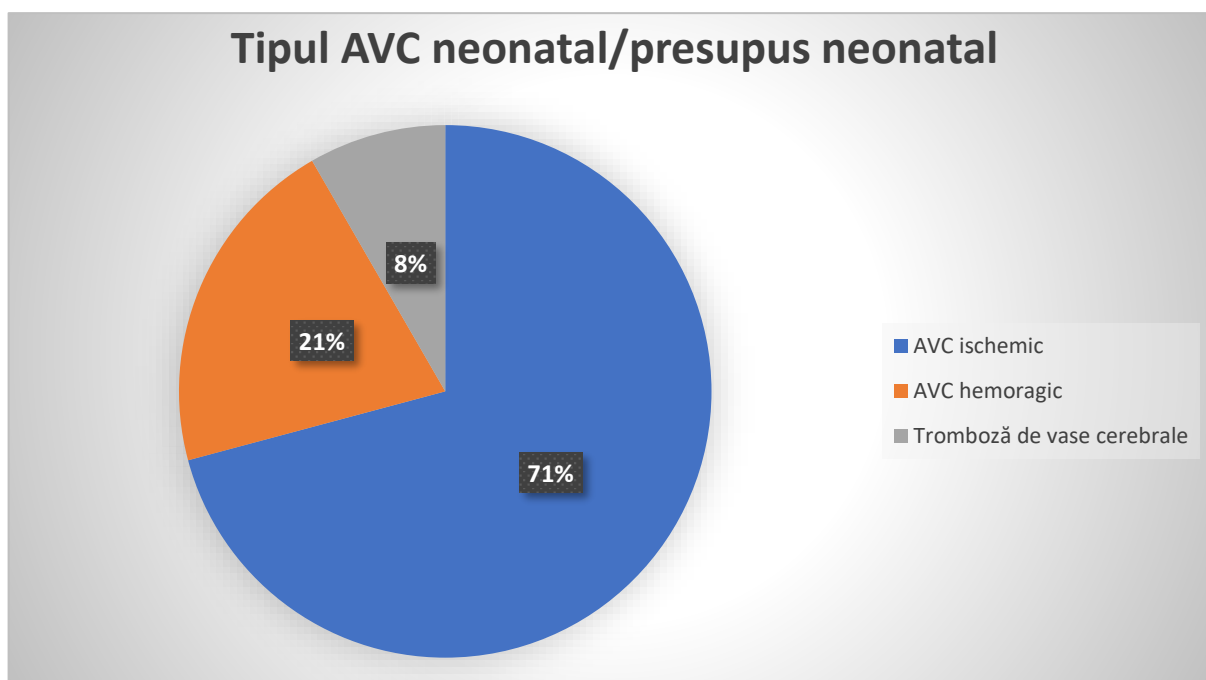


Fig. 47 Tipul de AVC neonatal/presupus neonatal

Din punct de vedere al distribuției lezionale s-au putut constata următoarele:

59 % din cazuri (10) au prezentat leziuni cantonate la nivelul emisferului stâng, pentru că restul de 41% (7) să fie reprezentate de afectări ale emisferului drept. În toate cazurile analizate sediul

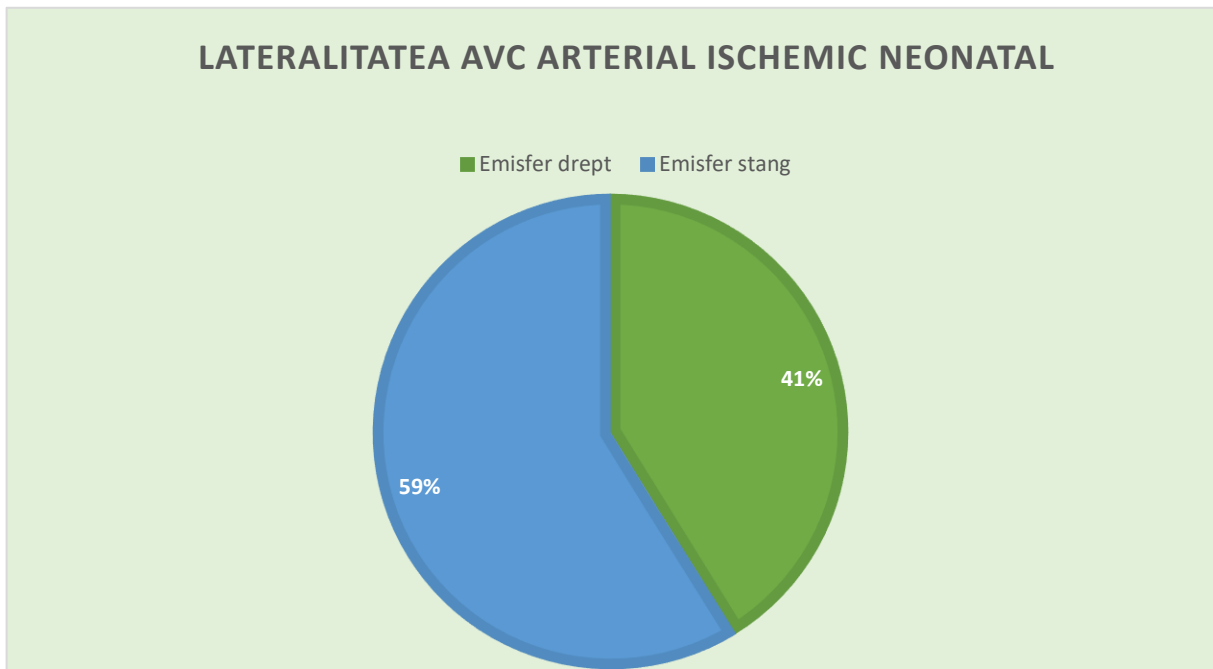


Fig. 48 Distribuția tipurilor de AVC neonatal/presupus neonatal

AVC arterial ischemic a fost supratentorial, în teritoriul arterei cerebrale medii (fig.48).

Așa cum se arată în figura de mai jos (fig. 49), cauzele care conduc la marea majoritate-16 cazuri- (83%) a AVC ischemic, nu au putut fi identificate în pofida evaluării extinse efectuată la distanță de momentul leziunii.

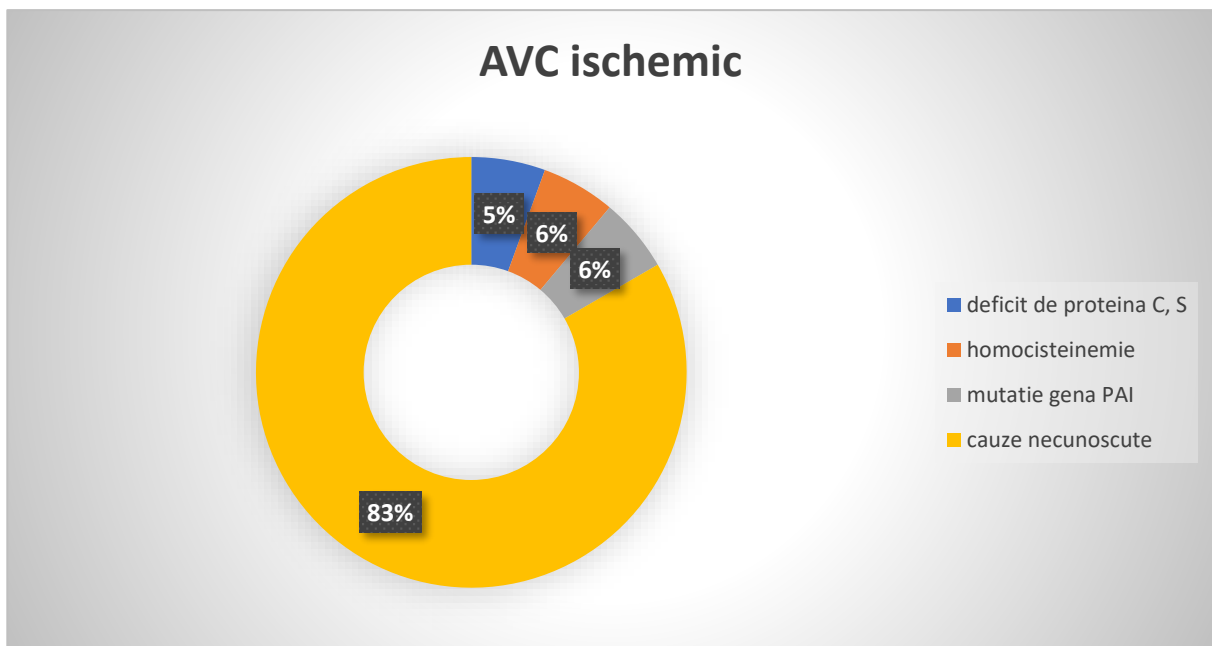


Fig. 49 Cauzele AVC ischemic perinatal

În cazul niciunuia dintre pacienți nu s-au specificat patologii placentare- informațiile fiind preluate din biletele de externare din maternitate.

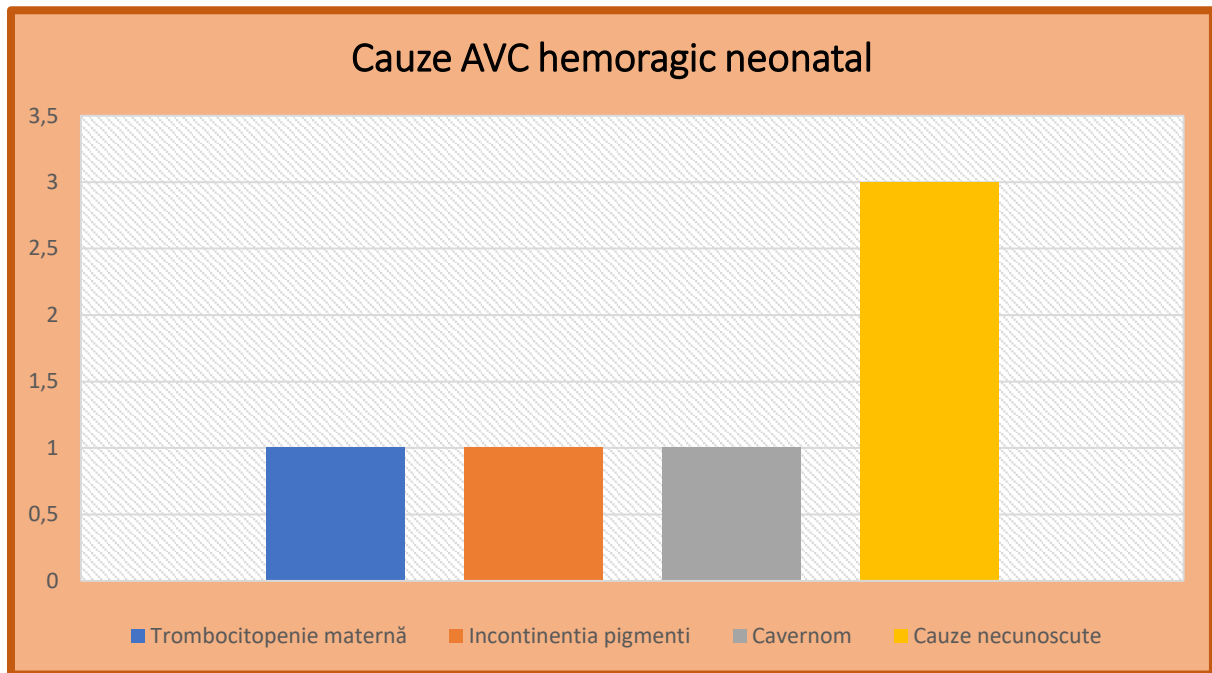


Fig. 50 Cauzele AVC hemoragic în lotul studiat

Datele cu privire la substratul AVC hemoragic perinatal au relevat 1 caz de trombocitopenie severă, maternă, 1 caz de sindrom neurocutanat rar - Incontinentia Pigmenti, 1 cavernom cerebral care a sângerat în timpul vieții intrauterine. În 2 cazuri nu au putut fi identificate cauzele producerii AVC hemoragic (fig. 50).

În ceea ce privește potențialele cauze materne de AVC ischemic perinatal, analiza a arătat următoarele antecedente patologice materne în lotul studiat (fig. 51).

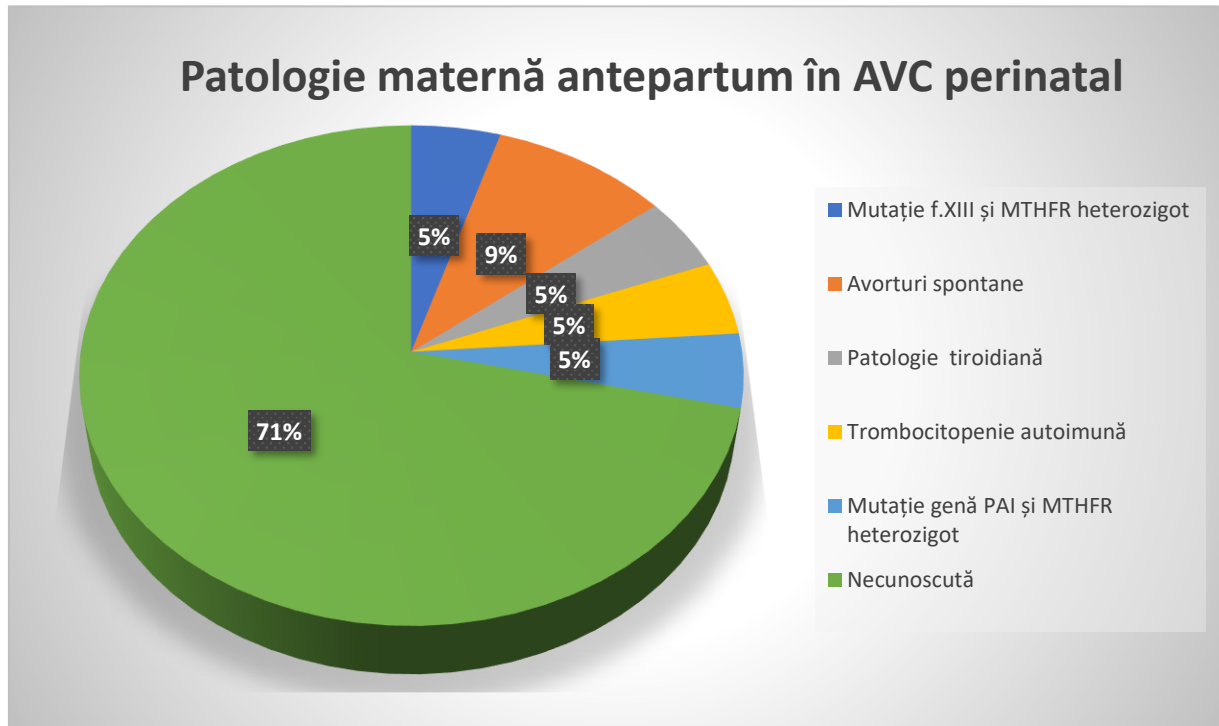


Fig. 51 Patologia maternă ante-partum

În 15 cazuri (79%) nu au putut fi identificate date în istoricul matern, relevante pentru patologia copilului. Câte un singur caz de mutație genică- cea a inhibitorului de plaminogen și cea a factorului XIII au fost identificate în lotul de pacienți studiat, ele asociind și statutul de heterozigot MTHFR. În 6 cazuri din cele 24, testarea genei MTHFR s-a încadrat în acest statut de heterozigot compus. Niciunul din cazuri nu s-a dovedit a fi homozigot MTHFR.

În ceea ce privește evoluția motorie la 1 an post injurie, datele sunt următoarele (fig. 52):

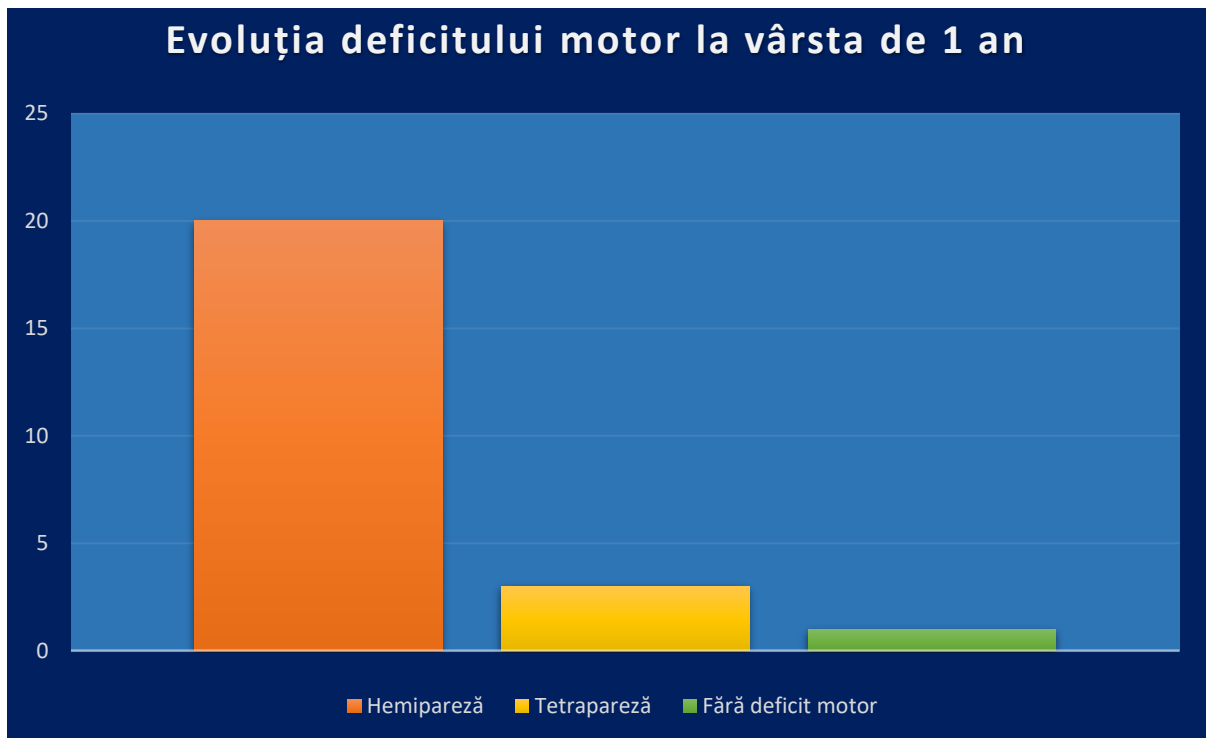


Fig. 52 Evoluția deficitului motor la vârsta de 1 an

Se poate observa că majoritatea pacienților (20) au instalat tablou clinic de hemipareză, pentru ca 3 dintre ei să prezinte aspect de tetrapareză spastică, explicabil prin faptul că leziunile sunt foarte extinse și bilaterale. Un singur pacient, cu hemoragie intraparenchimotoasă stângă, cu efracție ventriculară, nu a prezentat la vârsta de 1 an deficit motor, capsula albă internă nefiind prinsă în zona de leziune .

Analiza datelor privind epilepsia secundară a cuprins următoarele paliere:

1. procentul de pacienți diagnosticați cu epilepsie (fig. 53)
2. identificarea vârstei la care au fost remarcate crizele (fig. 54)
3. aspectul crizelor la debut (fig. 55)
4. tratament antiepileptic cronic (fig. 56)
5. numărul de medicamente antiepileptice din schemă terapeutică actuală (fig.57)

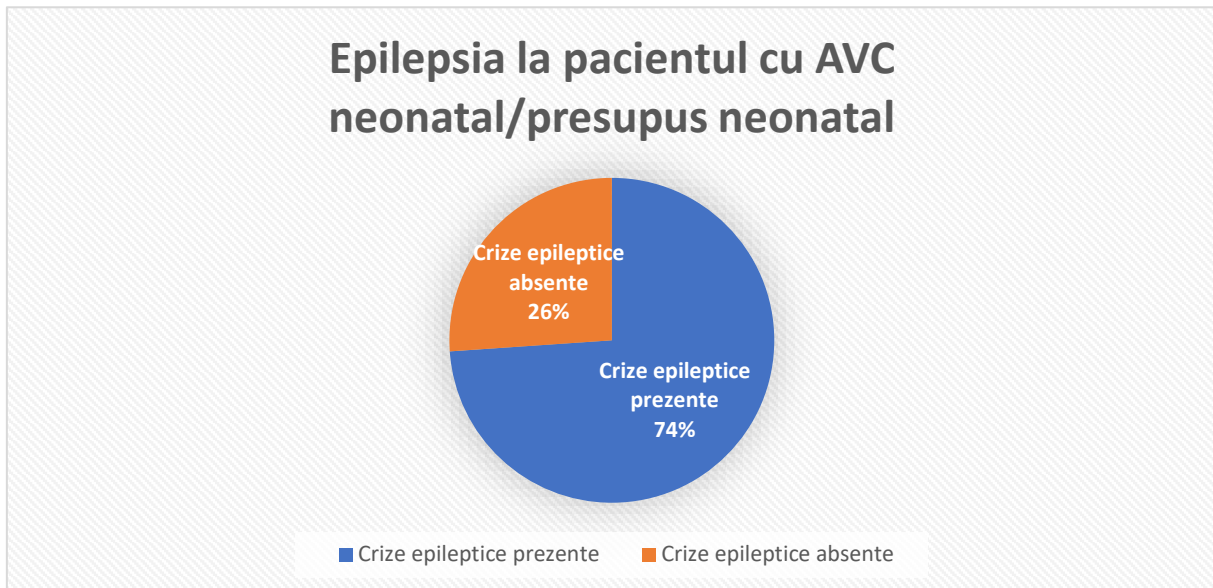


Fig. 53 Prevalența epilepsiei în lotul studiat

Se poate observa că în  $\frac{3}{4}$  dintre pacienți, crizele epileptice fac parte din evoluția clinică a copilului diagnosticat cu AVC neonatal/presupus neonatal. Dacă readucem în atenție graficul care arată vârsta primei evaluări electroencefalografice (fig. 44), atunci putem remarca faptul că la aproximativ 65% dintre pacienți, acest risc nu a fost identificat în perioada neonatală, ci mai târziu.

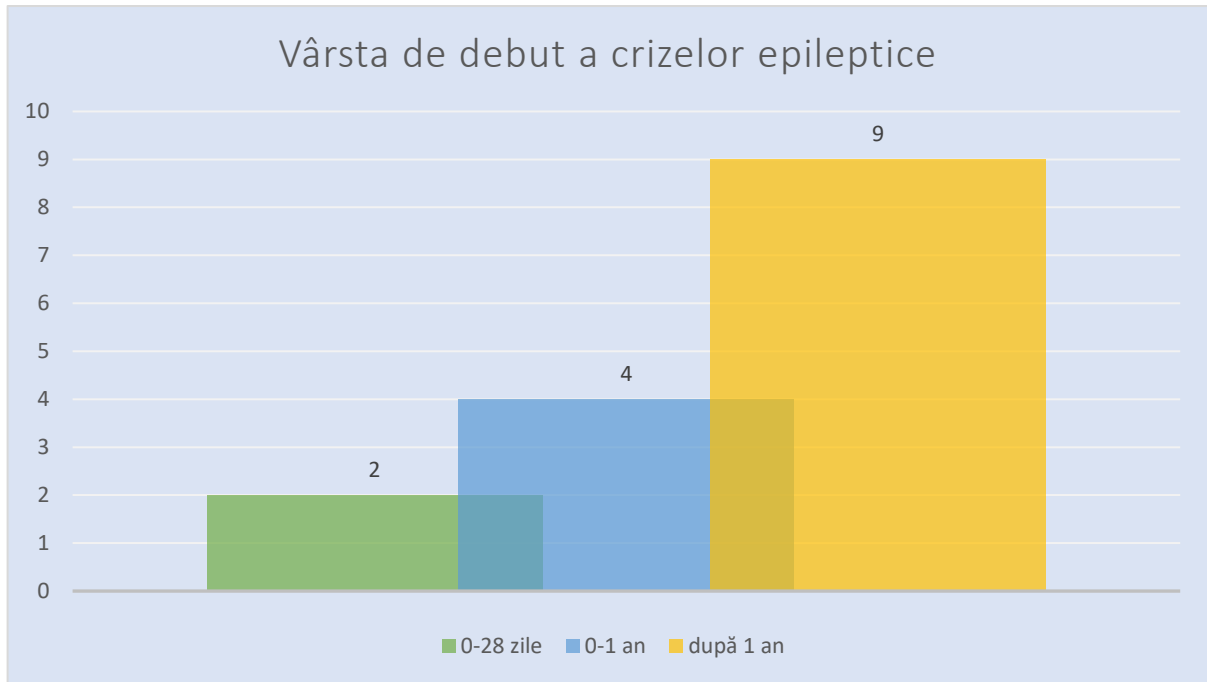


Fig. 54 Vârsta la care au fost diagnosticate crizele epileptice la pacientul cu AVC neonatal/presupus neonatal

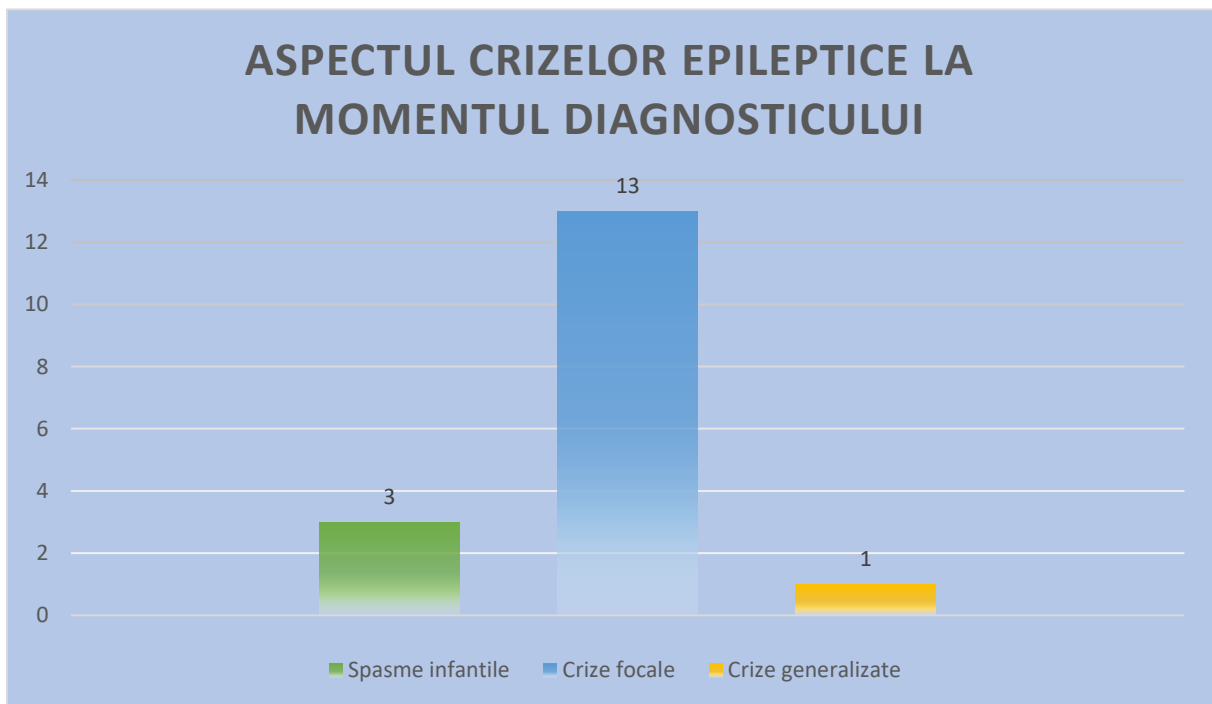


Fig. 55 Aspectul crizelor epileptice în lotul studiat

Aspectul crizelor la momentul diagnosticului a fost ilustrat în graficul de mai sus (fig.55) și se poate observa predominanța crizelor focale.

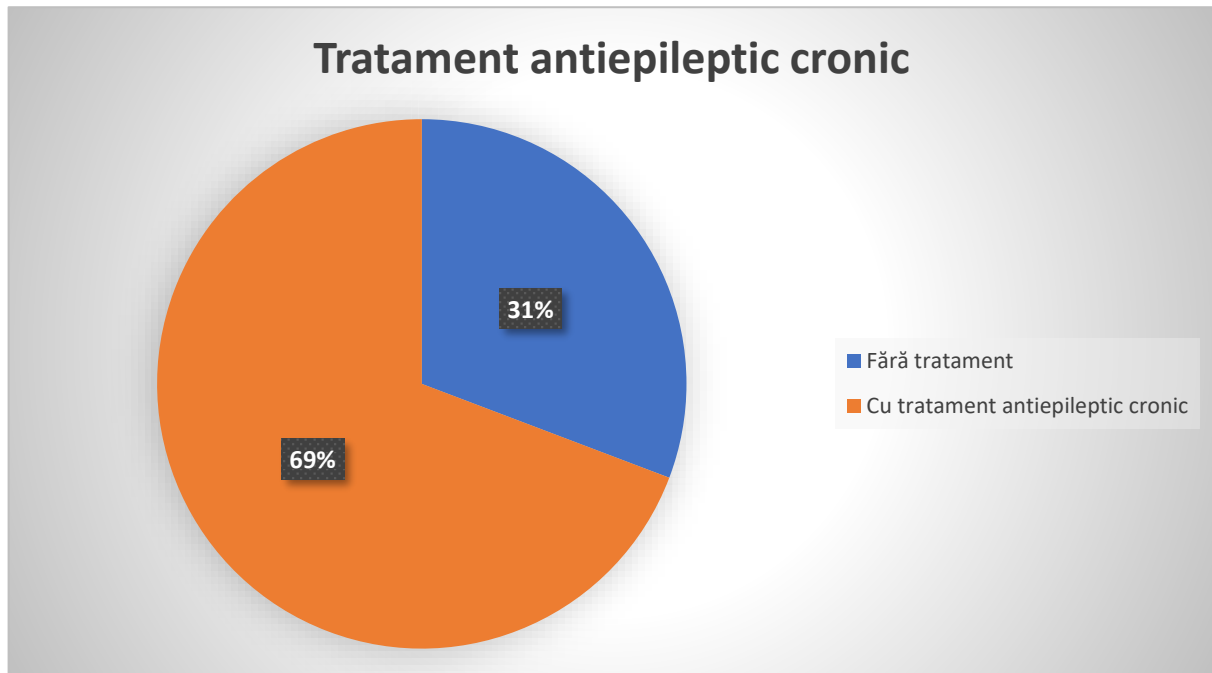


Fig. 56 Prezența tratamentului antiepileptic cronic la pacienții diagnosticați cu epilepsie secundară AVC neonatal/presupus neonatal

Din graficul următor (fig.57) se poate observa, ca în majoritatea cazurilor, epilepsia a putut fi controlată cu 1 singur medicament antiepileptic, într-o proporție mică de cazuri fiind necesară suplimentarea schemei terapeutice, fiind situații unde leziunile au fost extinse și bilaterale.

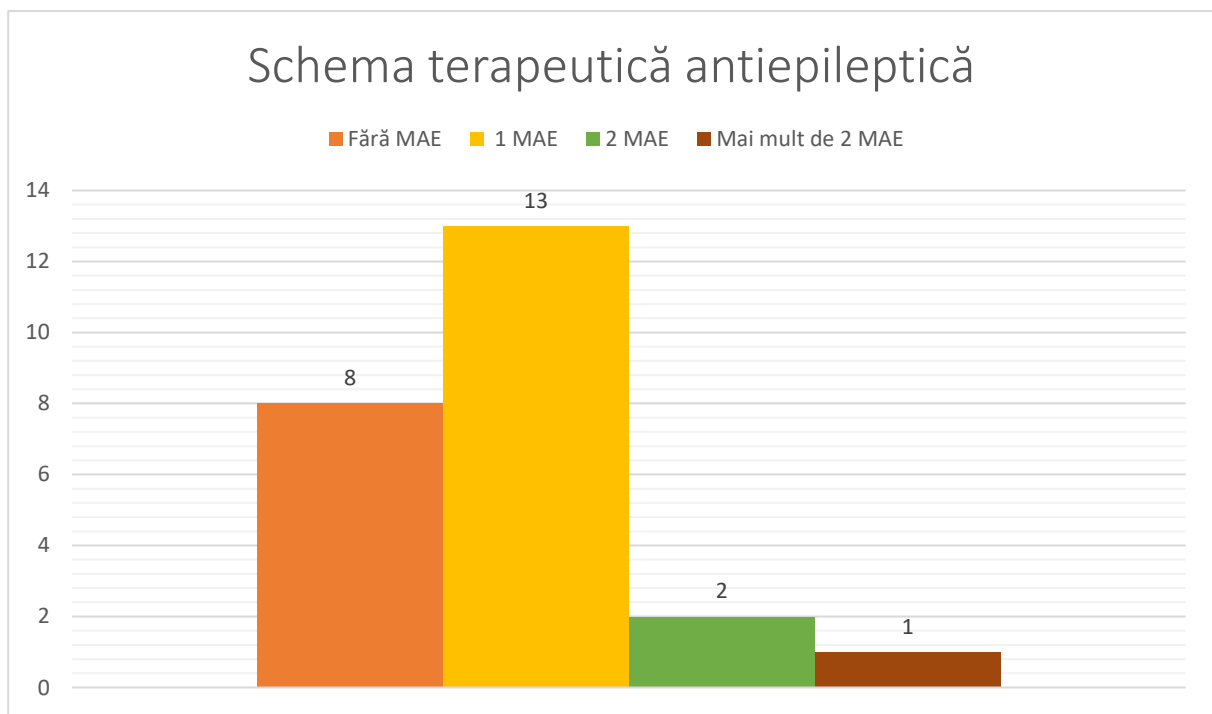


Fig. 57 Numărul medicamentelor antiepileptic (MAE) din schema terapeutică cronică la pacienții diagnosticați cu epilepsie secundară AVC neonatal/presupus neonatal

A fost efectuată evaluarea psihologică în fiecare caz, la cel puțin 6 luni de la momentul leziunii, și a arătat următoarele valori pentru coeficientul de dezvoltare/inteligență (fig. 58), care ilustrează faptul că, în majoritatea situațiilor analizate, inteligența rămâne în limite normale.

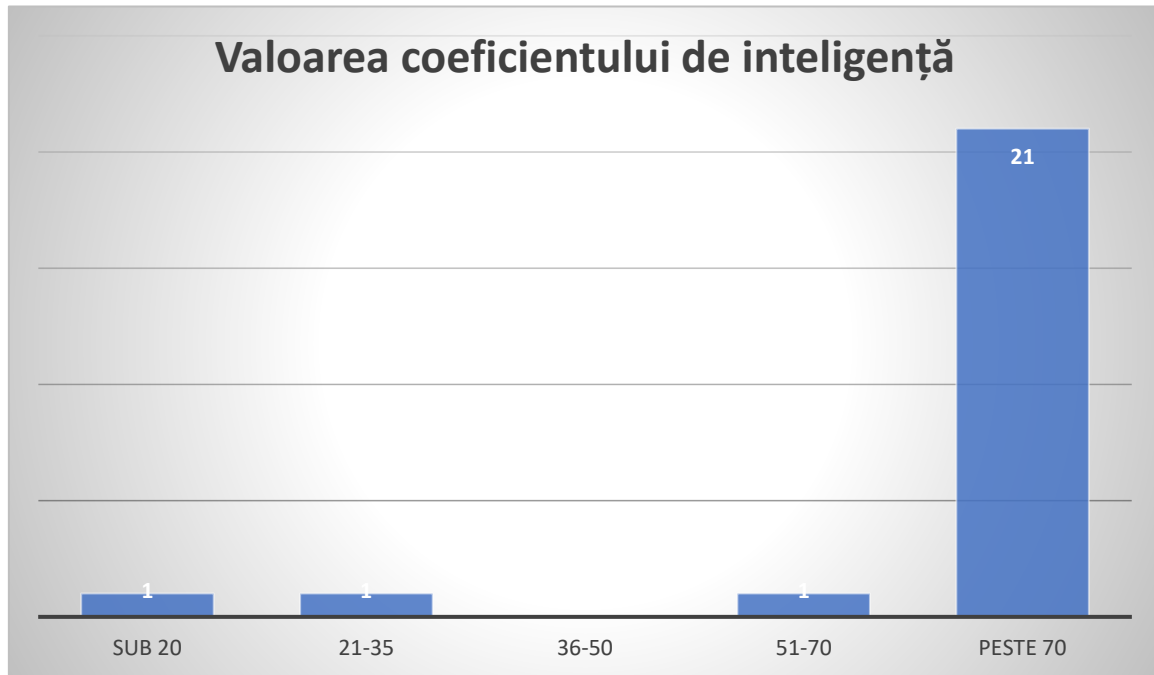


Fig. 58 Valoarea coeficientului de inteligență post AVC neonatal

Patologia analizată a fost ilustrată prin 6 cazuri reprezentative.

Rezultatele obținute și aspecte particulare cu privire la cazurile detaliate în teză au fost discutate în capitolul IV al părții speciale.

Câteva **concluzii** desprinse în finalul lucrării sunt următoarele:

Tabloul clinic al AVC la nou-născut ar fi mai ușor de conturat, dacă ecografia cerebrală ar fi efectuată în cazul tuturor nou-născuților, indiferent de scorul APGAR. Ținând cont că această este o evaluare neinvazivă, de scurtă durată, repetabilă de câte ori este nevoie, ar putea da indicii în dinamică despre momentul producerii și evoluția zonei lezionale. Condiția necesară creșterii gradului de suspiciune și diagnosticare a AVC este pregătirea personalului medical în acest sens. Astfel este utilă obținerea competenței de ecografie cerebrală, atât în cazul neonatologilor, cât și în cazul neurologilor pediatri.

Metodele imagistice și electrofiziologice pot ajuta diagnosticului de AVC neonatal, imageria prin rezonanță magnetică, fiind absolut necesară pentru stabilirea prognosticului motor. Se efectuează tomografia cerebrală, doar când este singura posibilitate de investigație.

EEG la nou-născut, efectuată la standarde actuale, descrise în capitolul „Materiale și Metode” poate da date sugestive pentru diagnosticul de AVC și de aceea trebuie avută în vedere, când există suspiciunea de crize epileptice neonatale.

Datele obținute din monitorizarea EEG a nou-născuților din clinicile de neonatologie, cu care Clinica de Neurologie pediatrică de la Spitalul Clinic de Copii Victor Gomoiu, lucrează în echipă, urmează a fi coroborate și publicate. Monitorizarea electrofiziologică în terapia intensivă are încă multe necunoscute, fiind la debut în țara noastră și ne dorim creșterea numărului de evaluări în aceste situații. Scopul nostru comun este acela de elaborare a unui protocol de investigație interdisciplinar – neonatologie, neurologie, radiologie- utilizabil în cazurile de prematuritate sau nou-născut, cu comorbidități neurologice.

Este necesar pe viitor studiul comparativ al parametrilor EEG înainte și după aplicarea hipotermiei, ceea ce implică organizarea înregistrării traseului în primele 5 ore de la naștere, timpul minim de monitorizare EEG fiind de o oră. După 72 de ore în care s-a aplicat „head coolingul”, ar fi utilă reevaluarea ecografică și cea electroencefalografică.

Astfel am putea determina dacă, zona de hemoragie /ischemie se menține staționară ca dimensiuni și cât de devreme se organizează în focar epileptic zona lezională, cu și fără hipotermie. Din observațiile mele, AVC hemoragic neonatal, aici ne referim la hemoragia intraparenchimotoasă, este simptomatic la scurt timp de la injurie, ceea ce permite de altfel și diagnosticul mai rapid, însă pe termen lung riscul de recurență a crizelor epileptice este scăzut. AVC ischemic, pe de altă parte, trece în cele mai multe cazuri neobservat, urmând să fie diagnosticat retrospectiv la momentul apariției crizelor epileptice

În aproximativ 75 % dintre copiii diagnosticați cu AVC neonatal/presupus neonatal, epilepsia face parte din consecințe, astfel încât este nevoie de evaluări seriate EEG și de medicație individualizată.

Evoluția cognitivă este în cazul AVC neonatal este, în general favorabilă, însă depinde de tipul lezional, tromboza de vase cerebrale și hemoragia multiplă cerebrală putând avea consecințe mai grave.

Ar putea fi utilă înființarea unui platforme informatice-registru național de AVC la copil, care să prevadă informarea rapidă, prin e-mail asupra diagnosticului, la momentul introducerii pacientului, a fiecărui medic implicat în evaluarea cazului. Acest tip de rețea informatică, util în cazul patologiilor rare poate aduce un plus de informație medicilor implicați.

Această informare ar ajuta la creșterea gradului de suspiciune a medicului neonatolog în ceea ce privește acest diagnostic și evident un management eficient și în ultimă instanță, pe termen lung, o creștere a calității vieții copilului

Centrele de expertiză regională, către care nou-născutul să poată fi trimis cât mai rapid și unde să poată fi evaluat multidisciplinar, în funcție de necesitățile sale, ar putea ajuta la un management mai bun al patologiei la această vârstă.

Bibliografie:

1. Sacco RL., Kasner SE., Broderick JP., Caplan LR., Culebras A., Elkind MS., et al. 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**(7):2064–89.
2. Mallick AA., O’Callaghan FJ. The epidemiology of childhood stroke. *Eur J Paediatr Neurol* 2010;**14**(3):197–205.
3. deVeber G. Stroke and the child’s brain: an overview of epidemiology, syndromes and risk factors. *Curr Opin Neurol* 2002;**15**(2):133–8.
4. Roach ES., Golomb MR., Adams R., Biller J., Daniels S., Ferriero D., 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**(9):2644–91.
5. Lloyd-Jones D., Adams RJ., Brown TM., Carnethon M., Dai S., De Simone G., et al. Heart disease and stroke statistics—2010 update A report from the American Heart Association. *Circulation* 2010;**121**(7):e46–215.
6. deVeber G., Andrew M., Adams C., Bjornson B., Booth F., Buckley DJ., et al. Cerebral sinovenous thrombosis in children. *N Engl J Med* 2001;**345**(6):417–23.
7. National Center for Health Statistics (US Health, United States, 2007: With chartbook on trends in the health of Americans 2007.
8. Barnes C., Newall F., Furmedge J., Mackay M., Monagle P. Arterial ischaemic stroke in children. *J Paediatr Child Health* 2004;**40**(7):384–7.
9. Steinlin M., Pfister I., Pavlovic J., Everts R., Boltshauser E., Mori AC., et al. The first three years of the Swiss Neuropaediatric Stroke Registry (SNPSR): a population-based study of incidence, symptoms and risk factors. *Neuropediatrics* 2005;**36**(02):90–7.
10. Raju TN., Nelson KB., Ferriero D., Lynch JK. Ischemic perinatal stroke: summary of a workshop sponsored by the National Institute of Child Health and Human Development and the National Institute of Neurological Disorders and Stroke. *Pediatrics* 2007;**120**(3):609–16.
11. Laugesaar R., Kolk A., Tomberg T., Metsvaht T., Lintrop M., Varendi H., et al. Acutely and Retrospectively Diagnosed Perinatal Stroke A Population-Based Study. *Stroke* 2007;**38**(8):2234–40.
12. Fullerton HJ., Wu YW., Zhao S., Johnston SC. Risk of stroke in children Ethnic and gender disparities. *Neurology* 2003;**61**(2):189–94.
13. Golomb MR., Fullerton HJ., Nowak-Gottl U., International Pediatric Stroke Study Group Male predominance in childhood ischemic stroke findings from the International Pediatric Stroke Study. *Stroke* 2009;**40**(1):52–7.
14. Aa N., Benders M., Groenendaal F., Vries L. Neonatal stroke: a review of the current evidence on epidemiology, pathogenesis, diagnostics and therapeutic options. *Acta Paediatr* 2014;**103**(4):356–64.
15. Kirton A., Armstrong-Wells J., Chang T., Rivkin MJ., Hernandez M., Carpenter J., et al. Symptomatic neonatal arterial ischemic stroke: the International Pediatric Stroke Study. *Pediatrics* 2011;**128**(6):e1402–10.
16. Armstrong-Wells J., Johnston SC., Wu YW., Sidney S., Fullerton HJ. Prevalence and predictors of perinatal hemorrhagic stroke: results from the Kaiser Pediatric Stroke Study. *Pediatrics* 2009;**123**(3):823–8.
17. André M., Lamblin M-D., d’Allest A-M., Curzi-Dascalova L., Moussalli-Salefranque F., Tich SNT., et al. Electroencephalography in premature and full-term infants.

- Developmental features and glossary. *Neurophysiol Clin Neurophysiol* 2010;**40**(2):59–124.
18. Shellhaas RA., Chang T., Tsuchida T., Scher MS., Riviello JJ., Abend NS., et al. The American Clinical Neurophysiology Society's guideline on continuous electroencephalography monitoring in neonates. *J Clin Neurophysiol* 2011;**28**(6):611–7.
  19. Leijser LM., de Vries LS., Cowan FM. Using cerebral ultrasound effectively in the newborn infant. *Early Hum Dev* 2006;**82**(12):827–35.
  20. Andrew ME., Monagle P., Chan AK. Thromboembolic disease and antithrombotic therapy in newborns. *ASH Educ Program Book* 2001;**2001**(1):358–74.
  21. Boyd R., Morris M., Graham H. Management of upper limb dysfunction in children with cerebral palsy: a systematic review. *Eur J Neurol* 2001;**8**(s5):150–66.