

## BOLI CEREBROVASCULARE LA COPIL ȘI ADOLESCENT – TEZĂ DE DOCTORAT

Dr. Magdalena Budișteanu

Lucrarea abordează o problemă de mare importanță teoretică și practică. Conform datelor actuale, bolile cerebrovasculare sunt în primele 10 cauze de deces la copii, cu cele mai mari rate în primul an de viață.

Incidența și prevalența *stroke*-ului raportate la copii a crescut în timp datorită perfecționării tehnicilor imagistice.

Conform datelor din literatură, primul studiu bazat pe o populație de copii cu *stroke* a fost efectuat în 1978 în SUA și a evidențiat o incidență de 2,52/100.000 copii (Schoenberg și colab., *Neurology*, 1978, 28, 763-768). Studii ulterioare au raportat o rată a *stroke*-ului ischemic de 3,3/100.000 copii, ratele reale fiind mult mai mari.

Teza de doctorat a doamnei Dr. Budișteanu este – după datele cunoscute de mine – primul studiu detaliat al acestei entități în România la copil.

Lucrarea este structurată în trei părți: introducere, partea teoretică, partea specială.

În **introducere** se prezintă importanța problemei prin:

- morbiditate și mortalitate importante;
- importanța problemei prin faptul că este un domeniu de cercetare clinică necesară pentru practicianul neuropediatru;
- stabilirea unui consens privind clasificarea, evaluarea, aprecierea evoluției *stroke*-ului la copilul de diverse vârste, stabilirea impactului factorilor materni și perinatali asupra riscului și evoluției *stroke*-ului neonatal;
- stabilirea tratamentului și descoperirea de noi măsuri terapeutice și profilactice.

În **partea teoretică**, autoarea prezintă:

- *definiția și nosologia; anatomia vasculară cerebrală; fiziologia, fiziopatologia; etiologia stroke*-ului ischemic (boli cardiace, boli hematologice, boli infecțioase, boli vasculare inflamatorii, displazii vasculare, boli ale țesutului conjunctiv, boli vasculare mai rare, tumori, traumatisme și cauze toxice, boli metabolice); etiologia *stroke*-ului hemoragic (malformații vasculare, boli hematologice, traumatisme, prematuritatea).

- *epidemiologia*, capitol în care sunt abordate separat: *stroke*-ul neonatal/perinatal, *stroke*-ul la copil, cu cauzele lor;
- *malformațiile vasculare ale SNC* (malformații arterio-venoase MAV – cu o incidență între 12 și 18% pentru MAV chirurgicale (în studii realizate în diverse centre); malformațiile vasculare, criptice, durale; manifestările clinice ale malformațiilor arterio-venoase (manifestări cardiace, tulburări hemodinamice, sindromul de ramolisment cerebral, scorurile de evaluare clinică – neonatală, la sugari și copii), aspecte genetice;
- *malformațiile venei Galen* (cu diverse aspecte anatomice: forma anevrismală, shunturile arterio-venoase cu dilatare anevrismală a venei Galen) cu manifestările clinice (cardiace, macrocrania și hidrocefalia), atitudinea terapeutică;
- *shunturile arterio-venoase durale*;
- *anevrismele intracraniene* (cu bolile asociate) [incidență, tablou clinic, etiologie, localizare, aspecte imagistice (RMN, angiografie MR), evoluție, tratament];
- *anomaliile și malformațiile venoase* (angioame venoase, angiomul cavernos);
- *telangiectaziile*;
- *angiodisplaziile congenitale*;
- *sindroamele neurocutanate* cu anomalii vasculare importante (sindromul Sturge-Weber; sindromul Klippel-Trenaunay; sindromul Rendu-Osler-Weber; boala von Hippel-Lindau);
- *traumatismele vasculare*;
  - *trombozele venoase cerebrale* și ale sinusurilor durale (la nou-născut, la copil) cu: etiologia, tabloul clinic, investigațiile paraclinice, evoluția, tratamentul (preventiv și curativ);
  - *infarctul cerebral*: – patogenie și clasificare: embolismul cardiac, infarctul lacunar de vase mici, infarctul criptogenic; factorii de risc (pentru *stroke*-ul ischemic neonatal și la copil – boli cardiace, boli hematologice, stările de hipercoagulabilitate – trombofilii, infecțiile craniene, vasculitele inflamatorii, cancerul și tratamentul anicanceros, sindromul moyala-

moya, displaziile fibromusculare, disecția arterială extracraniană, hemiplagia traumatică – hemiplagia de „manipulare“ (sport, efort fizic); encefalopatia hipertensivă; – manifestări clinice și radiologice; – evaluarea *stroke*-ului la copil (*stroke-ul ischemic arterial* la nou-născut și copil cu principalele sindroame de ocluzie arterială, evaluarea clinică, hematologică, metabolică prin CT, MRI, MRJ – angiografie); – diagnosticul diferențial; tratamentul (profilactic, tratamentul *stroke*-ului ischemic acut; terapii de reabilitare); – evoluție și recurență.

**Partea specială** a lucrării consacrată cercetării personale a avut în vedere o serie de obiective:

- de a contura particularitățile clinice de evoluție ale accidentului vascular cerebral (*stroke*) la copiii și adolescenții în raport cu etiologia, semnele clinice și aspectele paraclinice, opțiunea de tratament actual;
- de a elabora o serie de recomandări în vederea optimizării diagnosticului și, implicit, a îmbunătățirii prognosticului acestei boli.

Autoarea a luat în studiu toți copiii cu vârsta cuprinsă între naștere și 18 ani la care s-a efectuat diagnosticul de *stroke* în perioada 1.01.1998-31.12.2005. Pentru includerea în diagnostic a „*stroke*-ului la copil și adolescent“, pe lângă criteriile clinice, criteriul paraclinic imagistic a fost obligatoriu să fie luat în studiu. La cazurile studiate, diagnosticul clinic a fost susținut de o serie de explorări paraclinice: CT cerebral, RMN cerebral, angio-RMN, angiografie standard.

Cazurile studiate au fost grupate în trei categorii:

- În prima categorie au fost incluși copiii cu *stroke* pre- preinatal la care suspiciunea de diagnostic s-a făcut pe baza tabloului clinic (deficit motor unilateral cu sindrom piramidal pe partea respectivă, observat de familie sau de medicul de familie după vârsta de 4 luni, odată cu dezvoltarea prehensiunii), iar confirmarea a fost obținută pe baza aspectului neuroimagistic (existența de leziuni sechelare – chist porencefalic, glioză – într-un teritoriu vascular). La acești copii s-a urmărit: repartitia lor pe sex și grupe de vârstă; existența unui istoric de suferință pre- perinatală; existența altor manifestări clinice asociate (crize de epilepsie, retard psihic, hemihipertrofie etc.), ca și evoluția acestora în timp.
- A doua categorie de pacienți a fost reprezentată de copiii cu accident vascular cerebral acut (*stroke*). Aici au fost incluși copiii cu vârsta cuprinsă între 1 și 18 ani care au întrunit criteriile de diagnostic

pentru *stroke*, respectiv existența confirmării prezenței unui accident vascular cerebral ischemic sau hemoragic prin studii neuroimagistice (CT-scan, RMN). De asemenea, s-au notat manifestările clinice prin care a debutat accidentul vascular cerebral (deficit motor sau senzitiv uni- sau bilateral, deficite senzoriale, cefalee intensă etc.).

- A treia categorie de pacienți a fost reprezentată de copiii cu malformații arterio-venoase cerebrale, la care s-a urmărit repartitia lor pe sexe și grupe de vârstă, tipul de malformație, tabloul clinic al acestora.

Studiul cuprinde un număr de 87 de copii, 50 (57,47%) băieți și 37 (42,53%) fete, dintre care: 33 copii cu *stroke* perinatal, 34 copii cu *stroke* ischemic și 20 copii cu malformații arterio-venoase cerebrale.

Studiul evidențiază:

- *stroke*-ul ischemic a fost mult mai frecvent (94%) decât *stroke*-ul hemoragic;
- la copiii cu *stroke* perinatal, prezența deficitului motor a fost evidențiată după vârsta de 4 luni, diagnosticul de *stroke* fiind stabilit retrospectiv la toți pacienții pe baza aspectelor neuroimagistice caracteristice;
- cele mai frecvente manifestări clinice asociate deficitului motor la acești copii a fost hemihipertrofia de partea hemiparezei (la 45% din copii) și retardul mental (la 72% din copii);
- *stroke*-ul survenit la copil a afectat cel mai frecvent grupa de vârstă 4-7 ani (29%), iar manifestarea de debut la această grupă de vârstă a fost deficitul motor (la 82% din cazuri); diagnosticul de *stroke* s-a stabilit cel mai frecvent după 1-7 zile de la internare (41%);
- cele mai frecvente cauze de *stroke* ischemic au fost: tulburările de coagulare și infecția HIV/SIDA (la 30% din cazuri); *stroke*-ul ischemic a fost la toți acești copii arterial, în contrast cu datele din literatură care menționează o frecvență mai mare a *stroke*-ului de origine venoasă la pacienții cu anomalii de coagulare;
- la toți copiii cu *stroke* și infecție HIV/SIDA, infecția HIV a fost realizată în mica copilărie, pe cale parenterală (tratamente injectabile);
- manifestările neurologice ale infecției HIV/SIDA determinate de complicații ale unei infecții oportuniste sau direct de infecția SIDA reprezintă o raritate la copiii din studiile efectuate în România;
- anomaliile vasculare (vasculopatia – arteriopatia anevrismală, tromboza focală a arterelor poligonului Willis) au fost descrise în asociere cu ischemie la pacienții cu infecție HIV/SIDA;
- ca alte mecanisme ale infarctelor ischemice constatate la copiii cu infecție HIV/SIDA sunt

- constatate: encefalopatia hipoxic- ischemică globală; emboli dintr-o endocardită trombotică nonbacteriană sau o implicare directă a infecției HIV în producerea arteriopatiei;
- sindromul *moya-moya* este, de asemenea, o cauză de stroke ischemic întâlnită la două din cazurile studiate de autoare; în aceste cazuri, mecanismul patogenetic al infarctului cerebral este reprezentat de îngustarea progresivă a lumenului vascular, cu reducerea debitului sanguin ce irigă anumite zone ale creierului. În cele 2 cazuri de sindrom *moya-moya*, un caz a fost asociat cu talasemie minoră, iar celălalt caz a apărut în contextul neurofibromatozei tip I; în ambele cazuri diagnosticul a fost stabilit cu ajutorul angiografiei;
  - diplazia fibromusculară ca și cauză de stroke ischemic a fost întâlnită la un singur pacient;
  - tromboza venoasă cerebrală a fost prezentă la un singur pacient și a fost cauzată de o infecție în sfera ORL;
  - în 8 cazuri, investigațiile efectuate în scopul identificării etiologiei stroke-ului (ecocardiografie, examen Doppler, probe de coagulare, teste pentru infecția HIV, arteriografie) au fost normale, etiologia stroke-ului rămânând necunoscută (se menționează că ecografia transesofagiană nu a putut fi efectuată decât la două paciente);
  - tratamentul anticoagulant și antiagregant plachetar a fost eficient, traducându-se prin ameliorarea simptomatologiei, imediat sau la distanță; un singur pacient a prezentat hematurie sub anticoagulante, situație ce a impus întreruperea tratamentului;
  - majoritatea pacienților au recuperat complet sau aproape complet deficitul motor (73,5%); integrarea familială și școlară a fost, în general, bună;
  - în cadrul malformațiilor arterio-venoase (MAV) cerebrale, cele mai frecvente sindroame au fost: sindromul Sturge-Weber și sindromul Klippel-Trenaunay;
  - crizele epileptice au constituit cea mai frecventă manifestare clinică a MAV cerebrale (6 cazuri), urmate de simptomatologia asociată hemoragiei intracerebrale (3 cazuri);
  - pacienții cu cavernom au beneficiat de intervenție neurochirurgicală, cu control postoperator al crizelor epileptice sub tratament cu medicație antiepileptică (MAE).

În concluzie:

– Lucrarea reprezintă o cercetare complexă a unei probleme care este inedită în contextul datelor actuale asupra acestei entități la copil, pentru prima dată amplu prezentată la noi în țară.

- Lucrarea aduce date noi în domeniu, fiind o cercetare de referință, cu relevanță la nivel național, având o valoare teoretică și practică deosebită.
- Bine documentată, ilustrată cu 57 figuri reprezentând date imagistice cerebrale (CT-scan, MRI, angio-MRI, angiografie) și 21 de tabele, care facilitează înțelegerea corectă și completă a materialului faptic luat în studiu, cu nivel științific înalt, prezentare didactică, volum imens de lucru și o sinteză clară a datelor prezentate, lucrarea constituie o veritabilă monografie dublată de o cercetare științifică de vârf, care va fi cu siguranță utilă tuturor medicilor, pe primul plan al pediatriilor, neuropediatriilor și, desigur, și medicilor din primul eșalon – medicii de familie.
- Elaborată modern, beneficiind de o experiență personală într-o clinică de neurologie pediatrică, de o bibliografie „la zi” ce cuprinde 259 de referințe bibliografice și de studiul clinico-imagistic a 87 de cazuri cu „stroke” (ischemic în majoritatea cazurilor), copii cu vârste cuprinse între data nașterii și 18 ani, urmăriți în perioada 1.01.1998 – 31.12.2005 (8 ani), din care sunt exemplificate 23 de cazuri (17 cazuri cu stroke ischemic; 2 cazuri cu infarct cerebral/ischemic cu transformare hemoragică; malformații vasculare cerebrale (1 caz de sindrom *moya-moya* asociat cu talasemie minoră, 1 caz de sindrom *moya-moya* asociat cu neurofibromatoză tip 1, 2 cazuri de cavernom), lucrarea se impune ca fiind „de referință” în domeniul cercetării de vârf în neurologia pediatrică.

Prin calitățile expuse – datele teoretice din literatura „la zi” (*up-to-date*) și în special prin datele rezultate din ampla cercetare personală – lucrarea merită să fie publicată pentru ca informația amplă, actuală și de mare interes, să fie accesibilă unui număr cât mai mare de medici (pediatri, neuropediatri etc.).

Teza de doctorat „Boli cerebrovasculare la copil și adolescent” este rezultatul unui efort deosebit al autoarei, al experienței sale în domeniu, și constituie o „încununare” de etapă a activității pe plan științific al acesteia.

**Prof. Dr. Valeriu Popescu**