

Het arteriële herseninfarct bij kinderen

K.P.J. Braun

De diagnose 'arterieel herseninfarct' wordt op de kinderleeftijd vaak pas laat gesteld. Bij jonge kinderen kunnen focale verschijnselen ontbreken en het tempo van ontstaan van de symptomen is bij veel kinderen niet abrupt. De oorzaken en risicofactoren van infarcten bij kinderen zijn wezenlijk anders dan die bij volwassenen. Het aanvullend onderzoek omvat bij elk kind acute vasculaire beeldvorming, cardiale evaluatie en protrombotisch laboratoriumonderzoek. De meerderheid van de kinderen lijdt aan een onderliggende arteriopathie die meestal niet-progressief, monofasisch, unilateraal en intracranieel is. Herhaalde vasculaire beeldvorming is noodzakelijk om het beloop van de arteriopathie in de tijd vast te stellen. Gezien de hoge recidiefkans en de slechte functionele prognose is er behoefte aan gerandomiseerde studies naar de effectiviteit en veiligheid van acute behandeling en secundaire preventie van herseninfarcten bij kinderen.

(Tijdschr Neurol Neurochir 2009;110:122-33)

Inleiding

Cerebrovasculaire aandoeningen horen tot de top 10 van oorzaken van sterfte bij kinderen. Hoewel de totale incidentie van cerebrovasculaire ziekten gelijk is aan die van hersentumoren, is de bekendheid met beroerte op de kinderleeftijd laag, niet alleen onder de bevolking maar ook onder artsen. Herseninfarcten worden onderverdeeld in arteriële infarcten en veneuze infarcten. Een veneus infarct wordt onder andere gezien bij sinustrombose. Incidentiecijfers verschillen per studie,^{1,2} maar de totale jaarlijkse incidentie van ischemische beroerte (arterieel infarct en sinustrombose) wordt geschat op minstens 3,3 op 100.000 kinderen.³ Sinustrombose kent een incidentie van 0,67 op 100.000.⁴

De diagnose 'beroerte' wordt bij kinderen vaak pas laat

gesteld. Het tijdsinterval tussen de eerste symptomen en het eerste contact met een arts was in een Amerikaanse cohort kinderen met een arterieel infarct gemiddeld 34,5 uur. Het tijdsinterval tot beeldvorming bedroeg 42,8 uur.⁵ Bij 35% van de kinderen met een spontane intracraniele bloeding bleek de initiële diagnose verkeerd.⁶ Bij 42% van de kinderen die met een ischemische beroerte (arterieel infarct of sinustrombose) in ons ziekenhuis werden opgenomen, werd in eerste instantie een verkeerde diagnose gesteld en werd beroerte niet eens overwogen als één van de diagnostische mogelijkheden.⁷ Daarnaast werd bij een aanzienlijk deel van de kinderen de onderliggende oorzaak van het herseninfarct initieel verkeerd ingeschat.⁷ De differentiaaldiagnose van beroerte bij kinderen is divers en de opgetelde incidentie van

Gebruikte afkortingen: **ACA** - arteria cerebri anterior; **ASD** - atriumseptumdefect; **CA** - conventionele contrastangiografie; **CDG** - 'congenital disorder of glycosylation'; **ICA** - arteria carotis interna; **LMWH** - laagmoleculair-gewicht-heparinederivaten; **MCA** - arteria cerebri media; **MELAS** - mitochondriële encefalopathie met lactatacidose en stroke-like episodes; **MRA** - magnetische resonantie angiografie; **PACNS** - primaire angiitis van het centrale zenuwstelsel; **PAN** - polyarteriitis nodosa; **PFO** - patent foramen ovale; **PVA** - postvaricella-arteriopathie; **SAB** - subarachnoïdale bloeding; **TCA** - transiënte cerebrale arteriopathie; **TEE** - transoesofageale echocardiografie - **TTE** - transthoracale echocardiografie; **TTP** - trombocytopenische purpura; **VSD** - ventrikelseptumdefect.

Auteur: dhr. dr. K.P.J. Braun, kinderneuroloog, Rudolf Magnus Instituut voor Neurowetenschappen, Universitair Medisch Centrum Utrecht, afdeling Kinderneurologie, Postbus 85090, 3508 AB Utrecht, tel: +31 (0)88 755 40 03, e-mailadres: k.braun@umcutrecht.nl

Belangenconflict: geen gemeld. Financiële ondersteuning: geen gemeld.

Trefwoorden: arterieel herseninfarct, arteriopathie, behandeling, diagnostiek, kinderen.

Ontvangen 13 februari 2009, geaccepteerd 22 april 2009.

alle zogenoemde ‘stroke-mimics’ (waaronder migraine en postictale parese) is veel hoger dan die van beroerte. Desalniettemin bleek, dat van de kinderen bij wie een ervaren stroteteam de diagnose beroerte overwoog, slechts 21% een ‘stroke-mimic’ had.⁸

Er is behoefte aan diagnostische richtlijnen⁹ en het verdient aanbeveling een kind met een beroerte te evalueren in een daartoe gespecialiseerd centrum. In dit overzichtsartikel worden de klinische presentatie, etiologie, prognose en behandeling van het arteriële infarct op de kinderleeftijd (tussen de 28 dagen en 18 jaar) besproken.

Klinische presentatie

De klinische presentatie hangt af van het type cerebrovasculaire aandoening. Spontane intracranieële bloedingen en sinustrombose hebben bij kinderen een vergelijkbare klinische presentatie, voornamelijk gekenmerkt door ‘diffuse’ symptomen, waaronder bewustzijnsverandering, insulpen en hoofdpijn.^{4,6} Minder dan 20% van de kinderen met sinustrombose of een spontane bloeding heeft focale uitval. Bij een arterieel infarct is daarentegen een hemiparese het meest frequente presenterende symptoom (80%).^{10,11} Ataxie wordt gezien bij ongeveer 10% van de kinderen, in overeenstemming met een relatieve frequentie van achterstecirculatie-infarcten van 11% tot 13%.¹¹⁻¹³ De symptomen van het herseninfarct zijn leeftijdsafhankelijk; patiënten jonger dan één jaar presenteren zich voornamelijk met insulpen en een verandering van de mentale toestand. Bij oudere kinderen staat een hemiparese op de voorgrond.¹⁴

Hoewel het arteriële infarct in veel tekstboeken wordt gekarakteriseerd als ‘acute focale neurologische uitval’, zijn bij kinderen de presenterende symptomen dus niet altijd focaal. Bovendien zijn deze bij de meerderheid van de kinderen niet acuut.¹⁵ Wij vonden bij 55% van de kinderen met een arterieel infarct een niet-abrupt debuut van de klachten, met een stotterend, fluctuerend, geleidelijk progressief of recidiverend beloop. Een niet-acute presentatie bleek geassocieerd met een arteriopathische oorzaak.¹⁵

Oorzaken en risicofactoren

“Little folks have different strokes”¹⁶

Oorzaken en risicofactoren van arteriële infarcten bij kinderen zijn essentieel anders dan die bij volwassenen. Wanneer de etiologische classificatie volgens TOAST

(‘Trial of Org 10172 in Acute Stroke Treatment’)¹⁷ wordt vergeleken tussen kinderen en volwassenen, valt op dat:

- ‘atherosclerose’ (van grote vaten) en ‘small vessel disease’ (door hypertensie of diabetes) bij kinderen vrijwel nooit worden gezien;^{18,19}
- de categorieën ‘cardio-embolisch’ en ‘idiopathisch’ bij kinderen even frequent zijn als bij volwassenen;
- de ‘overige oorzaken’ met 2% tot 4% bij volwassenen zeldzaam zijn, terwijl 49% tot 81% van de kinderen met een infarct onder deze groep valt.¹⁷⁻¹⁹

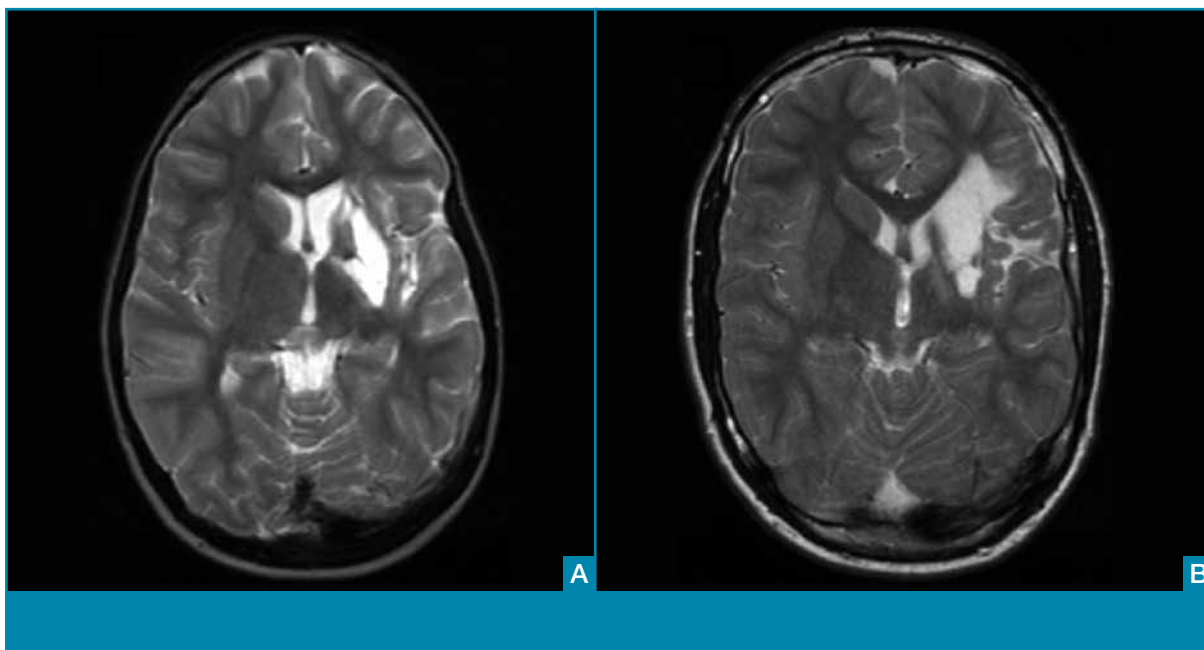
In *Tabel 1* wordt een overzicht gegeven van de belangrijkste oorzaken en risicofactoren van arteriële infarcten bij kinderen. Een juiste etiologische diagnose bepaalt niet alleen de keuze van behandeling en secundaire preventie, maar ook de prognose en het herhalingsrisico. Zodra de diagnose ‘infarct’ wordt gesteld of vermoed, dient een grondige evaluatie naar onderliggende oorzaken en risicofactoren plaats te vinden, met speciale aandacht voor de 3 meest relevante etiologische categorieën: arteriopathisch, cardio-embolisch en protrombotisch (zie *Tabel 1*).⁹ Deze sluiten elkaar echter niet uit: zo zijn sommige protrombotische aandoeningen geassocieerd met een arteriopathie (bijvoorbeeld sikkelcelziekte), is het risico op een arteriopathie verhoogd bij kinderen met een congenitale hartaandoening en kunnen protrombotische aandoeningen predisponeren tot een arterieel infarct bij kinderen met een cardiale rechts-linksshunt. Meerdere risicofactoren die bijdragen aan het ontstaan van het infarct worden bij wel 25% van de kinderen gevonden.^{16,20} Ongeveer de helft van de kinderen is tevoren gezond. De overigen zijn op het moment van het infarct al bekend met een aandoening die hiertoe predisponeert.¹³ Bij ongeveer 25% van de kinderen kan geen oorzaak of risicofactor worden aangetoond.^{1,2,16}

Arteriopathieën

Intrinsieke aandoeningen van de arteriewand worden in toenemende mate herkend als de belangrijkste groep oorzaken van arteriële infarcten bij kinderen. De gerapporteerde frequentie van arteriopathieën varieert, afhankelijk van het aantal kinderen dat vasculaire beeldvorming onderging,¹ van rond de 20%^{12,21} tot bijna 70%.^{7,15,22} Slechts bij 21% van de 185 kinderen bleek vasculaire beeldvorming normaal.¹³ Magnetische resonantie angiografie (MRA) is een sensitieve methode om aandoeningen van extra- en intra-

Tabel 1. Oorzaken en risicofactoren van arteriële infarcten bij kinderen en aanvullend onderzoek.

Categorie <i>aanvullend onderzoek</i>	Oorzaken en risicofactoren
<p>I. arteriopathisch <i>MRA cirkel van Willis, MRA/CTA nek</i></p> <p><i>MRA is sensitief, indien geen of moeilijk te interpreteren afwijkingen dan wel achterstecirculatie- infarct: overweeg CA</i></p> <p><i>verdenking TCA/PVA: herhaal MRA na 6-12 maanden</i></p> <p><i>verdenking intracranieële arteriopathie, maar normale MRA in acute fase: herhaal na 3 maanden</i></p> <p><i>verdenking vasculitis: overweeg CA en/of hersensbiopt</i></p>	<p>niet-progressief, o.a. TCA PVA dissectie</p> <p>progressief, o.a. moyamoya (-ziekte [idiopathisch] en -syndroom [symptomatisch]) sikkelcelziekte vasculitis PACNS infectieus (o.a. <i>Borrelia</i>, viraal) medicatie/drugs systeemziekte (o.a. SLE, dermatomyositis, inflammatoire darmziekte) maligniteit (vooral lymfoproliferatief) primair systemisch (o.a. PAN, ziekte van Wegener, ziekte van Takayasu)</p> <p>overig, o.a. postbestralingsvasculopathie inklemming/arteriële compressie fibromusculaire dysplasie, bindweefselziekten vasculaire dysplasie, neurofibromatosis type I</p>
<p>II. cardio-embolisch <i>ecg, echocardiografie (TTE, geen consensus over meerwaarde TEE)</i></p>	<p>congenitaal, o.a. cyanotische complexe hartafwijkingen, PFO, ASD, VSD, atriumseptum-aneurysma, aorta-/mitralisklepstenose, persisterende ductus Botalli</p> <p>verworven, o.a. ritmestoomissen, myxoom, myocarditis, endocarditis, reumatische klepafwijkingen, cardiomyopathie, klepprothese, contusio cordis</p>
<p>III. protrombotisch <i>uitgebreid stollingsonderzoek, inclusief genoemde factoren, in acute fase en herhalen na 3-6 maanden indien afwijkend</i></p>	<p>genetische predispositie, o.a. proteïne C-/S- en antitrombine III-deficiëntie (kan ook verworven) verhoogd lipoproteïne(a) en factor VIII factor V Leiden- en factor II-G20210A-mutatie hyperhomocysteinemie, MTHFR-C677T-mutatie sikkelcelziekte</p> <p>verworven, o.a. nefrotisch syndroom, antifosfolipidensyndroom, TTP, sepsis, hemolytisch uremisch syndroom, dehydratie, paraneoplastisch, hormonaal, medicatie, polycytemie, anemie/ijzerdeficiëntie</p>
<p>IV. metabool <i>gericht metabool onderzoek van plasma en urine (zelden is een infarct het enige symptoom)</i></p>	<p>MELAS en andere mitochondriële aandoeningen CDG ziekte van Fabry homocysteïnurie</p>
<p>V. overig</p>	<p>vele associaties zijn beschreven, o.a. syndroom van Sturge-Weber, vasospasme bij migraine of SAB, lucht-/vet-/kraakbeenembolie, hypotensie, hypoxie, bacteriële meningitis, syndroom van Down, syndroom van Williams, (aspecifiek) trauma of infectie, syndroom van Köhlmeier-Degos</p>
<p>ASD=atriumseptumdefect; CA=conventionele contrastangiografie; CDG='congenital disorder of glycosylation'; CTA=CT-angiografie; ecg=elektrocardiografie; MELAS=mitochondriële encefalopathie met lactaatacidose en stroke-like episodes; MRA=magnetische resonantie angiografie; PACNS=primaire angiitis van het centrale zenuwstelsel; PAN=polyarteriitis nodosa; PFO=patent foramen ovale; PVA=post-varicella-arteriopathie; SAB=subarachnoïdale bloeding; SLE=systemische lupus erythematoses; TCA=transiënte cerebrale arteriopathie; TEE=transoesofageale echocardiografie; TTE=transthoracale echocardiografie; TTP=trombocytopenische purpura; VSD=ventrikelseptumdefect.</p>	



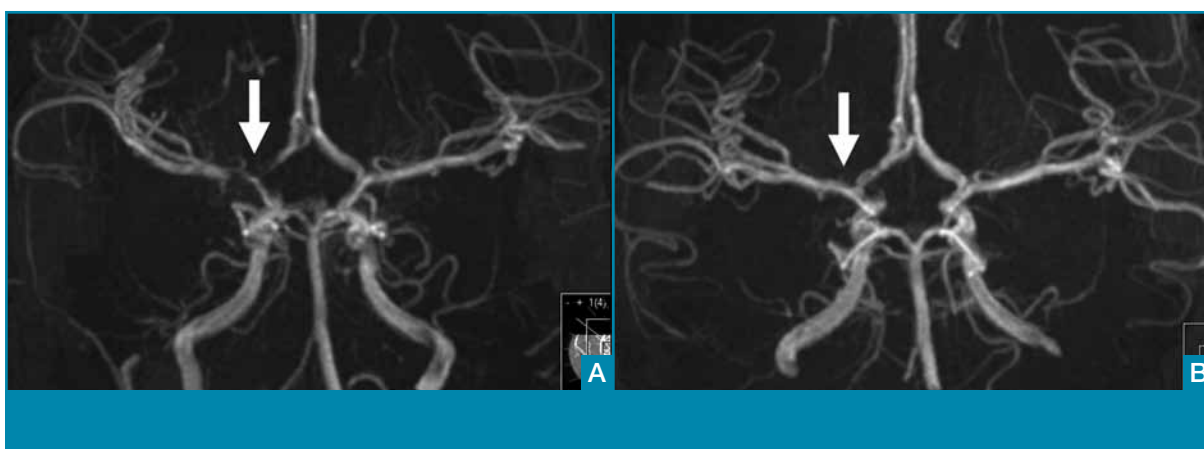
Figuur 1. T2-gewogen MRI-opname van een 6 jaar oud meisje (A) en een 7 jaar oude jongen (B) met transiënte cerebrale arteriopathie. Het infarct is typisch gelokaliseerd in de nucleus caudatus en nucleus lentiformis, met betrokkenheid van aangrenzende insulaire en frontale gebieden.

craniële grote arterieën aan te tonen en dient in de acute evaluatie van elk kind met een infarct verricht te worden.^{1,2,9} De diagnostische criteria voor de meest frequente arteriopathieën bij kinderen staan samengevat in *Tabel 2* (pagina 127).²³ Herhaalde vasculaire beeldvorming is noodzakelijk om progressieve arteriopathieën (zoals moyamoya-ziekte en vasculitis) te onderscheiden van niet-progressieve vaatziekten (zoals transiënte cerebrale arteriopathie, postvaricella-arteriopathie en dissectie). Een progressief beloop

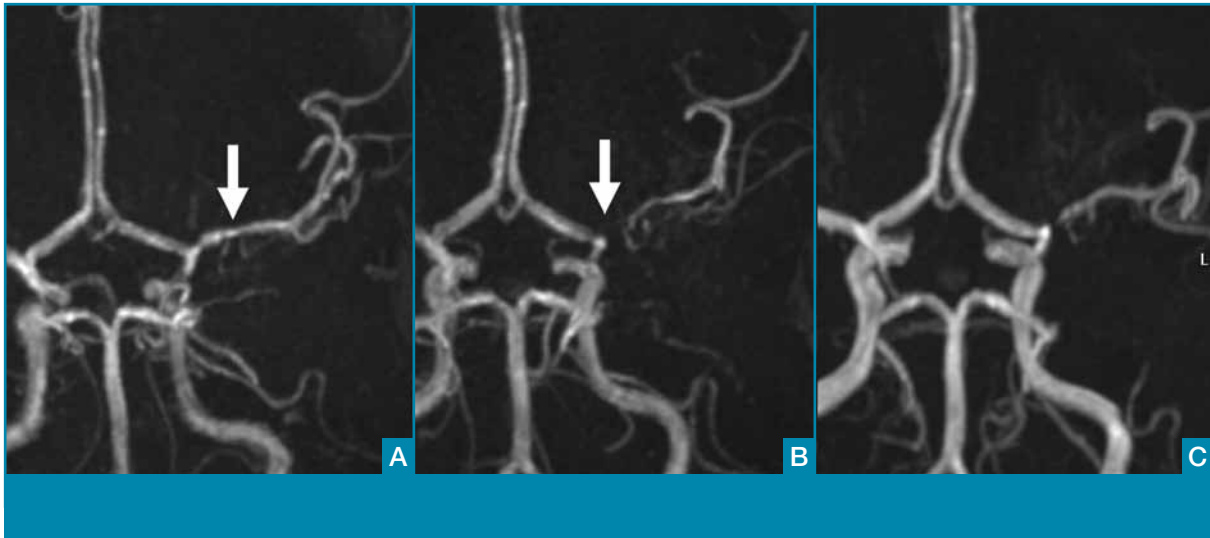
wordt vastgesteld bij slechts 28% van alle kinderen die herhaalde angiografie ondergaan.²⁴

Transiënte cerebrale arteriopathie (TCA)

Longitudinale vasculaire beeldvorming heeft geleid tot de herkenning van deze entiteit,²⁵ die tegenwoordig als de meest frequente oorzaak van arteriopathische beroerte bij kinderen wordt beschouwd.^{15,22,24} TCA is een niet-progressieve, strikt unilaterale, intracranieële arteriopathie van grote vaten. Het infarct is voornamelijk



Figuur 2. Vasculaire beeldvorming bij een 3 jaar oud meisje dat een progressieve hemiparese ontwikkelde door een rechtszijdig infarct van de basale kernen, 5 maanden na de waterpokken. De MRA in de acute fase (A) toont een ernstige stenose van de distale ICA en proximale MCA/ACA (pijl), die vrijwel normaliseerde bij herhaalde MRA 10 maanden na de beroerte (B, pijl). Het angiografische beloop is karakteristiek voor transiënte cerebrale arteriopathie en postvaricella-arteriopathie.



Figuur 3. Voorbeeld van tijdelijke verslechtering in de acute fase van TCA, gevolgd door verbetering. Dit 6 jaar oude, tevoren gezonde meisje kreeg een rechtszijdige hemiparese door een linkszijdig lenticulostriaal MCA-infarct. Na 3 dagen toonde de MRA een subtiele en irregulaire MCA-stenose (A, pijl). Drie maanden later werd een complete MCA-occlusie gezien (B, pijl). Dit werd gevolgd door verbeterde doorbloeding en toegenomen doorgankelijkheid van de linker-MCA 9 maanden na het debuut (C).

lijk gelokaliseerd in de basale kernen (zie *Figuur 1*) en wordt veroorzaakt door een occlusie van de lenticulostriale perforatoren van de ACA en MCA. Vasculaire beeldvorming toont in de acute fase een (multi)focale of segmentale stenose van de distale ICA en proximale MCA en/of ACA. Bij herhaaldelijke beeldvorming zullen de arteriële afwijkingen stabiliseren, verbeteren of zelfs compleet verdwijnen (zie *Figuur 2*). Bij 19% van deze kinderen is er een tijdelijke verslechtering van de arteriopathie gedurende de eerste weken tot maanden na presentatie, die echter altijd wordt gevolgd door een stabilisatie of verbetering (zie *Figuur 3*).²² Als het infarct minder dan 12 maanden na een waterpokkeninfectie optreedt, wordt TCA geclassificeerd als post-varicella-arteriopathie (PVA).^{23,26} Waarschijnlijk wordt TCA veroorzaakt door een monofasische arteriële ontsteking, gezien de nauwe epidemiologische associatie met waterpokken, het soms aanwezige directe of indirecte bewijs voor intrathecale varicellazosterinfectie (polymerasekettingreactie of antilichamen in de liquor), het angiografische beeld met vaak insnoeringen ('string of beads') en het beloop van de ziekte (initiële progressie, later regressie).^{22,23} Mogelijk is een intracranieële dissectie (mede)verantwoordelijk voor de arteriopathie bij een deel van de kinderen met TCA.^{1,22,25} In zeldzame gevallen is TCA geassocieerd met een enterovirus-, *Borrelia burgdorferi*-, of hiv-infectie.¹

Het debuut van de symptomen is bij TCA meestal niet abrupt, hetgeen verklaard kan worden door inflammatie van de arteriewand met een stapsgewijze occlusie van de origo van MCA-/ACA-perforatoren.¹⁵ Wij toonden recent aan dat 94% van alle kinderen met een unilaterale intracranieële voorstecirculatie-arteriopathie leed aan TCA.²² De arteriopathie normaliseerde bij 23%, verbeterde bij 45% en stabiliseerde bij 32% van de kinderen. Binnen het totale cohort van 372 kinderen met AIS hadden 74 (20%) TCA. De frequentie van TCA binnen de groep kinderen die voorheen gezond waren, bleek zelfs 32%.²²

Dissectie

Een arteriële dissectie wordt bij 7,5% tot 20% van de kinderen met een arterieel infarct gezien,^{1,2} oplopend tot 45% indien het een achterstecirculatie-infarct betreft.²⁷ Dissecties komen vaker voor bij jongens, worden voorafgegaan door een trauma of lichamelijke inspanning bij twee derde van de kinderen, en een onderliggende (bindweefsel)ziekte wordt zelden gevonden.²⁸ Vergeleken met volwassenen wordt een hoge frequentie van intracranieële dissecties gerapporteerd. Waarschijnlijk lijdt een deel van deze kinderen echter aan TCA, aangezien tussen beide aandoeningen een overlap kan bestaan^{1,22} en omdat een irregulaire arteriële stenose - typisch voor TCA²² - soms als een diagnostisch criterium voor dissectie wordt beschouwd.²⁸

Tabel 2. Diagnostische criteria voor arteriopathieën bij kinderen.²³

Transiënte cerebrale arteriopathie (TCA)

1. vasculaire beeldvorming <3 maanden na het infarct toont unilaterale intracraniele arteriopathie (focale of segmentale stenose of occlusie) van distale ICA en/of proximale MCA en/of ACA
2. **en:** follow-up vasculaire beeldvorming >6 maanden na het infarct sluit progressie van de arteriopathie uit; vasculaire laesies stabiliseren, verbeteren of verdwijnen:
 - de vasculopathie is monofasisch en de inflammatiefase is transiënt, maar vaak is er een blijvende stenose ('arterial scar')
 - initiële progressie van vasculaire afwijkingen <3 maanden na presentatie kan voorkomen; herhaal vasculaire beeldvorming <3 maanden om arteriopathie alsnog aan te tonen of uit te sluiten indien de vroege MRA normaal is

Postvaricella-arteriopathie (PVA)

1. zie criteria voor TCA
2. **en:** waterpokken <12 maanden voor het optreden van het infarct

Dissectie

1. vasculaire beeldvorming: dubbel lumen, intimaflap, pseudoaneurysma, of 'crescent sign' op T1-gewogen transversale MRI-opname van de hals
2. **of:** hoofd-/nektrauma dan wel nekpijn, <6 weken voorafgaand aan segmentale stenose of occlusie van cervicale arterie bij vasculaire beeldvorming
3. **of:** angiografische stenose of occlusie van arteria vertebralis ter hoogte van wervel C1-C2 (predilectie)

Moyamoya

1. bilaterale stenose of occlusie van distale ICA en/of proximale MCA/ACA
2. **en:** uni- of bilateraal collateraal netwerk van abnormale kleine collateralen, distaal van de geoccludeerde arteriën

ACA=arteria cerebri anterior; ICA=arteria carotis interna; MCA=arteria cerebri media.

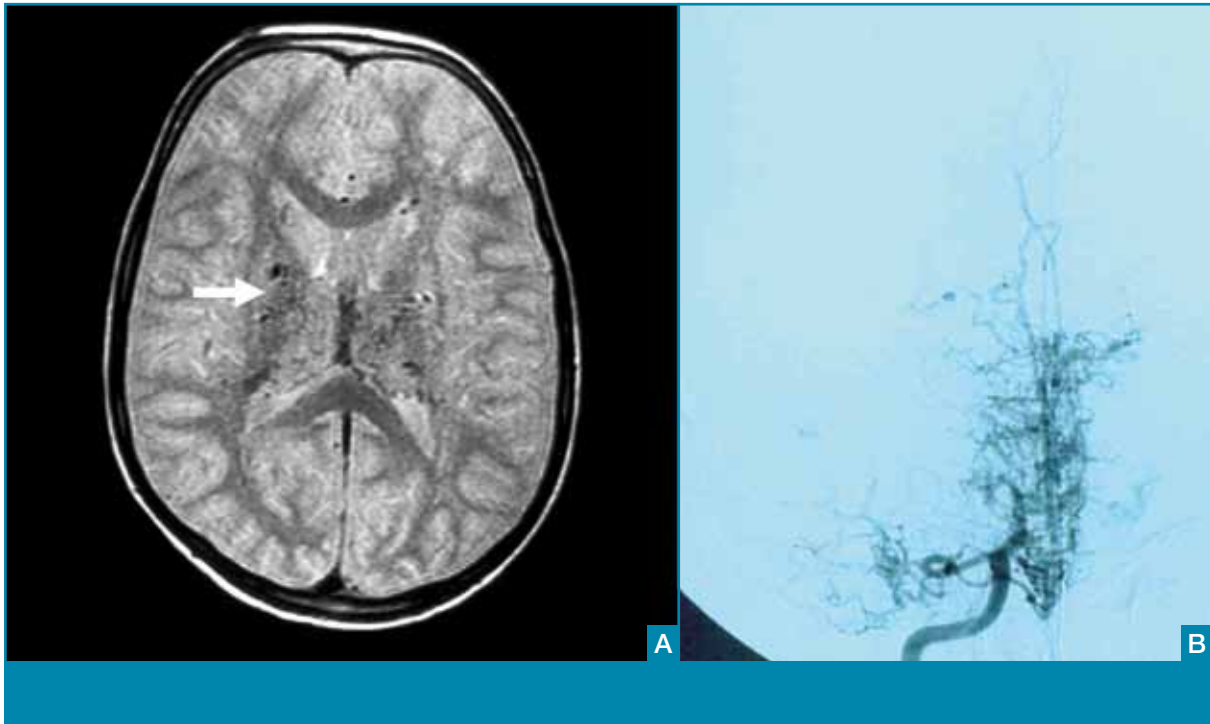
Moyamoya

Dit Japanse woord voor 'rookwolkje' wordt gebruikt als angiografische beschrijvende diagnose bij een bilaterale stenose of occlusie van de distale ICA met een abnormaal netwerk van teleangiëctatische neo-vascularisatie in het gebied van de basale kernen (zie *Tabel 2* en *Figuur 4*). De verschijnselen bestaan bij kinderen vooral uit TIA's, infarcten (vaak asymptomatisch), hoofdpijn en insulden. Onderscheid wordt gemaakt tussen de idiopathische moyamoya-ziekte, die veel in Azië voorkomt en daar soms genetisch bepaald is, en het symptomatische moyamoya-syndroom, waarbij een onderliggende oorzaak wordt aangetoond, zoals fibromusculaire dysplasie, neurofibromatosis, syndroom van Down of bestraling. Bij sommige kinderen start moyamoya unilateraal, met vervolgens progressie tot bilaterale ziekte (zie *Figuur 5*, pagina 129). Van de 79 voorheen gezonde kinderen met unilaterale intracraniele voorstecirculatiearteriopathie ontwikkelden echter slechts 4 patiënten bilaterale betrokkenheid in de loop van de tijd.²² In een groep

van 29 kinderen met unilaterale moyamoya bij presentatie ontwikkelden 8 kinderen uiteindelijk een bilaterale ziekte. Deze hadden echter allen bij hun eerste angiografie al subtiele afwijkingen aan de contralaterale zijde.³¹ Ter preventie van recidiverende cerebrale ischemie of progressieve neurologische symptomen wordt bij kinderen met moyamoya neo-vascularisatiebevorderende chirurgie overwogen, in de zin van directe (bypass) of indirecte (encefaloduroarteriosynangiosis) procedures.^{2,9,30,31} Hoewel gerandomiseerde chirurgische studies ontbreken, doet een vergelijking tussen de prognose in historische onbehandelde controlepopulaties en die in de gepubliceerde postoperatieve series vermoeden dat de voordelen van chirurgie bij kinderen met moyamoya opwegen tegen de relatief geringe risico's.³¹

Vasculitis

De vele oorzaken van cerebrale vasculitis bij kinderen zijn vergelijkbaar aan die bij volwassenen en zullen hier niet in detail worden besproken (zie *Tabel 1*,



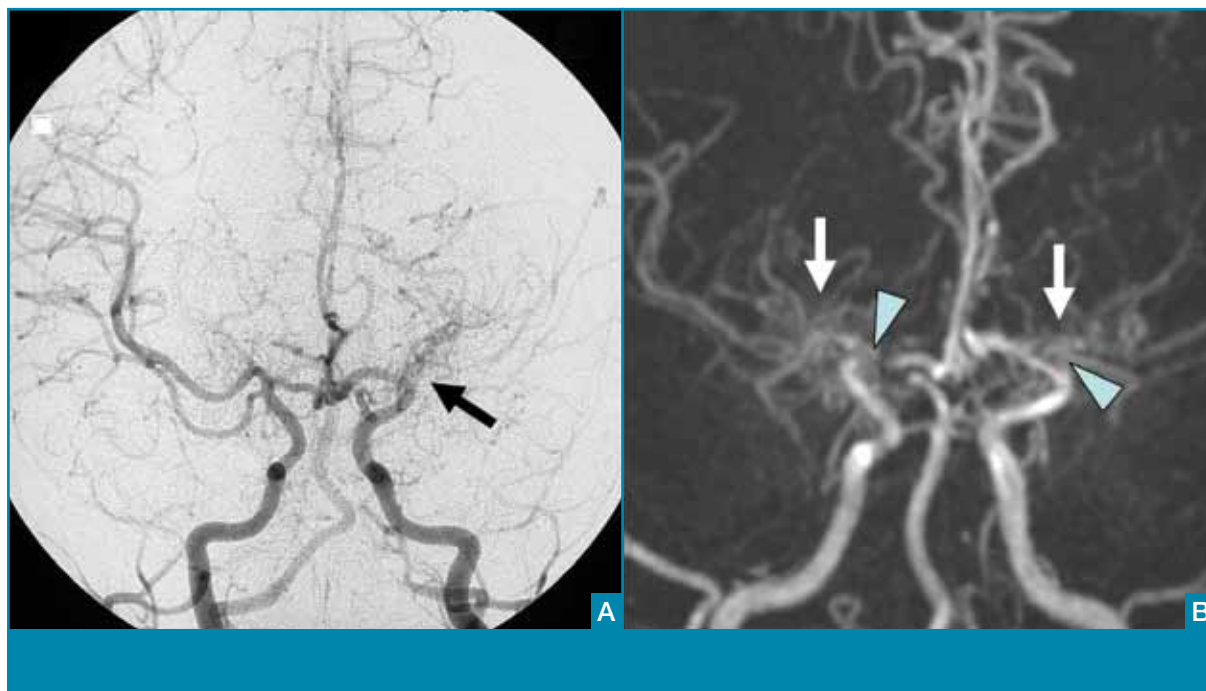
Figuur 4. Een 10 jaar oude jongen met bilaterale moyamoya. De MRI-opname (A) toont flowartefacten veroorzaakt door ontelbare abnormale, kleine, collaterale vaatjes in de basale kernen (pijl). Contrastangiografie (B) laat de MCA/ACA-occlusie zien met distale moyamoya-collateralen.

pagina 124). Primaire angiïtis van het centrale zenuwstelsel (PACNS) kan bij kinderen worden onderverdeeld in (middel)grotevatenvasculitis en kleinevatenvasculitis.³² De eerste vorm veroorzaakt acute unilaterale infarctering volgens een arteriële verdeling.³² Bij een aanzienlijk deel van deze kinderen blijkt het beloop van de ziekte niet-progressief, met een klinische en angiografische evolutie die identiek is aan die van TCA. Kleinevaten-PACNS kent echter een wezenlijk ander patroon dat pas recent bij kinderen is herkend binnen het spectrum van inflammatoire cerebrale aandoeningen.^{32,33} De presenterende symptomen bestaan uit systemische klachten, hoofdpijn, insulsten, ataxie, cognitieve defecten, gedragsstoornissen en focale uitval. Het begin is acuut of subacuut met progressie over weken tot maanden en een vaak multifasisch beloop. De MRI-opnamen tonen progressieve, multifocale witte- en grijzestoflaesies die kunnen aankleuren na gadolineum (zie *Figuur 6*, pagina 130) en zich niet houden aan de grote arteriële stroomgebieden. Contrastangiografie is bij deze kinderen niet afwijkend, omdat de ziekte vooral de kleine vaten treft. Om de diagnose 'PACNS' te stellen en om andere, hierop lijkende ziektebeelden als acute gedissemineerde encefalomyelitis (ADEM) uit te sluiten, moeten

een leptomeningeaal en een hersenbiopt worden genomen. Langdurige immunosuppressieve therapie, in combinatie met aspirine, kan tot een goede en blijvende klinische remissie leiden.^{32,33}

Cardiale en protrombotische oorzaken/risicofactoren

Tot 25% van de kinderen heeft een arterieel herseninfarct met een cardio-embolische oorzaak.² De infarctering treedt veelal op na invasieve procedures, zoals katheterisatie of chirurgie. Veel congenitale en verworven cardiale aandoeningen kunnen leiden tot een infarct (zie *Tabel 1*, pagina 124), maar de kinderen met complexe cyanotische hartziekten hebben het hoogste risico. Een definitieve diagnose 'cardio-embolische beroerte' vereist het uitsluiten van een arteriopathie, het vaststellen van een onderliggende cardiale aandoening, en het visualiseren van ofwel een intracardiale trombus met echocardiografie ofwel een embolische arteriële occlusie met vasculaire beeldvorming. De meeste kinderen voldoen echter niet aan al deze criteria. Bij tevoren gezonde kinderen met een arterieel infarct toont transthoracale echografie zelden een onverwachte cardiale verklaring (7%). De diagnostische meerwaarde van transoesofageale echocardiografie is bij kinderen gering.¹³



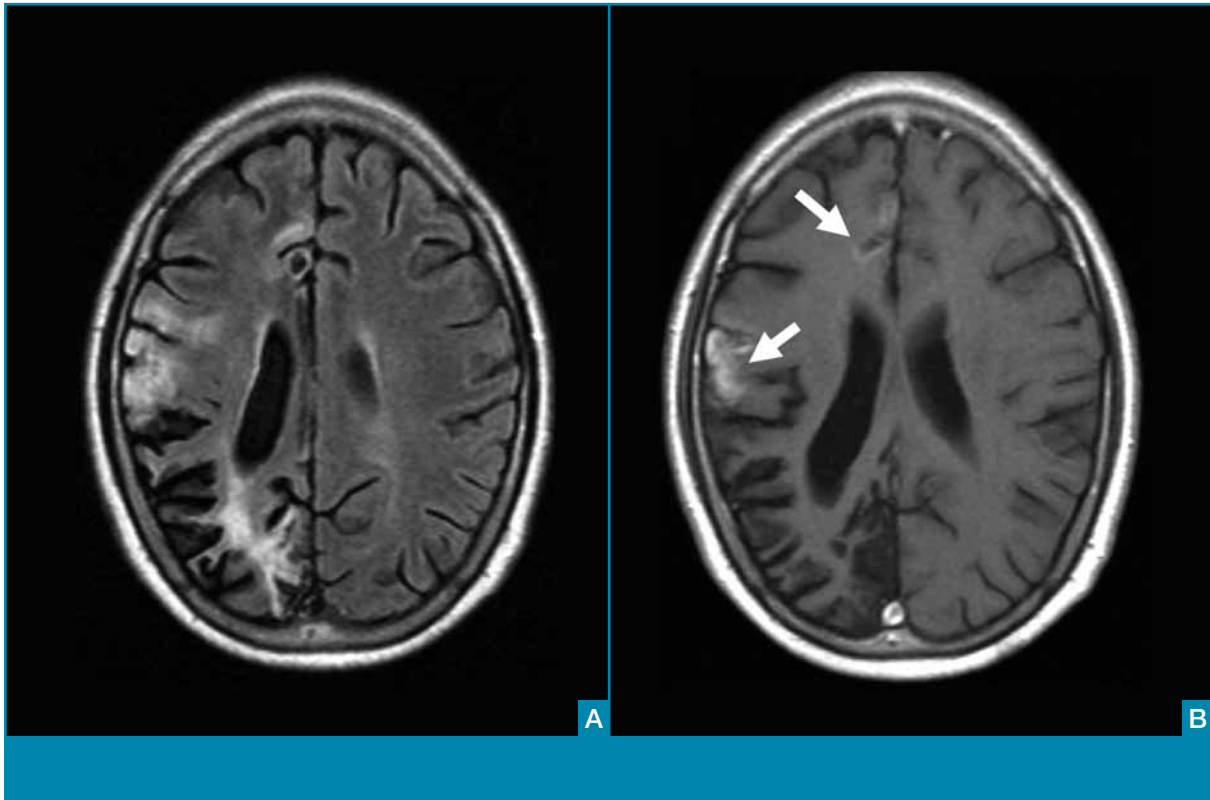
Figuur 5. Een 1 jaar oud meisje met het syndroom van Down presenteerde zich met focale aanvallen en een rechtszijdige hemiparese, veroorzaakt door een corticaal MCA-infarct ten gevolge van unilaterale moyamoya. Twee maanden na het infarct toonde contrastangiografie (A) een linkszijdige MCA-occlusie met moyamoya-vaatjes (pijl), terwijl contralateraal geen afwijkingen werden gezien. Twee jaar later had zij een asymptomatisch recidief infarct in het rechter corticale MCA-stroomgebied, met op de MRA-opname (B) aanwijzingen voor rechtszijdige ICA- en linkszijdige MCA-occlusie (pijlpunten) en abnormale moyamoya-collateralen (pijlen).

Aandoeningen waarbij de drempel tot het vormen van trombi is verlaagd, worden 'protrombotisch' genoemd. Het zijn genetische of verworven afwijkingen in endotheel, stollingsstelsel, fibrinolytisch systeem of trombocyten. Protrombotische aandoeningen worden als risicofactor gevonden bij 20% tot 50% van de kinderen met een arterieel infarct.³⁴ De exacte causale betekenis van veel van de in *Tabel 1* (pagina 124) genoemde protrombotische condities blijft onduidelijk. Abnormale protrombotische laboratoriumbevindingen hebben zelden een directe en enkelvoudige causale relatie met het optreden van het infarct. Bij negroïde kinderen is sikkelcelziekte bijvoorbeeld de belangrijkste oorzaak van beroerte. De incidentie van ischemische beroerte is bij deze patiënten meer dan 200 keer verhoogd.³ Veel vaker zijn protrombotische condities slechts additieve risicofactoren die, in de aanwezigheid van andere risicofactoren of uitlokkende gebeurtenissen (zoals een infectie of trauma), predisponeren tot het krijgen van een beroerte. De meeste van de in *Tabel 1* (pagina 124) genoemde aandoeningen zijn bekende risicofactoren voor veneuze trombose. Van meerdere van deze factoren

is echter ook aannemelijk gemaakt dat zij een matig verhoogd risico vormen op arteriële infarcten (bijvoorbeeld protrombine- en factor V Leiden-mutatie; proteïne C-, proteïne S- en antitrombine III-deficiëntie, lipoproteïne(a), verhoogd homocysteïnegehalte en MTHFR-mutatie).³⁴ Uit een prospectieve analyse van protrombotische afwijkingen bij 301 kinderen met een arterieel infarct bleken een verhoogd lipoproteïne(a)-gehalte en een familiale proteïne C-deficiëntie significant geassocieerd met het optreden van een recidief infarct.¹²

Prognose

In een Britse cohortstudie van 212 kinderen met een arterieel infarct werd bij 37% een klinische episode van recidiverende ischemie gerapporteerd (22% TIA, 16% infarct). Herhaaldelijke MRI-opnamen toonden bij 60 van de 179 kinderen (34%) een recidief infarct, hetgeen bij 20 kinderen asymptomatisch was (11%).³⁵ De vijfjaars cumulatieve kans op een recidief beroerte bedroeg 19% in een Amerikaanse studie onder kinderen met een arterieel infarct.²¹



Figuur 6. Een 15 jaar oude jongen met een PACNS (primaire angiitis van het centrale zenuwstelsel) die met een hersenbiopsie werd bewezen en de kleine vaatjes betrof. De T2-gewogen FLAIR-MRI-opname toont multipale laesies met een verhoogde signaalintensiteit en weefselverlies (A), terwijl de T1-gewogen MRI-opname na gadoliumtoediening verschillende actieve, aankleurende corticale laesies laat zien (B, pijlen).

De recidiefkans is afhankelijk van de onderliggende oorzaken en risicofactoren. Zo hebben kinderen met meer dan één aantoonbare risicofactor een recidiefkans van 42%, vergeleken met slechts 6% tot 8%, indien geen of maar één risicofactor aanwezig is.^{12,20} Bij kinderen met sikkelcelziekte loopt de recidiefkans op tot wel 50%.^{2,3} De kans op een recidief infarct of TIA varieert bij TCA en PVA tussen de 18% en 30%.^{22,25,26} De meeste recidieven treden dan op gedurende de eerste maanden na presentatie en in hetzelfde stroomgebied als de initiële beroerte. Een verhoogde recidiefkans is beschreven bij arteriopathische beroerte,^{12,21} progressieve vormen van arteriopathie^{22,24,35} en bij specifieke protrombotische risicofactoren.^{12,35} De mortaliteit van het arteriële infarct varieert bij kinderen van 2% tot 11%.³⁶ Meer dan 60% van de overlevenden heeft persisterende neurologische verschijnselen die in meer of mindere mate interfereren met activiteiten in hun dagelijkse leven.^{10,22,26,36} Tot een derde van de kinderen heeft speciaal onderwijs nodig.¹¹

Behandeling

Behalve voor de primaire preventie van een infarct bij sikkelcelziekte, ontbreken gerandomiseerde trials naar de behandeling en preventie van een arterieel herseninfarct bij kinderen. Zoals blijkt uit 2 eerder gepubliceerde richtlijnen,^{9,37} die grotendeels gebaseerd zijn op observationele cohortstudies en 'expert opinion', zijn er belangrijke gebieden waarover geen consensus bestaat.³⁸ Gezien de grote verschillen in etiologie tussen infarcten bij kinderen en volwassenen kunnen resultaten van studies bij volwassenen niet zonder meer worden geëxtrapoleerd naar de kinderteeltijd. Desalniettemin worden de meeste kinderen met een arterieel infarct tegenwoordig behandeld met trombocytenuitremmers of ontstolling. Over de optimale duur van secundair preventieve medicamenteuze behandeling is weinig bekend. Het lijkt verstandig om aspirine in ieder geval gedurende 3 tot 5 jaar te continueren, of langer indien er blijvende risicofactoren bestaan, zoals een niet-herstelde arteriopathie of een onderliggende cardiale of protrombotische aandoening.²

Tabel 3. Acute behandeling en secundaire preventie van arteriële herseninfarcten bij kinderen.^{2,9,37}

	Gepubliceerde richtlijnen ^{2,9,37}
Acute behandeling	
algemeen	<ul style="list-style-type: none"> - correctie van koorts en hypertensie, handhaving van normale oxygenatie, normaliseren van serumglucose, behandelen van dehydratie en anemie² - heparine of LMWH kunnen worden overwogen, tot 1 week na het debuut, wachtend op verdere etiologische evaluatie^{2,37} - alternatief: aspirine 3-5 mg/kg/dag^{2,9}
bewezen dissectie	<ul style="list-style-type: none"> - heparine of LMWH,^{2,37} 'overweeg ontstolling'⁹
sikkelcelziekte	<ul style="list-style-type: none"> - intraveneuze hydratatie,^{2,37} correctie van hypoxie en hypotensie² - wisseltransfusies om HbS te verlagen tot <30%^{2,9,37}
trombolyse	<ul style="list-style-type: none"> - niet aanbevolen buiten een wetenschappelijke trial^{2,9,37}
Primaire preventie	
sikkelcelziekte	<ul style="list-style-type: none"> - periodieke transfusies indien TCD abnormaal (gemiddelde snelheid ≥ 200 cm/s in ICA of MCA)²
Secundaire preventie	
algemeen	<ul style="list-style-type: none"> - aspirine 3-5 mg/kg/dag^{2,37} of 1-3 mg/kg/dag⁹
cardio-embolisch	<ul style="list-style-type: none"> - behandel hartfalen² - indien mogelijk chirurgische correctie van congenitale hartafwijking (geldt niet voor PFO)² - indien risico op recidief infarct: ontstolling^{9,37} starten met heparine of LMWH, daarna LMWH of orale ontstolling continueren gedurende ten minste 1 jaar of tot aan chirurgische correctie; bij hoog risico ontstolling levenslang continueren² - lage of onbekende recidiefkans (geldt niet voor PFO): ten minste 1 jaar aspirine²
dissectie	<ul style="list-style-type: none"> - LMWH of orale ontstolling gedurende 3-6 maanden^{2,9,37} of tot gedocumenteerde genezing van vaatwandafwijkingen⁹ - bij recidiverende symptomen minstens 6 maanden doorgaan met ontstolling² - plaatjesremmers doorgeven na 6 maanden² - bij recidiverende symptomen ondanks medicatie chirurgie overwegen² - ontstolling wordt niet aanbevolen voor intracraniale dissectie met SAB²
moyamoya	<ul style="list-style-type: none"> - verwijz naar centrum met expertise in chirurgische neovascularisatie⁹ - bij progressieve symptomen of bewijs van inadequate doorbloeding of cerebrale perfusiereserve: chirurgische revascularisatie (bij voorkeur indirecte chirurgie bij jonge kinderen en directe bypass-chirurgie bij oudere kinderen)²
sikkelcelziekte	<ul style="list-style-type: none"> - regelmatige transfusies^{2,9,37} samen met maatregelen om ijzerstapeling te voorkomen² - overweeg hydroxyurea als langetermijntransfusies niet gecontinueerd kunnen worden^{2,9} - overweeg beenmergtransplantatie²
modificatie van risicofactoren	<ul style="list-style-type: none"> - ziekte van Fabry: alpha-galactosidasesubstitutie² - maatregelen om een verhoogd homocysteïne te corrigeren² - behandel onderliggende risicofactoren² - zoek naar en behandel ijzerdeficiëntie² - zoek een alternatief voor orale anticonceptie na het infarct² - geef adviezen over dieet, sport en roken²
<p>HbS=sikkelhemoglobine; ICA=arteria carotis interna; LMWH=laagmoleculair-gewicht-heparinederivaten; MCA=arteria cerebri media; PFO=patent foramen ovale; SAB=subarachnoidale bloeding; TCD= transcraniale dopplerechografie.</p>	

Heel recent heeft de American Heart Association aanbevelingen met bewijsklassen geformuleerd voor de diagnostiek en behandeling van beroerte bij kinderen.² In *Tabel 3* worden de 3 gepubliceerde richtlijnen en

aanbevelingen voor de acute therapie en secundaire preventie van arteriële infarcten bij kinderen samengevat, opgesplitst naar etiologische subtypes.^{2,9,37} Vooralnog wordt trombolyse niet aanbevolen bij

Aanwijzingen voor de praktijk

1. Bij elk kind met een arterieel infarct dient onderzoek te worden verricht naar de 3 belangrijkste groepen oorzaken en risicofactoren, namelijk vasculaire beeldvorming (magnetische resonantie angiografie; MRA) van de hals en de cirkel van Willis (arteriopathieën), echocardiografie (cardio-embolische oorzaken) en laboratoriumonderzoek (protrombotische risicofactoren).
2. Veel kinderen met een infarct hebben een arteriopathie die meestal unilateraal, intracranieel en niet-progressief is. Transiënte cerebrale arteriopathie (TCA) en postvaricella-arteriopathie (PVA) zijn de meest frequente oorzaken van arteriopathische beroerte bij kinderen.
3. Als de MRA in de acute fase een arteriopathie aantoont, moet deze in ieder geval na 6 maanden worden herhaald om progressieve (moyamoya, vasculitis) van niet-progressieve vormen (TCA, PVA, dissectie) te onderscheiden.
4. De recidiefkans na een arterieel infarct is bij kinderen aanzienlijk en neemt af met het verstrijken van de tijd. De meeste kinderen hebben neurologische restverschijnselen.
5. Er is geen bewijs voor, noch consensus over de acute behandeling en secundaire preventie van arteriële infarcten bij kinderen. Gepubliceerde aanbevelingen staan samengevat in **Tabel 3**.

kinderen nu de veiligheid en effectiviteit nog niet is aangetoond. Het lange tijdsinterval tot het eerste contact met een arts,⁵ de hoge frequentie van diagnostische fouten,⁷ het vaak niet-acute debuut van de symptomen¹⁵ en de diversiteit aan onderliggende oorzaken beperken de toepasbaarheid van trombolysen in deze leeftijdsgroep. Omdat arteriële inflammatie waarschijnlijk een belangrijke pathofysiologische rol speelt bij veel kinderen met een intracraniele arteriopathie (TCA/PVA), zullen toekomstige behandelstudies zich moeten richten op anti-inflammatoire (bijvoorbeeld kortdurende steroïden) en antivirale medicatie bij deze specifieke groep kinderen met een infarct.^{22,36,38}

Conclusie

De inzichten in de etiologie van het arteriële herseninfarct op de kinderleeftijd zijn het afgelopen decennium drastisch veranderd. Met de ontwikkeling van niet-invasieve angiografietechnieken is longitudinale evaluatie van vasculaire afwijkingen mogelijk geworden. Inmiddels is duidelijk dat de meerderheid van de kinderen met een infarct lijdt aan een onderliggende arteriopathie. Transiënte vormen van intracraniele voorstecirculatiearteriopathieën zijn bij meer dan 30%

van de voorheen gezonde kinderen de oorzaak van het herseninfarct. Helaas is nog weinig bekend over de therapeutische en preventieve maatregelen die bij deze specifieke groep kinderen zouden kunnen leiden tot een betere prognose en een lagere recidiefkans.

Dit artikel is een aangepaste en vertaalde versie van het artikel 'Arterial ischaemic stroke in children', dat binnenkort in European Neurological Review, zal verschijnen (2009, Volume 3, in press, met toestemming van de uitgever). Delen van de tekst werden eerder opgenomen in de syllabus van de Biemond Cursus Kinderneurologie in 2007.

Referenties

1. Amlie-Lefond C, Sébire G, Fullerton HJ. Recent developments in childhood arterial ischaemic stroke. *Lancet Neurol* 2008;7:425-35.
2. Roach ES, Golomb MR, Adams R, Biller J, Daniels S, DeVeber G, et al. Management of stroke in infants and children. A scientific statement from a special writing group of the American Heart Association Stroke Council and the Council on Cardiovascular Disease in the Young. *Stroke* 2008;39:2644-91.
3. Lynch JK, Hirtz DG, DeVeber G, Nelson KB. Report of the National Institute of Neurological Disorders and Stroke workshop on perinatal and childhood stroke. *Stroke* 2002;109:116-23.
4. DeVeber G, Andrew M, Adams C, Bjornson B, Booth F, Buckley DJ, et al. Cerebral sinovenous thrombosis. *N Engl J Med* 2001;345:417-23.

5. Gabis LV, Yangala R, Lenn NJ. Time lag to diagnosis of stroke in children. *Pediatrics* 2002;110:924-8.
6. Meyer-Heim AD, Boltshauser E. Spontaneous intracranial hemorrhage in children: aetiology, presentation and outcome. *Brain Dev* 2003;25:416-21.
7. Braun KP, Kappelle LJ, Kirkham FJ, DeVeber G. Diagnostic pitfalls in paediatric ischemic stroke. *Dev Med Child Neurol* 2006;48:985-90.
8. Shellhaas RA, Smith SE, O'Tool E, Licht DJ, Ichord RN. Mimics of childhood stroke; characteristics of a prospective cohort. *Pediatrics* 2006;118:704-9.
9. Paediatric Stroke Working Group. Stroke in childhood: clinical guidelines for diagnosis, management and rehabilitation. November 2004. Te raadplegen op: <http://www.roplondon.ac.uk/pubs/books/childstroke/> (bekeken op 18 mei 2009).
10. DeVeber GA, MacGregor D, Curtis R, Mayank S. Neurologic outcome in survivors of childhood arterial ischemic stroke and sinovenous thrombosis. *J Child Neurol* 2000;15:316-24.
11. Delsing BJ, Catsman-Berrevoets CE, Appel IM. Early prognostic indicators of outcome in ischemic childhood stroke. *Pediatr Neurol* 2001;24:283-9.
12. Straeter S, Becker S, Von Eckardstein A, Heinecke A, Gutsche S, Junker R, et al. Prospective assessment of risk factors for recurrent stroke during childhood – a 5-year follow-up study. *Lancet* 2002;360:1540-5.
13. Ganesan V, Prengler M, McShane MA, Wade AM, Kirkham FJ. Investigation of risk factors in children with arterial ischemic stroke. *Ann Neurol* 2003;53:167-73.
14. Zimmer JA, Garg BP, Williams LS, Golomb MR. Age-related variation in presenting signs of childhood arterial ischemic stroke. *Pediatr Neurol* 2007;37:171-5.
15. Braun KP, Rafay MF, Uiterwaal CS, Pontigon AM, DeVeber G. Mode of onset predicts etiological diagnosis of arterial ischemic stroke in children. *Stroke* 2007;38:298-302.
16. DeVeber G. Risk factors for childhood stroke: little folks have different strokes! *Ann Neurol* 2003;53:149-50.
17. Adams HP Jr, Bendixen BH, Kappelle LJ, Biller J, Love BB, Gordon DL, et al. Classification of subtype of acute ischaemic stroke. Definitions for use in a multicenter trial. TOAST. Trial of Org 10172 in acute stroke treatment. *Stroke* 1993;24:35-41.
18. Williams LS, Garg BP, Cohen M, Fleck JD, Biller J. Subtypes of ischemic stroke in children and young adults. *Neurology* 1997;49:1541-5.
19. Wraige E, Hajat C, Jan W, Pohl KR, Wolfe CD, Ganesan V. Ischaemic stroke subtypes in children and adults. *Dev Med Child Neurol* 2003;45:229-32.
20. Lanthier S, Camant L, David M, Larbrisseau A, DeVeber G. Stroke in children: the coexistence of multiple risk factors predicts poor outcome. *Neurology* 2000;54:371-8.
21. Fullerton HJ, Wu YW, Sydney S, Johnston SC. Risk of recurrent childhood arterial ischemic stroke in a population-based cohort: the importance of cerebrovascular imaging. *Pediatrics* 2007;119:495-501.
22. Braun KP, Bulder MM, Chabrier S, Kirkham FJ, Uiterwaal CS, Tardieu M, Sébire G. The course and outcome of unilateral intracranial arteriopathy in 79 children with ischaemic stroke. *Brain* 2009;132:544-57.
23. Sebire G, Fullerton H, Riou E, DeVeber G. Toward the definition of cerebral arteriopathies of childhood. *Curr Opin Pediatr* 2004;16:617-22.
24. Danchavijitr N, Cox TC, Saunders DE, Ganesan V. Evolution of cerebral arteriopathies in childhood arterial ischemic stroke. *Ann Neurol* 2006;59:620-6.
25. Chabrier S, Rodesch G, Lasjaunias P, Tardieu M, Landrieu P, Sebire G. Transient cerebral arteriopathy: a disorder recognized by serial angiograms in children with stroke. *J Child Neurol* 1998;13:27-32.
26. Lanthier S, Armstrong D, Domi T, DeVeber G. Post-varicella arteriopathy of childhood. Natural history of vascular stenosis. *Neurology* 2005;64:660-3.
27. Ganesan V, Chong WK, Cox TC, Chawda SJ, Prengler M, Kirkham FJ. Posterior circulation stroke in childhood: risk factors and recurrence. *Neurology* 2002;59:1552-6.
28. Fullerton HJ, Johnston SC, Smith WS. Arterial dissection and stroke in children. *Neurology* 2001;57:1155-60.
29. Smith ER, Scott RM. Progression of disease in unilateral moyamoya syndrome. *Neurosurg Focus* 2008;24:E17.
30. Khan N, Schuknecht B, Bolthausen E, Capone A, Buck A, Imhof HG, et al. Moyamoya disease and Moyamoya syndrome: experience in Europe; choice of revascularisation procedures. *Acta Neurochir (Wien)* 2003;145:1061-71.
31. Fung LW, Thompson D, Ganesan V. Revascularisation surgery for paediatric moyamoya: a review of the literature. *Childs Nerv Syst* 2005;21:358-64.
32. Elbers J, Benseler SM. Central nervous system vasculitis in children. *Curr Opin Rheumatol* 2008;20:47-54.
33. Benseler SM, DeVeber G, Hawkins C, Schneider R, Tyrrell PN, Aviv RI, et al. Angiography-negative primary central nervous system vasculitis in children. A newly recognized inflammatory central nervous system disease. *Arthritis Rheum* 2005;52:2159-67.
34. Barnes C, DeVeber G. Prothrombotic abnormalities in childhood ischaemic stroke. *Thromb Res* 2006;118:67-74.
35. Ganesan V, Prengler M, Wade A, Kirkham FJ. Clinical and radiological recurrence after childhood arterial ischemic stroke. *Circulation* 2006;114:2170-7.
36. Bernard TJ, Goldenberg NA, Armstrong-Wells J, Amlic-Lefond C, Fullerton HJ. Treatment of childhood arterial ischemic stroke. *Ann Neurol* 2008;63:679-96.
37. Monagle P, Chan A, Massicotte P, Chalmers E, Michelson AD. Antithrombotic therapy in children: the seventh ACCP conference on antithrombotic and thrombolytic therapy. *Chest* 2004;126:645-87.
38. DeVeber G. In pursuit of evidence-based treatments for paediatric stroke: the UK and Chest guidelines. *Lancet Neurol* 2005;4:432-6.