

SINDROMUL ANTIFOSFOLIPIDIC – CAUZĂ RARĂ DE STROKE LA COPIL

Șef Lucr. Dr. Raluca Teleanu^{1,2}, Dr. Smaranada Niță¹, Dr. Diana Epure¹

¹Secția Neurologie Pediatrică, Spitalul Clinic de Copii „Dr. V. Gomoiu”, București

²Universitatea de Medicină și Farmacie „Carol Davila”, București

REZUMAT

Sindromul antifosfolipidic (SAF) reprezintă o boală autoimună multisistemică caracterizată prin apariția unor tromboze arteriale sau venoase la nivelul diverselor organe, datorate prezenței anticorpilor antifosfolipidici. Autorii prezintă cazul unui copil în vârstă de 5 ani care a prezentat multiple episoade de stroke datorate unui sindrom antifosfolipidic primar.

Cuvinte cheie: sindrom antifosfolipidic, stroke, copil

INTRODUCERE

Sindromul antifosfolipidic (SAF) reprezintă o boală multisistemică care se caracterizează prin apariția unor tromboze arteriale sau venoase datorate prezenței anticorpilor antifosfolipidici care sunt reprezentați prin trei categorii: anticorpi anticardioliipinici, anticoagulanți lupici, anticorpi împotriva unor molecule specifice β 2-GP1 (beta 2-glicoproteina 1). Se poate vorbi de un SAF secundar dacă pacientul prezintă asociat o boală autoimună (cel mai frecvent lupus) sau o altă condiție ce determină formarea anticorpilor antifosfolipidici (infecții, tumori etc.) (1).

DATE EPIDEMIOLOGICE

Prevalența în populația generală a SAF este de 2-4%. Dintre pacienții diagnosticați cu SAF, mai mult de 50% prezintă SAF primar. Aproximativ 10% din aceștia sunt diagnosticați ulterior cu o boală autoimună (2).

TABLOU CLINIC

Manifestările clinice ale SAF sunt consecințe ale stării de hipercoagulabilitate. **Manifestările neurologice** constau în: stroke, cefalee, tulburare a memoriei, tulburări de echilibru, crize epileptice,

aspect de scleroză multiplă „atipică”, tulburări de vorbire, coree, mielopatie transversă, tremor, modificarea randamentului școlar. **Manifestări cardiace și pulmonare:** boală coronariană ischemică, vegetații valvulare, trombi intracardiaci, angină, hipertensiune pulmonară, embolism pulmonar. **Manifestări obstetricale:** avorturi spontane recurente în trimestrul II sau III de sarcină, deficiență de creștere intrauterină. **Manifestări oftalmologice:** cecitate, defecte de câmp vizual. **Manifestări renale:** hematurie, edeme periferice. **Manifestări cutanate:** livedo reticularis, hemoragii în așchie, ulcere cutanate. **Manifestări hematologice:** trombocitopenie, anemie hemolitică. (1,3,4)

DIAGNOSTIC POZITIV

În anul 2006 s-au stabilit criteriile de diagnostic – „**criteriile Sydney**”; pentru un diagnostic de certitudine trebuie întrunit un criteriu clinic și un criteriu de laborator (4).

Clinic:

- un episod documentat de tromboză arterială, venoasă sau a vaselor mici, fără evidența unei inflamații la nivelul pereților vasculari (se exclud trombozele venoase superficiale) și/sau
- unul sau mai multe avorturi spontane (făt normal ecografic sau la examinarea directă) după săptămâna a X-a de sarcină și/sau

Adresa de corespondență:

Șef Lucr. Dr. Raluca Ioana Teleanu, Universitatea de Medicină și Farmacie „Carol Davila”, B-dul Eroilor Sanitari nr. 8, Sector 5, București

e-mail: ralucaate@gmail.com

- 3 sau mai multe avorturi spontane inexplicabile înainte săptămânii a X-a de sarcină (fără evidența unei afectări hormonale, genetice sau anatomice) și/sau
- cel puțin o naștere prematură înainte de 34 săptămâni, a unui nou-născut sănătos, datorită unei eclampsii/preeclampsii sau datorită unei insuficiențe placentare.

Laborator:

- anticorpi anticardiolipină IgG și/sau IgM (determinare prin metoda ELISA) la cel puțin 2 determinări la distanță mai mare de 12 săptămâni; titru mediu sau înalt (>99%) și/sau
- anticorpi IgG și/sau IgM anti-β2-glicoproteină (determinare prin metoda ELISA) la cel puțin 2 determinări la distanță mai mare de 12 săptămâni; titru mediu sau înalt (>99%) și/sau
- anticoagulanți lupici (AL) detectați la 2 determinări la distanță mai mare de 12 săptămâni, conform recomandărilor Societății Internaționale de Tromboză și Hemostază.

O entitate clinică aparte este reprezentată de **SAF catastrofic**. Diagnosticul pozitiv de SAF catastrofic se formulează în următoarele condiții: tromboză vasculară în cel puțin trei organe sau țesuturi, simptomatologia apărută simultan sau în mai puțin de o săptămână, tromboză în vasele mici în cel puțin un organ sau țesut, confirmare de laborator a prezenței anticorpilor antifosfolipidici. (5,6)

Diagnosticul SAF trebuie să includă, de asemenea, caracterul său secundar sau idiopatic. Se vor efectua teste pentru depistarea condițiilor de boală în care pot apărea anticorpi antifosfolipidici (boli autoimune, diverse infecții, tumori, boli neurologice etc.). Dacă testele sunt negative, se poate vorbi despre un SAF primar/idiopatic.

TRATAMENT

Nu există studii clinice efectuate pe pacienți pediatrici. Datorită riscului de producere a trombozelor, este necesară administrarea unei medicații anticoagulante (Heparină sau Warfarină) sau cel puțin, antiagregante plachetare (Aspirină). Pentru pacienții la care SAF este descoperit întâmplător, fără ca bolnavul să prezinte anterior un episod trombotic, nu se instituie terapie antiagregantă sau anticoagulantă (1); dacă se consideră necesară prevenția apariției trombozelor este suficientă de regulă administrarea unor doze mici de antiagregant plachetar (Aspirină 3-5 mg/kgc/zi sau 75 mg/zi).

Pentru pacienții care au avut deja un episod trombotic trebuie folosită medicația anticoagulantă – Heparină/Heparină cu greutate moleculară mică sau Warfarină (3,5,6,7). Durata tratamentului trebuie să fie adaptată în funcție de riscul de recurență a trombozelor, care la pacienții cu SAF este relativ crescut.

PREZENTARE DE CAZ

Pacientul U.A., în vârstă de 3 ani 8 luni, a fost internat în clinica noastră pentru apariția unei hemipareze acute stângi, brusc instalată, cu aproximativ 2 ore anterior internării, afirmativ fără pierdere a stării de conștiență. Din **istoric** reținem că boala a debutat cu 5 luni anterior internării, când copilul a prezentat o simptomatologie identică. Hemipareza a fost considerată paralizie Todd care a survenit postcritic după o criză epileptică focală. Din acest motiv s-a instituit tratament anticonvulsivant. La acel moment examenul IRM nativ a fost în limite normale. Până la momentul internării în clinica pacientul a mai prezentat încă trei episoade asemănătoare, toate cu recuperare fără sechele. **Antecedentele heredo-colaterale și antecedentele personale fiziologice** nu oferă date semnificative pentru boala actuală. **Examenul clinic la internare** a relevat stare generală mulțumitoare, afebril, echilibrat cardio-pulmonar, digestiv și renal. **Examenul neurologic la internare:** mers posibil cu susținere, deficit motor de intensitate paretică la nivelul hemicorpului stâng, pareză facială stângă de tip central, ROT asimetrice mai vii pe partea stângă și RCA abolite pe partea stânga, semnul Babinski prezent pe stânga; în rest, examen neurologic în limite normale.

Investigațiile de laborator și paraclinice au evidențiat următoarele: hemograma – normală, biochimie – normal, probe inflamatorii normale, VDRL negativ, IDR la 2UI-PPD negativ la 72 ore, celule lupice și factor reumatoid negative, anticorpi anti-nucleari negative, anti-ADN dublu catenar negativi, probe de coagulare normale, **anticoagulant lupic (AL)** – pozitiv, Antitrombina III = 97%, Proteina C = 91%, Proteina S = 82%. AL repetat după 12 săptămâni – pozitiv.

Radiografia pulmonară – fără modificări pulmonare; **ecografia abdominală și cardiacă** – în limite normale; **ecografie Doppler** – normală, **consult psihologic** – coeficient de inteligență (QI) 100.

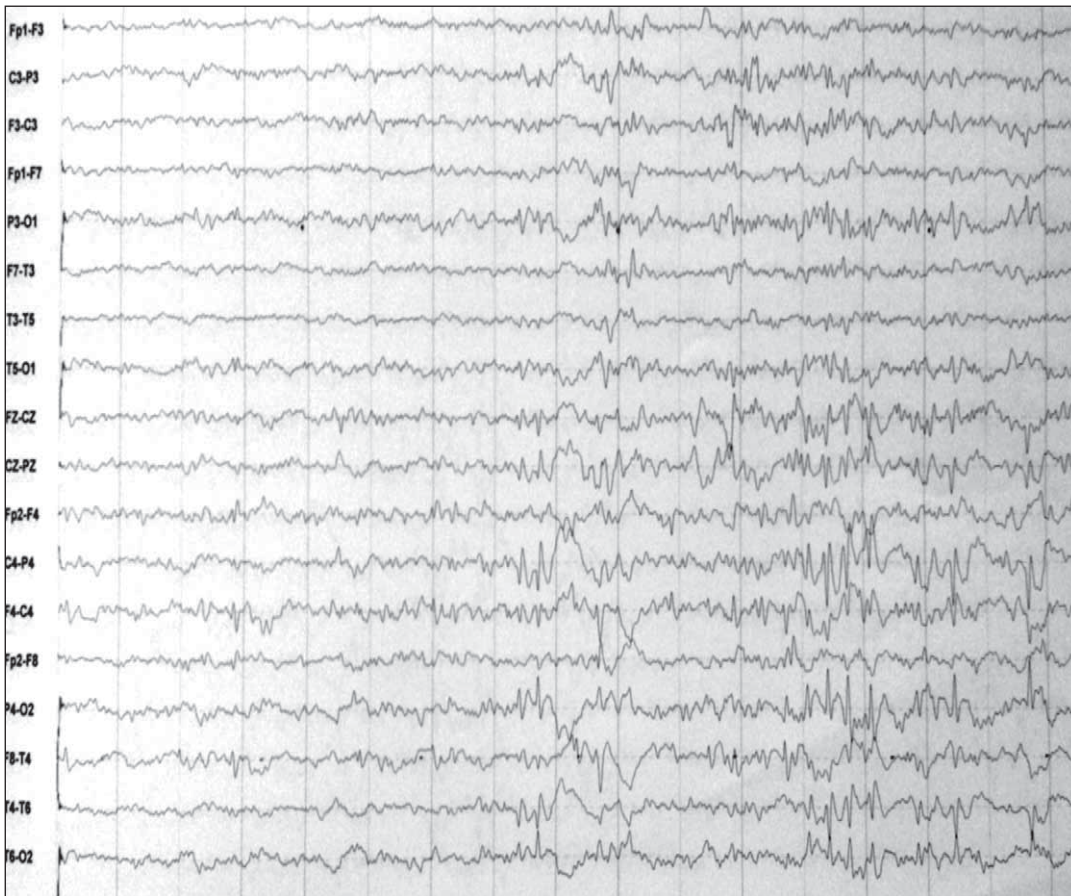


FIGURA 1. EEG – efectuat în somn fiziologic – focar C-T-P drept

CT cerebral cu substanță de contrast – stroke în teritoriul arterei cerebrale medii (ACM) drepte (Fig. 2)



FIGURA 2. CT cerebral – hipodensitate intranucleară dreaptă cu interesare palido-putamenală și a brațului anterior al capsulei interne drepte, cu efect de masă asupra ventriculului lateral drept

Ulterior s-a efectuat **IRM cerebral** care a relevat același aspect (Fig. 3).

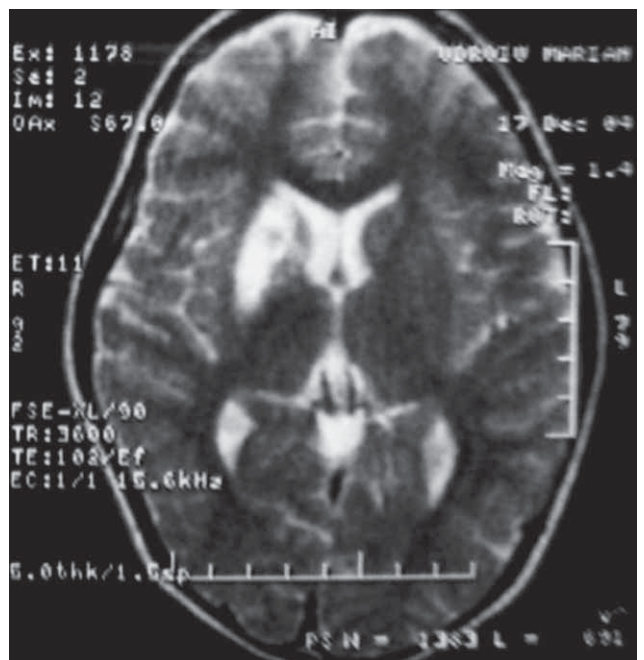


FIGURA 3. IRM cerebral secvență T2 ponderată – leziune hiperintensă T2 intranucleară dreaptă cu interesare palido-putamenală și a brațului anterior al capsulei interne drepte sugestiv pentru AVC ischemic drept

Diagnostic final: SAF primar. Accident vascular ischemic în teritoriul arterei cerebrale medii drepte cu hemipareză stângă și paralizie facială de tip central stângă.

Tratament: Aspirină 75 mg/zi, neurotrofice cerebrale. **Evoluția** a fost favorabilă, cu remisiune completă.

CONCLUZII

Hemipareza acut instalată tranzitorie la un copil reprezintă o urgență neurologică ce necesită un

diagnostic prompt și un tratament adecvat, rapid instituit. În cazul prezentat pacientul a fost diagnosticat inițial ca epilepsie focală, iar deficitul motor a fost considerat paralizie Todd. La ultimul stroke s-a putut obiectiva leziunea imagistică și astfel a fost posibilă stabilirea unui diagnostic corect și a unui tratament adecvat.

Antiphospholipid syndrome – a rare cause of stroke in children

Raluca Teleanu MD, PhD^{1,2}, Smaranda Nita MD¹, Diana Epure MD¹

¹Department of Pediatric Neurology,

“Dr. Victor Gomoiu” Children’s Hospital, Bucharest

²“Carol Davila” University of Medicine and Pharmacy, Bucharest

ABSTRACT

Antiphospholipid syndrome is an autoimmune disease with multisystemic involvement, caused by antiphospholipid antibodies and characterized by arterial or venous thrombosis involving different organs. The authors aim to discuss the case of a five year child who presented multiple strokes due to a primary antiphospholipid syndrome.

Key words: antiphospholipid syndrome, stroke, child

DEFINITION

Antiphospholipid syndrome (APS) is a multi-systemic disease which is characterized by arterial or venous thrombosis caused by the presence of antiphospholipid antibodies, which consists of anti-cardiolipin, anti-β2-glycoprotein1 and lupus anticoagulant. The term “secondary antiphospholipid syndrome” is used when APS occurs in the context of other autoimmune diseases (usually systemic lupus erythematosus) or other conditions associated with antiphospholipid antibodies production (infections, tumors) (1).

EPIDEMIOLOGY

The prevalence of APS in the general population is 2-4%. Over 50% of the patients diagnosed with APS have a primary APS. 10% of them are later on diagnosed with an autoimmune disease (2).

CLINICAL FEATURES

The clinical manifestations of APS can be explained through the hypercoagulable state it induces.

Neurologic manifestations comprise of strokes, headaches, memory impairments, balance impairments, seizures, “atypical” multiple sclerosis, language deficits, chorea, transverse myelitis. **Cardiac and pulmonary involvement** consists of ischemic cardiomyopathy, heart valve disease, intracardiac thrombi, chest pain, pulmonary hypertension, pulmonary embolism. **Pregnancy-related complications** include repeated miscarriages during the second or third trimester, intrauterine growth restriction. **Ophthalmologic manifestations** take the form of blindness or visual field defects. **Cutaneous involvement** implies livedo reticularis, splinter hemorrhages, cutaneous ulcers. Renal manifestations consist of hematuria and peripheral edema. **Haematologic manifestations** take the form of thrombocytopenia or haemolytic anaemia (1,3,4).

DIAGNOSIS

APS diagnosis requires one clinical and one laboratory manifestation included in the 2006 Sydney criteria (4):

Clinical:

- a documented episode of arterial, venous or small vessel thrombosis, other than superficial venous thrombosis, with no evidence of inflammation of the vessel wall
 - one or more deaths of a morphologically normal fetus (documented by ultrasound or direct examination of the fetus) at or beyond the 10th week of gestation and/or
 - three or more unexplained consecutive miscarriages before the 10th week of gestation with anatomic, hormonal and genetic abnormalities excluded and/or
 - at least one premature birth of a morphologically normal neonate before the 34th week of gestation due to eclampsia or severe pre-eclampsia or recognized features of placental insufficiency
- Laboratory:
- Anti-cardiolipin IgG and/or IgM measured by standardized ELISA on 2 or more occasions, not less than 12 weeks apart; medium or high titre (> 99%) and/or
 - Anti-β₂ glycoprotein1 IgG and/or IgM measured by standardized ELISA on 2 or more occasions, not less than 12 weeks apart; medium or high titre (> 99%) and/or
 - Lupus anticoagulant detected on 2 occasions not less than 12 weeks apart according to the guidelines of the International Society of Thrombosis and Hemostasis.

A distinct disease entity is represented by “catastrophic antiphospholipid syndrome”. The diagnosis requires: vascular thrombosis in three or more organs or tissues, development of manifestations simultaneously in less than a week, evidence of small vessel thrombosis in at least one organ or tissue, laboratory confirmation of the presence of antiphospholipid antibodies (5,6).

The diagnosis of APS must differentiate between its primary and secondary forms. Tests are required to demonstrate diseases which are associated with antiphospholipid antibodies production (autoimmune diseases, infections, tumors, neurological disorders). If the tests turn out negative, the term “primary/idiopathic antiphospholipid syndrome” is used.

TREATMENT

At the moment, there are no clinical trials involving pediatric patients. Due to the risk of throm-

bosis, anticoagulant treatment (Heparin or Warfarin) or at least inhibition of platelet activation with Aspirin, is needed. For incidentally discovered APS, without previous history of thrombotic events, no antiplatelet or anticoagulant therapy is needed; if prophylaxis is considered, low doses of antiplatelet medication (Aspirin 3-5mg/kg/day or 75 mg/day) is indicated. For patients with an already existing thrombotic event, anticoagulant therapy is needed, with Heparin/ low molecular weight (LMW) Heparin or Warfarin (3,5,6,7). The duration of the treatment should be balanced against the risk of thrombosis recurrence, which in patients with APS is relatively high.

CASE PRESENTATION

Patient U.A, aged 3 years and 8 months, was admitted in our clinic for acute left hemiparesis (debut two hours prior to admission), with no loss of consciousness, as reported by the parents. The onset of the manifestations was five months earlier, when the child had an identical event. At that time, the hemiparesis was interpreted as Todd’s paralysis following a focal epileptic seizure, with the EEG revealing spike-and-wave discharges, and antiepileptic treatment was started. Between the aforementioned two events, the child had three additional ones, each followed by complete recovery. There was no significant **family history**. **The clinical examination** upon admission revealed no cardiac, pulmonary, digestive or renal abnormalities. **The neurological examination** revealed left hemiparesis, left central facial paresis, brisk left muscle stretch reflexes, left Babinski sign, absent left abdominal cutaneous reflexes and the gait was possible with unilateral support.

The paraclinical examinations included: normal blood count, normal inflammatory markers, negative VDRL test, negative IDR, negative Lupus Erythematosus Cell Test, negative Rheumatoid Factor, negative antinuclear and anti-double-stranded DNA antibodies, **positive lupus anticoagulant**, Antithrombin III = 97%, Protein C = 91%, Protein S = 82%. Twelve weeks later, lupus anticoagulant was positive. Pulmonary radiology revealed no pleuropulmonary abnormalities. Cardiac and abdominal ultrasounds were normal. Doppler ultrasonography were normal. The psychological examination revealed an IQ with the value of 100.

EEG during sleep revealed focal spike – waves discharges on the right side centro-temporo-parietal (Fig. 1).

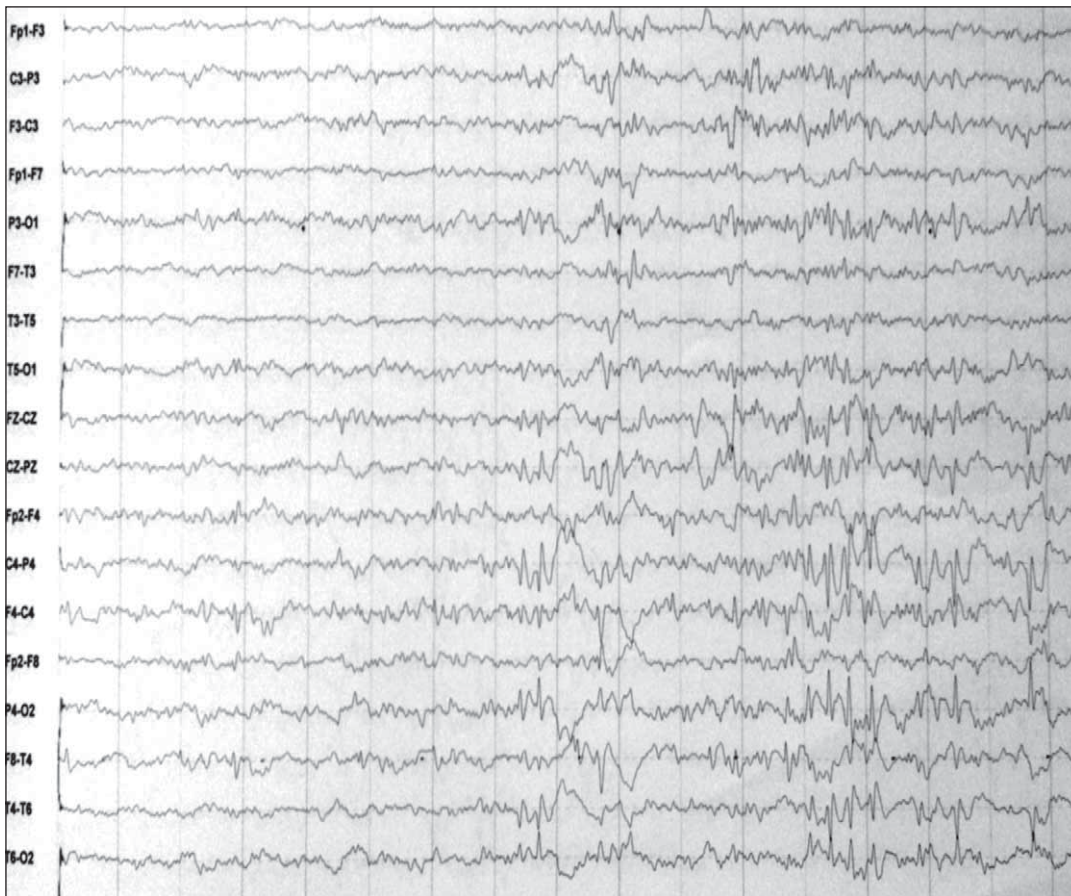


FIGURE 1. Focal spike-waves discharges – centro-temporo-parietal right side

The cerebral CT with contrast revealed a right middle cerebral artery ischemic stroke (Fig. 2).

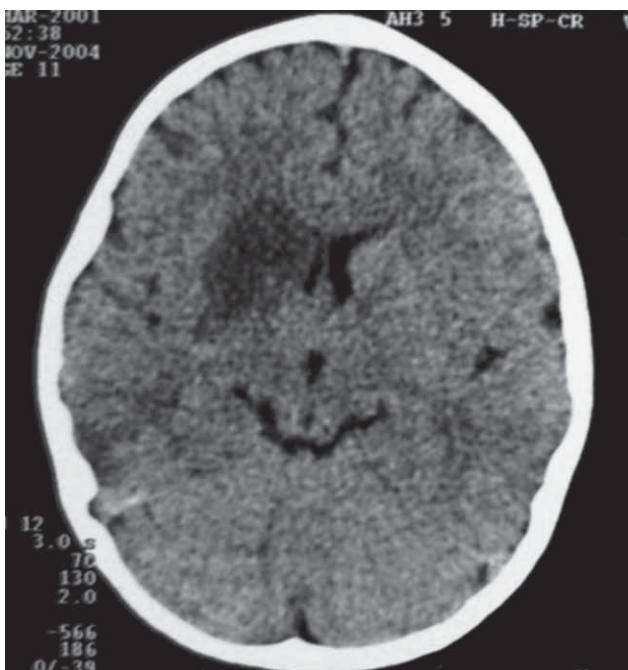


FIGURE 2. Right intranuclear hypodensity straight on incentives palido-putamen and anterior arm of the internal capsule straight, with mass effect on the right lateral ventricle

Later we performed a cerebral MRI see Fig. 3.

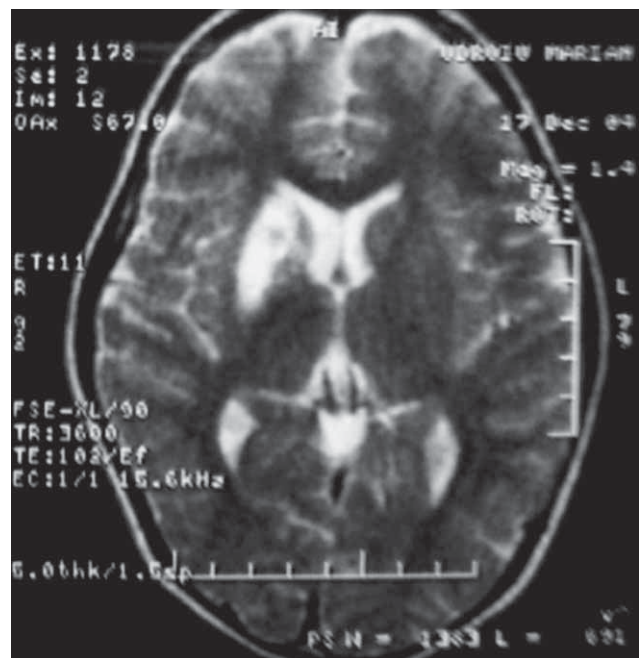


FIGURE 3. T2 weighted sequences – T2 hyperintense lesion which involving nucleus caudatus, the basal ganglia and the anterior arm of the internal capsule on the right side, suggestive for right middle cerebral artery stroke

Diagnosis: Primary APS. Right middle cerebral artery ischemic stroke with left hemiparesis and central facial palsy left side.

Treatment: Aspirin 75 mg/day, neurotrophic drugs, with a favorable **evolution**. The patient had a full recovery.

CONCLUSIONS

Acute transitory hemiparesis in children represents a neurological emergency which requires a

quick diagnosis and immediate treatment. The case presented in this article was initially diagnosed as a focal epilepsy with Todd's paralysis. After the final stroke, the lesion was visible imagistically and thus, the correct diagnosis was set and appropriate treatment was started.

REFERENCES

1. **Myones B.L., Jung L.K.** – Pediatric Antiphospholipid Antibody Syndrome, 2012, <http://emedicine.medscape.com/article/1006128-overview>
2. **Harris E.N., Khamashta M.** – Anticardiolipin Test and the Antiphospholipid (Hughes) Syndrome: 20 Years and Counting, *J Rheumatol* 2004; 31:2099-2101
3. **Myones B.L.** – Update on antiphospholipid syndrome in children, *Curr Rheumatol Rep.* 2011 Feb; 13(1):86-9
4. **Miyakis S., Lockshin, Atsumi T. și colab.** – International consensus statement on an update of the classification criteria for definite antiphospholipid syndrome, *J Thromb Haemost* 2006; 4:295-306
5. **Keeling D, Mackie I. și colab.** – Guidelines on the investigation and management of antiphospholipid syndrome, *British Journal of Haematology* 2012; 157:47-58
6. **Cervera R., CAPS Registry Project Group** – Catastrophic antiphospholipid syndrome (CAPS): update from the CAPS Registry, *Lupus* 2010 Apr; 19(4):412-8
7. **Cimaz R., Descloux E.** – Pediatric antiphospholipid syndrome. *Rheum Dis Clin North Am.* Aug 2006; 32(3):553-73
8. **Avcin T.** – Antiphospholipid syndrome in children, *Curr Opin Rheumatol.* 2008 Sep; 20(5):595-600
9. **Hughes G.** – Hughes Syndrome: Patient's Guide, Published by Springer, 2001; p.44-49
10. **Ravelli A., Martini A.** – Antiphospholipid syndrome in pediatrics. *Rheum Dis Clin, North Am* 2007; 33:499-523